

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In het eerste deel van dit proefschrift wordt de complexe relatie tussen genetische effecten en omgevingsfactoren bij het ontstaan van depressie onderzocht met behulp van empirische data van proefpersonen. Het is bekend dat zowel genen als bepaalde omgevingsinvloeden het risico op depressie verhogen. Het is echter onduidelijk of beide een onafhankelijk effect hebben, of er sprake is van interactie (een synergistisch effect van genen en omgeving), of dat de gemeten omgevingsinvloeden mogelijk een genetische basis delen met depressie (stress uit de omgeving kan samenhangen met persoonlijkheidskenmerken die genetisch bepaald kunnen zijn). In het tweede deel van dit proefschrift wordt een meer theoretische benadering gevolgd. De meeste genetische studies vergelijken mensen met een psychiatrische stoornis met mensen waarbij de stoornis expliciet is uitgesloten (zogenoeten *controles*). Sommige studies volgen echter een andere strategie met bijvoorbeeld vader-moeder-kind trio data, of met data waarbij niet bij iedereen de aan- of afwezigheid van de psychiatrische stoornis is nagegaan. Deze genetische studies zullen andere resultaten opleveren, zoals in dit proefschrift wordt onderzocht. Het is bekend dat partners die samen een kind krijgen op elkaar lijken wat psychische kwetsbaarheid betreft (in het Engels aangeduid als *assortative mating*). In dit proefschrift worden de consequenties hiervan onderzocht op de erfelijkheid en prevalentie van psychiatrische stoornissen in de generatie van de kinderen met genetische modellen.

Het serotonine transporter gen is het meest onderzochte kandidaat-gen bij depressie (*kandidaat* wil zeggen gebaseerd op een a priori hypothese). Het lijkt voor de hand te liggen dat het onderscheid tussen de lange en korte variant van het lengte polymorfisme van dit gen (5-HTTLPR) van belang zou kunnen zijn voor depressie, omdat een belangrijke groep van antidepressieve medicatie aangrijpt op de serotonine transporter. Een befaamde studie van Caspi e.a. vond dat 5-HTTLPR meer effect had op het risico op depressie in personen die jeugdtrauma hadden doorgemaakt, of, met andere woorden, dat 5-HTTLPR en jeugdtrauma een synergistisch effect op depressie hadden waarbij hun gecombineerde effect groter was dan de som van de individuele effecten (gen-omgevingsinteractie). Het 5-HTTLPR polymorfisme werd onderzocht in **Hoofdstuk 2** in 1593 mensen met depressie en 1411 gezonde controles van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) en het Nederlands Tweelingen Register (NTR). Vier uitkomstmaten werden gedefinieerd: depressie, depressie met suicidaliteit, chronische depressie, en het beloop van depressie (chronisch tegenover niet-chronisch). Ten aanzien van deze vier uitkomstmaten werden geen aanwijzingen

gevonden voor een interactie-effect van 5-HTTLPR met jeugdtrauma, maar ook niet met levenslange stressvolle levensgebeurtenissen, recente stressvolle levensgebeurtenissen, seksueel misbruik, of opleidingsniveau. Het gen-omgevingsinteractie effect dat Caspi beschreef werd dus niet gevonden in dit Nederlandse cohort.

De bekende relatie tussen een verhoogd risico op depressie en lager opleidingsniveau werd onderzocht in **Hoofdstuk 3** in data van ongeveer 25.000 deelnemers aan de internationale samenwerking in het *Psychiatric Genomics Consortium*, een samenwerking tussen verschillende instituten uit 6 landen (PGC wave 1). Een verhoogd risico op depressie werd bevestigd in deelnemers met een lager opleidingsniveau, zoals uit eerder onderzoek al bekend was. Vervolgens werd onderzocht of deze relatie verklaard kon worden door overeenkomsten tussen de genetische effecten op depressie en de genetische effecten op lager opleidingsniveau. Hiervoor werden drie methoden toegepast op informatie over 884.105 'single nucleotide polymorphisms', zogenaamde SNPs: kleine stukjes DNA die de genetische verschillen tussen mensen representeren. De eerste methode maakte gebruik van polygenetische risico scores die het aantal risico SNPs dat iemand bij zich draagt samenvatten, waarbij in een onafhankelijke data set is getest wat de risico SNPs zijn. Depressie werd niet voorspeld door de polygenetische risico scores voor opleidingsniveau (het aantal 'risico' SNPs voor lager opleidingsniveau), en opleidingsniveau werd niet voorspeld door polygenetische risico scores voor depressie (het aantal risico SNPs voor depressie). Met de tweede methode, bivariate *genomic-relationship-matrix restricted maximum likelihood* (GREML), werd een inconsistente zwakke negatieve genetische correlatie gevonden. Met de derde methode, *SNP effect concordance analysis* (SECA), werden geen overeenkomsten gevonden tussen SNP effecten op depressie en SNP effecten op opleidingsniveau. Al met al laten deze resultaten zien dat het onwaarschijnlijk is dat de relatie tussen depressie en lager opleidingsniveau verklaard wordt door gedeelde genetische effecten, alhoewel een kleine gedeelde genetische basis niet kon worden uitgesloten. Dit betekent dat de relatie tussen lager opleidingsniveau en depressie waarschijnlijk verklaard wordt doordat een lager opleidingsniveau het risico op depressie verhoogt, doordat depressie een effect heeft op het behaalde opleidingsniveau, of doordat een derde factor een invloed heeft op beide.

Tot 2014 had het onderzoek naar gen-omgevingsinteractie in depressie zich met name gericht op kandidaat-genen, zoals 5-HTTLPR. Maar recent genetisch onderzoek heeft ons geleerd dat het risico van depressie niet simpelweg te verklaren is door slechts een paar genen, maar waarschijnlijk door

kleine effecten van duizenden SNPs. Het ligt daarom voor de hand om gen-omgevingsinteracties te testen met het gezamenlijke effect van alle gemeten SNPs tegelijkertijd. In **Hoofdstuk 4** werden daarom polygenetische risico scores geconstrueerd voor 1645 mensen met een depressie en 340 gezonde controles uit NESDA gebaseerd op de SNP effecten van de *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC wave 1). Deze polygenetische risico scores hadden een groter effect op depressie in die individuen die jeugdtrauma hadden meegemaakt. Dit suggereerde dat gen-omgevingsinteractie optreedt bij veel SNPs. De resultaten wezen op een multiplicatief interactie-effect (gecombineerde effect groter dan *het product* van de afzonderlijke effecten) en ook op een additief interactie-effect (gecombineerde effect groter dan *de som* van de afzonderlijke effecten).

Het interactie-effect tussen polygenetische risico scores en jeugdtrauma werd vervolgens onderzocht in **Hoofdstuk 5** met data van 3024 mensen met een depressie en 2741 gezonde controles uit zeven cohorten van het *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC wave 2). Jeugdtrauma had een vergelijkbaar en groot effect op depressie in alle zeven cohorten, en dit effect was vergelijkbaar in mannen en vrouwen. De gen-omgevingsinteractie effecten waren echter verschillend in de zeven cohorten: in een cohort (NESDA) werd een positief interactie-effect gevonden (zoals in Hoofdstuk 4), in een ander cohort een negatief interactie-effect, en in de overige vijf cohorten werden geen interactie-effecten gevonden. In zijn geheel genomen is er daarom geen wetenschappelijk bewijs voor interactie tussen polygenetische risico scores en jeugdtrauma. De resultaten van Hoofdstuk 5 illustreren de grote verscheidenheid tussen de verschillende depressie-cohorten, en suggereren dat de bevinding van Hoofdstuk 4 het best geïnterpreteerd kan worden als een uniek fenomeen in NESDA.

In het tweede deel van dit proefschrift werd een meer theoretische benadering gevolgd om methodologische aspecten van genetisch onderzoek te belichten. Genetisch onderzoek naar psychiatrische stoornissen wordt over het algemeen gedaan door het vergelijken van mensen met een psychiatrische stoornis (bijvoorbeeld depressie) met controles die de stoornis in principe niet hebben. De eigenschappen van de controles verschillen van studie tot studie. In **Hoofdstuk 6** werden twee soorten controles onderzocht met betrekking tot (1) hun vermogen (*power*) om een geassocieerde SNP te detecteren en (2) hun schattingen van de SNP-erfelijkheid (dat deel van variatie in het ziekte risico dat toe te schrijven is aan genomwijd gemeten SNPs). Ten eerste, vader-moeder-kind trio data worden regelmatig gebruikt in de cohorten die bijdragen aan het onderzoek naar aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) en autisme binnen het *Psychiatric Genomics Consortium*. Met trio data worden de SNPs van

een kind met ADHD of autisme vergeleken met de SNPs van zijn of haar ouders. Trio data zijn noodzakelijk om nieuwe mutaties te vinden (SNPs bij het kind die niet bij de ouders voorkomen), maar kunnen leiden tot verminderde power en lagere schattingen van de SNP-erfelijkheid in vergelijking met datasets waarin mensen met ADHD (of autisme) vergeleken worden met gezonde controles die geen familie zijn. Deze verminderde power en lagere SNP-erfelijkheid schattingen zijn toe te schrijven aan (i) de potentiële over-representatie van families met meer dan één aangedaan familielid, en (ii) *assortative mating* (gelijkenis in psychiatrische kwetsbaarheid tussen partners die samen een kind krijgen). De tweede onderzochte studieopzet, waarbij een verminderde power en lagere schatting van de SNP-erfelijkheid verwacht wordt, is die waarbij gebruik gemaakt wordt van controles waarbij het voorkomen van de psychiatrische aandoening niet consequent is uitgesloten (niet-gescreende controles). Dit is in het bijzonder relevant voor studies naar psychiatrische aandoeningen die vaak voorkomen, omdat die meer mensen met de aandoening onder de controles zullen hebben. Ter illustratie, voor depressie (wat voorkomt in ongeveer 15% van de populatie) zal de SNP-erfelijkheid onderschat worden met 28% als bij geen van de controles depressie is uitgesloten. Dit leidde tot een formule om de schatting van de SNP-erfelijkheid aan te passen voor het gebruik van niet-gescreende controles (Formule 3 in **Hoofdstuk 6**). Als het doel is de polygenetische effecten op een psychiatrische stoornis te onderzoeken, dan is het advies om geen gebruik te maken van trio data en om de schatting van de SNP-erfelijkheid aan te passen als niet-gescreende controles worden gebruikt.

Onderzoek heeft herhaaldelijk laten zien dat partners die samen een kind krijgen op elkaar lijken wat betreft psychiatrische kwetsbaarheid; dat wil zeggen, partners van mensen met een psychiatrische stoornis hebben een grotere kans die aandoening te hebben dan partners van gezonde controles. In het Engels wordt dit fenomeen vaak aangeduid als *assortative mating*. De verwachte consequenties van deze partner-gelijkenis zijn niet berekend, terwijl hier theorie voor beschikbaar is. In **Hoofdstuk 7** werden daarom grenzen berekend voor de verwachte genetische consequenties van partner-gelijkenis met betrekking tot psychiatrische kwetsbaarheid. Het is niet bekend hoe het komt dat partners op elkaar lijken: mogelijk dat mensen het prettig vinden om samen te zijn met iemand die hen begrijpt en dat daardoor psychiatrische kwetsbaarheid gedeeld wordt, maar het zou bijvoorbeeld ook zo kunnen zijn dat partners elkaar tegen komen in de buurt waar ze beide wonen met dezelfde risicofactoren voor het ontwikkelen van een psychiatrische stoornis. De verwachte consequenties van partner-gelijkenis hangen af van de oorzaak van deze gelijkenis, en zijn het meest

uitgesproken als partners elkaar (onbewust) kiezen op basis van een gedeelde psychiatrische kwetsbaarheid. De verwachte consequenties bestaan uit een verhoogde erfelijkheid en verhoogde populatie-prevalentie in de generatie van de kinderen, dat wil zeggen dat er in de generatie van de kinderen meer mensen met de psychiatrische stoornis verwacht worden. In het bijzonder wordt voor geen van de psychiatrische aandoeningen verwacht dat de erfelijkheid met meer dan 5% zal toenemen als gevolg van één generatie met *assortative mating* (of 13% over meerdere generaties). De populatie-prevalentie zal het meest stijgen voor aandoeningen die zeldzaam zijn en een hoge erfelijkheid hebben: de prevalentie van autisme zou bijvoorbeeld tot 1.5 keer kunnen toenemen door één generatie met *assortative mating* (of 2.4 keer na meerdere generaties). Een ander fenomeen van psychiatrische aandoeningen is dat is gebleken dat mensen met psychiatrische aandoeningen over het algemeen genomen minder kinderen krijgen dan mensen zonder een psychiatrische aandoeningen: dit fenomeen wordt selectie genoemd. Selectie verlaagt de populatie-prevalentie in de generatie van de kinderen, terwijl *assortative mating* deze verhoogd. In Hoofdstuk 7 werd berekend dat de gecombineerde effecten van selectie en *assortative mating* elkaar gedurende een paar generaties min of meer in evenwicht kunnen houden, maar dat het effect van selectie op de langere termijn belangrijker is. Andere theorieën zijn daarom beter toegerust om te verklaren waarom psychiatrische stoornissen blijven bestaan ondanks selectie (deze theorieën zijn geen onderwerp van dit proefschrift). Het is belangrijk te benadrukken dat de beschreven modellen berusten op meerdere onvermijdelijke aannames. Met deze belangrijke beperking in het achterhoofd, lijken de modellen uit Hoofdstuk 7 te suggereren dat de consequenties van *assortative mating* voor de generatie van de kinderen beperkt zijn met betrekking tot de erfelijkheid, maar dat de consequenties voor de populatie-prevalentie aanzienlijk kunnen zijn, in het bijzonder voor zeldzame aandoeningen met een hoge erfelijkheid.

In **Hoofdstuk 8** worden de implicaties van dit proefschrift besproken. In Hoofdstuk 2 werd geen gen-omgevingsinteractie gevonden tussen 5-HTTLPR en jeugdtrauma in depressie. In combinatie met andere onafhankelijke onderzoeken lijkt het daarom zeer onwaarschijnlijk dat de befaamde resultaten van Caspi en collegae te extrapoleren zijn naar anderen cohorten. In Hoofdstuk 3 werd geen overeenkomst gevonden tussen de genetische effecten op depressie en lager opleidingsniveau. In meer recente onafhankelijk onderzoeken wordt gesuggereerd dat er wel een kleine genetische overeenkomst zou kunnen zijn, maar de belangrijkste conclusie blijft dat de relatie tussen depressie en lager opleidingsniveau voor het grootste deel niet bepaald wordt door gedeelde

genetische effecten. Het meest waarschijnlijk is dat de relatie verklaard wordt doordat een lager opleidingsniveau het risico op depressie verhoogd, of doordat een derde factor een invloed heeft op beide. In Hoofdstuk 4 werd gen-omgevingsinteractie gevonden tussen jeugdtrauma en alle risico SNPs gezamenlijk (samengevat in polygenetische risico scores), maar dit interactie effect werd niet gevonden in zes onafhankelijke cohorten (Hoofdstuk 5). De discrepantie tussen de bevindingen uit Hoofdstuk 4 en de bevindingen uit Hoofdstuk 5 illustreren het belang van onafhankelijke replicatie van genetische resultaten, maar illustreren eveneens de kwetsbaarheid van statistische analyses van interactie effecten. In Hoofdstuk 6 worden aanbevelingen gedaan voor genetische studies die gestart zullen worden, en worden handvatten gegeven om resultaten van genetisch onderzoek te interpreteren. In het bijzonder werd een formule afgeleid om de SNP erfelijkheid te corrigeren als de controles niet gecontroleerd zijn op de onderzochte stoornis. In Hoofdstuk 7 werden de verwachte consequenties van partner-gelijkenis (*assortative mating*) met betrekking tot psychiatrische kwetsbaarheid op de erfelijkheid en prevalentie van psychiatrische stoornissen in de generatie van de kinderen onderzocht. Een uitdaging voor toekomstig onderzoek zal zijn om de oorzaken van deze partner-gelijkenis te ontrafelen, omdat de verwachte consequenties hier in hoge mate van afhankelijk zijn. In grote lijnen kan echter verwacht worden dat de consequenties het meest uitgesproken zullen zijn voor zeldzame aandoeningen met een hoge erfelijkheid.