

# Grote epigenoombrede associatiestudie van agressief gedrag

## Waarom dit onderzoek?

Risicofactoren voor agressie in de kindertijd zijn o.a. genetische aanleg en factoren die vaak worden gelabeld als 'omgeving', maar die zelf ook kunnen worden beïnvloed door het genotype van de ouders zoals gezinsproblematiek, een laag ouderinkomen, opgroeien met één ouder of zonder ouders en roken van de moeder tijdens de zwangerschap. Zowel genetische varianten als omgevingsinvloeden kunnen langdurig de expressie van genen beïnvloeden via epigenetische mechanismen zoals DNA-methylatie. Tot op heden was epigenetisch onderzoek van agressie bij mensen beperkt tot onderzoek in kleine groepen.

## Onderzoeksvraag

Is agressief gedrag geassocieerd met DNA-methylatieprofielen en zo ja, van welke genen?

## Hoe werd dit onderzocht?

Met het ACTION-consortium (<http://www.action-euproject.eu/>) analyseerden we DNA-methylatieprofielen van 15.342 kinderen en volwassenen van 21 cohorten uit meerdere landen. DNA werd geïsoleerd uit perifere bloed, navelstrengbloed of wangslimvlies. Het methylatieniveau werd gemeten op meer dan 400.000 locaties in het DNA met microarrays. Agressief gedrag werd vastgesteld met vragenlijsten zoals de *Child Behavior Check List*. Associatieanalyses werden uitgevoerd per cohort om de relatie tussen agressief gedrag en DNA-methylatieprofielen te toetsen. Associatieresultaten werden vervolgens gecombineerd in een meta-analyse.

## Belangrijkste resultaten

We identificeerden 48 locaties waar het DNA-methylatieniveau in bloed correleerde met agressief gedrag. De genen zijn betrokken bij o.a. immuunsysteem en het centrale zenuwstelsel, en hun methylatieniveaus waren eerder gekoppeld aan blootstelling aan chemicaliën, roken, cognitie, metabole eigenschappen en genetische variatie. Post-mortemanalyse van hersenweefsel liet zien dat voor 6 van 48 locaties het methylatieniveau in de hersenen werd weerspiegeld in bloedmonsters. Bevindingen in bloed konden we niet repliceren met DNA-analyse uit wangslimvlies (epitheelcellen hebben een ander DNA-methylatieprofiel dan bloedcellen). Alle genoombrede associatieresultaten zijn beschikbaar in een atlas (<http://bbmri.researchlumc.nl/atlas/>).

## Consequenties voor de toekomst

Hoewel de genetische code vastligt, zijn epigenetische mechanismen dynamisch en epigenetische studies verbeteren ons begrip van gedragsproblemen die voortkomen uit een wisselwerking tussen omgevings- en genetische invloeden. Onze resultaten bieden een startpunt voor vervolgonderzoek naar de causale routes van omgevingsblootstellingen, epigenetische mechanismen en gedragsproblemen. Hoewel het nu nog te vroeg is voor toepassingen in de psychiatrische praktijk, zouden DNA-methylatieprofielen in bloed of wangslimvlies in de toekomst gebruikt kunnen worden als biomarkers voor gedrags- en psychiatrische stoornissen. Bijvoorbeeld als bijdrage aan de diagnose van aandoeningen of keuze voor medicatie, het monitoren van ziektebeloop en de effectiviteit van behandelingen.

## AUTEUR

**Jenny van Dongen**

E-mail: [j.van.dongen@vu.nl](mailto:j.van.dongen@vu.nl)

## LITERATUUR

- Dongen J van, Hagenbeek FA, Suderman M, e.a. DNA methylation signatures of aggression and closely related constructs: A meta-analysis of epigenome-wide studies across the lifespan. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 2148-62.