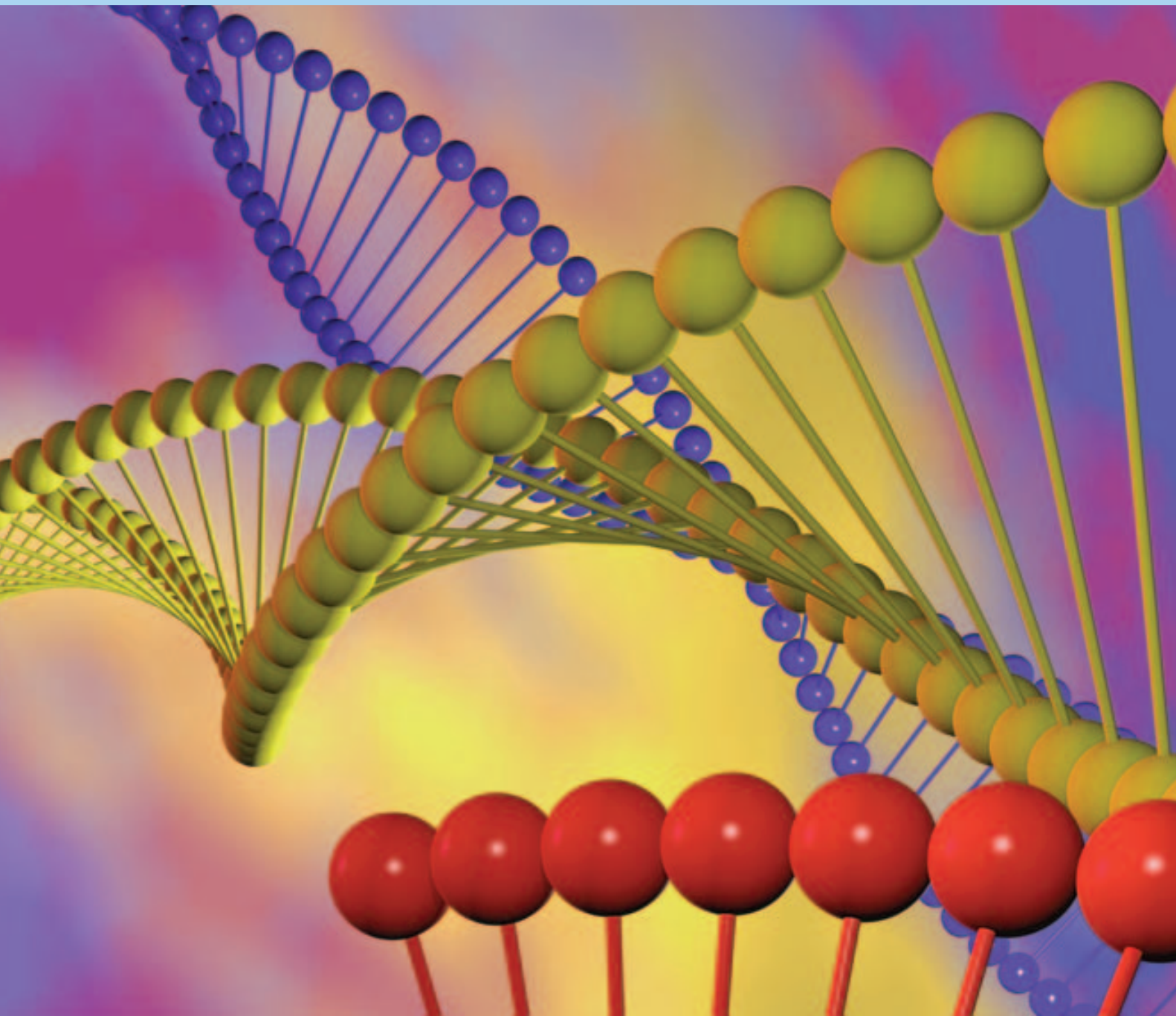


MS *in focus*

Issue 8 • 2006

- **Genetica en erfelijke aspecten van MS**



multiple sclerosis
international federation

Multiple Sclerosis International Federation

MSIF leidt de MS-beweging die wereldwijd actief is. Zij stimuleert onderzoek naar inzicht in en de behandeling van MS en probeert de kwaliteit van leven voor mensen met MS te verbeteren. Bij de uitvoering van deze missie werkt het MSIF op unieke wijze samen met nationale MS-verenigingen, artsen en de internationale wetenschappelijke gemeenschap.

Onze doelen zijn:

- Ondersteunen van de ontwikkeling van effectieve nationale MS-verenigingen
- Overdracht van kennis, ervaring en informatie over MS
- Internationaal bepleiten van de goede zaak voor mensen met MS
- Onderzoek naar inzicht in, behandeling en de genezing van MS stimuleren

Productie en ontwerp:

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE

0044 1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN1478467X

© MSIF

Vertaling van MS in Focus in het Nederlands is mogelijk gemaakt door de Stichting MS Research, Postbus 200, 2250 AE Voorschoten, tel. 071 – 5 600 500, fax 071 – 5 600 501, e-mail: info@msresearch.nl, website: www.msresearch.nl, giro 6989.

Team van redacteuren

Hoofdredacteur Nancy Holland, EdD, RN, MSCN, vice-president klinische programma's, Nationale Multiple Sclerose Vereniging, VS.

Redacteur en projectleider Michele Messmer Uccelli, BA, MSCS, afdeling sociaal en gezondheidsonderzoek, Italiaanse Multiple Sclerose Vereniging, Genua, Italië.

Leidinggevende redacteuren Cecilia Neher, MBA, en Lucy Hurst, BA, informatie- en communicatiemanager, Multiple Sclerosis International Federation.

Redactieassistent Chiara Provasi, MA, projectcoördinator, afdeling sociaal en gezondheidsonderzoek, Italiaanse Multiple Sclerose Vereniging, Genua, Italië.

Redactielid namens de MSIF Prof. dr. Jürg Kesselring, voorzitter van de Internatioanle Medische en Wetenschappelijke Raad van de MSIF, hoofd afdeling neurologie, revalidatiecentrum, Valens, Zwitserland.

Redacteuren

Guy Ganty, hoofd afdeling logopedie, Nationaal Multiple Sclerose Centrum, Melsbroek, België.

Katrin Gross-Paju, PhD, Multiple Sclerose Centrum Estland, West Tallinn Centraal Ziekenhuis, Tallinn, Estland.

Marco Heerings, RN, MA, MSCN, nurse practitioner, Universitair Medisch Centrum Groningen, Nederland.

Kaye Hooper, BA, RN, RM, MPH, MSCN, gespecialiseerd verpleegkundige VS/Australië.

Martha King, directeur publicatie, Nationale Multiple Sclerose Vereniging, VS.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, medisch directeur, MS-vereniging van Victoria, Australië.

Chloe Neild, BSc, MSc, manager publicaties, MS-vereniging van Groot-Brittannië en Noord-Ierland.

Elsa Teilimo, RN, VN-taalkundige, vertegenwoordigster Finland in de Internationale Commissie voor Mensen met MS.

Brief van de redacteur



Vorig jaar hebben de redacteurs van *MS in focus* de belangrijke beslissing genomen om een nummer van het tijdschrift te wijden aan genetica. Genen en MS is een ingewikkeld, maar zeer relevant onderwerp voor veel mensen met MS en hun familie.

Hoewel de rol van erfelijkheid bij MS nog niet helemaal is ontrafeld, hebben wetenschappers in de afgelopen jaren veel vooruitgang geboekt. Deze vooruitgang bespreken wij in dit nummer.

We hebben een aantal gerenommeerde wetenschappers op het gebied van MS en genetica betrokken bij de samenstelling van dit nummer. Zij hebben samengewerkt om een duidelijk beeld te geven van de kennis die we op dit moment op dit gebied bezitten en waar deze kennis ons in de toekomst zal brengen. Wij hopen dan ook dat u de inspanning die wij ons hebben getroost om deze informatie van belangrijke onderzoeksteams te verzamelen waardeert.

Professor Alastair Compston van de Universiteit van Cambridge heeft een actieve rol gespeeld en ons geholpen bij het samenstellen van dit nummer van *MS in focus*. Wij bedanken hem hartelijk voor zijn hulp bij het verduidelijken van de vragen die we wilden beantwoorden en voor zijn advies met betrekking tot welke wetenschappers we het best konden vragen om een bijdrage te leveren aan de samenstelling van dit nummer.

Zonder de hulp van Professor Compston zouden we nooit in staat geweest zijn om deze ingewikkelde taak uit te voeren. Namens de redactie wil ik bovendien iedereen bedanken die, ondanks de vele verplichtingen, toch heeft bijgedragen aan de samenstelling van dit belangrijke nummer van *MS in focus*.

Wij begrijpen dat het onderwerp genetica en MS een uitzonderlijk ingewikkeld onderwerp is en daarom geven we op pagina 27 een verklarende woordenlijst, die de lezer helpt de informatie tot zich te nemen. We hopen dat u deze woordenlijst nuttig vindt.

Ik zie uit naar uw reactie.

Michele Messmer Uccelli, redacteur

Inhoud

Inleiding over genen en MS	4
Het begrijpen van de genetica van MS	7
De uitdagingen van het onderzoek naar genen	10
Vooruitgang in de genetica van MS	11
Genen, MS en families	13
Genetisch onderzoek bij kinderen met MS	16
Deelnemen aan een onderzoek naar MS en erfelijkheid	17
Geografische invloed: genetica van MS in Japan	19
Resultaten van de on-line enquête	20
Antwoord op uw vragen	22
Interview met professor Maria Giovanna Marrosu	23
Recensies	25
Veelgebruikte termen uit de genetica	27

Het volgende nummer van *MS in focus* zal gaan over mantelzorg en MS. Vragen en brieven over dit onderwerp kunt u sturen naar michele@aism.it of ter attentie van Michele Messmer Uccelli, Italian MS Society, Via Operai 40, Genoa, Italy 16149.

Noot van de redactie

De inhoud van *MS in focus* is gebaseerd op professionele kennis en ervaring. De redacteurs en auteurs streven ernaar relevante, accurate informatie te verstrekken. De informatie in *MS in focus* is niet bedoeld ter vervanging van een advies, recept of aanbeveling van een arts of andere gezondheidszorgmedewerker. Voor specifieke, persoonlijke informatie dient u uw arts te raadplegen. MSIF verleent geen goedkeuring of ondersteuning aan specifieke producten en of diensten en beveelt deze niet aan, maar geeft informatie om mensen te helpen hun eigen beslissing te nemen.

Inleiding over

Alastair Compston, afdeling klinische neurowetenschappen, universiteit van Cambridge, Groot-Brittannië

Waarom ik? Iemand met MS zal zich vaak afvragen welke onzichtbare en onbekende factoren de aandoening veroorzaken. Waarom krijgt de één het wel en de ander niet, waarom wel die ene groep mensen en niet de andere, waarom wel op dit deel van de wereld en niet op het andere? Het antwoord ligt besloten in de genetische samenstelling van individuen en bepaalde etnische groepen. Maar wat zijn die genen, hoe functioneren zij en kunnen zij worden gerepareerd?

In dit nummer van MS focus komen deze en andere vragen aan bod. Vertegenwoordigers van internationaal leidende onderzoeksteams leggen uit waarom het belangrijk is om de genetische basis van gevoeligheid voor MS te begrijpen, hoe deze kennis in verschillende gebieden van de wereld wordt vergaard, wat we nog moeten leren en wat de kennis die we bezitten betekent voor mensen met MS.

Ongeveer één op de vijf personen (20 procent) met MS heeft iemand in de familie die ook MS heeft. Omdat ruwweg één op de vijfhonderd mensen MS krijgt, is dit getal veel hoger dan zou kunnen worden verwacht wanneer er sprake zou zijn van toeval. Alles wijst erop dat er een grotere kans op het krijgen van de ziekte bestaat wanneer je een familielid bent dan wanneer je een buurkind bent. Gelukkig is de werkelijke kans voor een bepaald familielid relatief laag. Waarom doen we dan zoveel moeite om de erfelijke aspecten te ontrafelen?

Weten waarom sommige mensen meer kans hebben om MS te krijgen dan anderen, lost niet direct het probleem op, maar de voordelen komen



Reageerbuizen die het complete menselijke genoom bevatten. In totaal bevatten deze reageerbuizen al het DNA dat wordt gevonden in een menselijke cel. We noemen het daarom ook wel een menselijke genenbank. Genenbanken werden vaak gebruikt als informatiebron voor het Humane Genoom Project.

voort uit de kennis die we krijgen met betrekking tot wat er gebeurt met de hersenen en het ruggenmerg van mensen met MS. Tot voor kort was het ontzettend moeilijk om 'gevoeligheidsgenen' te identificeren. Nu kunnen we dankzij de voortschrijdende technologie het probleem

Genen en MS



systematisch benaderen en hebben we bovendien een goede kans op succes bij het ontrafelen van het vraagstuk.

Genen zijn codes of berichten die de specifieke eigenschappen van een individu bepalen. Zij zorgen ervoor dat de ene persoon anders is dan de andere. Zij functioneren alleen of in groepen. Door een complexe opeenvolging van gebeurtenissen worden deze genetische codes omgezet in de eiwitten waaruit alle cellen en weefsels zijn opgebouwd. De meeste genen vertonen variaties die van persoon tot persoon verschillen. Sommige genen zijn defect en produceren verkeerde eiwitten, maar men denkt

niet dat dit het probleem is bij MS. Men denkt dat het bij mensen met MS zo is dat zij kleine variaties, polymorfismen genoemd, hebben. Dit zijn volkomen gezonde genen, maar door toeval passen zij slecht bij elkaar, waardoor de normale werking van cellen - vooral die van het afweersysteem van het lichaam, de hersenen en het ruggenmerg - een subtiele verandering ondergaat.

Wanneer deze groep van slecht bij elkaar passende genen bij toeval samenkomen in het genoom (het volledige DNA) van een persoon, spreekt het voor zich dat sommige van deze of al deze factoren door het normale erfelijkheidsproces ook bij andere familieleden voor zullen komen. Om het anders te zeggen, wanneer een bepaald gen bijdraagt aan gevoeligheid voor MS en twee mensen uit dezelfde familie hebben MS, dan is het waarschijnlijk dat deze twee personen hetzelfde risicovolle deel van het genoom hebben geërfd. Genetische effecten kunnen ook worden bestudeerd door mensen met MS te vergelijken met mensen zonder MS waarmee zij geen familiebanden hebben.

Dit nummer van MS in focus geeft een beeld van hoe medisch wetenschappers hebben samengewerkt met mensen met MS, en vooral met de personen waar een familieachtergrond bestaat, bij het identificeren en in kaart brengen van de genen die de kans op MS vergroten. Er zijn verschillende redenen waarom het onderzoek maar langzaam vordert en er zijn nog veel vragen onbeantwoord. Waar moeten we naar zoeken en hoe moet het onderzoek worden georganiseerd? In de tijd voor het Humane Genoom Project leek het zinvol waarschijnlijke kandidaten te selecteren uit de steeds groeiende lijst van genen die al waren geïdentificeerd. Dit giswerk was niet erg inspirerend, hoewel men op deze manier wel heeft vastgesteld dat het HLA (humane leukocyt-antigenen, ook wel 'major histocompatibility

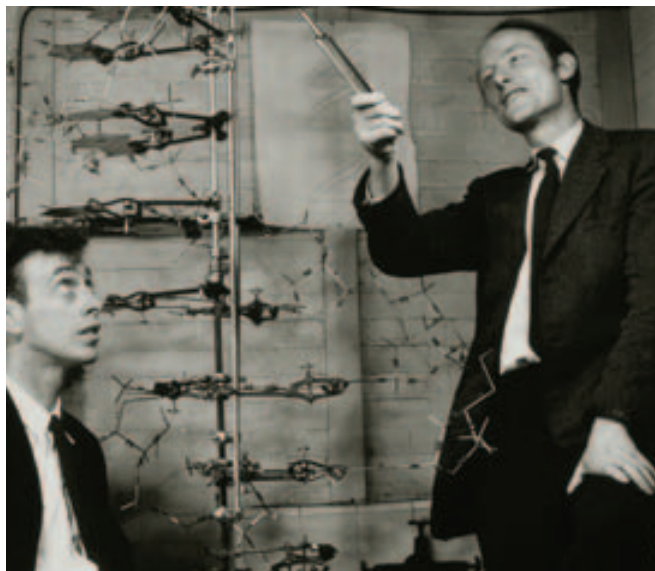
complex' of MHC genoemd) een van de (waarschijnlijk belangrijkste) gevoeligheidsgenen voor MS bevat. HLA-eiwitten komen voor op alle lichaamscellen. Zij geven een signaal aan het immuunsysteem dat de cel onderdeel uitmaakt van het lichaam en niet mag worden aangevallen.

Het Humane Genoom Project biedt ons nu een sterk verbeterde mogelijkheid om vooruitgang te boeken. Het project heeft elk van de 30.000 genen, die we allen bezitten, geïdentificeerd en in kaart gebracht. Tevens is men begonnen met het karakteriseren van verschillen tussen individuen, zodat we nu systematisch kunnen zoeken. De geweldige stroom van informatie die ons op deze wijze door middel van de moderne technieken voor analyse van gegevens bereikt, zou ons kunnen overweldigen. Methoden om deze gegevens te analyseren en het grotere beeld erachter te zien zijn echter in ontwikkeling.

Wie kunnen ons het beste helpen bij dit onderzoek? We hebben moeten beslissen of we sneller antwoorden zouden vinden wanneer we ons onderzoek zouden baseren op families waarin meer gevallen van MS voorkomen of dat we ons moesten concentreren op mensen die de ziekte hebben ongeacht of dit in de familie vaker voorkomt. De twee invalshoeken kunnen, elk op een eigen wijze, nuttig zijn.

Als we de genen eenmaal hebben geïdentificeerd, kunnen zij dan worden gerepareerd? Er is geen mogelijkheid voor genterapie die erop is gericht een nieuwe set polymorfen aan te brengen. Daarbij zijn het gezonde genen die op veel andere gebieden waarschijnlijk uitstekend functioneren.

Zijn het uitsluitend de gevoeligheidsgenen die de ziekte kunnen veroorzaken? Dit is duidelijk niet het geval. Het gaat hier om volledig gezonde structuren en de gevoeligheid, of de kans, bestaat erin dat er iets anders moet voorvallen waardoor deze genen op een bepaalde manier reageren. Invloeden van buitenaf, zoals een virus, kunnen het proces van de ziekte op gang brengen.



James D. Watson en Francis Crick ontdekten in de jaren vijftig de DNA-structuur. Zij ontvingen hiervoor in 1962 de Nobelprijs. Hun werk vormt de basis voor het Humane Genoom Project.

Soms komt uit het besef van het genetische risico ook een schuldvraag naar boven. Waar komen deze genen vandaan? De herkomst van MS is onduidelijk, maar het lijkt er op dat het vaker voorkomt bij Noord-Europeanen en dan vooral Scandinavische mensen, dan bij andere bevolkingsgroepen. De Vikingen zijn vaak beschuldigd van het verspreiden van de risicoverhogende genen. Het is mogelijk dat zij dit hebben veroorzaakt, maar we moeten aannemen dat deze genen aan hun voorouders toebehoorden en niet zomaar uit het niets tevoorschijn zijn gekomen.

Dit is dus een mysterie waarvoor we een oplossing zoeken. Naar verwachting zullen in de komende jaren verschillende internationale onderzoeksteams het menselijke genoom opnieuw onderzoeken. Waarschijnlijk zullen zij sommige, zo niet alle genen ontdekken die bijdragen aan de gevoeligheid voor MS. Men verwacht dat deze nieuwe kennis nog meer zal onthullen over de wijze waarop de ziekte ontstaat. Dit kan ons vervolgens mogelijk helpen bij het toespitsen van speciale behandelingen op die personen, die het best op deze behandelingen reageren. Met deze kennis kunnen we de puzzel oplossen en wordt het mogelijk het grote geheel van MS steeds eenvoudiger te zien, begrijpen en op te lossen.

Het begrijpen van de genetica van MS

Graeme Stewart, Westmead Hospital, Sydney en Trevor Kilpatrick, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australië

Multiple sclerose is een ingewikkelde ziekte die door veel verschillende factoren wordt beïnvloedt en niet één enkele oorzaak heeft. Genetische of erfelijke factoren zijn belangrijk, maar invloeden uit de omgeving spelen ook een rol. Dit is wat MS onderscheidt van een zogenaamde 'eenvoudige' erfelijke aandoening waarbij de ziekte wordt veroorzaakt door een afwijking in een enkel gen. Bij de erfelijke aanleg voor MS zijn waarschijnlijk verschillende genen (mogelijk 5-10) betrokken die elkaar beïnvloeden, maar ook worden beïnvloed door omgevingsfactoren. Onderzoek naar de genetica van MS bestaat dan ook uit de zoektocht naar genen die bijdragen aan de gevoeligheid voor en/of aan de ernst en andere aspecten van de ziekte. Recentelijk heeft het genetische onderzoek zich uitgebreid naar het onderzoek naar erfelijke variaties in de reactie op medicijnen (farmacogenetica).

Hoe weten we dat genen belangrijk zijn bij MS?

Het is al vele jaren duidelijk dat naaste familieleden van een persoon met MS meer kans hebben op het krijgen van de ziekte. Hoe dichter zij genetisch bij de persoon staan, hoe groter deze kans is. Voor gezinsleden die geen bloedverwantschap hebben (zoals man of vrouw) is de kans niet groter, maar kinderen van een echtpaar, waarvan de man en vrouw alle twee MS hebben, hebben een hoog risico. Een groot onderzoek naar mensen met MS, die zijn geadopteerd toen zij nog geen jaar oud waren, heeft duidelijk aangetoond dat het risico grotendeels wordt veroorzaakt door

genetische factoren en niet door omgevingsfactoren.

In de jaren zeventig deed men de baanbrekende ontdekking dat er een sterke samenhang bestaat tussen MS en genen die de werking van afweercellen regelen: de HLA-genen. Van de Noord-Europeanen met MS heeft ongeveer 60% hetzelfde type HLA-genen, een type dat onder de gewone bevolking slechts bij 20% van de mensen wordt aangetroffen. Dit verband tussen MS en een erfelijke factor - en andere verbanden - vormen voor een groot deel wat we noemen de 'genetica van MS'. Omdat we door het Humane Genoom Project in staat zijn geweest de menselijke chromosomen volledig in kaart te brengen en omdat we door de technologische vooruitgang snel vele genen kunnen identificeren, zijn er wereldwijd vele onderzoeksteams actief betrokken bij genetisch onderzoek.

Hoe komt genetische invloed tot stand?

Genen bevatten informatie die we van onze ouders erven. Deze informatie wordt gebruikt om eiwitten te produceren. Alle levende cellen bevatten eiwitten: een aantal hiervan zijn essentiële bouwstoffen; een aantal regelen de verwerking van energiebronnen en afvalstoffen; een aantal fungeren als boodschappers; een aantal herkent en vernietigt bacteriën en virussen en andere controleren en regelen de activiteiten van de genen en hun vermogen om andere eiwitten te produceren.

Gevoeligheid voor sommige ziektes en vooral die ziektes die rechtstreeks kunnen worden doorgegeven van ouder op kind, ontstaat wanneer afwijkende genen worden gekopieerd in sperma of eicellen. Dit leidt ertoe dat de productie van afwijkend functionerende eiwitten en dus een erfelijke ziekte wordt doorgegeven. Bij MS en andere complexe ziektes lijkt het aannemelijker dat er sprake is van een subtiele verandering in de structuur en het functioneren van een combinatie van eiwitten dan dat de ziekte het gevolg is van een vernietigende verandering in een enkel eiwit. Deze combinaties vergroten de kans op de ziekte, maar zijn niet de enige oorzaak hiervan. Omgevingsfactoren spelen hierin ook een rol.

Veel van de eiwitten die worden geproduceerd door de genen kunnen niet alleen functioneren. Zij maken deel uit van een geheel, net als verschillende radertjes van een productieproces. Net als in de industrie is het mogelijk om een oplossing te vinden voor een enkel klein probleem in het proces, maar wanneer er verschillende achtereenvolgende fouten optreden of fouten in zowel het hoofdproces als in ondersteunende processen, dan komen gevoeligheden duidelijk naar voren: er ontstaat een versterkend effect. Bovendien, als er fouten zijn in eiwitten met een regelfunctie, dan zullen deze hun effect waarschijnlijk uitoefenen op meerdere punten in een proces of in meerdere processen.

De verschillen tussen individuen in gevoeligheid voor complexe ziektes zijn een gevolg van de genetische diversiteit die door twee belangrijke factoren wordt bepaald. De eerste is dat de genetische samenstelling van een kind bestaat uit een mengeling van dat van de ouders. Ten tweede is het mogelijk dat delen van het DNA, dat wordt doorgegeven door een ouder, zich kunnen 'hergroeperen' op het moment dat het sperma of het eitje wordt gevormd. Dit kan leiden tot een verdere



Wetenschappers denken dat te weinig zonlicht in de jeugd invloed kan hebben op de gevoeligheid voor MS.

verhoging van de genetische diversiteit. Meerdere kleine variaties in de genencode van een bepaald eiwit kunnen een verhoogde gevoeligheid veroorzaken. Bovendien kunnen verschillende combinaties van kleine variaties in verschillende genen, die ofwel betrokken zijn bij hetzelfde proces of bij met elkaar samenhangende processen, elk voor een toename van de gevoeligheid zorgen. Deze invloeden zouden ook naar voren kunnen komen in een bepaalde soort cellen of tussen samenwerkende cellen. Variaties kunnen bijvoorbeeld actief zijn in de afweercellen of in hun doelwit: de cellen van hersenen en ruggenmerg. Dit zou verklaren waarom de gevoeligheid voor MS niet wordt bepaald door een enkel erfelijk kenmerk. Dit zou ook verklaren waarom complexe ziektes als MS normaal gesproken niet rechtstreeks worden overgedragen van ouder op kind, maar worden gestuurd door de unieke genetische 'mix' die in elk individu aanwezig is.

Waarom wordt er zoveel onderzoek gedaan naar de genetica van MS?

De zoektocht naar MS-genen is belangrijk omdat de ontdekking van deze genen belangrijke informatie kan geven over hoe biologische mechanismen de ziekte

beïnvloeden. Hierdoor zullen we beter kunnen begrijpen waardoor de ziekte wordt veroorzaakt en kunnen we nieuwe methoden ontwikkelen om MS te behandelen en te voorkomen. Er is goede hoop dat genetische tests in de toekomst de werking (of bijwerkingen) van een bepaalde behandelmethodede zullen kunnen voorspellen. Hierdoor zal het beter mogelijk worden om de behandeling op de persoon toe te spitsen. Hoewel het nog in de kinderschoenen staat, wordt deze methode al bij andere ziektes toegepast.

Welke genen kunnen het best als eerste worden onderzocht bij MS?

Het zoeken naar ongeveer 5-10 genen van de 30.000 bekende genen van het menselijke genoom lijkt onmogelijk. Met behulp van de kennis van MS die we op dit moment hebben, kunnen onderzoekers zich echter richten op bepaalde groepen genen.

Men denkt dat MS een voorbeeld is van een auto-immuunziekte, een groep van aandoeningen die optreden wanneer het immuunsysteem, dat zo belangrijk is voor de bescherming tegen bacteriën en virussen, het eigen lichaam aanvalt. Bij MS is deze aanval gericht op de hersenen en het ruggenmerg. Het is daarom waarschijnlijk dat genen, die de immuuncellen beïnvloeden die deze aanval uitvoeren, tot de genen behoren die de gevoeligheid voor MS veranderen. Genen die invloed hebben op de mate van beschadiging en het vermogen tot herstel van het zenuwstelsel, zijn waarschijnlijk ook betrokken.

Bestaan er voorbeelden van hoe genen en omgevingsfactoren elkaar beïnvloeden?

Op dit moment wordt aangenomen dat wanneer men in de jeugd jaren niet voldoende blootgesteld is aan zonlicht, men gevoeliger voor MS zou kunnen zijn.

Dit zou kunnen worden veroorzaakt door een tekort aan vitamine D, dat normaal gesproken

door de huid wordt aangemaakt wanneer deze wordt blootgesteld aan ultraviolet licht. Van vitamine D is bekend dat het de activiteit van het afweersysteem remt. Het is mogelijk dat de genetische invloed in dit geval voortkomt uit variaties in het eiwit dat vitamine D bindt (de receptor voor vitamine D) of in andere eiwitten, die worden geactiveerd wanneer vitamine D aan deze receptor bindt. Dit zou leiden tot een individuele variatie in de mate waarin het immuunsysteem wordt veranderd door een bepaalde mate van blootstelling aan zonlicht en productie van vitamine D. Wanneer een grote groep mensen op gelijke wijze wordt blootgesteld aan een omgevingsfactor, zoals weinig zonlicht, dan zouden verschillen in genetische samenstelling op deze wijze kunnen bijdragen aan het bepalen van verschillen in individuele gevoeligheid voor de ziekte.

De toekomst van de genetica van MS

De genetica van MS is niet een eenvoudig gegeven dat kan worden ontrafeld door bestudering van een aantal personen. Gegeven het feit dat er een veelheid aan genen bij betrokken is, die allemaal een klein stukje bijdragen en waarvan er geen een rol speelt in alle personen met MS, is het duidelijk dat onderzoek bij vele duizenden personen met MS – en evenveel soortgelijke personen zonder MS met een zelfde etnische achtergrond - nodig is om de genen te kunnen identificeren, die de gevoeligheid voor MS bepalen. Dit onderzoek kost ontzettend veel inspanning: het aantrekken van deelnemers, bepalen van de genetische samenstelling van elk van de vele duizenden hergegroepeerde genetische segmenten (haplotypes) die zich in elke persoon bevinden en de statistische analyse van de gegevens. Ondanks deze uitdagingen moeten we, om belangrijke voortgang te kunnen boeken in ons streven naar het begrijpen van MS, ons best blijven doen om de genetische puzzel op te lossen. Om dit resultaat te bereiken werken onderzoeksteams over de hele wereld samen.

De uitdagingen van het onderzoek naar genen

Jorge R. Oksenberg, PhD en Stephen L. Hauser, MD, afdeling neurologie, Universiteit van Californië, San Francisco, VS

Het begrijpen van de genetische basis van MS zou het mogelijk kunnen maken om te ontdekken via welk mechanisme de ziekte zich ontwikkelt. Deze kennis zal dan zeker leiden tot nieuwe en meer effectieve behandelmethodes en het wellicht mogelijk maken de ziekte te voorkomen.

Onderzoek suggereert sterk dat genen niet uitsluitend invloed hebben op wie een verhoogde kans op MS heeft, maar ook op de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, de ernst, het verloop en de reactie op medicijnen. Wij verwachten dat er belangrijke ontwikkelingen voortvloeien uit dit soort onderzoeken. In de toekomst zou het in kaart brengen van de genen de neuroloog bijvoorbeeld kunnen helpen om vast te stellen welke therapieën en behandelmethoden het best bij een bepaalde persoon passen.

Het genetische aspect van MS werd al voor het eind van de negentiende eeuw erkend, maar er is maar langzaam vooruitgang geboekt in het begrijpen van de rol van de genen bij deze ziekte en dit lijkt vooralsnog onbereikbaar voor afzonderlijke onderzoeksteams. Gezien de complexiteit van de biologische mechanismen die tot MS leiden, vereist het adequaat oplossen van dit probleem een intensieve samenwerking tussen onderzoeksteams. Zo kan er een kritische massa van expertises op verschillende gebieden - waaronder: neuropathologie, genetica, statistiek, wiskunde, genealogie, epidemiologie en moleculaire biologie - samen worden gebracht.

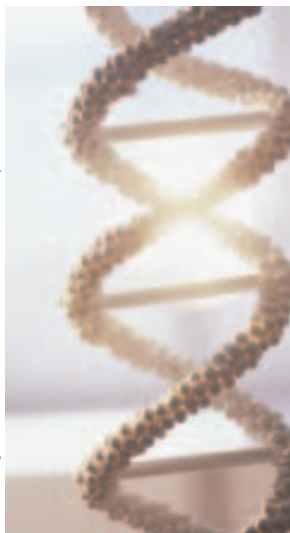


Foto: Stacy J. Caillier, UCSF MS Genetica Groep

Hoewel het een enorm zware taak is om uit te vinden welke genen bij het proces betrokken zijn en welke functie zij hebben, zullen recente methodologische ontwikkelingen en een verbeterd begrip van zowel het ziekteproces van MS als de onderliggende structuur van het menselijke genoom in de nabije toekomst zeer waarschijnlijk tot antwoorden leiden.

Het omzetten van informatie uit de laboratoria naar een klinische setting, kan ook een uitdaging vormen.

Wanneer men een gen heeft ontdekt dat van invloed is op het proces van de ziekte, maar dit gen heeft meerdere en verschillende belangrijke functies binnen het organisme, dan kan het moeilijk zijn om dit gen te manipuleren of zijn werking te beïnvloeden, omdat we dan mogelijk meer kwaad dan goed doen. Maar wanneer dit gen niet zo belangrijk is voor het normaal fysiologisch functioneren, dan kunnen we chemicaliën of natuurlijke moleculen zoeken die op dit gen inwerken en het blokkeren of neutraliseren. We zouden bijvoorbeeld ook therapeutische antilichamen kunnen ontwikkelen die het schadelijke product van het gen kunnen neutraliseren.

Het korte-, middel- en langetermijndoel van elk genetisch onderzoek is om de invloed van MS te beperken en om de basiskennis die we vergaren te gebruiken voor verbetering van ons vermogen om MS te voorkomen, vast te stellen, te behandelen en te genezen.

Vooruitgang in de genetica van MS

Stephen Sawcer, Universiteit van Cambridge, afdeling klinische neurowetenschappen, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Groot-Brittannië en Mark Daly, Massachusetts General Hospital, Boston, en The Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, Massachusetts, VS

De vaststelling dat genetische factoren van invloed zijn op de gevoeligheid voor MS heeft terecht tot grote inspanningen geleid op het gebied van onderzoek naar de verantwoordelijke genen. Identificatie van deze genen betekent immers bijna zeker dat we de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de ziekte kunnen achterhalen. Het is logisch te verwachten dat deze kennis grote en positieve effecten zal hebben en ons uiteindelijk zelfs in staat zal stellen MS te beperken, te genezen of zelfs te voorkomen.

De op dit moment belangrijkste ontdekking die voortvloeit uit deze inspanningen is de identificatie van de samenhang tussen MS en de 'humane leukocyt-antigenen' (HLA) geweest. Deze antigenen zijn eiwitten die worden gevonden op de celoppervlakken. Zij zijn belangrijk voor het immuunsysteem bij het bepalen of een cel gezond is of moet worden verwijderd omdat deze bijvoorbeeld van een vreemd organisme komt, geïnfecteerd is met een virus of kanker veroorzaakt.

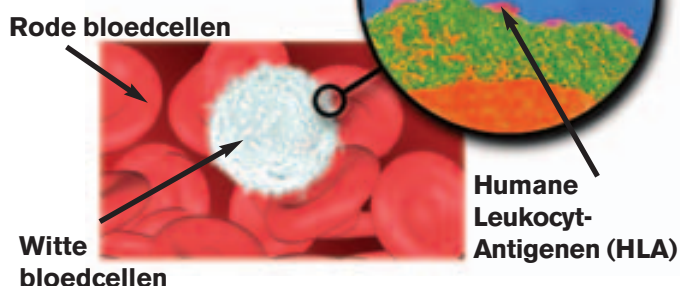
De zes belangrijkste antigenen zijn: HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1 en -DQB1. Net als alle eiwitten worden deze antigenen allemaal gecodeerd door

een bepaald gen. Interessant is dat de genen voor deze zes eiwitten dicht bij elkaar op chromosoom nummer 6 liggen. Elk van deze antigenen heeft vele verschillende verschijningsvormen die corresponderen met een licht afwijkende onderliggende DNA-structuur. Er zijn bijvoorbeeld meer dan 500 verschillende vormen van HLA-B (het meest gevarieerde gen dat we kennen). Wetenschappers noemen de verschillende varianten van hetzelfde gen 'allelen' en zeggen daarom dat er meer dan 500 verschillende allelen van het gen HLA-B bekend zijn. Elk van deze allelen codeert voor een licht afwijkende vorm van het HLA-B-eiwit.

Voor elk van de zes genen heeft een persoon een allel van zijn of haar vader en een allel van zijn of haar moeder geërfd. Wanneer er geen familieband bestaat, is het zeer onwaarschijnlijk dat deze specifieke combinatie van 12 allelen (twee voor elk gen) van deze persoon ook bij een tweede persoon voorkomt. Artsen noemen deze specifieke set antigenen, die worden bepaald door de overgeërfde allelen, het 'weefseltype' van een persoon. Wanneer men een donor zoekt voor een transplantatie is men op zoek naar hetzelfde weefseltype. Hiermee wordt dan bedoeld dat men een donor zoekt met dezelfde set antigenen. Wanneer het weefsel niet overeenkomt zal het immuunsysteem van de ontvanger de afwijkende set antigenen opmerken en het orgaan als lichaamsvreemd afstoten en vernietigen.

Het blijkt dat bepaalde vormen van deze antigenen vaker voorkomen bij mensen met MS dan bij andere mensen. De sterkste relatie bestaat met allel 15 van het HLA-DRB1-gen, een veel voorkomend allel aanwezig bij 1 op de 4 mensen in Groot-Brittannië

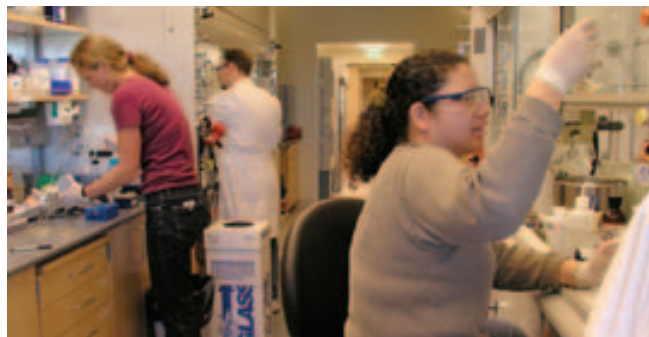
HLA, hier getoond op het oppervlak van een witte bloedcel, is in verband gebracht met MS.



(25% van de bevolking). In Groot-Brittannië, met ongeveer 60 miljoen inwoners, komt dit HLA-allel dus bij ongeveer 15 miljoen mensen voor. Echter, van de 60.000 mensen in Groot-Brittannië met MS komt bij ruwweg 60% dit allel 15 voor. Dit illustreert een aantal belangrijke kenmerken van het soort genetische effecten dat waarschijnlijk van belang is bij MS. Ten eerste, bij het grootste deel van de mensen waarbij het risico-allel voorkomt zal de ziekte zich niet ontwikkelen: 15 miljoen mensen dragen allel 15 van HLA-DRB1 en bij slechts 0,3 procent van hen ontwikkelt de ziekte zich. Anders gezegd, hoewel er een verhoogd risico bestaat dat men de ziekte krijgt wanneer men allel 15 heeft, is het effect klein en meer dan 99 procent van de dragers van allel 15 zal geen MS krijgen. Ten tweede, allel 15 is niet nodig voor het krijgen van de ziekte. Bij 40 procent van de mensen met MS komt dit risico-allel niet voor.

Hoewel de relatie tussen MS en HLA meer dan 30 jaar geleden voor het eerst werd ontdekt, is de complexiteit van dit gebied van het genoom zo groot dat wetenschappers nog steeds proberen te ontdekken hoe het kan dat het erven van een bepaald HLA-allel een dergelijke invloed kan hebben op de kans om MS te krijgen. Wat wel duidelijk is, is dat de HLA-antigenen slechts voor een klein deel bijdragen aan de genetische gevoeligheid voor MS. Wetenschappers willen al heel lang de rest van het genoom doorzoeken op andere vergelijkbare effecten. Het menselijke genoom is echter zo uitgebreid en divers dat er letterlijk miljoenen mogelijke genetische factoren relevant zouden kunnen zijn. Omdat bovendien het effect van relevante genen voor elk gen afzonderlijk erg klein is, zou elke mogelijk relevante factor bij honderden, misschien wel duizenden mensen met MS moeten worden bestudeerd om deze afdoende te kunnen identificeren.

Het testen van honderdduizenden, zo niet miljoenen factoren bij vele honderden, zo niet duizenden mensen was tot nu toe technisch onmogelijk. Voorheen waren onderzoekers van de genetische factoren die de gevoeligheid voor MS bepalen slechts in staat om een handvol factoren van een aantal zorgvuldig geselecteerde genen te bestuderen. Met uitzondering van HLA, hebben



deze inspanningen helaas niet geleid tot enige consistente ontdekkingen. Wel hebben ze ons inzicht gegeven in de methoden en problemen die nog overwonnen moeten worden wanneer we de genetische oorzaken van MS willen kunnen identificeren.

Het is nu duidelijk dat men op het gebied van de genetische analyse van MS op het punt staat de opbrengst te oogsten van tientallen jaren van wetenschappelijke inspanningen, die in belangrijke mate zijn ondersteund door mensen met MS en de MS-verenigingen. Er is eindelijk voldaan aan de vereisten voor het uitvoeren van voldoende grootschalige, systematische onderzoeken naar variaties in het DNA van het menselijke genoom. Grote, zorgvuldig geselecteerde groepen mensen met MS nemen deel aan genetische onderzoeksprojecten. Het Humane Genoom Project en vervolgprojecten hebben geleid tot gedetailleerde kennis van miljoenen varianten van DNA-segmenten binnen het menselijke genoom, die een rol kunnen spelen bij ziekte. Tenslotte komt juist een kosteneffectieve technologie voor bestudering van deze DNA-varianten beschikbaar. De vooruitzichten op succes zijn zo positief dat ook organisaties met winst oogmerk het veld betreden.

Er bestaat een groeiend enthousiasme dat de oplossing voor het identificeren van genen die de ontvankelijkheid voor MS bepalen binnen handbereik is. Het is essentieel de relevantie van de genen die uit deze studies naar voren komen te bevestigen door het bestuderen van nog meer mensen met MS. Ondersteuning voor een voortdurende instroom van deelnemers aan genetisch onderzoek moet daarom niet worden vergeten.



Genen, MS en families

George C. Ebers, Het Wellcome Trust Centrum voor Humane Genetica en de afdeling klinische neurologie van de Universiteit van Oxford, Groot-Brittannië, en A. Dessa Sadovnick, afdeling medische genetica en faculteit geneeskunde, afdeling neurologie, Universiteit van British Columbia, Vancouver, Canada, en Hospital Notre Dame, Montreal, Canada

Veel mensen kennen het concept van een monogene ziekte. Hierbij bepaalt de aanwezigheid van een bepaalde vorm van het gen in grote mate of de ziekte zich wel of niet zal openbaren. Voorbeelden hiervan zijn de ziekte van Huntington, spierdystrofie en sikkelcelziekte. Het is pas sinds kort vastgesteld dat de meest voorkomende ziekten bij volwassenen, waaronder ook MS, het resultaat zijn van complexe wisselwerkingen tussen genen en de omgeving.

Door het in de tijd volgen van families (genetische epidemiologie), in vooral Canada,

heeft deze zienswijze gedurende de laatste twintig jaar steeds meer vorm gekregen. Deze bestudering van tweelingen, geadopteerde personen, halfbroers of -zussen, stiefbroers of -zussen en kinderen uit huwelijken tussen neven en nichten heeft een uniform beeld opgeleverd. De aanleg voor MS is heel duidelijk niet afhankelijk van de gezamenlijke directe leefomgeving van het gezin. De omgevingsfactoren lijken hun invloed op een breed vlak uit te oefenen, waarbij klimaat en/of voeding als belangrijke oorzaken aangemerkt worden. Het in een huis samenleven met een persoon met MS of iemand die waarschijnlijk MS zal krijgen, vergroot niet de kans op het krijgen van de ziekte. Deze kennis vloeide twintig jaar geleden voort uit het originele Canadese tweelingenonderzoek.

Wat weten we over de kans om MS te erven?

Mensen met MS zouden zich zorgen kunnen maken over het overdragen van de ziekte op hun kinderen. De kans op herhaling (de kans dat een ander familielid MS krijgt wanneer iemand uit het gezin MS heeft) bij familieleden van de eerste graad (ouders, kinderen, broers of zussen) van personen met MS is vastgesteld door observatie gedurende vele jaren. Hoewel dit in bepaalde omstandigheden kan variëren, is de kans dat een kind van een ouder met MS ook MS krijgt ongeveer 3-5 procent. Dit is mede afhankelijk van het geslacht van zowel de ouder als het kind. Voor de broer of zus van de ouder met MS is deze kans vergelijkbaar. Wanneer het aantal gedeelde genen van de individuen lager wordt, neemt het risico af. Kinderen delen bijvoorbeeld de helft van hun genen met elke ouder, volle neven of nichten delen echter maar een achtste van hun genen en dus is het risico dat de ziekte zich bij hen openbaart waarschijnlijk maar net iets meer dan een half procent.

De kans op herhaling lijkt met 3-5 procent wellicht laag, maar dit is nog steeds een vijftig keer hoger risico dan onder de gewone bevolking. Zo is bijvoorbeeld bij een persoon



met MS, die vijf kinderen heeft, de kans één op vijf dat één van de kinderen MS krijgt.

Uit genetisch epidemiologische onderzoeken is gebleken dat de grotere kans onder biologische verwanten in vergelijking met de rest van de bevolking genetisch bepaald is. Dit wordt in belangrijke mate bepaald door het 'major histocompatibility complex' (ook wel HLA-complex genoemd), een locatie op chromosoom 6 die belangrijk is voor de immuunfunctie. Onlangs is aangetoond dat de allelen (vormen van het gen) die het kind van elke ouder erft op elkaar inwerken en de kans op MS beïnvloeden. Omdat bepaalde allelen die de ziekte lijken te onderdrukken geïdentificeerd zijn, kunnen we mogelijk in de toekomst personen meer gedetailleerde informatie verstrekken over de kans dat hun kind MS krijgt. In de nabije toekomst zullen we meer horen over deze ontwikkeling binnen het onderzoek.



Een Canadees onderzoek naar halfbroers en -zussen, twee-eiige tweelingen en hun niet-tweeling broers of zussen en het tijdstip van de geboorte, geeft aan dat de kans op MS bij de kinderen significant groter is wanneer de moeder MS heeft dan wanneer de vader MS heeft. Het is mogelijk dat de kans op MS zelfs tijdens de zwangerschap of heel vroeg na de geboorte door omgevingsfactoren wordt bepaald. Dit zou belangrijke gevolgen kunnen hebben, niet alleen voor het achterhalen van de oorsprong van gevoeligheid voor MS, maar ook voor het vaststellen van de 'kritische periode' ter voorkoming van MS. Er zijn zowel mechanismen in de erfelijkheid als in de werking van omgevingsinvloeden die een verschil in overdracht tussen moeders en vaders zouden kunnen verklaren en het is inderdaad mogelijk dat er een wisselwerking tussen genen en omgeving bestaat.

Extra risico's voor start, aanvallen en gevolgen van de ziekte

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen factoren die de ontvankelijkheid voor MS bepalen en factoren die invloed hebben op de start, het oproepen van aanvallen en de langetermijnegevolgen van de ziekte. Het Canadese onderzoek waarbij tweelingen in de tijd worden gevolgd, toont aan dat de leeftijd bij uitbreken en de langetermijnegevolgen van de ziekte waarschijnlijk erfelijk bepaald zijn. In ongeveer 20-26 procent van de gevallen, waarbij één helft van een eeneiige tweeling (zij delen 100% van hun genetische materiaal) MS heeft, ontwikkelt de andere helft ook MS. Wanneer zij alle twee MS hebben, zijn de leeftijd van uitbreken en de langetermijnegevolgen grotendeels gelijk.

Het is heel goed mogelijk dat genen die de gevoeligheid voor MS bepalen grotendeels verschillen van de genen die de gevolgen of het effect van de ziekte bepalen. Het zou niet meer dan redelijk zijn om te verwachten dat twee biologisch verwante personen (bijvoorbeeld ouder en kind, of broer en zus) met MS gevoeligheidsgenen gemeen hebben. Toch ontdekten wij bij ons onderzoek onder gezinnen met twee of meer biologisch verwante personen met MS steeds een opvallende variatie in het ziekteverloop. Een belangrijk resultaat dat naar voren kwam uit dit onderzoek, is dat binnen deze gezinnen het volledige spectrum van ziekteverlopen voorkwam. Dit kan, in zekere mate, een geruststelling zijn omdat een ernstige vorm van MS bij een ouder niet uitsluit dat het kind een veel mildere vorm zou kunnen krijgen.

Een belangrijke doelstelling van het meerjarige onderzoek in Canada was om vast te stellen hoe genen en omgeving elkaar beïnvloeden. Met deze kennis zou men een effectieve behandeling kunnen ontwikkelen en inzicht bieden in hoe de ziekte zou kunnen worden voorkomen.

Genetisch onderzoek bij kinderen met MS

Brenda L. Banwell, MD, FRCPC,
Multiple Sclerose Kinderziekenhuis,
Onderzoeksinstituut, Hospitaal voor
Zieke Kinderen, Universiteit van
Toronto, Canada

Hoewel de meeste mensen bij wie MS wordt vastgesteld tussen de 20 en 50 jaar oud zijn, kunnen kinderen ook MS krijgen. Dit is zeer zeldzaam en wetenschappers zijn nog bezig met het ontdekken van de oorzaken en eigenschappen van MS bij kinderen.

Als het uitbreken van MS in de kindertijd een verhoogd risico op MS betekent, dan volgt hieruit dat deze kinderen en hun familieleden een grotere genetische gevoeligheid voor de ziekte kunnen hebben. Maar, uit ons recent gehouden internationale onderzoek naar MS bij kinderen bleek dat maar bij 11 procent van de kinderen MS in de familie voorkomt. Dit zou zo kunnen zijn omdat de ziekte zich bij de familieleden van deze kinderen mogelijk pas in de toekomst openbaart.



Daarom is het langdurig volgen van deze families noodzakelijk voordat we de kans op het voorkomen van MS bij familieleden van kinderen met MS kunnen evalueren.

Er is maar weinig bekend over hoe vaak MS zich openbaart bij kinderen in gezinnen waarvan een ouder MS heeft. Evenzo is er maar weinig onderzoek gedaan naar de genetische aspecten van MS bij kinderen. Uit een Russisch onderzoek is gebleken dat bij kinderen met MS een bepaalde genetische eigenschap (HLA-DR2 (15)) vaker voorkomt dan bij hun broers en zussen, ouders en hun gezonde leeftijdgenoten. Ook zijn er andere onderzoeken uitgevoerd waarbij men een poging heeft gedaan om een bepaalde afwijking in de genen bij kinderen met MS vast te stellen, maar tijdens deze onderzoeken heeft men geen afwijkingen kunnen vinden. Een onderzoek bij kinderen met MS naar mutaties in de genen betrokken bij de ziekte Leber's Hereditaire Optische Neuropathie (LHON), die de oogzenuwen aantast, heeft een aantal normale variaties aangetoond, maar geen genetische afwijkingen die de oorzaak van de ziekte zouden kunnen zijn.

Onderzoeken waarbij groepen van meer dan 20.000 volwassenen met MS betrokken zijn, hebben tot nu toe alleen HLA geïdentificeerd als een kenmerk voor de gevoeligheid voor MS. Gezien de zeldzaamheid van MS bij kinderen is het onwaarschijnlijk dat zelfs gecombineerde onderzoeken voldoende deelnemers zouden opleveren voor soortgelijk onderzoek naar MS bij kinderen. Gedetailleerd genetisch onderzoek naar MS bij kinderen zal moeten wachten tot er specifieke genen zijn geïdentificeerd bij volwassenen, zodat men deze kennis vervolgens kan toepassen bij het onderzoek naar de ziekte bij kinderen.

Deelnemen aan een onderzoek naar MS en erfelijkheid

Robin Lincoln, BS, Multiple Sclerose Genetica Groep, Universiteit van Californië, San Francisco, VS

Een genetisch onderzoek bij mensen bestaat uit een samenwerkingsverband tussen wetenschappelijk onderzoekers en vrijwilligers. Deze twee groepen besteden veel tijd aan het project met het uiteindelijke doel om MS te kunnen voorkomen of genezen.

Vorbereiding

Lange tijd voordat de potentiële vrijwilliger informatie ontvangt over een genetisch onderzoek heeft het onderzoeksteam een plan opgesteld. Hierin staat wat de doelstelling van het project is en hoe het project zal worden uitgevoerd. Ook bevat het plan een instemmingsverklaring voor de deelnemers. Het plan dient te worden beoordeeld en goedgekeurd door de interne beoordelingscommissie van de instelling. Dit heeft als doel de vrijwilligers te beschermen. Geen enkel onderzoek kan worden gestart zonder goedkeuring van de beoordelingscommissie en de beoordeling dient minimaal elk jaar te worden herhaald.

Hoe worden mensen op de hoogte gesteld van het onderzoek?

Mensen met MS kunnen de informatie over het onderzoek vaak op Internet of bij hun MS-centrum vinden. Ook kunnen zij op de hoogte

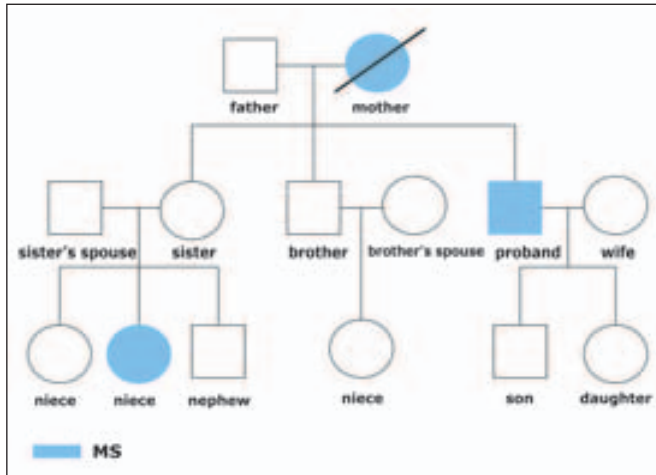
worden gesteld door hun neuroloog. Vaak worden er folders met informatie over het onderzoek en hoe men contact kan opnemen met het onderzoeksteam verspreid via wachtruimtes in het ziekenhuis. Publicaties van de MS-vereniging kunnen informatie bevatten of de onderzoekers kunnen worden uitgenodigd om te spreken tijdens MS-praatgroepen of bijeenkomsten van de MS-vereniging. Andere manieren om bekendheid aan het onderzoek te geven zijn via advertenties in de krant en op de radio.

Het vinden van vrijwilligers

Het vinden en werven van vrijwilligers en het beginnen met het analyseren van personen in de laboratoria kan vele maanden in beslag nemen.

Het werven van de juiste personen begint meestal met een telefoongesprek. Omdat de wetenschapper zich misschien op grote afstand van de mogelijke deelnemer bevindt, kan tijdens een eerste telefoongesprek tussen de potentiële deelnemer en de onderzoekscoördinator de studie uitgelegd worden en kan de onderzoekscoördinator de vrijwilliger wat beter leren kennen.

Deelnemers zullen worden gevraagd een formulier in te vullen met betrekking tot de achtergrond van hun familie. Zij geven informatie over zichzelf en hun gezinsleden, echtgeno(o)t(e) en vrienden die hebben aangegeven deel te willen nemen aan het



Een stamboom van een familie in een MS-onderzoek

De proband of proefpersoon is de persoon of het lid van een in een genetisch onderzoek bestudeerde familie, die het referentiepunt vormt bij de identificatie van de overige familieleden. Alle andere familieleden worden benoemd op basis van hun relatie tot de proband. Een blauwe cirkel of een blauw vierkant geeft een persoon met MS aan. De streep door de cirkel geeft aan dit familielid is overleden.

onderzoek. Er wordt geen contact gezocht met personen die niet aan het onderzoek willen deelnemen.

In het kader van het genetische onderzoek wordt, op basis van de informatie die is verstrekt op het formulier over de achtergrond van de familie, voor elke familie een stamboom opgesteld (zie afbeelding). Deze stamboom kan worden gebruikt als schematische naslagwerk en ook in samenhang met genetische gegevens om te bepalen of er erfelijke patronen te ontdekken zijn.

Omdat de medische achtergrond heel belangrijk is voor het onderzoek, worden mensen waarbij MS is vastgesteld gevraagd toestemming te geven voor het opvragen van hun medische dossiers. Het opsporen van al deze dossiers is erg tijdrovend, vooral bij

mensen die verschillende artsen hebben geraadpleegd.

Wanneer men eenmaal voldoende medische dossiers heeft verzameld, worden deze door de onderzoekscoördinator en een neuroloog beoordeeld. Op basis hiervan wordt vervolgens besloten of een vrijwilliger aan alle vereisten voldoet om aan het onderzoek deel te nemen. Wanneer een vrijwilliger tot het onderzoek wordt toegelaten volgt de volgende stap: het nemen van bloedmonsters.

Hoe wordt een bloedmonster afgenomen en wat gebeurt er vervolgens mee?

Om de bloedmonsters voor ons onderzoek te verzamelen ontvangen de deelnemers thuis een bloedafnameset. Hiermee kunnen zij naar hun huisarts of het ziekenhuis in hun woonplaats. Het komt ook voor dat er speciale afspraken worden gemaakt en dat iemand bij de deelnemer thuis komt en het bloed afneemt. In elk geval worden de bloedmonsters direct na afname voor verdere verwerking naar het laboratorium verstuurd.

Elk monster wordt verwerkt en toegevoegd aan de lopende onderzoeken in het laboratorium. Het delen van monsters met medewerkers is hierbij heel gewoon. Van sommige onderzoeksteams is ook bekend dat zij de bloedmonsters delen met andere wetenschappers, die deze belangrijke materialen nodig hebben en er een goede wetenschappelijke reden en toepassing voor hebben.

Normaal gesproken vragen we de persoon met MS, de ouders en mogelijk de broers en/of zussen om een bloedmonster te geven. Daarbij vragen we ter controle gewoonlijk ook bloedmonsters van vrienden, echtgenoten en andere relaties van buiten de familie.

Geografische invloed: genetica van MS in Japan

Jun-ichi Kira, MD, PhD, afdeling neurologie, Neurologisch Instituut, Hogeschool voor Medische Wetenschappen, Kyushu Universiteit, Fukuoka, Japan

Bij Aziatische mensen wordt MS vaak gekenmerkt door een selectieve en ernstige aantasting van de oogzenuw en het ruggenmerg. Vijftien tot veertig procent van de Japanners met MS hebben deze zogenaamde opticospinale vorm (optico- = de ogen betreffend, spinaal = het ruggenmerg betreffend). Anderen vertonen vergelijkbare symptomen als die bij blanke mensen met MS (het gebruikelijke type MS).

De opticospinale vorm van MS wordt gekenmerkt door vaak voorkomende schubs, ernstige lichamelijke beperkingen, weinig hersenlaesies op een MRI-scan en uitgebreide langwerpige laesies op een MRI-scan van het ruggenmerg. Verder worden bij 90% van de mensen met MS een aantal duidelijke banden gevonden in de immunoglobuline van de hersen- en ruggenmergvloeistof (oligoklonale IgG-banden). Bij het niet gebruikelijke type MS komen deze banden niet voor. Bovendien komt het bij blanke mensen relatief vaak voor dat meerdere familieleden MS hebben, terwijl dit bij Japanse mensen zeldzaam is. Uit een landelijk onderzoek in 2004 naar MS in Japan, kwam naar voren dat minder dan één procent van de Japanners met MS een familielid met MS heeft. De onderliggende mechanismen die deze verschillen veroorzaken zijn onbekend, maar lijken voor een deel te zijn gebaseerd op verschillen in de immunogenetische achtergrond.

Bij mensen met een Europese achtergrond wordt de gevoeligheid voor MS in verband gebracht met

een specifiek haplotype: een set van nauw verbonden allelen (genen of DNA-polymorfismen) die als een geheel worden overgeërfd (HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602). Van een allel van dit haplotype (HLA-DRB1*1501) is recent ook bij Afro-Amerikanen vastgesteld dat het verband houdt met de gevoeligheid voor MS. Bij groepen met een hoger aantal gevallen van opticospinale MS – zoals Japanners, Chinezen, bewoners van Zuidoost-Azië en Arabieren uit de Golfstaten – wordt er geen verband gevonden tussen dit haplotype en de gevoeligheid voor MS. Echter, als MS op basis van de symptomen wordt verdeeld in gebruikelijke en opticospinale MS, blijkt conventionele MS bij Japanners verband te houden met hetzelfde allel als bij de Afro-Amerikanen, terwijl opticospinale MS verband houdt met een ander allel (HLA-DPB1*0501).

Zelfs binnen het gebruikelijke type MS worden verschillen gevonden. De variant met de oligoklonale IgG-banden wordt in verband gebracht met MS bij Afro-Amerikanen, terwijl de MS-variant zonder oligoklonale banden in verband wordt gebracht met een allel dat is gevonden bij mensen met MS van het eiland Sardinië in Italië en in Turkije (HLA-DRB1*04). Deze observaties suggereren dat verschillen tussen klinische kenmerken en immuunreacties bij MS voor een deel in relatie staan tot polymorfismen (normale variaties of veranderingen in DNA) van HLA-klasse-II-genen, een type gen dat codeert voor een eiwit.

Er hebben bij Aziaten geen studies plaatsgevonden, waarbij het volledige genoom werd doorzocht op MS-gevoeligheidsgenen. Dergelijk onderzoek zou echter kunnen helpen bij het identificeren van nieuwe genen, die betrokken zijn bij bepaalde vormen van de ziekte, waaronder opticospinale MS die veel voorkomt bij Japanners.

Resultaten van de on-line enquête over genetica en MS

Reacties op de on-line enquête op de MSIF-website (www.msif.org) geven informatie over de ervaringen van sommige van onze lezers met het leren over genetica en MS en hoe dit hen heeft beïnvloed sinds is vastgesteld dat zij MS hebben. We vroegen ook waar zij hun informatie vonden over genetica en MS en naar hun mening over het ondersteunen van onderzoek op dit gebied.

Tweehonderdvierenzeventig mensen met MS hebben op onze enquête gereageerd.



Foto: Stacy J. Caillier, UCSF MS Genetica Groep

De diagnose MS en informatie over genetische gevoeligheid

Een grote meerderheid van de respondenten (82 procent) heeft geen informatie ontvangen over

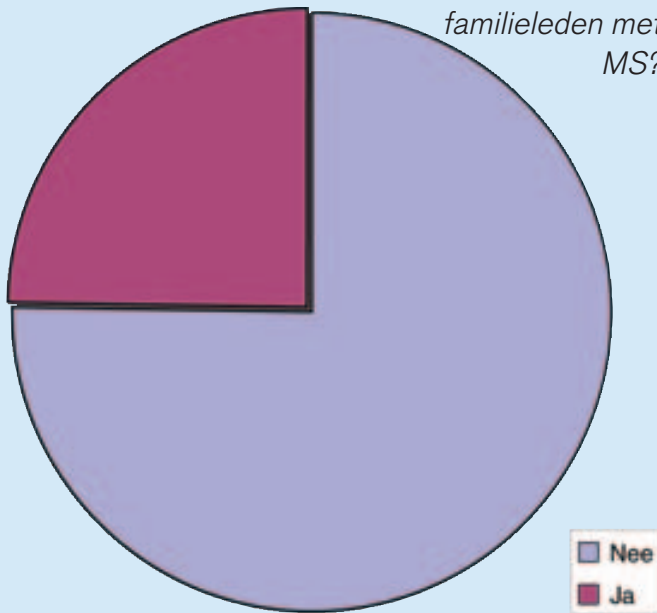
genetische gevoeligheid op het moment dat werd vastgesteld dat zij MS hadden. Van degenen die wel informatie ontvingen, vond bijna één derde (27 procent) dat de informatie niet voldoende duidelijk of niet compleet was. Van de 48 respondenten die wel informatie over genetica ontvingen op het moment van de diagnose, gaf één derde aan dat dit van invloed was op hun keuze om wel of geen kinderen te krijgen.

MS binnen de familie

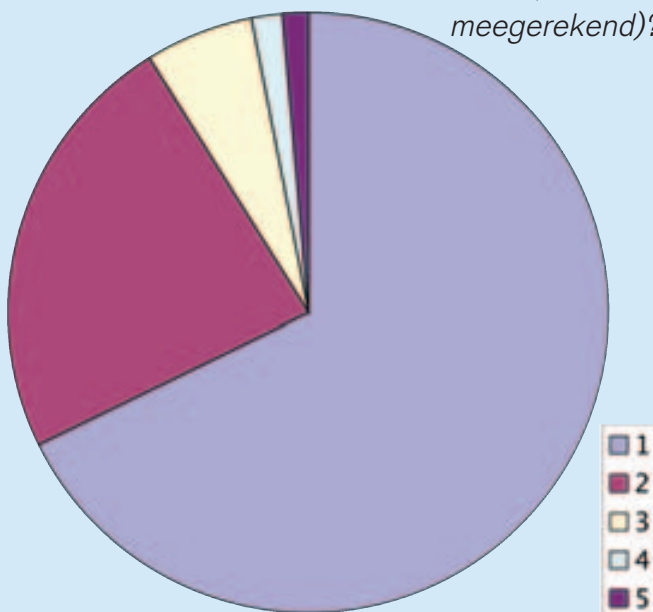
Zesentachtig van de 274 respondenten (25 procent) gaven aan dat meerdere leden van hun familie MS hebben. Tabel 1 geeft een overzicht van de gegevens.

Voor een minderheid van deze mensen, was het hebben van meerdere familieleden met MS van invloed op hun keuze om wel of geen kinderen te krijgen (10 van de 68 respondenten met een familielid met MS – 15 procent).

Heeft u familieleden met MS?



Indien ja, hoeveel (uzelf niet meegerekend)?



Aantal familieleden met MS (inclusief de respondent)	Aantal respondenten:
2	46
3	16
4	4
5	1
6	1
meer dan 6	0

Kennis vergaren over genetica en MS

Een grote meerderheid van de mensen was van mening dat zij niet voldoende op de hoogte worden gehouden van de vooruitgang in het genetische MS-onderzoek (68 procent). Het Internet was de meest gebruikte bron van informatie over genetica en MS en om op de hoogte te blijven van verwante onderwerpen (70 procent). Andere bronnen waren tijdschriften van de MS-vereniging, neurologen en medische en wetenschappelijke tijdschriften.

Ondersteuning van onderzoek

Een aantal respondenten was van mening dat MS-verenigingen en andere financieringsbronnen niet voldoende geld beschikbaar stellen voor genetisch onderzoek (24 procent), terwijl 46 respondenten (17 procent) vonden dat er momenteel voldoende geld aan dit onderzoek wordt besteed. Uit het onderzoek is gebleken, dat een groot deel van de mensen met MS niet voldoende geïnformeerd is over hoeveel financiële middelen door de MS-verenigingen aan genetisch onderzoek wordt besteed (ongeveer 60 procent).

Conclusie

De enquête suggereert dat het onderwerp 'genetische gevoeligheid' vaak niet wordt besproken op het moment dat de diagnose wordt gesteld. Dit resultaat zou echter beïnvloed kunnen worden door het tijdstip van de diagnose. Aangezien onze kennis over de genetische gevoeligheid voor MS aanzienlijk is toegenomen in de afgelopen tijd, wordt het hopelijk steeds normaler om dit onderwerp te bespreken wanneer de diagnose wordt gesteld.

Gelukkig zijn er voor mensen die geïnteresseerd zijn en die op de hoogte willen worden gehouden van voortgang in genetisch onderzoek vele bronnen beschikbaar. Nationale MS-verenigingen zijn vaak in staat mensen te helpen bij het zoeken naar en filteren van de vaak complexe en soms onnauwkeurige informatie die op het Internet gevonden kan worden.

Antwoord op uw vragen

Lezers van *MS in focus* stellen vragen aan redacteur Michele Messmer Uccelli

V. Mijn partner en ik denken erover kinderen te nemen, maar ik heb MS en ik maak me zorgen of ik dit kan doorgeven aan mijn kinderen. Welke overwegingen zijn hierbij belangrijk?

A. De kans dat een kind van iemand met MS de ziekte ook krijgt wordt geschat op 3-5 procent, afhankelijk van het geslacht van de ouder en het kind. Lees voor meer informatie over de risicofactoren het artikel 'Genen, MS en families' op bladzijde 13-15 van dit tijdschrift.

Andere belangrijke onderwerpen om over na te denken wanneer je een zwangerschap overweegt zijn onder andere welke invloed het heeft wanneer je tijdens de zwangerschap en/of de borstvoeding moet stoppen met het innemen van bepaalde medicijnen (zoals medicijnen die de ziekte afremmen), de verhoogde kans op een schub in de eerste drie maanden na de geboorte, de voorbereiding op het verergeren van bepaalde symptomen als blaas- en darmproblemen tijdens de zwangerschap en het zorgen voor extra hulp in huis voor het geval dit nodig zou zijn. Lees voor meer informatie ook het artikel op bladzijde 17 van *MS in focus* nummer 3 over Gezinnen.

V. Wat is het Humane Genoom Project en hoe helpt dit het onderzoek naar MS?

A. Het Humane Genoom Project is een internationale samenwerking die is opgestart in oktober 1990. Het voornaamste doel van dit project was om alle genen in het menselijke DNA te identificeren en de volgorde van de drie miljard baseparen, die samen het menselijke DNA vormen, vast te stellen. Kort gezegd, wanneer we meer weten welke effecten verschillen in DNA tussen mensen hebben, dan

zou dit kunnen leiden tot nieuwe manieren voor het diagnosticeren, behandelen en, hopelijk ooit, voorkomen van een groot aantal ziektes en aandoeningen. Meer informatie over dit onderwerp is te vinden op een aantal websites. Voer 'humaan genoom project' of 'human genome project' in bij een zoekmachine om deze websites te vinden.

V. Ik heb ontstekingsreuma (reumatoïde artritis) en MS. Mijn arts vertelde mij dat dit alle twee auto-immuunziekten zijn. Hebben deze ziekten genetisch iets gemeen? Komt het vaak voor dat mensen met MS ook een andere auto-immuunziekte hebben?

A. Er bestaan ongeveer 50 verschillende auto-immuunziekten met verschillende symptomen. Hoewel elke ziekte anders is, hebben zij één ding gemeen en dat is het niet goed functioneren van het immuunsysteem. Iemand met een auto-immuunziekte is gevoeliger voor een andere auto-immuunziekte. Ook is het zo dat wanneer iemand binnen een familie een auto-immuunziekte heeft, de kans groter is dat iemand anders binnen die familie ook een auto-immuunziekte krijgt. Zo kan het bijvoorbeeld zo zijn dat iemand met MS een familielid met reumatoïde artritis heeft en een andere met suikerziekte. De coördinatoren van de genetische onderzoeken naar MS die in dit nummer van *MS in focus* worden genoemd, zoeken ook naar de aanwezigheid van andere auto-immuunziekten bij de deelnemende families en hopen zo een antwoord te kunnen vinden op de vraag hoe en waarom dit voorkomt.



MS in focus interviewt professor Maria Giovanna Marrosu

Professor Maria Giovanna Marrosu is een wetenschapper op het gebied van MS uit Cagliari op het eiland Sardinië in Italië. Zij praat met MS in focus over MS-clusters.

Professor Marrosu, kunt u onze lezers vertellen wat een MS-cluster is?

De term 'cluster' heeft verschillende betekenissen. De eerste is de MS-cluster binnen de familie, het gaat hier om een verzameling mensen met MS binnen een familie. Dit type cluster kan bestaan uit broers en/of zussen, een ouder of kind en andere (verre) verwanten met MS. Een ander type MS-cluster is een cluster in tijd of plaats. Hierbij vinden we een groot aantal mensen met MS binnen een bepaalde periode of binnen een bepaald gebied.

Hoe wordt precies vastgesteld of er sprake is van een MS-cluster?

Een MS-cluster kan worden vastgesteld door middel van epidemiologisch onderzoek. Wetenschappers die een cluster binnen een familie willen bestuderen, krijgen bijvoorbeeld informatie over een grote groep mensen met MS (meestal mensen die worden gevolgd door één of meer MS-ziekenhuizen) en stellen van alle families van deze patiënten een stamboom op. Wanneer er ook andere familieleden met MS binnen deze stamboom voorkomen, dan worden deze als zodanig aangegeven. Om meer informatie te krijgen over de mate waarin de ziekte voorkomt in de familie wordt het totale aantal familieleden met MS vergeleken met het totale aantal personen binnen de familie (totaal aantal broers en zussen, of moeders, of vaders...). Dit getal, het percentage mensen met MS binnen de familie, wordt vergeleken met het percentage mensen met MS onder de gehele bevolking.

Bij een onderzoek naar clusters in tijd, verzamelen onderzoekers informatie van alle mensen met MS in een bepaald land, waarvan gegevens in een bepaalde tijdspanne (meestal 20 jaar of langer)

zijn vastgelegd. In dit geval is het doel van het onderzoek om vast te stellen of het aantal mensen met MS binnen een bepaalde periode varieert.

Hoe kunnen clusters onderzoekers helpen hun kennis over MS te vergroten?

Onderzoek naar familieclusters is erg zinvol bij het begrijpen van de genetische basis van de ziekte. Onderzoekers hebben duidelijk kunnen vaststellen dat een MS-cluster binnen een familie wordt veroorzaakt door genetische factoren en niet door omgevingsfactoren. Daarom is het dus belangrijk om te begrijpen hoe en hoeveel genen betrokken zijn bij de aanleg voor MS.

Clusters in tijd en plaats helpen ons te begrijpen of verschil in omgeving invloed heeft op het ontstaan van de ziekte en stimuleren dus onderzoek naar de invloed van externe factoren bij MS.

Hoe kan het dat er zoveel gevallen van MS op het eiland Sardinië voorkomen en weten onderzoekers waarom het aantal zoveel hoger is dan in de rest van Italië?

MS komt op Sardinië ongeveer drie maal zo vaak voor dan in de rest van Italië. We hebben geen duidelijke verklaring voor dit fenomeen, maar we denken dat de mensen op Sardinië meer aanleg hebben voor MS door hun genetische opbouw. Mensen op Sardinië dragen andere genetische varianten dan mensen in de rest van Italië en Europa. Dit is waarschijnlijk de oorzaak van de verhoogde kans op MS en andere auto-immuunziekten (bijvoorbeeld een vorm van suikerziekte). Onderzoek heeft bovendien aangetoond dat er een voortdurende toename van de ziekte op het eiland is. Dit, in combinatie met het feit dat we hebben aangetoond dat de ziekte zich



Prof. Marrosu (laatste rij, 5e van links) en haar onderzoeksteam op Sardinië

gedurende de laatste decennia op steeds jongere leeftijd openbaart, suggereert dat er andere niet-genetische factoren verantwoordelijk kunnen zijn voor dit buitengewoon hoge aantal mensen met MS op Sardinië.

Volgen clusters aan een geografisch patroon?

MS komt vaker voor bij mensen met een Scandinavische achtergrond, een feit dat zou kunnen wijzen op de aanwezigheid van gevoeligheidsgenen in het erfelijk materiaal van deze mensen. In het algemeen neemt het voorkomen van de ziekte af van noord naar zuid en komt de ziekte vaker voor in de noordelijke landen. Ondanks het feit dat deze onderzoeken erg oud zijn, is dit algemene resultaat nog steeds geaccepteerd. Geografische MS-clusters werden jaren geleden beschreven door Kurtzke op de Faroe Eilanden.

Zijn er overeenkomsten tussen Sardinië en andere plaatsen in de wereld waar clusters zijn vastgesteld? Bevinden alle clusters zich op eilanden?

Er bestaan geen overeenkomsten tussen Sardinië en andere plaatsen met clusters, zoals de Faroe Eilanden. Toen hij onderzoek deed op de Faroe Eilanden geloofde Kurtzke echter dat virussen, meegedragen door Engelse soldaten (een exogene factor), betrokken waren bij de snel

groter wordende MS-cluster. Vergelijkbare gebeurtenissen zouden een mogelijke verklaring kunnen geven voor het in toenemende mate voorkomen en het zich op jongere leeftijd openbaren van de ziekte op Sardinië. Het is echter onwaarschijnlijk dat het bij de Sardijnse cluster gaat om specifieke virussen. Waarschijnlijker is dat er sprake is van een ingewikkelde verandering in de omgeving die in de laatste 30-40 jaar op het eiland heeft plaats gevonden.

Komt binnen deze clusters een bepaalde vorm van MS vaker voor?

Nee, er komt geen bepaalde vorm van MS in deze clusters voor. De enige vorm die in verband kan worden gebracht met een cluster is de zogenoemde 'Aziatische vorm' van MS waarbij vooral het ruggenmerg en de oogzenuw worden aangetast. Deze vorm komt veel voor in Japan (zie pagina 19).

Wat hebt u geleerd bij het bestuderen van de specifieke situatie op Sardinië?

Ik denk dat MS nog steeds een onduidelijke en ongrijpbare ziekte is en dat we het waarschijnlijk zolang ik leef niet volledig zullen begrijpen. Ondanks dit is Sardinië mogelijk een zeer interessant natuurlijk experiment, dat een basis kan vormen voor het begrijpen van de rol van factoren binnen de familie (met name erfelijke kenmerken) en omgevingsfactoren bij MS.

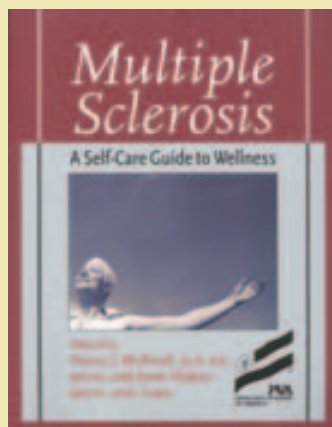
Recensies

Multiple Sclerosis – a Self-Care Guide to Wellness

2e druk 2005.

Redactie: Nancy J. Holland en June Halper
Recensie door Elsa Teilimo, Finse MS-
vereniging

Tijdens het lezen van het boek, vroeg ik mezelf af: "Waarom is dit boek niet twintig jaar geleden gepubliceerd, toen ik jonger was", want het is een geweldig boek. Alles wat je zou moeten weten over



MS en hoe ermee om te gaan staat hierin beschreven. Het taalgebruik is eenvoudig, de illustraties zijn duidelijk en zelfs iemand die niet zo goed Engels leest kan alles begrijpen.

Hoofdstukken als: 'Een overzicht van multiple sclerose' of vooral 'Hoop door onderzoek' zijn een schot in de roos. Zij bevatten niet uitsluitend informatie, maar zijn ook bemoedigend. Dit is wat mensen met MS het meeste nodig hebben: informatie en stimulans. Een schrijver zegt: "Er is nog nooit een meer spannende tijd geweest in de geschiedenis van MS en er zijn nog nooit betere vooruitzichten geweest op het vinden van een remedie."

Het hoofdstuk 'Veelgebruikte medicaties bij MS' bevat zeer grondige en gedetailleerde informatie. Ik vond het hoofdstuk over de juiste toepassing, voorzorgsmaatregelen en mogelijke bijwerkingen van alle beschikbare medicaties voor MS het beste overzicht dat ik ooit op dit gebied heb gezien.

Dit geweldige boek is geschreven door Amerikaanse experts en er wordt dan ook in sommige gevallen advies voor het Amerikaanse

publiek gegeven, maar in het algemeen is het boek zeer geschikt voor iedereen die geïnteresseerd is in zelfzorg of zij nu MS hebben of vriend of familielid van iemand met MS zijn.

Noot van de redactie: Op de achterkant van dit boek staat: "Het boek legt de nadruk op de behoeften van lezers die al een tijdje met de ziekte leven en hierdoor mogelijk neurologische schade hebben opgelopen."

Demos Medical Publishing
386 Park Avenue South, Suite 201
New York, N.Y. 10016
www.demosmedpub.com
Prijs \$19.95
ISBN 1-932603-07-7

"But You Look So Well"

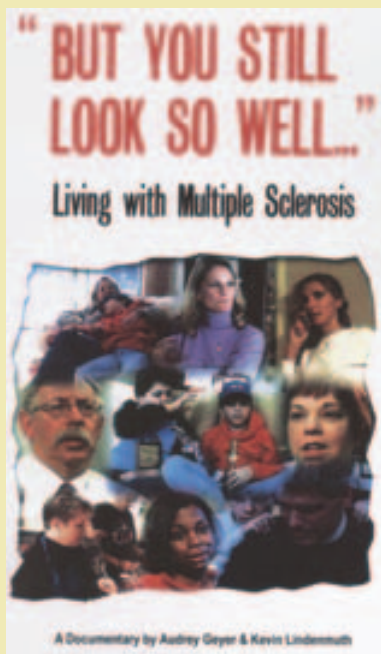
Video geproduceerd door de Afdeling Michigan van de Nationale MS-vereniging van de VS
Recensie door Brian Lee, Sydney, Australië

De video is bestemd voor mensen met MS en hun familie. Het doel is hen informatie te geven over wat er volgt nadat de diagnose MS gesteld is.

De geselecteerde gezinnen zijn mensen waarmee elke kijker in een vergelijkbare situatie zich kan identificeren. De persoonlijke verhalen, vooral van de kinderen, worden zeer goed verteld en weerspiegelen een goede dwarsdoorsnede van de zorgen en gedachten, gevoelens en reacties van mensen met MS en hun familieleden.

Depressiviteit en angstgevoelens worden in de film op een vriendelijke en nuchtere manier besproken. Dit is aangenaam om naar te kijken. Het is heel gemakkelijk om om dit onderwerp heen te draaien en het was heel verfrissend om te zien hoe deze families er tegen over staan en hun reacties te horen.

Ik vond de positieve aspecten van een vader met MS, zoals besproken door een van de kinderen, erg goed, vooral voor iemand waarbij pas sinds



kort MS is vastgesteld. Het was erg goed dat de film scènes vertoonde van hoe het gezin gezamenlijk thuis reageerde en ook hoe zij met elkaar omgingen wanneer zij sportevenementen bezochten en tijdens andere familie-uitjes.

Wel was de film te lang. Het zou beter geweest zijn wanneer hij in drie delen van een half uur zou zijn opgedeeld. De kijker kan dan kiezen of hij/zij de hele film in één keer wil kijken of met onderbrekingen. Ook vond ik de overgangen tussen de verschillende scènes vervelend. Het gebruik van zoveel overgangen leidt af.

Hoewel in de film vermoeidheid redelijk vaak werd genoemd, heb ik het gevoel dat hier toch meer aandacht aan had kunnen worden besteed en dat het meer in detail had kunnen worden beschreven. Vooral het specifieke gevoel van de slopende vermoeidheid die vaak bij MS optreedt.

In de film werd het onderwerp blaasproblemen geen enkele keer genoemd, terwijl ik uit ervaring weet dat dit een probleem is waar bijna iedereen met MS mee te maken krijgt. Net als het onderwerp depressie, kan ook het onderwerp blaasproblemen subtiel worden behandeld, maar dient absoluut aan de orde te komen. Voor mij was dit een belangrijk onderdeel dat ontbrak aan de film.

Over het geheel genomen is de film een zeer nuttige bron voor mensen met MS en hun familieleden, vooral wanneer zij aan het begin van de ziekte staan. Met uitzondering van problemen bij urineren, worden de meeste problemen waar mensen mee te maken kunnen krijgen behandeld. Petje af voor deze moedige gezinnen die hun huizen en harten hebben opengesteld om hun ervaringen met ons te delen.

Stuur om een exemplaar van de video te bestellen een email naar: AudreyGeyer@aol.com of Infolindenmuth@aol.com, of via het Internet op www.geyerlindenmuth.com. U kunt de video ook telefonisch bestellen via 001 810 225 7796
Duur: 84 minuten

De Internationale Organisatie van MS-verpleegkundigen heeft een brochure uitgebracht met de titel 'Genetics in Multiple Sclerosis – A Guide for Nurses'. U kunt dit duidelijke en informatieve geïllustreerde boekje gratis bestellen (u betaalt alleen de portokosten) via:

International Organization of MS Nurses
PO Box 450
Teaneck
NJ 07666
USA
of via email info@iomsn.org email info@iomsn.org



Overzicht gebruikte termen

Allel – elk van een aantal levensvatbare DNA-codes van hetzelfde gen op een bepaalde locatie op een chromosoom. Bijvoorbeeld een enkel gen is verantwoordelijk voor de kleur van het haar, maar de varianten van dit gen, allelen, zorgen ervoor dat de een blond haar heeft en een ander donker haar.

Auto-immuunziekte – een groep ziekten die voorkomt wanneer het immuunsysteem van het lichaam het eigen lichaamsweefsel aanvalt.

Chromosoom – een van de draadachtige structuren die worden gevonden in de celkern. Een chromosoom bevat de genetische informatie in de vorm van genen.

DNA – het nucleïnezuur dat het materiaal vormt waaruit chromosomen en genen van bijna elk levend organisme zijn opgebouwd. DNA bevat gecodeerde instructies voor het overbrengen van genetische informatie van generatie op generatie en voor de productie van alle eiwitten die nodig zijn voor de groei en ontwikkeling van een geheel nieuw organisme.

Epidemiologisch onderzoek – een statistisch onderzoek naar menselijke bevolkingsgroepen, waarbij men een samenhang probeert te ontdekken tussen effecten op de gezondheid en een bepaalde oorzaak.

Familiecluster – het vaak voorkomen van mensen met een bepaalde aandoening of ziekte binnen dezelfde familie.

Genen – eigenschappen die worden doorgegeven van ouders op hun kinderen. Genen worden gecodeerd in genetisch materiaal en bepalen lichamelijke ontwikkeling en gedrag.

Genoom – een complete set DNA. Een genoom bevat alle genetische instructies om een organisme te bouwen en in stand te houden.

Gevoeligheid voor een ziekte – de kans dat een persoon een bepaalde ziekte of aandoening krijgt.

Familiale aggregatie – een concentratie van

eigenschappen van een familie of familieleden.

Fenotype – eigenschappen van een organisme die worden bepaald door de wisselwerking tussen zijn erfelijke eigenschappen (genotype) en omgevingsfactoren.

Haplotype – een aantal sterk samenhangende allelen die worden overgeërfd als een geheel.

HLA - humane leukocytantigenen. Eiwitten die worden gevonden op het oppervlak van cellen en die ervoor zorgen dat het immuunsysteem gezonde cellen kan onderscheiden van cellen die verwijderd moeten worden. Ook wel 'major histocompatibility complex' (MHC) (letterlijk: 'belangrijkste weefselcompatibiliteitscomplex') genoemd.

Humaan Genoom Project – een kaart om alle genen uit het menselijke genoom te identificeren.

Immunogenetica – onderzoek naar de samenhang tussen immuniteit voor een bepaalde ziekte en genetische samenstelling.

Immunoglobuline – een eiwit dat voorkomt in bloedplasma en fungeert als een antilichaam.

Immuuncellen – cellen die het lichaam helpen beschermen tegen infecties.

Incidentie (van een ziekte) – het aantal nieuwe gevallen van een ziekte in een bepaalde bevolkingsgroep tijdens een bepaalde periode. Dit getal is interessant voor epidemiologen omdat het een indicatie vormt voor de kans op een ziekte.

Longitudinaal onderzoek – een wetenschappelijk onderzoek dat dezelfde personen gedurende een lange periode, vaak decennia lang, bestudeert.

Polymorfisme – wanneer er meer allelen van een gen binnen een bevolkingsgroep voorkomen.

Spatio-temporale cluster – een groot aantal mensen met een ziekte of aandoening binnen een bepaalde periode of bepaald geografisch gebied.

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
Londen
SE1 0LX
Groot-Brittannië

Tel: 0044 207 620 1911
Fax: 0044 207 620 1922
Email: info@msif.org

MSIF is een non-profit, liefdadigheidsorganisatie, geregistreerd in Engeland en Wales onder Bedrijfsnummer 5088553.

Geregistreerd onder Liefdadigheidsorganisatienummer: 1105321.

Abonnementen

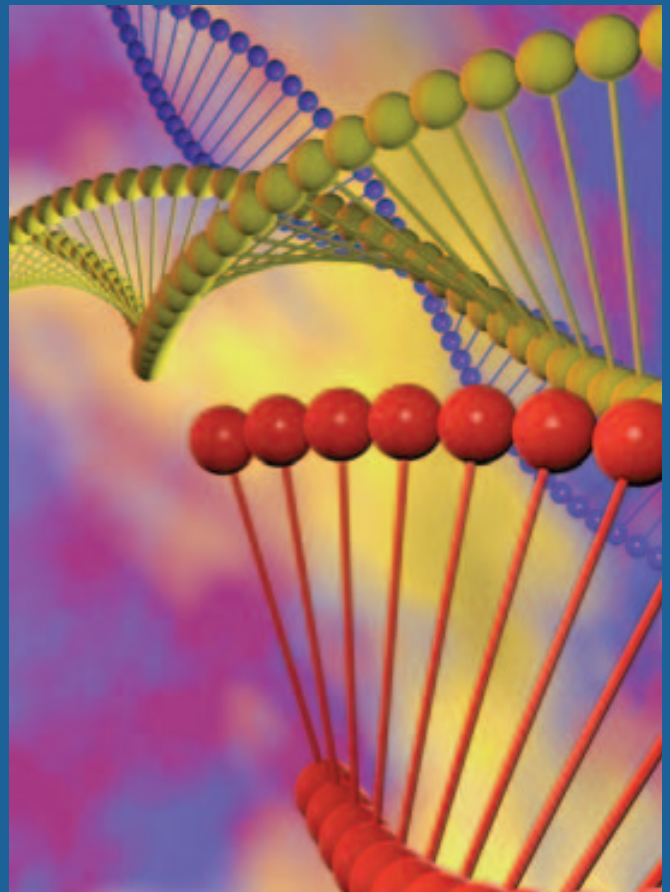
Twee maal per jaar publiceert de Multiple Sclerosis International Federation MS in focus. Met een internationale, multiculturele redactie, eenvoudig taalgebruik en gratis abonnement, is MS in focus wereldwijd beschikbaar voor iedereen met MS. Voor een abonnement kunt u zich aanmelden op www.msif.org

De eerder verschenen (Engelstalige) nummers kunnen worden gedownload van onze website:

- Nummer 1 Vermoeidheid
- Nummer 2 Blaasproblemen
- Nummer 3 Familie
- Nummer 4 Emoties en cognitie
- Nummer 5 Gezond leven
- Nummer 6 Intimiteit en seksualiteit
- Nummer 7 Revalidatie

Met veel dank aan

MSIF wil graag Serono bedanken voor de onbeperkte subsidie die de productie van MS in focus mogelijk heeft gemaakt.



Serono is het op twee na grootste, biotechnologische bedrijf ter wereld. Onze producten worden in meer dan 90 landen over de hele wereld verkocht. Wij spannen ons al bijna een decennium in voor het gevecht tegen MS. Door middel van pharmacogenomics zijn wij actief op het gebied van

onderzoek naar de genetische grondslag van MS. Door voortdurende onderzoeks- en ontwikkelingsinspanningen heeft Serono een langetermijnverbondenheid met mensen met MS. Serono richt zich op het zoeken naar nieuwe therapieën en hopelijk ooit de remedie tegen MS.