

Genetica van mono- aminen in liquor

Waarom dit onderzoek? Monoaminen (dopamine, serotonine en noradrenaline) reguleren verschillende cognitieve en gedragsmatige functies, zoals concentratie, geheugen en stemming. De meeste psychofarmaca grijpen aan op één of meer monoaminen. Inzicht in de fysiologie van monoaminen zou het begrip dat we van de pathofysiologie van psychiatrische aandoeningen hebben daarom kunnen verbeteren. De meest directe mogelijkheid om inzicht te krijgen in het monoaminesysteem is door de in-vivoconcentraties van de voornaamste metabolieten van monoaminen in liquor te meten. Het is onduidelijk welke genetische varianten interindividuele concentratieverschillen in monoaminemetabolieten bepalen. Tot nu toe zijn de meeste genetische studies naar monoaminen uitgevoerd in kleine en heterogene groepen van patiënten met de nadruk op het testen van kandidaatgenen.

Onderzoeksvragen Welke genetische varianten bepalen inter-individuele concentratieverschillen van monoaminemetabolieten gemeten in liquor? Hebben deze varianten invloed op genexpressie?

Hoe werd dit onderzocht? De studiepopulatie bestond uit 414 mensen die een spinale anesthesie ondergingen voor een kleine electieve ingreep, bijvoorbeeld een knieoperatie. Het belangrijkste exclusie criterium betrof een voorgeschiedenis van neurodegeneratieve of psychotische aandoeningen. De drie voornaamste monoaminemetabolieten (HVA, 5-HIAA en MHPG) werden in liquor gemeten. Met deze metabolieten als kwantitatief fenotype verrichtten we een genomwijde associatiestudie (5,8 miljoen DNA-polymorfismen) en genomwijde genexpressiestudie (expressie van alle menselijke genen in bloed). Een separate analyse van kandidaatpolymorfismen volgde.

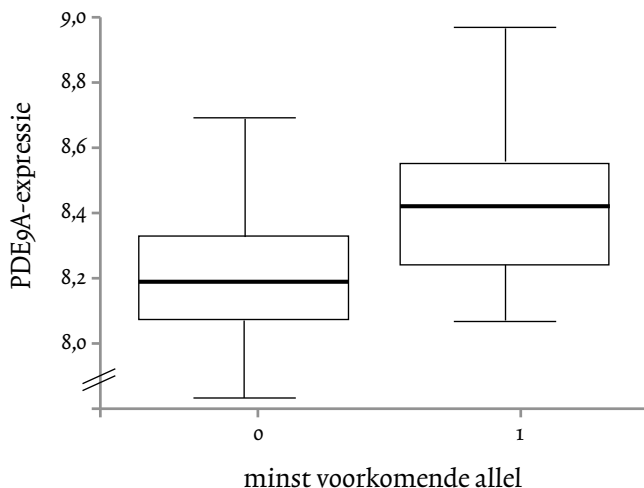
Belangrijkste resultaten Eén genomwijd significant signaal vlak bij het gen *SSTR1* (betrokken bij glutamaatsignaling) werd gevonden ($p = 4,9 \times 10^{-8}$; tabel 1). De polymorfismen bij dit gen waren op hun beurt geassocieerd met genexpressie van *PDE9A* (een gen dat eerder met depressie en respons op antidepressiva werd geassocieerd; $p = 5,6 \times 10^{-7}$; figuur 1). Uit de kandidaatgenanalyse kwam één sterk met schizofrenie geassocieerd gen naar voren dat concentraties van HVA (de metaboliet van dopamine) beïnvloedde: *CSMD1*.

TABEL 1	Per geteste metabooliet of ratio (fenotype) is het meest significant geassocieerde polymorfisme weergegeven (het genoomwijd significante polymorfisme is gecursiveerd)						
Fenotype	Polymorfisme	Chr.	P-waarde	β	Gen	Afstand (kb)	Reg. Mot.
5-HIAA/MHPG	rs11628551	14	$4,92 \times 10^{-8}$	0,32	SSTR1	11,6	+
HVA	rs2830487	21	$2,23 \times 10^{-7}$	0,37	ADAMTS1	62,4	+
MHPG	rs4766646	12	$4,05 \times 10^{-7}$	0,32	GIT2	binnen intron	-
5-HIAA	rs11221522	11	$4,60 \times 10^{-7}$	-0,24	TP53AIP1/ARHGAP32	2,92	+
Factorscore*	rs2830487	21	$4,82 \times 10^{-7}$	0,25	ADAMTS1	62,4	+
HVA/MHPG	rs7483296	11	$5,74 \times 10^{-7}$	0,34	CADM1	23,5	+
HVA/5-HIAA	rs1881744	12	$7,76 \times 10^{-6}$	0,23	SNORA64.2	74,9	+

Chr. = chromosoom; β = gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt; Reg. Mot. = veranderde regulatie van het gen door het betreffende polymorfisme volgens HaploReg (<http://www.broadinstitute.org/mammals/haploreg>).

*Factorscore = factorscore voor principale componenten (HVA en 5-HIAA; eigenwaarde = 1,60).

FIGUUR 1 Expressie van het gen PDE9A verschilde significant tussen mensen zonder ('0') en met ('1') het minst voorkomende allel van polymorfisme rs11628551 (dat vlak bij SSTR1 gelegen is); $\beta = 0,21$ (gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt); $p = 5,6 \times 10^{-7}$ (p-waarde van de associatie tussen allelische variatie in rs11628551 en expressie van PDE9a)



Consequenties voor de praktijk De resultaten tonen aan dat genetische variatie een belangrijke rol speelt bij concentratieverschillen in monoaminemetabolieten tussen personen. Bovendien blijkt dat niet alleen genen die voor de reeds bekende enzymen coderen, betrokken zijn bij de regulatie van concentraties monoaminen in liquor. De gevonden genen kunnen verder onderzocht worden op hun rol bij psychiatrische aandoeningen en in farmacologische studies gericht op de behandeling van psychiatrische aandoeningen.

LITERATUUR

Luykx JJ, Bakker SC, Lentjes E, Neeleman M, Strengman E, Mentink L, Deyoung J, de Jong S, Sul JH, Eskin E, van Eijk K, van Setten J, Buizer-Voskamp JE, Cantor RM, Lu A, van Amerongen M, van Dongen EP, Keijzers P, Kappen T, Borgdorff P, Bruins P, Derks EM, Kahn RS, Ophoff RA. Genome-wide association study of monoamine metabolite levels in human cerebrospinal fluid. *Mol Psychiatry* 2013; doi: 10.1038/mp.2012.183.

AUTEUR

JURJEN LUYKX
jjluykx@gmail.com