

Genetische basis voor causale rol van depressie bij de ziekte van Alzheimer

Waarom dit onderzoek?

Prospectieve epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat depressie een risicofactor is voor de ziekte van Alzheimer (zvA). Er is echter weinig bekend over de genetisch-moleculaire mechanismen verantwoordelijk voor dit verband.

Onderzoeksvraag

Wat is het genetisch-moleculaire mechanisme achter de associatie tussen depressie en het verhoogde risico op zvA?

Hoe werd dit onderzocht?

Uit twee genomewijde associatiestudies (GWAS'en) van Europese patiënten met depressie (n = 807.553) en zvA (n = 455.258) werd de genetische correlatie tussen depressie en zvA bepaald.¹ Uit de GWAS over depressie vonden de auteurs 115 enkel-nucleotidepolymorfismen (SNP's) die geassocieerd zijn met depressie. Deze SNP's gebruikten zij om met mendeliaanse randomisatie de causale relatie tussen depressie en zvA te onderzoeken. Uit post mortem verkregen hersenweefsel van bij aanvang gezonde deelnemers uit drie prospectieve cohortonderzoeken bepaalden zij het transcriptoom (n = 638) en het proteoom (n = 600). Hiermee onderzochten de auteurs welke RNA-transcripten en eiwitten door de met depressie geassocieerde SNP's gereguleerd worden en hoe deze op hun beurt met zvA en verwante endofenotypen (bèta-amyloïd en neurofibrillaire knopen) geassocieerd zijn.

Belangrijkste resultaten

De auteurs vonden een statistisch significante, positieve genetische correlatie tussen depressie en zvA. Uit de mendeliaanse randomisatie vonden zij een significant causaal effect van depressie op zvA. Ze vonden 75 transcripten en 28 eiwitten die gereguleerd worden door de met depressie geassocieerde SNP's. Hiervan waren 46 transcripten en 7 eiwitten positief geassocieerd met de diagnose zvA, bèta-amyloïd, neurofibrillaire knopen en een snellere cognitieve achteruitgang. Omgekeerd werd geen causale relatie tussen SNP's geassocieerd met zvA en het risico op depressie gevonden.

Hoe zal dit onderzoek ons vak veranderen?

Dit onderzoek laat zien dat het doormaken van een depressie het risico op het krijgen van zvA vergroot en dat deze ziekten een gedeelde genetische basis hebben. De gevonden RNA-transcripten en eiwitten zijn mogelijke therapeutische targets waarmee men twee vliegen in één klap kan slaan: enerzijds het behandelen van een depressie én anderzijds het verlagen van het risico op zvA. Een aantal targets wordt reeds preklinisch onderzocht. Hopelijk wordt in de toekomst duidelijk of en hoe het tijdig behandelen van depressie het risico op zvA zou kunnen verkleinen.

LITERATUUR

- 1 Harerimana NV, Liu Y, Gerasimov ES, e.a. Genetic evidence supporting a causal role of depression in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2022; 92: 25-33.

AUTEURS

Paul C.F. van Haaren

Frank L. Gerritse

E-mail: pcfvanhaaren@gmail.com

Deze rubriek komt tot stand in samenwerking met De Jonge Psychiater (www.dejongepsychiater.nl).

