

# VU Research Portal

## Changing perspectives

Nagel, M.

2020

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Nagel, M. (2020). *Changing perspectives: Towards detailed phenotyping in genetics*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Nederlandse samenvatting

Psychologische problemen zijn veelvoorkomend in de hedendaagse samenleving. Deze problemen variëren van milde stemmingsproblemen tot ernstige, soms chronische psychiatrische aandoeningen zoals depressie, schizofrenie en autisme spectrum stoornis. Ondanks tientallen jaren van onderzoek gericht op het achterhalen van de onderliggende biologische mechanismen zijn medische en psychologische behandelingen slechts gedeeltelijk succesvol. Over het algemeen wordt aangenomen dat alle karaktertrekken, zo ook psychiatrische aandoeningen en psychologische problemen, in ieder geval deels het gevolg zijn van de genen die we van onze ouders hebben mee gekregen. Het bestuderen van genetische informatie kan dan ook leiden tot een beter begrip van de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan geestelijke gezondheid, en zodoende van groot nut zijn voor patiënten.

De afgelopen twee decennia is het aantal studies dat kijkt naar genetische varianten gerelateerd aan allerlei karaktertrekken sterk toegenomen. Deze zogeheten ‘genoombrede associatiestudies’ (vaak afgekort als GWAS – *genome-wide association study*) stellen ons in staat om door het hele genoom (de complete genetische samenstelling van een mens) op zoek te gaan naar genetische varianten die, statistisch, gerelateerd zijn aan een karaktertrek naar keuze. Het aantal studies dat van deze techniek gebruikmaakt is sinds 2005 explosief toegenomen (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/diagram>). Dit heeft een sterke invloed gehad op onze kennis van de biologie van ziekten, en heeft geleid tot de identificatie van duizenden genetische varianten geassocieerd aan honderden ziektes, psychiatrische aandoeningen en persoonlijkheidstrekken (breed gesteld: fenotypes).

Echter, voor een groot deel van het gedrag waarnaar onderzoek wordt gedaan, zoals psychiatrische aandoeningen, is het moeilijk om de gevonden genetische varianten te herleiden naar een duidelijk biologisch mechanisme. Wij zijn van mening dat dit deels het gevolg kan zijn van de manier waarop gedrag geoperationaliseerd wordt in genetische studies. Doorgaans worden deelnemers aan onderzoek geclassificeerd als ‘cases’ (als ze lijden aan een bepaalde stoornis) of ‘controls’ (als ze geen problemen ervaren). Echter, twee deelnemers die beiden geclassificeerd zijn als ‘case’ kunnen (deels) verschillende symptomen vertonen. Bijvoorbeeld: van twee personen met de diagnose ‘depressie’ kan de een last hebben van slaapgebrek, terwijl de ander een prima nachtrust heeft maar wel concentratieproblemen ervaart. Daarbij, is het goed denkbaar dat verschillende symptomen het gevolg zijn van verschillende genetische varianten. Door mensen met uiteenlopende symptomen, maar dezelfde diagnose, aan dezelfde groep toe te wijzen (i.e., cases) raak je dus informatie kwijt. Het is dan ook zeer belangrijk om goed na te denken over hoe het gedrag waarin men geïnteresseerd is gemeten wordt, aangezien dit van invloed is op de uitkomsten van genetische analyses.

In deze dissertatie maken we gebruik van grootschalige genetische data, en state-of-the-art methoden om te onderzoeken wat de potentiële voordelen zijn van het gebruik van meer gedetailleerde fenotypes (bijvoorbeeld symptomen in plaats van diagnoses) in genetisch onderzoek.

Aangezien het effect van individuele genetische varianten op gedrag vaak zeer klein is, zijn grote steekproeven nodig om die effecten te kunnen detecteren. Uiteindelijk hopen we zo antwoord te kunnen geven op de vraag of karaktertrekken zoals we ze conceptualiseren op fenotypisch niveau ook te onderscheiden zijn op genetisch niveau.