

patible with adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Two of them, men aged 42 and 28, were seen with their hyperactive children in the outpatient department; they appeared to drink huge amounts of coffee, smoked heavily or used cannabis to facilitate sleep. The other two patients, a man aged 25 and a woman aged 35, were initially not diagnosed with ADHD; they had noticed that dopaminergic drugs like cocaine and an amphetamine-containing medication taken to lose weight made their behaviour much more 'normal', although the man was addicted. All experienced relief of their chaotic mental activity when they were treated with methylphenidate. Smoking and addiction due to undiagnosed ADHD may lead to 'automutilation'. Early recognition and awareness of the symptoms of ADHD is important; the clinical interview should also cover items like automedication and other ADHD symptoms in the family.

LITERATUUR

- 1 Weisfelt M, Schrier AC, Leeuw MC de. Druk gedrag bij volwassenen; mogelijk aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD). *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1481-4.
- 2 Buitelaar JK, Kooij JJS. Aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD); achtergronden, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1716-23.
- 3 Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:65-99.
- 4 Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzius AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607-16.
- 5 Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003;362:1699-707.

- 6 Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2002;5:169-74.
- 7 Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999;51:83-133.
- 8 Schonewille WJ. Chronische dagelijkse hoofdpijn door overmatig cafeïnegebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1861-3.
- 9 Huestis RD, Arnold RE, Smeltzer DJ. Caffeine versus methylphenidate and d-amphetamine in minimal brain dysfunction: a double-blind comparison. *Am J Psychiatry* 1975;132:868-70.
- 10 Dalby TJ. Will population decreases in caffeine consumption unveil attention deficit disorders in adults? *Med Hypotheses* 1985;18:163-7.
- 11 Pomerleau CS, Downey KK, Snedecor SM, Mehringer AM, Marks JL, Pomerleau OF. Smoking patterns and abstinence effects in smokers with no ADHD, childhood ADHD, and adult ADHD symptomatology. *Addict Behav* 2003;28:1149-57.
- 12 Lissoni P, Resentini M, Mauri R, Esposti D, Esposti G, Rossi D, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on melatonin secretion in man. *Horm Metab Res* 1986;18:77-8.
- 13 Smits MG, Stel HF van, Heijden K van der, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286-93.
- 14 Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry* 2000;61:244-51.
- 15 Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286-94.

Aanvaard op 7 juli 2004

Commentaren

Nobelprijs Fysiologie of Geneeskunde 2004 voor de ontdekking van geurreceptoren en de organisatie van het reuksysteem

J.P.H. BURBACH

De Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde is dit jaar, precies honderd jaar na de Nobelprijs voor Ivan Pavlov, weer terechtgekomen bij de fysiologie, in het bijzonder de neurowetenschappen. De prijs is toegekend aan de ontdekkers van de geurreceptoren en de organisatie van het reuksysteem.

De prijswinnaars, Richard Axel (58 jaar) en Linda B. Buck (57 jaar), hebben gezamenlijk als respectievelijk hoogleraar en post-doc aan de Columbia University, New York (VS), de basis gelegd voor deze toekenning met de ontdekking van geurreceptoren in 1991.¹ Ver-

volgens hebben zij ieder afzonderlijk hun wetenschappelijke pad vervolgd: Buck eerst aan de Harvard University, Boston, en tegenwoordig het in Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle. Hun beider onderzoek heeft zich niet beperkt tot de moleculaire identificatie van de geurreceptoren, maar betreft ook de mechanismen waarmee de diversiteit aan geuren waargenomen wordt en wordt vastgelegd in het geheugen.

De reukzin was met de smaakzin het laatste zintuig waarvan wij de aard en het mechanisme nog niet kenden, terwijl de functionele eigenschappen en de fysiologische betekenis ons ieder uit eigen ervaring bekend zijn. De reukzin of het olfactorische systeem kenmerkt zich door een groot discriminatievermogen. Mensen zijn bijvoorbeeld in staat wijn van verschillende oogsten van één bepaald chateau te onderscheiden. Veel dieren her-

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, afd. Farmacologie en Anatomie, Universiteitsweg 110, 3584 CG Utrecht.
Hr.prof.dr.J.P.H.Burbach, moleculair neurobioloog
(j.p.h.burbach@med.uu.nl).

kennen elkaar aan de geur. Ook van de gevoeligheid van de reukzin zijn er fenomenale voorbeelden in de natuur. Een solitair levend hert bemerkt de receptieve hinde over vele kilometers afstand. Bovendien laat geur een specifieke herinnering en associatie achter. Hierdoor krijgt een specifieke geur betekenis, bijvoorbeeld gevaar, zoals de geur van rook of bedorven eten. Al deze eigenschappen maken de fysiologische functie van de reukzin veelzijdig en tot een essentieel onderdeel van vele fysiologische mechanismen, die terug te vinden zijn bij onder meer de voortplanting, het sociale gedrag en het eetgedrag in al hun facetten.

EEN VEELHEID AAN GENEN VOOR GEURRECEPTOREN
De oorspronkelijke ontdekking van Axel en Buck betreft de identificatie van meer dan 1000 verwante genen die coderen voor geurreceptoren en tot expressie komen in het reukepitheel van de rat.¹ Ook toonden zij aan dat iedere individuele receptor slechts door één of enkele geurstoffen geactiveerd kan worden en geringe overlap in specificiteit met andere geurreceptoren heeft. Prikkeling van het reukepitheel door één geurstof leidt zo tot een beperkt, maar specifiek activatiepatroon van geurreceptoren. Zo heeft iedere geurstof een unieke combinatorische code.² Op deze manier kunnen meer dan 10.000 verschillende geuren onderscheiden, herkend, onthouden en geïnterpreteerd worden.

Dit was een verrassend resultaat en het betekende een nieuw sensorisch mechanisme, dat verschilde van het bekendste sensorische systeem, het visuele systeem. Het visuele systeem onderscheidt een groot palet aan kleuren met behulp van slechts drie receptoren. Dit zijn de rhodopsinen, die gevoelig zijn voor respectievelijk groen, rood of blauw licht.

Toch bestaat er een overeenkomst tussen beide systemen, namelijk in de moleculaire structuur van de receptoren. Net als de rhodopsinen behoren geurreceptoren tot de superfamilie van GTP-ase-eiwit-gekoppelde receptoren (GPCR's). Deze receptoren liggen in het membraan van de cel, binden extracellulaire stoffen en vertalen deze binding naar activatie van intracellulaire enzymactiviteit via het GTP-ase-eiwit. Tot de superfamilie van GPCR's, waarvoor ongeveer 5% van al onze genen codeert, behoren ook receptoren voor peptidehormonen, neurotransmitters en andere signaalmoleculen. De groep van ruim 1000 verwante genen voor geurreceptoren is te verdelen in subgroepen; deze coderen voor geurreceptoren die verwante geurstoffen herkennen.^{3 4}

Het feit dat de mens minder op het reukvermogen vaart dan dieren als de muis, is terug te vinden in het genoom. De mens heeft ongeveer 350 functionele genen voor geurreceptoren en bijna evenveel inactieve 'pseudo-genen', waarvan men denkt dat zij door mutaties en genomveranderingen hun vermogen een functioneel eiwit te coderen hebben verloren. Alle menselijke genen zijn in het genoom van de muis terug te vinden. De muis heeft echter ruim 900 functionele genen voor geurreceptoren en meer en grotere subfamilies dan de mens. Deze genoomeigenschappen maken het begrijpelijk dat, hoewel de mens en de muis veel dezelfde geurstoffen

kunnen ruiken, de muis superieur is in de gevoeligheid voor en in het onderscheiden van stoffen.

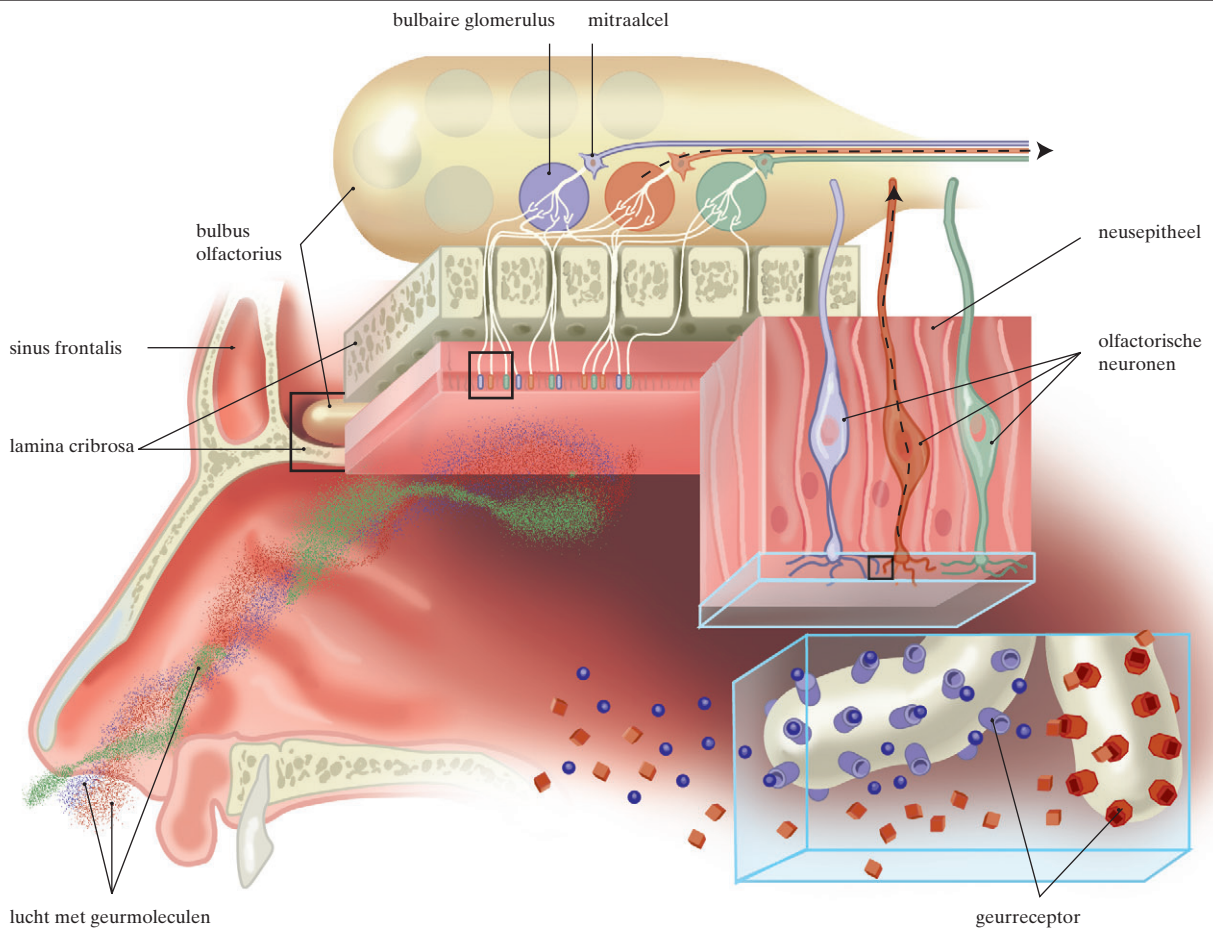
MICROANATOMIE VAN HET GEURSYSTEEM

De identificatie van de geurreceptoren heeft bij Axel en Buck de fascinatie gewekt voor de vele fysiologische aspecten van de olfactie. Een belangrijk mechanistisch element van het olfactorische systeem is dat er in elk sensorisch olfactorisch neuron in het reukepitheel slechts één geurreceptorgen tot expressie kan worden gebracht (figuur). Er zijn dus tenminste net zoveel verschillende typen olfactorische neuronen als geurreceptorgen. De mens heeft enkele honderden verschillende soorten olfactorische neuronen en knaagdieren een duizendtal. In totaal bevat het reukepitheel, afhankelijk van de species, vele duizenden tot een miljoen olfactorische neuronen. Neuronen van hetzelfde type komen dus veel voor. Ze liggen verspreid in het reukepitheel, maar sturen hun axonen naar dezelfde glomerulus in de bulbus olfactorius (zie de figuur). Door deze convergentie ontstaat er een strikte ruimtelijke ordening van geurinformatie in de bulbus olfactorius uit een sensorisch orgaan, de neus, waarin de sensorische neuronen ongeordend verspreid liggen. Ook hierin verschilt het olfactorische systeem van andere sensorische systemen, waarin juist de organisatie van sensorische neuronen en hun projecties naar de hersenen een ruimtelijke specificiteit hebben die behouden blijft in de cerebrale cortex.

Deze convergentie maakt dat ook de bulbaire glomeruli een uitzonderlijke specificiteit voor geurwaarneming hebben. De glomeruli bevatten de mitraalcellen die contact hebben met verschillende hersengebieden, waaronder de cerebrale cortex. Deze corticale contacten zijn georganiseerd in onderscheiden clusters, die daarmee een precieze sensorische kaart in de olfactorische cortex vormen.^{5 6} Deze olfactorische kaart is opvallend gelijk bij individuele muizen, waarin met elegante genetische manipulaties de projecties van de mitraalcellen naar de cortex konden worden bepaald. 'Het verschaft een mogelijke verklaring waarom iedereen vindt dat een stinkdier stinkt en een roos geurt', zei Buck in een interview met het *Howard Hughes Medical Institute News* (www.hhmi.org/news/buck3.html). Contacten met andere hersengebieden zijn mogelijk verschillend tussen subfamilies van geurreceptoren. Zo kunnen verschillende typen receptorgen, en dus geuren, gekoppeld worden met verschillende fysiologische functies.

CONSEQUENTIES

Het olfactorische systeem is niet het enige sensorische systeem dat chemische signalen vanuit de omgeving waarneemt. Ook de smaakzin en het feromoongevoelige vomeronasale systeem worden geprikkeld door chemische signalen: respectievelijk smaakstoffen en uitgescheiden lichaamseigen stoffen. Net als de geurreceptoren behoren smaakreceptoren en vomeronasale receptoren tot de GPCR's, maar hun diversiteit is geringer. Geschat wordt dat er ongeveer 40 genen voor smaakreceptoren en 300 genen voor vomeronasale receptoren zijn.⁷ Verwacht wordt dat de principes van waarneming



Werking en organisatie van het olfactorisch systeem. Geurstoffen in ingeademde lucht worden specifiek herkend en gebonden door reukreceptoren, aanwezig op olfactorische neuronen gelegen in het neusepitheel. Geactiveerde neuronen geven een elektrisch signaal aan mitraalcellen, waarvan de dendrieten in glomeruli van de bulbus olfactorius liggen. In ieder olfactorisch neuron wordt slechts één geurreceptorgen tot expressie gebracht. Olfactorische neuronen met hetzelfde type receptor liggen verspreid in het epitheel, maar convergeren naar dezelfde glomerulus. Via projecties van mitraalcellen naar onder andere de cerebrale cortex ontstaat een olfactorische kaart. (Bron: <http://nobelprize.org>.)

en signalering naar de hersenen vergelijkbaar zijn met die van het olfactorische systeem, maar veel valt nog te ontdekken op fundamenteel vlak. Zo is nog maar van één vomeronasale receptor bekend welke stof eraan bindt.⁷

Verwacht moet worden dat het inzicht in het herkeningsmechanisme van geurstoffen en de verwerking ervan door de hersenen zal uitmonden in toepassing van geurstoffen in de fysiologie en de pathofysiologie. Het reukvermogen wordt al jaren experimenteel gebruikt als indicator bij de diagnostiek van neurodegeneratieve ziekten en dementieën.⁸ Mogelijk overstijgt de perceptie van geur de fundamentele fysiologie en zal deze haar intrede in de geneeskunde gaan maken. Gedacht kan worden aan farmacologische beïnvloeding van stoornissen in vruchtbaarheid, gedrag of stemming via geurstoffen.

De Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde 2004 is de eerste in deze discipline die voortkomt uit het genomietijdperk. De ontdekking van de werking van het

olfactorisch systeem is geheel gebaseerd op de moleculaire biologie en kon snel uitgewerkt worden dankzij toepassing van geavanceerde genetische modificatie van de muis en de beschikbaarheid van databases van het menselijk genoom. Het is tevens een succesverhaal over de integratie van genomwetenschappen met multidisciplinaire benaderingen in de neurowetenschappen, zoals de neuroanatomie, de elektrofyysiologie en het gedragsonderzoek. Tot slot is het ook een demonstratie van hoe 'grote wetenschap' tegenwoordig aangepakt dient te worden om echt succesvol te eindigen: met grote persoonsgebonden subsidies voor ongebonden fundamenteel onderzoek. Buck en Axel bouwden hun wetenschappelijke fascinatie uit als onderzoeker aan rijke instellingen die fundamenteel onderzoek als noodzaak beschouwen. Bovendien ontvingen zij ieder, naast hun reguliere subsidies en beurzen, ruime steun als 'Howard Hughes medical investigator'. Zullen onderzoekers in het wetenschappelijk klimaat van ons land ooit nog de zoete geur van de Nobelprijs in deze discipline kunnen

opsnuiven, of zullen zij zich slechts de oude geur van de prijs voor Nederlanders uit het verleden herinneren (Willem Einthoven, 1924; Christiaan Eijkman, 1929; Nico Tinbergen, 1973) en deze associëren met een bijrol van het Nederlandse onderzoek in het huidige internationale veld van de fysiologie of de geneeskunde?

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

The 2004 Nobel Prize for Physiology or Medicine for research into the perception of smell. – The 2004 Nobel Prize for Physiology or Medicine has been awarded to Richard Axel and Linda B. Buck, for their discovery of smell receptors and the organisation of the olfactory system. Their original discovery concerned the identification of some 1000 genes that code for smell receptors in the olfactory epithelium of the rat. They also demonstrated that each receptor can only be activated by a limited number of odourants and that there is some overlap in specificity with other smell receptors. Odourants in inhaled air are specifically recognized and bound by the smell receptors on the olfactory neurones in the nasal epithelium. The activated neurones send an electrical signal to the mitral cells, the dendrites of which lie in the glomeruli of the olfactory bulb. In each olfactory neuron only one smell receptor gene is expressed. Neurones with the same type of receptor are spread through-

out the epithelium but converge in the same glomerulus. An olfactory map is formed by means of mitral-cell projections which run to the cerebral cortex as well as to other parts of the brain. Possibly the information gained about odourants will be applied in the areas of physiology and pathophysiology; in the field of pharmacology for example where odourants may be used in the treatment of disorders of fertility, behaviour or mood.

LITERATUUR

- 1 Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65:175-87.
- 2 Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 1999;96:713-23.
- 3 Godfrey PA, Malnic B, Buck LB. The mouse olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2156-61.
- 4 Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2584-9.
- 5 Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur JP, Snapper S, Buck LB. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 2001;414:173-9.
- 6 Barnea G, O'Donnell S, Mancina F, Sun X, Nemes A, Mendelsohn M, et al. Odorant receptors on axon termini in the brain. *Science* 2004;304:1468.
- 7 Mombaerts P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:263-78.
- 8 Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:417-23.

Aanvaard op 15 november 2004

Nobelprijs Scheikunde 2004 voor de ontdekking van ubiquitine-gemedieerde eiwitafbraak

J. NEEFJES, T.A.M. GROOTHUIS EN N.P. DANTUMA

Zoals vaak is het aantrekkelijker om aan opbouw dan aan afbraak te werken. Dit is ook het geval in de biochemie waar de vraag hoe eiwitten afgebroken worden lange tijd werd genegeerd. Natuurlijk was in 1980 al bekend dat eiwitten in lysosomen afgebroken worden en dat dit een structuur is waar proteasen alle geëndocyteerde eiwitten tot aminozuren afbreken, zodat de cel deze aminozuren voor nieuwe eiwitten kan gebruiken. Maar hoe zit het met de afbraak van gewone eiwitten uit een cel?

De 3 Nobelprijslaureaten Aaron Ciechanover (Israël), Avram Hershko (Israël) en Irwin Rose (Californië, VS) beschreven in 1980 hoe een klein eiwit genaamd 'ubiquitine' (van 'ubiquitous', dit is 'alomtegenwoordig', omdat het in vrijwel alle cellen in hoge concentraties

aanwezig is) een cruciale rol speelt in de regulatie van de afbraak van gewone eiwitten.^{1,2} Door het baanbrekend onderzoek van dit drietal werd duidelijk dat ubiquitine fungeert als een herkenningssignaal voor intracellulaire eiwitafbraak. Dit ubiquitine-gemedieerde afbraakmechanisme is tegenwoordig beter bekend onder de naam van de twee hoofdrolspelers, als 'het ubiquitine-proteasoomsysteem'. Tijdens de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat het ubiquitine-proteasoomsysteem betrokken is bij veel verschillende pathologische processen, waaronder maligniteiten, ontstekingsreacties, infecties, autoimmuniteit en neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekten van Alzheimer en Parkinson. Het eerste medicijn dat is gebaseerd op remming van het ubiquitine-proteasoomsysteem (bortezomib) is vorig jaar geïntroduceerd in de kliniek en wordt nu toegepast bij de behandeling van patiënten met multipole myeloma's.

In dit artikel zullen wij ingaan op de functie van ubiquitine, hoe dit de eiwitafbraak stuurt en tot welke nieuwe inzichten de ontdekking van ubiquitine-gemedieerde afbraak heeft geleid. Wij willen laten zien waarom het Nobelcomité heeft besloten om de prijs toe te kennen aan deze drie wetenschappers die hun carrière

Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, divisie Tumorbiologie, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam.
Hr.prof.dr.J.Neeffjes, biochemicus; hr.drs.T.A.M.Groothuis, biochemicus.

Karolinska Institute, Department of Cell and Molecular Biology, Stockholm, Zweden.

Hr.dr.N.P.Dantuma, biochemicus.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.J.Neeffjes.