

# De specialist aan het woord VAN KLEINE DINGEN..... over peroxisomen: onzichtbare fabriekjes met een grote betekenis

Prof.Dr. B.T. Poll-The (Amsterdam)  
Prof. Dr. P.G. Barth (Amsterdam)

## Iris

Iris is een peutertje van 2 jaar. Haar ouders en haar oudere broertje Nicolaas zijn gezond. Toen Iris geboren werd was alles wat je bedenken kunt in orde: haar gewicht, haar lengte, haar voorkomen. Ze dronk en sliep prima. Toen ze 3 maanden was vonden haar ouders dat ze minder goed "keek". Haar ogen dansten vaak heen en weer, tot ze iets of iemand te pakken hadden, dan keek ze en glimlachte. Ook groeide ze minder goed dan daarvoor. Op het consultatieburo was men er niet gerust op en ze kwam bij de oogarts terecht. Iris bleek slecht te zien, en de oorzaak was een afwijking in het netvlies. Die afwijking droeg de naam "amaurosis congenita van Leber". Omdat die ziekte vaak berust op een fout in de stofwisseling kwam Iris eerst terecht bij de kinderarts die vond dat Iris een vergrote lever en milt had, en dat haar gewicht achterbleef. Uitvoerig onderzoek volgde, en toen bleek dat zij een verhoging had van haar z.g. zeer-langketen-vetzuren. Hierop volgde een verwijzing naar een Academische kinderkliniek. Hier werd vastgesteld dat zij een afwijking had aan de "peroxisomen". Niet iets waar de ouders van Iris ooit van gehoord hadden, maar zij waren niet de enigen. In Nederland worden naar schatting jaarlijks 20 kinderen geboren die iets vergelijkbaars hebben als Iris. Hun peroxisomen ontbreken, of zien er onder de microscoop vreemd uit. "Wat zijn peroxisomen?" wilden de ouders van Iris graag weten en zij kregen dit te horen. En om die andere ouders tegelijk te informeren volgt hier het verhaal.

## Te klein voor de microscoop

Het lichaam bestaat uit cellen. De meeste cellen zitten vast aan elkaar zoals de cellen van de hersenen en de lever, anderen zwerven los rond door het bloed: bloedcellen dus. Al die cellen zijn gespecialiseerd en zien

er dus verschillend uit onder de microscoop. Er zijn ook onderdelen van cellen die je bij bijna alle cellen terugvindt: bijvoorbeeld de celkern, waar het DNA in zit, de blauwdruk met al onze erfelijke eigenschappen. De celkern kan met de microscoop worden gezien. De deeltjes waarover we nu gaan spreken niet of nauwelijks, ze zijn kleiner dan een duizendste van een millimeter in doorsnede. Het zijn celorgaanjes of organellen. Die organellen, eigenlijk een soort fabriekjes in de cel, zijn er in verschillende soorten zoals:

- ❖ Mitochondriën, waar voedingsstoffen worden verbrand en omgezet in pakjes energie, ATP geheten.
- ❖ Lysosomen, waar ingewikkelde bestanddelen van de cel worden afgebroken, om weer gebruikt te worden voor de recycling. Ook wordt door lysosomen voorkomen dat brokstukken gaan rondzwerven en een gevaar voor het inwendige milieu gaan vormen.
- ❖ en .... peroxisomen, waar onder meer ingewikkelde vetmoleculen worden gemaakt en afgebroken. Die vetten dienen dan niet voor consumptie maar voor de vorming van bestanddelen waar het lichaam om allerlei redenen behoefte aan heeft, zoals het materiaal dat om de cellen heen zit, of dat in de cellen gedeelten van elkaar afschermt, membranen geheten.

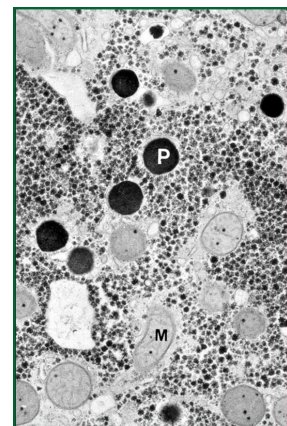


Foto:  
Electronenmicroscopische opname van een levercel met daarbinnen mitochondriën (M) en peroxisomen (P). Duidelijk is te zien dat de peroxisomen een wand hebben. Binnen die wand spelen zich de peroxisomale processen af. Bij

*kinderen met GPZ ontbreken de peroxisomen of zijn in aantal sterk verminderd.*

## **Peroxisomen, een korte geschiedenis**

Peroxisomen zijn het eerst gezien in 1952. Aanvankelijk had men geen idee wat deze dingetjes in een cel konden betekenen. De Belgische onderzoeker De Duve was de eerste die ze in verband bracht met de stofwisseling van vetten, maar ook met waterstofperoxide. Waterstofperoxide ontstaat bij de afbraak van vetten in peroxisomen. Peroxide is een giftige stof die moet worden omgezet in water en zuurstof. Dit geschiedt ook in de peroxisomen. Peroxide-peroxisomen. Vandaar de naam. Rond 1973 keek een Amerikaanse patholoog-anatoom, genaamd Sidney Goldfischer door de electronenmicroscop geboid naar de levercellen van een patientje met het syndroom van Zellweger. Dat stukje lever was operatief weggenomen om een verklaring te vinden voor de ernstige ziekteverschijnselen van het kind. Hij miste iets dat hij bij alle levers die hij had onderzocht altijd had gezien: peroxisomen. Het was de eerste maal in de geschiedenis dat een ziekte in verband werd gebracht met peroxisomen! Kinderen met het syndroom van Zellweger worden niet oud, ze zijn blind, doof, slap in de spieren, hebben vaak epilepsie en leven meestal niet langer dan een jaar. Reden genoeg om diep na te denken over wat peroxisomen zoal doen, en dat gebeurde dus. Vanaf de waarneming van Sidney Goldfischer tot nu toe is met de peroxisomen een wereld van wetenschappelijk onderzoek open gegaan, dat tevens van groot belang is voor kinderen met peroxisomale ziekten en hun families, en het einde is nog lang niet in zicht.

## **Het peroxisoom is een specialiteitenwinkel**

De stoffen waaruit ons lichaam bestaat kunnen eenvoudig zijn, zoals water dat slechts bestaat uit drie atomen (2 maal waterstof, 1 maal zuurstof). Anders gezegd 2 atomen waterstof en een atoom zuurstof vormen tezamen een molecuul water. De meeste stoffen in ons lichaam zijn ingewikkeld zoals bijvoorbeeld een groep vetachtige stoffen plasmalogenen

geheten, waarvan het kleinste deeltje, een molecuul, bestaat uit vele atomen koolstof en waterstof en een enkel atoom fosfor. De vorming van plasmalogen vindt plaats in peroxisomen. Waarom? Omdat de vorming van ingewikkelde stoffen zoals die plasmalogenen zich afspeelt op een lopende band, waar de onderdeeljes stuk voor stuk worden geassembleerd, net als in een autofabriek: eerst komt er een stukje de fabriek (lees peroxisoom) binnen, dan zet de eerste man (lees enzym) er een stukje op, dan schroeft de tweede er iets bij en dan de derde nog iets, totdat de laatste man de laatste behandeling geeft en klaar is het plasmalogen. Omdat al die lopende band werkers (enzymen) moeten samenwerken, moeten ze wel in dezelfde fabriek (peroxisoom) werken, anders komt het werk niet op tijd af. Anders gezegd: al die enzymen, hoe goed en gespecialiseerd ze ook zijn, zijn nutteloos als ze niet samenwerken onder hetzelfde dak. Het peroxisoom is dus een bouwwerkje dat onderdak biedt aan een aantal samenwerkende enzymen.

## **Zieke peroxisomen – of peroxisomale ziekten?**

Er zijn dus twee redenen waarom een enzym in een peroxisoom niet werkt:

1. Het peroxisoom is goed, maar één enzym is niet in het peroxisoom aanwezig. Vergelijking: de fabriek staat braaf op zijn plaats, maar één onmisbare arbeider is verdwenen.
2. Alle arbeiders zijn aanwezig, maar de fabriek is niet “klaar” voor zijn werk, bijvoorbeeld omdat het dak niet goed is aangebracht en lek is.

In situatie “1” gaat het om een enkel enzym. Dat betekent dan dat een enkele stof niet wordt omgezet. We spreken dan ook wel van een peroxisomale enzymdeficiëntie.

In situatie “2” levert de fabriek meerdere van zijn producten niet af. Voor situatie “2” bestaan weer verschillende namen zoals gegeneraliseerde peroxisomale ziekten (GPZ), “peroxisome assembly disorders” (PAD) of multipole peroxisomale ziekten. Een voorbeeld van “1” is de ziekte die bekend staat onder de naam X-gebonden adrenoleukodystrofie, de meest voorkomende peroxisomale ziekte. Een voorbeeld van “2” is het syndroom van Zellweger, maar ook lichtere varianten hiervan bekend als het infantiele Refsum syndroom (IRD) en de neonatale adrenoleukodystrofie (NALD).

## **Enzymen, de harde werkers**

Er zijn duizenden enzymen in ons lichaam, allen met een geheel eigen taak. Wat doen die enzymen? Zij zetten stoffen om in andere stoffen. Als een enzym afwezig is, bijvoorbeeld door een

bepaalde aangeboren stofwisselingsziekte dan kan dit problemen geven op drie manieren:

Een voorbeeld is een enzym, die stof A omzet in stof B. Als dat niet gebeurt, dan kan dat vervelende gevolgen hebben – we spreken dan van een stofwisselingsziekte. Dit kan op drie verschillende manieren:

- a. Er ontstaat een teveel van stof A. Stof A kan in een te hoge concentratie giftig zijn. De verschijnselen komen dan door een vergiftiging door stof A.
- b. Er ontstaat een tekort aan stof B. Stof B kan een belangrijke stof zijn die in het lichaam niet gemist kan worden. De ziekteverschijnselen ontstaan dan door een tekort aan B.
- c. Stof A is niet giftig, maar wordt, als het niet kan worden omgezet in B, via een omweg omgezet in stof C die giftig is. Voor de behandeling van een aangeboren stofwisselingsziekte is het heel belangrijk om te weten wat er precies mis gaat als er een enzym ontbreekt.

Bij gegeneraliseerde peroxisomale ziekten (GPZ) is dit nog net iets ingewikkelder, omdat zowel situatie *a* als *b* zich voordoen. Zo wordt bij GPZ de stof fytaanzuur, die wij allen binnenkrijgen met ons voedsel niet voldoende afgebroken, omdat enzymen die fytaanzuur afbreken in het peroxisoom zitten. De patient met GPZ heeft dus teveel fytaanzuur en moet dus op een fytaanzuur arm dieet. Maar ook situatie 2 doet zich voor. Dit betreft bijvoorbeeld de stof docosahexaenzuur (DHA), een stof die onder meer van vitaal belang is voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel en het netvlies van de ogen. De vorming van DHA verloopt voor een deel in het peroxisoom en dus krijgen kinderen met GPZ een tekort aan DHA dat met extra toevoeging aan het dieet moet worden opgeheven.

### **Zien alle kinderen met peroxisomale ziekten er hetzelfde uit?**

Nee. Er zijn zeer grote verschillen. Dit komt voor een deel omdat twee mensen dezelfde ziekte kunnen hebben, de één ernstig, de ander minder ernstig. Een voorbeeld hiervan is de bovengenoemde ziekte van Zellweger. Er zijn kinderen met precies dezelfde biochemische afwijkingen, die zich ontwikkelen tot kinderen met een handicap, met slecht zien, slecht horen en leerproblemen. Een deel van deze kinderen wordt ook volwassen. Deze worden wel aangeduid

als “milde” varianten. Deze varianten zijn bekend als Infantiele Refsum Ziekte (Infantile Refsum Disease of IRD) en Neonatale Adrenoleukodystrofie (NALD, niet te verwarren met X-gebonden adrenoleukodystrofie of XALD).

Voor een ander deel komt het verschil doordat er verschillende soorten van peroxisomale ziekten zijn, die dus ook biochemisch heel andere afwijkingen laten zien. Wij hebben het reeds gehad over enkelvoudige peroxisomale enzymtekorten (de zieke arbeider) en over gegeneraliseerde peroxisomale ziekten (de ondeugdelijke fabriekshal). Over de laatste categorie zijn we nog niet uitgepraat. We moeten het nog hebben over de fabriek en zijn toevoer. Daar gaan we dan.

### **De peroxisoom – fabriek en zijn opbouw**

Het peroxisoom wordt weer gemaakt uit bouwstenen. Die bouwstenen worden elders in de cel gemaakt en vervolgens tot peroxisoom samengesteld (“geassem-bleerd” zouden we kunnen zeggen). Elk van die bouwstenen is nodig, om het peroxisoom af te dichten. Ook de enzymen die in het peroxisoom hun functie vervullen (de “arbeiders”) worden buiten het peroxisoom gemaakt en in het peroxisoom geïmporteerd vóór zij hun werk kunnen doen. Hoe weet een peroxisomaal enzym waar het peroxisoom is, anders gezegd: hoe weet de arbeider waar de fabriek is? Het antwoord is: hij heeft een adreslabel (je zou het kunnen vergelijken met een toegangkaart) waarmee hij langs de controle bij de ingang van de fabriek komt. Er zijn tenminste twee soorten labels. Elk van deze labels is geldig voor toegang tot het peroxisoom. Er is echter een controle vooraf: dit is de zogenaamde receptor (we zouden kunnen zeggen de receptionist). De Receptor controleert het adreslabel van het peroxisomale enzym en brengt het binnen de fabriek, waarna de receptionist weer teruggaat om een volgende enzym op te halen. Elk peroxisomaal enzym heeft zo een label. Er zijn echter twee soorten labels, en voor elk van die labels is er een receptionist. Ze heten – voor wie het weten wil – PTS1 receptor en PTS2 receptor.

Het blijkt dus dat er niet twee maar zelfs drie soorten peroxisomale ziekten zijn:

1. een enkel enzym wordt niet gemaakt.
2. een bouwsteen van het peroxisoom wordt niet gemaakt, waardoor de hele peroxisomale fabriek niet beschikbaar is en een groot aantal enzymen hun werk niet doen.
3. Een receptionist (PTS receptor) ontbreekt.

In het laatste geval geeft een tekort aan PTS1 receptor een ziektebeeld dat lijkt op 2. Het ontbreken van PTS2 geeft een ziekteverschijnsel dat geheel op zichzelf staat: de rhizomele

chondrodysplasie. Over dit ziektebeeld zullen wij het hier vandaag niet hebben, evenmin als de situatie 1. Ons onderwerp van vandaag is de situatie 2, die we wel aanduiden met “gegeneraliseerde peroxisomale ziekten. Zoals de naam al zegt, ziekten waarbij het hele peroxisoom lijkt te ontbreken. Van de zogenaamde gegeneraliseerde peroxisomale ziekten (GPZ) kennen wij verschillende uitingen, afhankelijk van de ernst van de situatie.

A. Het syndroom van Zellweger. Dit is de ernstigste situatie. Deze kinderen zijn vanaf de geboorte zeer zwak, hebben een leveraandoening waardoor zij vaak geel zien, zien en horen niet en hebben vaak epileptische aanvallen. Uiterlijk zien zij er bijzonder uit, waardoor zij voor de ervaren kinderarts of klinisch geneticus meteen zijn te herkennen. Zij worden meestal niet ouder dan een jaar.

B. Het infantiele Refsum syndroom. Kinderen met dit ziektebeeld zien er ook wat bijzonder uit. Zij hebben een hoog voorhoofd, een fontanel die groot is en lang open blijft en ontbrekende of kleine oorlelletjes. Ook bij hen is vaak de lever groot. Zij blijven achter in geestelijke ontwikkeling. Zij zien slecht door een aangeboren netvliesafwijking, door de oogartsen aangeduid als amaurosis congenita van Leber, en horen slecht door een aandoening van de gehoorszenuwen. Hun ontwikkeling is veel beter dan kinderen met het syndroom van Zellweger, en zij kunnen de puberteit bereiken. Er zijn zelfs volwassenen bekend met het infantiele Refsum syndroom. Overigens is de naam infantiel Refsum syndroom verwarrend. Die naam is afgeleid van een ziekte die bij volwassenen voorkomt, maar er uiterlijk totaal niet op lijkt. De naam is echter ingeburgerd.

C. Neonatale adrenoleukodystrofie. Kinderen met dit ziektebeeld hebben meestal geen opvallend uiterlijk. Zij hebben kort na de geboorte epileptische aanvallen, ontwikkelen zich gedurende het eerste levensjaar enigszins, maar gaan dan achteruit. Na het Zellweger syndroom is dit de ernstigste vorm van de gegeneraliseerde peroxisomale ziekten.

## En hoe ging het toch met Iris?

Iris werd uitvoerig onderzocht. Behalve het stofwisselingsonderzoek onderging zij ook beeldvorming van de hersenen (MRI), om te zien of er ontwikkelingsstoornissen waren (die zie je bij het Zellweger

syndroom) of een aantasting van de witte stof (die zie je bij neonatale adrenoleukodystrofie). De hersenen zagen er op de MRI althans niet abnormaal uit. Ook werd een electroretinogram gemaakt, waaruit bleek dat zij een netvlies-aandoening had, verder een z.g. BER (“brainstem evoked response”), dat wil zeggen een registratie van de hersenactiviteit die wordt opgewekt door geluidsgolven. Ook hier bleek een afwijking te bestaan. Bij het uitvoerige stofwisselingsonderzoek kwamen verschillende afwijkingen aan het licht waarvan we de twee voor ons belangrijkste noemen:

1. Een teveel aan fytaanzuur, een stof die we zelf maken uit groene groenten die chlorofyl bevatten, maar ook door vlees van dieren die groenvoer eten. In dit geval kan het fytaanzuur niet worden afgebroken.
2. Een tekort aan docosahexaenzuur (DHA). Dit vetzuur is van belang voor onder meer de ontwikkelingen van de hersenen en netvlies. Het kan worden toegediend in poedervorm of capsules.
3. Een tekort aan vetoplosbare vitamines zoals vitamine K en vitamine E. Deze moeten worden toegevoegd.

Of deze maatregelen Iris voldoende helpen moet blijken. Er is immers maar een deel van de afwijkingen welke met deze maatregelen worden “hersteld”. Dit zal uit verder onderzoek moeten blijken.

## Peroxisomale ziekten zijn erfelijk

Het is mogelijk om in een gezin waarin een peroxisomale ziekte is vastgesteld de geboorte van een tweede kind met een dergelijke ziekte te voorkomen door middel van enzymonderzoek op placentavlokken van het ongeboren kind binnen de eerste drie maanden van de zwangerschap. Bij een positieve test kan dan de zwangerschap worden afgebroken. Het onderzoek naar peroxisomale ziekten heeft echter nog veel andere feiten opgeleverd.

De opdracht om peroxisomen en peroxisomale enzymen te maken bevindt zich op het DNA, in de vorm van genen (“blauwdrukken”). Inmiddels weten wij dat bij het maken van een peroxisoom tenminste 10 genen betrokken zijn. Zodoende zijn er wel tien erfelijke defecten die leiden tot een “gegeneraliseerde peroxisomale ziekte”. Binnen elk van die genen kunnen weer verschillende “mutaties” optreden, de een ernstiger dan de ander. Dit is de verklaring waarom binnen de groep van de kinderen met een gegeneraliseerde peroxisomale ziekte de één veel “beter”af is dan de ander.

## Een uniek peroxisomaal project

Een groep van onderzoekers, werkzaam aan het AMC gaat gedurende twee jaar gegevens verzamelen over zoveel mogelijk kinderen met een

gegeneraliseerde peroxisomale ziekte (GPZ): Zellweger syndroom, Infantiele Refsum ziekte, Neonatale adrenoleukodystrofie en verwante ziektebeelden.

Waarom is dit nodig? Het is zeer goed mogelijk om met behulp van een beetje bloed de diagnose GPZ te stellen in een gespecialiseerd centrum. Hoewel dit op zichzelf een goede ontwikkeling is, is het in feite éénrichtingverkeer en ongemerkt gaat dus informatie over deze zeldzame ziekten verloren. Gelukkig begint men dit thans in te zien.

Alleen door een perfecte tweezijdige communicatie tussen klinische onderzoekers (kinderneurologen en metabole kinderartsen) enerzijds en onderzoekers in het research laboratorium voor peroxisomale ziekten anderzijds kan worden ontdekt waarom er zulke grote verschillen bestaan tussen kinderen met GPZ. Het bijzondere van dit project is dus het verzamelen van zo veel mogelijk uiteenlopende gegevens van iedere GPZ patient om die met elkaar te kunnen vergelijken en zo belangrijke informatie vast te leggen. Ook zal onderzoek worden gedaan naar de DNA-afwijkingen welke GPZ veroorzaken. Als wij beter weten welke verschijnselen samenhangen met bepaalde mutaties, dan zal dit ook leiden tot nauwkeuriger uitspraken over de te verwachten problemen dan tot u toe mogelijk was, en wel op zeer jonge leeftijd.

Het uiteindelijke doel is om richtlijnen te ontwikkelen voor de begeleiding en behandeling voor deze groep van kinderen. Bij alle kinderen met GPZ die aan het onderzoek meedoen zal tenminste één maal een MRI onderzoek van de hersenen plaats moeten vinden. Er zal een uitvoerig oogheelkundig- en gehooronderzoek plaatsvinden en de ontwikkeling van het zenuwstelsel zal worden onderzocht met behulp van neurologisch onderzoek, psychologisch ontwikkelings-onderzoek, een electroencefalogram en een VEP (EEG met lichtimpulsen). Die gegevens zullen worden vergeleken met het onderzoek naar het functioneren van de peroxisomen. Veel van deze onderzoeken hebben bij kinderen met GPZ reeds plaatsgehad. Zo is het afnemen van huidkweken bij kinderen met GPZ reeds thans gebruikelijk bij het onderzoek, en hoeft daarom in de regel niet opnieuw te gebeuren. Wel nieuw is dat al deze gegevens nu met elkaar worden vergeleken bij een grotere groep van kinderen. Door deze gegevens samen te voegen zullen wij ook in staat zijn betere richtlijnen te ontwikkelen voor de behandeling. Ook zal worden gekeken naar mutaties in de stukjes DNA die betrokken zijn

bij de diverse vormen van GPZ. Hieruit kan dan weer worden afgeleid hoe bepaalde mutaties leiden tot bepaalde vormen van GPZ. Bij dit onderzoek zijn meerdere centra betrokken. De leiding berust bij de afdeling kinderneurologie van het AMC in nauwe samenwerking met andere academische centra. Het speciale biochemische onderzoek vindt plaats aan het in peroxisomale afwijkingen gespecialiseerde laboratorium van het AMC (Prof.Dr. R.J.A. Wanders).

**Inlichtingen:**

Prof.dr. B.T. Poll-The  
Afd. Kinderneurologie AMC  
Tel. 020 5667508, Fax 020 5669683