

## Genetica van NMDAR-coagonisten in liquor



ARTIKEL



### LITERATUUR

- Luykx JJ, Bakker SC, Visser WF, Verhoeven-Duif N, Buizer-Voskamp JE, den Heijer JM, Boks MP, Sul JH, Eskin E, Ori AP, Cantor RM, Vorstman J, Strengman E, DeYoung J, Kappen TH, Pariama E, van Dongen EP, Borgdorff P, Bruins P, de Koning TJ, Kahn RS, Ophoff RA. Genome-wide association study of NMDA receptor coagonists in human cerebrospinal fluid and plasma. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 1557-64.

### AUTEUR

JURJEN LUYKX

E-mail: j.luykx@umcutrecht.nl

### Waarom dit onderzoek?

Glutamaat, de meest voorkomende excitatoire neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel, is in verschillende onderzoeken betrokken gebleken bij schizofrenie. De N-methyl-D-aspartaatreceptor (NMDAR) is de belangrijkste ionotrope glutamaatreceptor van het centrale zenuwstelsel. Voor de functie van deze receptor is binding nodig van zowel glutamaat als een coagonist (een stof die samen met een neurotransmitter een effect op een receptor heeft). De belangrijkste coagonisten voor de ionotrope glutamaatreceptor zijn D-serine, glycine en L-proline. De betrokkenheid van NMDAR-coagonisten is bij schizofrenie op verschillende manieren vastgesteld. Zo zijn er plasmaconcentratieverschillen in L-proline tussen patiënten met schizofrenie en een controlegroep uit de algemene bevolking gevonden. Ook is onlangs bij patiënten met schizofrenie consistent genetisch bewijs geleverd voor een biologische rol van zowel het glutamaatsysteem als het gen *SRR* (dat codeert voor serineracemase en waarvan de functie bij mensen onbekend was tot aan de huidige studie). Het is echter bij mensen nog niet onderzocht welke genetische mechanismen de concentraties van NMDAR-coagonisten perifeer en centraal bepalen. Dergelijke kennis zou het inzicht in de fysiologie van het menselijk NMDAR-systeem kunnen vergroten en daarmee indirect bijdragen aan het ontrafelen van de pathofysiologie van schizofrenie.

### Onderzoeksvragen

Welke genetische varianten bepalen interindividuele concentratieverschillen in NMDAR-coagonisten, gemeten in plasma en liquor?

### Hoe werd dit onderzocht?

De studiepopulatie bestond uit 414 mensen. Het belangrijkste exclusie criterium betrof een voorgeschiedenis van neurodegeneratieve of psychotische aandoeningen. De vier NMDAR-coagonisten alanine, serine, glycine en proline werden in plasma en liquor gemeten, evenals hun enantiomeren (chemische spiegelbeelden). Met deze concentraties als kwantitatief fenotype verrichtten we een genomwijde associatiestudie (5,8 miljoen DNA-polymorfismen).

### Belangrijkste resultaten

We vonden verschillende genomwijd significante signalen. De sterkste betrof L-proline: voor L-proline in liquor vonden we een associatie in het gen *SLC6A20* (dat codeert voor een prolinetransporter) en in plasma nabij *PRODH* (dat codeert voor het enzym dat proline afbreekt). Andere, eveneens biologisch interessante signalen, werden gevonden voor D-serine (met *SSR* en *DAO*, dat codeert voor D-amino-oxidase).

### Consequenties voor de praktijk

Deze resultaten tonen aan dat genetische variatie een belangrijke rol speelt bij concentratieverschillen in NMDAR-coagonisten tussen personen. We geven genetisch bewijs dat zowel transportermechanismen als metabole processen deze concentratieverschillen bepalen. Gezien de nabijheid van liquor bij het centrale zenuwstelsel kunnen deze resultaten een vervolg krijgen in zowel preklinische studies als humane onderzoeken gericht op het ontwarren van de pathofysiologie van schizofrenie.