

**Et nyt ph.d.-projekt fra Health, Aarhus Universitet, udforsker forbindelsen mellem genetisk variation og skizofreni samt bindingen af transkriptionsfaktorer til DNA. Projektet er gennemført af Esben Eickhardt, der forsvaret det d. 22/02/2017.**

Skizofreni er en alvorlig og invaliderende psykiatrisk lidelse med høje personlige og samfundsmæssige omkostninger. Forskning tyder på, at genetik spiller en stor rolle i udviklingen af skizofreni. Til trods for de stadigt voksende genetiske studier, hvori man undersøger, om frekvensen af genetiske varianter er forskellig i syge og i raske individer, forklarer identificerede risikovarianter kun en brøkdel af risikoen for skizofreni. En yderligere andel af risikoen for skizofreni kan potentielt forklares hvis genetiske data, produceret i førnævnte studier, anvendes til at undersøge andet end associationer af enkeltvarianter. Det overordnede mål med denne PhD-afhandling er, at undersøge nye måder hvorpå man kan analysere genetisk data. Vi har blandt andet udforsket integrationen af funktionel og positionel data i genetiske analyser samt anvendelsen af unsupervised machine learning. Vores resultater peger på, at genetisk variation i korte ikke-kodende gener muligvis spiller en rolle i skizofreni. Et andet mål med afhandlingen er at tillægge de svært håndterbare genetiske varianter, 'insertions' og 'deletions' (INDELS), biologisk betydning, således de kan blive bedre integreret i fremtidige genetiske analyser. Vores studie finder, at 'deletions' i gennemsnit har en større nedsættende virkning på bindingen af transkriptionsfaktorer til specifikke DNA-sekvenser end enkelt-base varianter og 'insertions', samt at den gruppe af varianter, der resulterer i den største nedsættelser af bindingen, er mest beriget blandt sygdomsfremkaldende varianter.

Forsvaret af ph.d.-projektet er offentligt og finder sted den 22/02 kl. 14 i Biokemi 6 (bygning 1170, lokale 347), Aarhus Universitet, Ole Worms Alle, 8000, Aarhus C. Titlen på projektet er "Rollen af genetisk variation i bindingen af transkriptionsfaktorer til DNA og genomiske mønstre i skizofreni". Yderligere oplysninger: Ph.d.-studerende Esben Eickhardt, e-mail: EsbenEickhardt@biomed.au.dk, tlf. +45 30243025.

**A new PhD project from Health, Aarhus University, explores the association between human genetic variation and schizophrenia as well as the binding affinity of transcription factors to DNA. The project was carried out by Esben Eickhardt, who is defending his dissertation on 22/02/2017**

Schizophrenia is a severe and debilitating psychiatric disorder with high personal and societal costs. Research suggests that genetics play a substantial role in the aetiology of schizophrenia. Despite the ever-growing sample sizes in genetic studies, in which it is investigated whether genetic variants differ in frequency among affected compared to unaffected individuals, the identified risk variants only explain a fraction of the risk of schizophrenia. An additional proportion of the risk of schizophrenia can potentially be explained if genetic data is explored in other ways than in terms of associations of individual variants. The general aim of this PhD thesis is to investigate novel approaches for analysing genetic data. One approach we explore is to integrate functional and spatial data into genetic analyses by applying unsupervised machine learning. Our results suggest that genetic variation in short non-coding genes may play a role in schizophrenia. A second aim of the PhD study is to attribute biological significance to

the analytically challenging genetic variants, insertions and deletions (indels), such that they can be better integrated in future genetic analyses. Our results suggest that deletions on average disrupted the binding of transcription factors to DNA more severely than single nucleotide variants and insertions. Our results also suggest that the variants disrupting transcription factor binding the most severely are enriched in pathogenic variants.

The defence is public and takes place on 22/02 at 14:00 in Biokemi 6 (building 1170, room 347), Aarhus University, Ole Worms Alle, Aarhus C. The title of the project is "The role of insertions/deletions in transcription factor binding sites and genomic patterns in schizophrenia". For more information, please contact PhD student Esben Eickhardt, email: [EsbenEickhardt@biomed.au.dk](mailto:EsbenEickhardt@biomed.au.dk), Phone +45 30243025.