

University of Groningen

DNA-studies in spinal muscular atrophy

Cobben, Jan Maarten

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Cobben, J. M. (1996). DNA-studies in spinal muscular atrophy Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Spinale spieratrofieën zijn aandoeningen die gekenmerkt worden door spierzwakte en het slinken van de spieromvang (=atrofie) en die berusten op functieverlies van de zogenaamde motorische voorhoorncellen, bepaalde cellen in het ruggemerg (= spinaal). Bij proximale spinale spieratrofieën (SMA) zijn de spieren die het dichtst bij de romp (=proximaal) liggen het eerst en ernstigst aangedaan. SMA komt voor in een frequentie van ongeveer 1 op de 10.000 geboren kinderen, een genezende behandeling voor de ziekte is niet bekend. De verschijnselen van SMA nemen toe met de duur van de ziekte en bestaan uit tekenen van spierzwakte en het slinken van de spieromvang (atrofie). Op grond van het beloop van de aandoening onderscheidt men drie subtypen SMA: SMA type I, waarbij de kinderen voor de leeftijd van 6 maanden de eerste verschijnselen krijgen, nooit tot zitten komen en meestal voor het tweede levensjaar overlijden; SMA type II, waarbij de kinderen tussen de 3e en 18e levensmaand ziek worden, niet tot lopen komen, maar met behulp van aanpassingen en behandeling van complicaties tot op volwassen leeftijd kunnen overleven; en SMA type III, waarbij kinderen pas na de 18e levensmaand de eerste verschijnselen ontwikkelen, ooit in het ziektebeloop tot lopen komen en meestal niet al jong overlijden. De diagnose SMA wordt gesteld aan de hand van het klinisch beeld, het beloop, electromyografie en microscopisch onderzoek van spierweefsel (uit een spierbiopsie). De meeste vormen van SMA zijn erfelijk. Verschillende soorten overerving komen voor bij SMA, maar in de meeste gevallen gaat het om autosomaal recessieve overerving, een overervingsvorm waarbij beide ouders ongemerkt drager zijn en waarbij er voor elk volgend kind een kans bestaat van 25% om SMA te krijgen.

In dit onderzoek zijn medische gegevens en bloedmonsters verzameld (of soms ook monsters van ander weefsel) van een grote groep Nederlandse SMA patiënten en hun familieleden. Na het opstellen van diagnostische criteria werd DNA-onderzoek verricht bij de patiënten en hun familieleden. Door anderen

was inmiddels een markers gelegen op dat in de grote m lies het SMA-gen chromosoom 5 geloo paar families gevo peld was met dit O onderzoek met mee van het gebied op (Hoofdstuk 2.3). A beschreven SMA-"ka het SMN-gen minste 5 van de grote mee Men veronderstelt, wezige SMN-gen de SMA krijgt, terwi wezigheid van NAIP patiënten gezien. gezien wordt bij de Gehele of gedeelte bij alle typen SMA voor (Hoofdstuk 2 duidelijk, dat hie het SMN-gen zeer b SMA. Dit geldt nie theoretisch oogpunt (enige) SMA-gen i enkele gezonde pers op beide chromosome

Met het beken op de lange arm families, waarin e zoek tijdens een v DNA-onderzoek van kentest. Voordat S om koppelingsonder is de betrouwbaarh

was inmiddels een koppeling gevonden van SMA met bepaalde DNA-markers gelegen op de lange arm van chromosoom 5. Het bleek, dat in de grote meerderheid van de door ons verzamelde families het SMA-gen eveneens met grote waarschijnlijkheid op chromosoom 5 gelocaliseerd kon worden. Er werden echter een paar families gevonden, waarin de ziekte duidelijk niet gekoppeld was met dit chromosomale gebied. (Hoofdstuk 2.1 en 2.2). Onderzoek met meer DNA-markers leidde tot verdere inperking van het gebied op chromosoom 5, waarin het SMA-gen gelegen is. (Hoofdstuk 2.3). Analyse van twee meer recent in de literatuur beschreven SMA-"kandidaat"-genen (SMN en NAIP) liet zien, dat het SMN-gen minstens gedeeltelijk ontbrak op beide chromosomen 5 van de grote meerderheid van alle onderzochte SMA-patiënten. Men veronderstelt, dat het eiwit, waarvoor het normaal aanwezige SMN-gen de code bevat, er voor zorgt dat iemand geen SMA krijgt, terwijl afwezigheid van SMN leidt tot SMA. Afwezigheid van NAIP werd slechts bij een minderheid van de SMA-patiënten gezien. Wel viel op, dat afwezigheid van NAIP vaker gezien wordt bij de ernstigste vorm van de ziekte, SMA type I. Gehele of gedeeltelijke afwezigheid van SMN daarentegen, komt bij alle typen SMA in een hoge frequentie en ongeveer evenveel voor (Hoofdstuk 2.4). Vanuit een praktisch oogpunt is het duidelijk, dat hiermee werd vastgesteld, dat DNA-analyse van het SMN-gen zeer bruikbaar is voor het stellen van de diagnose SMA. Dit geldt niet voor analyse van het NAIP-gen. Vanuit een theoretisch oogpunt is het echter nog de vraag, of SMN wel het (enige) SMA-gen is, vooral omdat er in dit onderzoek ook enkele gezonde personen beschreven worden, bij wie het SMN-gen op beide chromosomen 5 ontbreekt.

Met het bekend worden van de localisatie van het SMA-gen op de lange arm van chromosoom 5 werd het mogelijk om in families, waarin eerder een kind met SMA geboren was, onderzoek tijdens een volgende zwangerschap te doen door middel van DNA-onderzoek van foetaal materiaal verkregen met een vlokentest. Voordat SMN-onderzoek mogelijk was, ging het daarbij om koppelingsonderzoek. Bij deze vorm van prenataal onderzoek is de betrouwbaarheid van de uitslag sterk afhankelijk van de

zekerheid van de diagnose bij het eerdere aangedane kind. Het belang van dit punt wordt duidelijk gemaakt aan de hand van de eerste ervaringen met prenataal onderzoek naar SMA in Nederland (Hoofdstuk 3.1). Vanaf 1995 is het prenataal onderzoek naar SMA gebaseerd op DNA-analyse van het SMN-gen. DNA-analyse van het SMN-gen maakt in de meeste families betrouwbaar prenataal onderzoek mogelijk, maar in sommige families (als er geen DNA van het aangedane kind bewaard is of als het aangedane kind geen SMN-deletie had) blijven er problemen bestaan (Hoofdstuk 3.2).

Uit dit proefschrift moge duidelijk worden, dat recente ontwikkelingen in de moleculaire genetica belangrijke consequenties hebben voor SMA-patiënten en hun ouders voor wat betreft de mogelijkheid van prenataal onderzoek, en voor artsen, die met SMA te maken hebben voor wat betreft het stellen van de diagnose.

Dankwoord

Door het uitspreken van mijn dankwoord, dat het mogelijk is geweest, dat met mijn onderzoek de resultaten van mijn proefschrift, zou ik van dit onderzoek van verschillende mensen een eigen en belangrijk verdienste en respect zou verdienen. Vakgroep Medische Genetica, in de volgende volgorde mee:

Margaret Burton
Prof. Dr. Charles Bax
Tineke Draaijers
Mark Eleveld
Petra Grootsholt
Prof. Dr. Leo ten Bosch
Rob Mensink
Prof. Dr. Gert-Jan de Vries
Jan Osinga
Jannet van Rossum
Dr. Hans Scheffer
Dr. Gerrit van der Vliet
Joke Verhey
Prof. Dr. Mariannette van den Berg
Wil Vrucht
Losstaand van het onderzoek, maar werkzaam binnen de vakgroep, zijn er niet aan, zonder wie ik niet zou zijn geweest, maar die wel zeer werkzaam te zijn geweest op de werkvloer, zijn de opgebrachte geduld en steun van mijn ouders, met zijn vele teksten en brieven. En losstaand van de vakgroep, zijn de paranimfjes, zonder wie ik niet zou zijn geweest, ergens misgelopen.