

Een nieuw kandidaatgen voor depressie



ARTIKEL



LITERATUUR

- Amin N, de Vrij FMS, Baghdadi M, Brouwer RWW, van Rooij JGJ, Jovanova O, Uitterlinden AG, Hofman A, Janssen HLA, Darwish Murad S, Kraaij R, Stedehouder J, van den Hout MCGN, Kros JM, van IJcken WFJ, Tiemeier H, Kushner SA, van Duijn CM. A rare missense variant in RCL1 segregates with depression in extended families. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1120-6.

AUTEUR

FEMKE M.S. DE VRIJ

E-mail: f.devrij@erasmusmc.nl

Waarom dit onderzoek?

Depressie is de meest voorkomende psychiatrische ziekte. Nog altijd is er weinig bekend over de onderliggende biologische mechanismen ervan, ook al is er duidelijk een erfelijke component. Het identificeren van genetische variaties die depressie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld met *genome-wide association studies* (GWAS), wordt bemoeilijkt door de complexe etiologie van de ziekte.

Onderzoeksvraag

Kunnen zeldzame genetische variaties worden geïdentificeerd die invloed hebben op de incidentie van depressieve symptomen binnen families?

Hoe werd dit onderzocht?

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden werd gebruikgemaakt van de eigenschappen van een genetisch geïsoleerde gemeenschap op basis van een familiestructuur. Koppelingsanalyse en exoomsequencing werden uitgevoerd binnen de *Erasmus Rucphen Familie* (ERF)-studie. Depressieve symptomen bij het ERF-cohort werden geëvalueerd met de *Center for Epidemiologic Studies Depression* (CES-D) en de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Vervolgens werden de genetische bevindingen gerepliceerd in het cohort van de *Rotterdam Studie* en werd de expressie van dit gen verder onderzocht in humaan hersenmateriaal.

Belangrijkste resultaten

De genetische analyses leidden tot de identificatie van een zeldzame mutatie in het *RCL1*-gen, die significant geassocieerd was met depressieve symptomen over meerdere generaties in de ERF-studie ($n = 2393$; β T-allel = 2,33; $p = 1 \times 10^{-4}$). De *RCL1*-missensemutatie (C.11114C>T; rs115482041) werd vervolgens gevalideerd in het onafhankelijke populatiecohort van de *Rotterdam Studie*, waar ook een significante associatie met depressieve symptomen kon worden aangetoond ($n = 1604$; β T-allel = 3,60; $p = 3 \times 10^{-2}$).

De functie van het *RCL1*-eiwit is voornamelijk vooral onderzocht in gist, waarin het betrokken is bij de biogenese van ribosomen. In onze studie werd voor het eerst de celtype-specifieke expressie van *RCL1* in zowel humane als muizenhersenen onderzocht. Naast de verwachte algemene expressie in de kernen van alle celtypen, waaronder neuronen, bleek het eiwit ook sterk tot expressie te komen in interlaminaire astrocyten in de humane cortex. Deze cellen komen alleen voor in hogere-ordeprimaten.

Consequenties voor de toekomst

Onze bevindingen identificeren het *RCL1*-gen als een nieuw kandidaatgen voor depressie en geven inzicht in mechanismen waarop *RCL1* relevant zou kunnen zijn voor depressie. De functie van *RCL1* in humane interlaminaire astrocyten en het effect van de mutatie in relatie tot depressie verdienen verder onderzoek.