



**Karolinska  
Institutet**

**KAROLINSKA**  
*Universitetssjukhuset*

**CMM**  
CENTRUM FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN

# Molekylära mekanismer inom psykiatri–morgondagens kliniska verklighet

11 mars 2019



Center for Molecular Medicine

[www.cmm.ki.se/en/Research/Neurogenetics-and-Psychiatric-Diseases/Neurogenetics/](http://www.cmm.ki.se/en/Research/Neurogenetics-and-Psychiatric-Diseases/Neurogenetics/)

[martin.schalling@ki.se](mailto:martin.schalling@ki.se)

# Vilken typ av markörer har vi nytta av?

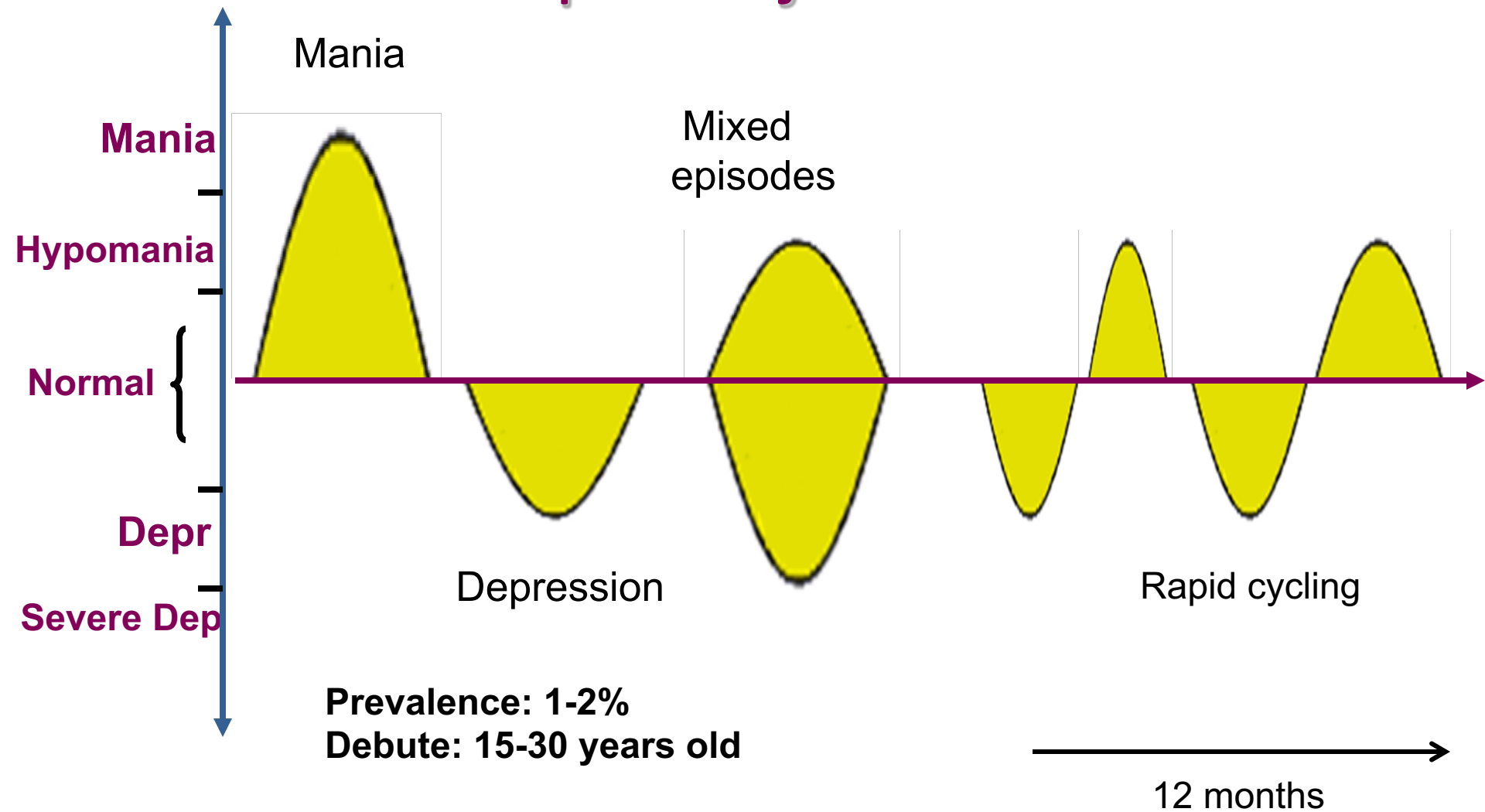
- **Hitta (gen)varianter som ökar sårbarheten**
  - **Biomarkörer för diagnostik och progression**
  - **Biologiskt baserad klassifikation**
  
- **Hitta varianter som styr behandling/prognos**
  - **Förutsäga behandlingssvar**
  - **Individualisera behandlingen**



# Att hitta biomarkörer tar längre tid inom psykiatri

- Diagnos till stor del baserad på beteende
- Ingen biokemi eller fysiologi att mäta (BT, BG)
- Vi kan lära oss av cancer o invärtesmedicin
  
- Psykiatri omgärdas av stigma- mindre pengar
- Lägre prioriterat samhällsproblem

# Bipolär sjukdom



# Behövs markörer - Hur väl diagnosticerar läkare bipolär sjukdom?

## Study in USA year 2000

---

Number bipolar patients	600
Wrong diagnosis (%)	69%
Number times wrong	3.5
Number doctors before correct diagnosis	4
Wrong diagnosis (%):	
Depression	60
Anxiety	26
Schizofrenia	18
Borderline or antisocial personality-disturbance	17

---

# När får vi ordning på biologin bakom psykisk sjukdom?

“Det vet jag faktiskt inte,  
för att det vi har sagt på den här punkten är att,  
ja, börja någonstans att se,  
och det får man till att börja med se var man ska  
börja,  
när man ska börja, sen får man se vad som händer där  
och sen får man gå vidare utifrån det”

**Carl Bildt (1991)**

# När får vi ordning på biologin bakom psykisk sjukdom?

Det sker nu en revolution inom psykiatrin med ökad förståelse kring hur miljön påverkar oss långsiktigt samt hur den nya biologin visar på helt nya orsakssamband som vi aldrig kunde gissa oss till.

Se Läkartidningen 14 oktober 2015

**Martin Schalling**

# Anledningar att hålla sig vaken!

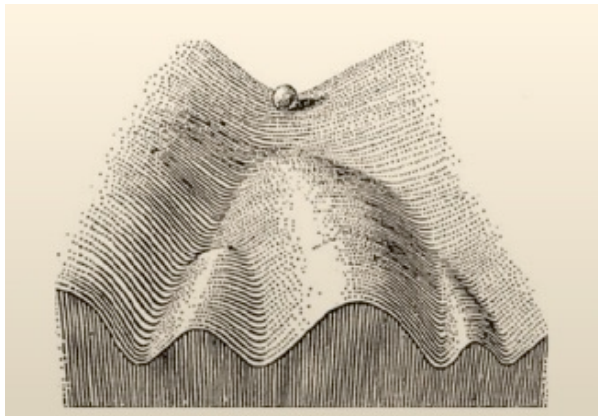
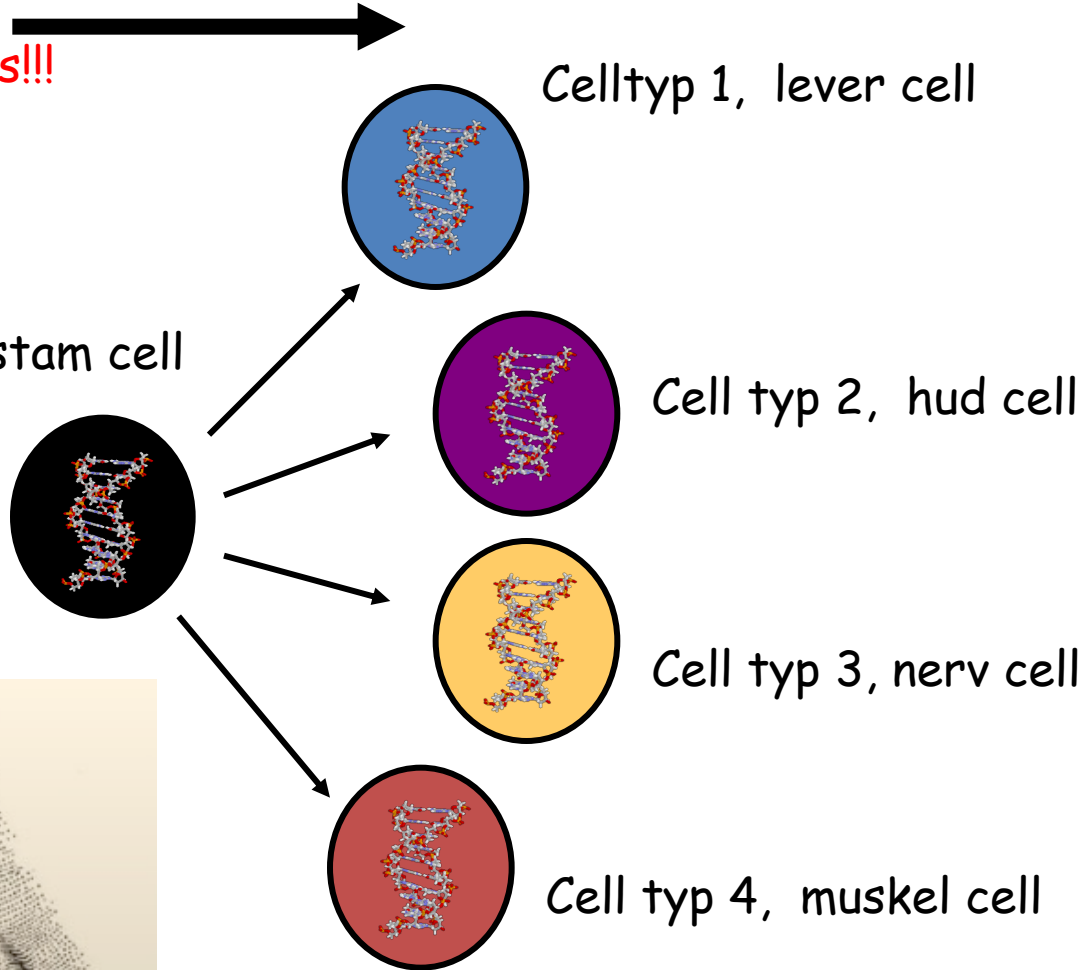




# Epigenetiken bestämmer vad cellen blir

Hur gener uttrycks!!!  
Differentiering  
Cellulärt minne  
Hindrar återgång

Totipotent stam cell



Waddington's epigenetic landscape (1957)

- Alla organsystem åldras med tiden och får minskad plasticitet.
- Minskad förmåga svara på stress kan avmaskera underliggande genetisk sårbarhet, speciellt i åldersrelaterade sjukdomar men även vid depression, psykos och kognitiv svikt.

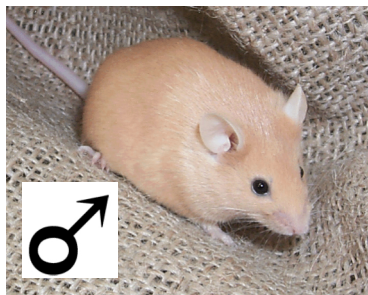


**Faster Barbro Svalander  
Dansar professionellt  
vid 85 års ålder**

Minskad förmåga svara på stress samverkar på DNA-nivå med genetiska sårbarhetsvarianter

**Miljön påverkar epigenetiska molekyler på  
vårt DNA eller kromatin.**

# Epigenetik skriver om reglerna för sjukdom



+



Metyl-rik diet

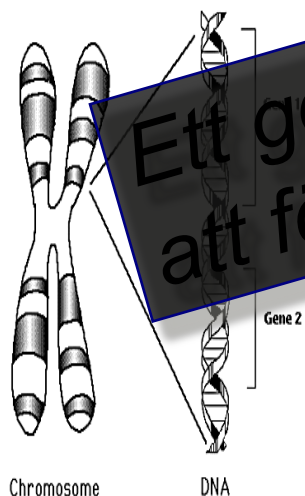
Vitamin B12  
Folsyra

Betaine  
Choline



Brun avkomma  
utan risk för  
övervikt diabetes  
och cancer

Dessa bär agouti genen som gör  
dem gula i pälsen och ökar risken  
för diabetes och cancer

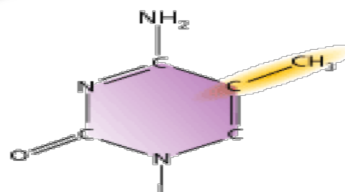


Chromosome

DNA

Genes

Ett genombrott då det oföränderliga nu går att förändra!



Metyl rik diet ökade DNA metyleringen vilket stängde av agouti genen.

## Miljö

- Malnutrition
- Toxiner
- Rökning
- Infektioner
- Metabola rubbningar

## Genotyp

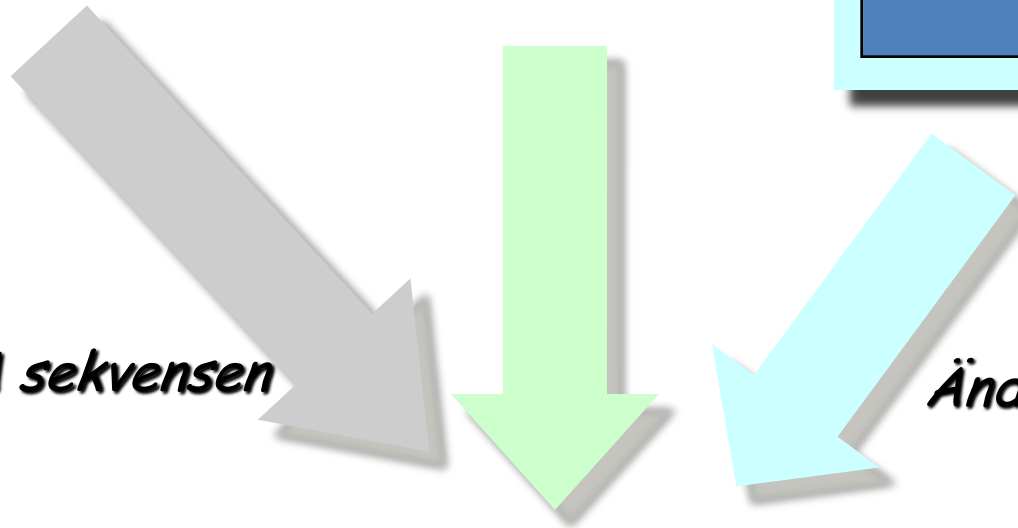
- Spontana mutationer
- Genevarianter

Olika funktion i  
Enzymer  
Proteiner etc.

## Epigenotyp

- DNA-metylering

- Histon påverkan  
acetylering  
phosphorylering  
metylering

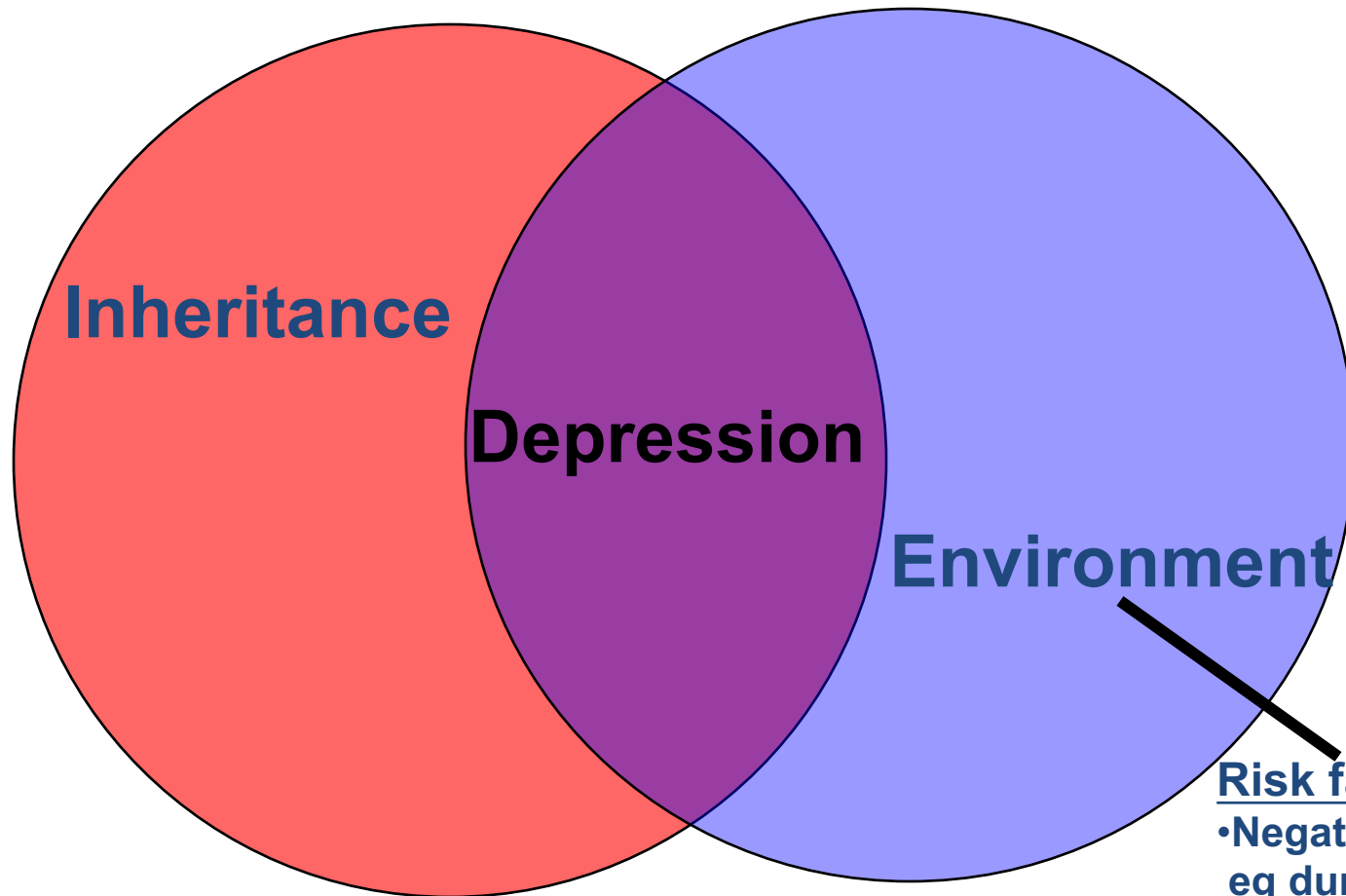


**Effekter på DNA sekvensen  
direkt**

**Ändrad gen reglering**

**Variabel fenotyp**

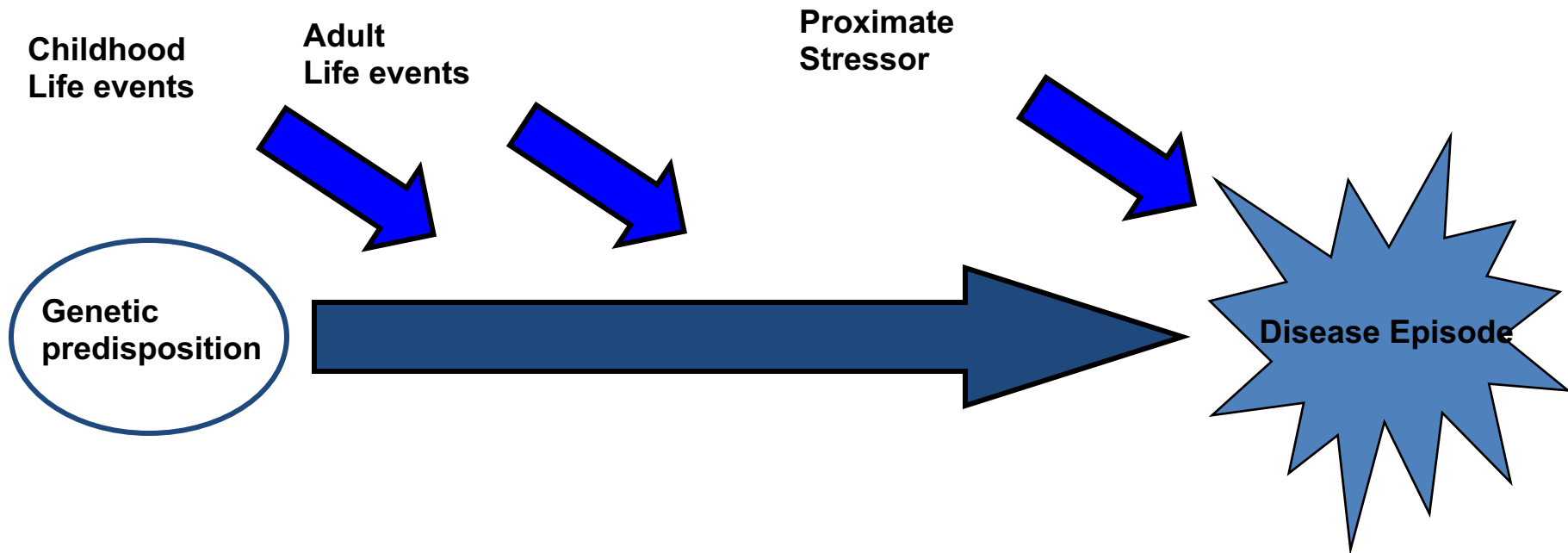
# Gener och miljö



## Risk factors

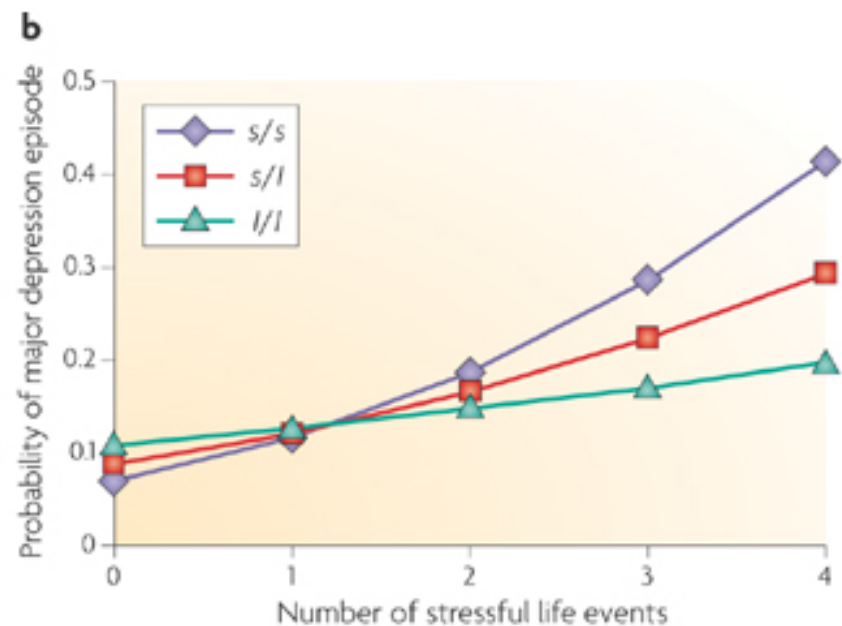
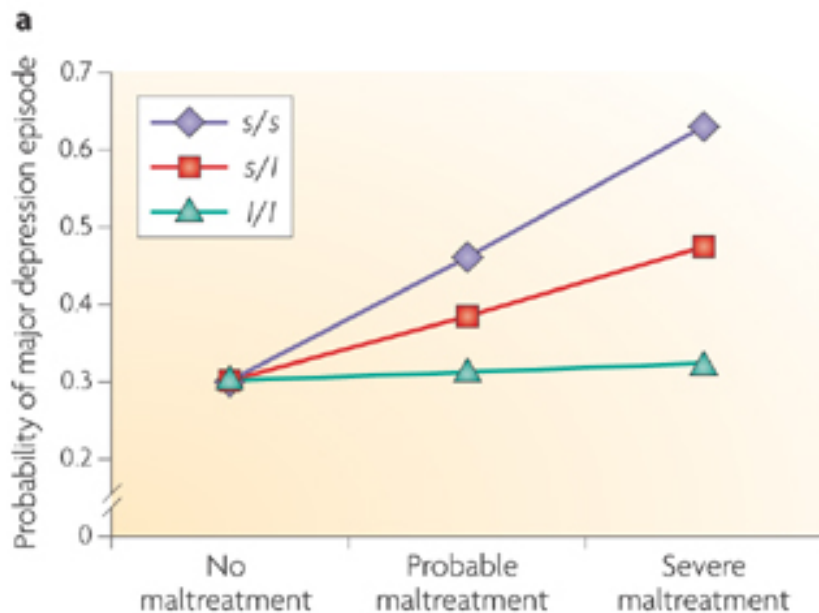
- Negative life events eg during childhood
- Infection
- Elderly father

# Gener och miljö





# Risken att stress och misshandel orsakar depression beror på 5HTT-genotypen



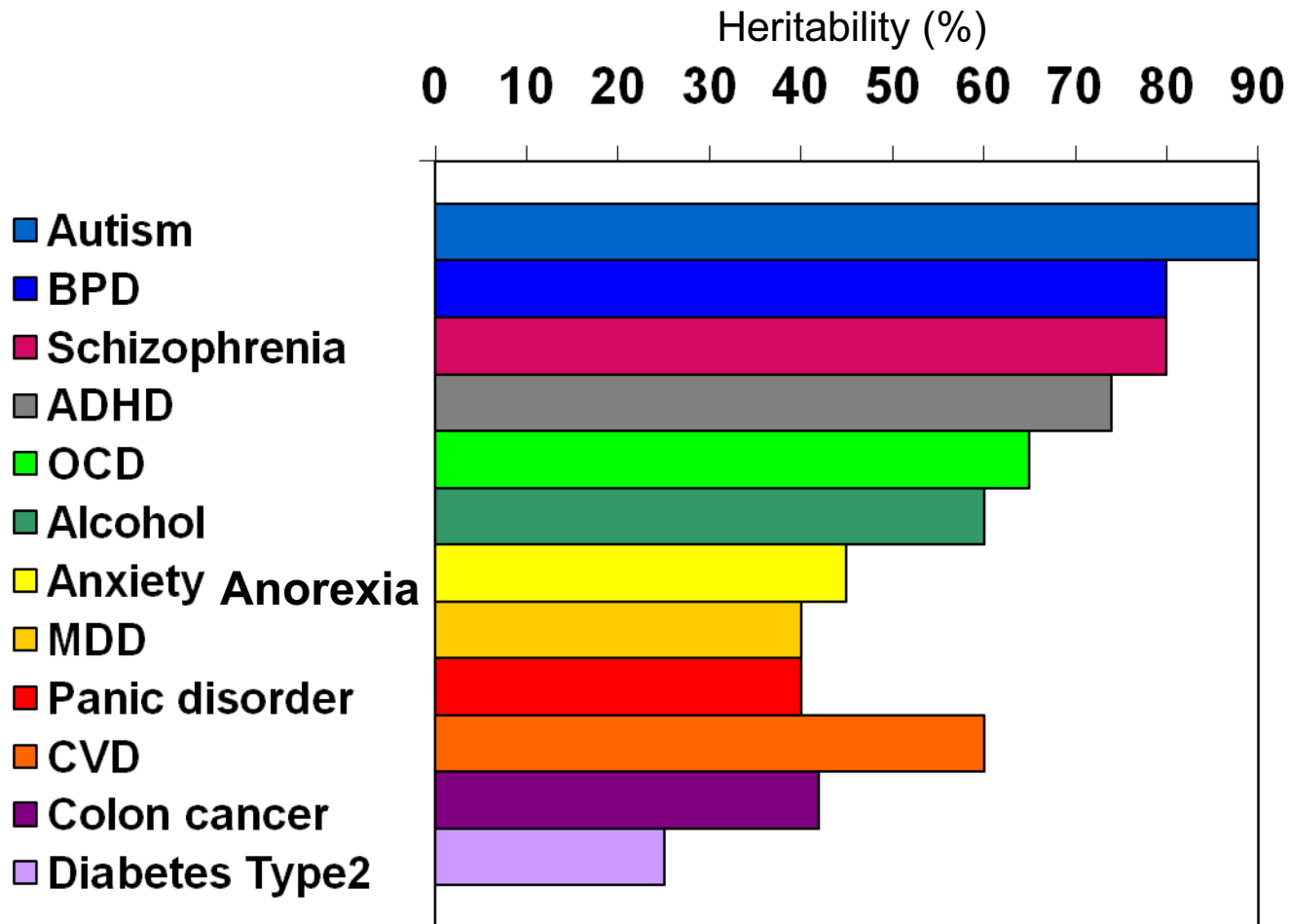
Nature Reviews | Genetics

*Caspi et al, 2003*

Bipolar sjukdom, schizofreni, autism,  
ADHD och anorexi har en stor ärftlighet.

Arv och miljö bidrar i lika delar till  
depression, ångest, bulemi.

# Hur hög är då ärftligheten vid psykisk sjukdom?



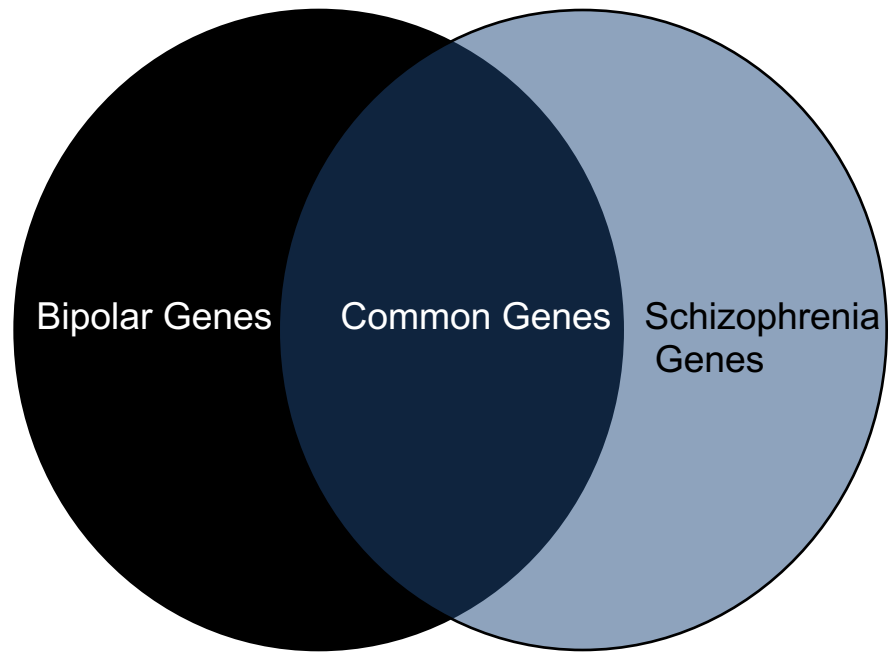
# Standardized incidence ratios (SIR) hos barn med sjuka med sjuka föräldrar



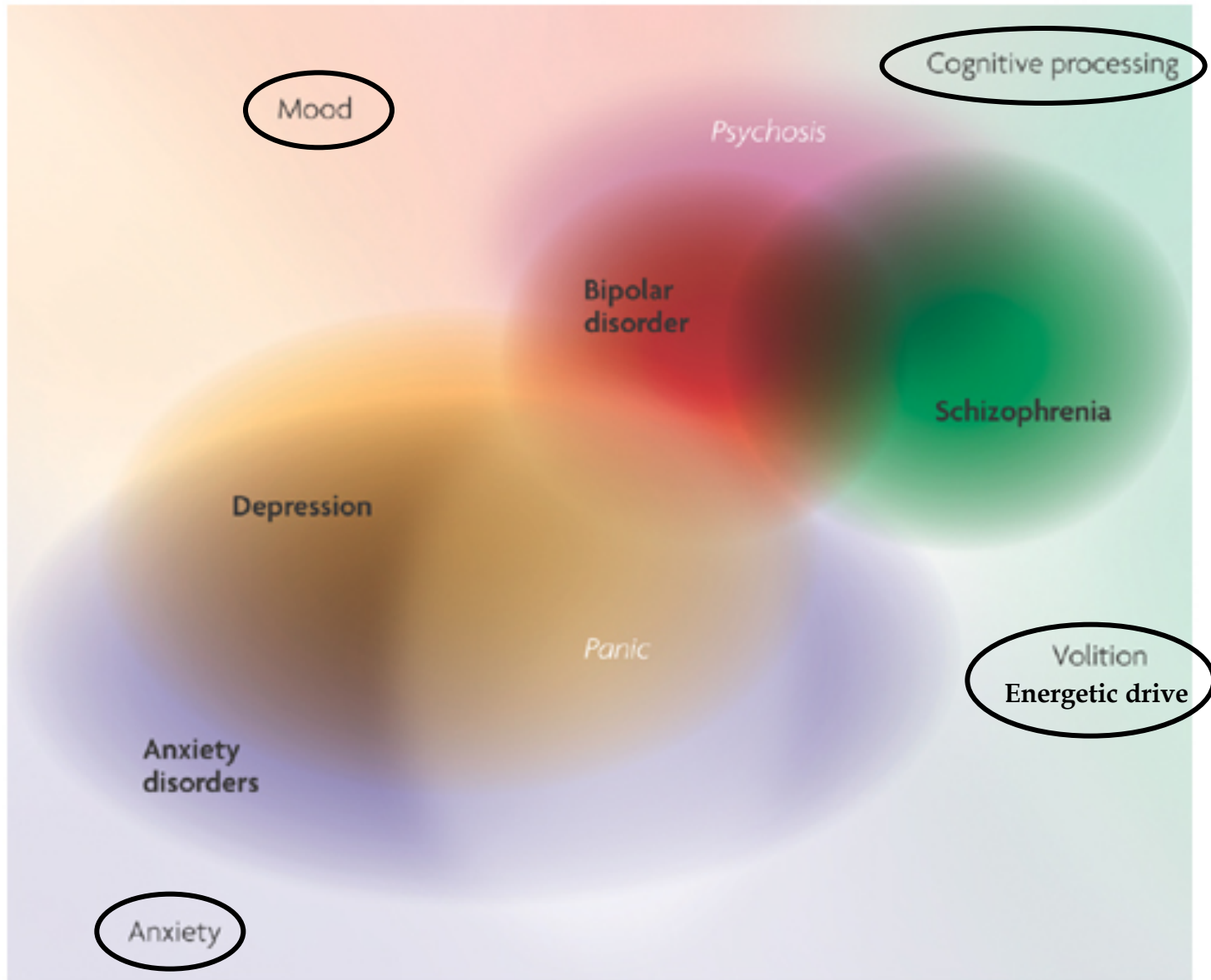
	No	Schizophrenia			Bipolar disorder		
		Obs	Exp	SIR (95% CI)	Obs	Exp	SIR (95% CI)
<b>Schizophrenia</b>							
Both parents	196	12	0.2	<b>60.9</b> (31.5-106.4)	3	0.1	<b>41.1</b> (8.5-120.1)
One parent	21 600	514	68.5	<b>7.5</b> (6.9-8.2)	143	25.4	<b>5.6</b> (4.7-6.6)
<b>Bipolar disorder</b>							
Both parents	30	1	0.1	<b>16.1</b> (0.4-89.9)	2	0.02	<b>83.3</b> (10.1-301.0)
One parent	21 007	249	68.1	<b>3.7</b> (3.2-4.1)	264	24.7	<b>10.7</b> (9.4-12.1)

Urban Ösby

# Overlapping genes for mental illness



# Symtom överlappar mellan diagnoser



*Burmeister et al, 2008*



# Hur hittar vi gener som ökar sårbarheten?

- Hypothesis free approach
  - Linkage –Inheritance within families
  - Identify vulnerability genes through sequencing
  - Whole genome, exome or systems approach
- Candidate genes
  - Genes selected from function
  - Association analysis- compare gene variants in patients vs healthy
  - Limitations: You need a good biological hypothesis, only a fraction of the genome covered

# Fynd från associationsstudier

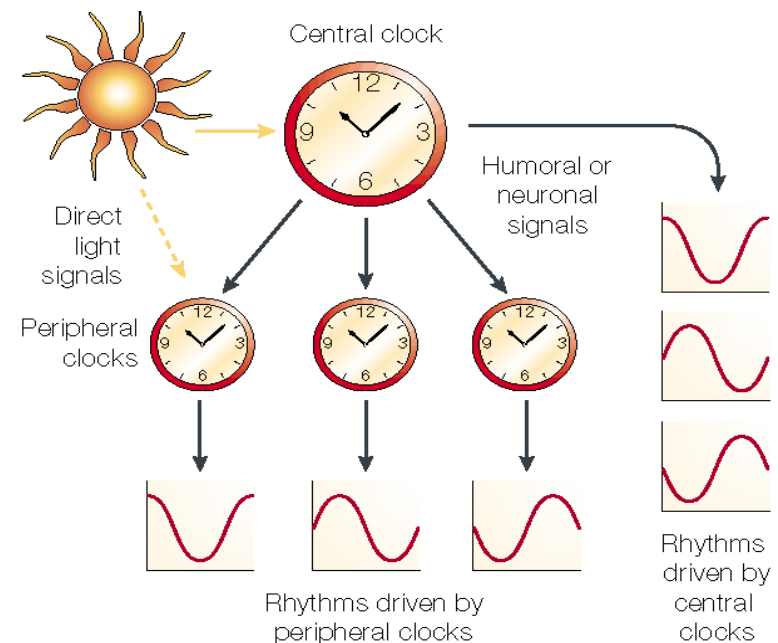
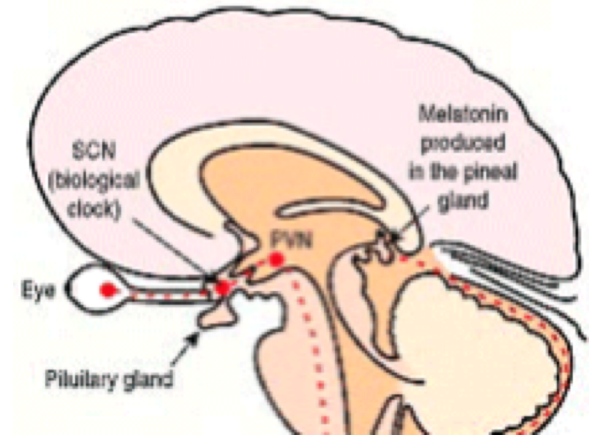
- 10-20 gener hittade via biologiska hypoteser
- Många inblandade i neurotransmission:
- Serotonintransportören, MAOA, COMT, BDNF, FKBP5, CRY2, P2RX7 vid affektiva sjukdomar
- Dysbindin, Neuregulin, Disc-1 vid schizofreni relaterar till synapsbildning
- MEN de förklarar bara några % av ärftligheten: kräver nya metoder!

# Ett exempel

## *Circadianska gener och vinter depression*

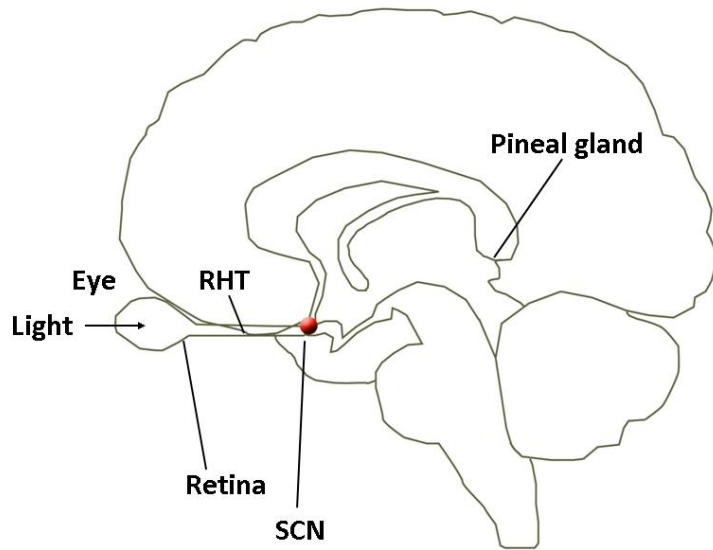
### Background

- Genes of particular interest
- Control biological processes
- Regulation of the circadian rhythms
- Circadian rhythms disturbance in mood disorders
- Reports of clock gene involvement in SAD
- The master clock
- Internal rhythm ~24 h
- Maintaining the rhythms
- Disruptions

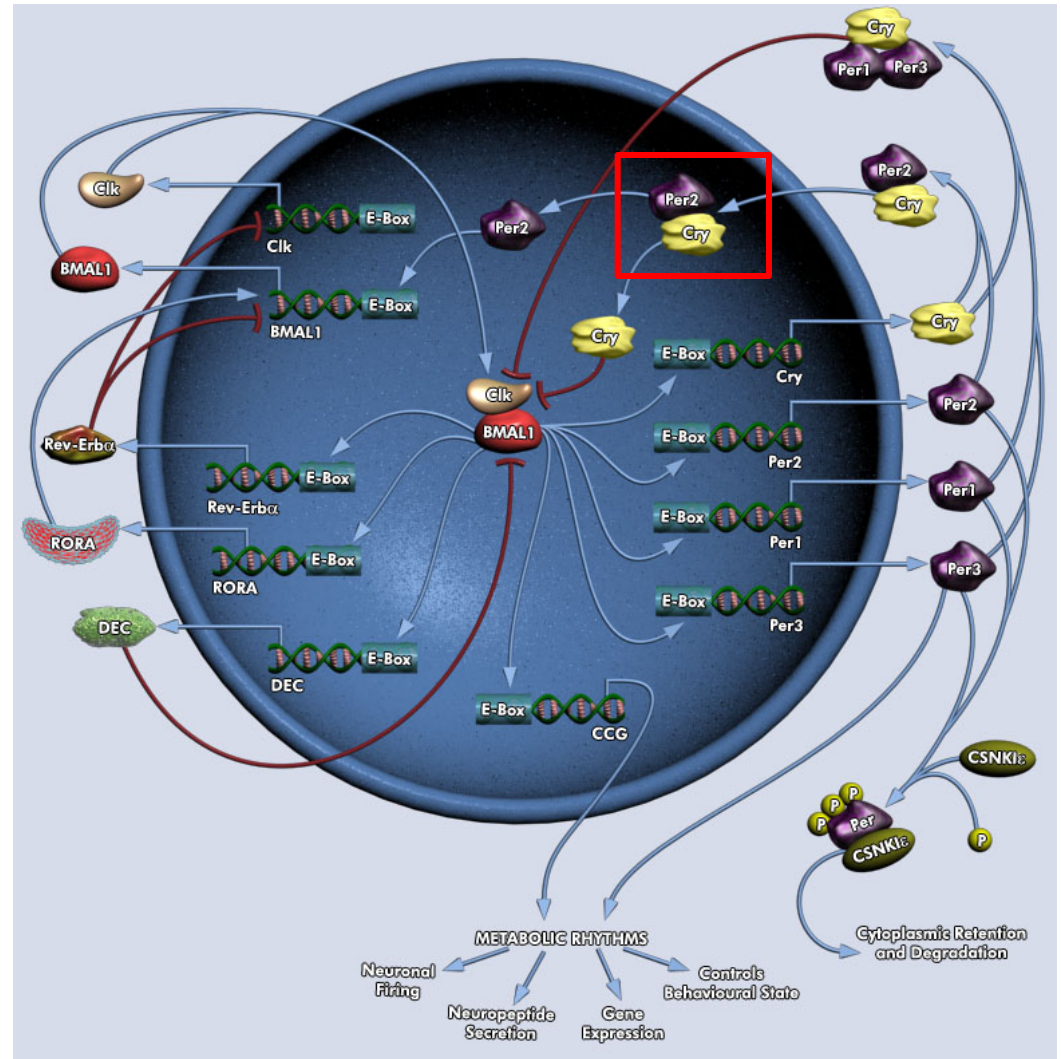


# Probing a biological system with genetics:

## The circadian clock



Therese Sjöholm, 2010



[www.appliedbiosystems.com/tools/pathway](http://www.appliedbiosystems.com/tools/pathway)

Author Proof

## *PER2* Variantion Is Associated With Depression Vulnerability

Catharina Lavebratt,<sup>1\*</sup> Louise K. Sjöholm,<sup>1</sup> Timo Partonen,<sup>2</sup> Martin Schalling,<sup>1</sup> and Yvonne Forsell<sup>3</sup>

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS one

## *CRY2* Is Associated with Depression

Catharina Lavebratt<sup>1\*</sup>, Louise K. Sjöholm<sup>1</sup>, Pia Soronen<sup>2</sup>, Tiina Paunio<sup>2</sup>, Marquis P. Vawter<sup>3</sup>, William E. Bunney<sup>3</sup>, Rolf Adolfsson<sup>4</sup>, Yvonne Forsell<sup>5</sup>, Joseph C. Wu<sup>3</sup>, John R. Kelsoe<sup>6</sup>, Timo Partonen<sup>7</sup>, Martin Schalling<sup>1</sup>

2011

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS one

## *CRY2* Is Associated with Rapid Cycling in Bipolar Disorder Patients

Louise K. Sjöholm<sup>1</sup>, Lena Backlund<sup>2</sup>, Emarndeena Haji Cheteh<sup>1</sup>, Inger Römer Ek<sup>2</sup>, Louise Frisé<sup>1,2</sup>, Martin Schalling<sup>1</sup>, Urban Ösby<sup>1,2</sup>, Catharina Lavebratt<sup>1\*</sup>, Pernilla Nikamo<sup>1</sup>

# Varför är det viktigt?

## Gene variants in rythm regulating systems

- Suggests that behavioral interventions are important
- *Eating and sleeping regularly help maintain rythm*
- *Some pharmaceuticals focus on melatonin and rythm regulation*

## So gene variants may guide treatment efforts even in behavioral disorders

In cancer this strategy is often required and some drugs may not be given without prior gene tests. This will happen in many disorders once understood.



15 February 2001

# nature

£9.45 US \$19.95 (incl. GST)

www.nature.com

## the human genome

### Nuclear fission

Five-dimensional  
energy landscapes

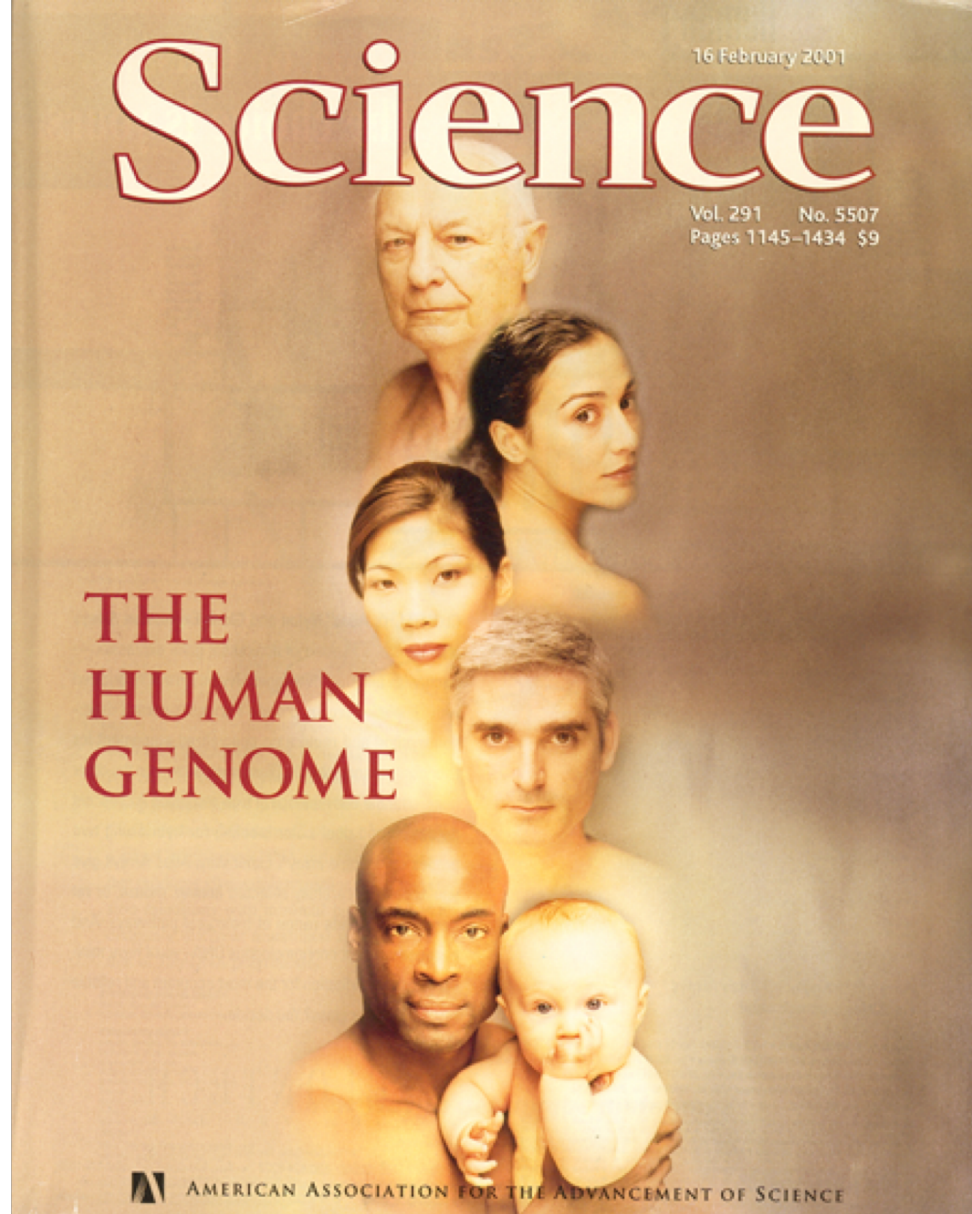
### Seafloor spreading

The view from under  
the Arctic ice

### Career prospects

Sequence creates new  
opportunities

naturejobs  
genomics special



Human DNA sekvensen -år 2001

# Humana Genomprojektet

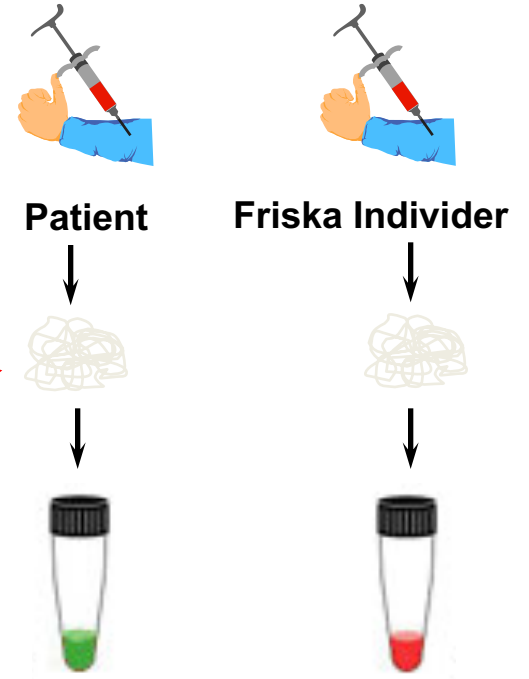
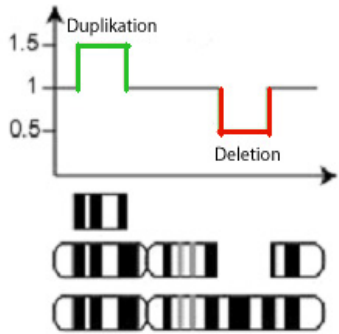
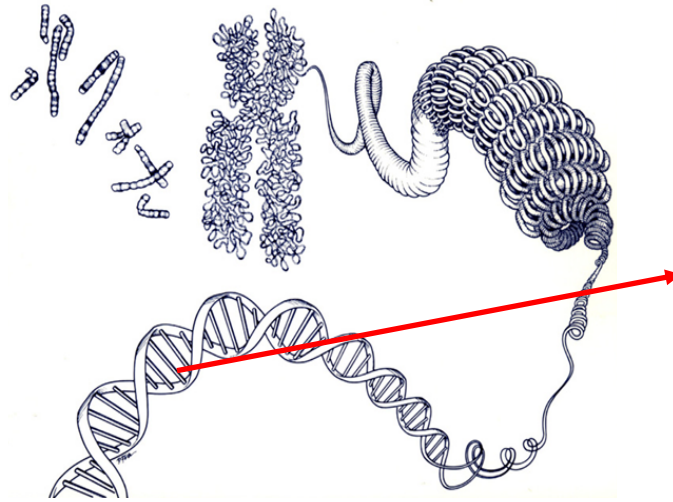
- Det största och mest betydelsefulla projektet inom biologin någonsin
- Mål
  - Sekvensa alla 3 miljarder baspar i humana genomet
  - Identifiera alla humana gener
- Resultat (“slutversion” 2004)
  - ~23,000 humana gener
  - Funktionen känd hos ~7000 gener
  - Stor mångfald genom gen-splicing

# Array-CGH

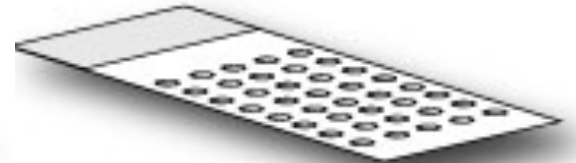
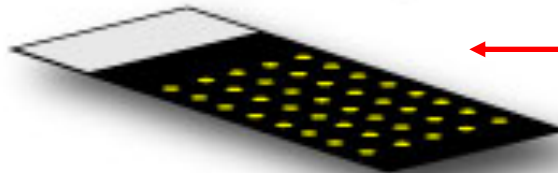
*Array Comparative Genomic Hybridization*

- En molekylär cytogenetisk metod för att detektera gendosavvikelser
- Detektera mikrodeletioner / mikroduplikationer som inte kan detekteras vid vanlig kromosomanalys

# Array-CGH



Upplösning ca 50kb



# Patient

- Pojke född 2003
- Utvecklingsförsening, mental retardation och autism
- 2006- Kromosomanalys med normal karyotyp
- 2007- FraX-analys=UA
- **2008- Array-CGH = dup(17)(p11.2p11.2)**
- **DIAGNOS: 17p11.2 duplikations syndrom (Potocki-Lupski syndrome)**





# Array-CGH

- En molekylär cytogenetisk metod för att detektera förändringar i mängden genetiskt material (DNA).
- Detektera mikroteletioner / mikroduplikationer som inte kan detekteras vid vanlig kromosomanalys (karyotyp).
- Allt mer vanlig metod vid syndromutredning; mental retardation, utvecklingsförsening, missbildning, autism, schizofreni etc.
- Detta görs numera till stor del med hjälp av helgenomsekvensning av arvsmassan
- Det finns en satsning från Vinnova på att implementera detta i hela Sverige som leds från Klinisk genetik

# Associations studier

- En explosion under 2000 talet
- Variationer:  $10 \times 10^6$  in genomet
- Dessa kallas SNP- single nucleotide polymorphisms
- Ett industri-projekt har kartlagt dessa
- De används för fall-kontrollstudier



# Genomvida studier för att förstå sjukdomar (GWAS)

- Under senaste 10 åren har flera millioner ställen där arvsmassan varierar (SNPs) kartlagts inom
- Om man tittar på en million SNP över hela arvsmassan kallas det “GWAS” eller Genome Wide Association Study.
- Denna metod har bidragit till fynd av flera hundra sjukdomsgener vid olika sjukdomstillstånd
- Bipolär sjukdom har hög ärftlighet, 70-80%
- Hur gick det?

# Bipolär sjukdom

# Bipolar GWAS 2008-10

Study	Type	Sample	Platform	Results
WTCCC / Craddock	Case control	2000/ 3000	Affy 500K	PALB2, $p=10^{-8}$
STEP-BD/ Sklar	Case control	1461/ 2008	Affy 500K	MYO5B; TSPAN8 $p=10^{-8}$ CACNA1C (WTCCC)
W1-4 + German / Baum	Pooling	500/500 800/800	Illumina 550K	DGKH; $p=10^{-8}$
W1-4 Scott / Pritizker	Pooling + ind GTing	1203/ 729	Illumina 550K	MAN2A1; $p=10^{-7}$
German consortium / Cichon	Case control	702/ 1396	Illumina 550K	Chr 1??? $p=10^{-7}$

# Första försök samverka 2011: 16,731 Samples: 7,481 cases and 9,250 controls

- Multiple samples of European ancestry

- Constructed independent study samples based on site/ethnicity matching

- **Cases**

- BP and related disorders diagnosis
- 80% BP1, 18 %BP2, 2%other

- **Controls**

- Population-based
- <50% screened for psychiatric illness
- 90% overlap with schizophrenia PGC study

	Ancestry	Case (n)	Control (n)	Platform
Genetic Association Information Network (GAIN) & Bipolar Genome Study (BiGS)	European-American	542	649	6.0
GlaxoSmithKline	British/Canadian/Scottish	890	902	550
Pritzker Neuropsychiatric Disorders Research Consortium	European-American	1130	718	550
Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP1)	European-American	922	645	500K
Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP2)	European-American	659	191	5.0
Thematically Organized Psychosis (TOP)	Norwegian	203	349	6.0
Trinity College Dublin	Irish	150	797	6.0
University of Bonn	German	675	1297	550
University College London	British	457	495	500K
University of Edinburgh	Scottish	282	275	6.0
Wellcome Trust Case-Control Consortium	British	1571	2931	500K

## Signifikanta resultat i fyra regioner

SNP	Chr	Nearest Gene	Risk Allele Freq	OR	P value (Non GC)	P value (GC)
rs10994397	10	<i>ANK3</i>	.06	1.35	$6 \times 10^{-10}$	$7 \times 10^{-9}$
rs9371601	6	<i>SYNE1</i>	.36	1.15	$4 \times 10^{-9}$	$4 \times 10^{-8}$
rs7296288	12	Many	.48	1.15	$9 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-8}$
rs12594775	11	<i>ODZ4</i>	.18	1.18	$3 \times 10^{-8}$	$2 \times 10^{-7}$

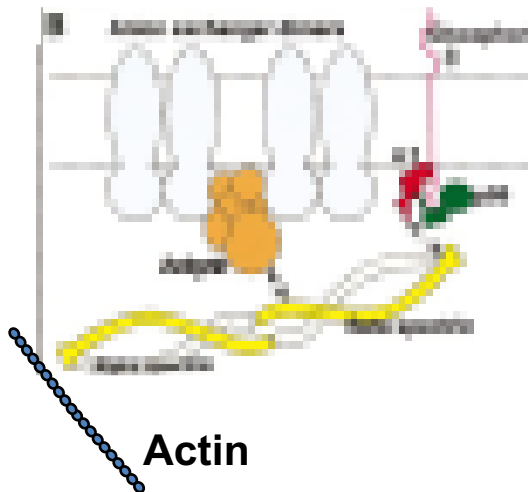
# Ankyrin kodar för proteiner som organiserar funktionella membran- domäner

## ANK1

Ankyrin-R

Hereditary Spherocytosis

Erythrocyte

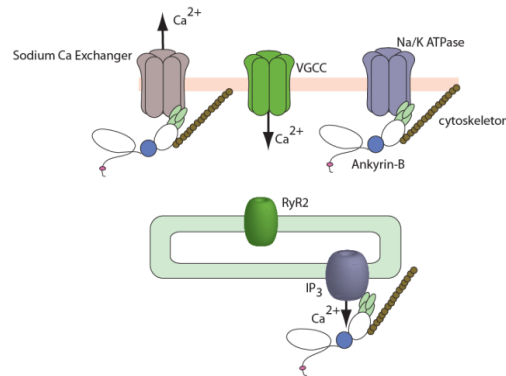


## ANK2

Ankyrin-B

Cardiac Arrhythmias

Heart

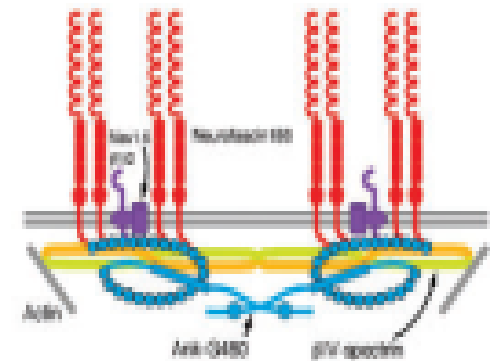


## ANK3

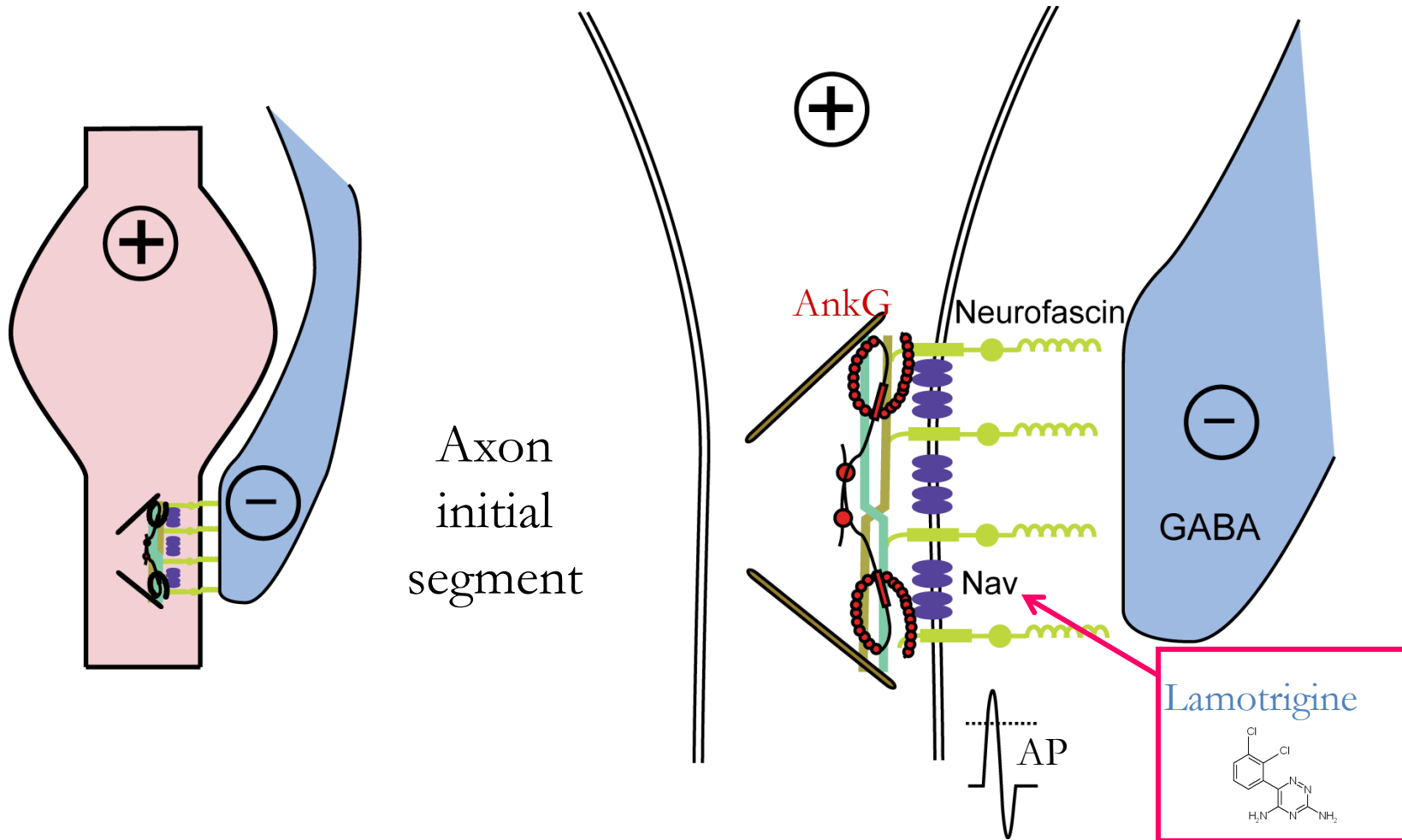
Ankyrin-G

Bipolar Disorder

Neurons

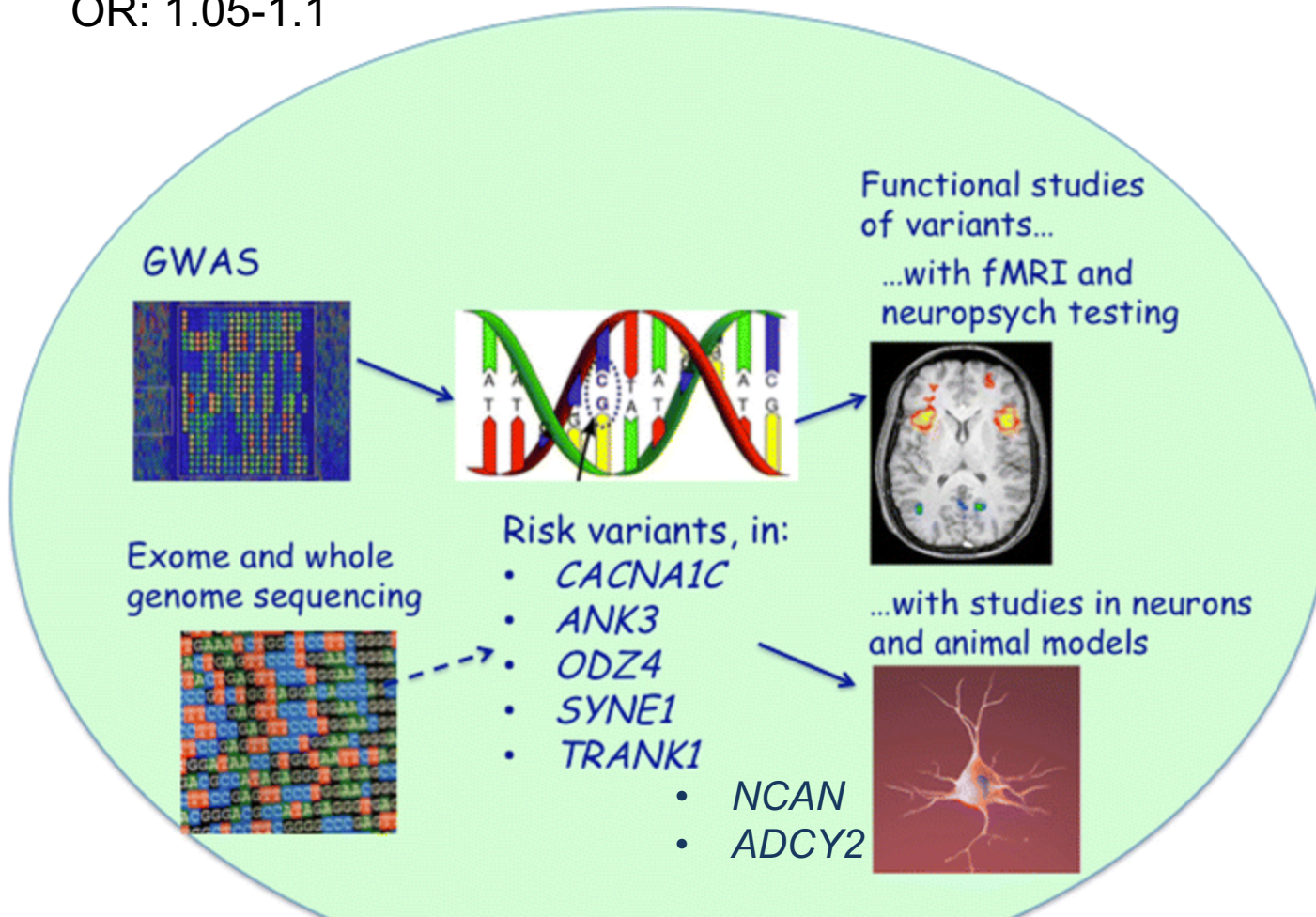


# Ankyrin-3 organiserar excitatorisk and inhibitorisk input vid initiala axon-segmentet



# BP-findings from large-scale GWA studies

GWA-findings ( $p < 5 \times 10^{-8}$  and replicated) from 17 000 patients and 50 000 controls  
OR: 1.05-1.1



Old signals from candidate gene studies not found in GWAs.  
GWAs explains only ~2% of inheritance in bipolar.

*Shinozaki et al 2014*

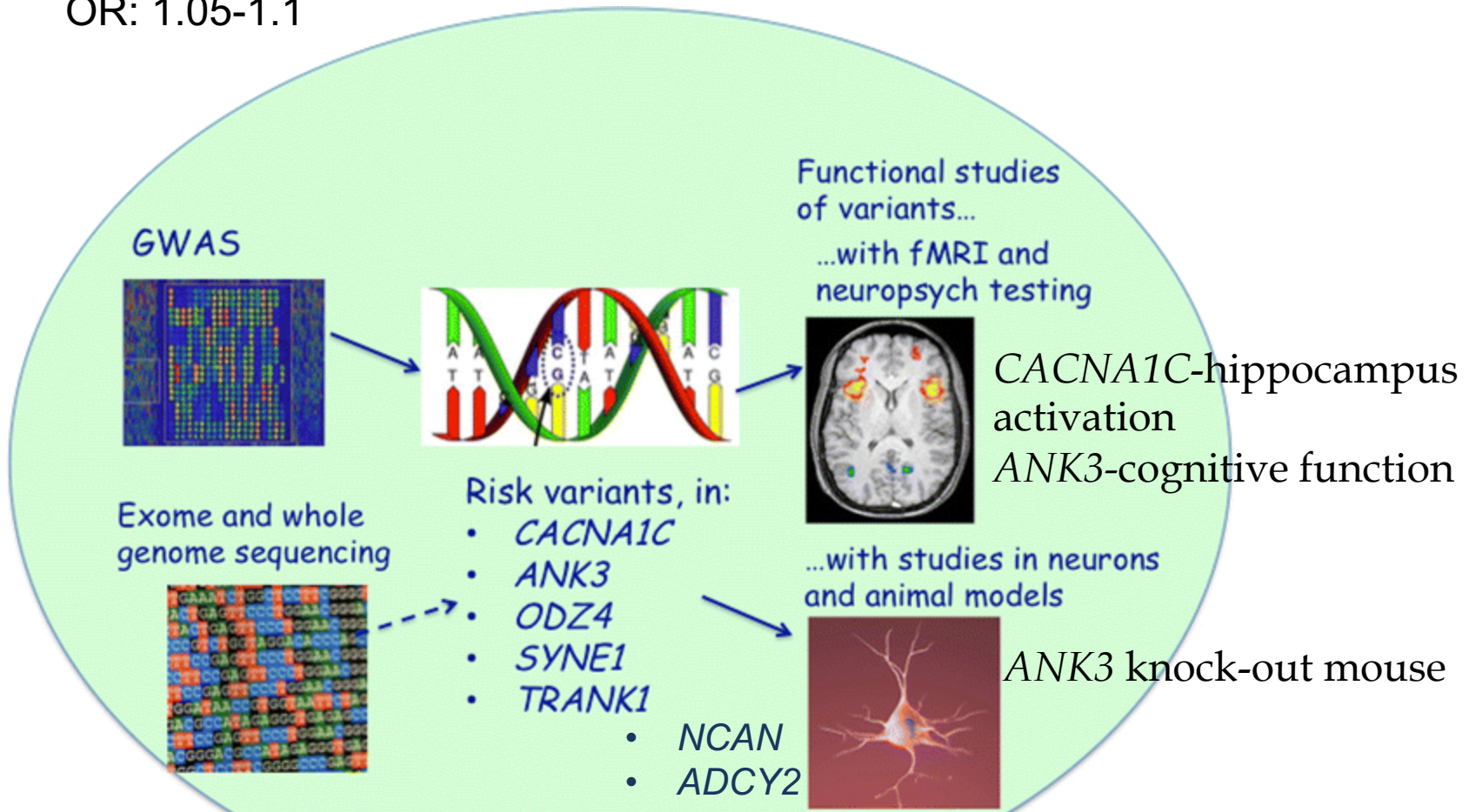


# BP-fynd från associationsstudier

- *CACNA1C* calcium channel - overlap with SZ
  - memory, learning, plasticity, pathogenic mechanisms
  - mutated in episodic disorders (ataxia, epilepsy, migraine)
- *ANK3*
  - Attach sodium and calcium channels in neuron, membrane stability
- *TRANK1*
  - The protein responds to valproic acid
- *GPCR*
  - Signalling for many neuropeptides and transmitters
- *NCAN*
- Continuation: 21000 BP-patients 29000 controls: **Now 30 GWAS hits!**
- Exome-sequencing ca  $30 \cdot 10^6$  bases (3500 cases and 4700 controls)

# BP-findings from large-scale GWA studies

GWA-findings ( $p < 5 \times 10^{-8}$  and replicated) from 17 000 patients and 50 000 controls  
OR: 1.05-1.1



Old signals from candidate gene studies not found in GWAs.  
GWAs explains only ~2% of inheritance in bipolar.

*Shinozaki et al 2014*

# Psykiatriska GWAS konsortiet (PGC)

- Största projektet i psykiatrins historia
- Omfattar fem vanliga diagnoser
- Över 300.000 patienter analyserade med GWAS
- Nya gener för både bipolär sjukdom och schizofreni presenterades i Nature Genetics 2011. Flera påföljande publikationer varje år sedan dess.

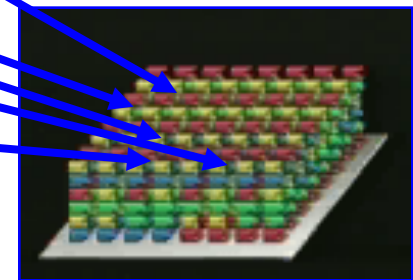
# Additional support to genetic finding: Convergent Functional Genomics

Positional cloning

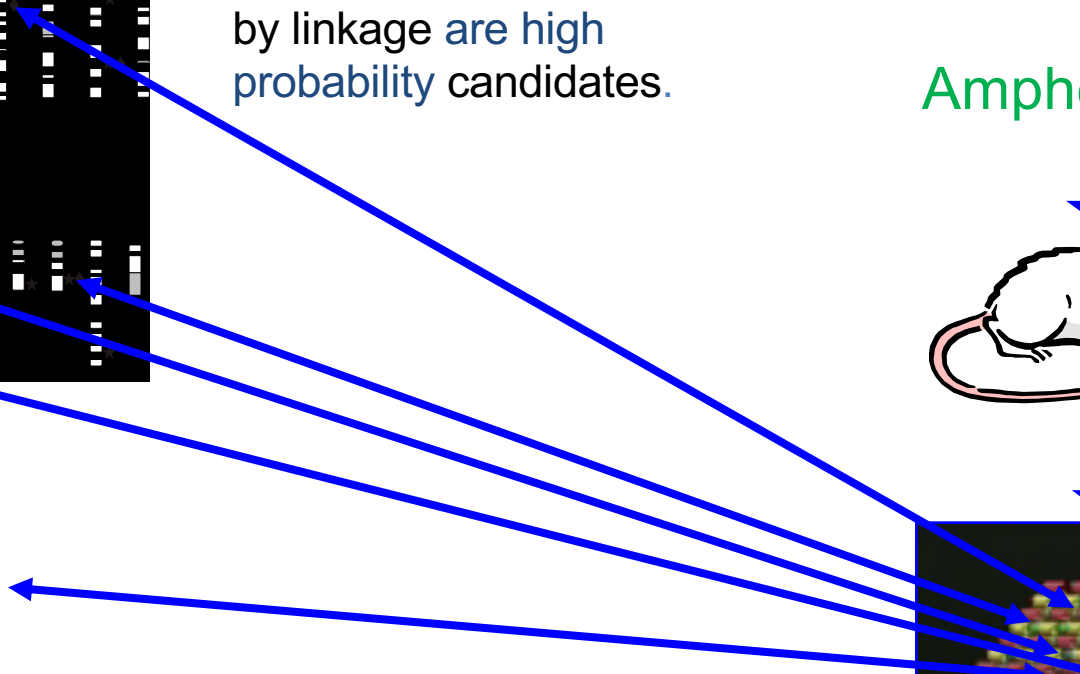
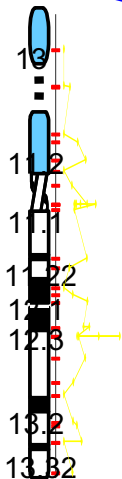
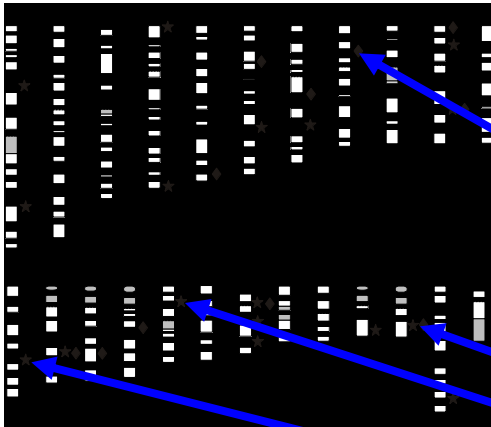
Genes whose expression is changed in an animal model and map to chromosomal loci identified by linkage are high probability candidates.

Animal models  
RNA profiling

Amphetamine

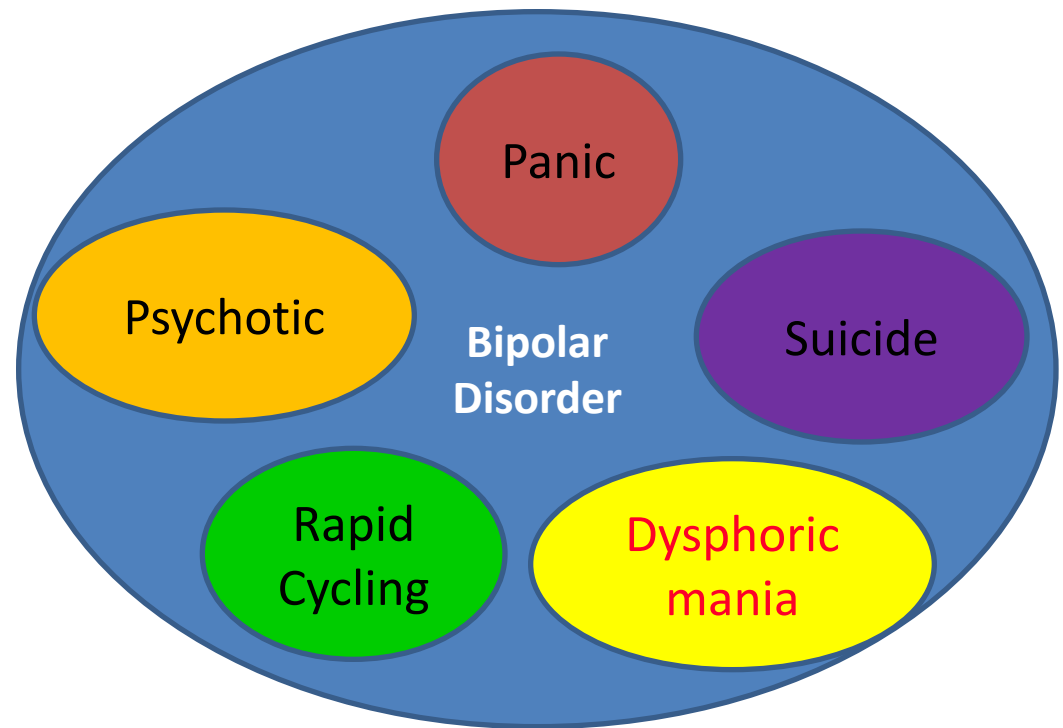


Microarray



# Varianter av sjukdomen kan ansamlas i familjer

- Dessa kan ansamlas i vissa familjer
  - Psychotisk mani
  - Panik
  - Suicidalitet
  - Rapid Cycling
  - Dysforisk mani
  - Svar på litium



# Lithium

- The first-line mood stabilizer in Bipolar disorder
- Suicide prevention <sup>1</sup>
- More than 40% relapses within two years <sup>2</sup>
- Currently, there are no methods to identify responders due to the lack of biomarkers

<sup>1</sup>Baldessarini RJ et al. Ann N Y Acad Sci 2001 932: 24-38

<sup>2</sup>Licht, R.W., CNS Neurosci Ther, 2012. **18**(3): p. 219-26.

# Response to lithium

- Not everybody responds to lithium
  - 1/3 excellent responders
  - 1/3 partial responders
  - 1/3 non-responders
- **No biomarkers** for lithium response

# Vilka gener påverkar svar på litium?

Consortium for lithium genetics ConLiGen  
GWAS ca 4000 BP patients

Postiva resultat i Lancet 2015, en ny gen som styr response

Vi genomför GWAS för att förstå vilka gener som påverkar nivåerna av litium



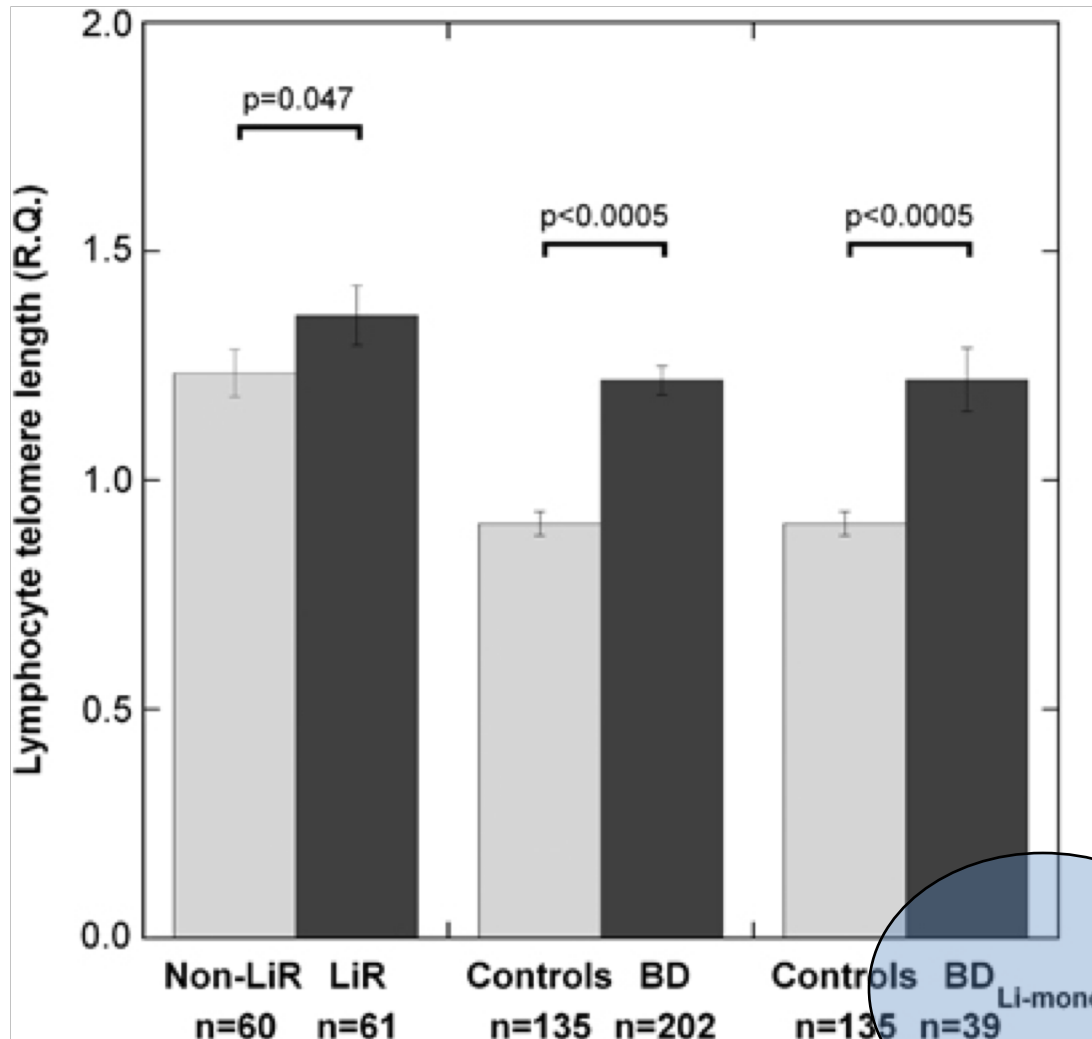
# Long-term lithium treatment in bipolar disorder is associated with longer leukocyte telomeres

L Martinsson<sup>1,5</sup>, Y Wei<sup>2,3,5</sup>, D Xu<sup>3</sup>, PA Melas<sup>2,3</sup>, AA Mathé<sup>1</sup>, M Schalling<sup>2,3</sup>, C Lavebratt<sup>2,3,6</sup> and L Backlund<sup>1,4,6</sup>

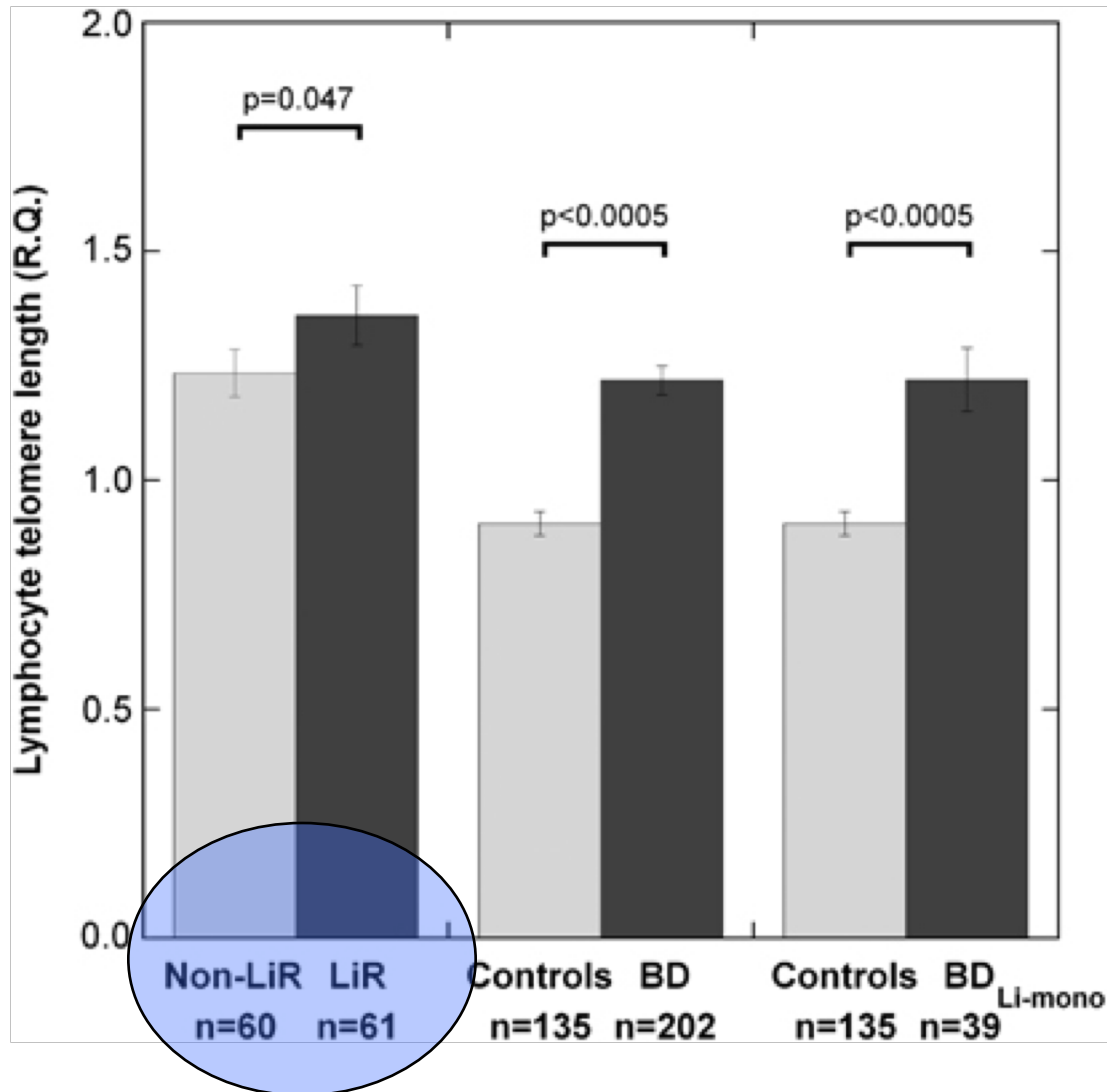
Telomere shortening is a hallmark of aging and has been associated with oxidative stress, inflammation and chronic somatic, as well as psychiatric disorders, including schizophrenia and depression. Additionally, antidepressants have been found to protect against telomere shortening. However, pharmacological telomere studies are lacking in bipolar disorder (BD). Therefore, the objective of this study was to explore telomere length (TL) in patients with BD in the context of lithium treatment. We determined TL by quantitative real-time PCR using peripheral blood leukocytes. Participants were outpatients diagnosed with BD type 1 or 2 ( $n = 256$ ) and healthy controls ( $n = 139$ ). Retrospective case-control and case-case study designs were applied. Lithium response (LiR) was scored using the Alda-Scale. Lithium-treated BD patients overall, as well as those on lithium monotherapy,

Lithium treated BD patients had 35% longer leukocyte telomeres than healthy controls ( $p < 0.0005$ ).

# Lithium treated Bipolar patients had 35% longer telomeres than healthy controls



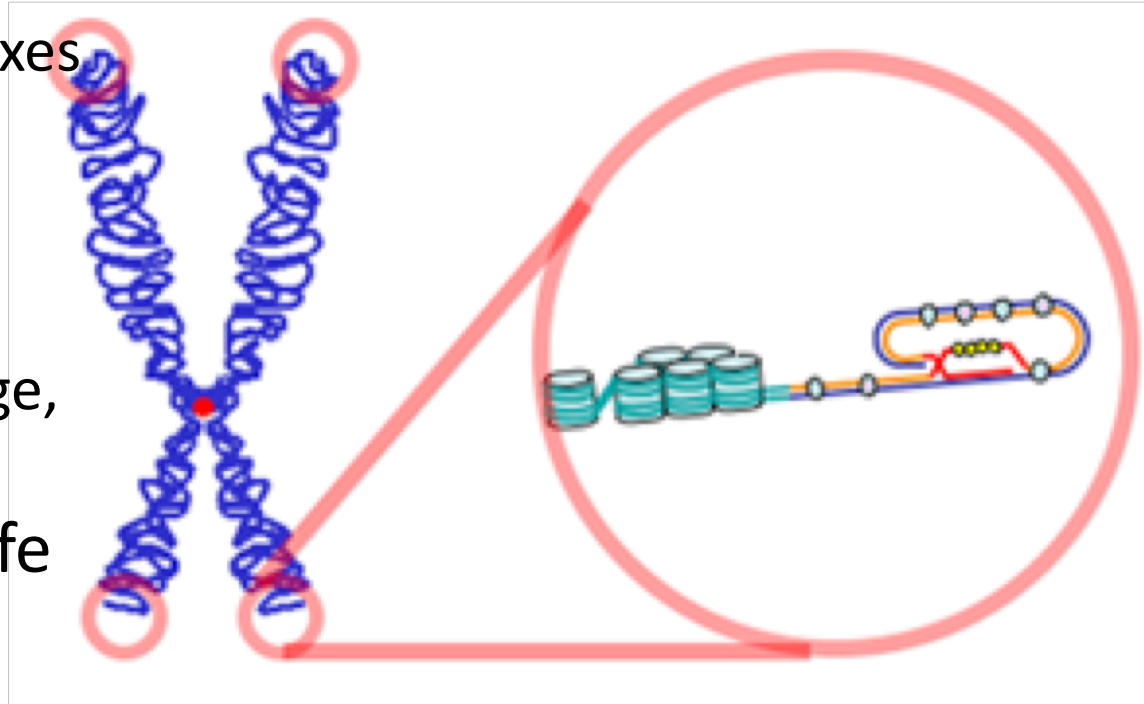
# ....and Lithium responders had 10% longer telomeres than Non-Lithium responders



# Telomeres and telomerase

## Telomeres

- Nucleo-protein complexes (TTAGGG)
- protecting ends of chromosomes
- erode gradually with age, oxidative stress, inflammation, stress, life style factors, disease
- giving signal of apoptosis to the cell



## Telomerase

- enzyme
- rebuilding telomeres

# Short telomeres in

## Life style

- Obesity
- Smoking
- Sleep disturbances
- Stress

## Disorders

- Coronary heart disorders
- Dementia
- Diabetes
- Metabolic disorders
- Cancer
- Depression

## Recovery

- Physical activity



# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009 was awarded jointly to Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider and Jack W. Szostak *"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"*.



# Vitamere™ helps reduce the effects of aging

## Make a healthier you.

World renowned neurosurgeon Dr. Jacob Rosenstein at 62-years young enjoys the health, energy and vitality of a man one third his age.

One reason is because Vitamere™ is at work every day at the cellular level protecting and re-vitalizing his telomeres - tiny protective caps found at both ends of our chromosomes. They enable cells to successfully divide thereby avoiding illness and maintaining his natural health. Try Vitamere™ yourself to protect against illness and premature aging.

Order Vitamere™ Anti-Aging Support at [scilifebiosciences.com](http://scilifebiosciences.com)



Telomeres are the caps that protect your DNA chains, preventing aging.

Find out more about the role of telomeres in your health and aging at [www.scilifebiosciences.com](http://www.scilifebiosciences.com)

A trusted name in science-backed health products

 **SciLife**  
BIOSCIENCES



**Vitamere™**

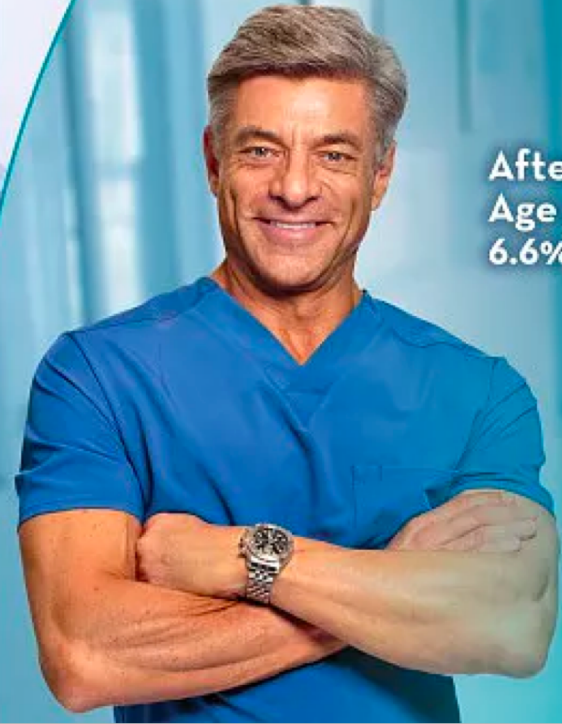
RE-boot your DNA, live longer, defy ag



**Before: Age 51  
21% Body Fat**



**After:  
Age 60  
6.6% Body Fat**



MD from Johns Hopkins, Fellowship Institute of Neurology London

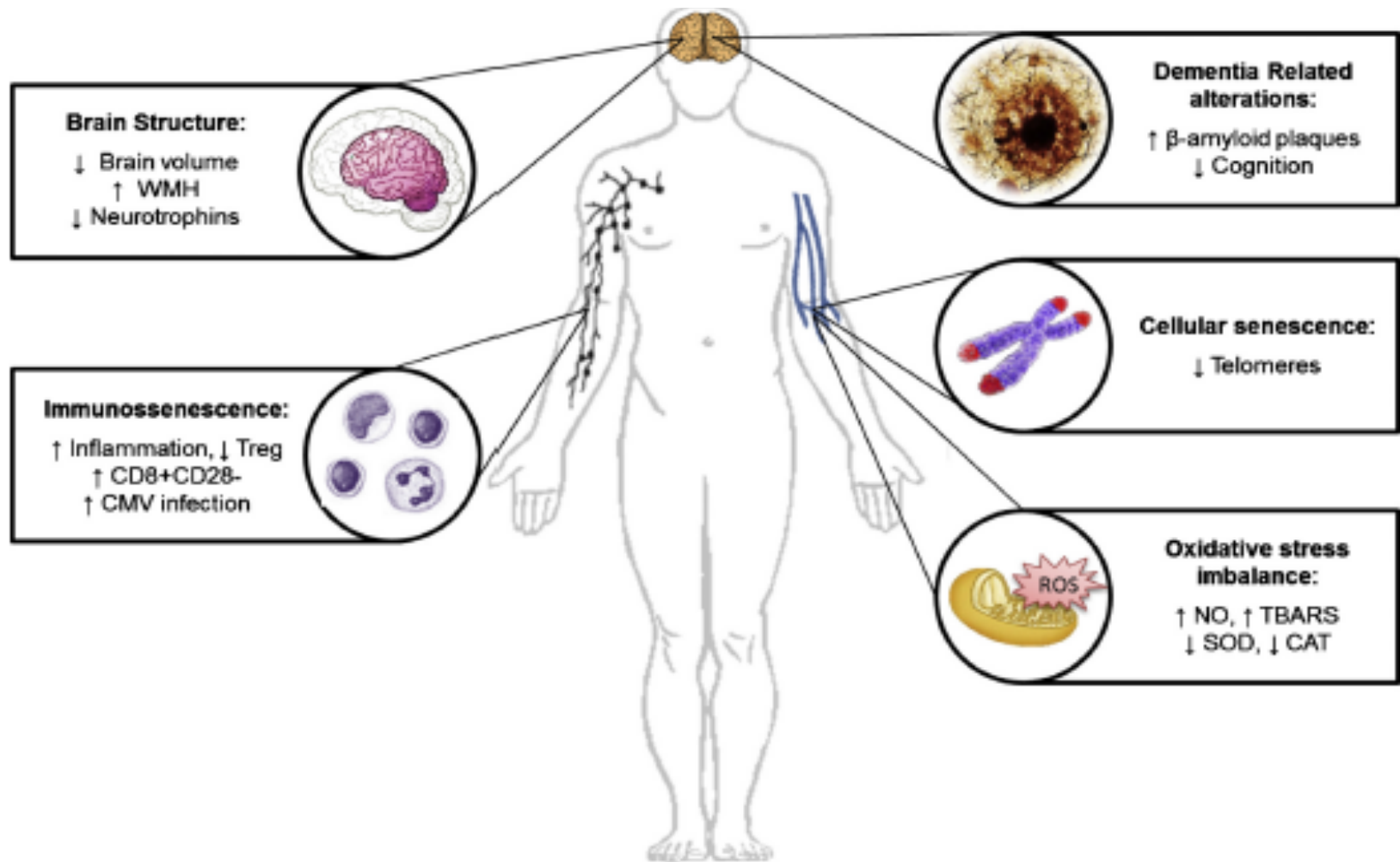


## Results: Telomeres- lithium and depression

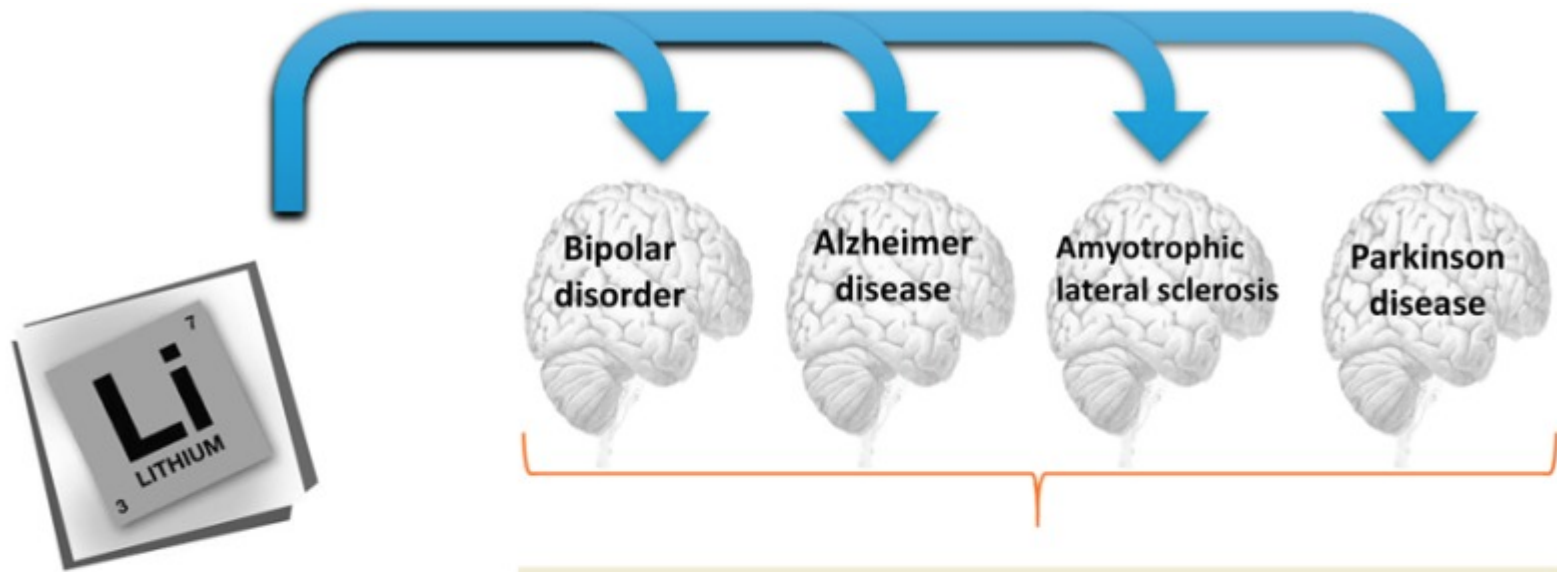
- 35% longer telomers in li treated BD than in controls
- Those responding well to Li had 10% longer telomeres.
- The longer on Li-the longer telomeres.
- The more depressive episodes, the shorter telomeres.
- Unipolar depression had shorter telomeres



# The theory of accelerated aging in bipolar disorder



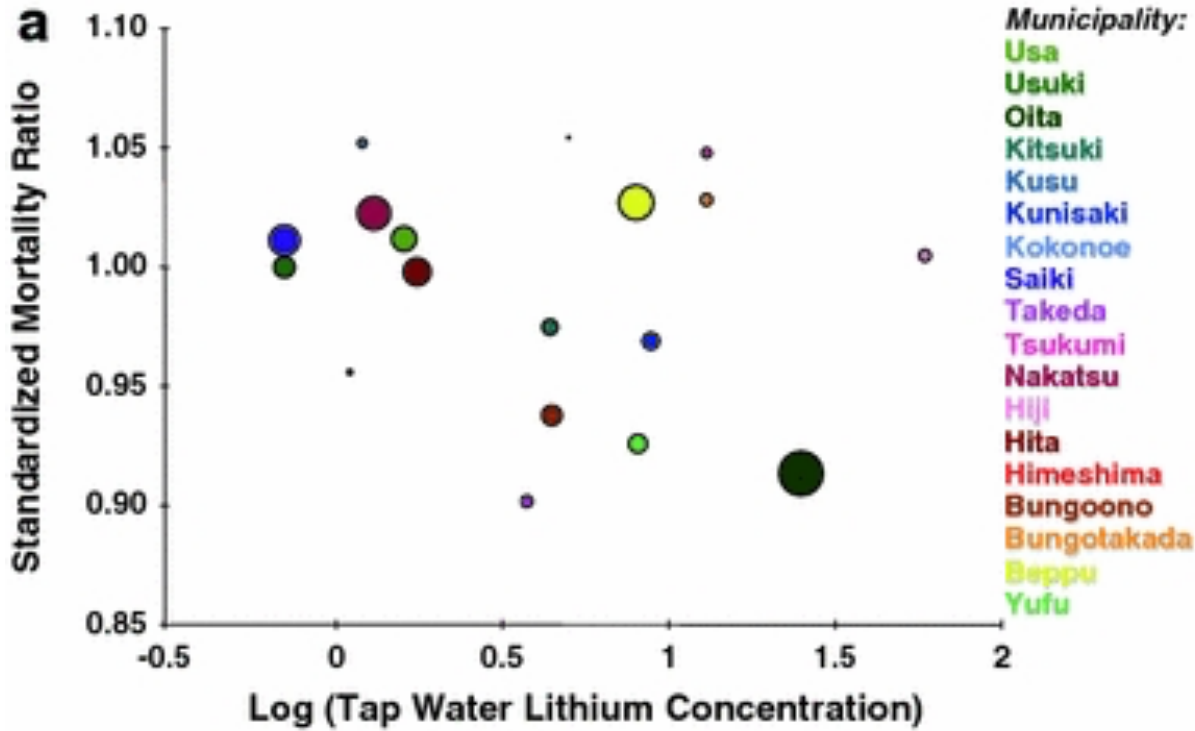
# Clinical trials on neuroprotection



## Neuroprotective effects of lithium

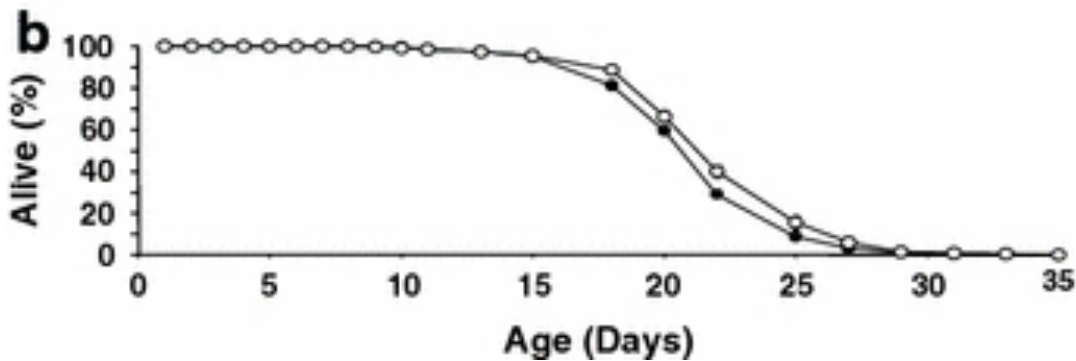
↑ pGSK3 $\beta$	↑ pGSK3 $\beta$	↑ pGSK3 $\beta$	↑ pGSK3 $\beta$
↑ BDNF	↑ BDNF	↓ pTau	↑ BDNF
↑ autophagy	↓ pTau	↑ autophagy	↓ pTau
↓ TNF $\alpha$	↑ autophagy		↑ autophagy
↑ TBARs	↑ mTor		
↑ PLA <sub>2</sub>	↓ inflammation		
	↓ IMP		

# Lithium and ageing



Schalling lab:

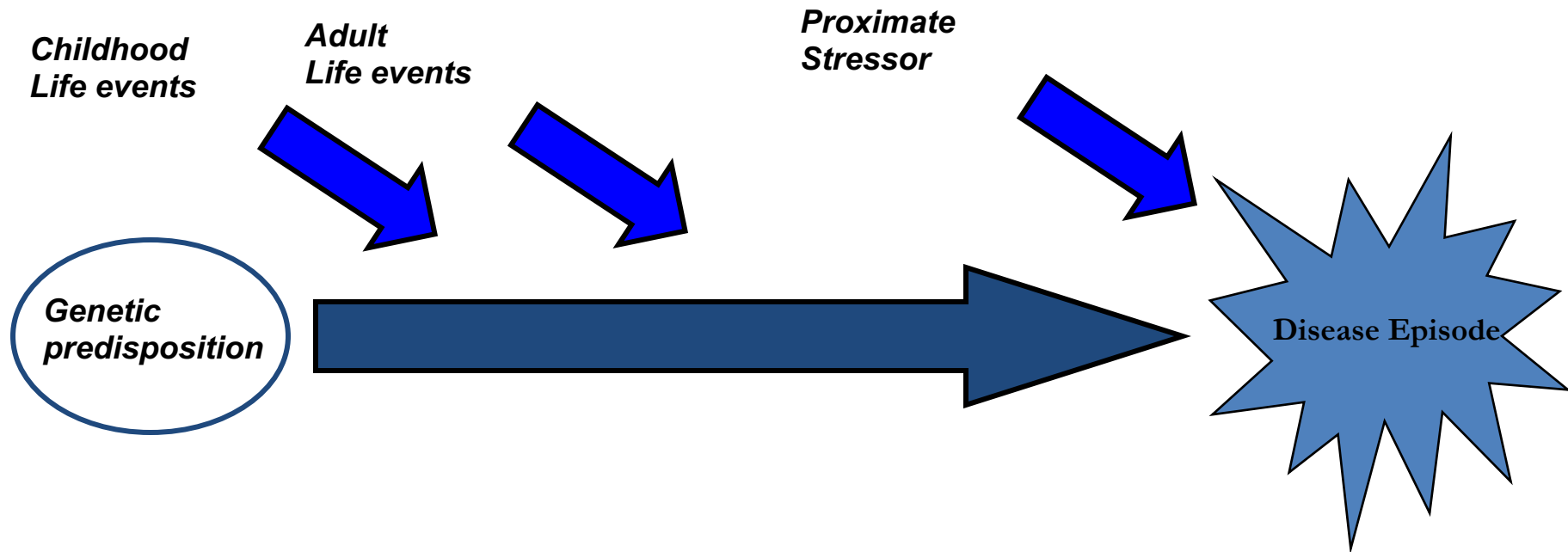
Analyzing over 10 000 tap water sources in Finland and Sweden



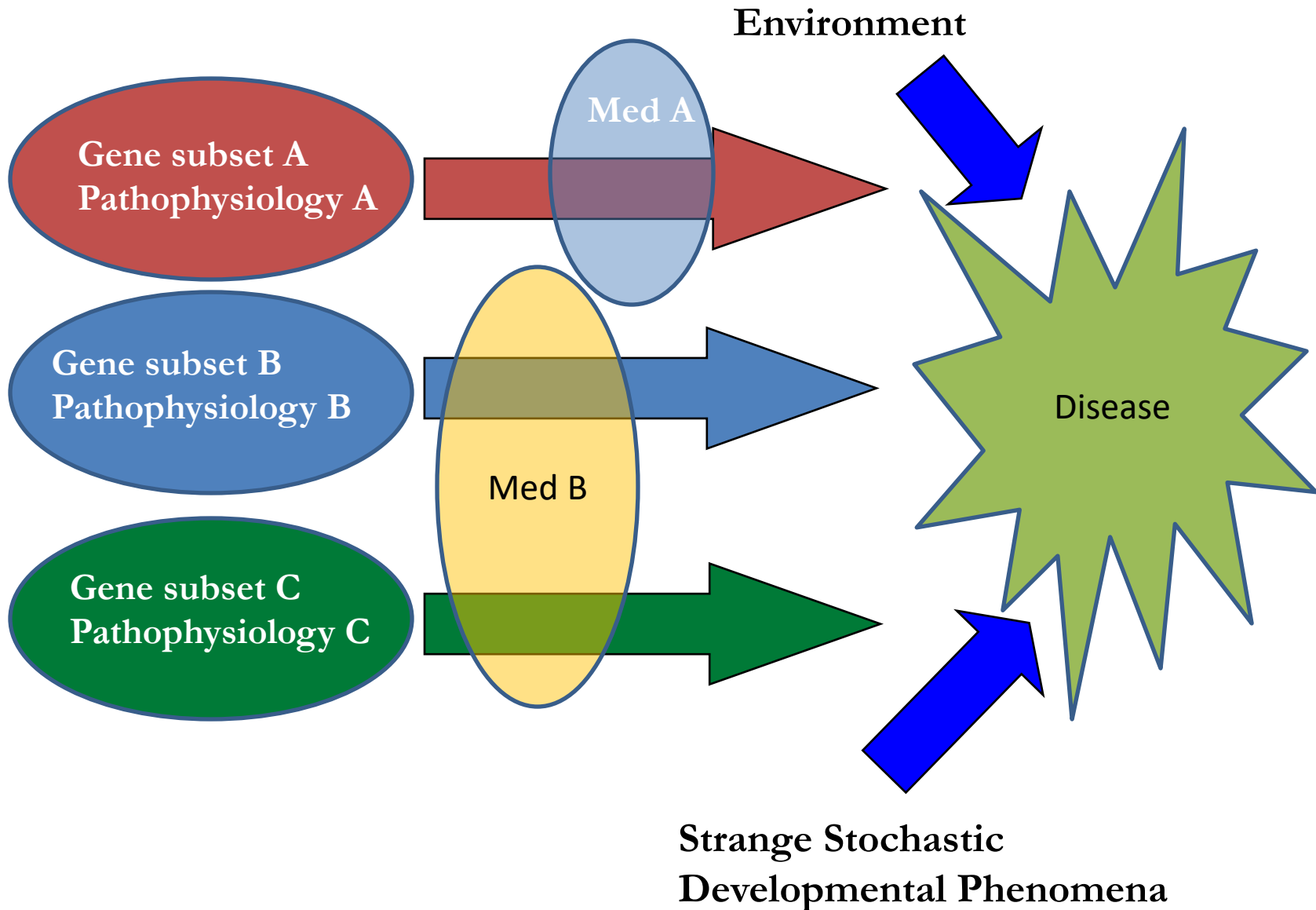
Multiple studies on suicide and violence correlated to lithium levels in tap water. Mauer et al. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2014, Vol. 48(9) 809–818.

Top graph: 18 Japanese towns Bottom graph: Survival curve of lab worms

# Genes and Environment: Both affect ageing and our telomeres



# Pathophysiological pathways

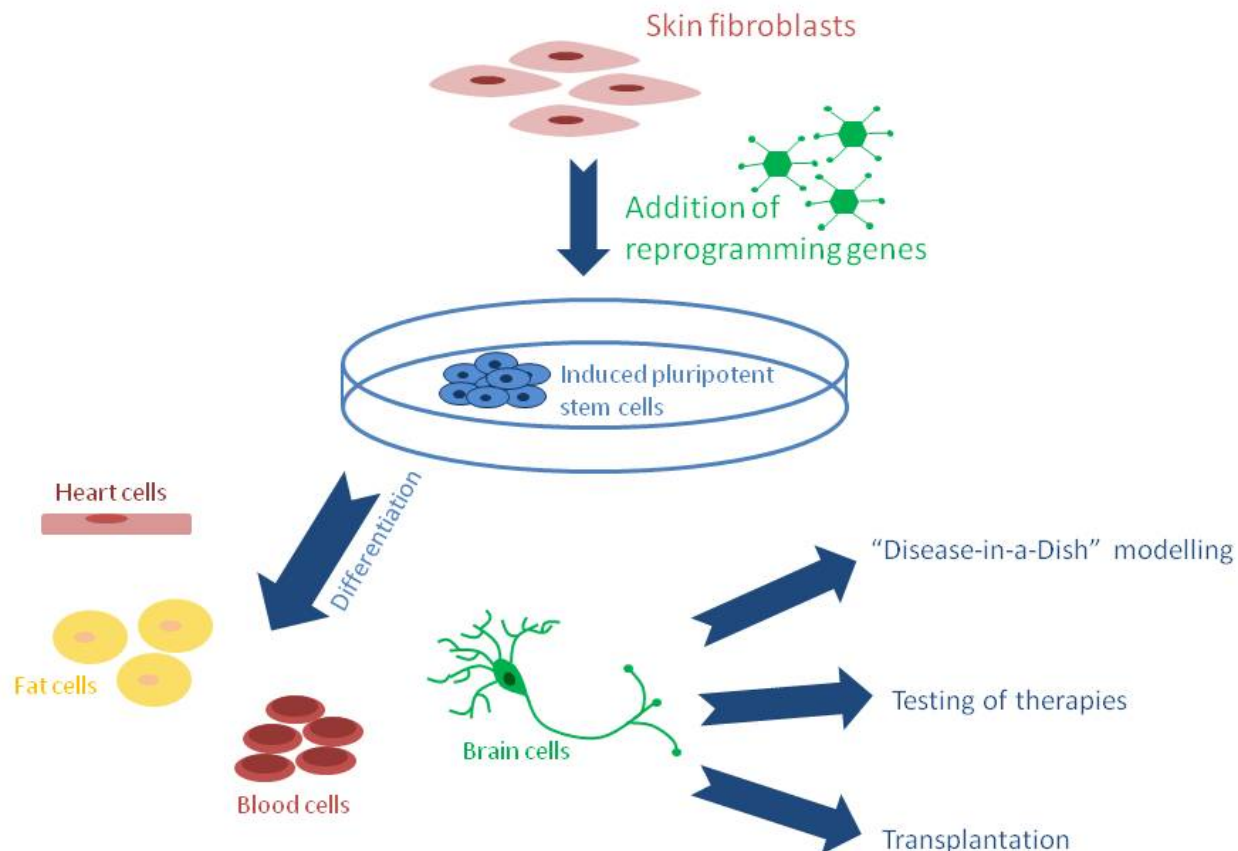


# Hur kan vi få tillgång till nervceller från patienter?

Induced pluripotent stem cells (IPSC)

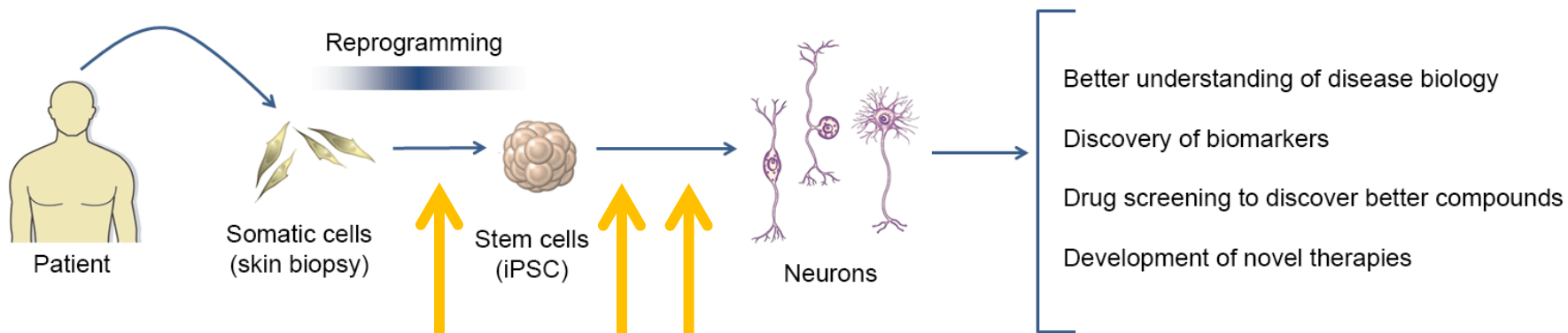
-Look in human tissue, in this patient: with Induced pluripotent stem cell (iPSC)-Nobel price 2012.

[https://www.youtube.com/watch?v=JUFI\\_DTdh1o](https://www.youtube.com/watch?v=JUFI_DTdh1o)









# Ett annat sätt att förstå psykiatriska mekanismer – hud blir nerv-stamceller



**iPSC generation**  
easier, cheaper,  
safer methods

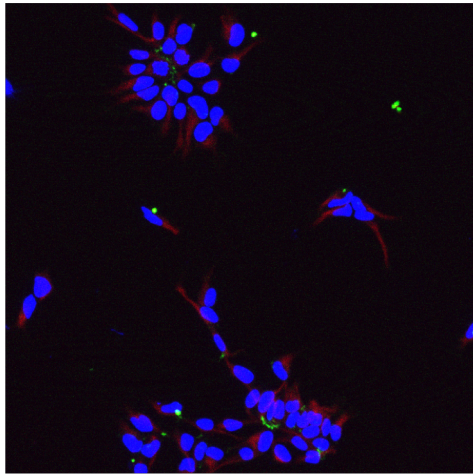
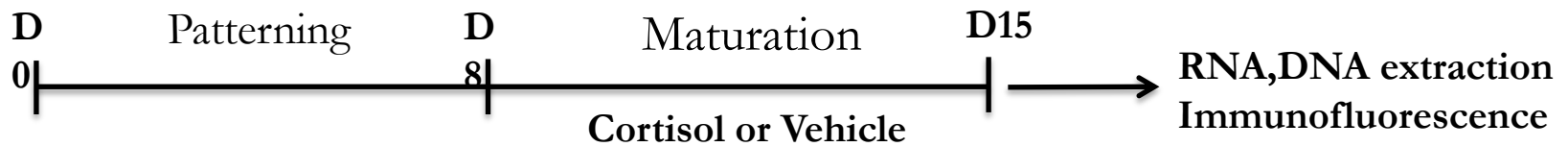
**New protocols for neural differentiation**  
(dopaminergic, GABAergic,  
glutamatergic... and organoids)

**Neural stem cells generation**  
(our own lines)  
easier methods

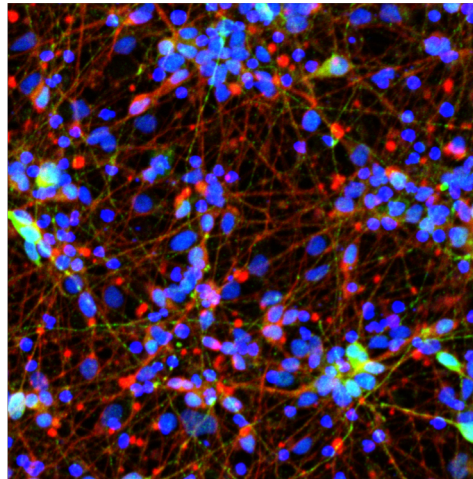
		Pre-Frontal Cortex Midbrain
Paschalis Efstathopoulos	Vincent Millischer	
		Pinealocytes
Paulina Lukow	Parvin Kumar	

# Vilka är de molekylära och cellulära effekterna av litium?

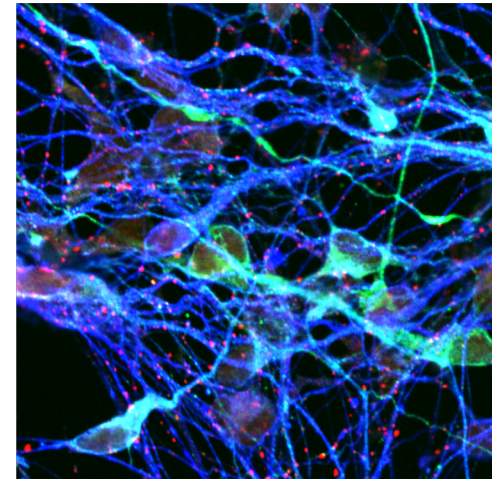
Vincent Millischer



ZO1 NESTIN DAPI



TH TuJ1 DAPI



TH PSD-95 TuJ1

# Unipolar depression

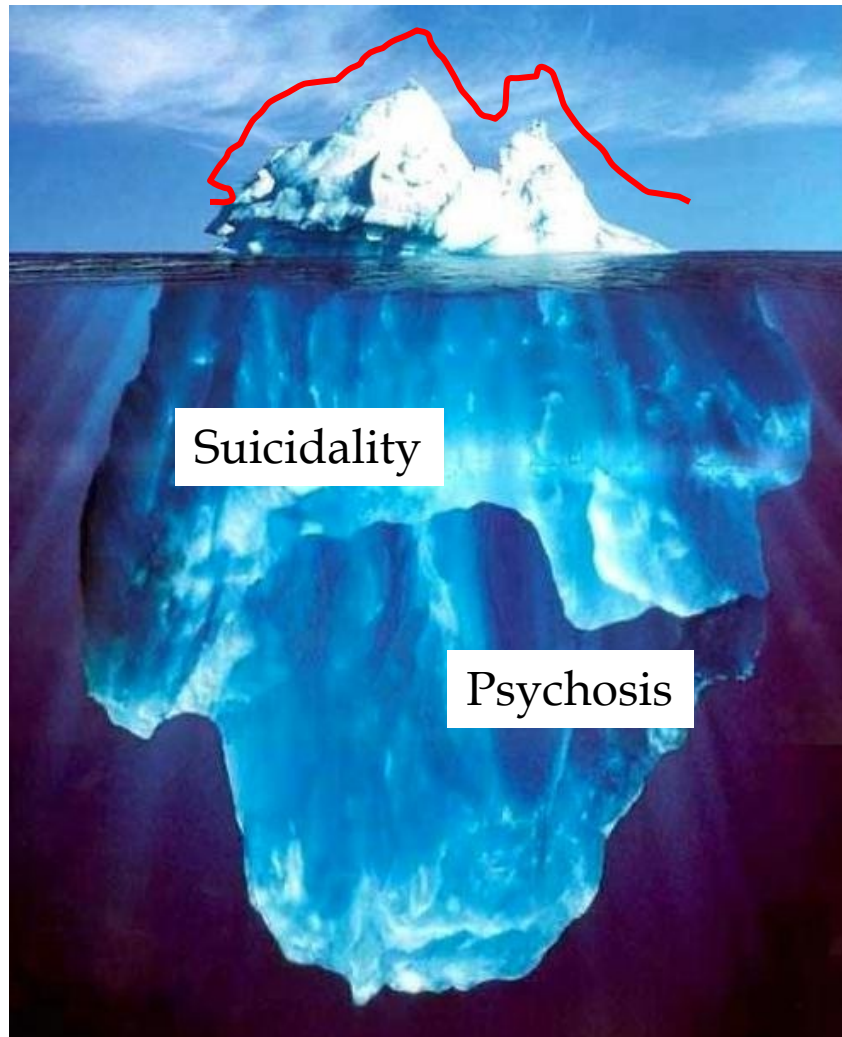
# GWAS vid depression

- MDD: New data 2016 some significant SNP in GWAS from two studies.
- Estimated need of 5 times larger material for same statistical power as for SZ.
- And, large effect of environment, through epigenetics.
- Different biology behind different cases.
- New data 46 significant loci

# Type of risk variations in disorders-current findings

	Single mutation causing disease	Copy number variation (>500 kb)	De novo mutation	Many common variants with small effect
Autism	Often, family-specific	~10% Some overlap with SZ, MR	~20%	Maybe some
Schizophrenia	Few families	Some cases, 2%?	Some cases?	Yes, 8300
Bipolar disorder	Few families	Total fler, 1 specifik risk (3q29)	No	Most likely
Major depression	Few families	No	No	Probably
Anxiety	No	No	No	Probably

Vi börjar hitta många viktiga gener men det saknas fortfarande mycket ärftlighet.



- Family/*ethnicity-specific* risks?
- Different *types bipolar disorders* have different risk gene variants?
- Endophenotypes?
- Depression: take hänsyn consider patient's *environment*.
- Epigenetics
- *Common* or *rare* variants?

- 1983 ~300 genotyper som vid Huntington
    - » Tog 10 år ca 100 personer
  - 2001 Human genome, 15y, 3 gb, \$3b
- 2012 1 månad, \$8k
- 2015 1 vecka € 1k

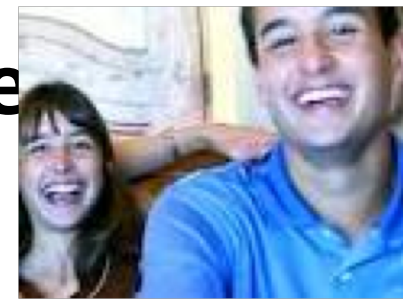


# Sekvensning (next gen seq)

- “Alla” exoner för 500 dollar. Kommer förklara de flesta monogena sjukdomar inom 3-5 år
- Hela arvsmassan för 1000 dollar. Kommer vara avgörande för psykiatriska sjukdomar inom 5 år. Resultat inom en vecka.
- Priserna väntas gå ned 3-4 ggr närmaste åren!
- Vi står inför en jätteförändring!
- Kigene gör detta vid Karolinska sjukhuset och SciLifeLabs vid KI har stora resurser.
- Alla genvaranter i ett funktionellt system kan analyseras tillsammans. Omfattande bioinformatik



# Can sequencing help prevent disease



- The example of twins Noah and Alexis Beery
- Age 5 diagnosed with dopa responsive dystonia
- Breathing/cough so severe that daily adrenaline injections and night monitoring needed
- Genome sequencing suggested a new approach to treatment
- Mutation in sepiapterin reductase, an enzyme that enables the synthesis of dopamine and serotonin
- L-dopa supplemented with 5-hydroxytryptophan
- One month after treatment respiratory disappeared
- Total study cost 100 000 USD, 30 000 for sequencing.

*Science Translational Med. June 2011*



# Panik-patienter

- N=69 panik patienter (28 män)
- Medelålder 35.0, mellan 22-61
- N= 31 farmakologisk behandling (stabil dos minst 2 mån)
- N=8 patienter med komorbid *mild* depression

## **Symptomprofil under KBT behandling**

- Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)

# Kognitive Beteende Terapi (KBT)

- 10 weeks of CBT consisting of 10 treatment modules
- patients randomly assigned to either group CBT or internet-based CBT (Bergström et al., under review)
- patients filled in HADS after each Module



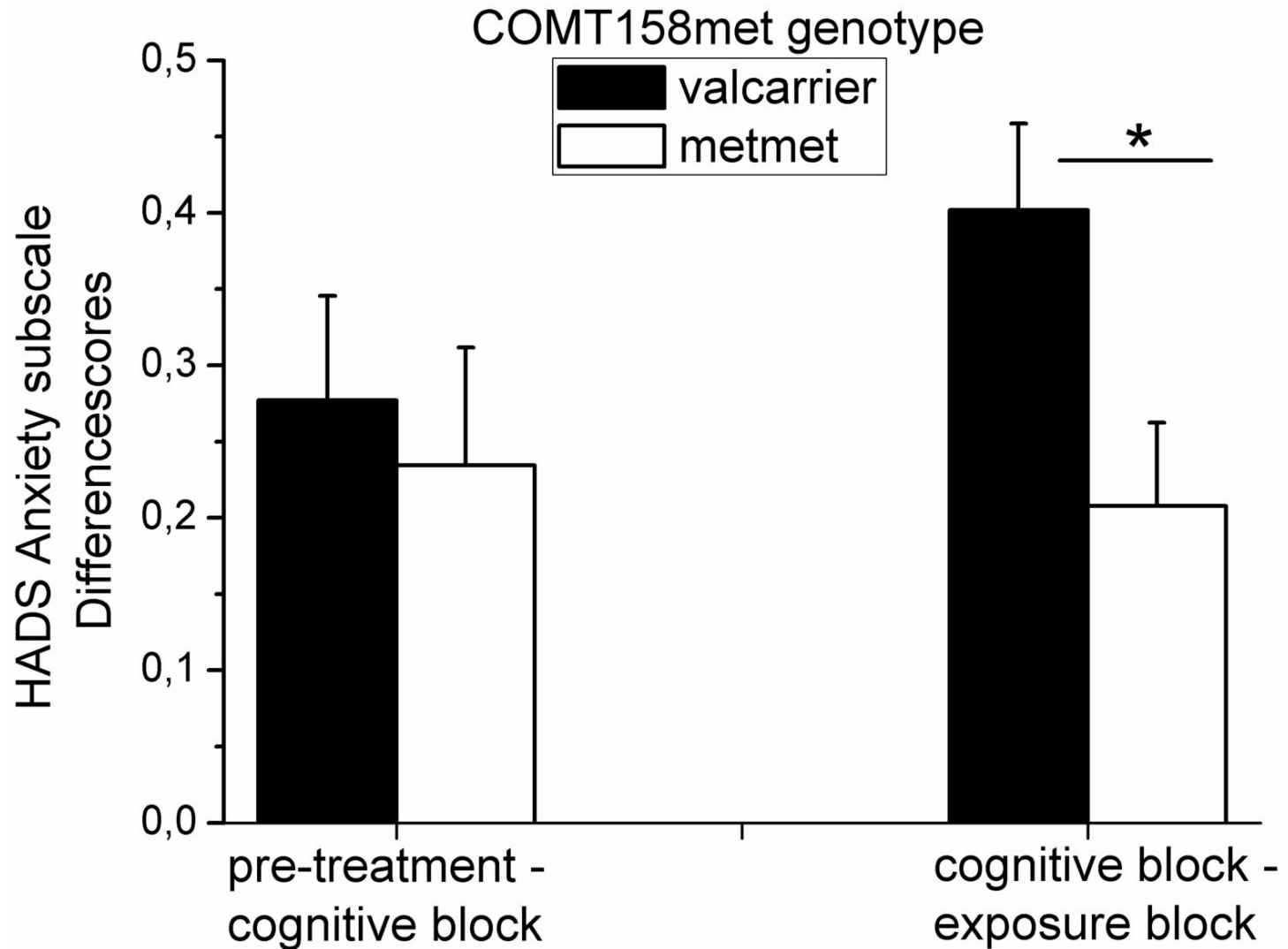
**”Cognitive block”**

**M1:** Psychoeducation  
**M2-M3:** cognitive restructuring

**”Exposure block”**

**M4-M5:** interoceptive exposure  
**M6-M9:** in vivo exposure

# Behandlingsvar - HADS



# Ida Nilsson, CMM

## Hypothalamic mitochondrial dysfunction associated with anorexia in the *anx/anx* mouse

Charlotte Lindfors<sup>a,b,1</sup>, Ida A. K. Nilsson<sup>a,b,c,1,2</sup>, Pablo M. Garcia-Roves<sup>d,e</sup>, Aamir R. Zuberi<sup>f</sup>, Mohsen Karimi<sup>b,g</sup>, Leah Rae Donahue<sup>f</sup>, Derry C. Roopenian<sup>f</sup>, Jan Mulder<sup>h,i</sup>, Mathias Uhlén<sup>j</sup>, Tomas J. Ekström<sup>b,g</sup>, Muriel T. Davisson<sup>f</sup>, Tomas G. M. Hökfelt<sup>c,i,2</sup>, Martin Schalling<sup>a,b</sup>, and Jeanette E. Johansen<sup>a,b</sup>

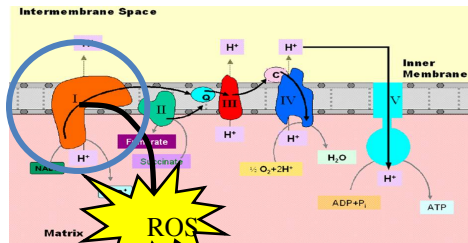
Departments of <sup>a</sup>Molecular Medicine and Surgery and <sup>9</sup>Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, 171 76 Stockholm, Sweden; <sup>b</sup>Center for Molecular Medicine, Karolinska University Hospital, 171 76 Stockholm, Sweden; Departments of <sup>c</sup>Neuroscience and <sup>4</sup>Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Sweden; <sup>6</sup>Diabetes and Obesity Laboratory, Institute for Biomedical Research August Pi i Sunyer and Spanish Biomedical Research Centre in Diabetes and Associated Metabolic Disorders, 08036 Barcelona, Spain; <sup>†</sup>The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME 04609; <sup>h</sup>European Neuroscience Institute at Aberdeen, University of Aberdeen, Aberdeen AB25 2ZD, United Kingdom; <sup>5</sup>Science for Life Laboratory, 171 21 Stockholm, Sweden; and <sup>j</sup>Department of Biotechnology, AlbaNova University Center, 106 91 Stockholm, Sweden

Contributed by Tomas G. M. Hökfelt, September 16, 2011 (sent for review August 23, 2010)

Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Nov 1;108(44):18108-13. Epub 2011 Oct 24.

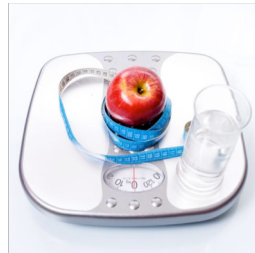
# Mitokondriell dysfunktion – en riskfaktor factor för anorexi?

Mitochondrial deficiency



ROS  
+

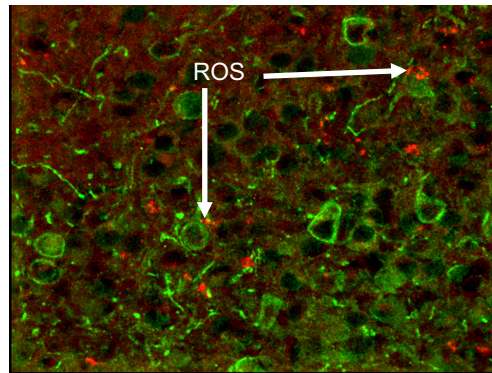
Dieting



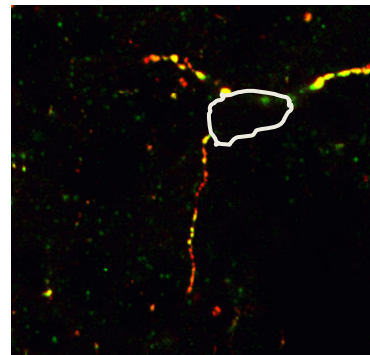
Anorexia



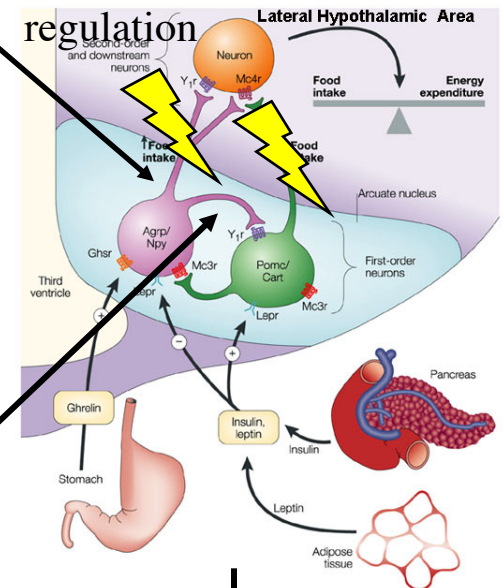
Oxidative stress



Neuronal stress/damage



Hypothalamic regulation



# Vilken effekt har en genvariant på nervcellen? Ett kommande Nobelpris?

- 1. Crispr-Cas9: induce DNA-mutation at a specific sequence site in cells or organisms. <https://www.youtube.com/watch?v=2pp17E4E-O8>

# En ny teknik för att selektivt aktivera nervceller i hjärnan- kommande nobelpris?

- Optogenetics: <https://www.youtube.com/watch?v=Nb07TLkJ3Ww>



# Retrotransposoner-hoppande DNA segment

- Vissa DNA segment (täcker ca 20% av genomet) kan hoppa till annan plats i genomet.
- Metylgrupper sitter oftast på dessa DNA segment så att de ej hoppar. Om metylgrupperna försvinner så kan segmenten hoppa runt mer.
- Resultat: förändring i DNA sekvensen i vissa celler -> mosaicism.
- Svårt att utifrån blod-DNA förutsäga hur genomet ser ut i alla nervceller.

# Varför psykiatrisk genetik och epigenetik?



- Innan behandling startar veta vilken behandling som hjälper just denna patient.
- Förutsäga risken för negativa biverkningar.
- Underlätta diagnostik.
- Ge nya idéer till utveckling av läkemedel.

# Genetisk testning inom psykiatri?

**“There is a lot of speculation and I guess there is going to continue to be a lot of speculation until the speculation ends.”**

**George W. Bush, Oct 18 1998**

**(In regards to the probability of him running for president)**

# Klinisk genetik idag

- Mental retardation och kromosomrubbingar
- Autism och kromosomrubbingar
- Ovanliga syndrom med psykiatriska komponenter: Catch22, VCFS etc
- Väldigt lite för ADHD, depression schizofreni och bipolär
- Vem kommer ta hand om psykiatriska revolutionen?

# Sammanfattning 1

- Ärftligheten för psykisk ohälsa är generellt hög: 0.5-0.9
- Ärftligheten är till stor del polygen max 0.1% förklaras av varje sårbarhets-variant.
- Risk varianter är ofta vanliga i befolkningen men det finns oxå ovanliga varianter tex deletioner och copy number variants.
- *De novo* mutationer med stor effect är ovanliga men förekommer. I 75% av fallen beror dessa på mutationer hos äldre fäder.
- Flera hundra i befolkningen vanliga varianter har kopplats till psykisk ohälsa- just nu 44 st vid depression och 30 st vid BD
- Sårbarhetsvarianter kan påverka risken för flera sjukdomar. Det är minst 30% överlappning mellan Schizofreni, BD, depression etc.
- Dessa vanliga DNA varianter förklarar max 30-50% av ärftligheten.

# Sammanfattning 2

- Det behövs nya tekniker för att förstå hur varianterna bidrar till sjukdom, stamceller och crispr-cas 9 kommer i kliniken.
- Nya tekniker för DNA sekvensning kommer ge svaret på många sjukdomar, även psykiatriska.
- Det har vistat sig vara mycket viktigt att samarbeta- vi behöver över 100 000 patienter för att fånga en stor del av ärftligheten
- Fynden inger hopp: det leder till ny biologisk förståelse, öppnar dörren för nya behandlingsvägar och läkemedel
- Exempel på nya mekanismer som funnits på detta sätt: Kalcium-signallering, immun-funktion, mikroRNA-137, glutamate receptor signallering, fosfolipas C signallering.
- Psykiatri och psykologi kommer att få mycket stor nytta av den genetiska revolutionen då vi aldrig tidigare haft biomarkörer eller mer detaljerad biologisk förståelse inom dessa fält.



Karolinska  
Institutet

KAROLINSKA  
Universitetssjukhuset

CMM  
CENTRUM FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN

# Genetics and epigenetics in psychiatry

## Aims:

- Markers for disease: patho-mechanism and diagnostics
- Markers for treatment response: treatment selection and monitoring

Unipolar depression

Bipolar disorder

