

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22571>

Please be advised that this information was generated on 2021-03-07 and may be subject to change.

- <sup>18</sup> Cancel G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Chneiweiss H, Neri C, et al. Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 1995;57:809-16.
- <sup>19</sup> Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, et al. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995;378:403-6.
- <sup>20</sup> Warner TT, Williams LD, Walker RW, Flinter F, Robb SA, Bunday SE, et al. A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidolusian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 1995;37:452-9.
- <sup>21</sup> Burke JR, Wingfield MS, Lewis KE, Roses AD, Lee JE, Hulette C, et al. The Haw River syndrome: dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) in an African-American family. *Nat Genet* 1994;7:521-4.
- <sup>22</sup> Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: Hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Neurology* 1982;32:798-807.
- <sup>23</sup> Iizuka R, Hirayama K, Maehara KA. Dentato-rubro-pallido-lusian atrophy: a clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1288-98.
- <sup>24</sup> Warner TT, Lennox GG, Janota I, Harding AE. Autosomal-dominant dentatorubropallidolusian atrophy in the United Kingdom. *Mov Disord* 1994;9:289-96.
- <sup>25</sup> Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;6:9-13.
- <sup>26</sup> Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, et al. Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet* 1994;6:14-8.
- <sup>27</sup> Wiggins S, Whyte P, Huggins M, Adam S, Theilmann J, Bloch M, et al. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. Canadian collaborative study of predictive testing. *N Engl J Med* 1992;327:1401-5.
- <sup>28</sup> Tibben A, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, Verhage F. Psychological effects of presymptomatic DNA testing for Huntington's disease in the Dutch program. *Psychosom Med* 1994;56:526-32.
- <sup>29</sup> Huggins M, Bloch M, Wiggins S, Adam S, Suchowersky O, Trew M, et al. Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am J Med Genet* 1992;42:508-15.
- <sup>30</sup> Tibben A, Frets PG, Kamp JJ van de, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, et al. On attitudes and appreciation 6 months after predictive DNA testing for Huntington disease in the Dutch program. *Am J Med Genet* 1993;48:103-11.
- <sup>31</sup> Tibben A, Duivenvoorden HJ, Vegter-van der Vlis M, Niermeijer MF, Frets PG, Kamp JJ van de, et al. Presymptomatic DNA testing for Huntington disease: identifying the need for psychological intervention. *Am J Med Genet* 1993;48:137-44.
- <sup>32</sup> Tibben A, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, Kamp JJ van de, Frets PG, Verhage F. Presymptomatische DNA-diagnostiek bij de chorea van Huntington: reacties op de zekerheid niet-gedrager te zijn. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1990;134:701-4.
- <sup>33</sup> Tibben A, Frets PG, Kamp JJ van de, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, et al. Presymptomatic DNA-testing for Huntington disease: pretest attitudes and expectations of applicants and their partners in the Dutch program. *Am J Med Genet* 1993;48:10-6.

Aanvaard op 22 juli 1996

## Neurodegeneratieve aandoeningen en de rol van trinucleotide-repeat-expansie. II. Moleculaire genetica

N.V.A.M.KNOERS EN H.P.H.KREMER

Het ontstaan van bepaalde erfelijke neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Huntington kan in verband worden gebracht met de expansie van specifieke DNA-sequenties op diverse plaatsen in het genoom. In het voorgaande artikel werden de ziekten beschreven die samenhangen met expansie van zogenaamde trinucleotide-repeats. In dit artikel beschrijven wij de moleculair-genetische kenmerken van deze ziekten.

### REPEATS: MOLECULAIRE BASISBEGRIPPEN

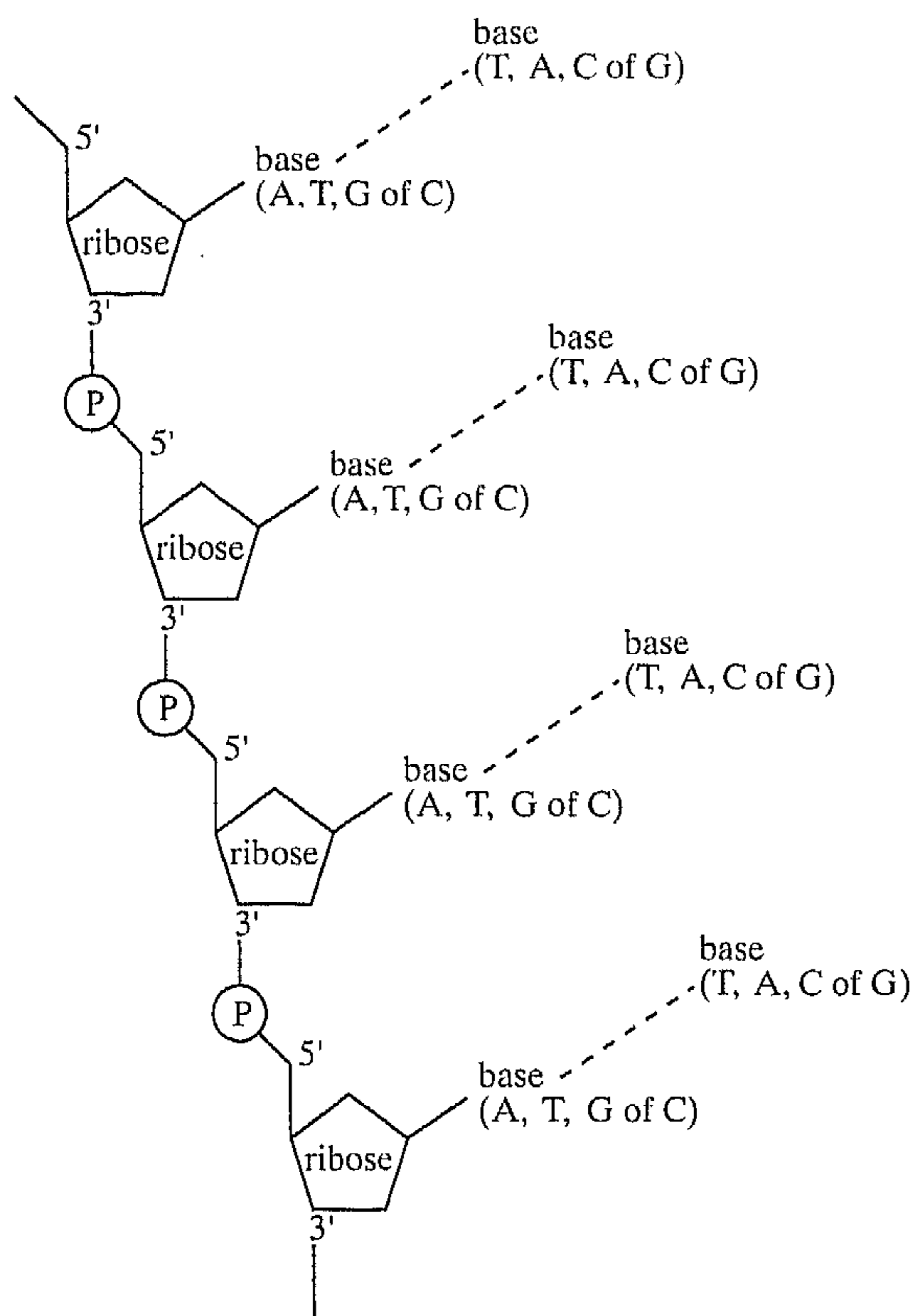
DNA is opgebouwd uit ketens met een ruggengraat van suikermoleculen (ribosen), gekoppeld door een anorganische fosfaatgroep. De riboseketen heeft een richting: een 5'-koolstofatoom in het molecuul is gekoppeld aan een 3'-koolstofatoom in het voorgaande ribosemolecuul. De keten heeft dus aan het ene uiteinde nog een vrije 5'-kant, aan het andere uiteinde een vrije 3'-kant. Vanaf ieder ribose-element steekt een base uit: adenine (A), guanine (G), cytosine (C) of thymine (T) (figuur 1).

Zie ook de artikelen op bl. 2325 en 2333.

*Codon.* De opeenvolging van deze ribonucleotiden vormt een code waarbij een groep van 3 basen een codon vormt dat codeert voor één bepaald aminozuur. Opeenvolgende codons vormen als het ware de letters die de sequentie bepalen van de aminozuren in een eiwit. Unieke sequenties geven aan waar op het DNA-molecuul begonnen kan worden met het aflezen (de transcriptie) van DNA naar 'messenger'-RNA (mRNA). Op het mRNA geeft een ATG-startcodon, coderend voor het aminozuur methionine, de plaats aan vanwaar de vertaling (translatie) van mRNA naar het feitelijke eiwit kan beginnen. Transcriptie en translatie lopen van de 5'- naar de 3'-kant van de keten. Een deel van het mRNA wordt wel afgeschreven van het DNA, maar niet vertaald in eiwit omdat het aan de 5'-kant voor het ATG-startcodon ligt, of helemaal aan het einde, aan de 3'-kant achter het stopcodon. Deze uiteinden heten respectievelijk de 5'-UTR en de 3'-UTR (van 'untranslated region').

*Exon en intron.* Het voor eiwit coderend gebied wordt exon genoemd. DNA bevat echter niet alleen coderende delen. Het grootste deel van het molecuul bestaat zelfs uit een zogenaamde intronsequentie: niet-coderende ge-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Afd. Anthropogenetica en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr. N.V.A.M.Knoers, klinisch geneticus.  
Afd. Neurologie en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr.H.P.H.Kremer, neuroloog.  
Correspondentie-adres: dr.H.P.H.Kremer.



FIGUUR 1. De structuur van DNA. Een keten van door fosfaatgroepen (P) verbonden ribosesuikers vormt de ruggengraat van een enkelstreng van het DNA-molecuul. Daar de verbinding tussen de fosfaatgroepen en de ribosen via zogenaamde 5'- en 3'-koolstofatomen loopt, heeft de keten als geheel een 5'-uiteinde (bovenaan) en een 3'-uiteinde (onderaan), en zodoende een oriëntatie. Vanaf een ander koolstofatoom steekt een base uit (adenine (A), guanine (G), cytosine (C) of thymine (T)), die gebonden is aan een complementaire base op de anti-parallelle DNA-streng (dat is: met het 5'-einde beneden en het 3'-einde boven) die hier niet is weergegeven. Daarbij complementeren A en T elkaar, evenals C en G. (Illustratie: R.P.Slagter.)

bieden die tussen de voor mRNA en eiwit coderende gebieden kunnen liggen.

De meeste van onze genen bestaan op DNA-niveau uit exonen gescheiden door intronen. Pas in het onrijpe mRNA worden de intronen uitgeknipt ('gespliced') en worden de exonen aan elkaar geplakt tot één (rijp) mRNA dat tot het gewenste eiwit kan worden vertaald. Exon-DNA codeert dus voor het rijpe mRNA.

**Herhaalsequenties.** Op vele plaatsen in het DNA zitten herhaalsequenties: repeterende combinaties van nucleotiden. Bekend zijn bijvoorbeeld de zogenaamde dinucleotide-CA-repeats: lange opeenvolgende gebieden met als code CACACACACA... Het exacte aantal repeats in zo'n gebied kan wisselen per chromosoom en dus per individu, bijvoorbeeld 50 CA's, ook aangeduid met (CA)50, in een bepaald gebied op het ene chromosoom, en (CA)60 in hetzelfde gebied op een homolog chromosoom. Juist vanwege dit polymorfisme worden

deze dinucleotide-repeats veel als unieke chromosoommerkers gebruikt in genetisch onderzoek. De biologische functie van dinucleotide-repeats is niet duidelijk, zo ze al een functie hebben, maar meestal kunnen ze geen kwaad als ze in een intron liggen. In een exon echter zullen ze niet aangetroffen worden, daar ze door hun variabele lengte de normale exoncode kunnen verstoren. Immers, een (CA)6-sequentie bevat 12 basen en zal dus 4 complete codons bevatten, maar een (CA)7-sequentie bevat 14 basen: 4 complete codons en 2 basen die vervolgens de gehele code aan de 3'-kant van de (CA)7-repeat in de war zullen sturen.

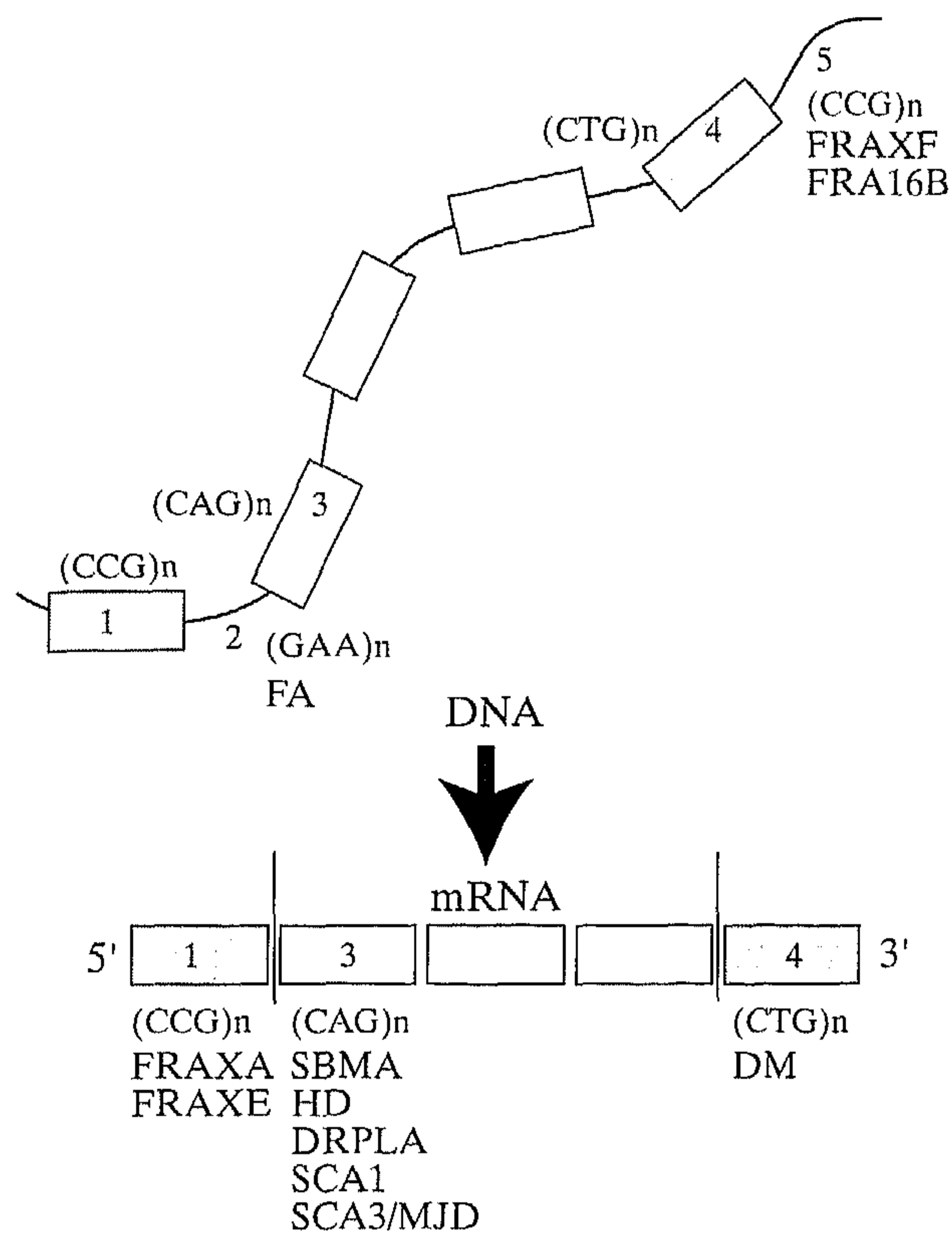
**Trinucleotide-repeats.** Slechts repeterende sequenties van 3 nucleotiden (of een veelvoud van 3 nucleotiden) kunnen in exon-DNA bestaan: trinucleotide-repeats. Het is de laatste jaren gebleken dat wanneer zo'n repeat te lang gaat worden, dit gepaard kan gaan met neurologische en neurodegeneratieve aandoeningen. Ook in intronen kunnen trinucleotide-repeats voorkomen. Het is onduidelijk of ze in deze omgeving verschillen ten opzichte van bijvoorbeeld dinucleotide-repeats.

#### TRINUCLEOTIDE-REPEATS EN ZIEKTE

Nog onbegrepen is waarom alle tot nu toe bekende ziekten die met expanderende trinucleotide-repeats samenhangen, neurologische aandoeningen zijn. Momenteel kennen wij 4 groepen van zulke aandoeningen (figuur 2).

**Geëxpandeerde CCG-repeat.** De eerste groep wordt gekenmerkt door een te lange CCG-repeat in de 5'-UTR van mRNA en houdt in alle gevallen verband met een zogenaamd fragiel gebied op het chromosoom waar het gen ligt. Soms gaan fragiele gebieden gepaard met klinische verschijnselen. Een voorbeeld is het fragiele-X-syndroom (*FRAXA*), een veelvoorkomende vorm van mentale retardatie en de eerste aandoening waarbij zo'n expanderende trinucleotide-repeat gevonden werd, door Rotterdamse genetici in 1991.<sup>1</sup> De term 'fragiel' verwijst naar het cytogenetisch fenomeen van makkelijke breekbaarheid van het chromosoom op de plaats van de verlengde CCG-repeat onder laboratoriumcondities (relatieve deficiëntie aan thymidine of aan deoxycytidine). Inmiddels blijken ook andere fragiele gebieden op het X-chromosoom (*FRAXE*, met mentale retardatie) en op chromosoom 11 (*FRA11B*, zonder fenotypische ziekte) een expanderende CCG-repeat in de 5'-UTR te hebben.<sup>2,3</sup> Fragiele gebieden met verlengde CCG-repeats worden ook in intron-DNA ver weg van bekende genen gezien (*FRAXF*, *FRA16B*), maar die afwijkingen zijn niet met enige bekende ziekte in verband gebracht. Geëxpandeerde CCG-repeats in de 5'-UTR van een gen leiden tot een onderdrukking van mRNA-transcriptie en daardoor tot deficiëntie van het genproduct.

**Geëxpandeerde CTG-repeat.** De tweede groep bevat een geëxpandeerde CTG-repeat in de 3'-UTR van het mRNA. De enige bekende aandoening met zo'n expansie tot nu toe is dystrophia myotonica (DM), ofwel de ziekte van Curschmann-Steinert,<sup>4</sup> een multisysteemaandoening van spieren, het endocriene systeem en mogelijk ook delen van de hersenen. Het is bij deze aandoening onduidelijk wat het effect van de genetische



FIGUUR 2. Het verband tussen diverse erfelijke neurologische aandoeningen en afwijkingen op DNA- en boodschapper-RNA (mRNA)-niveau die te maken hebben met zogenaamde trinucleotide-repeat-expansie. Een gen ligt in blokken, exonen verspreid op de DNA-keten (5 blokken in de figuur), met daartussen niet naar mRNA overgeschreven intronen (getrokken lijn). Bij transcriptie (de vetgedrukte pijl) naar mRNA worden de exonen samengevoegd tot één geheel. Binnen het mRNA wordt echter maar een deel tot eiwit vertaald, het zogenaamde 'open reading frame' (ORF; 3 niet-gearceerde blokken). De 2 gearceerde blokken heten respectievelijk 5'-UTR (van 'untranslated region') en 3'-UTR. Op de DNA- en de mRNA-streng is weergegeven welke ziekten met welke expanderende repeats in verband staan: (1) diverse 'fragile site' repeats (van CCG, dat is cytosine-cytosine-guanine) in de 5'-UTR van genen op chromosoom X blijken samen te hangen met mentale retardatie: *FRAXA* en *FRAXE*; (2) een GAA-repeat (guaninadenine-adenine) komt voor in het eerste intron van het *X25*-gen op chromosoom 9, bij expansie leidend tot de ataxie van Friedreich (FA); (3) in diverse genen komt een CAG-repeat (cytosine-adenine-guanine) voor in het ORF, leidend tot de ziekten van Kennedy (DRPLA) en Huntington (HD), DRPLA en de SCA1- en SCA3-varianten van autosomaal dominante spinocerebellaire ataxieën; (4) bij dystrophia myotonica (DM) ligt een CTG-repeat (cytosine-thymine-guanine) in de 3'-UTR van het gen dat codeert voor DM-eiwitkinase; (5) niet met ziekte in verband gebrachte 'fragile site'-CCG-repeats komen voor in intron-DNA ver weg van bekende genen: *FRAXF* en *FRA16B*. (Illustratie: R.P.Slagter.)

verandering is op het genproduct, het DM-eiwitkinase. Zowel onder- als overexpressie is gemeld, maar mogelijk spelen heel andere mechanismen een rol.<sup>4</sup>

**Geëxpandeerde CAG-repeat.** De derde groep, waarover het hier vooral gaat, bestaat uit aandoeningen veroorzaakt door een geëxpandeerde CAG-repeat in exon-DNA dat tot eiwit vertaald wordt. In al deze gevallen zal de CAG-repeat dus mee vertaald worden en in het eiwit tot uitdrukking komen als een polyglutaminereeks (het codon CAG codeert namelijk voor glutamine). In deze groep vallen de ziekte van Kennedy, de ziekte van Huntington en de verschillende vormen van erfelijke aandoeningen van de kleine hersenen, zogenaamde heredoataxieën (autosomaal dominante cerebellaire ataxieën; ADCA's), waarvan de klinische verschijnselen in het voorgaande artikel besproken zijn (tabel).

Karakteristiek voor deze derde groep aandoeningen is dat het om autosomaal dominante aandoeningen gaat (behalve de X-gebonden overervende ziekte van Kennedy), die meestal op volwassen leeftijd beginnen; dat het allemaal aandoeningen zijn waarbij een selecte groep van neuronen in het centrale zenuwstelsel degenerereert; en dat in families met deze aandoeningen vaker anticipatie voorkomt, dat wil zeggen dat in latere generaties in de familie de ziekte op steeds vroegere leeftijd begint.<sup>5</sup>

**Geëxpandeerde GAA-repeat.** Zeer onlangs werd een vierde groep gevonden met als representant de ataxie van Friedreich. Ook deze aandoening blijkt te berusten op een trinucleotide-repeat-expansie, maar het is de eerste van dit soort ziekten die recessief autosomaal overerft. Bij de ataxie van Friedreich blijkt het te gaan om een geëxpandeerde GAA-repeat in intron 1 van een reeds gekarakteriseerd gen, *X25*.<sup>6</sup> Anticipatie is niet vast te stellen bij een recessieve aandoening. Het betreft hier wederom een ziekte die zich vooral manifesteert als een aandoening van het centrale zenuwstelsel, met daarnaast ook systemische afwijkingen zoals cardiomyopathie en diabetes mellitus. De genotype-fenotypecorrelaties van deze aandoening zijn nog onvoldoende uitgewerkt. Inte-

Aandoeningen met expanderende herhaalsequenties van CAG in het DNA

aandoening	chromosoom; gen	CAG-lengte*		genproduct/ eiwit
		normaal	bij ziekte	
ziekte van Kennedy	X, <i>AR</i>	17-26	40-55	androgenreceptor
ziekte van Huntington	4p16.3; <i>IT15</i>	10-29 (30-35)†	36-121	huntingtine
ADCA type 1				
SCA-1	6p22-23; <i>SCA1</i>	6-39	40-81	ataxine-1
SCA-3/MJD	14q32.1; <i>MJD1</i>	12-40	61-84	?
DRPLA	12p12-ter; <i>DRPLA</i>	7-25	49-75	DRPLA-eiwit

CAG = cytosine-adenine-guanine; AR = androgenreceptor; ADCA = autosomaal dominante cerebellaire ataxie; SCA = spinocerebellaire ataxie; MJD = ziekte van Machado-Joseph; ? = onbekend; DRPLA = dentatorubro-pallidoluysische atrofie.

\*De CAG-lengte is uitgedrukt als het aantal CAG-kopieën.

†Tussen haakjes de repeatlengte van zogenaamde intermediaire allelen: allelen die nog niet tot de ziekte leiden, maar die gemakkelijk expanderen tot een lengte die dat wel zou doen.

ressant is hier dat 'ziekte'-allelen op X25 meestal GAA-repeat-expansies bevatten, maar soms 'gewone' puntmutaties in X25.<sup>6</sup>

#### MOLECULAIRE EN KLINISCHE GENETICA VAN CAG-EXPANSIES

De CAG-repeats die een rol spelen bij de 5 reeds eerder beschreven neurodegeneratieve aandoeningen blijken in de normale populatie zeer polymorf te zijn. Het aantal CAG-repeats (dat is de repeatlengte) is bij gezonde individuen variabel. Bij door de ziekte getroffen individuen wordt deze populatievariatie als geheel gevonden binnen families, maar ook in de populatie cellen van één individu. In de tabel worden de variaties in repeatlengten bij gezonde individuen voor de betrokken ziektebeelden weergegeven.

Opmerkelijk is dat de CAG-lengtevariatie per etnische groep verschilt. Zo worden in de meeste westerse landen waar de ziekte van Huntington een hoge prevalentie heeft, relatief veel lange normale repeats in het *IT15*-gen gevonden (25-29 kopieën; zie de tabel), terwijl die in Japan, waar deze ziekte zeldzaam is, nauwelijks voorkomen.<sup>7</sup> Daarentegen worden bij Japanners repeatlengten in het *DRPLA*-gen gevonden die bij de westerse populatie zeer zeldzaam zijn.<sup>8,9</sup> Mogelijk vormen deze verschillen de basis voor de verschillen in prevalenties tussen etnische groepen van deze neurodegeneratieve aandoeningen.

Er bestaat slechts een smalle grens tussen de normale CAG-repeatlengten en de 'zieke' repeatlengten. Opmerkelijk is dat bij alle tot nu toe bekende CAG-repeatziekten de normale repeatlengte de 35 kopieën niet overschrijdt terwijl repeatlengten tussen de 36 en 40 al met pathologische afwijkingen gepaard gaan. Alleen bij patiënten met de ziekte van Machado-Joseph liggen de pathologische repeatlengten zeer veel hoger dan in het normale gen (61-84 kopieën; zie de tabel).<sup>10-13</sup>

Een belangrijk kenmerk van normale CAG-repeats is dat ze stabiel zijn, dat wil zeggen dat de repeatlengte onveranderlijk is van generatie op generatie. Van de CAG-repeats in het *SCA1*-gen (van spinocerebellaire ataxie type 1) is bekend dat deze bij 98% van de gezonde allelen een onderbroken configuratie heeft: tussen 2 CAG-repeatreeksen bevindt zich tenminste een CAT-triplet.<sup>14</sup> Bij de overige 2% van de normale allelen ontbreekt deze CAT-interruptie. Deze 2% heeft altijd minder dan 21 CAG-repeats. Waarschijnlijk stabiliseert zo'n interruptie de repeat.

Verlengde repeats daarentegen zijn instabiel en hebben de neiging langer te worden van generatie op generatie. Vooral bij paternale transmissie treedt expansie op. Op Huntington-chromosomen bijvoorbeeld wordt in 68% van de vaderlijke meiosen expansie gezien, terwijl repeatexpansie bij maternale transmissie maar in 35% van de gevallen plaatsvindt.<sup>15</sup> De expansies betreffen per generatie meestal slechts een paar repeats, maar kunnen bij uitzondering erg groot worden: een toename van meer dan 70 repeats is bij de ziekte van Huntington en bij *SCA1* beschreven. Voor *SCA3* en de ziekte van Kennedy zijn dergelijke lange expansies niet aangetroffen.

Ook een korte contractie, een afname van het aantal repeats van generatie op generatie, is mogelijk.<sup>15</sup> Contracties worden voornamelijk waargenomen bij maternale transmissie.

In een recent onderzoek wordt een hypothese voor de expansie van de trinucleotide-repeats voorgesteld:<sup>16</sup> mogelijk vormen repeats een haarspeldstructuur die de normale DNA-replicatie verstoort. Zodra het aantal niet-onderbroken repeats een kritische drempelwaarde bereikt, kan een stabiele haarspeld in het betrokken DNA worden gevormd, hetgeen leidt tot een vicieuze cirkel van replicatiefouten en verdere expansie.

Alle genoemde neurodegeneratieve aandoeningen beginnen doorgaans op volwassen leeftijd, maar de beginleeftijden kunnen aanzienlijk variëren. Er bestaat een sterk omgekeerd verband tussen de lengte van de CAG-repeats en de beginleeftijd: naarmate er meer repeats zijn, treden de symptomen eerder op.<sup>11,17-23</sup> De langste repeats worden dan ook gevonden bij getroffen kinderen.

#### LITERATUUR

- 1 Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991;65:905-14.
- 2 Willems PJ. Dynamic mutations hit double figures. *Nat Genet* 1994; 8:213-5.
- 3 Warren ST. The expanding world of trinucleotide repeats. *Science* 1996;271:1374-5.
- 4 Wieringa B. Myotonic dystrophy reviewed: back to the future? *Hum Mol Genet* 1994;3:1-7.
- 5 Howeler CJ, Busch HF, Geraedts JP, Niermeijer MF, Staal A. Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* 1989;112:779-97.
- 6 Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423-7.
- 7 Squitieri F, Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Spence N, Zeisler J, et al. DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum Mol Genet* 1994;3:2103-14.
- 8 Nagafuchi S, Yanagisawa H, Ohsaki E, Shirayama T, Tadokoro K, Inoue T, et al. Structure and expression of the gene responsible for the triplet repeat disorder, dentatorubral and pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;8:177-82.
- 9 Warner TT, Williams LD, Walker RW, Flinter F, Robb SA, Bunday SE, et al. A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidolusian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 1995;37: 452-9.
- 10 Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-8.
- 11 Schols L, Vieira-Saccker AM, Schols S, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Trinucleotide expansion within the *MJD1* gene presents clinically as spinocerebellar ataxia and occurs most frequently in German *SCA* patients. *Hum Mol Genet* 1995;4:1001-5.
- 12 Cancel G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Chneiweiss H, Neri C, et al. Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 1995;57:809-16.
- 13 Rubinsztein DC, Leggo J, Coetzee GA, Irvine RA, Buckley M, Ferguson-Smith MA. Sequence variation and size ranges of CAG repeats in the Machado-Joseph disease, spinocerebellar ataxia type 1 and androgen receptor genes. *Hum Mol Genet* 1995;4:1585-90.
- 14 Chung MY, Ranum LP, Duvick LA, Servadio A, Zoghbi HY, Orr HT. Evidence for a mechanism predisposing to intergenerational CAG repeat instability in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;5:254-8.

- <sup>15</sup> Kremer B, Almqvist E, Theilmann J, Spence N, Telenius H, Goldberg YP, et al. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet* 1995;57:343-50.
- <sup>16</sup> Gacy AM, Goellner G, Juranic N, Macura S, McMurray CT. Trinucleotide repeats that expand in human disease form hairpin structures in vitro. *Cell* 1995;81:533-40.
- <sup>17</sup> Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:398-403.
- <sup>18</sup> Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, Fenton I, Lazarou LP, Davies P, et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:393-7.
- <sup>19</sup> Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:387-92.
- <sup>20</sup> Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski jr TJ, Servadio A, Beaudet AL, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;4:221-6.
- <sup>21</sup> Ranum LP, Chung MY, Banfi S, Bryer A, Schut LJ, Ramesar R, et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type I: evidence for familial effects on the age at onset. *Am J Hum Genet* 1994;55:244-52.
- <sup>22</sup> Maciel P, Gaspar C, DeStefano AL, Silveira I, Coutinho P, Radvany J, et al. Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease. *Am J Hum Genet* 1995;57:54-61.
- <sup>23</sup> Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H, Onodera O, Igarashi S, Takahashi H, et al. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* 1995;37:769-75.

Aanvaard op 22 juli 1996

## Neurodegeneratieve aandoeningen en de rol van trinucleotide-repeat-expansie. III. Moleculaire pathofysiologie

H.P.H.KREMER EN N.V.A.M.KNOERS

Het ontstaan van bepaalde erfelijke neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Huntington kan in verband worden gebracht met de expansie van specifieke DNA-sequenties op diverse plaatsen in het genoom. In de voorgaande twee artikelen werden de ziekten beschreven, die samenhangen met expansie van zogenaamde trinucleotide-repeats, alsmede de moleculair-genetische kenmerken van deze ziekten. In dit artikel geven wij weer hoe men denkt dat de moleculair-genetische afwijkingen tot ziekte kunnen leiden (tabel).

### MOLECULAIRE EN KLINISCHE GENETICA VAN CAG-EXPANSIES

*Instabiliteit en anticipatie.* In de voorgaande artikelen over herhalingen ('repeats') van DNA-stukjes bestaande uit cytosine-adenine-guanine (CAG) in neurologische aandoeningen werd reeds gesproken over polymorfisme (variatie van repeatlengte tussen verschillende chromosomen) en over instabiliteit (verandering van repeatlengte bij de meiose). Instabiliteit veroorzaakt anticipatie (dat wil zeggen dat de aandoening in volgende generaties op steeds jongere leeftijd voorkomt) en anticipatie suggereert de aanwezigheid van een trinucleotide-repeat-aandoening. Anticipatie wordt bij al deze aandoeningen, met uitzondering van spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3),<sup>1</sup> vaker gezien bij transmissie via een vader die de aandoening heeft dan via een moeder met de aandoening.<sup>2-5</sup> Dit wordt verklaard door grotere

Zie ook de artikelen op bl. 2325 en 2329.

CAG-repeat-expansie bij paternale transmissie, die het gevolg is van instabiliteit van de repeat tijdens spermatogenese. Dat repeat-expansie voornamelijk via paternale transmissie optreedt, verklaart ook waarom de juveniele gevallen van de ziekte van Huntington, SCA1 of dentatorubro-pallidoluysische atrofie (DRPLA) voornamelijk worden gevonden bij kinderen van vaders met de aandoening.<sup>4 6-8</sup>

*Sporadische gevallen van de ziekte.* Een ander gevolg van de instabiliteit van geëxpandeerde CAG-repeats is het vóórkomen van sporadische gevallen, waarbij geen van beide ouders van een patiënt de ziekte hebben. Deze schijnbare nieuwe mutaties zijn vooral voor de ziekte van Huntington beschreven. Na de ontdekking van het Huntington-ziektegen is duidelijk geworden dat in deze gevallen de vader van de patiënt een CAG-repeatlengte heeft tussen 30 en 35, een zogenaamd intermediair allel.<sup>9</sup> Zo'n intermediair allel is reeds instabiel en expandeert tijdens de mannelijke meiose tot een volledige mutatie, waardoor het leidt tot de ziekte van Huntington bij de nakomelingen. Aangezien deze kinderen met juveniele Huntington zich niet voortplanten, zouden de allelen met zeer lange repeats uit de populatie moeten verdwijnen. Door instabiliteit en expansie wordt de pool van lange repeats in de populatie echter voortdurend aangevuld.

*Polymorfisme en mosaïcisme.* CAG-repeats kunnen zeer polymorf zijn, zowel in de totale populatie, als binnen één familie. Blijkbaar gaan de bekende wetten van Mendel hier niet meer op. Zelfs in de populatie cellen van één individu varieert de repeatlengte: een verschijn-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Afd. Neurologie en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr.H.P.H.Kremer, neuroloog.  
Afd. Anthropogenetica en polikliniek Erfelijke Hersenziekten: dr. N.V.A.M.Knoers, klinisch geneticus.  
Correspondentie-adres: dr.H.P.H.Kremer.