

Samenspel tussen genetische factoren en trauma in depressie

Professor Eske Derks

Head of the Translational Neurogenomics Laboratory

QIMR Berghofer, Brisbane, Australië

8 februari, Symposium “GEZleN, gezinsgericht werken aan mentale gezondheid”

Ter gelegenheid van de oratie van Professor Christel Middeldorp



Trauma op grote schaal: De gestolen generaties

- Tussen 1910 and 1970 werden 1 op de 3 Aboriginal/Torres Strait Island kinderen weggehaald bij hun ouders
- Dit leidde tot het verbreken van familiebanden, spirituele connecties en culturele gewoontes
- Survivors, hebben een slechtere fysieke en mentale gezondheid en een 3 keer verhoogde kans op het hebben van een strafblad



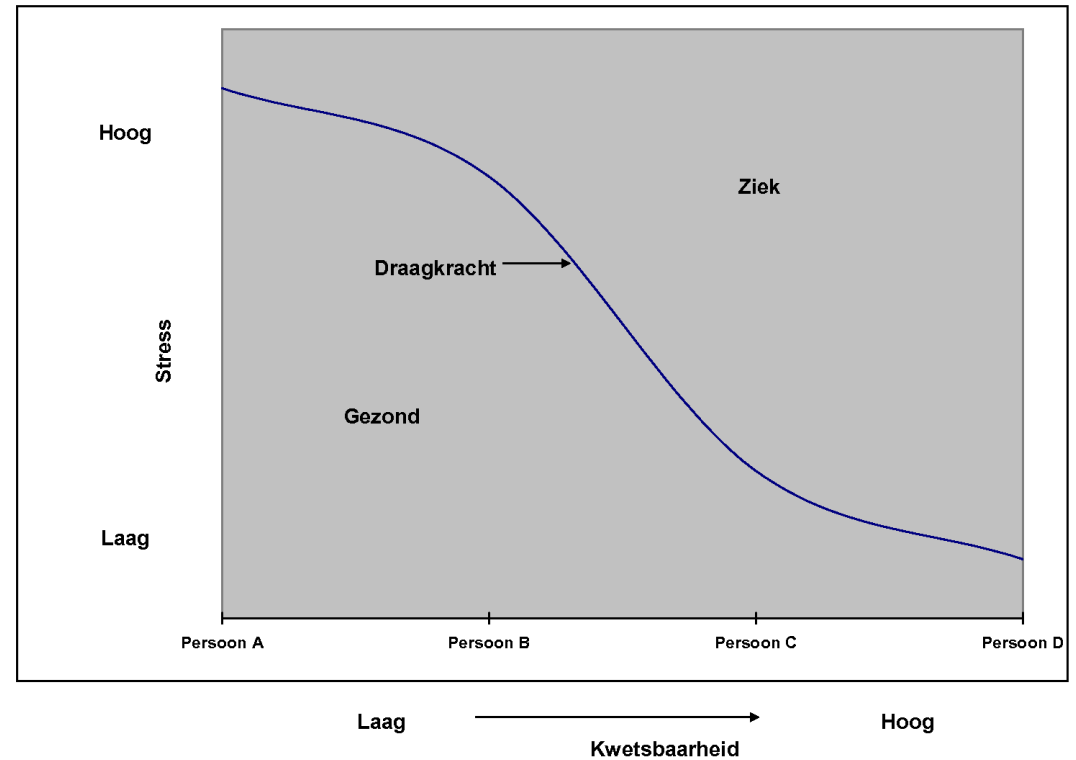
Presentatie in context: GEZieN, gezinsgericht werken aan mentale gezondheid

- Trauma en depressie beïnvloeden niet alleen het individu, maar het hele gezin
- Trauma van ouders verhoogt de kans op gedragsproblemen bij kinderen”
- Zowel genetische kwetsbaarheid als gedrag/stress wordt doorgegeven van ouders op kinderen
- Genetisch onderzoek helpt bij het ontrafelen van causaliteit



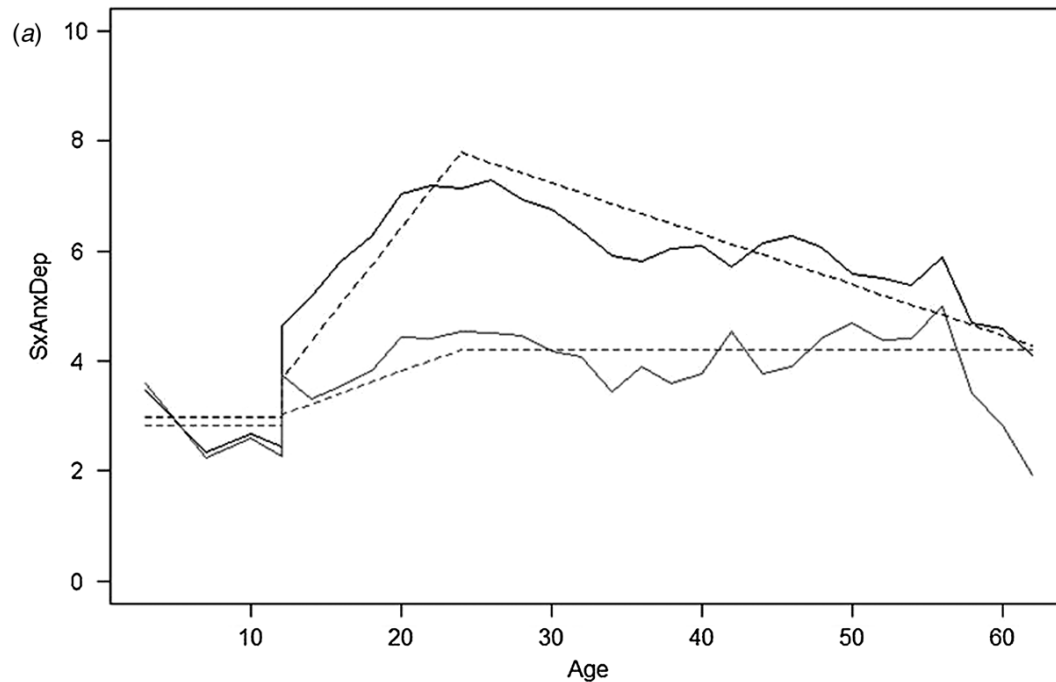
Overzicht presentatie

- Wat is de invloed van genetische factoren op depressie? En op het risico van trauma?
- Wat is de invloed van trauma op depressie?
- Wat is het samenspel tussen genen en trauma in depressie?



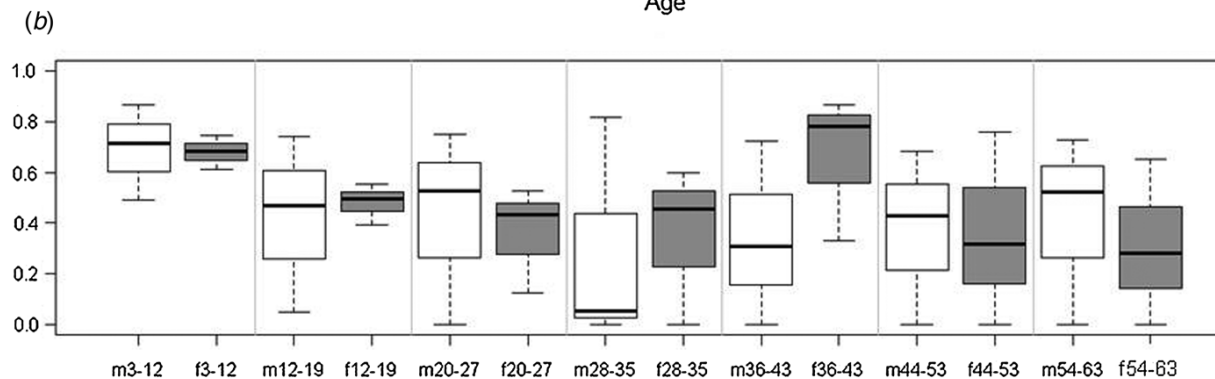
Het Kwetsbaarheid-Stress Model voor
mentale gezondheid

De erfelijkheid van depressie – een longitudinale studie met tweelingen



Erfelijkheid:

- 60-70% in de kindertijd
- 40-50% in volwassenen



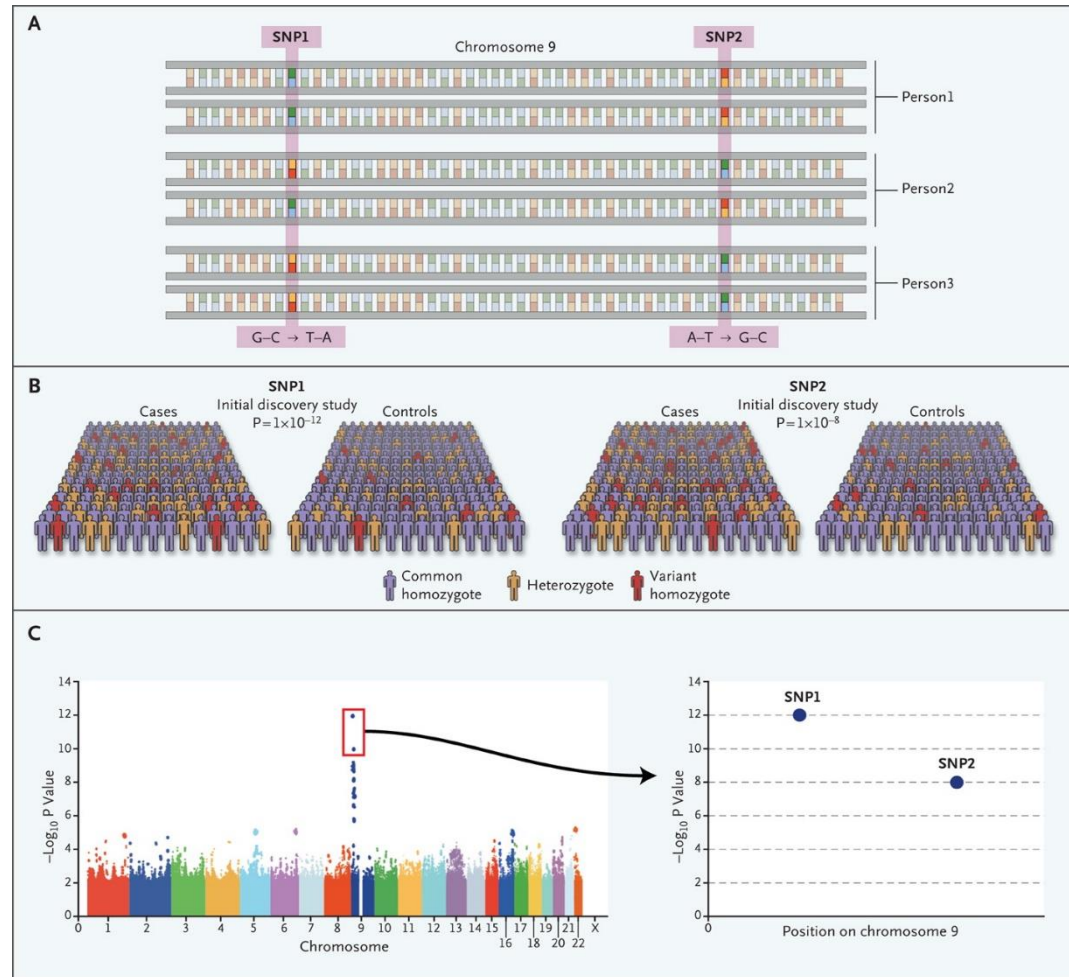
Psychological Medicine (2015), 45, 1039–1049. © Cambridge University Press 2014
doi:10.1017/S003329171400213X

ORIGINAL ARTICLE

Stability in symptoms of anxiety and depression as a function of genotype and environment: a longitudinal twin study from ages 3 to 63 years

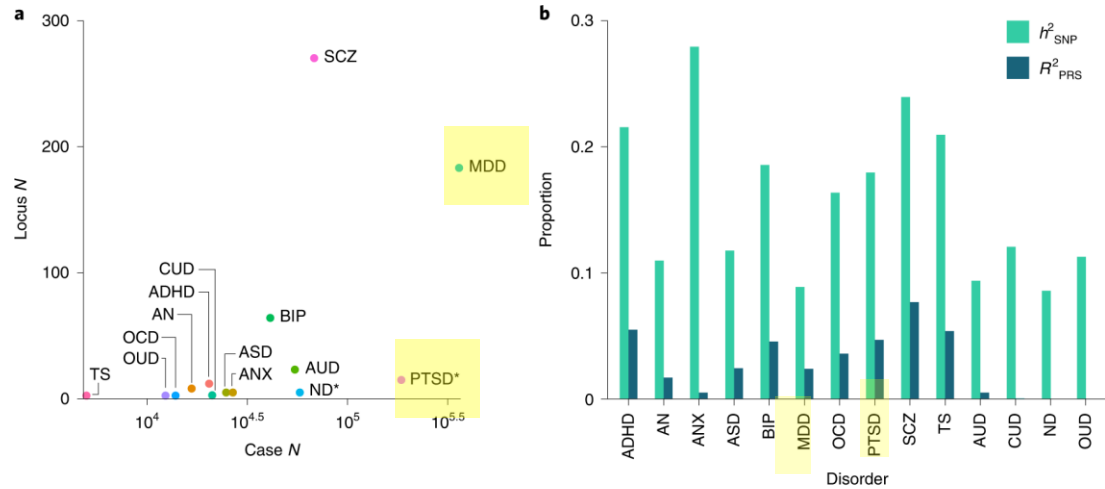
M. G. Nivard^{1,2*}, C. V. Dolan^{1,3}, K. S. Kendler⁴, K.-J. Kan¹, G. Willemsen^{1,5},
C. E. M. van Beijsterveldt^{1,5}, R. J. L. Lindauer⁷, J. H. D. A. van Beek^{1,5}, L. M. Geels^{1,5},
M. Bartels^{1,5}, C. M. Middeldorp^{1,2,7†} and D. I. Boomsma^{1,2,4†}

De identificatie van genetische risicofactoren met Genoomwijde Associatie Studies

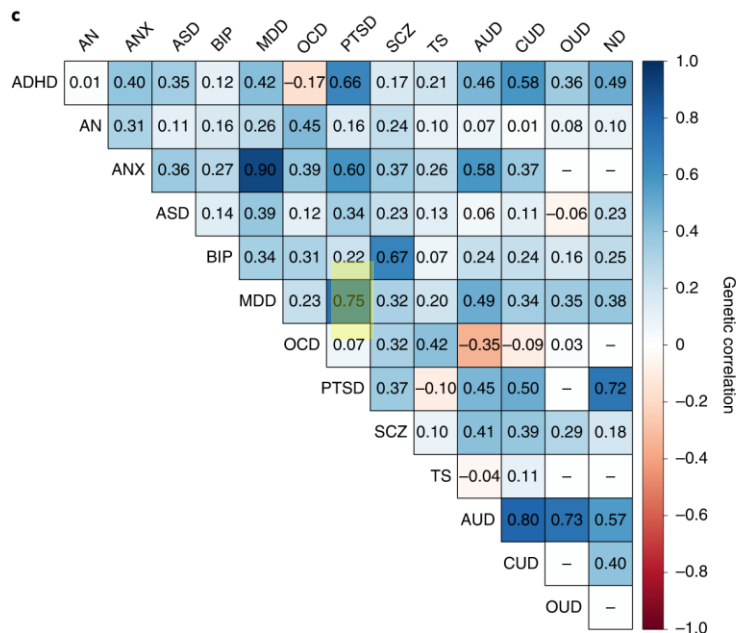


Vergelijk de frequentie van genetische varianten tussen patiënten en gezonde controles

Resultaten van Genoomwijde Associatie Studies



- Major Depressive Disorder: 183 genetische associaties; SNP- $h^2=0.089$
- PTSD: 15 genetische associaties (inmiddels 95); SNP- $h^2=0.180$
- Genetische correlatie tussen MDD en PTSD: $r_g=0.75$ (sterke genetische overlap)



De invloed van genetische factoren op kindermishandeling en PTSD

- Counter-intuïtief?
- Genetische risicofactoren: Beïnvloeden het risico op het meemaken van een traumatische gebeurtenis en op de verwerking ervan
- Note: dit impliceert NIET een verschuiving van verantwoordelijkheid

Relatie tussen Genen en trauma: mogelijke mechanismen

- **Passieve Gen-Omgevings correlatie**

De genen van de ouders worden doorgegeven aan het kind en beïnvloeden tevens de omgeving van het kind (bv via consumptie van alcohol)

- **Reactieve Gen-Omgevings correlatie**

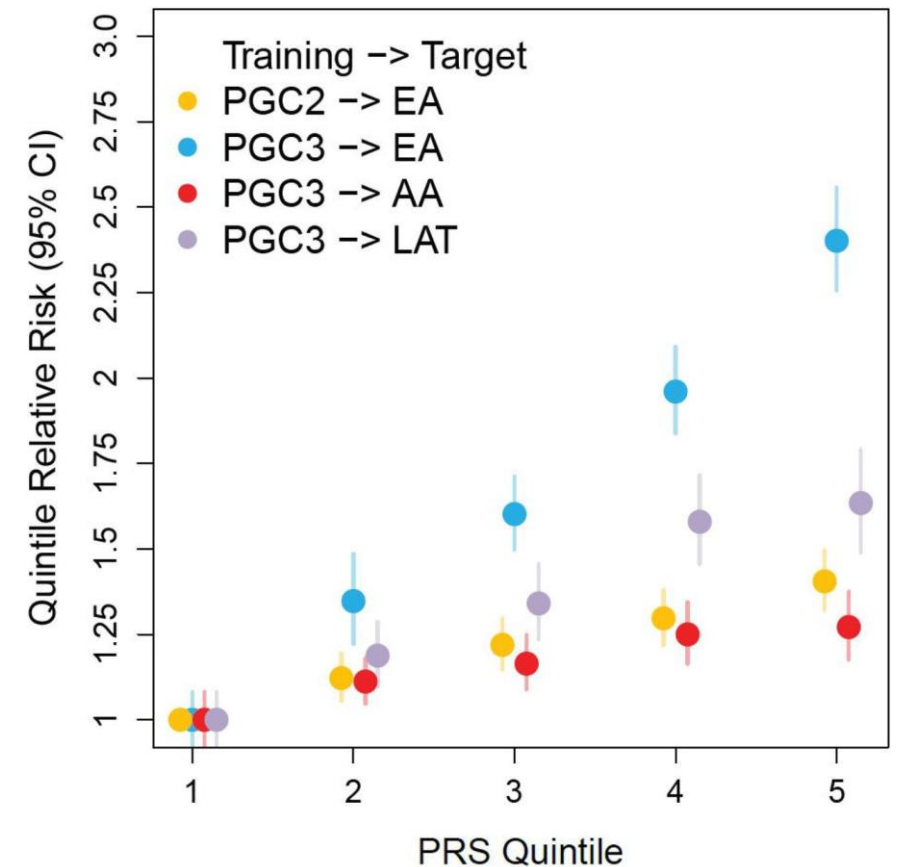
De genen van het kind beïnvloeden het gedrag van het kind en dit gedrag leidt tot een bepaalde reactie van ouders (bv via autisme of ADHD)

- **Actieve Gen-Omgevings correlatie**

De genen van een individu beïnvloeden het gedrag van dit individu en ook de blootstelling aan trauma (bv via risicovol gedrag)

Genetica van PTSD – key findings

- De erfelijkheid van PTSD is ongeveer 30-50% (Smoller, Neuropsychopharmacology volume 41, 2016)
- De grootste genetische studie van PTSD (Nievergelt et al., MedrXiv) includeerde 1,307,247 individuen (~ 150K PTSD)
 - 95 loci/regio's geassocieerd met PTSD;
415 genen
 - genetische varianten verklaren 5.3% van de totale fenotypische variantie
 - Individuen met genetische risicoscores in de top 20% hadden een 2.4x verhoogd risico op PTSD



Genetica van kindermishandeling – key findings

- De retrospectieve rapportage van kindermishandeling: erfelijkheid ~ 6%
- GWAS van kindermishandeling (N=185,414)
 - 14 genetische loci/regio's geassocieerd met kindermishandeling
 - Sterke genetische overlap tussen verschillende vormen van mishandeling (bv emotionele verwaarlozing en lichamelijke mishandeling)
 - Resultaten suggereren een causale invloed van kindermishandeling op depressie
 - Sterkere aanwijzingen voor de invloed van actieve / reactieve gen-omgevings correlatie dan passieve gen-omgevings correlatie (?)

Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach

Varun Warriar, Alex SF Kwong, Mannan Luo*, Shareefa Dalvie, Jazz Croft, Hannah M Sallis, Jessie Baldwin, Marcus R Munafò, Caroline M Nievergelt, Andrew J Grant, Stephen Burgess, Tyler M Moore, Ran Barzilay, Andrew McIntosh, Marinus H van IJzendoorn, Charlotte A M Cecil*

Physical neglect: 6	0.66	0.67	0.38	0.59	0.50	
Sexual abuse: 5	0.62	0.71	0.68	0.24		0.50
Emotional neglect: 4	0.91	0.82	1.00		0.24	0.59
Emotional abuse: 3	0.98	1.00		1.00	0.68	0.38
Physical abuse: 2	1.00		1.00	0.82	0.71	0.67
Childhood maltreatment: 1		1.00	0.98	0.91	0.62	0.66
	1	2	3	4	5	6

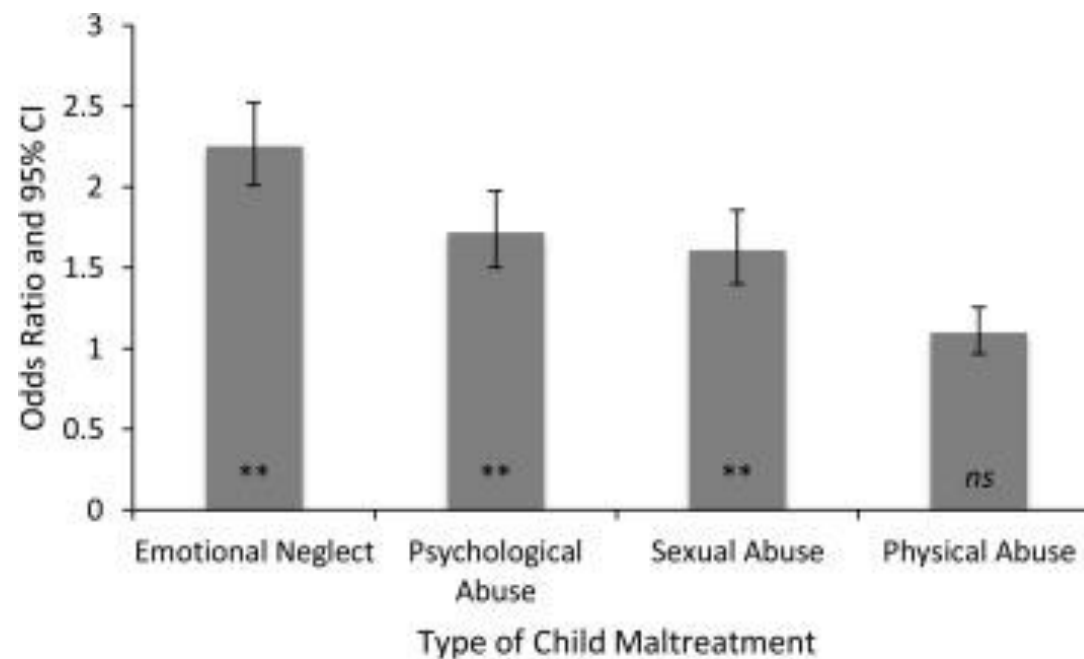
Figuur: Genetische correlaties tussen verschillende vormen van kindermishandeling

Samenvatting: De invloed van genetische factoren op depressie en trauma

- Erfelijke factoren hebben een sterke invloed op depressie, trauma, en kindermishandeling (~30 – 50%)
- Er is een sterke genetische overlap tussen depressie en PTSD ($r_g=0.75$)
- Genetische studies suggereren een causale invloed van jeugdtrauma op depressie

De invloed van trauma op depressie

- Zeer consistente bevinding: sterkste associatie tussen emotional neglect en depressie
- Slechts kleine verschillen tussen 5 verschillende etnische groepen in Amsterdam
- Wat is de rol van recall bias? Associaties zijn gebaseerd op retrospectieve rapportage van jeugdtrauma



Research article

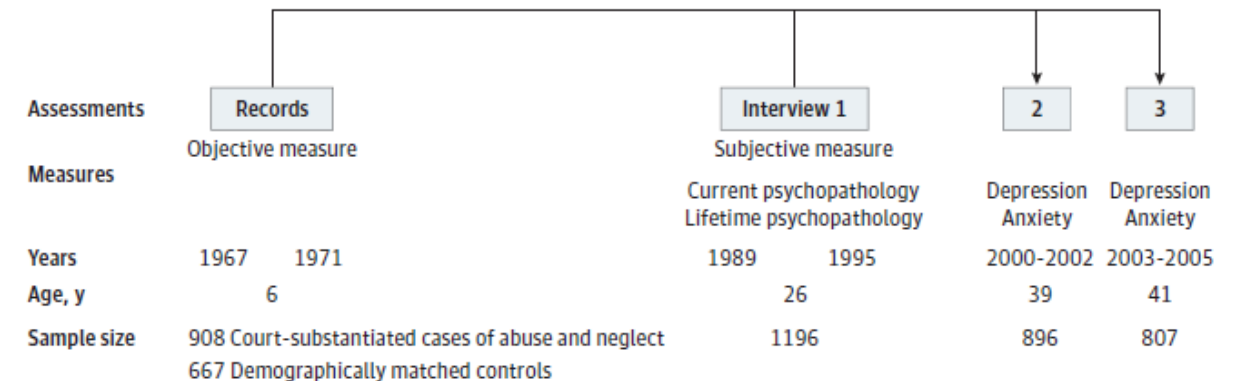
Ethnic and sex differences in the association of child maltreatment and depressed mood. The HELIUS study

Angela K. Sunley^{a,c}, Anja Lok^b, Melanie J. White^c, Marieke B. Snijder^{d,e}, Mirjam van Zuiden^b, Jasper B. Zantvoord^b, Eske M. Derks^{a,*}

Objectieve vs retrospectieve metingen trauma

- Cohort studie (Danese et al, JAMA Psych)
- 908 slachtoffers (rechtbank); 667 matched controls
- 4 metingen: baseline (6 jaar) en 3 follow ups (26, 39 en 41 jaar)
- Rapportage trauma 0 tot 12 jaar
- De overlap tussen objectieve en retrospectieve rapportage van trauma is zeer laag (Cohen κ , 0.25)

Figure. Study Design



JAMA Psychiatry | [Original Investigation](#)

Associations Between Objective and Subjective Experiences of Childhood Maltreatment and the Course of Emotional Disorders in Adulthood

Andrea Danese, MD, PhD; Cathy Spatz Widom, PhD

Objectieve vs retrospectieve metingen: De relatie met angst en depressie

- Hoogste prevalentie van angst en depressie in de groep “objectief en retrospectief”
- Sterkere associaties in de “retrospectieve” groep dan in de “objectieve” groep
- Rol van psychische klachten ten tijde van interview
- Subjectieve rapportage is een goede klinische voorspeller van chronische psychische klachten

Table 1. Relative Associations of Subjective and Objective Measures of Childhood Maltreatment With the Number of Depression and Anxiety Episodes

		Measure, IRR (95% CI)			
		None (n = 262)	Objective only (n = 173)	Objective plus subjective (n = 492)	Subjective only (n = 252)
Child maltreatment					
Depression	Baseline		1.37 (0.89-2.11)	2.28 (1.65-3.15)	1.49 (1.02-2.18)
Anxiety	Baseline		1.40 (0.84-2.31)	2.30 (1.54-3.42)	1.58 (0.99-2.52)
Child physical abuse					
Depression	Baseline		0.52 (0.12-2.27)	1.76 (1.21-2.57)	1.61 (1.28-2.03)
Anxiety	Baseline		0.37 (0.05-2.63)	1.43 (0.90-2.25)	1.57 (1.21-2.03)
Child sexual abuse					
Depression	Baseline		2.00 (1.14-3.50)	1.89 (1.18-3.02)	1.73 (1.34-2.22)
Anxiety	Baseline		1.08 (0.47-2.47)	2.48 (1.60-3.86)	2.09 (1.59-2.75)
Child neglect					
Depression	Baseline		1.29 (0.96-1.73)	1.71 (1.32-2.20)	1.42 (1.02-1.99)
Anxiety	Baseline		1.33 (0.96-1.85)	1.92 (1.41-2.60)	1.61 (1.05-2.47)
Child maltreatment, adjusted for current psychopathology					
Depression	Baseline		1.24 (0.77-2.01)	2.04 (1.35-3.08)	1.38 (0.88-2.15)
Anxiety	Baseline		1.32 (0.80-2.17)	2.19 (1.46-3.28)	1.55 (0.98-2.44)
Child maltreatment, adjusted for lifetime psychopathology					
Depression	Baseline		1.33 (0.91-1.97)	1.93 (1.39-2.69)	1.34 (0.90-2.00)
Anxiety	Baseline		1.32 (0.81-2.15)	2.19 (1.46-3.29)	1.54 (0.98-2.45)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio.

De impact van stressful life events: causale relaties in een longitudinale tweelingen studie

- Sterke associatie tussen stressful life events en de onset van een depressieve episode
- Ongeveer 2/3 van de associatie is causaal, het overige gedeelte is gerelateerd aan de genetische predispositie voor depressie (reverse causation)

Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression

Kenneth S. Kendler, M.D., Laura M. Karkowski, Ph.D., and Carol A. Prescott, Ph.D.

TABLE 1. Odds Ratios for the Onset of DSM-III-R Major Depression in 1,898 Female Twins in the Month of, and 1–3 Months After, Stressful Life Events Rated as Probably or Definitely Independent of Respondent Behavior

Life Event	Odds Ratio for Onset of Major Depression ^a			
	In Month of Event	1 Month After Event	2 Months After Event	3 Months After Event
Personal				
Assault	25.36***	4.31	— ^b	— ^b
Divorce/separation	5.22	— ^b	— ^b	— ^b
Financial problems	5.85***	2.75	4.31**	2.36
Serious housing problems	7.24***	2.71	1.25	1.26
Serious illness or injury	3.10**	0.70	0.76	0.43
Job loss	3.95*	— ^b	— ^b	— ^b
Legal problems	3.81	— ^b	4.55	10.81**
Loss of confidant	3.17*	1.05	3.19*	1.28
Serious marital problems	8.39*	14.26***	— ^b	4.29
Being robbed	2.74	1.40	1.42	5.01**
Serious work problems	2.44	1.82	1.87	2.74
In subject's social network				
Serious trouble getting along with an individual	5.04***	2.46	1.79	2.23
Serious personal crisis	2.32***	0.65	0.78	0.74
Death	6.29***	0.81	0.86	1.00
Serious illness	2.50***	1.12	0.98	0.43

^a Odds ratios are calculated from logistic regression of person-months (N=24,648), and their significance is determined by Wald chi-square test (df=1).

^b Not estimable because of small cell sizes.

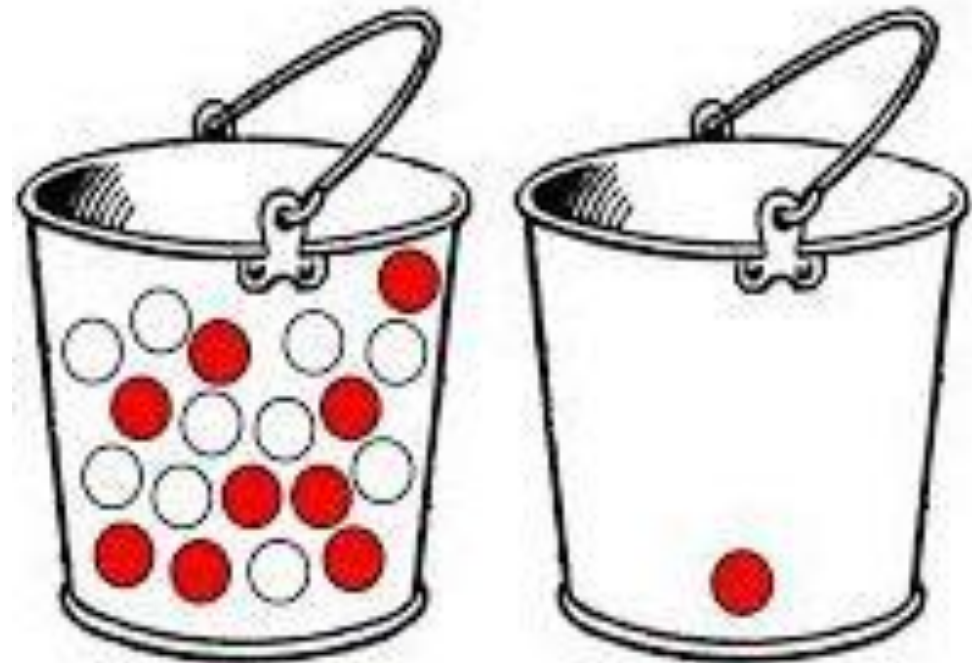
* p<0.05. **p<0.01. ***p<0.001.

Samenvatting: De invloed van trauma op depressie

- Er is een grote discrepantie tussen objectieve en retrospectieve maten van kindermishandeling
- De prevalentie van angst en depressie is het hoogste in de groep met zowel objectieve als retrospectieve rapportage van trauma
- De associatie tussen subjectieve rapportage en longitudinale psychische klachten, worden deels verklaard door psychische klachten ten tijden van baseline interview

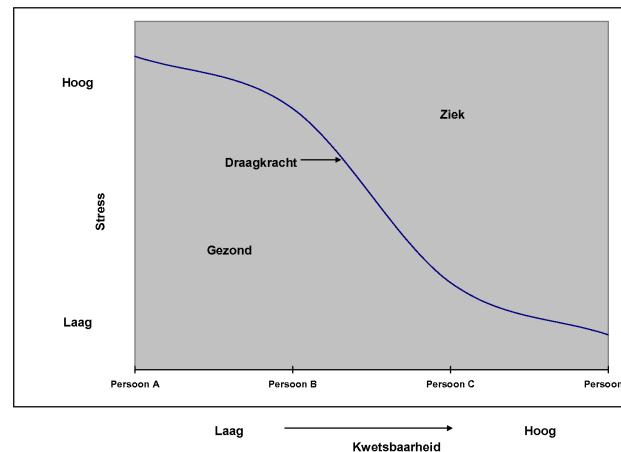
Samenspel tussen genen en trauma in depressie

Gen x Omgeving
Interactie

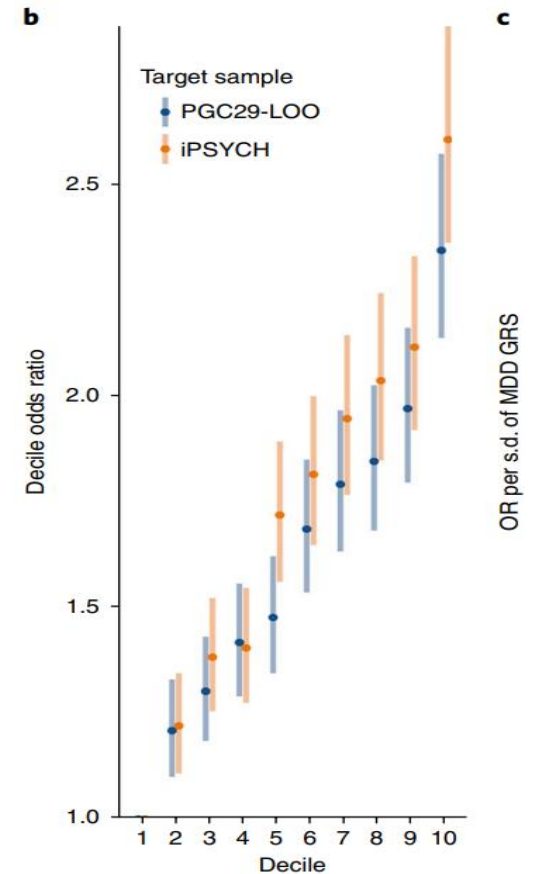


Het kwetsbaarheid-stress model en genetische informatie

- Kwetsbaarheid - stress model
- Dit model kan getoetst worden met behulp van genetische informatie
- De Polygene Risico Score is een maat voor het totale genetische risico van een persoon



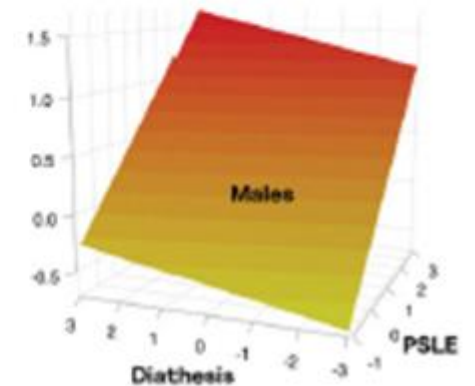
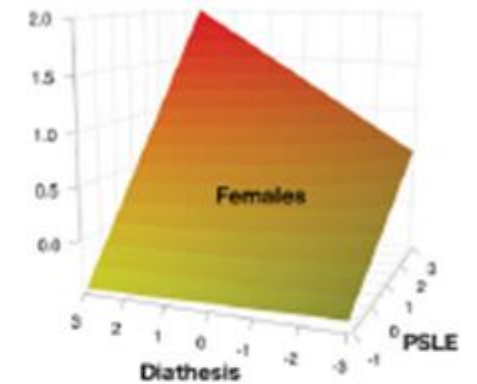
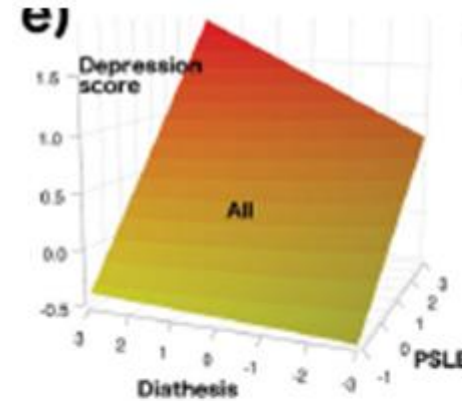
Kwetsbaarheid-Stress model



Predictie mbv Polygene Risico Scores (depressie)

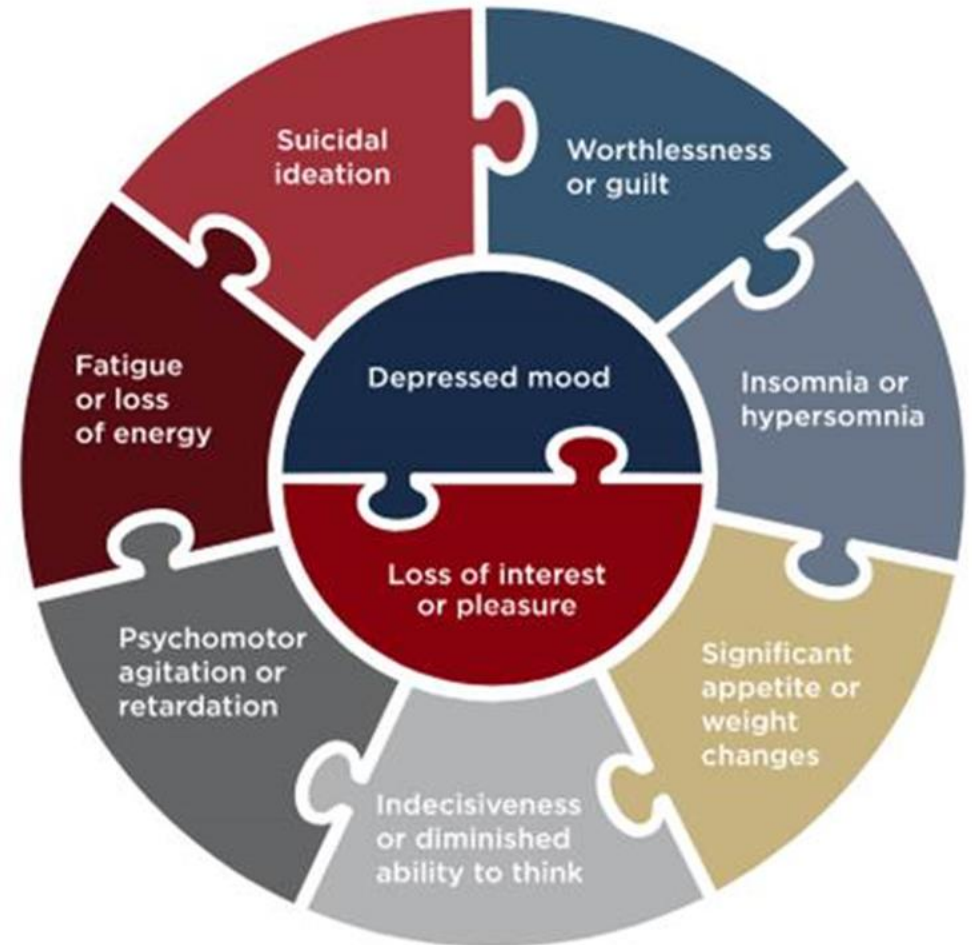
Een empirische toets van het kwetsbaarheid-stress model

- Colodro-Conde et al (Molecular Psychiatry, 2018) onderzochten het model in 5,221 individuen
- Stress was gemeten op basis van persoonlijke life events (bv scheiding, ernstige ziekte, etc)
- Kwetsbaarheid werd gemeten mbv Polygene Risico Scores
- De interactie tussen genetisch risico en stress was significant (0.12% verklaarde variantie, $P=0.0076$)
- Het effect van trauma is groter op personen met een hoog genetisch risico



Depressie- een heterogene aandoening

- Depressie is een complexe en heterogene aandoening
- Grote variatie in symptomen
- Invloed van trauma en genen afhankelijk van klinische presentatie?



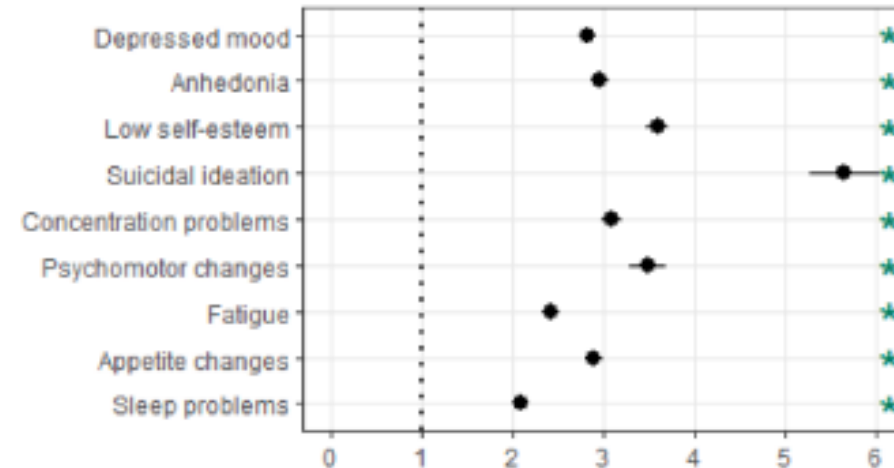
Invloed van trauma en genen op individuele symptomen

- Trauma combinatie kindertijd en volwassenen
- Polygene Risico Scores
- Huidige symptomen depressie gemeten met de Patient Health Questionnaire
- N=102,182 (UK Biobank)

The association between trauma exposure, polygenic risk and individual depression symptoms

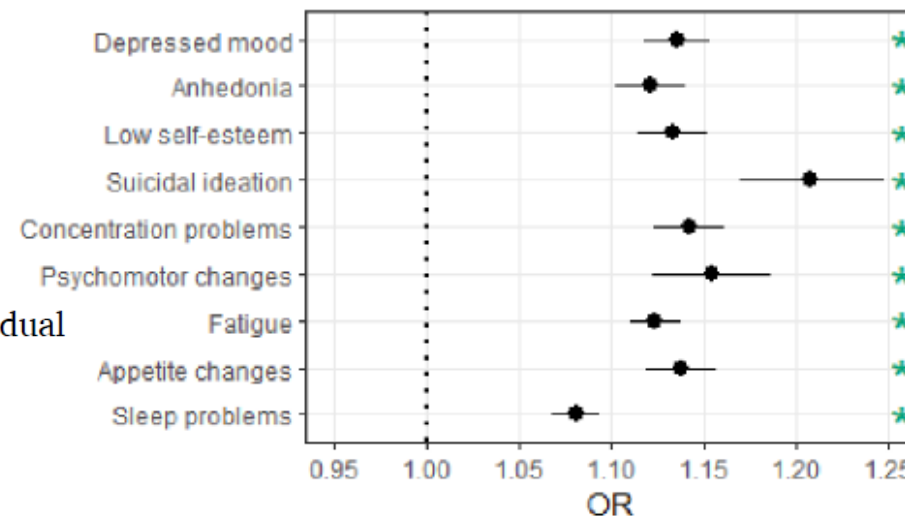
Jackson G. Thorp^{a,b,*}, Zachary F. Gerring^a, Lucía Colodro-Conde^c, Enda M. Byrne^{d,e}, Sarah E. Medland^c, Christel M. Middeldorp^{e,f}, Eske M. Derks^a

A



Main effect
Trauma

B

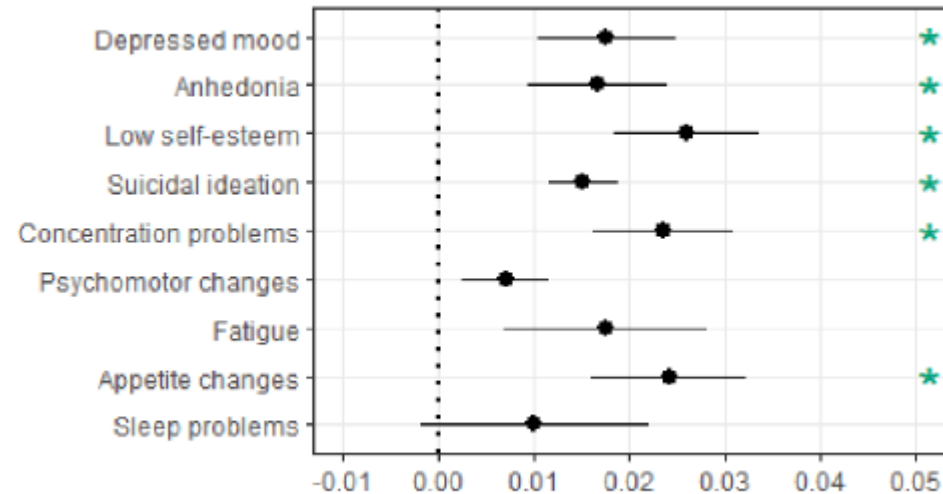


Main effect
Genen

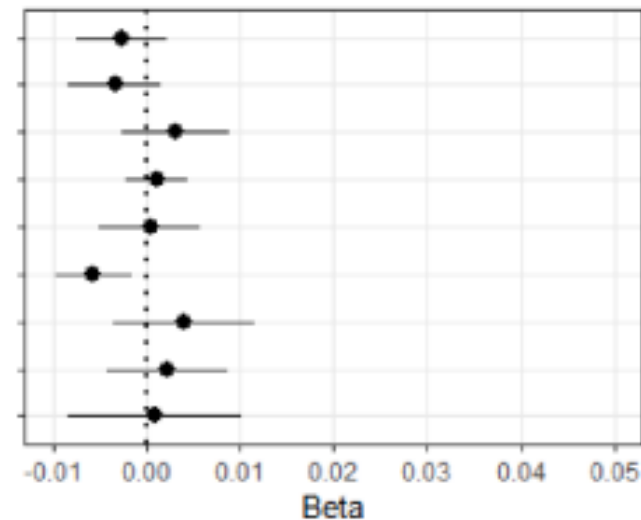
Het samenspel van trauma en genen – een symptoom analyse

- Significante interactie-effecten voor 6 van de 9 symptomen
- Het effect van trauma is sterker in personen met een relatief hoog genetisch risico
- Effect wordt gedreven door depressie, geen significante verschillen symptomen

c



Additive
Interaction
Trauma x
Genes



Additive
Interaction
Trauma x
Genes

Correctie
total PHQ

Samenvatting: Het samenspel tussen genen en trauma in depressie

- De meest recente (en grootste) studies vonden een robuust interactie-effect tussen trauma en genetische kwetsbaarheid
- Empirische ondersteuning kwetsbaarheid-stress model
- Personen met een relatief hoge genetische kwetsbaarheid, zijn gevoeliger voor de effecten van trauma

Take-Home Messages

- Robuuste associatie tussen trauma (zowel in kindertijd als volwassenen) en depressie
- Deze associatie is sterker voor retrospectieve rapportage van trauma, dan voor objectieve maten
- Genetische kwetsbaarheid kan gemeten worden mbv polygene risicoscores
- Polygene Risico Scores zijn een significante voorspeller van depressie
- De effecten van trauma en genetische kwetsbaarheid versterken elkaar, ondersteuning van kwetsbaarheid-stress model
- Deze resultaten ondersteunen het belang van gezinsgericht werken

Acknowledgments

Translational Neurogenomics group



Zachary Gerring (senior Postdoc) Briar Wormington (PhD student) Lucia Bulmer (honours student)

Jackson Thorp (Postdoc) Damian Woodward (PhD student)

Tingyan Yang (PhD student)

Yelena Reznikova (PhD student)

Pierre Youssef
(Bioinformatics/Research
Assistant)



eske.derks@qimrberghofer.edu.au