

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Het genetisch 'grijze gebied' van de ziekte van Huntington: wat betekent dat?



Intermediaire genen en gereduceerde penetrantie – uitleg van het genetisch 'grijze gebied' van de ziekte van Huntington

Geschreven door Dr Nayana Lahiri op 22 oktober 2011

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Jaco Wessels

Origineel gepubliceerd op 22 april 2011

Op verzoek een speciaal artikel gewijd aan het vaak verwarrende onderwerp van 'intermediaire genen' en 'gereduceerde penetrantie' – het genetisch 'grijze gebied' wat vaak ter tafel komt bij gesprekken over de genetische test voor de ziekte van Huntington (ZvH).

Wie zich laat testen voor de ZvH gaat door een erg moeilijke tijd. Het enige wat je wilt horen als je uiteindelijk de uitslag krijgt, is of je wel of niet de ziekte zult krijgen. De meeste mensen krijgen een duidelijk antwoord, maar voor een kleine minderheid is het niet zo duidelijk. Hun uitslag ligt in het 'grijze' gebied en ze hebben wat bekend staat als een 'gereduceerd penetrantie gen' of 'intermediair gen'. Wat een dergelijke uitslag betekend is nogal verwarrend. In dit artikel proberen we daar duidelijkheid over te geven.

Genetische basis principes

Genen zijn opgebouwd uit materiaal wat we DNA noemen. DNA bevat de code voor al het leven en het is opgebouwd uit 'nucleotide baseparen' die aangeduid worden met 4 letters - A, C, G en T.

Het huntingtine gen geeft de code voor het huntingtine eiwit, en iedereen krijgt twee kopieën van dit gen - van elke ouder één. De genetische mutatie dat de ZvH veroorzaakt is een lange serie van herhaalde C-A-G nucleotiden in het huntingtine gen.

In het wetenschappelijk jargons wordt ook wel de term 'allel' gebruikt in plaats van gen; maar eigenlijk betekend dat hetzelfde.

Het aantal CAG herhalingen in het huntingtine gen bepaalt of iemand wel of niet de ZvH zal krijgen. Iedereen heeft twee kopieën van het gen - één van hun vader en één van hun moeder. De test komt erop neer dat het aantal herhalingen in beide huntingtine genen van de



testpersoon bepaald wordt. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het DNA wat uit een bloedmonster wordt verkregen.

Het aantal CAG herhalingen in een huntingtine gen varieert per persoon en is soms minder dan 10 tot soms 120. Gemiddeld ligt het aantal CAG herhalingen rond de 17. De ZvH is een 'dominante' ziekte, dat houdt in dat iemand ziek wordt als er bij één van de twee kopieën een afwijkend hoog aantal CAG herhalingen is.

Twee mogelijke uitslagen zijn duidelijk:

Als beide kopieën van iemands huntingtine gen **minder dan 26 herhalingen** hebben, dan krijgen ze **niet** de ZvH, en hun **kinderen ook niet**.

en

Als één van beide kopieën van iemands huntingtine gen **40 of meer herhalingen** heeft, dan krijgen ze **wel** de ZvH, en hun kinderen hebben 50% kans om het verlengde huntingtine gen te erven.

Een huntingtine gen met 40 of meer herhalingen wordt een 'volledig penetrantie gen' genoemd. Het betekent dat de persoon zeker de ziekte zal ontwikkelen in zijn/haar leven, tenzij de persoon vroegtijdig overlijdt aan iets anders.

Het 'grijze gebied'

Het wordt lastig wanneer het aantal CAG herhalingen in het huntingtine gen tussen de 27 en 39 ligt. Dit is het 'grijze gebied'.

Mensen met 36 tot 39 CAG herhalingen in het huntingtine gen zitten in het zogenaamde 'gereduceerd penetrantie' gebied. Sommigen mensen die in dit gebied zitten zullen de verschijnselen van de ziekte krijgen, anderen niet.

Helaas is het onmogelijk om te voorspellen wie met het gereduceerd penetrantie gen wél, en wie niet ziek wordt. Als de ziekte zich ontwikkelt, dan is het vaak in de latere levensfase en over het algemeen minder ernstig.

Kinderen van iemand die in het 'gereduceerd penetrantie' gebied zit, hebben 50% kans om een gen te krijgen dat in het 'volledig' of 'gereduceerd' penetrantie gebied zit.

'Intermediaire genen' hebben tussen de 27 en 35 CAG herhalingen. **Mensen met een intermediair gen krijgen zelf niet de ziekte van Huntington, maar er is een risico dat hun kinderen het wel krijgen.**

Hoe zit dat met toekomstige generaties?

Het aantal CAG herhalingen in het huntingtine gen blijft niet altijd gelijk als het doorgegeven wordt aan de volgende generatie. Dit betekent dat het aantal CAG herhalingen kan toenemen of afnemen als het van ouder naar kind overgedragen wordt.

We weten niet precies hoe het komt dat dit getal verandert, maar we denken dat het te maken heeft met de nauwkeurigheid waarmee het DNA gekopieerd wordt. Als aan jou gevraagd zou worden om 'CAG' 50 keer te typen, dan is het goed mogelijk dat je er per ongeluk een paar te veel of te weinig typt. Zo gaat het ook wel een mis als de cel lange stukken DNA kopieert.

Veranderingen worden 'expansies' genoemd als er meer, en 'reducties' als minder CAG herhalingen doorgegeven worden aan de volgende generatie.

Het onstabiele huntingtine gen is de reden waarom het lastig te voorspellen is wat er in de volgende generatie gebeurt. Ondanks dat mensen met het intermediaire gen (27 to 35 herhalingen) zelf geen ZvH verschijnselen zullen krijgen, **het aantal herhalingen wat zij aan hun kinderen doorgeven zou langer kunnen zijn dan hun eigen herhalingen**. Hun kinderen lopen een kans om het gereduceerde of volledig penetrantie gen te erven.

Op dezelfde manier kunnen mensen met het gereduceerde penetrantie gen (36 tot 39 herhalingen) een volledig penetrantie gen doorgeven als het gen expandeert.

Er zijn een paar factoren die beïnvloeden of er wel of niet expansie optreedt. Ten eerste is dat het aantal CAG herhalingen zelf. Normale lengtes van 26 of minder zijn stabiel en veranderen niet. Maar volledig penetrantie genen - met 40 of meer herhalingen - hebben grotere kans om te groeien in de volgende generatie.

Intermediair en gereduceerd penetrantie genen zijn stabiel dan volledige, maar kunnen altijd groeien.

Andere factoren die het aantal CAG herhalingen beïnvloeden zijn het geslacht en leeftijd van de ouder. Vaders geven veel vaker dan moeders een verlengd huntingtine gen door. Maar, **het geslacht van het kind maakt niet uit**.

Oudere vaders geven vaker een verlengd huntingtine gen door, dan jongere. Dit zou kunnen komen doordat de man tijdens zijn hele leven sperma aanmaakt, en dat er op latere leeftijd meer kopieer foutjes worden gemaakt.

Op dit moment kunnen we niet goed inschatten wat precies het risico is van CAG verlenging voor mensen met een intermediair of gereduceerd penetrantie gen. Maar, **de kans dat mensen met een intermediair of gereduceerd penetrantie gen een verlenging doorgeven aan hun kinderen wordt klein geacht**.

Het belang van de familie geschiedenis.

Het is mogelijk om de ZvH te krijgen zelfs als niemand in de familie deze ziekte heeft gehad. Ongeveer 10% van de Huntington patiënten heeft geen familie geschiedenis daaromtrent.

HD Status	Predictive Test Result	CAG Repeat Length
Unaffected	Normal	10-26
	Intermediate	27-35
Affected	Reduced Penetrance	36-39
	Full Penetrance	40-Above

Een tabel die de mogelijke uitslagen van een voorspellende ZvH gen test samenvat.

Soms komt dat omdat een ouder of grootouder een verkeerde diagnose heeft gehad, zoals de Ziekte van Parkinson, terwijl ze eigenlijk de ZvH hadden. Nu we een betrouwbare genetische test hebben, komt een foute diagnose niet zo vaak meer voor.

Soms lijkt het alsof de ziekte voor het eerst voorkomt, omdat de ouder die anders ziek geworden zou zijn al overleed voordat hij/zij verschijnselen kreeg.

Maar soms is het werkelijk zo dat de ZvH voor het eerst voorkomt in de familie omdat de genetische mutatie er voor het eerst is. Die nieuwe mutaties komen van intermediaire genen. Dit komt voor wanneer een ouder met een intermediair gen (27-35 herhalingen) een verlengd gen doorgeeft. Later in hun leven zal de zoon/dochter de ziekte ontwikkelen terwijl de ouder met het intermediaire gen geen symptomen krijgt. Ouders van mensen die voor het eerst in de familie ziek worden hebben vaak intermediaire genen.

Intermediaire genen worden niet alleen gevonden als de mutatie voor het eerst is vastgesteld - ze kunnen ook opduiken in families die bekend zijn met de ZvH. Dit kan als iemand met een intermediair gen, die geen ZvH in de familie heeft, kinderen krijg met iemand die een volledig penetrantie gen heeft.

Als één van hun kinderen zich laat testen, dan kan het zijn dat zij niet het huntingtine gen van hun zieke ouder hebben, maar een intermediair gen van de andere ouder. Families zijn vaak verrast om zo te ontdekken dat een intermediair gen aan de niet-Huntington kant van de familie zit - maar feitelijk is dit vaak de manier waarop intermediaire genen gevonden worden.

Op dit moment kunnen we niet precies zeggen hoeveel kans iemand met een intermediair of gereduceerd penetrantie gen heeft om een verlengd gen door te geven aan hun kinderen. Het risico is klein, maar verder onderzoek op dit gebied is gaande.

Samenvatting

Een klein percentage van de mensen die zich laat testen voor de ZvH krijgt een uitslag in het 'grijze gebied' van intermediaire of gereduceerde penetrantie genen.

Iemand met een intermediair gen (27-35 CAG herhalingen) krijg niet de ZvH. Hun kinderen hebben een kleine kans om genen te erven met een toegenomen aantal CAG herhalingen zodat ze in het gereduceerd of volledig penetrantie gebied vallen.

Iemand met het gereduceerd penetrantie gen (36-39) zou ziek kunnen worden. Hun kinderen hebben 50% kans om een huntingtine gen te erven met gereduceerd of volledig penetrantie.

Door intermediaire en gereduceerde penetrantie genen zijn de voorspellende testen niet altijd zwart-wit. Onderzoekers zijn bezig om deze genen uit het 'grijze gebied' beter te begrijpen, zodat we de mensen die zich laten testen en hun familie beter kunnen voorbereiden en voorlichten.

Dankwoord

HDBuzz bedankt Alicia Semaka voor haar kundige adviezen over de intermediaire gen risico's.

Alicia is een genetisch consulent bij het Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, Universiteit van British Columbia. Ze bestudeert genetische risico's bij de ZvH.

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

Verklarende woordenlijst

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

Allel Een van de twee kopieën van een gen.

© HDBuzz 2011-2017. 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

Gegenereerd op 2 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/027>