

Weer een stukje van

Het grote voordeel van een dergelijke opzet is dat men op de conclusies weinig meer kan aanmerken omdat alle variabelen die de studie kunnen beïnvloeden van tevoren zijn uitgesloten. Zo'n studie is geen sinecure. Tevoren had men berekend dat men 2000 vrouwen moest onderzoeken. Gelukkig bleek dat het resultaat al bij 1000 vrouwen positief was: men kon in 75 procent van de gevallen met foliumzuur het optreden van een kind met een open rug voorkomen. Het onderzoek duurde 8 jaar, werd in verscheidene Europese landen uitgevoerd en werd betaald door de Medical Research Council in Engeland.

Zal dit ook voor Downsyndroom gebeuren? Het antwoord op deze vraag ligt bij die instanties die de moeite willen nemen om zo'n onderzoek op te zetten en die ook over de benodigde financiële middelen beschikken.

Advies

In afwachting van verder onderzoek moet het advies luiden: als je zwanger wil worden moet je 0,4 of 0,5 mg foliumzuur per dag gebruiken **al voordat je zwanger bent** en dat moet je minstens twee maanden volhouden. Bij Downsyndroom gaat het mis bij de bevruchting. Bij spina bifida gaat het mis drie weken na de bevruchting, dus als je een week over tijd bent. Beide gebeurtenissen vinden dus zo vroeg plaats dat je er vroeg bij moet zijn om resultaat te boeken. Zo verklein je de kans op aangeboren afwijkingen aanzienlijk en waarschijnlijk ook voor het optreden van het syndroom van Down. Het is een kleine moeite met verstrekkende gevolgen.

Het advies om vóór de zwangerschap foliumzuur in te nemen geldt voor alle vrouwen die [voor ons lezerspubliek: weer - Red.] zwanger willen worden, omdat het nog niet goed mogelijk is die vrouwen te identificeren die meer dan anderen gevoelig zijn voor het krijgen van een kind met een aangeboren afwijking op basis van een tekort aan foliumzuur.

Als alle vrouwen in Nederland en daarbuiten, die zich in de voortplantingsleeftijd bevinden, dit zouden doen is mijn droomwens vervuld.

Literatuur:

Eskes T.K.A.B. Eskes. Open or closed? A world of difference: A history of homocysteine research. *Nutr Rev* 1998; 56: 236-44

James S.J. et al: Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70: 495-501

MRC Vitamin Study research group. Prevention of neural-tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131-7

In de eerste week van juli stond het internet bol van het nieuws over ontdekkingen met betrekking tot de stofwisseling van mensen met Downsyndroom. Wie ook op dit moment nog "Down syndrome" APP in Google 'gooit' ziet 730.000 vermeldingen, waarvan de bovenste uiteraard de belangrijkste zijn, want daar zit al dat nieuws. Doe je datzelfde in het Nederlands dan komen er maar 170 vermeldingen, waarvan maar eentje met heel summier het hier bedoelde nieuwsfeit. De media of de schrijvende pers heeft het nergens gehaald! Dat geeft weer eens duidelijk aan hoezeer Downsyndroom 'leeft' of eigenlijk helemaal niet leeft bij de Nederlandse media. • Erik de Graaf

Behoorlijk groot nieuws in het nummer van 6 juli jl. van het medische vakblad *Neuron*: Downsyndroom, en mogelijk ook andere neurodegeneratieve ziekten, zouden volgens een tweetal publicaties in dat blad het gevolg kunnen zijn van afwijkingen in het signaleren en transporteren van neurotrofines, ook wel neurotrofe factoren genoemd. Het zijn door verschillende soorten cellen in de hersenen geproduceerde stoffen die zorgen dat de cellen goed kunnen blijven werken (dat wil zeggen: blijven leven). Ze worden opgevangen in zakvormige ruimtes die endosomen genoemd worden en van daaruit getransporteerd naar het eigenlijke cellichaam, waar ze hun werk doen. Neurotrofines regelen de neuronale ontwikkeling en geleiding door middel van het activeren van 'eiwit-schakelaars' die 'Trk receptors' worden genoemd.

De bevindingen komen erop neer dat bij Downsyndroom, waar meerdere honderden genen in drievoud voorkomen als gevolg van de trisomie 21, één enkel gen, dat ook verband houdt met de ziekte van Alzheimer, de primaire boosdoener zou kunnen zijn. Op die manier wordt een van de meest problematische symptomen - cognitieve beperking - met name in verband gebracht met één enkel gen.

Eerder, eerst in nummer 64 en daarna 69 van dit blad, vermeldden we al hoe een team van onderzoekers van Stanford onder leiding van kinderneuroloog William Mobley dacht te hebben vastgesteld welke celafwijkingen verantwoordelijk zijn voor het minder goed functioneren van hersenen van mensen met Downsyndroom. Ze hebben nu aangetoond dat het APP-gen de boosdoener is. Omdat dat gen ligt op chromosoom 21 hebben mensen met Downsyndroom er daar drie van. Bekend is verder dat dit gen het ontstaan van zogenoemde plaque in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer veroorzaakt. Die plaque is een brijachtige afzetting uit eiwitten en vetten tussen de zenuwcellen, die er niet hoort te zit-

ten. De afkorting APP staat dan ook voor 'amyloïde precursor proteïne', het eiwit dat voorafgaat aan de vorming van die plaques. Nu is aangetoond dat dat gen het transport van een belangrijke stof naar een bepaald gedeelte van de voorhoofdkwab van de hersenen verhindert.

In de eerste van de twee publicaties wordt uiteengezet waarom de extra kopie van het APP-gen leidt tot het afsterven van zenuwcellen. Een onderzoeksteam onder leiding van Ahmad Salehi en wederom William Mobley van Stanford University in Californië onderzocht drie verschillende typen muizen met trisomie van (een gedeelte van) het muizenchromosoom 16. Daarop zijn bij de muis de tegenhangers van de genen op chromosoom 21 bij de mensen gelegen. Muizen dus met kunstmatig nagemaakt Downsyndroom zou je kunnen zeggen.

Het eerste type had een vorm van trisomie die verregaande overeenkomst vertoonde met die van Downsyndroom bij mensen. Salehi en collega's namen waar dat bij deze muizen het vermogen van cholinerge neuronen in de basale voorhoofdkwabben (verantwoordelijk voor aandacht en geheugen) om 'neural growth factor' (NGF) van de axon, de uitloper van een zenuwcel, naar het cellichaam te transporteren nog maar zo'n 10% van dat van normale muizen bedroeg. NGF is zo'n neurotrofine. Zenuwgroeifactor is de Nederlandse term.

Zonder voorzien te worden van voldoende NGF vertoonden de cholinerge neuronen bij de muizen met trisomie significante atrofie, oftewel ze stierven af. Daarbij vertoonden de muizen een cognitieve achteruitgang. Deze neuronen, die gebruik maken van acetylcholine als neurotransmitter, sterven ook af bij mensen met de ziekte van Alzheimer.

Het tweede type muizen had een trisomie voor veel van diezelfde genen als het eerste type, behalve APP. En het derde type was hetzelfde als het eerste, maar dan wel zo gemaakt dat alleen de derde

de puzzel ontrafeld

kopie van het APP-gen ontbrak. Salehi en collega's vonden niet zo'n afname in NGF-transport bij de muizen zonder APP-trisomie. Sterker nog: dat bracht het NGF-transport terug tot meer dan halverwege het normale niveau. En dat terwijl alle verdere genen op het betreffende gedeelte extra chromosoom 16 nog steeds in drievoud voorkwamen. En bij onderzoeken van muizen met verschillende aandelen APP-gen vonden ze dat naarmate de hoeveelheid APP groter was, het NGF-transport slechter werd. Zo bleek dus dat het al dan niet hebben van een extra exemplaar van dat APP-gen een groot verschil maakte.

Hoop

Deze bevinding biedt weer meer hoop dat medici op een gegeven moment kunnen ingrijpen in de cognitieve achteruitgang van mensen met Downsyndroom of die zelfs terug kunnen draaien, geheel in lijn met wat we in D+U 69 al stelden. Door APP te reduceren kan een veel beter resultaat worden bereikt. En omdat de APP-regulatie bij mensen met de ziekte van Alzheimer ook verkeerd loopt, is het alleszins redelijk te veronderstellen dat het omlaagregelen van het effect van het betreffende gen ook van groot nut zou kunnen zijn bij mensen met de ziekte van Alzheimer zonder Downsyndroom.

Salehi stelt dat hij nu stoffen aan het testen is die moeten voorkomen dat het APP-gen eiwitten produceert om na te gaan of ze zo de neurodegeneratie in

muizen kunnen verhinderen. En daarbij is het niet eens nodig om het APP-gen helemaal uit te schakelen. Een reductie van 150 percent eiwitproductie naar gewoon 100 is al goed. Overigens wijzen de betrokken onderzoekers wel op het feit dat het uitschakelen van de derde kopie van het APP-gen de muizen niet onmiddellijk volledig normaal maakte. Dat betekent dat er - uiteraard - ook nog andere genen betrokken zijn bij de timing en de mate van neuronale degeneratie.

In het tweede onderzoek konden de onderzoekers Tessarollo en collega's aantonen dat de voortijdige dood van zenuwcellen bij muizen met trisomie kon worden verhinderd door te zorgen voor normale niveaus van een Trk receptor voor BDNF, weer een ander neurotrofine. Trk receptoren zijn transmembraan eiwitten die de cellen onderling, door middel van een soort 'moleculaire ritssluiting' met elkaar verbinden. Eiwit-schakelaars zeiden we hierboven al. BDNF staat voor 'brain-derived neurotrophic factor'.

Vrij vertaald is het een zenuwcelstimulerende factor die van de hersenen zelf afkomstig is. Het is daarmee een belangrijke stof voor het overleven van neuronen. Het komt onder meer voor in de hippocampus, een deel van de hersenen dat gelegen is in de zogeheten slaapkwabben, aan beide kanten één. Eerder was al gevonden dat bij muizen met een volledig extra exemplaar van chromosoom 16 neuronen in de hippocampus

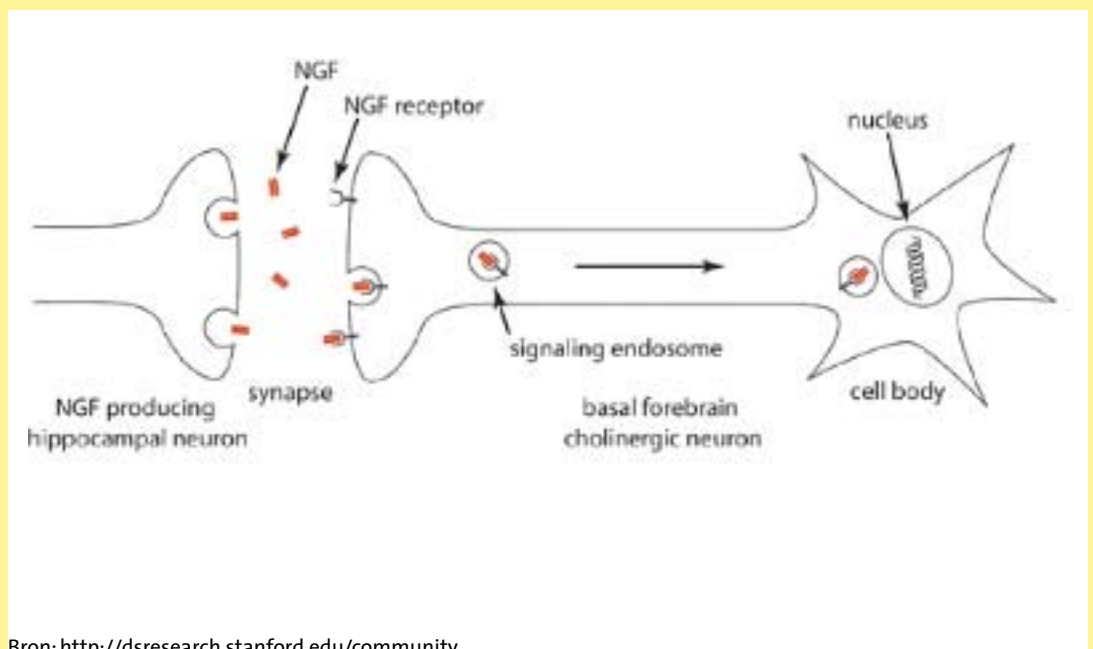
vroegtijdig afsterven omdat ze in overmaat een afgeknotte vorm van de TrkB receptor voor BDNF produceren. Dat doet echter de ontvankelijkheid van de cellen voor de stof afnemen. Als er dan gewoon meer BDNF werd toegediend hielp dat niet, maar door in het laboratorium ('in vitro') de TrkB receptor van een normale lengte tot overexpressie te brengen werden de cellen gered. In het tweede hier bedoelde artikel in Neuron nu tonen de onderzoekers aan dat door het wegwerken van één exemplaar van het gen voor de afgeknotte vormvariant de normale BDNF signaaloverdracht kan worden hersteld waarbij de cellen ook in vivo kunnen worden gered.

Ziekte

Deze hele discussie brengt niet alleen meer hoop op toekomstige succesvolle medische interventie. Hij bevestigt eens te meer dat Downsyndroom eigenlijk moet worden opgevat als een neurodegeneratieve ziekte. In eerste instantie zal dat menige ouder tegen de borst stuiten: 'Mijn kind is niet ziek!' En zo heeft de Canadian Down syndrome Society zich via een bio-ethicus al uitgesproken tegen die opvatting. Maar wanneer je er dan even over nadenkt, realiseer je je dat een ziekte met uitzicht op behandeling een veel aantrekkelijker uitgangspunt is dan het defaitisme van de afwijkende chromosoomconfiguratie, waar domweg helemaal niets aan te doen zou zijn en waar we nu al vanaf 1959 mee moeten leven. [Zie ook pag. 2 en 5 - Red]

Schets van het transport van de 'neural growth factor' (NGF)

NGF wordt afgescheiden door de neuron van de hippocampus (links) en verbindt zich aan zijn receptor op de cholinerge neuron van de voorhoofds-kwab (BFCN, basal forebrain cholinergic neuron, rechts van de synaps. De NGF en de receptor worden omhuld door een signalerend endosoom. Dat verplaatst zich naar het cellichaam en de kern van de BFCN waar het een complexe cascade van gebeurtenissen doet ontstaan die zorgen voor de juiste werking en het onderhoud van de cel.



Bron: <http://dsresearch.stanford.edu/community>