

# VU Research Portal

## From genetic variants to biological pathways in neuropsychiatric traits

Hammerschlag, A.R.

2018

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

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

Hammerschlag, A. R. (2018). *From genetic variants to biological pathways in neuropsychiatric traits*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **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

Dit proefschrift omvat een collectie aan genetische studies waarin neuropsychiatrische stoornissen (bijvoorbeeld schizofrenie en depressie) en gerelateerde kenmerken (bijvoorbeeld aandachtsproblemen en slaapproblemen) worden onderzocht door middel van verschillende analytische methodes. Uit eerder onderzoek is gebleken dat deze stoornissen en kenmerken in hoge mate erfelijk zijn, maar er is nog weinig bekend over de specifieke genetische factoren en biologische mechanismen die een rol spelen. Het belangrijkste doel van de studies in dit proefschrift is de identificatie van genetische varianten, genen en biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan psychiatrische stoornissen en gerelateerde kenmerken.

In het eerste deel van mijn proefschrift worden twee verschillende methoden beschreven om genetische varianten, genen en biologische mechanismen te identificeren voor aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD). In hoofdstuk 2 hebben we onderzocht of we genetische varianten konden detecteren die gerelateerd zijn aan symptoomscores van ADHD. Hiervoor hebben we een grote meta-analyse uitgevoerd van genoom-brede associatie studies (GWAS) met data afkomstig van negen populatiestudies met in totaal 17.666 kinderen. We hebben symptoomscores in plaats van ADHD diagnose gebruikt voor onze analyses, omdat we daardoor een veel grotere groep kinderen konden opnemen in de meta-analyse. Voor een GWAS is namelijk de data van een hele grote groep mensen nodig, omdat een aantal miljoen genetische varianten tegelijk worden getest. Dit resulteert in een sterke toename van de kans op toevallsbevindingen waarvoor gecorrigeerd moet worden. Deze correctie heeft als gevolg dat de effecten van de genetische varianten – die erg klein zijn voor de ziektes en kenmerken die wij onderzoeken – moeilijk detecteerbaar zijn. De symptoomscores die wij hebben gebruikt zijn geschikt voor ADHD onderzoek gezien eerdere studies hebben aangetoond dat een ADHD diagnose kan worden beschouwd als de uiterste eindwaarde van een continuüm van onoplettend en hyperactief gedrag. In overeenstemming hiermee liet ons onderzoek zien dat er een erg sterke genetische correlatie is tussen de ADHD symptoomscore uit onze studie en ADHD diagnose uit een andere studie, wat suggereert dat dezelfde genetische factoren bijdragen aan zowel de symptoomscore als de diagnose van ADHD. Onze GWAS resulteerde niet in de identificatie van genoom-brede significante genetische varianten. Wel konden we in een genoom-brede gen analyse drie genen identificeren, waarvan één betrokken is bij de ontwikkeling van neuronen. Een volgende stap in het genetisch onderzoek voor ADHD is het samenvoegen van onze symptoomscore data met diagnose data, waardoor de statistische power zal toenemen om genetische varianten te detecteren.

In hoofdstuk 3 hebben we een andere methode toegepast om te onderzoeken of de synaps betrokken is bij het ontstaan van ADHD. Met een gen-set analyse hebben we getest of synaptische processen gerelateerd zijn aan ADHD. Het versturen van signalen tussen neuronen (hersencellen) is erg complex en voor een goed verloop moeten meerdere genen tegelijkertijd hun functie correct uitvoeren. Daarom wordt in een gen-set analyse het gezamenlijke effect van meerdere genetische varianten in een groep genen getest die onderdeel zijn van hetzelfde biologische mechanisme. Ook neemt de statistische power toe door de vermindering van het aantal uitgevoerde testen ten opzichte van GWAS. Desalniettemin hebben we geen specifieke synaptische functies kunnen detecteren die gerelateerd zijn aan ADHD. Deze resultaten leren ons dat als er in werkelijkheid wel een effect is van synaptische genen op ADHD, de effecten van de genetische varianten in deze genen zo klein zijn dat we ze nog niet kunnen identificeren met deze methode in de onderzochte data. Data van grotere groepen mensen is nodig om te onderzoeken of er een mogelijke kleinere rol is weggelegd voor synaptische genen op het ontstaan van ADHD.

Na deze twee studies hebben we ons onderzoek uitgebreid met meerdere psychiatrische stoornissen. In hoofdstuk 4 ligt de focus op de genetische overlap tussen vijf stoornissen. Omdat eerdere studies hebben aangetoond dat dezelfde genen mogelijk een rol spelen in meerdere psychiatrische stoornissen, was ons doel om de biologische mechanismen te identificeren die ten grondslag liggen aan deze genetische overlap. We hebben de genetische data van vijf psychiatrische stoornissen (schizofrenie, bipolaire stoornis, depressieve stoornis, autisme spectrum stoornis en ADHD) samengevoegd in een gen-set analyse. De resultaten lieten een rol zien voor groepen genen die een functie hebben in de post-synaps (de zijde van de synaps die het signaal ontvangt) en de uitlopers van neuronen, en genen die tot expressie komen in de frontale cortex van de hersenen en het cerebellum (kleine hersenen). Een deel van deze genetische overlap is niet alleen aanwezig tussen stoornissen waarvan de eerste symptomen tot uiting komen in de volwassenheid, maar ook tussen stoornissen die reeds beginnen in de kindertijd. Dit suggereert dat bepaalde biologische mechanismen zowel een rol spelen bij het ontstaan van psychiatrische stoornissen in kinderen als in volwassenen.

In de drie hierboven beschreven hoofdstukken is het ontstaan van neuropsychiatrische stoornissen bestudeerd door gebruik te maken van data van menselijke genetische varianten die veel voorkomen in de populatie. Echter, genetische varianten die meer zeldzaam zijn kunnen een additionele rol spelen. In hoofdstuk 5 hebben we een mogelijke bijdrage onderzocht van zeldzame coderende varianten binnen exonen aan de genetische architectuur van alcohol consumptie en roken, door het uitvoeren van een meta-analyse van data van acht onderzoeksgroepen die in totaal 12.466 mensen voor alcohol consumptie en 7.432 voor roken omvatte. Ondanks deze grote hoeveelheid aan data behaalden we alleen genoeg statistische

power voor de detectie van zeldzame genetische varianten die een sterk effect hebben op deze twee verslavingskenmerken. De meta-analyse resulteerde niet in de identificatie van genoom-breed significante zeldzame varianten, wat suggereert dat zeldzame varianten in exonen niet een sterke bijdrage leveren aan verschillen tussen mensen in alcohol consumptie en roken. In de toekomst zal het mogelijk zijn om dit onderzoek in grotere groepen mensen te herhalen, waarmee we kunnen vaststellen of zeldzame varianten met kleinere effecten wel een rol spelen.

In het laatste onderzoek van dit proefschrift, dat beschreven is in hoofdstuk 6, hebben we een grote GWAS voor slapeloosheid uitgevoerd met data van 113.006 mensen. De GWAS en genoom-wijde gen-analyse onthulde nieuwe genetische varianten en genen die een rol spelen in de ontwikkeling van slapeloosheid. Het gen *MEIS1* toonde de sterkste relatie. *MEIS1* is in eerdere studies voor 'restless legs syndrome' (RLS) gevonden en de resultaten van onze analyses suggereren dat de genetische varianten in *MEIS1* waarschijnlijk een effect hebben op beide ziektebeelden. Gescheiden analyses van mannen en vrouwen lieten zien dat er zowel sekse-specifieke als gedeelde genetische factoren van invloed zijn op slapeloosheid. Ook lieten we zien dat slapeloosheid een genetische overlap heeft met internaliserende (bijvoorbeeld angst en depressie) en metabole (bijvoorbeeld BMI) eigenschappen, en een lager algemeen welbevinden en opleidingsniveau. Deze bevindingen geven nieuw inzicht in de genetische architectuur die ten grondslag ligt aan slapeloosheid.

De verschillende studies in mijn proefschrift illustreren de snelle vooruitgang die geboekt is gedurende de laatste jaren in het onderzoeksveld van de neuropsychiatrische genetica. Ik verwacht dat de komende jaren vele successen zullen blijven volgen in dit onderzoeksveld, die zullen bijdragen aan ons begrip van het ontstaan van neuropsychiatrische stoornissen en gerelateerde klachten. Deze kennis zal inzichten geven die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van effectievere behandelingen.

Uitleg van specifieke termen zoals gebruikt in de samenvatting van dit proefschrift

#### Genetische variant

Een stukje van de DNA sequentie (vaak één nucleotide) die kan verschillen tussen mensen in een populatie. Door deze variatie in het DNA verschillen mensen van elkaar.

#### Meta-analyse

Onderzoek waarin de resultaten van meerdere vergelijkbare studies worden samengevoegd. Omdat er meer data wordt geanalyseerd neemt de accuraatheid van de testen toe.

#### Gen

Drager van informatie van de erfelijke kenmerken. Het bestaat uit een stuk DNA dat wordt afgelezen en omgezet in een eiwit met een specifieke functie in een cel.

#### Genoom

De gehele DNA sequentie van een individu.

## Genoom-brede associatie studie ('genome-wide association study'; GWAS)

Hypothese-vrije analyse om genetische varianten te detecteren die van invloed zijn op een ziekte of menselijk kenmerk. In de analyse worden veel genetische varianten (vaak een paar miljoen) die verspreid zijn over het hele genoom tegelijk onderzocht in een grote groep mensen waarvan een deel de ziekte of eigenschap heeft ('cases') en een deel deze niet heeft ('controls'). Voor elke variant wordt getest of die meer of minder vaak voorkomt in 'cases' of 'controls'; m.a.w. of de variant geassocieerd is met de ziekte of eigenschap.

## Populatie studie

Een studie waarbij een steekproef uit de populatie wordt onderzocht. Mensen worden niet geselecteerd op basis van een ziekte of eigenschap.

## Genetische correlatie

Genetische varianten kunnen een deel van de geobserveerde verschillen tussen mensen in een eigenschap verklaren. Als een deel van deze genetische varianten overlappen tussen twee eigenschappen, spreken we van een genetische correlatie.

## Genoom-brede significante genetische varianten

In een GWAS wordt getest of genetische varianten geassocieerd zijn met een ziekte of eigenschap. Omdat er heel veel varianten tegelijkertijd getest worden, neemt de kans op toevalsbevindingen toe. Daarom worden de GWAS resultaten hiervoor gecorrigeerd. Als een variant geassocieerd is met de ziekte of eigenschap na deze correctie wordt de associatie genoom-wijd significant genoemd.

## Genoom-brede gen analyse

Hypothese-vrije analyse om genen te detecteren die van invloed zijn op een ziekte of menselijk kenmerk. De analyse is vergelijkbaar met GWAS, echter bij een gen analyse worden de genetische varianten niet individueel getest, maar alle genetische varianten die in een gen aanwezig zijn, worden samengevoegd waardoor er voor elk gen één associatietest wordt uitgevoerd.

## Statistische power

Het vermogen van een analyse om significante associaties die daadwerkelijk bestaan aan te tonen.

## Synaps

Connectie tussen twee hersencellen (neuronen) waardoor ze een elektrisch of chemisch signaal kunnen doorgeven. Via deze connecties 'communiceren' neuronnen met elkaar.

## Gen-set analyse

Analyse waarin het gezamenlijk effect wordt getoetst van meerdere genetische varianten in een groep genen die onderdeel zijn van eenzelfde biologisch mechanisme. De achterliggende gedachte is dat genen niet geïsoleerd functioneren, maar onderdeel zijn van complexe netwerken die biologische mechanismen reguleren. Ook wordt de correctie voor het aantal testen verkleind ten opzichte van GWAS.

## Coderende variant

Genetische variant die een aminozuurverandering veroorzaakt in de sequentie van een eiwit en zo een direct effect kan hebben op een ziekte of eigenschap.

## Exon

Een gen bestaat uit verschillende delen, waaronder exonen. Een exon codeert voor een stukje van het uiteindelijke eiwit dat wordt gemaakt op basis van de code van het gen.