

Welke cellen spelen een rol bij neurologische en psychiatrische aandoeningen?

Waarom dit onderzoek?

Neurologische en psychiatrische stoornissen, waaronder stoornissen in middelengebruik, delen verschillende symptomen, die voort kunnen komen uit een gedeelde genetische achtergrond. Op andere vlakken vertonen deze aandoeningen verschillen. Eerder zijn verschillende genetische polymorfismen (ofwel genetische varianten) ontdekt die gerelateerd zijn aan deze stoornissen, maar sluitend bewijs welke typen cellen zijn aangedaan door deze genetische varianten is schaars. Tegenwoordig maken 'big data'-analyses het mogelijk om middels genetische informatie van miljoenen patiënten te onderzoeken welke cellen in het brein betrokken zijn. Dergelijke kennis kan waardevolle informatie opleveren over hersengebieden waar deze aandoeningen mogelijk ontstaan. Voor psychiatrische aandoeningen is dat in het bijzonder van belang daar er nog weinig bekend is over de pathofysiologische mechanismen die een rol spelen hierbij.

Onderzoeksvraag

Welke hersencellen spelen een rol bij neurologische en psychiatrische aandoeningen en bij bepaalde continue maten die van belang zijn voor de psychiatrie, zoals intelligentie en cognitieve vaardigheden?

Hoe werd dit onderzocht?

We hebben bio-informatische analyses uitgevoerd om typen hersencellen te identificeren die een rol spelen bij de genoemde drie categorieën fenotypes (continue gedragsmaten, neurologische en psychiatrische aandoeningen,

inclusief stoornissen in middelengebruik). Dit deden we door gen-expressiedata van hersenregio's bij muizen en mensen te integreren met 42 menselijke genetische studies naar deze neuropsychiatrische aandoeningen en kwantitatieve gedragskenmerken (n = 12.544.007 individuen).

Belangrijkste resultaten

We vonden consistent bewijs dat piramidale cellen betrokken zijn bij schizofrenie en cognitieve vaardigheden. Daarnaast ontdekten we dat zowel piramidale cellen als *medium spiny neurons* aangedaan zijn bij andere psychiatrische aandoeningen, zoals de bipolaire stoornis. Piramidale cellen zijn gelokaliseerd in de cortex, hippocampus en amygdala en zijn o.a. betrokken bij motoriek en cognitie, terwijl medium spiny neurons middels GABA o.a. inhibitorisch werken in het striatum.

Ook bij neurologische aandoeningen stelden we vast dat dergelijke cellen betrokken zijn. Echter, in tegenstelling tot bij psychiatrische aandoeningen, bleken bij bepaalde neurologische aandoeningen ook gliacellen betrokken. De ziekte van Alzheimer was de enige aandoening waarbij vrijwel exclusief gliacellen een rol lijken te spelen.

Consequenties voor de toekomst

Wij presenteren consistent bewijs dat piramidale cellen betrokken zijn bij schizofrenie en bipolaire stoornis, terwijl gliacellen een rol spelen bij de ziekte van Alzheimer. Mogelijk zijn bepaalde verschillen tussen en overeenkomsten in symptomen van

AUTEUR

Jurjen J. Luykx

E-mail: j.luykx@umcutrecht.nl

neurologische en psychiatrische aandoeningen (deels) te herleiden tot de cellen die betrokken zijn bij deze aandoeningen. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen op welke manier dergelijke cellen betrokken zijn bij het ontstaan van neuropsychiatrische stoornissen door meer gericht de betrokkenheid van deze cellen bij dergelijke aandoeningen te gaan bestuderen.

LITERATUUR

Ollislagers M, Rademaker K, Adan RAH, Lin BD, Luykx JJ. Comprehensive analyses of RNA-seq and genome-wide data point to enrichment of neuronal cell type subsets in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2021; doi: 10.1038/s41380-021-01324-6.