

Erfelijkheid en multiple sclerose

MS als ongevraagde derde in een relatie. Dat is wel echt van toepassing als het gaat over de rol van erfelijke factoren in het ontstaan of het verloop van de ziekte. Een goede gelegenheid dus om even stil te staan bij de huidige stand van de wetenschap in verband met erfelijkheid en MS.

De kaart van ons erfelijk materiaal: hoe we allemaal verschillen

Ons erfelijk materiaal is een boek van 3 miljard letters. Terwijl ons alfabet 26 mogelijke letters van A tot Z telt, is ons erfelijk materiaal echter geschreven met maar 4 mogelijke letters: "A", "C", "G" en "T". Het DNA van uzelf en uw buurman of buurvrouw is voor het overgrote deel (>99.9%) identiek. Slechts één keer om de 1000 letters zien we een verschil tussen twee mensen, er kan bijvoorbeeld een "A" of een "G" staan op die plaats.

Heel uitzonderlijk is zo'n verschil van één letter heel ingrijpend en kan het leiden tot een ziekte zoals erfelijke vormen van kanker – denk maar aan de familiale vorm van borstkanker waarmee Angelina Jolie in de pers kwam. In zo'n geval kan de ziekte door die ene fout inderdaad van generatie op generatie doorgegeven worden.

Meestal hebben die verschillen echter niet zo'n ingrijpend effect en maken ze deel uit van de normale menselijke variatie. We spreken hier dan ook niet over "fouten" maar over "varianten". Die verschillen of varianten bepalen dan voor een deel mee de meeste eigenschappen waarin wij als mensen verschillen. Dat kan de kleur van haar en ogen of de lengte zijn, de aanleg voor muziek of sport, maar ook de aanleg voor zwaarlijvigheid of voor bepaalde ziekten zoals MS of suikerziekte. Soms hebben die verschillen zelfs twee kanten: ze beschermen bijvoorbeeld tegen één ziekte maar verhogen het risico op een andere ziekte een beetje. Opnieuw onderstreept dit dat we deze verschillen niet kunnen zien als "fouten" maar als typisch menselijke varianten.

MS is een samenspel van erfelijke en omgevingsfactoren

Het is dus belangrijk meteen te stellen dat MS geen erfelijke ziekte is die door één fout veroorzaakt wordt. De aanleg voor MS valt in de tweede categorie en wordt dus bepaald door varianten, zoals ook andere menselijke verschillen zoals een sportieve aanleg of een aanleg voor zwaarlijvigheid verband houden met varianten. Dit wil zeggen dat er in sommige families een iets hogere aanleg voor MS kan zijn – zoals er in andere families een iets hogere aanleg voor hartproblemen of voor suikerziekte is. Tweelingen illustreren echter goed dat deze aanleg zeker niet alles bepalend is: als één helft van een ééneiige tweeling door MS getroffen wordt, heeft de andere helft van de tweeling – die genetisch identiek is aan de persoon met MS – wel een verhoogde aanleg maar zal die in de meerderheid van de gevallen toch geen MS ontwikkelen. Dat toont aan dat er ook andere factoren meespelen. We weten nog niet zo goed welke andere factoren dat zijn, maar omgevingsfactoren en toeval spelen wellicht een rol.

Vooruitgang in onze kennis over genetische risicofactoren

Er zijn in totaal ongeveer 10 miljoen mogelijke varianten in ons erfelijk materiaal die we vaak zien. Het is dan ook een hele opgave om te vinden welke van die varianten mee de aanleg voor MS bepalen, en welke voor andere ziekten zoals bijvoorbeeld suikerziekte of zwaarlijvigheid. De kennis van ons erfelijk materiaal (Menselijke Genoom Project afgerond in 2003), technologische vooruitgang en

internationale samenwerking tussen onderzoekers bleken hier cruciaal. Sinds 2007 boekten we dan ook enorme vooruitgang. Onze kennis steeg in de voorbije tien jaar van slechts één risicovariant naar meer dan 200 varianten in ons erfelijk materiaal die belangrijk zijn in de aanleg voor MS. Deze varianten zijn opnieuw geen zeldzame “fouten” die bepalend zijn. Het zijn wel kleine verschillen die we herhaaldelijk, bij vele mensen, zien. Elke variant op zich verhoogt de aanleg een klein beetje, maar een combinatie van vele erfelijke en omgevingsfactoren speelt een rol.

Familiale aanleg is een optelsom van beide kanten van de familie

Ongeveer 1 op 10 personen met MS heeft nog een familielid met dezelfde ziekte: bijvoorbeeld een zus of broer, een oom of tante. Drie familieleden is veel minder frequent en vier of meer personen met MS binnen een familie is uiterst uitzonderlijk. Als er meerdere personen met MS binnen een familie zijn, komt dat vaak door de pech dat die familie – per toeval – iets meer van de 200 risicovarianten heeft dan andere families. De aanleg voor MS wordt dus niet bepaald door één fout die een persoon met MS doorgeeft aan de volgende generaties maar wel door de optelsom van het aantal risicovarianten dat langs beide kanten van de familie wordt doorgegeven. Deze optelsom van twee kanten, en dus de aanleg, is typisch het grootst in de zeldzame situaties waar twee personen met MS samen kinderen krijgen.

Familiale aanleg voorspelt niet het ziekteverloop

In een familie met meerdere personen met MS, is het ziekteverloop vaak heel verschillend. De ene persoon met MS kent opflakkingen en periodes van herstel terwijl zijn of haar familielid de progressieve vorm van de ziekte kan hebben. Bij één persoon brengt de ziekte snel belangrijke beperkingen met zich mee terwijl een familielid met MS minder hinder in het dagelijkse leven zal ondervinden. Dat zien we ook in de resultaten van het onderzoek: terwijl we 200 erfelijke varianten kennen die het risico of de aanleg op MS mee bepalen, kennen we er bijna geen die het ziekteverloop mee bepalen. Eens de ziekte zich heeft ingezet zullen andere factoren dus bepalen hoe de ziekte zal verlopen. Met andere woorden: wanneer MS dan toch meerdere keren voorkomt binnen eenzelfde familie, geeft het ziekteverloop van één persoon met MS geen aanwijzingen voor hoe de ziekte zal verlopen bij een familielid.

Geen voorspellende test

Voor ziekten die te wijten zijn aan één fout zijn er momenteel testen beschikbaar die het optreden van de ziekte kunnen voorspellen of die ouders kunnen informeren over de risico's voor kinderen. Omdat MS het resultaat is van een samenspel van vele erfelijke maar ook omgevingsfactoren, zijn dergelijke testen voor MS niet beschikbaar en niet mogelijk. Daarvoor zou een meer volledige kennis van alle risicofactoren nodig zijn.

Kennis van erfelijke risicofactoren leert ons wel meer over MS

Het onderzoek naar erfelijke risicofactoren is dus niet gericht op het ontwikkelen van testen, maar wel op het beter begrijpen van de ziekte om ze vervolgens ook beter te kunnen behandelen. De vooruitgang van de voorbije 10 jaar in onze kennis van 200 erfelijke risicofactoren heeft daar inderdaad al voor gezorgd. Zo leren die risicofactoren ons dat het immuun- of afweersysteem heel belangrijk is in de ontwikkeling van MS. De risicofactoren zijn dan richtingaanwijzers voor welke spelers of cellen van het immuunsysteem precies cruciaal zijn. Nieuwe behandelingen kunnen dan ontwikkeld worden om die spelers van het immuunsysteem in toom te houden. De eerste voorbeelden van bestaande

behandelingen tonen al aan dat die werkwijze van genetische factoren als richtingaanwijzers voor doelwitten voor behandeling werkt. Dat biedt bijzonder perspectief voor toekomstige nieuwe behandelingen.

Prof. An Goris

Prof. Bénédicte Dubois

KU Leuven en UZ Leuven