

Samenvatting van het proefschrift:

Risicofactoren van ziekten van de motorische zenuwcellen, omgeving en levensstijl

Door Nadia Sutedja, gepromoveerd op 26-05-2010 aan de Universiteit van Utrecht

Deel I van het proefschrift gaat in op de genetische risicofactoren. Deel II behandelt de omgevings- en levensstijlfactoren die van invloed kunnen zijn op de ontwikkeling van ALS

**Deel I** van het proefschrift behandelt genetische risicofactoren die we bestudeerd hebben door middel van kandidaat gen studies.

Familiaire ALS is geassocieerd met mutaties in een gen coderend voor SOD1, een anti-oxidant; derhalve werd een rol voor oxidatieve stress in de pathogenese van ALS gesuggereerd.

Bij sporadische ALS waren graadmeters van oxidatieve schade en het ijzergehalte in het centraal zenuwstelsel verhoogd, wat een rol voor ijzergeïnduceerde oxidatieve schade aan motorische zenuwcellen suggereert.

De aanwezigheid van mutaties in HFE, een gen betrokken bij het ijzermetabolisme, vergroot het risico op ALS in sommige landen; getest werd of dit ook het geval was in Nederland. Homozygoten van H63D bleken een verhoogd risico op ALS te hebben. Het samenvoegen van onze resultaten met die van de voorgaande studies, toonde aan dat de associatie tussen H63D (homo-, heterozygoten en dragers) en ALS overeind bleef.

Aangezien in onze populatie voor H63D heterozygoten een verband is gevonden met het aanvangen van de ziekte op latere leeftijd, zou deze mutatie geassocieerd kunnen zijn met een subtype van ALS waarbij de leeftijd van eerste klachten hoger is.

Het aanbieden van VEGF aan motorische zenuwcellen leidt tot een betere overleving in diermodellen. In genetisch gemanipuleerde muizen die minder van het angiogene VEGF tot expressie brengen, treedt verval op van de motorische zenuw. Dit suggereert dat VEGF een rol speelt bij het ontwikkelen van ALS.

Bovendien gaf de aanwezigheid van twee "haplotypen" in de VEGF-promoter (homozygotie voor -2,578A/-1,154A/-634G of -2,578A/-1,154G/-634G) in sommige Europese landen een verhoogd risico op ALS, maar niet in alle. Daarom werd in dit proefschrift dit ook onderzocht.

In Nederland waren deze twee haplotypen niet geassocieerd met het risico op ALS. Na het combineren van onze resultaten met die van voorgaande studies, werd nog steeds een verband gevonden met het AAG haplotype, maar het effect van VEGF op het risico op ALS was kleiner dan eerder werd gerapporteerd.

**Deel II** van het proefschrift behandelt de omgevings- en levensstijlfactoren die van invloed kunnen zijn op de ontwikkeling van ALS. Omgevingsfactoren zijn vaak moeilijk te onderzoeken.

We hebben een systematisch overzicht gemaakt van alle studies, waarbij is gekeken naar beroepen als risicofactor voor ALS. De studies hadden veel beperkingen in de uitvoering, voornamelijk vanwege kleine aantallen patiënten en controles, het gebruik van registergegevens en ongecorrigeerde analyses. Er is derhalve sprake van een lage bewijsklasse. Mogelijke beroepen met een verhoogd risico op ALS bleken dierenartsen en andere medewerkers in de gezondheidszorg, sporters, kappers, operators van een krachtcentrale, elektriciens en militairen, maar de kwaliteit van de studies die dit aantonen is laag. Op het eerste gezicht delen de genoemde beroepen geen gemeenschappelijke blootstelling. Echter van blootstelling aan verhoogde niveaus van fysieke activiteit, zoals bij atleten en militairen en van blootstelling aan een verhoogd niveau van elektromagnetische straling, zoals bij operators van een krachtcentrale en elektriciens, wordt vermoed dat ze schade aan het motorisch neuron kunnen veroorzaken. De schade zou worden veroorzaakt door een verhoogd niveau van "oxidatieve stress". Een goed opgezette studie met een gestandaardiseerd classificatiesysteem voor de beoordeling van beroepen is nodig om meer uitsluitsel te kunnen geven over de exogene risicofactoren van ALS. Dit wordt nu gedaan in het PAN onderzoek.

Door middel van een patiënt-controle onderzoek hebben werd tevens het effect van roken, opleiding en beroep onderzocht op het risico op ALS. De ongecorrigeerde analyses lieten een verhoogd risico zien bij actieve rokers, een laag opleidingsniveau en vrouwen met een ambachtelijk beroep. Na correctie voor roken en opleidingsniveau, bleef alleen roken over als risicofactor, maar dit had slechts een heel klein effect.

Blootstelling aan organofosfaten bij mensen die een genetisch bepaald langzaam afbraakmechanisme hebben, zou een verklaring kunnen zijn voor het verhoogde risico op ALS bij veteranen van de Golf Oorlog. Omdat publicaties over chemicaliën en metalen als risicofactor voor ALS inconsistent en niet conclusief waren, werden alle studies op een rij gezet m.b.t. het aanwezige bewijsmateriaal geëvalueerd of blootstelling aan chemicaliën en zware metalen het risico op ALS vergroot. Het bleek dat blootstelling aan pesticiden mogelijk een risicofactor was voor ALS, maar vervolgstudies zijn nodig om meer zekerheid te krijgen over exogene risicofactoren voor ALS. Ook dit wordt in het PAN onderzoek nader onderzocht.

Op grond van de gerapporteerde associatie tussen VEGF en ALS, werd gesuggereerd dat vaatfactoren een rol zouden kunnen spelen in de pathogenese van ALS. Recente studies laten zien dat patiënten met ALS hogere spiegels homocysteïne en lipiden hadden, hoewel dit laatste niet bevestigd werd in een vervolgstudie.

In ons patiënt-controle onderzoek konden noch zelfgerapporteerde vasculaire risicofactoren noch cardiovasculaire ziekten worden geassocieerd met ALS.

Daarentegen is een verhoogd risico op ALS bij sporters en slanke mensen gesuggereerd. Een lage BMI (voor aanvang van ziekte), het minder vaak voorgeschreven krijgen van cholesterolverlagers en het gunstige lipidenprofiel bij patiënten met ALS in onze studie komen overeen met deze bevindingen en steunen de indruk dat ALS patiënten over het algemeen een "gezond" profiel hebben voordat zij ALS krijgen.