

DE GENETISCHE GRONDSLAGEN VAN DE MS

Er zijn twee mogelijke hypothesen : ofwel houdt MS verband met één enkele genetische anomalie die rechtstreeks verantwoordelijk is voor de ziekte (en bestaat er in dat geval dus een MS-gen); ofwel zijn het verscheidene genetisch geprogrammeerde mechanismen die de ziekte veroorzaken.

Bestaat er een MS-gen ?

Als er een gen bestaat dat op zichzelf verantwoordelijk is voor de ziekte, dan zou de overdracht van dat gen moeten gebeuren volgens de welgekende wetten van Mendel. De Mendeliaanse overdracht geschiedt op basis van de aanwezigheid van een abnormale structuur of van het bestaan van één enkel pathologisch gen (mutatie) op een chromosoom. Men weet dat er bij de twee geslachten 22 paar homologe chromosomen (autosomen) bestaan. Het 23^{ste} paar (het geslachtschromosoom) is verschillend : X-X bij een vrouw en X-Y bij een man.

De overdracht wordt "autosomaal" genoemd als ze geschiedt door één van de 22 homologe chromosomen, en "geslachtsgebonden" als zij geassocieerd is met het chromosoom X of Y. In de beide gevallen kan men spreken van dominante overdracht als het pathologisch gen tot uitdrukking komt ondanks het bestaan van een normaal gen op het andere (homologe) chromosoom, en van recessieve overdracht als het pathologisch gen blijft schuilen achter zijn normaal homoloog. Een recessief kenmerk kan enkel tot uitdrukking komen (fenotype) bij een persoon die drager is van dat kenmerk op de beide chromosomen (homozygoot).

Wat MS betreft heeft genetisch onderzoek op families uitgewezen dat een eenvoudige Mendeliaanse overdracht uitgesloten is, zowel wat de autosomale als wat de geslachtsgebonden overdracht betreft. Al is men thans nog lang niet toe aan een volledige decryptering van het menselijk genoom, toch gaat men er vandaag reeds van uit dat het uitbreken van MS geen verband houdt met het bestaan van een welbepaald pathologisch gen, zoals dat wel het geval is bij de ziekte van Duchenne (myopathie) of bij mucoviscidose. Hoogstens zou men de hypothese kunnen vooropstellen van twee associërende genen die tot uitdrukking komen bij individuen die voor een recessief kenmerk homozygoot zijn, en die eveneens drager zijn van een X-gebonden dominant kenmerk. En dan zou het bovendien nog zo moeten zijn dat dit kenmerk slechts zeer zelden klinisch tot uiting komt (lage penetrantie). Het ziet er dus naar uit dat wij de hoop mogen laten varen ooit "het MS-gen" te vinden, en dat wij eerder op zoek moeten gaan naar verschillende genen die in associatieverband bepalend zijn voor de werking van sommige biologische (en met name immunitaire) mechanismen, waarvan de convergentie maakt dat een bepaald individu een meer of minder uitgesproken aanleg vertoont tot het krijgen van MS. Daarom zeggen wij dat MS behoort tot de groep van de "ziekten met complexe erfelijkheid".

Genetische programmatie van de immunitaire anomalieën

Hier zouden vier eiwitstructuren betrokken kunnen zijn : het "major histocompatibility complex"; de receptor van de T-lymfocyten; de immunoglobulines (d.w.z. de antilichamen); en het myeline-basisch proteïne MBP (potentieel antigen).

Het "major histocompatibility complex" (MHC), of "human leucocyte antigen" (HLA)

Voor een keuze uit die mechanismen, is het MHC ongetwijfeld een ernstige kandidaat, want het is het MHC dat maakt dat het immuunsysteem het onderscheid kan maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen. Verder weten wij ook dat de synthese van de vele eiwitten waaruit het bestaat, geprogrammeerd wordt door een geheel van 4 genen die gelegen zijn op het chromosoom 6, en waarvan de combinaties tussen de talloze subgroepen iemand kunnen identificeren op basis van een analyse van zijn lichaamsweefteltypering.

Al meer dan 20 jaar tracht men dus aan te tonen dat er een correlatie bestaat tussen MS en bepaalde HLA-groepen. De eerste observaties wezen op een meer frequente associatie met de HLA-groepen A3, B7, DR2 en DW2. Recente studies met aanwending van meer precieze technieken uit de moleculaire biologie hebben het mogelijk gemaakt die associatie te beperken tot de groepen DR2 en DQ6.

Thans gaat men ervan uit dat sommige genen van deze twee groepen bepalend zijn voor de aanleg voor het krijgen van MS, maar men heeft tot dusver niet kunnen bepalen welke genen precies verantwoordelijk zijn. Die associatie impliceert blijkbaar het bestaan van de ziekte niet, maar duidt wel op het bestaan van anomalieën in het immuunsysteem dat - zoals men weet - geprogrammeerd wordt door de genen van groep D. Er valt te noteren dat die grotere vatbaarheid voor MS in verband staat met genen die verschillen naar gelang van de betrokken populaties : DR2 voor Europeanen, DR4 in Sardinië, DRW6 in Japan en in Mexico. Er werd ook gesuggereerd dat er een correlatie zou bestaan tussen de HLA-groep en bepaalde vormen waarin de ziekte zich voordoet. Zo zouden de meteen progressieve vormen van MS associëren met niet enkel de groepen DR2 DQ6, maar ook met de groepen DR3 DQ2.

Sommigen tenslotte hebben de hypothese vooropgesteld dat er genen zouden bestaan die beschermen tegen MS, een soortgelijke bescherming als die welke bij andere immunitaire aandoeningen (bv. diabetes) werd vastgesteld. Er werd op dat gebied maar weinig onderzoekswerk verricht, en bovendien zijn de bevindingen zeer uiteenlopend naar gelang van de populaties waarop het onderzoek sloeg.

De T-lymfocytenreceptor of T-cellenreceptor (TCR)

Zoals men weet, kunnen specifiek tegen het myeline-basisch proteïne (MBP) gerichte T-lymfocyten geïsoleerd worden uit het bloed van MS-patiënten, maar ook uit het bloed van gezonde personen. Doch bij MS-patiënten komen die T-cellen veel talrijker voor en zijn ze, in tegenstelling tot wat bij gezonde personen wordt vastgesteld, vaker "geactiveerd" en gretig om MBP-eiwit te identificeren.

Die identificatie geschiedt ter hoogte van twee soorten receptoren, α - β en gamma- δ genoemd. Het vaakst werden tot dusver de α - β receptoren bestudeerd. De receptoren α en β worden onderverdeeld in "gebieden", met als voornaamste de veranderlijke gebieden ($V\alpha$ en $V\beta$), die op hun beurt onderverdeeld zijn in subgebieden : $V\alpha 6$, $V\beta 14$, enz.

Bij experimentele allergische encefalomyelitis (EAE), het diemodel van een immunitaire hersenziekte die het best op MS lijkt, is de herkenning van het antigen beperkt (restrictie) tot één of twee subregionen die dezelfde zijn bij alle dieren van eenzelfde ras. Daar deze moleculaire structuren eiwitten zijn, is het mogelijk specifieke antistoffen te produceren om ze te neutraliseren. Als men die antistoffen injecteert, belet dit het uitbreken van EAE. In theorie zou dit dus ook voor een therapeutische benadering van MS bruikbaar kunnen zijn.

De resultaten van vele onderzoeken bij families met verscheidene gevallen van MS (zogenaamde multiplexfamilies) evenals de vergelijkingen tussen gezonde personen en MS-patiënten, houden tegenstrijdige gegevens in. Thans is men de mening toegedaan dat het immuunsysteem weliswaar ongetwijfeld gebruik maakt van de gebieden $V\alpha$ en $V\beta$, maar dat die gebieden verschillen van persoon tot persoon (polymorfisme). Men observeert dus niet diezelfde restrictie als bij dieren.

Ook studies met genetische sondes hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Sommige studies komen tot het besluit dat er een correlatie bestaat tussen de genen die bepalend zijn voor de TCR-structuur en het bestaan van MS; doch weer andere studies komen niet tot die conclusie.

Over het algemeen beschouwt men thans dat T-cellenreceptoren wel een rol spelen bij MS, in tegenstelling tot wat zich voordoet bij dieren, maar dat er geen "restrictie" bestaat wat de betrokkenheid van welbepaalde gebieden betreft. Dit compromitteert de kansen op welslagen van onze in deze zin ondernomen therapeutische experimenten.

De immunoglobulines (IgG)

Men heeft wel geen juist inzicht in de rol - ja soms zelfs niet in de aard - van de vele antistoffen (IgG's) die bij MS worden aangemaakt, maar toch staat nu al met zekerheid vast dat ze inderdaad een rol spelen in het verloop van de ziekte. Verscheidene

onderzoekingen hebben namelijk aangetoond dat sommige subklassen van IgG's (en met name de zware ketens) veelvuldiger door de B-lymfocyten (beperkte heterogeniteit) worden gesecreteerd bij MS-patiënten dan bij gezonde personen.

Zoals wij weten vormen de antilichamen en de antigenen immuuncomplexen. Bij MS-patiënten komen er in het serum circulerende immuuncomplexen voor die IgG's bevatten die specifiek gericht zijn tegen bestanddelen van de myeline, van de virale antigenen, en zelfs tegen cellen rond de haarvaten in de hersenen. Onlangs werden nog twee andere antistoffen geïsoleerd die nog specifiekere tegen MS gericht lijken, maar de juiste aard van die stoffen werd nog niet gepreciseerd.

Ook werd onderzoek gedaan om uit te maken of er eventueel enige associatie vast te stellen is tussen de genen die deze IgG's programmeren en het bestaan van MS. Ook dit onderzoek gaf uiteenlopende resultaten waaruit geen conclusie kan worden getrokken. De divergenties zijn waarschijnlijk te verklaren door het feit dat de onderzochte patiënten van verschillende etnische oorsprong zijn, door de complexiteit en diversiteit van de immunitaire reacties bij elke zieke, en tenslotte door het feit dat het uitbreken van MS waarschijnlijk te wijten is aan de gecombineerde actie van verscheidene antigenen.

De myeline-basische proteïne (MBP)

Hoewel dit nooit formeel werd bewezen, nemen vele onderzoekers aan dat het MBP een bepalende rol speelt bij MS, en misschien wel het antigen is dat verantwoordelijk is voor alle immuunreacties die leiden tot afbraak van de myeline. MBP zou een belangrijke rol spelen in de handhaving van de stabiliteit van de myeline en in de opstarting van de biochemische processen om de aan de myeline aangerichte schade te herstellen.

Recente onderzoekingen zijn dus gericht op het aantonen van associatie tussen MS en de verschillende genen die coderen voor de diverse eiwitten waaruit de myeline is samengesteld. Sommige tot dusver gedane bevindingen lijken interessant, en duiden op een significante associatie tussen het voor MBP coderende gen op het chromosoom 18 en het voorkomen van MS bij multiplexfamilies. In de Verenigde Staten kon men evenwel niet tot diezelfde bevinding komen, zodat het nog te voorbarig is om hier conclusies uit te trekken.

De anomalieën die dat gen vertoont zouden betrekking kunnen hebben op het vermogen tot herstel van beschadigde myeline en op de vorming van een normale moleculaire structuur die als het ware moet dienen om de antigenische determinanten te "camoufleren" tegen het afweersysteem.

Die waarnemingen tonen aan dat MS zeker geen erfelijke ziekte is die genetisch wordt overgedragen zoals myopathie. Voor deze laatste aandoening weet men immers hoe ze wordt overgedragen en welke de genetische afwijking is die verantwoordelijk is voor de

aanmaak van het eiwit (dystrofine) dat de rechtstreekse oorzaak van de ziekte vormt.

MS is een auto-immuunziekte die te wijten is aan een samenloop van verscheidene genetische afwijkingen (polygenische oorzaak). Jammer genoeg weten wij, afgezien van die algemene vooropstelling, niet precies welke genen verantwoordelijk voor MS, en evenmin door welk antigen de ziekte wordt veroorzaakt.

Wel staat alsnog vast dat de schuld bij verscheidene genen ligt, met name die van het MHC en die welke de codering van de IgG's en van sommige myeline-eiwitten bepalen. Maar omwille van de uiterst variabele correlaties tussen die genen en het voorkomen van MS, neemt men aan dat ze slechts een klein deel vertegenwoordigen van de genetische factoren die bepalend zijn inzake aanleg voor MS.

Naast die genetische factoren is er bovendien de tussenkomst van een exogene factor vereist om tegen de myeline een immuunreactie op gang te brengen. Onlangs werd een diemodel van de ziekte tot stand gebracht, op basis waarvan het misschien mogelijk zal zijn te bepalen welke de respectieve rol is die wordt gespeeld door de verschillende genetische en exogene factoren. Het diemodel werd verwekt bij muizen die een gen ingeplant hadden gekregen (transgenische dieren) dat de aanmaak programmeert van T-lymfocyten met een TCR die specifiek het MBP viseert. Als het ging om muizen die waren gekweekt in een steriel milieu, dan vertoonden ze de eigenschap dat ze enkel EAE krijgen als ze eerst door middel van MBP werden gesensibiliseerd. Maar in het geval van muizen die in een niet steriele omgeving werden gekweekt, werden die muizen "spontaan" door EAE getroffen, wat dus duidelijk aantoont dat er in het omgevingsmilieu factoren aanwezig zijn die kunnen zorgen voor het op gang brengen van een immuunreactie bij genetisch voorbeschikte individuen.

In Europa en in de Verenigde Staten loopt thans een grootschalig onderzoek naar de genetische predispositie voor MS. Voor dat onderzoek worden "familiegegevensbanken" aangelegd. De zogenaamde informatieve families zijn die waarin minstens 2 tot dezelfde generatie behorende MS-gevallen voorkomen. Indien daarenboven ook een naaste verwant aan de ziekte lijdt, zal die familie als nog informatiever gelden. Bij dit onderzoek wordt klinische informatie verzameld en worden bloedstalen afgenomen waaruit DNA wordt onttrokken; het is immers het DNA dat drager is van de genetische informatie. Men is van oordeel dat men over minstens 60 multiplexfamilies moet kunnen beschikken om op de verschillende chromosomen de chromosoomgebieden te lokaliseren waar de voorbeschikkende genen zich kunnen bevinden. Vervolgens zullen dan nog gegevens moeten worden verzameld over nagenoeg 500 families om te kunnen komen tot bevestiging van de eerste resultaten, die zeer interessant beloven te zijn.

Om de gehele DNA-molecule - en dus het gehele genoom - te bestuderen, moeten ongeveer 400 markers worden getest om aldus de overeenstemmende "microsatellieten" te kunnen lokaliseren. Zoals men weet zijn deze laatste gemakkelijker lokaliseerbaar wegens

hun kleine omvang en hun sterk polymorfisme, d.w.z. de sterke variatie die de diverse individuen vertonen inzake de repetitief voorkomende associaties van slechts enkele nucleotiden (gemiddeld slechts twee tot vier).

Die technieken van de moleculaire biologie zijn thans geautomatiseerd, wat veel tijd bespaart. De interpretatie van de resultaten is gebaseerd op analytische methodes die te complex zijn om hier in detail te worden beschreven. Naast de toepassing van de reeds eerder vermelde "lodscore"-techniek, wordt de verdeling van de identieke "allelen" bestudeerd. Allelen zijn genen die op twee chromosomen van éénzelfde paar tegenover elkaar zijn gelegen. Die verdeling kan worden bestudeerd wanneer zij zich door afstamming van de ene op de andere generatie voordoet, waarna van elke locus een afzonderlijke analyse kan worden gemaakt. Wanneer het gaat om leden van eenzelfde familie die tot eenzelfde generatie behoren, is het onderzoekswerk technisch gemakkelijker. Met dat onderzoek kan op een zeer efficiënte wijze worden uitgemaakt waar er zich een predispositiebepalende streek bevindt; wat daarentegen de afstand betreft tussen de geïdentificeerde microsatelliet en het gen dat bepalend is voor de predispositie, van die afstand kan men slechts een onprecieze raming geven.

Nog vóór de XXI^{ste} eeuw aanvangt zullen wij ongetwijfeld kunnen beschikken over belangrijke nieuwe gegevens over de genen die bepalend zijn voor een MS-voorbeschiktheid, en zullen wij dank zij die nieuwe gegevens een beter inzicht krijgen in de reden waarom er wel bij de ene, maar niet bij de andere MS ontstaat. En als wij eenmaal zover zijn zullen wij die predispositie dan misschien ook kunnen neutraliseren.