

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

Nieuwe analyse suggereert dat de “korte” CAG lengte uiteindelijk niet ter zake doet.



Lengte is niet alles: Nieuw onderzoek stelt dat alleen het lange CAG nr effect heeft op het ziektebegin, niet het kor

Geschreven door Dr Ed Wild op 26 februari 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 18 februari 2012

De ZvH komt voor als één van beide exemplaren van het Huntington gen langer is dan normaal. Over de rol van het kortere gen werd al veel gedebatteerd. Uit een nieuwe analyse van een groot aantal gegevens blijkt dat het aantal CAG herhalingen op het korte gen geen impact heeft op het tijdstip waarop de symptomen van de ziekte zichtbaar worden.

Wat is herhalingslengte?

Toen de genetische afwijking die de ZvH veroorzaakt in 1993 werd ontdekt was het onmiddellijk duidelijk dat dit geen alledaagse spellingsfout was.

De meeste genetische ziekten worden veroorzaakt door één-letter fouten in onze genetische code -slechts één chemische “base” wordt omgewisseld, toegevoegd of verwijderd uit ons DNA.

Bij de ZvH lijkt de wijziging echter meer op chemisch “gestotter”. Aan het begin van het Huntington gen wordt een lettersequentie - CAG - meerdere malen herhaald, gewoonlijk tussen de tien en twintig keer. Het team dat de mutatie ontdekte stelde bij iedereen die aan de ZvH leed een ongebruikelijk hoog aantal opeenvolgende CAG herhalingen vast, namelijk 36 of meer.

Iedereen heeft twee Huntington genen

Feitelijk heeft iedereen* twee* Huntington genen, één geërfd van de vader, het ander van de moeder. Indien één gen verlengd is veroorzaakt dit al de ZvH.

Wij noemen het aantal CAG's in elke kopie van het gen de **CAG herhalingslengte**. Iedereen heeft dus twee herhalingslengten.



Meestal hebben mensen twee “normale” herhalingslengten. De meeste mensen die ZvH hebben of zullen krijgen hebben één “normaal” en één verlengd gen. Slechts enkele patiënten hebben ook twee lange herhalingslengten.

Lengte is van belang

Voordat we ingaan op wat nieuw is bekijken we wat **niet** veranderd is.

Kort nadat de mutatie werd ontdekt realiseerden de onderzoekers zich dat personen die de ZvH op jonge leeftijd ontwikkelden doorgaans langere herhalingslengten hadden in het verlengde Huntington gen.

Na zorgvuldige studie bleek dat de grotere herhalingslengte een belangrijke factor was bij het bepalen van zowel wanneer de symptomen zichtbaar werden als hoe snel ze evolueerden. Hoe groter het aantal CAG herhalingen hoe jonger de ziekte tot uiting komt.

De relatie was niet perfect want voor de meeste mensen kon de herhalingslengte niet worden gebruikt om te voorspellen wanneer de symptomen zich zouden uiten. Er was nog steeds heleboel variatie die niet was toe te schrijven aan de grootste van de twee CAG reeksen.

Reeds enkele jaren hebben we getracht om de oorzaken van deze variatie te vinden. Is het dieet, levensstijl, medicatie of effecten van andere genen dan het Huntington gen? We weten het nog steeds niet zeker.

De korte herhalingslengte

Natuurlijk hebben onderzoekers zich afgevraagd of verschillen tussen de **kortere** van de twee CAG herhalingslengten zouden kunnen verklaren waarom bij mensen met dezelfde “lange” CAG lengte de symptomen zich op totaal verschillende leeftijden manifesteren. Maar toen verschillende teams het effect onderzochten van de korte CAG lengten kregen zij verschillende resultaten.

In 2009 onderzocht een Nederlands team de gegevens van bijna duizend patiënten uit de grote REGISTRY studie. Zoals verwacht stelden zij vast dat de langere CAG herhalingslengte de belangrijkste factor was die bepaalde wanneer een persoon de symptomen zou ontwikkelen. Geen verrassing dus.

Maar toen zij het effect van de kortere herhalingslengten onderzochten stelden zij iets ongewoons vast. Voor de meeste mensen bleek het een voordeel voor de hersenen indien de kleinere CAG lengte bijzonder klein was. Maar voor personen met een bijzonder grote CAG herhalingswaarde stelden zij het tegenovergestelde vast - het was beter dat de kortere CAG nummer zich aan de hoge kant van het normale bevond.

“

Terug naar een eenvoudige situatie: iemands langste CAG nummer is bepalend voor het ziektebegin, het kleinere aantal doet er niet toe.

”

Dus, als van een persoon de lange CAG herhalingslengte 41 was, leek het beter dat de korte CAG lengte 12 was in plaats van 20. Maar als de lange CAG lengte zeer groot was, bijvoorbeeld 60 of 70, leek men beter af met een relatief grotere waarde van de korte CAG lengte, bijvoorbeeld 20 in plaats van 12.

Eigenaardig, maar blijkbaar overtuigend bewijs dat beide CAG reeksen belangrijk zijn.

Stop, niet al te snel!

Als uw hoofd tolt van dit gedoe met kleine getallen en grote getallen, ontspan U dan! Dankzij een nieuwe pas gepubliceerde studie in het tijdschrift *Neurology* wordt alles weer duidelijk.

Een team onderzoekers onder leiding van Prof. Jim Gusella van het Massachusetts General Hospital uit Boston voerde een nog grotere studie uit waarbij gebruik werd gemaakt van gegevens van 4000 personen afkomstig uit de REGISTRY, COHORT en PREDICT studies. Deze nieuwe studie omvatte alle gegevens van de oorspronkelijke studie uit 2009, aangevuld met een pak nieuwe data.

Gusella wilde alles van bij het begin terug heropbouwen. Zijn team stelde de eerder gebruikte statische modellen in vraag.

Wat hij vond was verrassend maar interessant. Wanneer statici gegevens analyseren moeten zij veronderstellingen maken zodat zij wiskundige formules kunnen gebruiken om voorspellingen te maken. Doorgaans stelt dit geen problemen omdat grote gegevens aantallen zich gewoonlijk gedragen zoals men kan verwachten.

Maar in dit geval stelde men vast dat één veronderstelling die gemaakt werd niet correct was. In het bijzonder realiseerden zij zich dat één ongewone patiënt met een zeer grote CAG nummer van 120 en een zeer kleine van 11, aan de basis lag van het schijnbare effect van de kleine CAG herhalingsaantallen.

Toen zij de gegevens opnieuw analyseerden zonder die persoon stelden zij vast dat de kleinere CAG aantallen **geen effect** hadden. De enige factor die een effect had op het begin van de symptomen was de grote CAG herhalingslengte.

Starten vanaf nul

Verontrust omdat één persoon een dusdanig misleidend effect had op een steekproef van bijna duizend personen stelden Gisella en zijn team zich tot doel een nieuwe statistisch model op punt te stellen om daarmee hun grote databank te analyseren en het effect van extreme gevallen te minimaliseren.

Wat zij vonden was zeer geruststellend. Er was geen effect van de kleine CAG herhalingslente, en er was ook geen bewijs van interactie tussen de kleine en grote nummers.



Gusella's team ging terug naar de basis en stelde een nieuwe betrouwbare methode op punt

Zelfs in de tien gevallen met twee abnormaal lange CAG lengten was de enige factor met invloed op de beginleeftijd van de ziekte de grotere van beide herhalingslengten.

voor het bestuderen van het effect van genetische factoren op de ZvH.

Wij bevinden ons dus terug in een relatief eenvoudige situatie: De grotere herhalingslengte heeft invloed op het begin van de ziekte maar stelt ons niet in staat om correcte voorspellingen te maken voor individuele patiënten. En de kleinere herhalingslengte lijkt er helemaal niet toe te doen.

Terugval of vooruitgang?

Deze nieuwe analyse zou men kunnen zien als een tegenslag: iets waarvan we dachten het te begrijpen blijkt niet langer correct te zijn.

Maar wij zien dat anders. Wij denken dat het vinden van de waarheid over de oorzaken van de ZvH het belangrijkste is, zelfs als dat betekent dat wij onze meest fundamentele veronderstellingen opnieuw in vraag moeten stellen.

Feitelijk was de suggestie uit 2009 dat er interactie plaats vond tussen de korte en lange herhalingslengten onhandig, en moeilijk te verklaren als we uitgaan van wat we weten over het gemuteerde huntingtine eiwit.

Dus nu we weten dat het gen met de kleine CAG lengte terug naar de achtergrond kan verdwijnen hebben we alleszins een probleem minder om ons zorgen over te maken. En we kunnen er op vertrouwen dat de statistiek waarop onze inzichten gebaseerd zijn, goed is.

Een ander groot pluspunt van deze studie is dat ze ons nieuwe, meer betrouwbare wiskundige methoden geeft waarmee we kunnen kijken naar het effect van genetische verschillen op het begin van de ziekte.

Grote studies worden opgezet die in het volledige menselijke genoom zoeken naar genen die een impact hebben op de ZvH zijn in ontwikkeling. De nieuwe wiskundige methoden zullen waarschijnlijk zeer waardevol blijken in de nabije toekomst.

Dit is een prachtig voorbeeld van wat we reeds vroeger hebben gezegd: Wetenschap is cumulatief. Elke dag leren wij een beetje bij over de ZvH. En elke dag komt een effectieve behandeling een beetje nader.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen.

© HDBuzz 2011-2018. 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

Gegenerereerd op 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/073>