

# Doorbraak in onderzoek familiale ALS

**Bij vijf tot tien procent van de patiënten komt ALS in de familie voor. Dit betekent dat erfelijke factoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van de ziekte. Onlangs is er een doorbraak in het onderzoek naar ALS en erfelijkheid geboekt.**

Om te begrijpen hoe erfelijke factoren tot ALS kunnen leiden, is het noodzakelijk om de normale organisatie en functie van het DNA toe te lichten.

Veel eigenschappen van de mens zijn vastgelegd in ons erfelijk materiaal. Variatie in dit erfelijk materiaal veroorzaakt verschillen tussen mensen, zoals een andere kleur ogen of haar. Helaas is niet alle variatie in het DNA goedaardig en zijn er ook ziektebeelden die erfelijk bepaald zijn.

Het erfelijk materiaal bevindt zich in de kern van elke cel en is georganiseerd in 23 paar chromosomen (langgerekte DNA moleculen). Deze chromosomen bevatten de genetische code voor duizenden eiwitten. Eiwitten voeren bijna alle essentiële processen in het lichaam uit en worden afhankelijk van hun functie anders genoemd (hormoon, enzym, etc). Een variatie in de bouwtekening voor een bepaald eiwit (gen) kan leiden tot een verandering in het eindproduct (eiwit), en als gevolg daarvan kan het daarbij behorende proces ook verstoord raken (ziekte).

## Land van herkomst

ALS ontstaat in families doordat een ziekteveroorzakend gen overerft naar een ander familielid. De overerving bij ALS is zodanig, dat er in de meeste families een kans van 50% bestaat ALS te krijgen. Het probleem is dat maar bij een klein percentage van de families bekend is welk gedeelte van het DNA of welk gen ALS veroorzaakt. Ook blijkt dat de frequentie van variaties in bepaalde genen in hoge mate afhankelijk is van het land waar de patiënt vandaan komt. Zo komen afwijkingen in het superoxide dismutase 1

(SOD1) gen in het buitenland voor bij 25% van de patiënten met familiale ALS, maar in Nederland zien we deze afwijkingen slechts zelden (<2%). Wel worden bij ongeveer 15% van de Nederlandse patiënten met familiale ALS variaties aangetoond in de genen TARDBP, FUS en ANG. Welke andere afwijkingen de overige 85% van de families in Nederland verklaren moet nog ontdekt worden.

## Hoe kunnen gendefecten worden gevonden in families?

Een veelgebruikte methode om afwijkende genen bij families op te sporen is via 'koppelingsonderzoek' waarbij er gekeken wordt of bepaalde delen van het DNA overerven met de ziekte, dat wil zeggen altijd voorkomen bij patiënten in een familie en niet bij de gezonde familieleden. Als er een stuk DNA geïdentificeerd wordt dat met ziekte overerft, weten we nog niet meteen welk specifiek gen de ziekteveroorzakende afwijking heeft. Het wil dus alleen zeggen dat het verantwoordelijke gen in die regio van het DNA ligt. Een dergelijke regio kan echter nog enkele honderden genen bevatten en het stuk voor stuk uitpluizen van deze genen (sequenzen) was tot voor kort een zeer tijdrovende klus zonder garantie op succes.

Koppelingsonderzoek bij familiale ALS is altijd moeizaam geweest. Om goed koppelingsonderzoek uit te voeren, is er namelijk DNA van veel patiënten (tien of meer) en gezonde familieleden nodig. Door de zeldzame aard van de ziekte en het zeer ernstige beloop, is er meestal niet voldoende DNA beschikbaar; familieleden met ALS zijn vaak al overleden waardoor geen DNA afgenomen kan worden. Een

andere beperking is dat men nooit geheel zeker weet of familieleden het afwijkende gen hebben, ook al zijn ze gezond, omdat ALS zich nog op late leeftijd kan openbaren.

Recente technologische vooruitgang heeft er nu toe geleid dat het ook mogelijk is om genen voor erfelijke ziekte te vinden zonder koppelingsonderzoek te doen. Deze voor ALS zeer belangrijke nieuw beschikbare technologie wordt 'exome sequenzen' genoemd.

## Wat is exome sequenzen?

Deze nieuwe, revolutionaire techniek maakt het mogelijk om de sequentie (opbouw DNA) van alle 30.000 genen van de mens in één keer in kaart te brengen. Alle delen van de genen die zorgen dat er eiwitten worden gemaakt ('het exome') kunnen op betrouwbare en efficiënte wijze onderzocht worden op variatie/afwijkingen. Deze techniek maakt het mogelijk om met behulp van het DNA van slechts enkele personen uit één familie het gen te vinden voor een ziekte. Het is echter zo dat het DNA van iedere mens duizenden punten van variatie (mutaties) bevat. De uitdaging is dus om uit te vinden welke van deze mutaties de ziekte veroorzaken.

Door deze mutaties met de computer te analyseren, gebruikmakend van reeds beschikbare kennis over het erfelijk materiaal, kunnen nu de ziekteveroorzakende mutaties uit deze lijst met duizenden kandidaten gefilterd worden. De laatste jaren zijn er namelijk door grote genetische projecten, zoals het humane genoom project, uitgebreide databases met DNA varianten ontstaan. Zo zullen varianten die voorkomen bij meer



dan één procent van bevolking familiale ALS niet veroorzaken, aangezien slechts enkele honderden mensen getroffen worden door deze ziekte. Ook zijn er programma's ontwikkeld die nauwkeurig kunnen voorspellen of een DNA afwijking de functie van het eiwit zal beïnvloeden. Neutrale varianten kunnen daardoor van de lijst verwijderd worden. Vervolgens kunnen alle varianten terzijde worden gelegd die ook gevonden worden bij gezonde familieleden. Door veel verschillende families te onderzoeken, kunnen we aantonen of in bepaalde genen significant meer varianten voorkomen dan verwacht, zulke genen kunnen een centrale rol spelen bij het ontstaan van ALS.

### Wat is het belang van dit onderzoek?

Het toepassen van de exome sequencing technologie op DNA van patiënten met familiale ALS zal een enorme impuls geven aan de kennis over de oorzaken van ALS, een belangrijke eerste stap benodigd voor de ontwikkeling van de uiterst noodzakelijke effectieve therapie voor ALS.

### Werkplan

In Nederland is DNA van 150 families met ALS beschikbaar. Ook kunnen we beschikken over het DNA van nog eens 300 personen met familiale ALS verzameld door prof. dr. W. Robberecht (België), prof. dr. P. Andersen (Zweden), en prof. dr. A. Ludolph (Duitsland). Hoe meer DNA van patiënten aangeboden kan worden voor exome sequencing, hoe groter de kans dat we nieuwe oorzaken van ALS op kunnen sporen.

//

