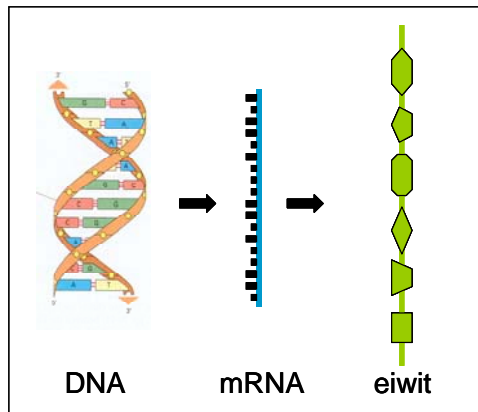


Onderzoek in ALS: wat weten we over sporadisch voorkomende, niet-erfelijke ALS?

Professor Dr W Robberecht, Afdeling Neurologie, Leuven

Erfelijke en sporadische ALS

In een kleine groep van patiënten (één op tien) komt ALS in de familie voor: men spreekt dan van familiale ALS. In West-Europa wordt deze vorm nagenoeg altijd “dominant” overgeërfd: d.w.z. dat elk kind van een patient met familiale ALS één kans op twee heeft om een grote kans te hebben zelf de ziekte te krijgen. In ongeveer 1/5 van deze patiënten kunnen we de verantwoordelijke fout (mutatie genoemd) opsporen in het erfelijk materiaal (het DNA genoemd) dat uit het bloed kan geïsoleerd worden. Het betreft mutaties in het SOD1 gen. Een gen is een stukje DNA dat voor de aanmaak van



Figuur 1: het DNA, dat in de chromosomen opgestapeld wordt, zorgt voor de aanmaak van een eiwit via een tussenstap, het mRNA genoemd.

een bepaald eiwit zorgt (Figuur 1). Het SOD1 gen zorgt er dus voor dat het SOD1 eiwit kan worden aangemaakt. Van de andere 4/5 van de patiënten kunnen we het oorzakelijke gen nog niet vinden, al zijn wetenschappers er wel verschillende op het spoor. Er zijn wel enkele andere genen gekend die een soort van ALS geven, die bij ons uitermate zelden of zelfs niet voorkomt.

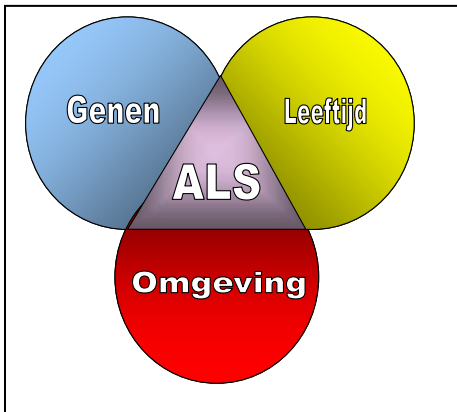
Het overgrote deel van de ALS patiënten (90 %) heeft echter geen familieleden met ALS. Deze vorm van de ziekte noemt men “sporadisch” of “niet-familiale” ALS.

Het risico van de kinderen en de andere familieleden van deze patiënten is dan ook niet hoger dan dat van “de gewone” populatie.

De voorwaarde is natuurlijk dat de patient zijn/haar familieleden goed genoeg kent, en zeker is dat er inderdaad geen ALS bij voorkomt. Bovendien moeten de ouders van de patient oud genoeg zijn geworden om zeker te zijn dat ze de ziekte nooit zouden gekregen hebben. Indien de ouders bijvoorbeeld op jonge leeftijd zijn overleden, kunnen we niet met zekerheid weten dat ze nooit ALS zouden gekregen hebben. Ook bij patiënten van wie de ouders nog te jong zijn om zeker te kunnen zijn dat ze nooit zelf ALS zullen krijgen, moet men dus voorzichtig zijn. Bij patiënten waar we op die manier niet echt zeker kunnen zijn van de *afwezigheid* van ALS in de familie, spreekt men van “waarschijnlijk sporadische ALS”.

Het ontstaansmechanisme van sporadische ALS

Het overgrote deel van het laboratoriumonderzoek gebruikt de muis of rat in dewelke ALS door SOD1 mutaties wordt veroorzaakt. Iedereen hoopt uiteraard dat wat bij SOD1-geassocieerde ALS gebeurt representatief is voor wat er bij alle vormen van ALS aan de hand is. Er is weinig bekend over het ontstaansmechanisme van sporadische ALS. De meeste specialisten menen dat deze ziekte ontstaat door een interactie van erfelijke voorbeschiktheid, leeftijd, en één of andere omgevingsfactor. Voor deze laatste is gezocht naar virussen, giftige stoffen, verwondingen of accidenten, naast vele andere factoren doch zonder succes. Sommigen twijfelen er dan zelfs ook aan of een element uit de omgeving wel een rol speelt.



Figuur 2. Van sporadische ALS wordt verondersteld dat de ziekte tot stand komt door een combinatie van erfelijke voorbeschiktheid, veroudering van het zenuwstelsel en mogelijks omgevingsfactoren.

Dat *leeftijd* een rol zou kunnen spelen ligt voor de hand. Het zijn vooral mensen tussen de 50 en de 70 jaar die ALS ontwikkelen. De ziekte komt weinig voor tussen de 30 en de 50, en is bijzonder zeldzaam bij mensen jonger dan 30 jaar. Het lijkt er dus op dat verouderen van het zenuwstelsel wel degelijk betrokken is in het ontstaansmechanisme.

Erfelijke voorbeschiktheid is een moeilijk begrip. Het gaat immers niet over overerving van de ziekte zelf, maar om een gevoeligheid, een voorbeschiktheid om de ziekte te ontwikkelen, die in de genen van een individu is vastgelegd. Die hoeft zelfs niet doorgegeven te worden aan de nakomelingen, maar komt tot stand in de unieke erfelijke structuur die elk individu kenmerkt.

Wetenschappers denken dat het achterhalen van de erfelijke structuur die iemand voorbeschikt maakt om ALS te ontwikkelen, inzichten zou kunnen verschaffen in het ontstaansmechanisme van de ziekte.

Het begrijpen van het ontstaansmechanisme is dan weer de voorwaarde om therapieën te ontwikkelen. Daarom is het ook belangrijk dat van mensen met sporadische ALS het erfelijk materiaal (het DNA) wordt verzameld voor wetenschappelijk onderzoek. Het is om deze reden dat we bij *alle* patiënten, ook diegenen bij wie geen erfelijke vorm van de ziekte aanwezig is, vragen een DNA staal te mogen afnemen en bestuderen. Omdat het DNA van patiënten moet kunnen vergeleken worden met het DNA van mensen *zonder* ALS (de “controles”), vragen we vaak ook aan partners om een staaltje te mogen afnemen.

Aan de KU Leuven lopen dan ook verschillende onderzoeksprojecten die trachten deze voorbeschiktheidsgenen, ook risicogenen genoemd, te identificeren. Er zijn grosso modo drie manieren om dat te doen.

Zoeken naar erfelijke factoren in het ontstaan van niet-erfelijke ziekten

De eerste manier betreft het onderzoek “kandidaat-genen”. Onderzoek naar de biologische principes die aanleiding geven tot het afsterven van motorische zenuwcellen bij SOD1-geassocieerde ALS heeft een aantal eiwitssystemen aan het licht gebracht die mogelijks een rol zouden kunnen spelen bij sporadische ALS. Deze eiwitten worden door de cel aangemaakt op basis van genen, zoals eerder vermeld. Deze genen noemt men “kandidaat-genen” omdat ze dus als “kandidaat” worden beschouwd een rol te spelen in de oorzaak of het mechanisme van sporadische ALS. Ze worden dan ook onderzocht bij mensen die deze laatste vorm van de ziekte hebben. Ook genen die bij de muis ziekten van de motorische zenuwcellen veroorzaken, worden als “kandidaat-genen” beschouwd, omdat ze eventueel ook bij de mens een rol zouden kunnen spelen; ook deze genen worden daarom onderzocht. Eén van zo’n genen die uit het onderzoek bij muizen werd geïdentificeerd is het VEGF gen, waarvan geweten is dat het in onze populatie een bijdrage levert tot de voorbeschiktheid van een persoon voor het ontwikkelen van de ziekte. Het dient echter toegegeven dat voor geen van deze tot nu toe gevonden genen een erg groot effect is gevonden, en dat het effect ervan vaak slechts in een bepaalde populatie teruggevonden wordt. Zo wordt VEGF als risicofactor voor ALS gevonden in de Vlaamse en de Zweedse populatie, en in sommige Engelse populaties, doch niet in bijvoorbeeld de Ierse, de Amerikaanse of de Nederlandse populatie. Deze verschillen weerspiegelen waarschijnlijk de verschillen in erfelijkheidsstructuur tussen Nederlanders, Ieren, Vlamingen, etc.

Een tweede manier om genen te vinden die meespelen in het tot stand komen van de voorbeschiktheid voor ALS, bestaat in de zogenaamde “linkage analyse”. Hierbij wordt bij patiënten en hun naaste familieleden DNA afgenomen, en wordt nagekeken wat de verschillen en gelijkenissen zijn in bepaalde kenmerken in het DNA van patiënten met ALS en die in het DNA van hun broers, zusters en ouders. Dit onderzoek heeft het grote voordeel dat men niet vertrekt van “kandidaat-genen”: kandidaten zijn immers altijd al geselecteerd, en die selectie kan fout zijn. Het heeft echter het nadeel dat het statistisch erg gecompliceerd is, en dat het erg moeilijk is om de interactie van de verschillende voorbeschiktheidsgenen na te gaan. De methoden die voor dit onderzoek nodig zijn, verbeteren echter

jaar na jaar, en iedereen verwacht interessante resultaten van dit soort onderzoek in de nabije toekomst.

Een derde manier om genen te identificeren die de ziekte mee bepalen, maakt gebruik van “genetische screens” van dieren met ALS. Hierbij tracht men bij dieren genen te vinden die ALS niet echt veroorzaken bij dat dier, maar de ziekteverschijnselen (leeftijd van begin, ernst van de ziekte, plaats van begin, enz.) beïnvloeden. Dit bekomt men door een dier dat ALS ontwikkelt door mutaties in het SOD1 gen, te behandelen met producten die een heleboel veranderingen in het DNA veroorzaken (vandaar de term “genetisch”). Men tracht dan dieren te identificeren die bijvoorbeeld geen ALS meer ontwikkelen, ondanks het feit dat ze een SOD1 verandering dragen (vandaar de term “screen”). Die dieren hebben dus een verandering gekregen in hun erfelijke structuur die voor de ziekte van het grootste belang is, in het voorbeeld dus zelfs gewoon uitschakelt. Die genen kunnen geïdentificeerd worden, en dan nagekeken worden bij de mens, of zelfs gebruikt worden in de ontwikkeling van medicijnen. Men laat dus de natuur zelf suggereren welke de interessante genen zijn, die dienen nagekeken te worden voor geschikt. Daarom hebben we het plan opgevat om een klein diermodel voor ALS te ontwikkelen, namelijk de zebrafis (Figuur 3). Zebrafissen kunnen immers in beperkte ruimten worden onderhouden en leggen wekelijks een heleboel eitjes, wat toelaat om snel het effect van bepaalde genen na te kijken. Door het inbrengen van SOD1 mutaties hopen we vissen te bekomen in dewelke de motorische zenuwcellen zullen afsterven, en dus ALS ontwikkelen. Zodra deze vis aangemaakt is, kan het onderzoek naar genen die de ziekte in ernst verminderen of vermeerderen beginnen, om die genen daarna bij de mens na te kijken..

Het is vanzelfsprekend dat men voor zulk onderzoek beroep moet kunnen doen op kleine dieren, die gemakkelijk te onderzoeken zijn. Ratten, muizen of andere dieren die veel in laboratoria gebruikt worden zijn er niet echt



Figuur 3. De volwassen zebrafis is ongeveer 3 cm lang (links). Het zebrafisembryo (rechts), hier sterk vergroot is nauwelijks één of twee millimeter groot, doorschijnend en ontwikkelt zich in het water.

Een klein diermodel zoals de zebrafis heeft voor het ALS onderzoek nog een ander voordeel. Het kan immers gebruikt worden om stoffen met mogelijks therapeutische effecten heel snel na te kijken. Momenteel wordt dit soort onderzoek uitgevoerd bij de muis met SOD1 ALS of zelfs bij ratten met SOD1 ALS. Dit is echter erg duur en erg tijdrovend. Kleine stoffen kunnen bij de vis gemakkelijk en snel worden nagekeken. Er moet wel gezegd worden dat grotere stoffen nog altijd bij de muis of de rat zullen moeten worden nagekeken.

Kleine diermodellen worden ook nog voor ander onderzoek gebruikt. Zoals gezegd is inzicht in de mechanismen van veroudering van het zenuwstelsel van belang om het ontstaan van sporadische ALS te begrijpen. Sommige laboratoria onderzoeken dan ook intensief de mechanismen van veroudering van motorische zenuwcellen. Ook dit onderzoek gebeurt aan de hand van kleine diermodellen, namelijk wormen en vliegen.

Besluit

Er wordt dus intensief gezocht naar de oorzaak van sporadische ALS. Dit is van essentieel belang omdat veruit de meeste patiënten aan deze vorm van de ziekte lijden. Inzicht in het ontstaansmechanisme zal niet enkel toelaten om een efficiënte behandelingswijze te kunnen ontwikkelen, maar hopelijk zelfs om het ontstaan van de ziekte te voorkomen.