

Oncogenen, tumorsuppressiegenen en de medische genetica van kanker

A. H. BOOTSMA, C. J. CORNELISSE EN A. DE KLEIN

Kanker is een ziekte waar de medische wetenschap tot nu toe slechts in algemene termen een antwoord op heeft. De meest gebruikte therapieën zijn gericht tegen snel delende weefsels in het algemeen en hebben daardoor veel bijwerkingen. Preventie en screening berusten vaak op prevalentiegegevens en zijn daardoor van beperkte waarde voor het individu.

Door de opkomst van de moleculaire genetica is in de laatste decennia veel kennis vergaard over het ontstaan van kanker en de factoren die daarbij betrokken zijn. De toepassing van deze kennis in de preventie, diagnostiek en therapie van kanker neemt daarbij toe, dankzij een goede samenwerking tussen artsen en onderzoekers. Zo is een nieuw vakgebied ontstaan dat de oncologische toepassing van de moleculair-genetische technieken beoogt: de medische genetica van kanker. In dit caput geven wij een overzicht van de herkomst en de inhoud van dit vakgebied.

KANKER IS EEN ZIEKTE VAN DE GENEN

Ziekte wordt veroorzaakt door een wisselwerking tussen genetische aanleg en factoren uit de omgeving. Dit geldt ook voor kanker. Enerzijds zijn er invloeden van buiten het lichaam die kanker kunnen veroorzaken, zoals ultraviolette (UV-)straling, chemische stoffen en virussen. Deze agentia hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat ze beschadigend werken op het DNA van cellen en daardoor mutaties kunnen veroorzaken. Anderzijds komt de invloed van aanleg naar voren in de wisselende gevoeligheid van mensen voor het krijgen van kanker. Bepaalde individuen of families hebben een grotere kans kanker te krijgen dan andere. Erfelijkheid speelt ook op cellulair niveau een rol: een tumor ontstaat uit een cel die tumoreigenschappen verwerft en deze via de genen in het DNA van de cel doorgeeft aan haar dochtercellen. De medisch geneticus plaatst het DNA centraal bij het ontstaan en bij de progressie van kanker en beschouwt net als de moleculair bioloog en Nobelprijswinnaar Bishop kanker als 'een ziekte van de genen'.

Een karakteristieke eigenschap van een tumorcel is ongereguleerde celgroei en -differentiatie, waardoor tumorvorming, invasieve groei en metastasering kunnen optreden. Een aantal bij kanker betrokken genen heeft een functie als regulator van celgroei en -differentiatie.

Boveri postuleerde al in 1929 het bestaan van twee verschillende regulerende mechanismen, die vertaald naar de huidige kennis berusten op twee typen genen.¹ Ten eerste genen die normaliter een celgroeistimulerend effect hebben en door verhoogde activiteit tot versnelde groei en (of) mindere differentiatie leiden, de oncogenen. Ten tweede genen die in normale cellen een remmend effect op de celgroei hebben en waarvan juist inactivering leidt tot versnelde groei of verstoring van het contact met omgevende cellen. Deze genen worden tumorsuppressiegenen genoemd. Wij bespreken deze twee typen achtereenvolgens.

ONCOGENEN

Rond 1980 zijn in een type retrovirussen, de acute RNA-tumorvirussen, de eerste oncogenen geïdentificeerd.² Retrovirussen zijn RNA-virussen die tumoren kunnen veroorzaken. Het genoom van deze virussen bevat 3 genen die nodig zijn voor de eigen vermenigvuldiging. Acute RNA-tumorvirussen onderscheiden zich doordat ze sneller dan de andere retrovirussen tumoren veroorzaken. Deze acute RNA-tumorvirussen blijken naast de 3 normaal aanwezige virale genen een extra gen te bevatten, dat de snelle tumorvorming veroorzaakt. Een voorbeeld hiervan is het *H-ras*-oncogen. Zeer belangrijk was de ontdekking dat dit soort genen ook een rol speelt in tumoren die niet door een virus veroorzaakt zijn. Dit werd duidelijk uit experimenten waarin DNA-fragmenten uit een humane blaascarcinoomcellijn werden ingebracht in gekweekte muizecellen. Enkele muizecellen verkregen daarbij tumoreigenschappen. Bij analyse van deze cellen bleek dat het ingebrachte DNA een gemuteerde versie bevatte van een gen (in dit geval het *H-ras*-gen) dat behoort tot de normale genenset van de mens. Dit veranderde cellulaire gen vertoonde daarnaast ook grote overeenkomst met het retrovirale *H-ras*-oncogen. De normale versie is betrokken bij de regulatie van de celgroei. Door veranderingen in dit gen, bijvoorbeeld door integratie in een virus of door mutaties als gevolg van UV-straling, krijgt het gen tumorgroei-bevorderende eigenschappen. Op grond hiervan wordt dit soort normale cellulaire genen 'proto-oncogenen' genoemd. Door activering veranderen deze in oncogenen.

De retrovirussen zijn klaarblijkelijk tijdens de evolutie in staat geweest (delen van) menselijke genen op te nemen. Opname van een groeiregulerend gen en activering daarvan als gevolg van de integratie in het virus-DNA, leverde een groeivoordeel voor deze virussen op, waardoor ze bleven bestaan.

Er zijn ongeveer 70 oncogenen geïsoleerd. Sommige daarvan zijn betrokken bij tumoren van de mens. Onderzoek van deze tumoren heeft laten zien dat oncogenen

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Inwendige Geneeskunde, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

A.H. Bootsma, assistent-geneeskundige.

Rijksuniversiteit, afd. Pathologie, Leiden.

Dr. C.J. Cornelisse, bioloog.

Erasmus Universiteit, afd. Celbiologie en Genetica, Rotterdam.

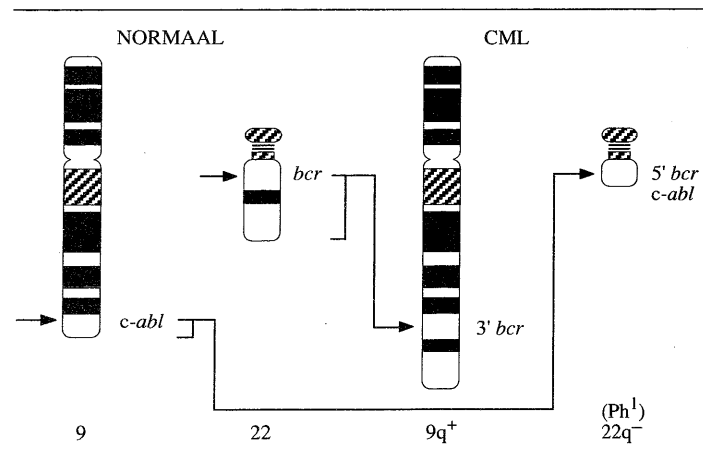
Dr. A. de Klein, moleculair bioloog.

Correspondentie-adres: A.H. Bootsma.

behalve door mutaties ook op andere wijze geactiveerd kunnen worden, bijvoorbeeld door amplificatie, deletie of translocatie van gedeelten van chromosomen. Sommige van deze veranderingen zijn specifiek voor een bepaald tumortype. Bij leukemieën en lymfomen zijn dit vaak chromosoomtranslocaties en bij solide tumoren deleties en amplificaties.

Een voorbeeld van een tumorspecifieke structurele chromosoomverandering vinden wij bij chronische myeloïde leukemie (CML). Deze aandoening wordt gekenmerkt door een klonale expansie van niet volledig uitgedifferentieerde myeloïde cellen. In de leukemische cellen van een CML-patiënt heeft een reciproke translocatie tussen chromosoom 9 en 22 (afgekort: t(9;22)) plaatsgevonden.³ Deze translocatie is schematisch weergegeven in figuur 1. Het breukpunt in chromosoom 9 ligt in het *abl*-oncogen. De plaats van de breuk in chromosoom 22 ligt in een beperkt gebied van een bepaald gen op chromosoom 22, dat daarom 'breakpoint cluster region' (*bcr*)-gen wordt genoemd. Door de translocatie verhuist een gedeelte van het *abl*-gen van chromosoom 9 naar het achtergebleven deel van het *bcr*-gen op chromosoom 22. Er ontstaat een *bcr/abl*-fusiegen, dat codeert voor een nieuw, groter *bcr/abl*-fusie-eiwit. Dit fusie-eiwit heeft in vitro oncogene activiteit en kan in muizen het aan CML verwante myeloproliferatief syndroom veroorzaken.⁴ Dit maakt het waarschijnlijk dat door de translocatie het *abl*-oncogen geactiveerd is en dat deze activering betrokken is bij het ontstaan van CML.

Amplificatie van een gen is een toename van het aantal kopieën van dat gen per cel. In een normale cel bevinden zich 2 kopieën van ieder gen. Als gevolg van genamplificatie kan dat oplopen van 3 tot vele honderden genkopieën. Deze genamplificatie is microscopisch zichtbaar als homogeen gekleurde gebieden op het chromosoom of



FIGUUR 1. Schematische weergave van de reciproke chromosomale translocatie (9;22) die in de leukemische cellen van patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) plaatsvindt tussen chromosoom 9 en chromosoom 22. Links de normale chromosomen (9, 22) en rechts de veranderde (9q⁺, 22q⁻). Het *c-abl*-oncogen verhuist door de translocatie van chromosoom 9 naar het *bcr*-gen op chromosoom 22. Op dit zogenaamde Philadelphia-chromosoom ontstaat een nieuw gen door combinatie van het getranslocerde gedeelte van het *abl*-oncogen en het achtergebleven gedeelte van het *bcr*-gen.

als kleine, haltvormige, chromosoomachtige structuren. Toen met moleculair-genetische technieken genamplificaties aangetoond konden worden, bleek dat ook hierbij oncogenen zijn betrokken en op deze wijze geactiveerd kunnen worden. Zo wordt in ongeveer 30% van de mammacarcinomen amplificatie van het *erbB-2* (*neu*)-oncogen gevonden. In neuroblastomen vindt N-*myc*-amplificatie plaats, echter alleen in graad III- en graad IV-tumoren.⁵ Daarom wordt aangenomen dat deze amplificatie een rol speelt bij de progressie van de tumor.

TUMORSUPPRESSIEGENEN

Tumorsuppressiegenen beschermen weefsels tegen tumorvorming. Alleen als beide genkopieën (allelen) van een tumorsuppressiegen geïnactiveerd zijn, kan een tumor ontstaan.⁶ Een goed voorbeeld van de wijze waarop tumorsuppressiegenen bijdragen aan de tumor-groei is het retinoblastoom, een tumor van embryonale retinacellen. Wanneer geen erfelijke factor in het spel is, heeft de patiënt meestal maar één tumor. Wanneer er wel sprake is van een erfelijk retinoblastoom, heeft de patiënt vaak meerdere tumoren, die zich bovendien op jongere leeftijd manifesteren. Knudson formuleerde in 1971 een statistisch model waarmee deze incidentieverschillen worden verklaard.⁷ Hij postuleerde dat een tumor alleen kan ontstaan als in een retinacel beide allelen van een tumorsuppressiegen door mutaties worden uitgeschakeld. Bij de erfelijke vorm wordt een gemuteerd allel geërfd van een van de ouders en is dat in de geslachts-cellen aanwezig. Alle lichaamscellen, ook die van de zich ontwikkelende retina, hebben daardoor 1 gemuteerd allel. Als in een retinacel ook het 2e allel gemuteerd wordt, kan een tumor ontstaan. In het geval van een sporadisch retinoblastoom zijn beide allelen intact en moeten dus 2 mutaties in dezelfde retinacel plaatsvinden. De kans hierop is uiteraard veel kleiner, vandaar dat hier ook meestal slechts één tumor wordt gevonden. De juistheid van het model van Knudson is na klonering van het retinoblastoomgen in 1987 met moleculair-genetische technieken bevestigd.

ONCOGENESE ALS MEERSTAPSPROCES

Wij hebben door middel van een aantal voorbeelden laten zien hoe oncogenen en tumorsuppressiegenen kunnen bijdragen aan tumorvorming. Andere voorbeelden hiervan worden gegeven in de tabel, waarin een aantal humane tumoren met de daarin gevonden genetische afwijkingen is opgenomen. Wij zien dat in een tumor vaak meerdere genetische veranderingen worden gevonden, zowel in oncogenen als in tumorsuppressiegenen. Het effect van 1 onco- of tumorsuppressiegen is kennelijk niet voldoende om een tumor te veroorzaken. Het is vooral de accumulatie van genetische veranderingen die uiteindelijk leidt tot het maligne karakter van de cellen. Een duidelijk voorbeeld hiervan is het coloncarcinoom. Zoals aangegeven in figuur 2 kan in de ontwikkeling van normale darmepitheelcel tot carcinoom een aantal adenoomstadia worden onderscheiden. Vogelstein et al. hebben aangetoond dat de overgang naar een volgend

Genetische veranderingen in een aantal humane tumoren*

tumor	oncogen	tumorsuppressiegen
coloncarcinoom	<i>K-ras</i>	<i>APC, MCC, DCC, p53</i>
mammacarcinoom	<i>erbB-2, myc, int-2</i>	<i>RB, p53, 17p, 11p, 3p</i>
longcarcinoom	<i>L-myc, N-myc, H-ras</i>	3p
neuroblastoom	<i>N-myc, N-ras</i>	1p
pancreascarcinoom	<i>H-ras, K-ras</i>	
retinoblastoom		<i>RB</i>
Wilms-tumor		<i>WT1, WT2</i>
neurofibromatose type 1		<i>NF-1</i>
neurofibromatose type 2		22q
meningeoom		22q
B-cel-leukemie/-lymfoom	<i>bcl-1, bcl-2, c-myc</i>	
T-cel-leukemie/-lymfoom	<i>tcl-1, tcl-2</i>	
chronische myeloïde leukemie	<i>abl</i>	9p

*De genen *abl*, *erbB-2*, *myc* en *ras* zijn cellulaire homologen van virale oncogenen; *bcl* en *tcl* zijn oncogenen die zijn gevonden ter plaatse van breukpunten van chromosomen in leukemische cellen; *int-2* is gelegen bij een retrovirale integratieplaats; *APC* (adenomateuze polyposis coli), *MCC* ('mutated in colorectal cancer'), *DCC* ('deleted in colorectal cancer'), *p53* (genoemd naar de grootte van het gecodeerde eiwit), *RB* (retinoblastoom-tumorsuppressiegen), *WT1* en *WT2* (tumorsuppressiegen bij Wilms-tumor) en *NF-1* (neurofibromatose type 1 tumorsuppressiegen) zijn gekloneerde tumorsuppressorgenen. Van de overige genen is de chromosomale lokalisatie aangegeven.

stadium steeds gepaard gaat met het verwerven van een nieuwe genetische verandering.⁸ Vaak wordt een vaste genetische verandering gezien bij de overgang naar een volgend stadium. Zo gaat de overgang van een adenoom met sterke atypie naar een carcinoom gepaard met mutaties in het *p53*-tumorsuppressiegen. Elk volgend stadium gaat dus gepaard met accumulatie van genetische veranderingen in de cel. Bij het coloncarcinoom betreft het achtereenvolgens deleties en mutaties van de genen: *APC*, *MCC*, *K-ras*, *DCC* en *p53*. Na metastasering worden ook verschillende andere genetische afwijkingen waargenomen.

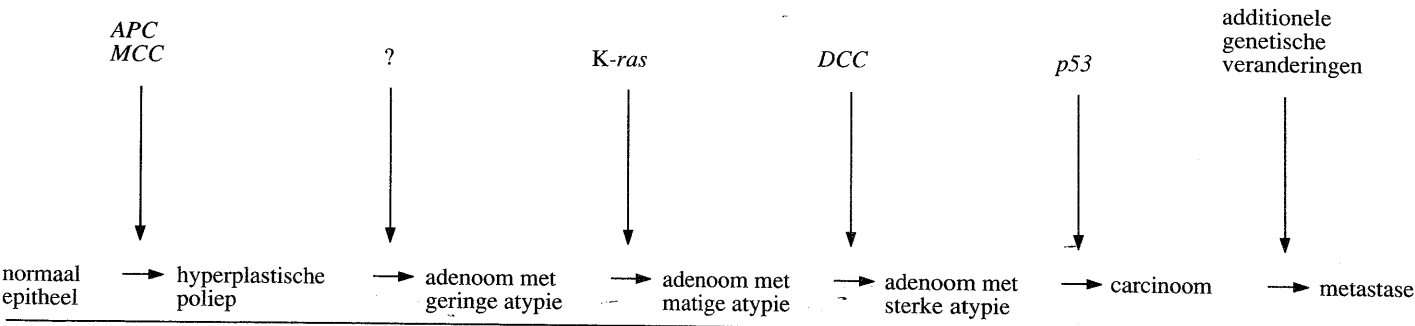
Het lijkt erop dat in het geval van coloncarcinoom bij iedere overgang een eigen genetische verandering hoort. Als dit inderdaad het geval is, kan dit gebruikt worden om coloncarcinomen te classificeren op basis van de genetische veranderingen in de tumor.

NORMALE FUNCTIE VAN ONCOGENEN EN TUMORSUPPRESSIEGENEN

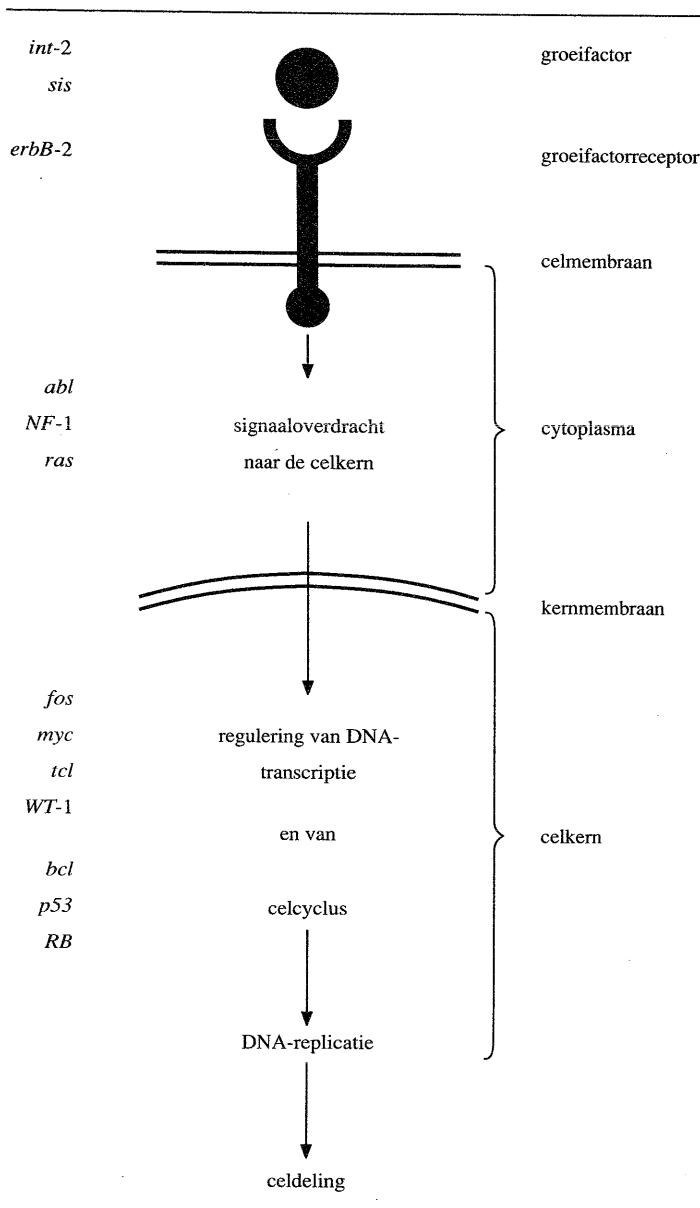
Nieuwe therapieën en diagnostische methoden komen vaak voort uit een gedetailleerd inzicht in de (patho)fysiologie. Willen wij de kennis van tumorsuppressiegenen en oncogenen klinische toepassing geven, dan zullen wij eerst moeten weten wat de functie van deze genen in normale cellen is en op welke wijze ze betrokken zijn bij het ontstaan van tumoren.

De groei en de differentiatie van lichaamscellen worden gereguleerd door signalen van buiten de cel. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat de producten van oncogenen en tumorsuppressiegenen een functie hebben in de regulatie van de celgroei en de celdifferentiatie. In figuur 3 is dit regelsysteem schematisch weergegeven en is van een aantal oncogenen en tumorsuppressiegenen aangegeven waar het genproduct gelokaliseerd is. Bij alle fasen van de celgroei regulatie en -differentiatie zijn deze genproducten betrokken: als groeifactoren, groeifactorreceptoren, boodschappermoleculen, transcriptiefactoren of als celcyclus-regulerende eiwitten.⁹ Het door het *sis*-oncogen gecodeerde product is een onderdeel van de 'platelet derived growthfactor' (PDGF), die met name endotheelcellen tot groei aanzet. Het oncogen *int-2* bevat de code voor een eiwit met sterke gelijkenis met de fibroblastengroeifactor (FGF). Het *erbB-2*-oncogenproduct is de receptor voor een nog onbekende groeifactor. Het oncogen *abl*, het tumorsuppressiegen *NF-1* en de *ras*-genen zijn betrokken bij de signaaloverdracht van de receptor op de celmembraan, naar de celkern. In de celkern hebben de *myc*-, *fos*-, *tcl*- en *WT-1*-eiwitten een functie bij de DNA-transcriptie. De *RB*-, *p53*- en *bcl*-eiwitten hebben een functie bij de regulatie van de celcyclus.

Het is goed voor te stellen dat overproductie of toegenomen activiteit van een groeifactor, zoals de door *sis* gecodeerde PDGF, tumorgroei kan bevorderen. Dit geldt ook voor het *erbB-2*-oncogen. Daarbij kan door genamplificatie het aantal groeifactorreceptoren sterk toenemen, met als gevolg een grotere stimulering van de celgroei door de (mogelijk nog onbekende) groeifactor. Amplificatie van genen van transcriptiefactoren zoals *myc* en *fos* kan tot overexpressie van deze groeistimulerende eiwitten leiden zonder dat er signalen van buitenaf komen. Verlies van het retinoblastoom-eiwit leidt door ontregeling van de celcyclus ook tot ongereguleerde



FIGUUR 2. Model voor de carcinogenese bij een coloncarcinoom met de betrokkenheid van de verschillende oncogenen en tumorsuppressiegenen bij de overgang naar een volgende fase in het ontstaan van de tumor (naar Vogelstein).⁸



FIGUUR 3. Functie van oncogenen en tumorsuppressiegenen (links aangegeven) in de regulatie van de celgroei.

groei. Het door het suppressiegen *DCC* gecodeerde eiwit is een celadhesiemolecuul. Mutatie of verlies hiervan verstoort de relatie tussen de cellen onderling.

Met deze kennis van de fysiologie en de pathologie kan gezocht worden naar nieuwe aangrijpingspunten voor therapie. Remming van een overactief signaalsysteem of suppletie van produkten van tumorsuppressiegenen behoort theoretisch tot de mogelijkheden. Daarnaast kunnen door tumorcellen geproduceerde eiwitten met een veranderde structuur gebruikt worden als aangrijpingspunt voor immuuntherapie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van specifiek tegen tumorcellen gerichte antilichamen, die al of niet gekoppeld zijn aan een chemotherapeuticum. Het moge duidelijk zijn dat de toepasbaarheid wordt gecompliceerd doordat in tumorcellen vaak meerdere genen beschadigd zijn, die gezamenlijk het instabiele regelsysteem vormen dat tot tumorgroei heeft geleid.

MEDISCHE GENETICA VAN KANKER

De medische genetica van kanker is een nieuw vakgebied dat de toepassing van de genetische aspecten van kanker omvat. Wij geven een aantal voorbeelden.

In de diagnostiek wordt gebruik gemaakt van tumor-specifieke veranderingen in oncogenen. Bij CML bijvoorbeeld wordt het nieuwe *bcr/abl*-oncogen gebruikt ter differentiatie van andere leukemieën, maar ook voor het vaststellen van het effect van therapie, het succes van beenmergtransplantatie en de vroege diagnostiek van een relaps. Met moleculair-genetische technieken kan een 10 tot 100 maal zo grote gevoeligheid bereikt worden als met de gevoeligste immunologische technieken.¹⁰

In 90% van de pancreascarcinomen komen *ras*-mutaties voor, maar niet in andere tumoren van het pancreas. Het aantonen van deze mutaties kan gebruikt worden om deze tumoren te onderscheiden van pancreatitis, galgangcarcinomen en de overige pancreastumoren waarin *ras*-mutaties niet vóórkomen. Met behulp van de gebruikelijke lichtmicroscopische technieken is dit onderscheid doorgaans moeilijk te maken.

Bij verscheidene vormen van kanker wordt een statistisch verband gelegd tussen oncogenamplificatie in de tumor en het beloop van de ziekte. Bij het mammacarcinoom is amplificatie van het *erbB-2*-oncogen gecorreleerd met een kortere respons op endocriene therapie en een goed effect van chemotherapie.¹¹ *N-myc*- en *L-myc*-amplificatie correleren sterk met een ongunstige prognose bij een kleincellig longcarcinoom.¹² Dergelijke waarnemingen kunnen consequenties hebben voor de therapie en de classificatie van deze tumoren.

Genetische advisering van families waarin een vorm van kanker veelvuldig vóórkomt, is een moeilijk probleem. Identificatie van de betrokken tumorsuppressiegenen betekent echter een grote vooruitgang.¹³ Technieken die met succes gebruikt worden bij bijvoorbeeld dragerschapanalyse bij hemofilie worden hierdoor ook toepasbaar in de oncologie. Het wordt daardoor mogelijk vast te stellen of er in een familie erfelijke aanleg tot het krijgen van kanker bestaat. En ook wordt het mogelijk vast te stellen welke familieleden drager zijn van een gemuteerd allel van een betrokken tumorsuppressiegen en daardoor kans hebben op het krijgen van de ziekte. Belastende preventieve maatregelen zoals frequente coloscopie of mammografie kunnen dan beperkt worden tot degenen die drager zijn en dus baat hebben bij preventie.

CONCLUSIE

De inbreng van de medische genetica van kanker breidt zich momenteel uit over alle terreinen van de oncologie, te weten: tumordiagnostiek, de keuze en de evaluatie van therapie, de ontwikkeling van nieuwe specifieke therapieën, en genetische advisering. De verwachting lijkt gerechtvaardigd dat deze inbreng in de nabije toekomst sterk zal toenemen.

LITERATUUR

- Boveri T. The origin of malignant tumors. Baltimore: Williams & Wilkins, 1929: 26-7.
- Varmus HE. The molecular genetics of cellular oncogenes. *Annu Rev Genet* 1984; 18: 553-612.

- ³ Klein A de, Geurts van Kessel A, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982; 300: 765-7.
- ⁴ Daley GQ, Eten RA van, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bc_r/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824-30.
- ⁵ Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 1984; 224: 1121-4.
- ⁶ Marshall CJ. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991; 64: 313-26.
- ⁷ Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-3.
- ⁸ Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-32.

- ⁹ Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, et al. Oncogenes and signal transduction. *Cell* 1991; 64: 281-302.
- ¹⁰ Plas D van der, Grosveld G, Hagemeyer A. Oncogenes and cancer monitoring. *Pure & Appl Chem* 1991; 63: 1105-10.
- ¹¹ Klijn JMG. Clinical breast cancer, new developments. In: Abstracts fourth international congress on hormones and cancer. Amsterdam, 1991: 308.
- ¹² Field JK, Spandidos DA. The role of ras and myc oncogenes in human solid tumors and their relevance in diagnosis and prognosis. *Anticancer Res* 1990; 10: 1-22.
- ¹³ Vasen HFA, Müller HJ. DNA-onderzoek in families met erfelijke vormen van kanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 136: 1620-3.

Aanvaard op 3 februari 1992

De endothelinen

W. HART EN H. CH. HART

In 1988 werd door Yanagisawa et al. een peptide geïsoleerd uit de supernatant van een kweek van endotheelcellen, afkomstig van de aorta van het varken. Dit eiwit, bestaande uit 21 aminozuren, bleek een sterk vaatvernauwende werking te hebben; het werd door hen endotheline (ET) genoemd.¹ In de volgende jaren bleken de endothelinen van grote betekenis te zijn op verschillende terreinen van de geneeskunde.

SAMENSTELLING, WERKING EN METABOLISME

Er is een familie van 3 structureel nauw aan elkaar verwante peptiden: endotheline-1 (ET-1), endotheline-2 (ET-2) en endotheline-3 (ET-3). De 3 endothelinen zijn de krachtigste vaatvernauwende peptiden die tot op heden bekend zijn. Ze behoren niet tot de bekende eiwitfamilies en bezitten een aminozuurvolgorde waarin onder andere 4 cystinemoleculen zijn opgenomen die onderling zijn verbonden door 2 disulfidebruggen.

In 1989 zijn door Inoue et al. in het menselijk genoom 3 verschillende genen aangetoond die coderen voor ET, waarbij het gen voor ET-1 naar alle waarschijnlijkheid gelokaliseerd is op chromosoom 6.² Endotheline wordt gevormd uit een prepro-endotheline, bestaande uit 212 aminozuren, dat gecodeerd wordt door een prepro-endothelineboodschapper-RNA.³ Door afsplitsing van eindstandige gedeelten van het molecuul wordt een peptide gevormd dat bij de mens uit 38 aminozuren bestaat. Dit peptide wordt 'big endotheline' genoemd. Door verdere splitsing, onder invloed van proteïnasen, ontstaan uiteindelijk de endothelinen, die elk bestaan uit

21 aminozuren, maar onderling iets verschillen wat betreft de volgorde van de aminozuren.

De buitengewoon krachtige vaatvernauwende werking van ET wordt zowel in arteriën en venen als in lymfevaten gezien. Aanvankelijk meende men dat de werking van ET berust op een directe stimulatie van calcium-ionenkanalen.¹ Dit is waarschijnlijk onjuist: er bestaan duidelijke verschillen tussen de calciumkanalen en de receptoren voor de endothelinen.^{4,5}

Een krachtig werkende stof als ET vereist een nauwkeurige regulatie van aanmaak en afbraak. Aangezien de 3 endothelinen vrij in de bloedbaan circuleren, lijkt onder fysiologische omstandigheden een basale secretie van de peptiden aannemelijk. De concentratie van de endothelinen in het bloed is echter lager dan de concentratie die nodig is om een vasoconstrictie te veroorzaken. Waarschijnlijk is de lokale concentratie in de vaatwand de belangrijkste factor voor vaatcontracties.

Een toename van de synthese van ET-1 vindt plaats onder invloed van een aantal factoren, waaronder trombine, interleukine, adrenaline, angiotensine II en hypoxie.^{1,6} Er blijkt een aanzienlijke tijd te verlopen tussen de stimulatie en het vrijkomen van ET-1. Cyclische rek van de endotheelcellen en toename van de stroomsnelheid in het kweekmedium doen de secretie van ET-1 uit het kweekmedium toenemen.^{7,8}

De afbraak van de endothelinen vindt onder meer plaats onder invloed van neutrale endopeptidasen (het enkefalinase) en proteïnasen.^{9,10} Daarnaast speelt de passage door de longcirculatie een belangrijke rol bij de afbraak van ET.¹¹ Tot op heden is niet aangetoond dat ET ergens in het lichaam wordt opgeslagen. Dit betekent dat naar alle waarschijnlijkheid de secretie van endotheline afhankelijk is van directe vorming ter plaatse en niet van uitscheiding uit opslagplaatsen.

Sinds de ontdekking van de endothelinen zijn honderden publikaties aan deze fascinerende stoffen gewijd. Meestal betreffen deze publikaties ET-1; van ET-2 weet

Reinier de Graaf Gasthuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Reinier de Graafweg 3, 2625 AD Delft.

Dr. W. Hart, internist.

Algemeen Christelijk Ziekenhuis Eemland, locatie De Lichtenberg, afd. Inwendige Geneeskunde, Amersfoort...

Dr. H. Ch. Hart, internist.

Correspondentie-adres: dr. W. Hart.