

## Zijn er genetische verbanden tussen neurodegeneratieve ziektes?

Genetisch bewijs voor verbinding tussen polyQ ziektes en ALS. Wat maakt het uit voor HD patiënten?



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#)

13 juli 2011

Bewerkt door [Dr Ed Wild](#)

Vertaald door [Willeke van Roon-Mom](#)

Origineel gepubliceerd op 1 december 2010

**E**en groep onderzoekers die aan ALS werkt (Lou Gehrig's disease) in gistcellen hebben een onverwachte genetische verbinding gevonden tussen ALS en SCA-2, een ziekte uit dezelfde genetische familie als de ZvH. De nieuwe verbanden tussen deze ziektes zouden kunnen helpennieuwe manieren te vinden om een behandeling voor de ZvH te ontwikkelen.

### Wat zijn polyQ ziektes?

De ziekte van Huntington (ZvH) maakt deel uit van een groep aandoeningen die worden veroorzaakt door eenzelfde type mutatie in het DNA van een patiënt. DNA is een soort recept dat geschreven is met een heel eenvoudig alfabet van 4 letters - A, C, G en T. In het DNA worden deze letters 'basen' genoemd.



*Neurodegeneratieve ziektes hebben meer overeenkomsten dan gedacht.*

De mutatie die de ZvH veroorzaakt is een abnormaal lange volgorde (sequentie) van C-A-G in het stuk DNA dat het recept is voor het huntingtine eiwit.

Eiwitten zijn de moleculen die binnen in de cel al het werk doen. Ze beginnen als een soort DNA - lange kettingen van stofjes die we met letters aangeven. Eiwitten gebruiken alleen een langer alfabet - 22 letters. Een van deze 'letters' is glutamine, dat we afkorten met een Q. De verlengde CAG sequentie in het HD gen resulteert in een huntingtine eiwit met teveel glutamines aan het begin. Omdat de ZvH wordt veroorzaakt door een vermeerdering in het aantal glutamines noemen wetenschappers het een polyglutamine, of polyQ, ziekte.

In totaal zijn er negen polyQ ziektes, ieder wordt veroorzaakt door een CAG verlenging in een ander gen. Allemaal hebben ze tot gevolg dat er zenuwcellen afsterven, maar bij iedere aandoening zijn het net weer andere cellen die afsterven. Dit unieke patroon van afstervende cellen zorgt voor verschillende symptomen in elke ziekte.

Zes van de negen ziektes worden spinocerebellaire ataxieën genoemd, omdat de zenuwcellen die afsterven zich in een deel van de hersenen bevinden die het cerebellum (kleine hersenen) en ruggenmerg genoemd worden. Deze ziektes worden gekenmerkt door problemen in het coördineren van bewegingen, ook wel ataxie geheten, vandaar 'spinocerebellaire ataxiën'.

De meest voorkomende neurodegeneratieve ziektes zoals de ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson en ALS (Lou Gehrig's disease) worden meestal niet veroorzaakt door één mutatie. Vaak weten we niet waarom iemand één van deze ziektes krijgt - het is een onbekende combinatie van genetische en omgevingsfactoren die leiden tot de ziekte. Als we begrijpen welke factoren dit zijn, zou dit kunnen helpen bij het ontwikkelen van een nieuwe behandeling voor deze ziekten, of in ieder geval een beter idee geven hoe ze ontstaan.

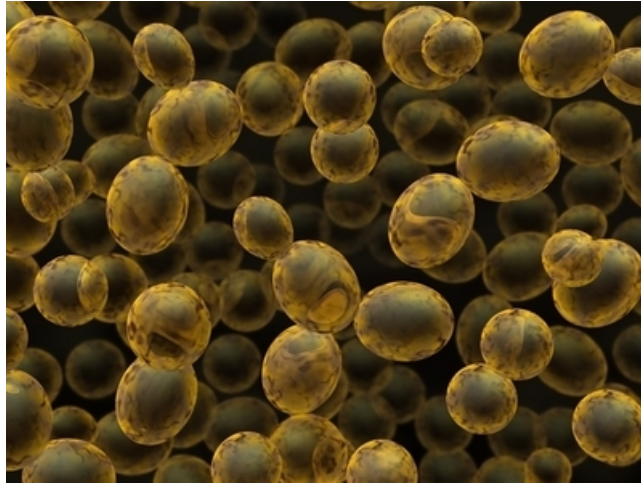
## **Een verband tussen SCA2 en ALS?**

Een groep wetenschappers onder de leiding van Aaron Gitler aan de Universiteit van Pennsylvania wilden onderzoeken welke erfelijke factoren een rol spelen bij het afsterven van cellen bij ALS. Ze gebruikten gistcellen als model voor de ziekte, en hiermee konden ze naar meer dan 5,000 genen kijken om te zien welke genen ervoor zorgden dat meer of minder cellen afstierven. Heel onverwacht kwamen ze erachter dat een gen, dat ataxine-2 heet, de ALS gistcellen nog zieker maakte doordat het een directe interactie aan kon gaan met het eiwit TDP-43, dat bij ALS betrokken is.

Wat heeft dit met de ZvH te maken? Nou, het ataxine-2 gen kan ook een CAG vermeerdering ontwikkelen, en als dit gebeurt, dan heeft het tot gevolg dat er zich een andere polyQ ziekte ontwikkelt, namelijk spinocerebellaire ataxie type 2 (SCA2). Dit doet vermoeden dat er een verband bestaat tussen ALS en ataxine-2 - een gen dat een polyQ ziekte kan veroorzaken. Het is voor het eerst dat er zo een verband gevonden is en daarom zou het van belang kunnen zijn voor het onderzoek naar de ZvH.

Aanvullende experimenten in cellen hebben dit vermoeden van een directe interactie tussen de TDP-43 en SCA2 eiwitten bevestigd, maar de onderzoekers vroegen zich af of

hun ontdekking ook te vertalen is naar de mens, aangezien ze hun bevindingen in gistcellen gedaan hadden. Hoe konden ze dit testen?



*Het gebruik van enkele gistcellen stelt de onderzoekers in staat om het effect van duizenden genen op de ziekte te bestuderen.*

## **Intermediaire allelen**

Bij de ZvH is de lengte van iemands CAG herhaling een bepalende factor in de leeftijd waarop de ziekte begint. Meer dan 36 CAG herhalingen in het huntingtine gen zal altijd leiden tot ZvH symptomen als iemand lang genoeg blijft leven, en meer CAG herhalingen leiden meestal tot een jongere leeftijd waarop de ziekte begint.

Sommige patiënten hebben tussen de 27 en 35 CAGs. Dit worden intermediaire allelen genoemd en dit betekent dat deze niet tot symptomen leiden, maar dat de herhalingen wel groter zijn dan de norm, welke rond 17 CAGs ligt.

In SCA2 is er een soortgelijke relatie tussen de lengte van de CAG herhaling in het ataxine-2 gen en de leeftijd waarop de ziekte begint. De meeste mensen hebben 22 CAG herhalingen in hun ataxine-2 gen, terwijl SCA2 patiënten meer dan 34 herhalingen hebben. Een aantal CAG herhalingen in het ataxine-2 gen tussen de 24 en 34 wordt 'intermediair' genoemd.

De onderzoekers keken of langere CAG herhalingen in ataxine-2 de gistcellen zeker maakten, en dit was het geval. Vervolgens deden ze een heel slimme proef, ze maten de CAG herhalingen in het ataxine-2 gen bij 'menselijke' patiënten met ALS. Geen van deze patiënten had SCA2 symptomen, maar de onderzoekers vroegen zich af of het verband tussen de CAG herhalingen in hun ataxine-2 gen en ALS ook in mensen aanwezig was.

Ze vonden veel meer intermediaire CAG herhalingen in ataxine-2 dan ze verwachtten in ALS patiënten. Dit zou betekenen dat langere CAG herhalingen in ataxine-2 een sterke risicofactor in ALS zijn. We begrijpen niet de details van dit verband, maar het lijkt er op dat er meer verbanden zijn tussen deze ziektes dan gedacht.

## **Wat maakt het uit?**

De schrijvers van het stuk geloven **niet** dat dit zelfde verband bestaat tussen CAG herhalingen in het HD gen en ALS. Maar wat ze hebben laten zien is dat er onverwachte verbanden kunnen bestaan tussen de neurodegeneratieve ziektes, en dat het bestuderen van zoiets eenvoudigs als gist, onverwachte eigenschappen van deze ziektes aan het licht kan brengen. Deze verbanden geven onderzoekers nieuwe doelen om te bestuderen om erachter te komen wat deze verschrikkelijke ziektes veroorzaakt. Het vinden van overeenkomsten tussen deze ziektes geeft ons ook hoop dat behandelingen die voor de ene ziekte ontdekt worden ook bij andere ziektes kunnen helpen.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## GLOSSARIUM

**Intermediaire allelen** ZvH allelen met CAG lengtes tussen de 27 en 35. Deze leiden niet tot symptomen, maar zijn langer dan normaal. Het aantal herhalingen kan echter toenemen bij overdracht naar de volgende generatie.

**ziekte van Parkinson** een neurodegeneratieve ziekte die, zoals de ZvH, motorische coördinatie problemen met zich brengt

**neurodegeneratieve** ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

**glutamine** De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwit

**PolyQ** Een beschrijving van de ZvH en andere ziekten veroorzaakt door abnormale groei van stukken DNA doordat de CAG sequentie vele malen wordt herhaald. Teveel CAG's in een gen resulteert in eiwitten met teveel "glutamine" bouwstenen en glutamine wordt weergegeven door het symbool Q.

**SCA** Spinocerebellaire ataxie, een andere neurodegeneratieve ziekte die wordt veroorzaakt door een toegenomen CAG lengte.

---

© HDBuzz 2011-2020. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 20 september 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/011>