

Toename van TAAR1-receptoren in de hersenen bij mensen met schizofrenie?

H. Knegtering, S.K. Spoelstra

Type-1 trace amine-associated receptoren (TAAR1) moduleren dopaminerge en glutamaterge neurotransmissie en dienen als doelwit voor nieuwe psychofarmaca, met name TAAR1-agonisten, zoals besproken in dit tijdschrift in 2021.¹ In lijn met het werkingsmechanisme van deze nieuwe psychofarmaca opperde een Italiaanse onderzoeksgroep de mogelijke relatie tussen schizofrenie en veranderingen in TAAR1-expressie in de prefrontale cortex.² Polymorfe varianten van het *TAAR1*-gen, gelegen op de lange arm van chromosoom 6, zijn geassocieerd met schizofrenie en bipolaire stoornissen.

Imbriglio e.a. vergeleken de TAAR1-mRNA- en -eiwitniveaus in postmortale prefrontale corticale monsters van 23 patiënten met schizofrenie (16 man, 7 vrouw, leeftijd 25-62 jaar) en 23 controlepersonen (19 man, 4 vrouw, leeftijd 36-64 jaar). Om voor leeftijdsafhankelijke afwijkingen te corrigeren, werden de monsters van zowel patiënten als controlepersonen opgesplitst op basis van neuropathologische belasting. Hoge neuropathologische belasting (HNB) betekende vasculaire problematiek, TAU- en amyloidveranderingen versus lage neuropathologische belasting (LNB). De TAAR1-mRNA- en eiwitniveaus werden gemeten met kwantitatieve PCR en immunoblotting.

De TAAR1-mRNA-niveaus bleken aanzienlijk verhoogd te zijn in de prefrontale cortex van patiënten met schizofrenie, zonder correlatie met leeftijd, aanvangsleeftijd, duur van schizofrenie en de duur van antipsychotische behandeling. Controlepersonen met LNB hadden lagere TAAR1-eiwitniveaus dan controlepersonen met HNB, terwijl er geen veranderingen werden gevonden tussen LNB en HNB in de schizofreniegroep. In de schizofreniegroep vertoonden TAAR1-eiwitniveaus een inverse correlatie met de duur van de antipsychotische behandeling en waren deze hoger bij behandeling met een antipsychoticum van de tweede generatie, wat volgens de onderzoekers ertegen pleit dat de bevindingen zijn gerelateerd aan antipsychoticagebruik.

De onderzoekers suggereren dat de upregulatie (toename) van TAAR1 het gevolg kan zijn van een verhoogde expressie van het gen dat TAAR codeert of een verhoogde stabiliteit van TAAR1/mRNA. Dit is mogelijk een compensatiemechanisme voor een primaire stoornis in het glutamaatsysteem bij mensen met schizofrenie. De upregulatie van TAAR1 in de prefrontale cortex ondersteunt volgens de onderzoekers de ontwikkeling van TAAR1-agonisten voor de behandeling van schizofrenie.

Als kritiekpunten noemen zij dat het onderzoek niet hypothesegedreven is gestart, er niet gecorrigeerd werd voor meer-

AUTEURS

Kor Spoelstra, psychiater, waarnemend geneesheer-directeur en plaatsvervangend opleider, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen. Associate lector Verslaving en Leefstijl, NHL Stenden Hogeschool, Leeuwarden.

Rikus Knegtering, psychiater, senior onderzoeker, Lentis Research, Rob Giel Onderzoekscentrum en UMC Groningen.

Correspondentie

Dr. Kor Spoelstra (k.spoelstra@vnn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

dere vergelijkingen en dat het om post-mortemonderzoek gaat. Ook worden metingen van eiwitniveaus in hersenmonsters beïnvloed door tijdsintervallen tussen overlijden en weefselverwijdering, neuropathologische belasting, ziektegeschiedenis, en de timing en de duur van medicamenteuze behandelingen (waarvoor deels is gecorrigeerd).

Wij willen als kritiekpunten toevoegen dat weinig bekend is over andere neuropsychiatrische problemen binnen de onderzoeksgroepen en dat de groepsgroottes beperkt zijn. De western blot-techniek is daarnaast gevoelig voor zowel fout-positieve als -negatieve resultaten, kent uitdagingen bij de kwantificatie van eiwitten, is tijdsintensief, vertoont subjectiviteit bij de interpretatie van resultaten, en vereist specifieke en hoogwaardige antilichamen. Deze aspecten kunnen de betrouwbaarheid, kwantitatieve nauwkeurigheid en efficiëntie van de techniek beïnvloeden.

Desondanks lijkt het ons een vermeldenswaardig onderzoek dat, indien de bevindingen ervan worden bevestigd, meer inzicht geeft in de pathogenese van schizofrenie en mogelijke aangrijpingspunten voor behandeling.

LITERATUUR

- 1 Spoelstra SK, Bruggeman R, Knegtering H. Een antipsychoticum zonder dopaminereceptorblokkade? Tijdschr Psychiatr 2021; 63: 804-9.
- 2 Imbriglio T, Alborghetti M, Bruno V, e.a. Up-regulation of the trace amine receptor, TAAR-1, in the prefrontal cortex of individuals affected by schizophrenia. Schizophr Bull 2023; doi: 10.1093/schbul/sbad148.