

Van gen naar ziekte; presenilinen en de ziekte van Alzheimer

R.A.C.ROOS EN M.CRUTS

DE ZIEKTE

De ziekte van Alzheimer is de frequentste oorzaak van dementie in de westerse samenleving en wordt gekenmerkt door een progressief verlies van de hogere cerebrale functies bij een intact bewustzijn. Geheugenverlies en inprentingsstoornissen lijken aanvankelijk op de voorgrond te staan. Daarbij treden stoornissen op in taalbegrip en taalgebruik. Verworven vaardigheden in handelen, het vermogen tot plannen, organiseren en abstraheren gaan verloren. Traagheid en afname van initiatief, verlies aan energie en depressie komen regelmatig voor. Daarnaast treden altijd motorische symptomen op, waarvan spierstijfheid en rigiditeit de belangrijkste zijn.

Neuropathologisch wordt de ziekte gekenmerkt door intracellulaire neurofibrillaire klusjes die hypergefosforyleerde vormen van het proteïne tau bevatten en door extracellulaire amyloïdeplaques. Amyloïdeplaques zijn voornamelijk opgebouwd uit het β -amyloïdepeptide (β A), dat door proteolyse uit het β A-precursorproteïne (APP) gekleefd wordt. Afhankelijk van de plaats van proteolyse kunnen de resulterende β A-peptiden verschillen: de belangrijkste fragmenten zijn 40 (β A₄₀) of 42 (β A₄₂) aminozuren lang. β A₄₂ is meer hydrofoob en aangenomen wordt dat dit veel sneller aggregereert in plaques en een potentieel neurotoxische werking heeft.

Epidemiologische onderzoeken en tweelingonderzoeken hebben een duidelijke genetische component bij de ziekte van Alzheimer aangetoond. Meestal is de overervingwijze complex en is een samenwerking van meerdere genetische factoren en omgevingsfactoren de oorzaak. Er zijn ook verschillende families beschreven met een autosomaal dominante overerving waarbij een monogene component aan de basis van de ziekte ligt. Deze monogene vormen van de ziekte van Alzheimer zijn zeldzaam (< 2%).

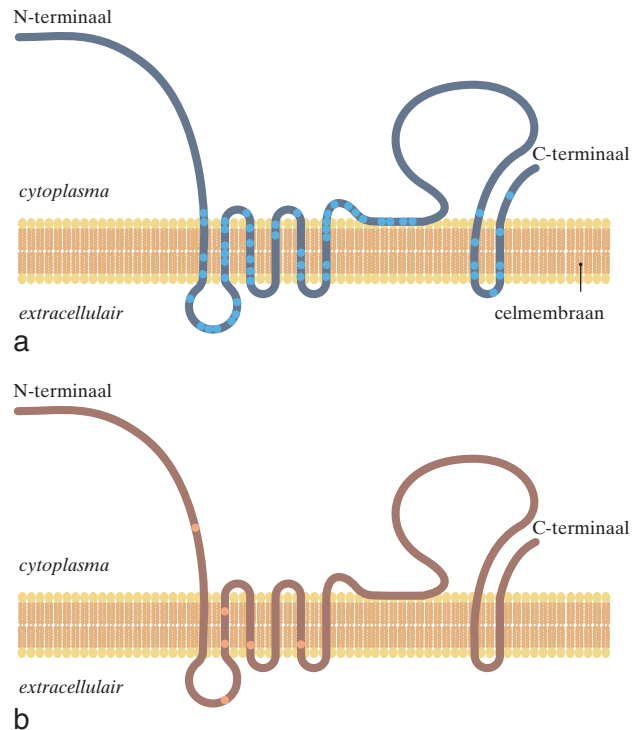
DE GENEN

In 1992 werd genetische koppeling gevonden met markers op chromosoom 14 in autosomaal dominante families met de ziekte van Alzheimer en een vroege aanvangsleeftijd. In 1995 werd het preseniline-1-gen (*PS1*) uit dit gebied geïsoleerd.¹ Door homologie werd snel daarna het preseniline-2-gen (*PS2*) gevonden en geloka-

liseerd in een gebied op chromosoom 1 dat genetische koppeling vertoonde met andere families met de ziekte van Alzheimer.² Beide genen bestaan uit 10 coderende exonen. Transcripten worden in elk weefsel waargenomen, met inbegrip van de hersenen. Mutaties die de ziekte van Alzheimer veroorzaken, werden gevonden in beide genen. Inmiddels zijn meer dan 70 verschillende mutaties in *PS1* en 6 in *PS2* beschreven (Alzheimer Disease Mutation Database; <http://molgen-www.uia.ac.be/ADMutations>). Ze komen verspreid over het hele gen voor, zijn bijna altijd van het 'missense'-type en leiden tot een aminozuursubstitutie in het eiwit (figuur 1).

DE EIWITTEN

De *PS1*- en *PS2*-genen coderen voor een nieuwe familie van integrale membraanproteïnen met 8 membraanoverspannende domeinen. De *PS1*- en *PS2*-proteïnen hebben een moleculair gewicht van ongeveer 45 kD en zijn voor 67% identiek aan elkaar. Ze worden in een N-terminaal (28 kD) en een C-terminaal fragment (18 kD) gekleefd, die in een 1:1-verhouding deel uitmaken van een groter eiwitcomplex.



FIGUUR 1. Structuur van en mutaties in de presenilinenegenen *PS1* (a) en *PS2* (b). De mutaties zijn als balletjes weergegeven.

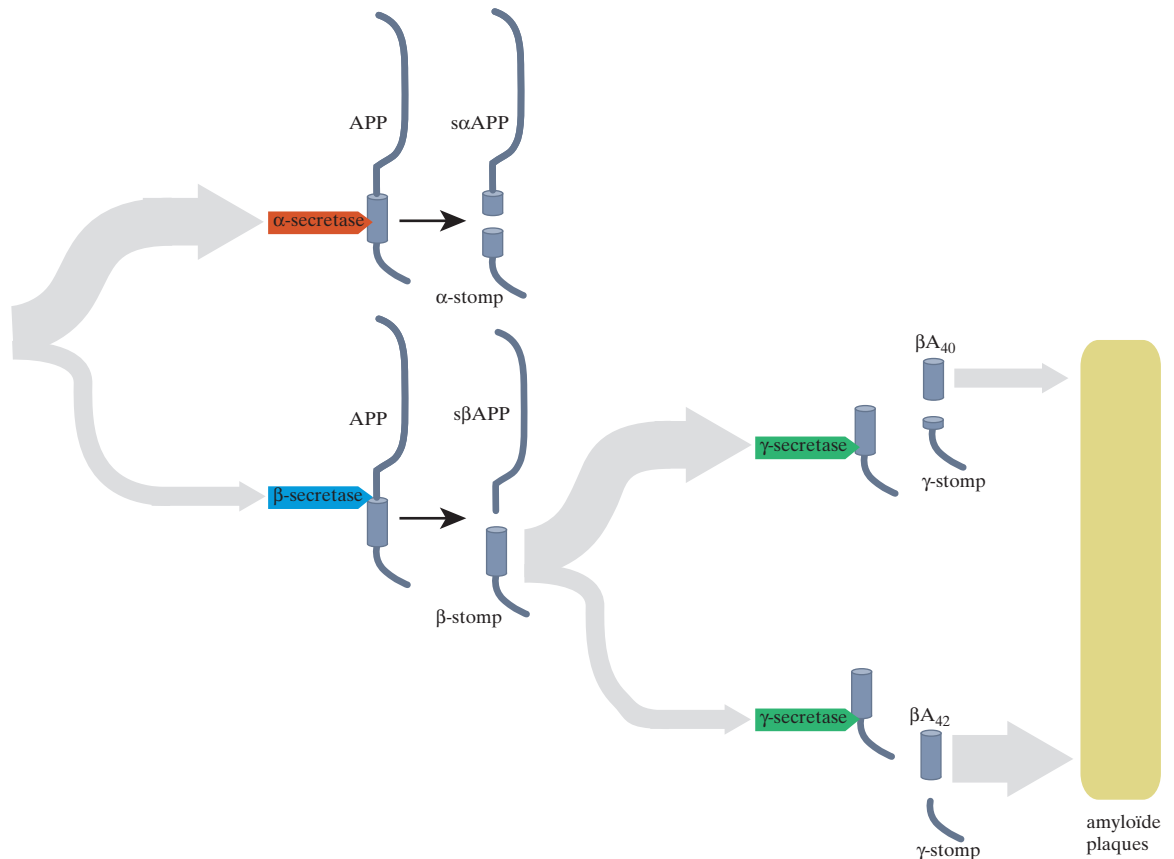
Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Neurologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Prof.dr.R.A.C.Roos, neuroloog.

Universiteit Antwerpen, Departement Moleculaire Genetica, Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie, Antwerpen.

Dr.M.Cruts, moleculair geneticus.

Correspondentieadres: prof.dr.R.A.C.Roos (r.a.c.roos.neurology@lumc.nl).



FIGUUR 2. Rol van γ -secretase in het metabolisme van βA -precursorproteïne (APP). APP wordt voornamelijk gekleefd door een nog ongekend α -secretase, hetgeen de vorming van het β -amyloïdpeptide (βA) verhindert. Een fractie van APP-moleculen wordt door het β -secretase gekleefd. Deze fragmenten worden vervolgens door het γ -secretase gekleefd, waarbij de grootste fractie resulteert in βA_{40} , een kleine fractie in het meer hydrofobe en neurotoxische βA_{42} . Door een verstoring van dit evenwicht, onder andere ter hoogte van de γ -secretasekleving, kan meer βA_{42} gevormd worden, wat sneller leidt tot vorming van seniele amyloïdeplaques bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

DE CEL

De preseniline-eiwitten worden voornamelijk in de membraan van het endoplasmatisch reticulum en het Golgi-apparaat waargenomen. De precieze rol van de eiwitten is onbekend. Er zijn aanwijzingen dat PS1 en PS2 een grote overlap in functie vertonen. Gemuteerde PS1- en PS2-eiwitten hebben invloed op het metabolisme van het APP door stimulatie van de productie van het meer fibrillen vormende en potentieel neurotoxische βA_{42} . Recentelijk zijn er aanwijzingen dat PS-proteïnen van belang zijn voor de γ -secretaseactiviteit die APP klieft aan het C-terminale uiteinde van βA (figuur 2). Het is echter nog onduidelijk of de PS-proteïnen γ -secretasen zijn dan wel cofactoren daarvan.³

DE POPULATIE

Autosomaal dominante vormen van de ziekte van Alzheimer komen voor bij alle etnische groepen in West-Europa, Verenigde Staten en Japan. In Zuid-Amerika, Afrika en Azië is deze vorm van de ziekte van Alzheimer slecht gedocumenteerd.

Bij 20 tot 50% van de patiënten met de autosomaal dominante ziekte van Alzheimer zijn mutaties gevonden in *PS1*.^{4,6} Bij patiënten met een *PS1*-genmutatie wordt de ziekte gekenmerkt door een extreem vroege aanvangsleeftijd – meestal in het derde of vierde decennium – en een snel progressief verloop. Myoklonieën, epilepsie en taalproblemen staan op de voorgrond.

PS2-mutaties zijn veel minder frequent; ze zijn in minder dan 1% van de gevallen de oorzaak van autosomaal dominante vormen van de ziekte van Alzheimer.^{4,7} Het klinisch beeld bij een *PS2*-mutatie is minder duidelijk dan bij *PS1*-mutaties en heeft een veel grotere spreiding van de beginleeftijd, die meestal tussen de 40 en 75 jaar ligt. De ziekteduur verschilt niet veel van die van de sporadische niet-erfelijke vorm van de ziekte van Alzheimer en bedraagt meestal 7 tot 10 jaar, met een uitloop tot 20 jaar. De autosomaal dominante vormen maken minder dan 5% uit van het totaal van alle patiënten met de ziekte van Alzheimer. De *PS*-mutaties komen slechts bij ten hoogste 50% van patiënten met autosominale dominante vorm voor.

DIAGNOSTIEK

Mutaties in *PS1* en *PS2* zijn een zeldzame oorzaak van de ziekte van Alzheimer. In tegenstelling tot genetische risicofactoren is de aanwezigheid van *PS*-mutaties wel voldoende om de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen. Screenen voor mutaties in *PS1* en *PS2* kan bijgevolg toegepast worden voor presymptomatische diagnostiek bij risicopersonen in families met een bewezen mutatie en een vroege aanvangsleeftijd. Belangrijk hierbij is dat in *PS1* een neutrale missensemutatie werd gevonden (Glu318Gly) die ook bij onaangetaste individuen voorkomt en bijgevolg niet leidt tot de ziekte van Alzheimer.⁸

Tenslotte zijn er ook bij patiënten met de ziekte van Alzheimer mutaties in het *APP* gevonden en verder bestaan er autosomaal dominante families waarin noch *PS*-mutaties, noch *APP*-mutaties werden gevonden. Dit wijst erop dat er nog andere, voorlopig ongekende genen bestaan die de ziekte van Alzheimer kunnen veroorzaken.

ABSTRACT

From gene to disease; presenilins and Alzheimer's disease. – A very small percentage (less than 5%) of all cases of Alzheimer's disease are autosomal dominant inherited and caused by a mutation in the presenilin protein (PS). The mutations are found on chromosome 14 (*PS1*) and chromosome 1 (*PS2*). Although

the exact function of presenilin is still unknown, it seems to function as γ -secretase or as a cofactor for it. This upsets the metabolic balance around the β -amyloid precursor protein, which leads to the formation of senile amyloid plaques.

LITERATUUR

- 1 Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375:754-60.
- 2 Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-7.
- 3 Strooper B de. Alzheimer's disease. Closing in on gamma-secretase [news]. *Nature* 2000;405:627, 629.
- 4 Cruts M, Duijn CM van, Backhovens H, Broeck M van den, Wehnert A, Serneels S, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:43-51.
- 5 Campion D, Flaman JM, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Martin C, et al. Mutations of the presenilin 1 gene in families with early-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:2373-7.
- 6 Hutton M, Busfield F, Wrang M, Crook R, Perez-Tur J, Clark RF, et al. Complete analysis of the presenilin 1 gene in early onset Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1996;7:801-5.
- 7 Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA, et al. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet* 1996;5:985-8.
- 8 Dermaut B, Cruts M, Slioter AJ, Gestel S van, Jonghe C de, Vanderstichele H, et al. The Glu318Gly substitution in presenilin 1 is not causally related to Alzheimer disease [letter]. *Am J Hum Genet* 1999;64:290-2.

Aanvaard op 23 februari 2001

Oorspronkelijke stukken

12 jaar triage en trombolytische behandeling vóór ziekenhuisopname bij hartinfarctpatiënten in de regio Rotterdam: uitstekende korte- en langetermijnresultaten

E. BOERSMA, A.C.P. MAAS, J.A.M. HARTMAN, B. ILMER, J. VOS EN M.L. SIMOONS

Het belang van snelle reperfusie bij patiënten met een zich ontwikkelend hartinfarct kan niet genoeg worden benadrukt. Een snel herstel van de bloedstroom door het afgesloten kransvat kan namelijk uitgebreide hartspier necrose voorkomen. Hierdoor zal de linkerkamerfunctie gedeeltelijk behouden blijven, hetgeen niet alleen de overlevingskans in de acute fase aanzienlijk vergroot,

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Thoraxcentrum, afd. Cardiologie, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Dr.ir.E.Boersma, klinisch epidemioloog; dr.J.Vos, interventiecardioloog; prof.dr.M.L.Simoons, cardioloog.

Ziekenhuis De Weezenlanden, afd. Cardiologie, Zwolle.

A.C.P.Maas, assistent-geneeskundige in opleiding.

GGD Rotterdam.

J.A.M.Hartman, hoofd ambulancedienst.

Havenziekenhuis, afd. Cardiologie, Rotterdam.

B. Ilmer, cardioloog.

Correspondentieadres: dr.ir.E.Boersma, epidemioloog (boersma@thch.azr.nl).

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

maar ook de langetermijnprognose gunstig beïnvloedt. Reperfusie therapie is dan ook het effectiefst in de periode waarin het infarcteringsproces in volle gang is: binnen 1-2 h na het ontstaan van de occlusie. Door reperfusie binnen het eerste 'gouden' uur kan een sterftereductie van 50% worden gerealiseerd, hetgeen neerkomt op 50-60 geredde levens per 1000 behandelingen.¹ Ter vergelijking: behandeling rond 3 h na het ontstaan van de klachten leidt tot 25-30 geredde levens per 1000 behandelingen.

Voor patiënten met een zich ontwikkelend hartinfarct is het dan ook van levensbelang om de behandelingsvertraging tot een minimum te beperken. Eén van de manieren om dit te realiseren, is het starten van trom-