

Genetische factoren.

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat er een genetische component is bij SZ; bij familieleden van SZ-ers komt meer SZ voor dan in de algemene bevolking. Er is daarom intensief gezocht en tot op 128 plaatsen op de chromosomen zijn onderzocht, echter geen van de onderzoeken leidde tot een definitief uitsluitsel. Onderstaande tabel laat zien waar allemaal aan gedacht is.

Auteur	jaartal	bevindingen
Levinson et al ¹	1998	Geen specifieke relatie vastgesteld
Levinson et al ²	1998	Waarschijnlijk meerdere genen betrokken, dus niet enkelvoudig
Sakurai et al ³	2000	Het GRIN1 gen is waarschijnlijk niet betrokken bij de etiologie van SZ.
Schwab et al ⁴	2000	Er lijken op chromosoom 10 en 6 locaties te zijn die zouden kunnen passen bij SZ
Mowry et al ⁵	2000	Er lijkt een verband te bestaan tussen chromosoom 10q en mogelijk ook 2q en 4 q
Shibata et al ⁶	2001	Geen verband tussen SZ en de afwijkingen in het gen van de GRIN1.
Gurling et al ⁷	2001	Er werden veel verbanden gevonden sterk op 1q33.2, 5q33.2 8p22.1-22 en 11q21, en minder sterk op 4q13-31 en 11q23.3-24
Miyamoto et al ⁸	2003	Geen verbanden aangetroffen
Harrison et al ⁹	2005	Versand met genen voor neuregulin, dysbindin, COMT, DISC1, RGS4, GRM3, en G72
Owen et al ¹⁰	2005	Veronderstelt een versand met de glutamaterge synaps.
Hanson et al ¹¹	2005	Denkt aan genetisch bepaalde ontstekingen
Craddock et al ¹²	2006	Signaleren overlap met bipolair, met name op de genen voor DAOA, dysbindin, COMT, BDNF, DISC1 en NRG1.
Werner et al ¹³	2006	De te geringe activiteit van de NMDA receptor wordt veroorzaakt door (genetisch bepaalde) hypo-activiteit van neureguline 1.
Stahl ¹⁴	2007	Niet een enkel gen, maar een combinatie van genen voor DBNF, dysbindine, neureguline , DAOA en RSG4
O'Donovan et al ¹⁵	2008	Weinig of geen relatie met gen- afwijkingen
Sanders et al ¹⁶	2008	Geen relatie met afwijkingen van de genen voor RGS4, DISC1, DTNBP1, STX7, TAAR6, PPP3CC, NRG1, DRD2, HTR2A, DAOA, AKT1, CHRNA7, COMT, en ARVCF
Holmans et al ¹⁷	2009	de chromosomen 8p21 8q24.1 9q34 en 12q24.1 sterk verdacht, minder sterk maar ook wel: 10p12 en 22q11.1
Europe PNC funders ¹⁸	2009	Significante versand met een gen op chromosoom 6 en op chromosoom 11 en een mogelijk versand met een gen op chromosoom 18
Papiol et al ¹⁹	2011	Geen relatie gevonden
Hosák et al ²⁰	2012	Geen specifiek versand benoemd
Bergen et al ²¹	2012	Er is geen duidelijkheid
Fanous et al ²²	2012	Genetische factoren zijn te linken aan negatieve symptomen en versandheid. Niet benoemd welke
Levinson et al ²³	2012	Geen specifiek versand gevonden
Hass et al ²⁴	2013	6 correlaties gevonden, gelokaliseerd op de genen NR2F6 USHBP1 en BABAM1 en vier andere in drie andere regio's (Chromosoom 1, 2 en 10)
Bergen et al ²⁵	2014	Geen enkelvoudig gen defect dat leidt tot SZ

Europe PNC funders ²⁶	2014	128 associaties gevonden, veel in verband met glutamaterge transmissie of immuun apparaat.
Xu et al ²⁷	2014	Geen verband aantoonbaar.
Arnedo et al ²⁸	2014	Een heterogene groep genen, niets specifiek.
Bigdeli et al ²⁹	2016	Geen specifiek verband, vermoedelijk is SZ een groep aandoeningen.
Prasad et al ³⁰	2017	Geen verband met afwijkingen op chromosoom 6.
Rujescu et al ³¹	2019	Bij SZ zijn deleties vastgesteld (1q21.1; 2p16.3; 15q11.2; 15q13.3), die ook bij andere neurobiologische aandoening aanwezig zijn.
Priya et al ³²	2019	NOTCH4 (rs2071827) en GRIN1 (G100C) laten een significante associatie zien.
Karimian et al ³³	2020	Er was alleen een associatie met het NrCam gen
Ishii et al ³⁴	2025	In dit artikel worden geen specifieke genen benoemd

Concluderend moeten we vaststellen dat er geen duidelijke verbanden konden worden aangetoond langs de weg van genetisch onderzoek. Het gen voor apo A-IV ligt op chromosoom 11, en dat werd wel benoemd in sommige van deze studies.

Opvallend is dat in geen van deze studies chromosoom 7 genoemd wordt, terwijl daar het gen voor caveoline-1 ligt, wat naast apo A-IV een belangrijke plaats inneemt in de pathofysiologie van SZ zoals wij die zien. Mogelijk heeft dat te maken met het lage percentage waarin defecten in dit gen voorkomen.

In een aantal hierboven geciteerde artikelen wordt een verband met neureguline, dysbindine of DAOA gesuggereerd. Deze stoffen hebben alle drie te maken met de intracellulaire signaal overdracht. Dysbindine wordt wel in verband gebracht met negatieve symptomen, maar dat is nog allerm minst duidelijk. Tegelijk moeten we vaststellen dat er heel wat personen zijn die geen SZ hebben maar die wel genetische afwijkingen hebben op het gebied van één of meer van deze stoffen. Als dé oorzaak van SZ kunnen ze daarom uitgesloten worden, al is het goed denkbaar dat ze mede de klinische presentatie bepalen.

¹ Levinson et al. Genome scan of Schizophrenia 1998

² Douglas F. Levinson et al. Genome-Wide Association Study of Multiplex Schizophrenia Pedigrees Am J Psychiatry. 1998

³ Sakurai et al. Mutation analysis of the N-Methyl aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. Neuroscience letters 2000.

⁴ Schwab et al. A genome-wide autosomal screen for schizophrenia susceptibility loci in 71 families with affected siblings: support for loci on chromosome 10p and 6. Molecular Psychiatry 2000

⁵ Mowry et al Second Stage of a Genome Scan of Schizophrenia: Study of Five Positive Regions in an Expanded Sample. Am J Med Genet 2000.

⁶ Shibata, Hiroki; Joo, Akiko; Fujii, Yo; Tani, Ayako; Makino, Chieko; Hirata, Naotsugu; Kikuta, Rumiko; Ninomiya, Hideaki; Tashiro, Nobutada; Fukumaki, Yasuyuki Association study of polymorphisms in the GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) with schizophrenia. Psychiatric Genetics.2001

⁷ Hugh M. D. Gurling, Gursharan Kalsi, Jon Brynjolfsson, Thordur Sigmundsson, Robin Sherrington, Baljinder S. Mankoo, Timothy Read, Patrice Murphy, Ekaterina Blaveri, Andrew McQuillin, Hannes Petursson, and David Curtis Genomewide Genetic Linkage Analysis Confirms the Presence of Susceptibility Loci for Schizophrenia, on Chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and Provides

Support for Linkage to Schizophrenia, on Chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23 Am. J. Hum. Genet 2001

⁸ Seiya Miyamoto, Anthony S. LaMantia, Gary E. Duncan Patrick Sullivan, John H. Gilmore, and Jeffrey A. Lieberman. Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia Molecular interventions 2003.

⁹ P J Harrison and D R Weinberger Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Molecular Psychiatry (2005)

¹⁰ Michael J Owen, Michael C O'Donovan and Paul J Harrison. Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? BMJ 2005.

¹¹ Daniel R Hanson Irving I Gottesman Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis BMC Medical genetics 2005.

¹² Nick Craddock, Michael C O'Donovan and Michael J Owen. Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology. Schizophrenia Bulletin 2006

¹³ FM Werner. Schizophrenia: from the genetic localisation to the cellular mechanism. Klin Neurophysiol 2006.

¹⁴ S.M. Stahl The Genetics Of Schizophrenia Converge Upon The NMDA Glutamate Receptor. CNS Spectr. 2007.

¹⁵ Michael C O'Donovan et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nature genetics 2008

¹⁶ Alan R. Sanders et al. No Significant Association of 14 Candidate Genes With Schizophrenia in a Large European Ancestry Sample: Implications for Psychiatric Genetics Am J Psychiatry 2008.

¹⁷ Holmans et al. Genomewide linkage scan of schizophrenia in a large multicenter pedigree sample using single nucleotide polymorphisms Mol Psychiatry. 2009

¹⁸ Europe PMC Funders Group Common variants conferring risk of schizophrenia Nature. 2009

¹⁹ S Papiol, D Malzahn, A Kästner, S Sperling, M Begemann, H Stefansson, H Bickeböllner, K-A Nave and H Ehrenreich Dissociation of accumulated genetic risk and disease severity in patients with schizophrenia Translational Psychiatry (2011).

²⁰ Ladislav Hosák, Petr Šilhan, Jiřina Hosáková Genome -Wide association studies in Schizophrenia, and potential etiological and functional implications of their results Acta Medica 2012

²¹ Sarah E. Bergen, and Tracey L. Petryshen, Genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia: does bigger lead to better results? Curr Opin Psychiatry. 2012.

²² Ayman H Fanous et al. Genome-Wide Association Study of Clinical Dimensions of Schizophrenia: Polygenic Effect on Disorganized Symptoms Am J Psychiatry 2012

²³ Douglas F Levinson et al. Genome-Wide Association Study of Multiplex Schizophrenia Pedigrees Am J Psychiatry 2012.

²⁴ Johanna Hass, Esther Walton, Holger Kirsten, Jingyu Liu, Lutz Priebe, Christiane Wolf, Nazanin Karbalai, Randy Gollub, Tonya White, Veit Roessner, Kathrin U. Müller, Tomas Paus^{13,14,15}, Michael N. Smolka, Gunter Schumann, IMAGEN Consortium¹⁶, Markus Scholz, Sven Cichon, Vince Calhoun, Stefan Ehrlich. A Genome-Wide Association Study Suggests Novel Loci Associated with a Schizophrenia-Related Brain-Based Phenotype PLOS one 2013

-
- ²⁵ Sarah E. Bergen, Colm T. O'Dushlaine, Phil H. Lee, Ayman H. Fanous, Douglas M. Ruderfer, Stephan Ripke, International Schizophrenia Consortium, Swedish Schizophrenia Consortium, Patrick F. Sullivan, Jordan W. Smoller, Shaun M. Purcell, and Aiden Corvink. Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: Investigations of age at onset, severity, sex and family history *Schizophr Res.* 2014.
- ²⁶ Europe PMC Funders Group Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature.* 2014
- ²⁷ Xuting Xu, Lingyan Wang, Qi Liao, Leiting Xu, Yi Huang, Fuqiang Zhang, Jia Cheng, Meng Ye, Shugui Gao, Shiwei Duan. Meta-analyses of nine polymorphisms of six genes with the risk of schizophrenia *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2014
- ²⁸ J Arnedo et al. Uncovering the Hidden Risk Architecture of the Schizophrenias: Confirmation in Three Independent Genome-Wide Association Studies *Am J Psychiatry* 2014
- ²⁹ Tim B. Bigdeli et al, Genome-Wide Association Study Reveals Greater Polygenic Loading for Schizophrenia in Cases With a Family History of Illness. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016
- ³⁰ Suman Prasad, Triptish Bhatia, Prachi Kukshal, Vishwajit L. Nimgaonkar, Smita N. Deshpande and B. K. Thelma Attempts to replicate genetic associations with schizophrenia in a cohort from north India www.nature.com/npjischz 2017
- ³¹ DAN RUJESCU and DAVID A. COLLIER. Dissecting the many genetic faces of schizophrenia www.cambridge.org/core. 2019
- ³² Indu Priya, Sakshi Sharma, Isar Sharma, Ritu Mahajan & Nisha Kapoor **RETRACTED ARTICLE:** A review of 45 candidate genes: Association of single nucleotide polymorphism to schizophrenia Risk, *New Genetics and Society.* 2019
- ³³ Karimian, S. S., Akbari, M. T., Sadr, S. S., & Javadi, Gh. (2020). Association of Candidate Single Nucleotide Polymorphisms Related to Candidate Genes in Patients With Schizophrenia. *Basic and Clinical Neuroscience*,
- ³⁴ Ishii R. Network-pluralistic psychiatry: linking genetics, brain connectivity, and psychosocial context. *Academia Mental Health and Well-Being* 2025