

# Genetica en psychiatrie

A. Abdellaoui, K.J.H. Verweij

- Achtergrond** Het vermoeden dat erfelijkheid een rol speelt bij het risico op psychiatrische problemen is eeuwen oud. In de 20ste eeuw is dit met tweeling- en familiestudies bevestigd, met erfelijkheidsschattingen die uiteen lopen van ~30% à ~40% voor posttraumatische stressstoornis en klinische depressie tot ~80% voor schizofrenie en autisme. Begin 21ste eeuw werd de genomwijde associatiestudie (GWAS) geïntroduceerd, waarmee DNA op een hypothesevrije manier kon worden onderzocht.
- Doel** Beschrijven van de ontwikkelingen in het genetisch onderzoek in de psychiatrie.
- Methode** Overzicht van geselecteerde literatuur.
- Resultaten** Uit de steeds grotere studies wordt duidelijk dat psychiatrische aandoeningen worden beïnvloed door een samenspel van omgevingsinvloeden en veel kleine genetische effecten die bij elkaar optellen tot grote effecten. Een aanzienlijk deel van deze genetische effecten blijkt te overlappen tussen psychiatrische aandoeningen, maar ook met positieve eigenschappen, zoals intelligentie of opleidingsniveau.
- Conclusie** We zitten midden in een revolutie in het genetisch onderzoek, waarin de steekproefgrootte, en daarmee de risicovoorspellende waarde van DNA, sneller groeit dan ons begrip van de complexiteit van het aangeboren risico op psychiatrische problemen.

Eeuwen geleden viel al op dat het risico op psychiatrische klachten groter is als andere familieleden die ook hebben (Kendler 2020). Risicofactoren voor psychiatrische klachten clusteren sterk binnen families, zoals sociale steun, kansen, trauma's, geld, maar ook DNA. Een substantieel deel van individuele verschillen in psychiatrische aandoeningen is terug te leiden naar het biologisch materiaal dat via het DNA wordt doorgegeven van ouder naar kind. Opeenvolgende generaties van genetici hebben dit keer op keer bevestigd met steeds geavanceerdere combinaties van data en onderzoeksmethoden.

Dit heeft grote verwachtingen geschapen over de rol van genetica binnen de psychiatrie. De belofte luidt dat we met behulp van de genetische code via de biologie kunnen toewerken naar een beter begrip en daardoor effectievere behandelingen en misschien zelfs preventie van psychiatrische aandoeningen. Het pad van DNA naar psychiatrische klachten is echter lang en complex, en loopt niet uitsluitend via biologische paden.

We geven in dit artikel een overzicht van de weg die we tot nu toe hebben afgelegd binnen de genetica en schetsen een beeld van wat we in de toekomst kunnen verwachten van de genetica binnen de psychiatrie.

## Bijna alles is erfelijk

In 1865 ontdekte de Duitse monnik Gregor Mendel, bijna

een eeuw voordat de rol van DNA bekend werd, met proeven met planten de basale wetten van de erfelijkheid, waaronder: ieder erft één 'kopie' van een stuk biologische informatie van de vader en één van de moeder, waarvan er willekeurig weer eentje wordt doorgegeven aan een kind (Mendel 1865). Later zou blijken dat deze relatief simpele wetten ook gelden voor complexere menselijke eigenschappen, maar dan wel met de biologische informatie verspreid over heel veel genetische varianten.

In het begin van de 20ste eeuw werden in familie-, adoptie- en tweelingstudies mensen uit dezelfde familie met elkaar vergeleken die verschillende hoeveelheden DNA met elkaar deelden. Met name adoptie- en tweelingstudies zijn zeer waardevol gebleken om onderscheid te maken tussen erfelijke invloeden versus omgevingsinvloeden, waar tweelingstudies in het algemeen de grotere steekproeven hadden. Bij een tweelingstudie wordt de gelijkenis van een-eiige tweelingen (die al hun DNA delen) vergeleken met de gelijkenis van twee-eiige tweelingen (die net zoveel DNA delen als een gewone broer en zus). Hoe meer een-eiige tweelingen op elkaar lijken ten opzichte van twee-eiige tweelingen, hoe hoger de erfelijkheid van de eigenschap. Zowat alle eigenschappen die werden bestudeerd, bleken een erfelijke component te hebben, van lichaamslengte en gewicht tot intelligentie en persoonlijkheid, en dus ook psychi-

## AUTEURS

**Abdel Abdellaoui**, assistant professor, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam.

**Karin J.H. Verweij**, bijzonder hoogleraar Genetica in de psychiatrie, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam.

### Correspondentie

Abdel Abdellaoui (a.abdellaoui@amsterdamumc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-3-2022.

### Citeren

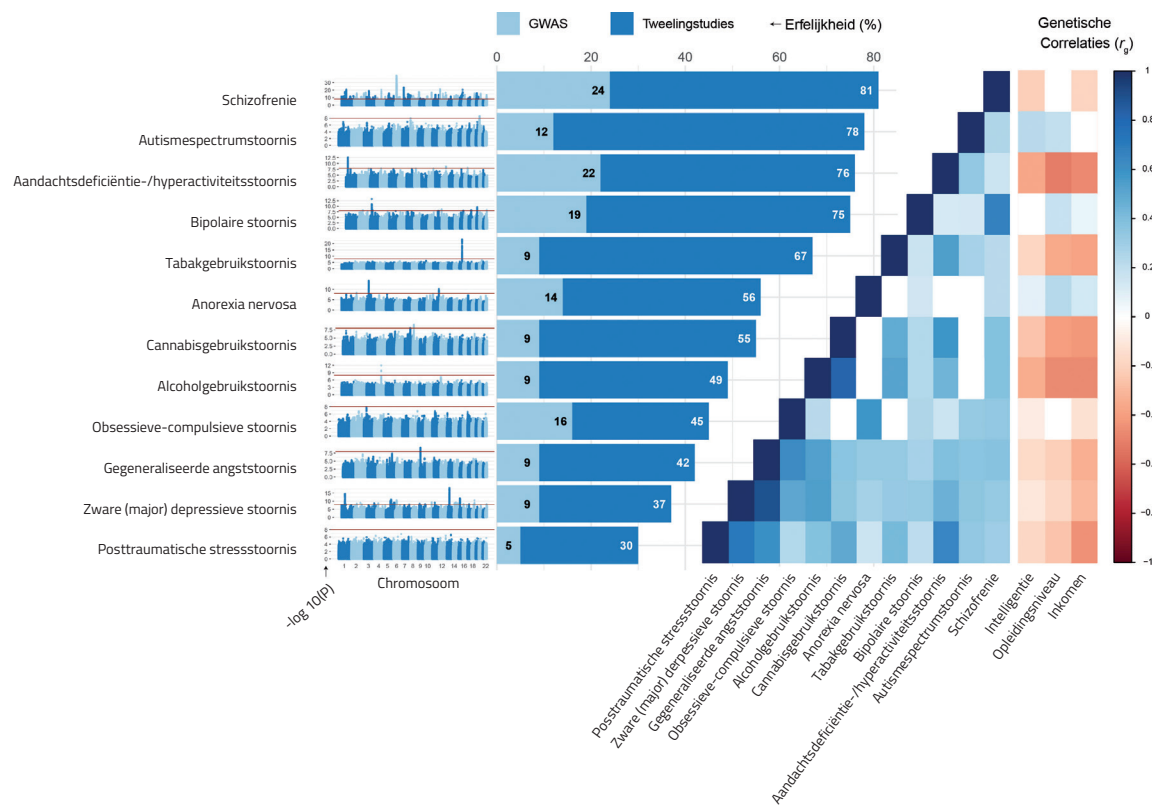
Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):260-265

atrische aandoeningen. Zo werd de eerste wet van de gedragsgenetica geformuleerd: *alle menselijke gedragskenmerken zijn erfelijk* (Turkheimer 2000).

De erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen verschilt sterk per stoornis, van 30 à 40% voor posttraumatische stressstoornis en zware depressieve stoornis tot ~80% voor schizofrenie en autismespectrumstoornis (figuur 1).

Maar wat betekent zo'n erfelijkheidsschatting precies? Het is geen maat voor hoe 'biologisch' een eigenschap is. Een erfelijkheidsschatting van 40% voor depressie betekent dat 40% van de individuele verschillen in depressie kan worden verklaard door genetische verschillen tussen mensen, en 60% door omgevingsinvloeden. Stel dat we omgevingsinvloeden die het risico op depressie verminderen gelijk konden trekken over de samen-

**Figuur 1. Genetische associaties, erfelijkheidsschattingen en genetische correlaties**



Links zijn 'Manhattan plots' afgebeeld van genomewijde associatiestudies (GWAS'en), met tussen de 5,6 en 13,4 miljoen genetische varianten per plot; x-as = de positie in het DNA per chromosoom, y-as =  $-\log_{10}(P)$ ; de rode lijn langs  $-\log_{10}(P)$  geeft de grens aan van significantie (alles erboven is significant geassocieerd met een p-waarde  $< 10^{-8}$ ). In het **midden** is de erfelijkheid weergegeven gebaseerd op tweelingonderzoek en het gedeelte van de erfelijkheid dat door het GWAS-sigitaal wordt opgepikt. **Rechts** worden de genetische correlaties (gedeelde genetische effecten) tussen de stoornissen weergegeven zoals opgepikt door de GWAS-signalen. In **tabel 1** staat meer informatie over de tweelingstudies en GWAS'en waar deze figuur op is gebaseerd.

**Tabel 1. Informatie over genomwijde associatiestudies (GWAS'en) en tweelingstudies van de psychiatrische stoornissen afgebeeld in Figuur 1**

Psychiatrische stoornis	Genomwijde associatiestudies (GWAS'en)				Tweelingstudies		
	N <sub>cases</sub>	N <sub>controles</sub>	N <sub>effectief</sub>	Onafhankelijke significante associaties	PubMed-ID	Aantal studies (> 1 = meta-analyse)	PubMed-ID
Aandachttekort/hyperactiviteitsstoornis	20.183	35.191	51.306	12	30478444	20	15950.004
Alcoholgebruikstoornis	14.904	37.944	42.803	5	30482948	12**	25171596
Anorexia nervosa	16.992	55.525	52.042	8	31308545	1	16520436
Autismespectrumstoornis	18.381	27.969	44.367	5	30804558	7	26709141
Bipolaire stoornis	41.917	371.549	150.670	64	34002096	3	14601036
Cannabisgebruikstoornis	20.916	363.116	79.107	2	33096046	7	***20402985
Gegeneraliseerde angststoornis	34.189	190.141	115.914	2	31906708	1	26274327
Obsessieve-compulsieve stoornis	14.140	562.117	55.172	1	101101/2021 101321261078	64****	25985137
Posttraumatische stressstoornis	32.428	174.227	109.358	3	31594949	1	8466386
Schizofrenie	69.369	236.642	214.576	270	*101101/202009 1220192922	12	14662550
Tabakgebruikstoornis	nvt	nvt	58.000	5	33144568	1	15697051
Ernstige depressieve stoornis	246.363	561.190	684.817	102	30718901	5	11007705

N<sub>cases</sub> en N<sub>controles</sub> = aantal geïncludeerde proefpersonen in de GWAS met (cases) of zonder (controles) diagnose van een psychiatrische stoornis (nvt = niet dichotoom); N<sub>effectief</sub> = effectieve steekproefgrootte =  $4 / ((1/N_{cases}) + (1/N_{controles}))$ ;

\*DOI van artikel dat op het moment alleen nog beschikbaar is als preprint;

\*\*12 tweelingstudies plus 5 adoptiestudies;

\*\*\*erfelijkheidsschatting naar (symptomen van) misbruik/afhankelijkheid;

\*\*\*\*studies zijn niet onafhankelijk, OCD-symptomen variëren per studie.

leving, dan zou dit theoretisch gezien de erfelijkheid van depressie flink moeten verhogen. De interpretatie van zo'n erfelijkheidsschatting strookt niet altijd met onze intuïtie; het is echter belangrijk deze in elk geval niet deterministisch op te vatten. Zelfs voor schizofrenie is de kans op een diagnose slechts ~40% als een genetische kloon (een eenziige tweeling) schizofrenie heeft. Of iemand psychiatrische klachten krijgt, staat niet vast bij de geboorte, maar hangt af van een complexe wisselwerking tussen genetische kwetsbaarheden en sociale omgevingsfactoren. Sociale omgevingsfactoren zijn vaak ontzettend moeilijk te meten. Die genetische code, echter, zou vanuit wetenschappelijk oogpunt weleens een interessant beginpunt kunnen zijn als zou blijken dat die wel meetbaar is.

### De genetische code

In 1953 ontdekten Watson en Crick (1953) dat DNA erfelijke informatie opslaat in een dubbele helix. Daarmee was het moleculaire mechanisme ontrafeld waarmee DNA zich (bijna) perfect kan kopiëren door zich op te splitsen in twee enkele helices die allebei dezelfde informatie meedragen. Deze informatie wordt in relatief grote stukken doorgegeven aan het nageslacht, waardoor niet meteen alle 3 miljard nucleotiden van het DNA

in kaart gebracht hoefden te worden om de genetische code te kunnen linken aan erfelijke eigenschappen. Door een relatief klein aantal markers verspreid over het DNA te meten konden in de jaren 80 genetische varianten worden gelokaliseerd met heel sterke effecten in zogenaamde *linkage* studies. Hierbij onderzocht men met familiedata of bepaalde regionen in het DNA vaker samen met een ziekte werden doorgegeven aan het nageslacht. Deze aanpak werkte goed voor ziektes die door een enkel gen of een paar genen op een vrij deterministische manier werden bepaald, zogenaamde mendeliaanse aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington (Gusella e.a. 1983) of taaislijmziekte (Tsui e.a. 1985). In vroegere DNA-studies was de keuze van de genen die onderzocht werden hypothese-gedreven; genen werden gekozen omdat - bijvoorbeeld vanwege hun biologische functie - a priori verwacht werd dat het gen mogelijk invloed zou hebben op de stoornis. Voor depressie bijvoorbeeld hadden serotoninegerelateerde medicijnen een effect op klachten. Er zijn honderden studies gepubliceerd sinds de jaren 90 die een significant effect lieten zien van het serotonine-transportergeen op depressie, ook met allerlei bijzondere interactie-effecten (Clarke e.a. 2010).

Nu blijkt dat geen enkele van deze ‘kandidaat-gen’-studies te repliceren is met studies van formaat (Border e.a. 2019). Deze replicatiecrisis maakte pijnlijk duidelijk dat ons begrip van de onderliggende biologische mechanismen van psychiatrische klachten niet toereikend is om a priori zinnige genetische hypothesen te vormen, en dat effecten van *individuele* genetische varianten op psychiatrische aandoeningen veel te klein zijn om te detecteren met steekproefgroottes van tientallen of honderden participanten.

In 2001 werd voor het eerst een (bijna) volledige sequentie van een humaan genoom gepresenteerd (Lander e.a. 2001). Kort daarna bracht men in kaart welke varianten vaker samen worden overgeërfd, waardoor men betaalbare DNA-chips kon ontwikkelen die met relatief weinig varianten (minder dan een miljoen) de meeste genetische variatie konden oppikken.

Dit maakte grootschalige DNA-metingen mogelijk, waarmee het hele genoom op een hypothesevrije manier kon worden onderzocht in zogenaemde *genoomwijde associatiestudies* (GWAS'en). In deze studies schat men voor elke variant het effect op een eigenschap. Wegens het grote aantal varianten en de zeer kleine effecten per variant bleken hiervoor tienduizenden of honderdduizenden participanten nodig.

Specifiek voor psychiatrische stoornissen is in 2007 het Psychiatric Genomics Consortium (PGC; <https://www.med.unc.edu/pgc/>) opgericht, een wereldwijd collaboratief consortium met als doel veel genetische data bij elkaar te brengen om psychiatrische stoornissen te doorgronden. Inmiddels zijn hierdoor honderden significante DNA-associaties gevonden (**figuur 1** en **tabel 1**).

### Heel veel kleine effecten

Waar het eind vorige, en begin deze eeuw, nog gangbaar was om een artikel te baseren op een associatie met een enkel gen, is het tegenwoordig gebruikelijk dat bij elke publicatie de geschatte effecten voor miljoenen genetische varianten tegelijk openbaar worden gemaakt (<https://www.med.unc.edu/pgc/download-results/>). Er is een breed scala aan statistisch gereedschap en biologische data beschikbaar waarmee we deze data kunnen onderzoeken om de lange en complexe weg in te vullen die loopt tussen onze genetische code en de psychiatrie. Een voor de hand liggende vervolgstap is het achterhalen van de biologische functie van significant geassocieerde genetische varianten. Een bijzonder geval waarin een enkele variant tot een cruciaal biologisch inzicht heeft geleid, deed zich voor bij de sterkste GWAS-associatie voor schizofrenie: een variant op chromosoom 6 bleek invloed te hebben op het verbreken van synaptische verbindingen in het brein, wat met name gebeurt tijdens de adolescentie (Sekar e.a. 2016).

Gezien het grote aantal genetische varianten met minuscule individuele effecten is het vooralsnog zinvoller gebleken om alle varianten samen te nemen, en vervolgens te bekijken of bepaalde categorieën van genetische of biologische activiteiten meer voorkomen

in het samengenomen signaal dan verwacht (Pasaniuc & Price 2016). Wat dan consistent naar voren komt bij elke psychiatrische aandoening is dat het totale genetische effect verrijkt is door genetische varianten die actiever zijn in het brein dan in andere organen, vaak met name in de cortex en cerebellum (Finucane & Reshef 2018). Verrassender is de bevinding dat er minder signaal komt vanuit coderende genen dan vanuit de niet-coderende gebieden daarbuiten (Ward & Kellis 2012; Roussos e.a. 2014). Dit suggereert dat er minder individuele verschillen te verklaren zijn door de eiwitten waaruit mensen zijn opgebouwd en meer door de regulatie die bepaalt wanneer en hoeveel er van een bepaald eiwit wordt aangemaakt.

Verder hebben varianten die minder voorkomen in de populatie vaker een groter effect, wat duidt op natuurlijke selectie die individuele varianten met sterke effecten zeldzaam houdt in de populatie (Gratten 2016; Zeng e.a. 2021). Heel zeldzame varianten zijn moeilijker te meten met de doorgaans gebruikte DNA-chips, waardoor deze effecten lastiger in kaart zijn te brengen. Een groter deel van de erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen wordt echter verklaard door de som van veelvoorkomende varianten met minuscule effecten (Gratten e.a. 2014; Sullivan & Geschwind 2019). Zoals we al beschreven, is men tot interessante inzichten gekomen door te kijken hoeveel van de totale genetische effecten op een psychiatrische aandoening kunnen worden verklaard door specifieke genetische, biologische of evolutionaire processen. Deze genetische effecten kunnen we nog verder ontleden door te kijken hoe sterk ze samenhangen met onderliggende psychologische en psychiatrische dimensies en zelfs omgevingsinvloeden (Abdellaoui & Verweij 2021). Verschillende psychiatrische aandoeningen blijken substantiële hoeveelheden van genetische effecten te delen met elkaar (**figuur 1**) (Anttila e.a. 2018; Peyrot e.a. 2022).

Psychiatrische stoornissen delen ook significante hoeveelheden genetische effecten met eigenschappen die niet als stoornissen worden beschouwd, soms zelfs eigenschappen die het normaliter makkelijker zouden moeten maken om goed te functioneren in de maatschappij. Autisme bijvoorbeeld deelt een significante hoeveelheid aan genetische effecten met een hogere intelligentie (genetische correlatie ( $r_g$ ) = ~0,2) en bipolaire stoornis en anorexia nervosa delen een significante hoeveelheid genetische effecten met een hoger opleidingsniveau ( $r_g$  = ~0,2; **figuur 1**). Ook de eeuwenoude hypothese dat kwetsbaarheid voor bepaalde psychiatrische stoornissen, zoals schizofrenie en bipolaire stoornis, samengaat met een aanleg voor creativiteit wordt bevestigd door een overlap in genetische effecten (Power e.a. 2015). Er zijn recent verschillende technieken ontwikkeld om overlappende en unieke delen uit het genoomwijde signaal te extraheren, wat het mogelijk maakt om in kaart te brengen wat verschillende psychiatrische aandoeningen van elkaar onderscheidt en wat ze gemeen hebben met elkaar (Grotzinger e.a. 2019; Peyrot & Price 2021).

Voor het ontstaan van psychiatrische klachten is een combinatie van genetische aanleg en omgevingsinvloeden nodig. Een substantieel deel van onze omgevingsinvloeden hangt samen met onze positie op de sociaaleconomische ladder. Hoe iemand presteert op school en de arbeidsmarkt wordt beïnvloed door eigenschappen die ook deels erfelijk zijn. Genen die geassocieerd zijn met opleidingsniveau raken daardoor, vaak via binnenlandse migratie, sterk geassocieerd met geografie en bijbehorende omgevingsinvloeden (Abdellaoui e.a. 2019). In armere gebieden zijn meer stressvolle omgevingsfactoren, zoals criminaliteit, verslavende middelen en ongezond eten, en deze worden dan deel van het genoomwijde signaal van veel fysieke en mentale gezondheidsuitkomsten (Abdellaoui e.a. 2019; 2021).

Hierdoor worden genetische effecten als het ware versterkt door de manier waarop we onze samenleving organiseren, namelijk door het belonen en 'straffen' van het hebben of ontbreken van bepaalde deels aangeboren talenten. Door genetische signalen die geassocieerd zijn met inkomen en opleidingsniveau te verwijderen uit genoomwijde signalen van psychiatrische aandoeningen veranderen die signalen aanzienlijk, en ook de genetische overlap tussen de verschillende psychiatrische aandoeningen ziet er daarna anders uit (Marees e.a. 2021).

### De toekomst van genetica in de psychiatrie

Er is een aantal toepassingen te bedenken waar de psychiatrische kliniek in de (nabije) toekomst van zou kunnen profiteren. Behalve om te zoeken naar inzichten over onderliggende biologische processen, kunnen geschatte effecten van genetische varianten ook worden ingezet om causale verbanden te achterhalen in studies met mendeliaanse randomisatie (Lawlor e.a. 2008). Hiermee is bijvoorbeeld aangetoond dat een genetisch risico op schizofrenie het risico op cannabisgebruik verhoogt (Pasman e.a. 2018) en dat het roken van sigaretten de kans op bipolaire stoornissen verhoogt (Vermeulen e.a. 2021).

Een andere grote belofte ligt in de mogelijkheid om genetische risico's te voorspellen voordat klachten zich ontwikkelen. Door de schattingen van genetische effecten uit een GWAS te nemen kan iemands genetische risico worden benaderd met een zogenaamde polygenetische risicoscore (Wray e.a. 2021). Hoewel deze scores significant correleren met veel psychiatrische uitkomsten, bevatten ze op dit moment nog teveel ruis om klinisch inzetbaar te zijn, wat naar verwachting zal verbeteren naarmate de GWAS-steekproeven verder groeien. Daarnaast begrijpen we op dit moment ook nog niet erg goed wat de bijdrage is van alle onderliggende biologische en omgevingsfactoren aan de voorspellende kracht van deze polygenetische risicoscores.

Een van de grotere problemen met de huidige polygenetische risicoscores is dat ze vaak alleen voorspellend werken bij mensen met dezelfde etnische achtergrond als degenen bij wie de GWAS is uitgevoerd, die vaak uit-

sluitend Europees is. Dit ligt deels aan verschillen in frequenties van bepaalde varianten tussen populaties die invloed hebben op effectschattingen (Wang e.a. 2020), en deels aan verschillen in omgevingsinvloeden tussen verschillende culturen.

Voor klinische depressie is onlangs gevonden dat de genetische overlap tussen Oost-Aziaten en Europeanen relatief laag is ( $r_g = \sim 0,4$ ) (Giannakopoulou e.a. 2021). Dit is deels toe te schrijven aan onderliggende eigenschappen; genen die samenhangen met een hogere BMI hangen samen met een *hogere* risico op klinische depressie bij Europeanen en een *lager* risico bij Oost-Aziaten (Giannakopoulou e.a. 2021), een verschil dat waarschijnlijk cultureel van aard is. Een dergelijk verschil is niet zichtbaar voor schizofrenie, dat bijna dezelfde genetische effecten laat zien tussen Europeanen en Oost-Aziaten ( $r_g = \sim 0,98$ ) (Lam e.a. 2019). In 2017 waren  $\sim 88\%$  van de GWAS-participanten van Europese komaf (Mills & Rahal 2019). Het is daarom van groot belang om in toekomstige studies grotere delen van de wereldpopulatie te includeren als we willen dat de inzichten daaruit breed inzetbaar zijn.

Met het GWAS-ontwerp is een enorme stap gemaakt binnen de genetica. Het aflezen van de daadwerkelijke DNA-sequentie, en die vervolgens kunnen linken aan erfelijke eigenschappen, heeft potentieel verregaande consequenties die verder reiken dan alleen de gezondheidszorg. Er zijn deuren geopend naar nieuw kennis over wie we zijn en waar we vandaan komen. We verwachten dat genetica in de toekomst kan leiden tot inzichten over hoe de kwetsbaarheid voor psychiatrische klachten heeft kunnen evolueren tot zulke hoge frequenties in de populatie.

We hopen dat dit inzichten zal opleveren over wellicht de mismatch tussen die, soms positieve, aangeboren eigenschappen en onze moderne, gemaakte maatschappij. Tot die tijd kunnen we de kans op vooruitgang vergroten door alle meetbare genetische varianten te associëren met alle eigenschappen die we kunnen meten in steeds grotere en bredere groepen.

### Conclusie

Genetisch onderzoek is sinds de komst van de GWAS in een stroomversnelling geraakt. Associaties tussen genen en psychiatrische klachten worden steeds scherper in kaart gebracht, maar er is nog veel werk te verrichten om te begrijpen wat die associaties precies betekenen wat betreft biologische processen en hun interactie met sociale omgevingsprocessen. De steeds betere schattingen van genetische effecten zorgen er wel voor dat de risico-voorspellende waarde van het DNA langzaam verder groeit. Het is nu vooral belangrijk dat we inzetten op het begrijpen wat de onderliggende biologische en sociale processen zijn die ervoor zorgen dat we psychiatrische kwetsbaarheid kunnen voorspellen met DNA.

## LITERATUUR

- Abdellaoui A, Hugh-Jones D, Yengo L, e.a. Genetic correlates of social stratification in great Britain. *Nat Hum Behav* 2019; 3: 1332-42.
- Abdellaoui A, Verweij KJ. Dissecting polygenic signals from genome-wide association studies on human behaviour. *Nat Hum Behav* 2021; 5: 686-94.
- Abdellaoui A, Verweij KJH, Nivard MG. Geographic confounding in genome-wide association studies [preprint]. *bioRxiv* 2021: 2021.03.18.435971.
- Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, e.a. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360: eaap8757.
- Border R, Johnson EC, Evans LM, e.a. No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 376-87.
- Clarke H, Flint J, Attwood A, e.a. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: A meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40: 1767-78.
- Finucane HK, Reshef YA. Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease-relevant tissues and cell types. *Nat Genet* 2018; 50: 621-9.
- Giannakopoulou O, Lin K, Meng X, e.a. The genetic architecture of depression in individuals of East Asian ancestry: A genome-wide association study. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 1258-69.
- Gratten J. Rare variants are common in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2016; 19: 1426-8.
- Gratten J, Wray NR, Keller MC, e.a. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2014; 17: 782-90.
- Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R, e.a. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. *Nat Hum Behav* 2019; 3: 513-25.
- Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, e.a. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983; 306: 234-8.
- Kendler KS. The prehistory of psychiatric genetics: 1780-1910. *Am J Psychiatry* 2020: appi. ajp. 2020.20030326.
- Lam M, Chen C-Y, Li Z, e.a. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nat Genet* 2019; 51: 1670-8.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, e.a. Initial sequencing and analysis of the human genome. 2001; 409: 860-921.
- Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, e.a. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med* 2008; 27: 1133-63.
- Marees AT, Smit DJ, Abdellaoui A, e.a. Genetic correlates of socioeconomic status influence the pattern of shared heritability across mental health traits. *Nat Hum Behav* 2021; 5: 1065-73.
- Mendel G. Experiments in plant hybridisation. *Journal of the Royal Horticultural Society* 1865; 26: 1-32.
- Mills MC, Rahal C. A scientometric review of genome-wide association studies. *Commun Biol* 2019; 2: 9.
- Pasaniuc B, Price AL. Dissecting the genetics of complex traits using summary association statistics. *Nat Rev Genet* 2016; 18: 117.
- Pasman JA, Verweij KJ, Gerring Z, e.a. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nat Neurosci* 2018; 21: 1161-70.
- Peyrot WJ, Nivard MG, Leeuw CL. Wat kan genetisch onderzoek ons leren over de overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen? *Tijdschr Psychiatr* 2022; 63: ###-##.
- Peyrot WJ, Price AL. Identifying loci with different allele frequencies among cases of eight psychiatric disorders using CC-GWAS. *Nat Genet* 2021; 53: 445-54.
- Power RA, Steinberg S, Bjornsdottir G, e.a. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity. *Nat Neurosci* 2015; 18: 953-5.
- Roussos P, Mitchell AC, Voloudakis G, e.a. A role for noncoding variation in schizophrenia. *Cell Rep* 2014; 9: 1417-29.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, e.a. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016; 530: 177-83.
- Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell* 2019; 177: 162-83.
- Tsui L-C, Buchwald M, Barker D, e.a. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230: 1054-7.
- Turkheimer E. Three laws of behavior genetics and what they mean. *Curr Dir Psychol Sci* 2000; 9: 160-4.
- Vermeulen JM, Wootton RE, Treur JL, e.a. Smoking and the risk for bipolar disorder: Evidence from a bidirectional Mendelian randomisation study. *Br J Psychiatry* 2021; 218: 88-94.
- Wang Y, Guo J, Ni G, e.a. Theoretical and empirical quantification of the accuracy of polygenic scores in ancestry divergent populations. *Nat Comm* 2020; 11: 1-9.
- Ward LD, Kellis M. Interpreting noncoding genetic variation in complex traits and human disease. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 1095-106.
- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171: 737-8.
- Wray NR, Lin T, Austin J, e.a. From basic science to clinical application of polygenic risk scores: A primer. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 101-9.
- Zeng J, Xue A, Jiang L, e.a. Widespread signatures of natural selection across human complex traits and functional genomic categories. *Nat Comm* 2021; 12: 1-12.