

Genexpressieprofilering bij schizofrenie: commentaar

S. J. CLAES

Het artikel van Verveer en collega's over genexpressieprofilering bij schizofrenie (2006) is zeer lezenswaard. Het geeft op een bondige en begrijpelijke manier een mooi overzicht over de beschikbare onderzoeken ter zake. De studie naar genexpressie bij complexe aandoeningen zoals schizofrenie is pas de laatste jaren op gang gekomen. De aandachtige lezer merkt in het artikel een zekere ambivalentie: enerzijds een enthousiasme over de mogelijkheden die de technologie van genexpressieprofilering biedt, en anderzijds een erkenning van de vele onopgeloste methodologische problemen die de interpretatie van de onderzoeksresultaten bemoeilijken. Deze ambivalentie is niet alleen in het artikel aanwezig, maar ook tekenend voor het hele betreffende onderzoeksveld.

Voor complexe aandoeningen vermoedt men al langer dat de oorzakelijke genetische variaties niet noodzakelijkerwijs leiden tot een disfunctie van het betreffende eiwit, maar wellicht eerder leiden tot verschillen in de expressie van het gen in kwestie. Recente vooruitgang in de technische mogelijkheden van profilering van messenger-RNA (mRNA) heeft het mogelijk gemaakt om genome-wide genexpressieanalyses uit te voeren. De verwachting was dat deze grootschalige aanpak zou leiden tot het ontdekken van nog onbekende moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van psychiatrische ziektebeelden. In tegenstelling met deze hoge verwachtingen blijkt helaas dat de resultaten van deze zogenaamde DNA-microarrayonderzoeken notoir niet overeenstemmen. Oorzaak hiervan zijn grote methodologische problemen die tot op heden niet opgelost zijn.

Wat zijn deze moeilijkheden? Ten eerste zijn er de problemen van het menselijk materiaal waarin men de genexpressie bestudeert. In tegenstelling tot bij dierexperimenteel onderzoek, is men bij menselijke onderzoeken aangewezen op post mortem verkregen hersenweefsel. De beperkingen van postmortemstalen in DNA-microarrayanalyses werden in verschillende publicaties kritisch besproken (o.a. door Mirnics e.a. 2004). Een eerste probleem is dat postmortemstalen meestal afkomstig zijn van patiënten die gestorven zijn door suicide. Afhankelijk van de manier waarop ze zelfmoord pleegden, bestaan er grote verschillen in de lengte en de aard van de doodstrijd. Het lijkt geen twijfel dat dit een belangrijke invloed heeft op de genexpressie. Een factor die zeer bepalend is voor de genexpressie is de pH van het postmortemweefsel. Zo werd aangetoond dat bij een lage pH een downregulatie optreedt in de expressie van genen die te maken hebben met energiemetabolisme, zoals mitochondriale genen (Li e.a. 2004). Individuen die een lange doodstrijd hebben doorgemaakt, zoals bij verstikking, multipel orgaanfalen of coma na een intoxicatie, hebben een lagere pH in de hersenen dan mensen die een korte dood hebben gekend door bijvoorbeeld een ongeval of plotseling hartfalen. Een van de meest consistente bevindingen in genexpressiestudies bij schizofrenie betreft veranderingen in de expressie van mitochondriale genen. Zonder correctie voor de pH-waarde van de gebruikte hersenweefsels is deze bevinding echter moeilijk te interpreteren (Vawter e.a. 2006).

Vervolgens is er het probleem van weefselheterogeniteit: de stalen die gebruikt worden zijn

een mengsel van een aantal weefseltypen, en deze weefseltypenverhouding in stalen van patiënten kan verschillen van die in stalen van controlepersonen. Gevolg is dan dat men geen expressiever verschillen meet tussen patiënten met schizofrenie en gezonde personen, maar tussen gliacellen en neuronen. Verschillende onderzoeken bevestigden bijvoorbeeld dat de expressie van oligodendrocytgerelateerde genen gedaald is bij patiënten met schizofrenie. Maar de validiteit van deze bevindingen is wankel zolang er niet wordt gecorrigeerd voor het relatieve aantal oligodendrocyten in de gebruikte stalen.

Bovendien werden de meeste van de te onderzoeken patiënten op het ogenblik van hun overlijden behandeld met verschillende psychofarmaca. Ondanks heel wat humaan en dierexperimenteel onderzoek is het ook nu nog onduidelijk wat de precieze effecten zijn van één enkel geneesmiddel zoals haloperidol op de genexpressie in de hersenen.

Ten slotte worden meestal kleine monsters gebruikt (20 stalen of minder) en zijn de stalen die in verschillende onderzoeken gebruikt worden niet onafhankelijk van elkaar, want verschillende onderzoeksgroepen doen vaak beroep op dezelfde weefselbanken, zoals die van de Stanley Foundation (<http://www.stanleyresearch.org/programs/brain-collection.asp>), zodat eventuele replicaties niet volledig onafhankelijk zijn.

Om deze problemen met postmortemweefsel te vermijden, worden in sommige studies perifere bloedcellen (PBC) gebruikt. Voordeel is dat er PBC onderzocht kunnen worden van patiënten die nooit behandeld werden met medicijnen, wat al één complicerende factor uitsluit. Het voornaamste probleem met PBC is dat sterk te betwijfelen valt of de genexpressie in bijvoorbeeld lymfoblastcellen een getrouwe weerspiegeling is van genexpressie in de hersenen. Een aantal belangrijke neuronale eiwitten komt gewoonweg niet voor in PBC. Voor andere eiwitten, zoals bijvoorbeeld dopaminereceptoren, is dit wél het geval (Middleton e.a. 2005), wat hoop kan geven dat expressieveranderingen in de hersenen ook op een of andere ma-

nier gereflecteerd worden in de PBC, maar zeker is dit allerminst.

Ook aan de technologie zelf scheelt nog heel wat. Zo vergeleek een recente studie drie veelgebruikte microarrayplatformen (Hollingshead e.a. 2005). Elk systeem op zich leverde replicerbare resultaten op, maar toegepast op dezelfde stalen kwamen de resultaten van de drie platformen niet overeen.

Samenvattend moeten we stellen dat genexpressieprofielering in psychiatrische ziektebeelden nog steeds een veelbelovende, maar momenteel nog niet erg betrouwbare techniek is. In de laatste jaren werden enkele genen beschreven, zoals neureguline en dysbindine, waarvoor nu toch heel wat bewijs is dat ze betrokken zijn bij de aanleg voor schizofrenie. Het is geen toeval dat deze genen werden ontdekt met behulp van klassieke genetische technieken zoals koppelingsonderzoek en associatieonderzoek.

LITERATUUR

- Hollingshead, D., Lewis, D.A., & Mirnics, K. (2005). Platform influence on DNA microarray data in postmortem brain research. *Neurobiology of disease*, 18, 649-55.
- Li, J.Z., Vawter, M.P., Walsh, D.M., e.a. (2004). Systematic changes in gene expression in postmortem human brains associated with tissue pH and terminal medical conditions. *Human molecular genetics*, 13, 609-616.
- Middleton, F.A., Pato, C.N., Gentile, K.L., e.a. (2005). Gene expression analysis of peripheral blood leukocytes from discordant sibpairs with schizophrenia and bipolar disorder reveals points of convergence between genetic and functional genomic approaches. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 136, 12-25.
- Mirnics, K., Levitt, P., & Lewis, D.A. (2004). DNA microarray analysis of postmortem brain tissue. *International review of neural biology*, 60, 153-181.
- Vawter, M.P., Tomita, H., Meng, F., e.a. (2006). Mitochondrial-related gene expression changes are sensitive to agonal-pH state: implications for brain disorders. *Molecular psychiatry*, 11, 663-679.
- Verveer, J., Huizer, K., Fekkes, D., e.a. (2006). Genexpressieprofielering bij schizofrenie. Een overzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 7-16.

AUTEUR

S.J. CLAES is psychiater en is hoogleraar psychiatrie en is verbonden aan de Dienst Psychiatrie van het Universitair Ziekenhuis Leuven.

Correspondentieadres: prof.dr. S.J. Claes, Dienst Psychiatrie UZ Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, België. Tel.: +32-16-348701. Fax: +32-16-348700.

E-mail: stephan.claes@uz.kuleuven.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-11-2006.