

Genetiese argitektuur van skisofrenie: Wat weet en sê ons nou?

JL Roos, C Kotzé

Departement Psigiatrie, Fakulteit Gesondheidswetenskap, Universiteit van Pretoria, Suid-Afrika
Korresponderende outeur: Carla Kotzé **E-pos:** erna.fourie@up.ac.za; carla.kotze@up.ac.za

Tien jaar gelede is bevindinge oor die genetiese argitektuur van skisofrenie en die bydrae van studies onder Afrikaners gerapporteer. In hierdie oorsigartikel word gekyk na wat ons nou weet en watter inligting ons aan pasiënte en familie kan oordra. Genetiese oorvleueling by psigiatriese steurnisse word uitgelig. Daar word beklemtoon dat die kliniese gebruik van poligeniese risikotellings (PRT) vir skisofrenie tentatief is. Daar word ook verwys na die nut van die uitsonderlike gebruik van PRT in kombinasie met kopiegetalvariante-toetsing (KGV-toetsing) word genoem. Tydens genetiese raadgewing vir skisofrenie word pasiëntgesentreerde psigoterapeutiese benadering gevolg. In hierdie proses word die pasiënt bemagtig om leefstylveranderinge aan te bring wat onder andere omgewingsrisikofaktore die hoof sal bied. Skisofrenie is poligeniese steurnis, waar die kumulatiewe effek van verskeie gene wat onafhanklik reageer tot die uiteindelijke effek lei. Daar is tans geen genetiese toets beskikbaar om diagnose van skisofrenie te bevestig nie. Die individuele voorspelling van risiko om skisofrenie te ontwikkel bly uitdaging. Algemene en seldsame DNA-variante betrokke by skisofrenie word gebruik om die komplekse aard van die siektepatogenese te verduidelik. Epigenetika in genetiese raadgewing word beklemtoon. Hopelik sal hierdie inligting die onrealistiese verwagtinge, stigma en diskriminasie teenwerk wat met onvoldoende begrip van genetiese bevindinge in skisofrenie verband hou.

Sleutelwoorde: genetiese argitektuur, skisofrenie

Genetic architecture of schizophrenia: What do we know and say now?: Ten years ago findings on the genetic architecture of schizophrenia and the contribution of findings in Afrikaners were reported. In this review article the latest findings on this topic are discussed, as well as the information that we can now communicate to patients and family members. Genetic overlap among psychiatric illnesses is highlighted. It is emphasised that polygenic risk scores (PRS) for schizophrenia is tentative in clinical practice. The rare use of PRS in combination with copy number variant (CNV) testing is also referred to. During genetic counselling for schizophrenia a patient-centred psychotherapeutic approach is followed. In this process the patient is empowered to make lifestyle changes that will address environmental risk factors, inter alia. Schizophrenia is a polygenic disorder, where the cumulative effect of several genes reacting independently will lead to the end result. At present there is no genetic test available to confirm a diagnosis of schizophrenia. The individual prediction of risk to develop schizophrenia remains a challenge. Common and rare DNA variants involved in schizophrenia are used to explain the complex nature of the pathogenesis of illness. Epigenetics in genetic counselling is emphasised. Hopefully this information will help to combat unrealistic expectations, stigma and discrimination related to misunderstanding of the genetic findings in schizophrenia.

Keywords: genetic architecture, schizophrenia

Inleiding

Die genetiese argitektuur van skisofrenie en die bydrae van studies onder Afrikaners is tien jaar gelede gerapporteer (Roos, 2014). In hierdie oorsigartikel word gekyk na wat ons nou weet, en ook wat ons vir pasiënte en hul families sê.

Alvorens psigiatriese genetiese raadgewing by skisofrenie bespreek word, word twee aspekte van belang eers uitgelig, naamlik genetiese oorvleueling by psigiatriese versteurings en poligeniese risikotelling.

Genetiese oorvleueling by psigiatriese steurnisse

Verskillende psigiatriese siektes kan ooreenstemmende risikofaktore hê wat tot die ontwikkeling van siekte toestand bydra.

Tweelingstudies word algemeen gebruik om te bepaal in watter mate twee oorerflike steurnisse dieselfde genetiese invloed deel. Sodoende is aangetoon dat aandaggebrek-hiperaktiwiteitsteuring (AGHS) en outismespektrumsteuring (OSS) 'n hoë genetiese korrelasie toon (Ronald, Simonoff & Kuntsi, 2008). Genetiese korrelasie is soos 'n normale korrelasie en kan varieer tussen -1 en 1. Dit dui op die graad van gedeelde genetiese invloede tussen twee fenotipes, soos AGHS en OSS. Dit is onafhanklik van die grootte of sterkte van oorerflikheid van elke fenotipe in die betrokke populasie (Ronald & Pain, 2022).

Resultate dui daarop dat psigiatriese steurnisse grootliks veroorsaak word deur dieselfde genetiese loci, maar dis die effekgrootte en die rigting van die effek van elke lokus wat sal bepaal watter spesifieke steurnis 'n persoon sal ontwikkel (Ronald & Pain, 2022).

Die ouderdom van aanvang van siekte kan varieer tussen persone met psigiatriese steurnisse met verskille in die genetiese bydrae in die verskillende groepe. Daar is bevind dat die genetiese korrelasie tussen kinderaanvang-AGHS en -OSS hoër is as die genetiese korrelasie tussen laataanvang-AGHS en -OSS (Rajagopal, Duan, Vilar-Ribo et al., 2022).

Die kombinasie van genetiese en omgewingsinvloede beïnvloed alle psigiatriese steurnisse. Die genetiese korrelasie tussen psigiatriese steurnisse wat saam voorkom, varieer as 'n funksie van kovariërende omgewingsrisikofaktore.

'n Genetiese korrelasie tussen twee psigiatriese steurnisse word bepaal op 'n multidimensionele vlak. Dit sluit in ouderdom van aanvang van siekte, omgewingsfaktore en die lokalisasie en rigting van effek van genetiese variante (Ronald & Pain, 2022).

Dit is bekend dat daar lokusspesifieke, ontwikkelingspesifieke, omgewingsgedrewe invloede en variantgedrewe genetiese korrelasie bestaan (Ronald & Pain, 2022).

Met hierdie kennis kan ons raadgewing aan families en pasiënte meer spesifieke ondersteuning bied. Daar is ook verwagtinge dat dit in die toekoms tot ontwikkeling van meer spesifiek gerigte behandeling sal bydra.

In die Afrikaner-skisofreniestudie is hierdie ontwikkelingspesifieke en meer persoonlike benadering tot pasiënte ook beklemtoon (Roos & Kotze, 2022). Aangesien objektiewe biologiese meetinstrumente in psigiatrie afwesig is, is simptome-dimensies nagegaan om 'n meer persoonlike benadering moontlik te maak. Vroeë afwykende niepsigotiese gedrag is geïdentifiseer as 'n moontlike voortdurende simptome-dimensiekenmerk en endofenotipe in skisofrenie. Waardevolle inligting kan ingewin word deur navraag te doen oor vroeë afwykende gedrag en om dit as 'n voortdurende simptome-dimensiekenmerk tydens die psigiatriese onderhoud te identifiseer (Roos & Kotze, 2022). Dit sou inpas by die begrip dat daar 'n genetiese oorvleueling tussen skisofrenie en neuro-ontwikkelingsteurnisse is (Owen, O'Donovan, Tapar, et al., 2011).

Poligeniese risikotelling

Poligeniese risikotelling (PRT) het die gonswoord geword in genetiese raadgewing. Pasiënte nader psigiaters oor hierdie telling om te bepaal wat hul risiko is om skisofrenie te ontwikkel. Waar staan ons met PRT wat betref psigiatriese steurnisse?

Die idee van 'n poligeniese bydrae deur genetiese variante bestaan al lank – selfs voor molekulêre genetiese studies toegelaat het om spesifieke merkers te identifiseer wat met 'n steurnis geassosieer word. Genoomwye assosiasiestudies (GWAS) ondersoek genetiese verskille tussen gevalle en kontrolepersone. In die proses is duisende genetiese variante geïdentifiseer wat met siekte geassosieer word. Hierdie variante van 'n spesifieke siekte, soos skisofrenie, kan nou in 'n PRT gekombineer word. Dit verskaf op 'n individuele vlak 'n enkele maatstaf van 'n genetiese lading vir byvoorbeeld skisofrenie. Poligeniese argi-

tektuur vorm die basis van die meeste psigiatriese steurnisse en het die dominante paradigma geword (Lewis & Vassos, 2022).

PRT verskaf 'n statisties beduidende maar matige vlak van voorspelling vir 'n enkele steurnis. Dit kan die algemene genetiese bydrae van twee of meer steurnisse vasstel. Die gebruik van PRT in kliniese sorg is voorgestel. Studies oor die gebruik daarvan in die voorspelling van hartsiektes en kanker word tans gedoen.

Wat is die gebruik en toepassing van PRT in kliniese psigiatrie? Die kennis oor die genetiese bydrae tot psigiatriese siekte is onvolledig en beperk. Verder moet in gedagte gehou word dat omgewingsfaktore ook 'n belangrike rol speel.

Die voorspellingspotensiaal van PRT vir skisofrenie in die algemene bevolking is onvoldoende ten opsigte van die resultate van skisofrenie-GWAS.

Die vraag wat ontstaan is, waarop sal die kliniese toepassing van PRT dan fokus? Dit gaan hier oor subgroepe met breër psigopatologie. Dit sou insluit persone met prodromale simptome of waar daar 'n positiewe familiegeskiedenis van byvoorbeeld skisofrenie bestaan. By pasiënte in die vroeë siektefase kan PRT moontlik gebruik word vir die maak van 'n diagnose, en om prognose en behandelingsrespons te voorspel (Lewis & Vassos, 2022).

By pasiënte met 'n eerste episode van psigose ontstaan die vraag dikwels of dit die aanvang van skisofrenie is en of die psigose deur substansgebruik veroorsaak is en moontlik heeltemal kan opklaar. By hierdie pasiënte kan PRT die pasiënte wat skisofrenie gaan ontwikkel van dié met ander tipes psigosies skei (Vassos, Di Forti, Coleman et al., 2017). Verder kan die kombinasie van PRT vir skisofrenie en PRT vir gemoedsteurnis die onderskeid tussen die twee toestande verbeter (Rodriguez, Almeda, Quattione et al., 2022).

Jong persone met neuro-ontwikkelingsteurnisse word roetinegewys met mikrochromosoomondersoek vir kopiegetalvariante (KGV's) gesif. Dis 'n soort strukturele variasie waar 'n stuk DNA gedupliseer of weggelaat word (Savatt & Myers, 2021).

Een weglatingsindroom wat skisofrenie betrek, is die 22q11.2-mikro-uitwissingsindroom. Persone met hierdie indroom het 'n 20 maal hoër risiko om skisofrenie te ontwikkel. Die vraag is dan, wat sou die kliniese gebruik van PRT in pasiënte met 22q11.2-mikro-uitwissingsindroom wees? 'n Hoë skisofrenie-PRT kan daarop dui dat die risiko van skisofrenie in draers van 22q11.2-mikro-uitwissing nog hoër is (Cleynan, Engchuan, Hestand et al., 2021). Hierdie persone word geassosieer met kognitiewe agteruitgang, psigopatologie en verkleining van die hippokampale volume (Alver, Mancini, Lall et al., 2022).

Uit die voorafgaande kan gesien word dat die kliniese gebruik van PRT tans tentatief is. Dit is meer realisties om genetica met ander risikofaktore in 'n geïntegreerde model te kombineer. Dit

sluit aan by risikomodelle vir kardiovaskulêre siekte (Lewis & Vassos, 2022).

Daar moet gewaak word teen stigmatisering van persone met 'n hoë PRT vir psigiatriese steurnis waar 'n psigiatriese diagnose nie met 'n evaluasie bevestig is nie.

Genetiese bevindings moet as 'n deurlopende maatstaf beskou word. Dit mag nie bepalend wees vir sover dit risikobepaling betref nie. Verder is dit belangrik dat enige kliniese toepassing relevant moet wees vir almal, ongeag kultuur, etnisiteit en herkoms. Om dit te bereik sal daar nog baie navorsing in globale en plaaslike populasies gedoen moet word (Lewis & Vassos, 2022).

PRT is nog nie gereed vir kliniese toepassing in psigiatrie nie, behalwe in uitsonderlike gevalle van kombinasie-KGV-toetsing, soos hierbo genoem.

Genetiese raadgewing en skisofrenie

Hierdie raadgewing moet gebaseer word op 'n pasiëntge-sentreerde benadering. Opvoeding en raadgewing moet foutloos verskaf word. Indien genetiese toetsresultate beskikbaar is, moet daar met die resultate gehandel word. Dit is net so belangrik dat interpersoonlike of ander emosionele gebeure wat mag ontstaan, sinvol hanteer word. Dit sluit in gevoelens van skaamte, skuld en blaam. In die proses verbeter psigiatriese sorg en word wanopvatting oor die komplekse aard van skisofrenie en die variërende risiko van herhaling uit die weg geruim (Eeltink, Van der Horst, Zinkstok et al., 2021).

Dit gaan hier oor die versameling van inligting en verskaffing van ondersteuning. In die proses word behoeftes geïdentifiseer, familiegeskiedenis ingewin en detail van die siekte bepaal (Eeltink et al., 2021).

Indien daar op genetiese toetsing besluit word, moet die potensiële impak daarvan vooraf bespreek word. Inligting wat verskaf word, behoort met die oorsaak, herhalingsrisiko en ondersteuning tydens besluitneming te handel. Daar behoort ondersteuning en hulp beskikbaar te wees ná toetsing en met die vertolking van toetsresultate (Spencer-Transley, 2016).

Die terapeut moet wegdoen met hoogdrawende mediese terminologie, en op 'n verstaanbare en ondersteunende manier, op die vlak van die pasiënt en familie, die inligting wat ingewin is, verduidelik. In hierdie psigoterapeutiese proses word die pasiënt bemagtig om leefstylveranderinge aan te bring wat onder andere met omgewingsrisikofaktore sal handel (Roos, 2011; Austin, 2018).

Inligting rakende die genetiese argitektuur van skisofrenie

Patrone van oorerwing

Skisofrenie het 'n hoë graad van oorerflikheid. As 'n familielid gediagnoseer word met skisofrenie, verhoog dit die risiko van ander familieledede om dit te ontwikkel. Die oorvleueling van

genetiese vatbaarheidsmerkers wat algemeen voorkom tussen psigiatriese steurnisse is reeds genoem. Daar moet ook in ag geneem word dat individue 'n hoër risiko mag hê om skisofrenie te ontwikkel as gevolg van spesifieke genetiese mutasies of polimorfismes, sonder dat hulle 'n familiegeskiedenis van skisofrenie het (Nurnberger, Austin, Berettini et al., 2018; McMahon, 2021).

By pasiënte met skisofrenie volg daar 'n niemenseliese patroon van oorerwing. Daar is gene wat met mekaar en met 'n verskeidenheid van omgewingsfaktore in interaksie is. Hierdie genetiese heterogeniteit maak dat die fenotipe nie deur die genotipe bepaal word nie. So kan verskeie genetiese meganismes soos mutasies by verskillende lokusse of verskillende mutasies by 'n enkele lokus tot soortgelyke fenotipes lei (Ghosh, 2014). By skisofrenie, wat 'n poligeniese steurnis is, sal die steurnis die gevolg wees van 'n kumulatiewe effek van verskeie gene wat onafhanklik reageer om die uiteindelige effek te hê (Nurnberger et al., 2018).

Die poligenisiteit en die feit dat skisofrenie geneties heterogeen is, moet beklemtoon word. Die variante wat skisofrenie beïnvloed, kan wydverspreid wees in die algemene bevolking. Verskeie omgewingsfaktore het regdeur die lewensiklus 'n invloed op die moontlikheid om skisofrenie te ontwikkel. Die invloed van gene, tesame met omgewingsfaktore, moet 'n sekere drempel oorskry voor 'n persoon skisofrenie sal ontwikkel. Hierdie omgewingsfaktore is nie die primêre veroorsakende faktore nie. Die omgewingsfaktore kan groepeer word as: vroeëontwikkelingsfaktore, aanvang-van-siekte-faktore en proksimale faktore. Vroeëontwikkelingsfaktore sluit in obstetrisiese komplikasies en gevorderde vaderlike ouderdom met spontane mutasies. Proksimale faktore verwys na aspekte soos migrasie of verstedeliking, soos ervaar deur 'n individu, en sosiale diversiteit. Die aanvang van skisofrenie kan veroorsaak word deur substansgebruik of -misbruik, trauma en sosiale ongunstigheid (Stilo & Murray, 2019).

Genetiese toetsing vir risikovoorspelling

Daar is tans geen genetiese toets beskikbaar om 'n diagnose van skisofrenie te bevestig nie. Nogtans kan familieledede van pasiënte met skisofrenie moontlik versoek rig vir genetiese toetsing met die oog op risikovoorspelling. So 'n versoek kan deel uitmaak van gesinsbeplanning by jonger familieledede.

Daar is merkwaardige vordering gemaak ten opsigte van die genetica van skisofrenie. Wat betref die maak van aanbevelings aangaande genetiese toetsing vir risikovoorspelling of vir diagnostiese redes, raak die besluite kompleks. Tans is daar geen kliniese riglyne in dié verband nie (Hoehe & Morris-Rosendahl, 2018).

Daar is verskeie gene wat in interaksie met die omgewing 'n invloed uitoefen. Al word verskeie gene van belang in 'n persoon geïdentifiseer, kan die diagnostiese waarde daarvan moontlik beperk wees. Die neem van 'n goeie geskiedenis waar familiebesonderhede ingesluit word, sowel as 'n psigiatriese evaluering, bly noodsaaklik (Ghosh, 2014; Hoehe & Morris-Rosendahl, 2018).

Ons moet fokus op ontwikkeling tydens die kinderjare, en op vroeë sosiale en omgewingsinvloede (McMahon, 2022; Austin, 2000; Roos & Kotze, 2022). Die klem moet val op 'n neuro-ontwikkelingsperspektief. Die multifaktormodel van omgewing, in interaksie met genetica, moet verduidelik word op 'n manier wat vir die pasiënt en familie verstaanbaar is. Die konteks van 'n spesifieke familie se geskiedenis kan gebruik word om komplekse konsepte te verduidelik. Hier kan verwys word na aangetaste en nieaangetaste familieledede om te verduidelik hoe steurnis kan oorvleuel en hoekom sommige persone 'n steurnis kan ontwikkel en ander nie (Resta, Biesecker, Bennett et al., 2006; Austin, 2020).

Indien 'n persoon individuele en familiële herhalingsrisiko en presipiterende faktore beter verstaan, kan dit bydra tot sinvolle besluitneming by gesinsbeplanning en ander belangrike leefstylkeuses. In hierdie proses kan risiko verminder en geestesgesondheid bevorder word in pasiënte met en sonder skisofrenie (Austin & Honer, 2007; Costain & Basset, 2012).

Die besluit om 'n genetiese toets te laat doen moet 'n persoon se eie keuse wees, en die persoon wat die toets aanvra, moet oor besluitnemingsbevoegdheid beskik. Individuele en kulturele waardes moet in ag geneem word – alles teen die agtergrond van persoons- en bewysgebaseerde kliniese sorg (Crepaz-Keay, Austin, Weeks et al., 2021).

Die kompleksiteit van die interaksie tussen pasiënte en hul families kom gou na vore as genetiese toetsing oorweeg word. Die moontlikheid van diskriminasie op grond van kliniese inligting moet altyd 'n oorweging wees en waar genetiese resultate onduidelik is, moet dit pertinent so gestel word (Appelbaum & Benson, 2017; Nurnberger et al., 2018).

Die risiko van insidentele bevindings moet vooraf bespreek word en daar moet besluit word of individue daarvoor ingelig moet word. Sover moontlik behoort families deel te neem aan enige besluite wat hulle moontlik kan beïnvloed. Voortdurende

opvoeding in kombinasie met 'n dinamiese proses van inligtingsverskaffing sal ingeligte toestemming sinvol bevorder (Appelbaum & Benson, 2017).

Epigenetika en skisofrenie

Epigenetika is die studie van chemiese verandering op 'n sellulêre vlak wat genetiese uitdrukking verander sonder dat die genetiese kode verander word. Dié aspek word beklemtoon in genetiese raadgewing (Kaverne & Binders, 2020; Jones, Park, Gamby et al., 2021; Richetto & Meyer, 2021). Gene kan op 'n positiewe en negatiewe manier verander word deur die interaksie van 'n persoon met sy omgewing. Omgewingsfaktore soos stres, rook van tabak, cannabisgebruik en voeding kan die uitdrukking van gene beïnvloed. Dit verander op sy beurt selaktiwiteit en gevolglike gedragsfenotipes. By pasiënte met skisofrenie kan hierdie nadelige omgewingsinvloede bydra tot 60% van skisofreniegevalle. Hierdie buigsaamheid van epigenetika en geenuitdrukking moet tydens genetiese raadgewing beklemtoon word. Dit kan bydra tot hoop by die pasiënt, kan ongunstige invloede teenwerk en kan sodoende 'n gesonder omgewing en aktiwiteite bevorder (Jones et al., 2021; Meoney, Szyf, Secki et al., 2007).

Herhalingsrisiko vir skisofrenie

'n Individu of familielid sal moontlik wou weet wat die waarskynlikheid is dat hulle skisofrenie kan ontwikkel. Die herhalingsrisikobepaling word gebaseer op empiriese risiko en statistiese moontlikhede van 'n spesifieke studiepopulasie (sien Tabel I). Hierdie bepaling kan moeilik en kompleks wees.

Die interaksie met omgewingsfaktore kan die herhalingsrisiko verhoog of verlaag. Die gegewens in Tabel I is dalk dan nie noodwendig van pas vir 'n spesifieke familie nie. Tydens genetiese raadgewing moet hierdie voorspellingsproblematiek uitgelig en verduidelik word. Daar moet beklemtoon word dat verskeie gene in interaksie met omgewingsfaktore is (Ghosh, 2014; Nurnberger et al., 2018).

Tabel I: Herhalingsrisiko vir skisofrenie gebaseer op verwantskap met aangetaste individu

Herhalingsrisiko	Verwantskap	Persentasie
Empiriese risiko vir ontwikkeling van skisofrenie vir familieledede van 'n persoon met skisofrenie	Algemene populasie	1%
Eersterangse familieledede	Twee aangetaste ouers	45%
	MS-tweeling	40–48%
	DS-tweeling	10–17%
	Kinders	13%
	Ouers	6–13%
	Sibbe	6–9%
Tweederangse familieledede	Halfsibbe	3–6%
	Kleinkinders	3–5%
	Ooms/tantes	2–3%
	Neefs/niggies	2–4%
	Sibbe se kinders	2–3%

Bronne: Harper (1998); McGuffin, Owen & Gottesman (2002)

Die aantal familieledede met skisofrenie sal die herhalingsrisiko verhoog. Die geslag van die familielid met skisofrenie, vroeë aanvang van die siekte en vroeë afwykende gedrag in die kinderjare kan dus ook op 'n hoër genetiese lading dui (Ghosh, 2014; Roos & Kotze, 2022).

Die individuele voorspelling van risiko om skisofrenie te ontwikkel bly 'n uitdaging. Die risiko om skisofrenie te ontwikkel vermeerder agtvoudig vir persone met 'n eersterangse familielid (kyk Tabel I) met skisofrenie (Mortensen, Pedersen & Pedersen, 2010). Die meeste mense het nie 'n eersterangse familielid met skisofrenie nie, en gevolglik is familiegeskiedenis by persone met skisofrenie nie insiggewend nie. Selfs waar daar 'n familiegeskiedenis van skisofrenie is, sal die meeste persone nie die siekte ontwikkel nie (Biernacka, 2023).

Algemene en seldsame DNA-variante

Daar is breedvoerig daaroor debat gevoer of die onderliggende biologiese prosesse betrokke by skisofrenie die gevolg is van algemene of seldsame DNA-variante. Navorsing toon dat gene wat voorkeur geniet by algemenevariantanalise van skisofrenie verryk word deur seldsamevariantrisiko. Dit suggereer dat algemene en seldsame genetiese risikofaktore ten minste gedeeltelik uitloop op dieselfde onderliggende biologiese proses (Singh, Poterba, Curtis et al., 2020). Huidige bewyse beklemtoon dat beide algemene en seldsame genetiese variante 'n belangrike rol in skisofrenie speel (Bergen, Pioner, Harrigan et al., 2019). Hierdie navorsing het ons insig in die biologie van skisofrenie verryk en die komplekse aard van siektepatogenese het duidelik geword.

Op 'n sellulêre vlak is bevind dat neuronale selsubtypes nou geassosieer word met die ontwikkeling van skisofrenie (lyegbe

& O'Reilly, 2022). Privaat beskadigende mutasiegene, wat kritiek is in sinaptiese funksionering, het 'n beduidend hoër voorkoms getoon (Gulsener, Stein, Susser et al., 2020). Dit is beskadigende mutasiegene wat spesifiek by die persoon wat ondersoek word, geïdentifiseer is. Daar was ook 'n oormaat van ultraseldsame koderende variante (UKV's) – wat die grootste uitdrukking vind in die sentrale senuweestelsel – met uiteenlopende molekulêre funksies (Braff & Bigdeli, 2022). Verder is daar 'n assosiasie gevind met spesifieke N-metiel-D-aspartaatsubeenhede, wat die hipotese van 'n disfunksionering in die glutaminergiese sisteem in skisofrenie sou ondersteun (Singh et al., 2022). Daar was ook seldsame ontwrigtende koderingsvariante wat neuronale funksionele prosesse beïnvloed. Dit sou differensiasie, sinaptiese organisering en oordrag insluit (Truberskoy, Pardini, Qi et al., 2022).

Daar is met geenposisionering 120 gene (106 proteïenkoderend) geïdentifiseer wat ook 'n rol speel in die veroorsaking van skisofrenie. Dit is algemene variantassosiasiebevindings. So is daar funksionele allele wat die mees beduidende GWAS-lokus onderlê binne die major histoveroensbaarheidskompleks-lokus (MHK-lokus) op chromosoom 6. Hierdie lokus is bekend vir sy rol in immuniteit en bevat menslike leukosietantigeen-gene (MLA-gene). Allele is geïdentifiseer van MLA-gene wat met skisofrenie verband hou (Sekar, Bialas, De Rivera et al., 2016). Hierdie allele verhoog kompliment-4A-(KUA)-RNS-vlakke in die brein, wat lei tot die verhoogde besnoeiing van sinapse. Kompliment-4 (K4) is 'n ingeboude immuniteitstelselbaan wat patogene en sellulêre oorskot vinnig herken en elimineer.

Tabel II gee 'n opsomming van die 10 seldsame gene volgens hulle vyf breë definiërende funksionele kategorieë. Dit sluit in transkripsieregulering, ioonvervoer, ibikitiëligasie, neuromigrasie/-groei en kernvervoer.

Tabel II: Tien gene wat as seldsame variante geïdentifiseer is volgens vyf funksionele kategorieë met wesenlike risiko vir skisofrenie (Singh et al., 2020)

Transkripsieregulering	(SETD1A, SP4, RBICC1)
Ioanvervoer	(CACNA1G, GRIA3, GRIN2A)
Ibikitiëligasie	(CUL1, HERC1)
Neuromigrasie en -groei	(TRIO)
Kernvervoer	(XP07)
1. SETD1A	SET-gebiedbevattende 1A-histoonlisienetieltransferase
2. SP4	Transkripsiefaktor bind aan promotorgebied van verskeie gene
3. RB1CC1	Interreageer met seinpaaie wat selgroei reguleer
4. CACNA1G	Kalsiumspanning – helekanaalsubeenheid-alfa-1G, binnegang van kalsiumione in prikkelbare selle
5. GRIA3	Glutamaationotropiese reseptor AMPA-tipe subeenheid 3 eksitatoriese-neurotransmitterreseptor
6. GRIN2A	Glutamaationotropiese reseptor-NMDA-tipe subeenheid 2A, reseptore laat kalsiumione deur
7. CUL1	Dit laat ubikitiëproteïenligasebinding-aktiwiteit plaasvind, asook ubikitiëproteïenligase-aktiwiteit
8. HERC1E3	Ubikitiëproteïenligase-familielid 1
9. TRIO	Rho-kwanienukleotied-uitruilfaktor funksioneer as 'n GDP-na-STP("CTP")-uitruilfaktor
10. XP07	Betrokke by vervoer van proteïene en groot RNS'e deur kernporiekomplekse

Daar was slegs een enkele geen, SETD1A, wat duidelik met skisofrenie geassosieer was. Hierdie SETD1A-geen is reeds in 2014 in die Afrikaanse-skisofreniestudie gerapporteer (Takata, Xu, Ionita-Laza et al., 2014).

Kopienommervariante (KNV's) en enkelnukleotiedvariante (ENV's) mag oorgeërf word of spontaan voorkom. Hierdie aspek moet duidelik uiteengesit word tydens genetiese raadgeving. KNV's stel 'n persoon bloot aan 'n verskeidenheid van psigiatriese steurnisse. Die voorkoms daarvan het beperkte diagnostiese spesifisiteit. KNV's neig om uitdrukking te vind in die ontwikkelende brein en sou moontlik kon dui op 'n algemene neuro-ontwikkelingsoorsprong vir verskeie psigiatriese steurnisse. Om hierdie rede behoort primêre voorkoming reeds in die kinderjare te begin (Nurnberger et al., 2018; McMahan, 2022).

Slotopmerking

Dit is belangrik dat psigiaters op hoogte moet bly van die jongste ontwikkelings in die genetica en genomika van skisofrenie. Raadgeving kan nie bloot aan gespesialiseerde genetiese raadgewers oorgelaat word nie.

Tydens genetiese raadgeving oor skisofrenie moet daar beklemtoon word dat die aanvang van skisofrenie bepaal word deur biologiese, omgewings- en sosiale risikofaktore. Hierdie faktore is in werking gedurende ontwikkeling. Sommige pasiënte toon 'n verlies aan sosiale en kognitiewe funksie, wat toegeskryf kan word aan die bedreigings wat die siekte inhou vir pasiënte en is nie 'n direkte gevolg van 'n genetiese predisposisie nie. Daar moet wegbeweeg word van 'n negatiewe, stigmatiserende siening van skisofrenie as 'n progressiewe breinsiekte wat gepaard gaan met agteruitgang (Murray, Bora, Modinos et al., 2022).

Tydens genetiese raadgeving moet 'n gebalanseerde benadering gevolg word wat genetiese en omgewingsfaktore in ag neem. Sodoende word pasiënte bemagtig om sinvolle, ingeligte besluite te neem oor genetiese toetsing. Dit moet onrealistiese verwagtinge, stigma en diskriminasie, wat verband hou met onvoldoende begrip van genetiese resultate in die psigiatriese konteks, vooruitloop.

Psigiaters moet nooit uit die oog verloor dat dit 'n persoon is wat voor hulle sit en nie 'n siekte (skisofrenie) nie. Menslike veerkragtigheid hou nie op by die maak van 'n diagnose nie. Psigiaters behandel mense en nie siektes nie (Deegan, 2022).

ORCID

JL Roos <https://orcid.org/0000-0001-7289-7599>
C Kotzé <https://orcid.org/0000-0002-5015-9293>

Bibliografie

Alver, M., Mancini, V., Lall, K., et al., 2022, Contribution of schizophrenia polygenic burden to longitudinal phenotype variance in 22q11.2 deletion syndrome, *Molecular Psychiatry* 27, 4191-4200. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01674-9>
Appelbaum, P.S., Benson, S., 2017, Anticipating the ethical challenges in psychiatric genetic testing, *Current Psychiatry Reports* 19(7), 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0790-x>

Austin, J.C., 2018, Genetics in the clinical setting: The role of psychiatric genetic counselling, *Psychiatric Time* 353(3).
Austin, J.C., 2020, Evidence-based genetic counselling for psychiatric disorders. A road map, *Cold Spring Harbor perspectives in Medicine* 10(6):a036608. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036608>
Austin, J.C., Honer, W.G., 2007, The genomic era and serious mental illness: a potential application for psychiatric genetic counselling, *Psychiatric Services* 58(2), 254-61. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.58.2.254>
Bergen, S.E., Ploner, A., Howrigan, D., et al., 2019, Joint contributions of rare copy number variants and common SNPs to risk for schizophrenia, *American Journal of Psychiatry* 176, 29-35. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17040467>
Biernacka, J.M., 2023, Do polygenic scores inform psychiatric disease risk after considering family history? *American Journal of Psychiatry* 180(4), 256-258. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230116>
Bruff, D.L., Bigdeli, T.B., 2022, Ultrarare coding variants and cognitive function in schizophrenia - unravelling the mysteries of Neuropsychiatric Genetics, *JAMA Psychiatry* 79(10), 946-948. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2030>
Cleyeney, I., Engchuan, W., Hestand, M.S., et al., 2021, Genetic contributors to risk of schizophrenia in the presence of a 22q11.2 deletion, *Mol Psychiatry* 26, 4496-4510. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0654-3>
Costain, G., Basset, A.S., 2012, Clinical applications of schizophrenia genetics: genetic diagnosis, risk and counselling in the molecular era, *The Application of Clinical Genetics* 5, 1-18. <https://doi.org/10.2147/TACG.S21953>
Crepaz-Keay, D., Austin, J., Weeks, L., 2021, Journey into genes: Cultural values and the (near) future of genetic counselling in mental health. In Stoyanov, D., Fulford, B., Stangkelini, G., et al. (eds.). *International Perspectives in Value-Based Mental Health Practice: Case studies and commentaries*. Cham: Springer International Publishing. p245-55. https://doi.org/10.1007/978-3-030-47852-0_28
Deegan, P.E., 2022, I am a person, not an illness, *Schizophrenia Research* 246,74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.06.004>
Eeltink, E., Van der Horst, M.Z., Zinkstok, J., et al., 2021, Polygenic risk scores for genetic counselling in psychiatry. Lessons learned from other fields of medicine, *Neuroscience & Behavioral Reviews* 121, 119-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.021>
Ghosh, P., 2014, Genetic counselling in psychiatry: Scope and challenges, *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3, 12007-18. <https://doi.org/10.14260/jemds/2014/3584>
Gulsener, S., Stein, D.J., Susser, E.S., et al., 2020, Genetics of schizophrenia in the South African Xhosa, *Science (New York)* 367(6477), 569-73. <https://doi.org/10.1126/science.aay8833>
Harper, P.S., 1998, *Practical genetic counselling*, Butterworth-Heinemann, Oxford.
Hoehe, M.R., Morris-Rosendahl, D.J., 2018, The role of genetics and genomics in clinical psychiatry, *Dialogues in Clinical Neuroscience* 20(3), 169-177. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.3/mhoehe>
Iyegbe, C.O., O'Reilly, P.F., 2022, Genetic origins of Schizophrenia find common ground, *Nature: International Weekly Journal of Science*, 604(7906), 433-435. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00773-5>
Jones, D.E., Park, J.S., Gamby, K., et al., 2021, Mental health epigenetics: A primer with implications for counsellors, *Professional Counsellor* 11(1), 102-21. <https://doi.org/10.15241/dej.11.1.102>
Kaverne, J., Binder, E.B., 2020, A review of epigenetics in psychiatry focus on environmental risk factors, *Medizinische Genetik* 32(1), 57-64. <https://doi.org/10.1515/medgen-2020-2004>
Lewis, C.M., Vassos, E., 2022, Polygenic scores in psychiatry: On the road from discovery to implementation, *American Journal of Psychiatry* 179, 11. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220795>
McGuffin, P., Owen, M.J., Gottesman I.I., 2002, *Psychiatric genetics and genomics*, Oxford University Press, New York. <https://doi.org/10.1093/oso/9780192631480.001.0001>
McMahon, F.J., 2022, Putting genetics to work in the psychiatric clinic, *American Journal of Psychiatry* 179(3), 182-8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.22010024>
Meoney, M.J., Szyf, M., Secki, J.R., 2007, Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health, *Trends in Molecular Medicine* 13(7), 269-77. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.05.003>
Mortensen, P.B., Pedersen, M.G., Pedersen, C.B., 2010, Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychological Medicine* 40, 201-210. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990419>
Murray, R.M., Bora, E., Modinos, G., et al., 2022, Schizophrenia: a developmental disorder with a risk of non-specific but avoidable decline, *Schizophrenia Research* 243,181-186. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.03.005>
Nurnberger Jr., J.I., Austin, J., Berettini, W.H., et al., 2018, What should a psychiatrist know about genetics? Review and recommendations from the residency education committee of the International Society of Psychiatric Genetics,

- Journal of Clinical Psychiatry* 80(1), 17nr12046. <https://doi.org/10.4088/JCP.17nr12046>.
- Owen, N.J., O'Donovan, M.C., Tappin, A., et al., 2011, Reappraisal: Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, *British Journal of Psychiatry* 198(3), 173-175. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084384>.
- Rajagopal, U.M., Duan, J., Vilar-Ribo, L., et al., 2002, Differences in the genetic architecture of common and rare variants in childhood persistent and later diagnosed attention-deficit-hyperactivity disorder, *Nature Genetics* 54, 1117-1124. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01143-7>.
- Resta, R., Biesecker, B.B., Bennett, R.L., et al., 2006, A new definition of genetic counselling: National Society of Genetic Counsellors' Task Force Report, *Journal of Genetic Counselling* 15, 77-83. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>.
- Richetto, J., Meyer, U., 2021, Epigenetic modification in schizophrenia and related disorders: molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability, *Biological Psychiatry* 89(3), 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.008>.
- Rodriguez, V., Almeda, L., Quattione, D., et al., 2022, Use of multiple polygenic risk scores for distinguishing schizophrenia-spectrum disorder and affective psychosis categories in a first-episode sample: the EU-GEI Study, *Psychology Medicine* 1-10. <https://doi.org/10.1017/S0033291721005456>.
- Ronald, A., Pain, O., 2022, A revolution is brewing in how we understand the shared genetic causes of psychiatric disorders, *American Journal of Psychiatry*, 179, 11. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220777>.
- Ronald, A., Simonoff, E., Kuntsi, J., et al., 2008, Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample, *J Child Psychol Psychiatry* 49, 505-542. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01857.x>.
- Roos, J.L., 2014, Nuwe bevindings oor genetiese argitektuur van skisofrenie: Die bydrae van studies onder Afrikaners, *Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Natuurwetenskap en Tegnologie* 33(1), 396. <https://doi.org/10.4102/satnt.v33i1.396>.
- Roos, J.L., 2011, Genetics of schizophrenia: Communicating scientific findings in the clinical setting, *African Journal of Psychiatry* 14(2). <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v14i2.1>.
- Roos, J.L., Kotze, C., 2022, Early deviant behaviour as a dimension trait and endophenotype in schizophrenia, *South African Journal of Psychiatry* 28(0), 1-6. <https://doi.org/10.4102/sajpsy.v28i0.1747>.
- Savatt, J.M., Myers, S.M., 2021, Genetic testing in neurodevelopmental disorders, *Front Pediatr* 9, 526779. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.526779>.
- Sekar, A., Bialas, A.R., De Rivera, H., et al., 2016, Schizophrenia risk from complex variation of complement component, *Nature* 530(7589), 177-183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>.
- Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., et al., 2022, Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia, *Nature* 604(7906), 509-16. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>.
- Spencer-Transley, R.E., 2016, Exploring the application of psychiatric genetic counselling within the UK: Bournemouth University. 2016.
- Stilo, S.A., Murray, R.M., 2019, Non genetic factors in schizophrenia, *Current Psychiatry Reports* 21(10), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>.
- Takata, A., Xu, B., Ionita-Laza, I., et al., 2014, Loss of function variants in schizophrenia risk and SETD1A as a candidate susceptibility gene, *Neuron* 82(4), 773-780. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.043>.
- Trubetsky, V., Pardini, A.F., Qi, T., et al., 2022, Mapping genetic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia, *Nature* 604(7906), 502-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>.
- Vassos, E., Di Forti, M., Coleman, J., et al., 2017, An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis, *Biol Psychiatry*, 81, 470-477. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.028>.