

# De belofte van pluripotente stamcellen in de psychiatrie

G. VAN GELDER, C. VINKERS



## LITERATUUR

- Mertens J, Wang QW, Kim Y, Yu DX, Pham S, Yang B, e.a. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature* 2015; 527: 95-9.

## AUTEURS

GIDEON VAN GELDER

CHRISTIAAN VINKERS

E-mail: g.j.vangelder@umcutrecht.nl

Deze rubriek komt tot stand in samenwerking met De Jonge Psychiater ([www.dejongepsychiater.nl](http://www.dejongepsychiater.nl)).



## Waarom dit onderzoek?

Eerder verschenen publicaties over onderzoek waarin geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's) gemaakt werden uit cellen uit de huid van patiënten met een psychiatrische aandoening. Deze iPSC's zijn stamcellen die worden verkregen door huidcellen te herprogrammeren en te laten uitgroeien tot neuronen. Mertens e.a. (2015) modelleerden de respons op lithium bij neuronen die gemaakt zijn uit pluripotente stamcellen van patiënten met een bipolaire stoornis.

## Onderzoeksvraag

Kunnen neuronen, vervaardigd ('geredifferentieerd') vanuit iPSC's afkomstig van patiënten met een bipolaire stoornis, informatie opleveren over deze ziekte en de respons op lithium?

## Hoe werd dit onderzocht?

Zes patiënten met bipolaire stoornis, gediagnosticeerd met het *Diagnostic Interview for Genetic Studies*, werden geselecteerd uit eerdere cohortonderzoeken naar de behandelrespons op lithium. De stemmingsepisoden gingen bij drie van de zes patiënten met lithium in remissie. Ook werd een controlegroep van vier personen zonder psychiatrische stoornissen geïncubeerd. Van alle deelnemers werden fibroblasten (uit huidbiopten) geprogrammeerd tot iPSC's, die daarna weer werden 'omgezet' in hippocampale neuronen. Dat gebeurde door op verschillende tijdstippen in de celweek specifieke transcriptiefactoren toe te voegen. De verkregen neuronen uit huidbiopten werden vervolgens getest: RNA-transcriptieniveaus werden geanalyseerd en elektrofysiologische eigenschappen werden per neuron in kaart gebracht.

## Belangrijkste resultaten

De RNA-transcriptie (het wel of niet afgelezen worden van een gen) van de 'bipolaire' neuronen bleek voor een groot aantal genen verhoogd, vergeleken met de neuronen van de controlegroep. 'Bipolaire' neuronen vuurden sneller en de grootte van de actiepotentialen was hoger, wat erop wijst dat deze neuronen verhoogd 'prikkelbaar' zijn. Nog interessanter was dat deze veranderingen genormaliseerd werden door lithium toe te voegen aan de neuronen. Dit laatste werkte echter alleen bij neuronen van patiënten die ook volledige remissie hadden bereikt met lithium. Een noodzakelijke kanttekening is dat hoewel de resultaten significant waren, de onderzochte groepen zeer klein waren.

## Hoe zal dit onderzoek ons vak veranderen?

De mogelijkheid om neuronen te kunnen onderzoeken via huidbiopten van de patiënt is een grote stap voorwaarts. Hierdoor kan naar verwachting veel gemakkelijker onderzoek gedaan worden naar biologische mechanismen van psychiatrische stoornissen, de invloed van omgevingsfactoren en markers voor behandelrespons. Inmiddels zijn al nieuwe studies verschenen waarbij men deze techniek gebruikte om neuronale ontwikkelingsstoornissen bij patiënten met bipolaire stoornis en schizofrenie te modelleren.