
Nederlandse Samenvatting

Dit proefschrift bestaat uit een aantal studies waarin onderzocht is waar individuele verschillen vandaan komen in welbevinden (WB) en gerelateerde menselijke eigenschappen, zoals depressieve symptomen (DS) en neuroticisme (NEU). Uit eerder onderzoek is gebleken dat WB erfelijk is, wat wil zeggen dat verschillen in WB voor een deel komen door verschillen in genetische aanleg. Echter, er is nog maar weinig bekend over de specifieke genetische factoren en biologische mechanismen die hier aan ten grondslag liggen. Daarom was het belangrijkste doel van mijn proefschrift om de genetische varianten, genen en biologische mechanismen te identificeren die geassocieerd zijn aan individuele verschillen in WB. Hoewel WB een verzamelterm is die ik in mijn proefschrift gebruik zijn er verschillende subtypen. Zodoende richt een deel van mijn onderzoek zich op tevredenheid van leven en kwaliteit van leven en je gelukkig voelen, terwijl een ander deel meer de nadruk legt op een betekenisvol leven.

Tweelingstudies en de samenhang tussen welbevinden en depressieve symptomen

In **hoofdstuk 2** van mijn proefschrift laat ik aan de hand van een tweeling design zien dat genetische invloeden op WB (gemeten als kwaliteit van leven) even groot zijn op verschillende leeftijden. Zowel in kindertijd (7, 10 en 12 jaar), adolescentie (14, 16 jaar) en volwassenheid (18-27 en >27 jaar) verklaarden genetische factoren ongeveer 40 procent van de fenotypische variantie. Dit wil zeggen dat ongeveer 40% van de verschillen in WB tussen mensen verklaard worden door genetische verschillen. In dezelfde studie zagen we dat het genetisch effect op DS ook een stabiel karakter heeft. Ongeveer 55% van de fenotypische variantie in DS kan verklaard worden door genetische effecten. Als we kijken naar de relatie tussen WB en DS vonden we dat deze sterker werd in de adolescentie en jong volwassenheid ten opzichte van de kindertijd. Dit betekent dat individuen met een hoger WB lager scoorden op DS en vice versa. Daarnaast vonden we dat de relatie tussen WB en DS bij adolescenten en volwassenen voornamelijk verklaard wordt door genetische effecten. Tot slot onderzochten we of de set genen die een effect op WB hebben ook een effect op DS hebben, ook wel genetische correlatie genoemd. Hier vonden we wederom dat wanneer de leeftijd toenam, dezelfde genen een rol spelen bij zowel WB als DS.

Genetische varianten voor welbevinden

Van de resultaten beschreven in **hoofdstuk 2** weten we dat genetische effecten een substantieel gedeelte van de fenotypische variantie in WB verklaren. In **hoofdstuk 3** ga ik op zoek naar waar op het genoom de genetische varianten liggen die hier verantwoordelijk voor zijn. Dit heb ik, in een grootschalige internationale samenwerking, gedaan met een zogenaamde genoom-brede-associatie studie ook wel GWAS (Genome-wide Association Study) genoemd. Voor deze analyse hebben we gebruik gemaakt van een groep van ongeveer 300,000 individuen waarbij DNA is afgenomen en hun WB is gemeten met verschillende vragenlijsten. Door het analyseren van miljoenen genetische varianten in deze grote groep, ook wel meta-analyse genoemd, konden we de eerste drie genetische varianten identificeren die robuust met WB geassocieerd zijn. Daarnaast vonden we in dezelfde studie de eerste twee genetische varianten geassocieerd met DS alsmede 11 genetische varianten geassocieerd met NEU. In vervolganalyses hebben we gekeken waar in het lichaam deze genetische varianten de meeste erfelijkheid verklaarden voor deze drie fenotypen. Voor zowel WB, DS als NEU vonden we dat de genetische varianten die tot expressie kwamen in het centrale zenuwstelsel meer van de erfelijkheid verklaarden dan genetische varianten die bijvoorbeeld tot expressie kwamen in andere delen van het lichaam zoals botten of spieren. Vervolgens hebben we gekeken naar de genetische overlap tussen de drie fenotypen. Een groot deel van de genetische varianten die een invloed hebben op WB hebben ook een effect op DS en NEU terwijl de genetische varianten die een effect hebben op DS ook een effect hebben op NEU. Dit betekent dat er vanuit een genetisch perspectief een sterke aanwijzing is dat er een gedeelde etiologie is voor de drie fenotypen.

De laatste bevinding uit **hoofdstuk 3** vormde het uitgangspunt van **hoofdstuk 4** waar we twee nieuwe methoden ontwikkeld hebben die het mogelijk maken om fenotypen samen te analyseren. Dit levert een toename in statistische power op om genetische varianten te identificeren die geassocieerd zijn met hun gedeelde etiologie. Als we WB, DS en NEU afzonderlijk analyseerden, vonden we een totaal van 241 genetische varianten. Door het samen analyseren van deze drie fenotypen, het WB spectrum genoemd, vonden we 319 genetische varianten, een toename van 32%.

Daarnaast vonden we dat de genetische predictie, de voorspellende waarde van de gemeten genetische varianten om verschillen in bijvoorbeeld het WB spectrum te verklaren, met 38% toenam. In vervolg analyses hebben we bevestigd dat het centrale zenuwstelsel een rol speelt in de etiologie van het WB spectrum. Bovendien zijn we nu een stap verder gegaan door op zoek te gaan naar de locaties in de hersenen die daarbij betrokken zijn. Hier vonden we dat genen die tot uiting kwamen in de subiculum (behorend bij de hippocampale formatie) geassocieerd waren met het WB spectrum. De subiculum speelt een rol in onze reactie op stress. Als laatste hebben we gekeken welke cel typen in het brein betrokken waren en vonden dat GABAergic interneuronen, betrokken bij informatieoverdracht, een mogelijke rol spelen. Samengenomen zijn zowel **hoofdstuk 3** en **4** een goed voorbeeld van de enorme progressie die gemaakt is op het gebied van moleculaire genetica en de identificatie van genetische varianten geassocieerd met WB.

Epi-genetica

Naast genetische effecten spelen omgevingsfactoren ook een belangrijke rol bij het verklaren van verschillen in WB, zoals ook beschreven in **hoofdstuk 2**. Epigenetische regulatie van gen expressie door middel van DNA methylatie speelt mogelijk een mediërende rol tussen iemands genetische aanleg en de blootstelling aan omgevingsinvloeden. Met andere woorden, doordat iemand zich in een bepaalde omgeving bevindt (bijvoorbeeld chronische stress), kan er een methyl deeltje zich op het DNA bevestigen waardoor genen moeilijker worden afgelezen, wat kan leiden tot veranderingen in gevoelens en gedrag. In **hoofdstuk 5** heb ik daarom de eerste epi-?genetische studie uitgevoerd in een groep van ongeveer 2,500 tweelingen van het Nederlands Tweelingen Register. Bij deze mensen is bloed afgenomen waardoor we in staat waren om het epi-genetisch profiel in kaart te brengen op ongeveer 450,000 locaties. Daarnaast is WB gemeten aan de hand van verschillende vragenlijsten. Deze studie, ook wel een epigenoom-brede associatie studie genoemd, werkt volgens hetzelfde principe als de studie beschreven in **hoofdstuk 3**. Echter, in plaats van dat we genetische varianten meten, kijken we naar methylatie-deeltjes op het genoom en proberen we die te linken aan verschillen in WB. Met deze methode konden we de eerste twee methylatie-deeltjes identificeren die geassocieerd waren met WB. Hierbij moet wel in acht worden genomen dat deze studie in een relatief kleine groep (ongeveer 2,500 personen) is uitgevoerd, waardoor replicatie noodzakelijk is. Daarnaast is het belangrijk om te onderzoeken of methylatie, gemeten in bloed, relevant is voor fenotypen waar biologische processen

voornamelijk in de hersenen afspelen, zoals we voor WB hebben aangetoond in **hoofdstuk 3** en **hoofdstuk 4**.

In **hoofdstuk 6** hebben we geprobeerd om op deze vragen antwoord te geven. Als eerste hebben we de onderzoeksgroep uit **hoofdstuk 5** vergroot, door data van 12 verschillende onderzoeksgroepen samen te voegen. Hierdoor konden we het sample vergroten naar ongeveer 9,000 individuen waarvan het epi-genetisch profiel en WB is gemeten. Van al deze personen is het epigenetische profiel gemeten met behulp van een bloedsample. Vervolgens hebben we onderzocht of we de gemeten methyl-deeltjes konden linken aan WB. Echter, als we corrigeerden voor de gebruikelijke confounders zoals roken en BMI, konden we geen significante relatie vinden tussen methyl-deeltjes en WB. Op dit moment zijn we dus nog niet in staat om de resultaten van **hoofdstuk 5** te repliceren. In het tweede deel van **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of methylatie gemeten in bloed ook informatief is voor fenotypen waarvan biologische processen voornamelijk in de hersenen afspelen. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van een dataset waarin methylatie gemeten is in het brein afkomstig van donoren. Door deze dataset te combineren met de resultaten van onze genoom-brede associatie studie van WB, vonden we op 1 locatie in de hersenen dat methylatie gelinkt kon worden aan WB. Vervolgens hebben we onderzocht of methylatie gemeten in bloed gelinkt kan worden aan methylatie gemeten in de hersenen. Als dit zo zou zijn zou je een positieve relatie verwachten. Met andere woorden, de effecten die gevonden zijn in bloed (uit het onderzoek met de 9000 mensen zoals hierboven beschreven) en uit de hersenen (uit het onderzoek met de breindonoren en de WB GWAS resultaten) komen overeen. Echter, deze relatie was niet significant. Dit geeft aan dat we op dit moment nog geen duidelijke conclusies kunnen trekken over mogelijke epigenetische processen voor WB. Het geeft tevens aan dat epigenetische processen in het bloed niet direct een afspiegeling zijn van epigenetische processen in de hersenen. Vervolgonderzoek is dan ook noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in dit complexe samenspel tussen genetische aanleg, het tot uitkomen van genen, en invloeden uit de omgeving.

Het raamwerk van welbevinden

Tot zover hebben we meerdere genetische varianten kunnen linken aan WB (**hoofdstuk 3** en **4**) en hebben we aangetoond dat WB is gerelateerd aan een scala van gedragseigenschappen zoals DS en NEU (**hoofdstuk 2, 3, 4**). Wat deze studies allemaal met elkaar gemeen hebben is dat ze WB meten met vragenlijsten over tevredenheid met leven en hoe gelukkig je bent, vaak

ook wel subjectief welbevinden of subjectief well-being (SWB) genoemd. Echter, vanuit een historisch perspectief kunnen we twee verschillende typen WB van elkaar onderscheiden: SWB en psychologisch WB (PWB). Deze zijn gebaseerd op de filosofische stromingen hedonisch WB en eudaimonisch WB. Hedonisch WB draait vooral om het hebben van zoveel mogelijk plezier, of hoe goed een persoon zich over zijn of haar leven voelt. Eudaimonisch WB gaat meer over deugdzaamheid of een goed leven leiden. Hoewel de termen hedonisch en eudaimonisch WB langzaam zijn overgegaan in respectievelijk SWB en PWB, is er nog steeds een discussie over hoe deze twee concepten zich tot elkaar verhouden. Om een beter beeld te krijgen van het WB raamwerk hebben we in **hoofdstuk 7** een literatuurstudie uitgevoerd waarin we de huidige standpunten ten opzichte van de relatie tussen SWB en PWB hebben onderzocht. Hier vonden we ondanks dat beide constructen erg aan elkaar gerelateerd zijn, ze niet compleet inwisselbaar zijn en dus van elkaar onderscheiden kunnen worden.

Om de conclusie uit hoofdstuk 7 empirisch te testen hebben we in **hoofdstuk 8** met behulp van data van meer dan 220 duizend individuen GWAS studies voor (1) eudaimonisch WB en (2) hedonisch WB uitgevoerd. Hierdoor waren we in staat om de eerste twee genetische varianten voor eudaimonisch WB te identificeren en zes genetische varianten voor hedonisch WB. Daarnaast hebben we gekeken naar de genetische samenhang tussen beide vormen van WB door de genetische correlatie te berekenen. Oftewel, hebben de genetische varianten die een effect hebben op hedonisch WB ook een effect op eudaimonisch WB. Hier vonden we inderdaad een grote positieve genetische correlatie, wat er op duidt dat er een grote overlap is tussen beide vormen van WB. Deze resultaten ondersteunen de bevindingen van de literatuurstudie zoals beschreven in **hoofdstuk 7**.

Wellbevinden Spectrum

Naast het WB spectrum zoals beschreven in **hoofdstuk 4** kunnen er waarschijnlijk nog meer fenotypen aan WB gelinkt worden. Om dit te onderzoeken hebben we in **hoofdstuk 9** gekeken of we het WB spectrum konden uitbreiden. Als eerste hebben we een polygenetische score berekend door het effect van alle genetische varianten geassocieerd met het WB spectrum bij elkaar op te tellen. Deze score hebben we vervolgens gebruikt om fenotypen te voorspellen die eerder gelinkt zijn aan WB. Hiervoor hebben we onder andere data gebruikt van eenzaamheid, verschillende vormen van persoonlijkheid en gezondheid (zelf beoordeeld). Daarnaast hebben we de genetische correlatie tussen het WB spectrum en deze fenotypen berekend. Van alle fenotypen vonden we dat vooral eenzaamheid en gezondheid (zelf

beoordeeld) een sterke relatie met het WB spectrum hebben en mogelijk extra inzicht geven in de factoren die van invloed zijn op verschillen in WB tussen mensen.

Conclusie

Gelukkige mensen zijn gezonde mensen: ze leven langer, functioneren beter en zijn minder vatbaar voor mentale aandoeningen. Gegeven deze voordelen, is het enigszins verbazingwekkend dat er zo weinig onderzoek is gedaan naar de oorzaken van individuele verschillen in WB. Het werk in mijn proefschrift heeft bijgedragen aan een beter begrip van de verschillende factoren die van invloed zijn op WB. Voor de toekomst verwacht ik dat een focus op WB van groot nut kan zijn voor de samenleving. Verschillende studies hebben al aangetoond dat een kleine toename in WB bij de algemene populatie een groot preventief effect heeft op de ontwikkeling van mentale aandoeningen. Om dit te bewerkstelligen is kennis over de oorzaken van individuele verschillen in WB en het in kaart brengen van risicofactoren en beschermende factoren cruciaal.