

*Dr. J.W.M. Brans. Neuroloog
Bron: Lezing d.d. 3 oktober 1996*

Wat is genetica?

Genetica is de leer van de overdracht van erfelijke informatie op het nageslacht. Al deze erfelijke informatie ligt opgeslagen in onze genen. De genen liggen op onze chromosomen. Deze chromosomen bevinden zich in bijna elke menselijke cel en bestaan uit een aaneenschakeling van eiwitten. Dit heet DNA. De volgorde van de eiwitten bepaalt een groot deel van ons bestaan zoals kleur haar, kleur ogen en andere uiterlijke kenmerken. In dit genetische materiaal ligt ook de kans op het krijgen van een erfelijke aandoening besloten.

Hoe wordt ons erfelijk materiaal overgedragen?

In de kern van een menselijke cel bevinden zich 23 paar chromosomen. Hiervan bepaalt één paar ons geslacht: XX betekent vrouw en XY betekent man. Tijdens de bevruchting wordt de helft van de chromosoomparen van de moeder versmolten met de helft van de paren van de vader. Zo worden erfelijke eigenschappen van beide ouders op het kind overgedragen. Als de vader (met de geslachtschromosomen XY) de X doorgeeft wordt het een meisje, als hij het Y chromosoom doorgeeft een jongetje.

Er zijn verschillende manieren waarop een afwijkend gen kan worden overgedragen.

Dominante overerving

Eén van beide ouders heeft in een paar chromosomen een ziekmakende gen. Dit houdt in dat het ene chromosoom van dat paar het ziekmakende gen draagt, maar het ander chromosoom draagt dit ziekmakende gen niet. Die ouder is ook zelf ziek. Het ziekmakende chromosoom noemen we voor het gemak "D". De zieke ouder heeft twee van deze chromosomen: een zieke en een gezonde ("d"). Dit is dan "Dd". Als de andere ouder gezond is, is de kans dat de kinderen de ziekte krijgen 50%. Een voorbeeld van zo'n overerving is het familiair voorkomen van te hoog cholesterol.

Recessieve overerving

Hierbij zijn beide ouders drager van het ziekmakende gen, zij zijn zelf echter niet ziek. Het zieke gen heet hier bijvoorbeeld "r". De ouders hebben beiden als chromosomenpaar "Rr". Het kind wordt pas ziek als het van beide ouders de "r" krijgt en dus het paar "rr" heeft gekregen. Als beide ouders drager zijn is die kans theoretisch 25%. Een voorbeeld hiervan is erfelijke doofheid.

Geslachtsgebonden overerving

Hierbij ligt het ziekmakende gen op het X-chromosoom van het paar geslachtschromosomen. De moeder is hiervan draagster. Zij is echter niet ziek. Alleen als de zieke X naar een jongetje overgedragen wordt, wordt dat jongetje ziek. Meisjes kunnen alleen drager zijn van het zieke gen, ze worden nooit ziek. Een voorbeeld hiervan is de spierziekte van Duchenne.

In werkelijkheid is het echter allemaal veel ingewikkelder, ook bij de aandoening dystonie. Draggers van een ziek gen worden bijvoorbeeld soms toch ziek. Bovendien kan een erfelijke aandoening (zoals erfelijke dystonie) door meerdere ziekmakende genen veroorzaakt worden. Dit heet genetische hetero-geniciteit. Soms is de kans dat een ziekmakend gen door de ouder aan het nageslacht wordt doorgegeven minder dan 50%. Dit heet verminderde penetrantie. Bovendien wordt het zieke gen soms wel doorgegeven, maar wordt het kind niet ziek. Dit heet verminderde expressie. Daarnaast beïnvloeden externe factoren (zoals een virusinfectie) de in de genen opgeslagen aanleg

zodanig, dat daardoor een aandoening ontstaat. Als deze externe factor er niet was geweest, was de patiënt ook niet ziek geworden.

Wat is er bekend over erfelijkheid bij dystonie?

Genetische factoren spelen bij dystonie zeker een bepaalde rol. Door intensief onderzoek in grote families en op DNA niveau is er de laatste jaren wat meer bekend geworden over de rol van erfelijkheid bij verschillende vormen van dystonie.

Idiopathische torsie dystonie

Deze vorm van, meestal uitgebreide (gegeneraliseerde), dystonie komt nogal eens voor in families die behoren tot de Ashkenazi-joden. Intensief onderzoek in deze families, maar ook in grote niet-joodse families, heeft aangetoond dat het ziekmakende gen ligt op het chromosoom nummer 9. De exacte plaats van dit gen is bekend, het ligt op de lange arm van chromosoom 9 (9q34) en wordt het DYT1-gen genoemd. Met de eiwitvolgorde van dit gen kunnen verschillende dingen mis zijn, wat is nog onbekend. Dit gen wordt dominant overgedragen, echter met een sterk wisselende penetrantie en expressie. Daardoor is het moeilijk voorspelbaar hoe groot de kans op overerving is; niet iedereen die het gen erft wordt ziek en er kunnen ook verschillen bestaan in ernst van de dystonie binnen een familie. Inmiddels zijn er ook grote families met deze vorm van dystonie beschreven, waar het ziekmakende DYT1-gen niet aanwezig was. Dan is er sprake van genetische heterogeniteit. Bij families waarbij deze gegeneraliseerde vorm van dystonie voorkomt is op grond van de huidige kennis te schatten hoe groot de kans is dat een familielid ook dystonie krijgt. Als een patiënt deze specifieke vorm van dystonie heeft, is de kans voor een eerstegraads familielid ongeveer 20% om de aandoening ook te krijgen.

Idiopathische focale dystonie

Dit is een vorm van dystonie die doorgaans op wat oudere leeftijd ontstaat en dan vrijwel steeds beperkt blijft tot een deel van het lichaam (bijvoorbeeld de ogen, de nek of een arm). Deze vorm is dus minder uitgebreid dan de hiervoor beschreven vorm, al kan die er wel een uiting van zijn. Van de focale vorm van dystonie is minder bekend over erfelijkheid. Uit onderzoek is gebleken dat ongeveer 25% van de patiënten met een focale dystonie een familielid hebben die ook dystonie heeft. Ook bij deze vorm is een genetische overerving mogelijk aanwezig. Vermoedelijk betreft het dan een dominante overerving met een lage penetrantie. Het gen dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van focale dystonie wordt momenteel intensief onderzocht. Wellicht zijn ook hier weer meerdere genen in het spel. Momenteel kan men nog niet spreken van een duidelijke erfelijkheid, het is een mogelijke gevoeligheid in aanleg. Bij focale dystonie, zoals torticollis, blefarospasme en schrijfkramp, zijn voorspellingen over de kans op het krijgen van deze aandoening door het nageslacht dan ook absoluut nog niet betrouwbaar.

Dopa-responsieve dystonie

Dit is een zeldzame vorm van dystonie die op jeugdige leeftijd begint, meestal in de benen. In de loop van de tijd komen daar ook tal van andere neurologische verschijnselen bij. Ook hier is er sprake van een dominante overerving met een verminderde penetrantie. Bij vrouwen komt het ziekmakende gen vaker tot expressie. Het gen is recent ontdekt en ligt op chromosoom nummer 14. Een verkeerd eiwitje in de volgorde van eiwitten van het DNA kan de aandoening reeds veroorzaken.

Lubag ziekte

Dit is een zeldzame vorm van dystonie die alleen op de Filippijnen voorkomt. Het is een gegeneraliseerde dystonie die alleen bij mannen voorkomt. Dit komt omdat het ziekmakende gen op het geslachtschromosoom ligt (X-linked).

Conclusies

De kennis over de genetica bij dystonie is in ontwikkeling. Van enkele zeldzame vormen van dystonie weten we inmiddels waar het ziekmakende gen gelokaliseerd is. Van nog slechts weinig aandoeningen kennen we de samenstelling van het gen dat verantwoordelijk is voor de aandoening.

De genetische achtergrond van dystonie staat momenteel erg in de belangstelling. Het is te verwachten dat in de nabije toekomst hierover steeds meer bekend wordt. Als we meer weten over de lokalisaties en samenstelling van de verschillende verantwoordelijke genen, zullen we hopelijk ook meer begrijpen van de mogelijke achterliggende oorzaken van dystonie. Als duidelijk wordt wat er precies mis gaat met een patiënt die door een ziekmakend gen dystonie krijgt, kan vervolgens gezocht worden naar een gerichte therapie. Wellicht is dan zelfs genezing mogelijk. Zover is het echter nog niet. Bij de meeste vormen van dystonie is het voorspellen van de kans op dystonie bij kinderen, kleinkinderen en andere familieleden nog niet betrouwbaar mogelijk. Dat erfelijkheid een rol speelt bij dystonie is wel zeker. Wat die rol precies is zal in de toekomst ontrafeld moeten worden.