

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

## Kan een nieuwe techniek het genetisch testen van de ZvH drastisch veranderen?



Er is een nieuwe genetische test voor de ZvH. Wat betekent dit voor mensen die risico lopen op de ZvH of al getest zi

Geschreven door Dr Tamara Maiuri op 14 mei 2013

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 18 maart 2013

---

*Genetisch testen geeft mensen met een verhoogd risico op het krijgen dan de ZvH de mogelijkheid om zeker te weten of ze het gen hebben dat de ZvH veroorzaakt. Voor een kleine minderheid moet de huidige test worden uitgevoerd met meer gedetailleerde analyse, voordat een resultaat gegeven kan worden. Een nieuwe techniek kan nu sneller uitsluitel geven aan deze mensen. Deze nieuwe methode is een kleine, maar belangrijke verbetering, die de reeds bestaande testresultaten op betrouwbaarheid en nauwkeurigheid niet in twijfel doet trekken.*

## Het gen van de ziekte van Huntington, twintig jaar verder.

In het jaar 2013 vieren we de twintigste verjaardag van de identificatie van het gen, dat de ziekte van Huntington (ZvH) veroorzaakt. Deze ontdekking in 1993 heeft de weg vrijgemaakt voor de huidige, - nog steeds groeiende - kennis over de schadelijke effecten van het gen in de hersenen, en hoe we deze via behandelingen kunnen bestrijden.

Het betekende ook dat mensen genetisch getest kunnen worden om te zien of zij het ziekte-veroorzakende gen dragen.

Wat is precies een ziekte-veroorzakend gen? Ieder van ons draagt het **huntingtine** gen - in werkelijkheid dragen we twee exemplaren van dit gen: één van onze moeder en één van onze vader. Het huntingtine gen heeft een gedeelte, die van nature tussen personen onderling verschilt - een gebied dat bestaat uit een herhaling van een bouwstukje, dat 'CAG' heet. (C, A, G en T zijn de afkortingen voor de vier moleculen, waar DNA uit is opgebouwd en die daarmee de basis vormen voor onze genen).

De meeste mensen hebben ongeveer 15-25 CAG-herhalingen in elk gen. Indien mensen een huntingtine gen met meer dan 39 herhalingen hebben, zullen zij op een bepaald moment in hun leven de ZvH



Het genetisch testen van de ZvH omvat het meten van het aantal CAG herhalingen in de twee kopieën van iemands ZvH-gen.

krijgen. Dat komt omdat een groot aantal CAG-herhalingen aan cellen de opdracht geven om een variant van het huntingtine eiwit te maken dat schadelijk is. Het is mogelijk om uit te vinden hoeveel herhalingen iemand heeft in elk huntingtine gen. Dit is de basis voor genetisch testen.

Wanneer iemand die geen symptomen heeft van de ZvH genetisch getest wordt om uit te zoeken of hij de ZvH in de toekomst zal ontwikkelen, dan heet dit **voorspellend** testen.

Wanneer bij iemand met symptomen die passen bij de ZvH een genetische test wordt gedaan, dan noemen we dit een **diagnostische** test. Inhoudelijk zijn beide testen hetzelfde, dat wil zeggen - in beide gevallen wordt het aantal CAG-herhalingen bepaald.

## Een nieuwe, verbeterde genetische test?

Recent hebben verscheidene nieuwsberichten de ontwikkeling van een nieuwe genetische test gemeld, waarmee het aantal CAG-herhalingen in het huntingtine gen met grotere nauwkeurigheid en kortere doorlooptijd kan worden bepaald. Het wetenschappelijk onderzoek achter de publicaties werd geleid door Dr Elaine Lyon van de universiteit van Utah, en is gepubliceerd in the Journal of Molecular Diagnostics. Wat betekent dit voor mensen die al getest zijn? En wat voor degenen die overwegen zich te laten testen?

We zullen zo terugkomen op de nieuwe testtechniek. Maar laten we eerst kijken naar hoe de huidige testen werken en hoe nauwkeurig ze zijn. Hoe bepalen laboratoria momenteel het aantal herhalingen in de genen van een individu?

## Hoe de huidige test werkt.

Het DNA, dat getest moet worden, komt van een bloedmonster van de patiënt. Zodra het DNA is gezuiverd wordt een techniek genaamd 'polymerase kettingreactie', of **PCR**, gebruikt om de twee huntingtine eiwitten te vermenigvuldigen tot miljoenen exact dezelfde kopieën, die verder weer geanalyseerd kunnen worden. Deze kleine stukjes DNA worden gesorteerd op grootte om hierna het aantal CAG-herhalingen in elke gen te bepalen: hoe meer herhalingen, hoe groter het 'PCR product' zal zijn.

Voor het merendeel van de patiënten eindigt de test op dit punt omdat deze techniek zeer betrouwbaar en nauwkeurig is.

## Een handvol onruststokers.

Er zijn echter een aantal mensen, bij wie de genen niet geschikt zijn om met de standaard PCR-techniek onderzocht te worden. Bijvoorbeeld, een CAG-herhaling op het ene gen kan te lang zijn (meer dan 150 herhalingen), om met de standaard PCR methode gedetecteerd te worden, zodat het lijkt alsof er maar één gen is van normale grootte. Precies hetzelfde beeld ontstaat wanneer beide exemplaren van iemands ZvH-gen hetzelfde aantal herhalingen hebben, bijvoorbeeld 15 in het ene exemplaar en 15 in de andere.



Genetisch testen is *niet* drastisch veranderd door een nieuwe test. Maar we hebben nu wel een handig nieuw wapen in het arsenaal van testen.

Deze zeldzame situatie kan verwarrend zijn, want het betekent dat de PCR test af en toe niet kan aangeven of iemand twee normale herhalingen van dezelfde lengte heeft, of één normale en één lange herhaling - duidelijk een belangrijk verschil.

”

Hetzelfde kan gebeuren als iemand een kleine, zeldzame variant, of ‘spelfout’, in zich draagt in de CAG-herhaling, waar het PCR proces op ‘inzoomt’. In die gevallen, dat een kleine spelfout ervoor zorgt dat het PCR proces niet werkt, blijft een exemplaar van het gen onopgemerkt. Het lijkt dan alsof de patiënt twee exemplaren met dezelfde CAG-herhalingen heeft.

## Genetici zijn geslepen!

Het is zelden, dat iemand twee exemplaren heeft meegekregen van een huntingtine eiwit met hetzelfde aantal CAG-herhalingen. Omdat de laboranten die de test doen bewust zijn van de technische beperkingen, zijn ze extra alert op deze situaties. Gelukkig zijn genetici geslepen mensen en kennen zij goede manieren om met deze beperkingen om te gaan. Monsters met dit soort uitslagen worden verder geanalyseerd om absoluut zeker te zijn van het resultaat.

Het huidige protocol van dubbel checken van een verdacht monster is een extra, op PCR gebaseerde, test in een gebied naast de CAG-herhalingen. Wanneer deze stap de twee genen onderscheidt is verder testen niet nodig. Echter, indien het monster nog steeds twee identieke exemplaren lijkt te hebben, wordt een zogenaamde **Southern Blotting** procedure gebruikt om er zeker van te zijn, dat een verlengde CAG-herhaling niet over het hoofd wordt gezien. Het nadeel is dat Southern Blotting relatief duur is, een groter bloedmonster vereist, en een lange doorlooptijd heeft.

## Het invoeren van de nieuwe techniek.

In deze tweede fase van de analyse is de nieuwe test nu aan de beurt.

De nieuw ontwikkelde test maakt slim gebruik van de PCR-test voor de stap van dubbele controle. Het slimme aan de nieuwe test is dat in plaats van alleen inzoomen op het gebied rond de CAG-herhaling, de afzonderlijke CAG-bouwstenen in kaart worden gebracht. Het resultaat is dat, in plaats van vele malen kopiëren van één deel van het DNA, nu een groot aantal kopieën van verschillende lengte kunnen worden gemaakt.

Wanneer de kopieën worden gescheiden op grootte, dan vormen ze een ‘stotterend’ patroon in plaats van een exact product met volledige lengte. Maar de grootste CAG-herhalingen laten de werkelijke lengte van iemands gen zien.

Dit is nuttig in die gevallen, waarin de herhaling zeer lang is omdat deze techniek grote CAG-herhalingen niet mist, zoals dat wel kan gebeuren bij de huidige PCR methode. Als er een stotterend patroon verschijnt betekent dit dat het gen



De nieuwe test kan in de toekomst een verbetering zijn

vergroot is. Zo niet, dan heeft de persoon echt twee exemplaren met hetzelfde aantal CAG-herhalingen.

voor een kleine minderheid van de mensen, bij wie voorheen een langduriger proces in twee fasen noodzakelijk was om uiteindelijk een nauwkeurig resultaat te krijgen.

## Laten we onderstaande vragen nu een beantwoorden.

Dus is deze test nauwkeuriger en heeft het een kortere doorlooptijd? Ja en nee! Het is zeker superieur aan Southern Blotting **voor het kleine deel van de monsters die extra analyse behoeven**. Maar de overgrote meerderheid van de mensen kan nog steeds gemakkelijk en nauwkeurig worden gediagnosticeerd met behulp van de huidige standaardmethoden.

Moeten mensen die zich al hebben getest zich opnieuw laten testen? **Zeker niet**. De bestaande resultaten zijn nog steeds nauwkeurig. Ook mensen die eerder een tweede test nodig hadden, met inbegrip van een tweede PCR stap of een Southern Blotting test, kunnen erop vertrouwen, dat het resultaat van dit proces een nauwkeurige uitslag heeft gegeven.

Zal de nieuwe methode in de toekomst worden toegepast als genetische test? Waarschijnlijk wel, maar dit heeft geen haast en het zal misschien niet overal worden aangenomen. Het is waarschijnlijk dat het gebruikt zal worden in laboratoria als diagnostiserende test. In werkelijkheid wordt er door sommige laboratoria al gebruik gemaakt van soortgelijke slimme PCR-trucs.

De waarheid is dat deze nieuwe test eigenlijk een kleine stap is in verbetering van genetisch testen. Een beperking, die blijft staan is, dat voor CAG-herhalingen, die langer zijn dan 150 nog steeds de Southern Blotting techniek nodig is.

En ondanks dat de nieuwe test is ontworpen om in te zoomen op een gebied in het gen zonder **bekende** variabiliteit (om te voorkomen, dat een gen met zeldzame spelfouten over het hoofd wordt gezien), is het niet uitgesloten, dat nieuwe spelfouten in het gen bij een aantal individuen ook met deze nieuwe test tot verwarring kunnen leiden.

Dus, na alles wat je gelezen hebt, het genetisch testen van de ZvH is niet drastisch veranderd door deze nieuwe test. We hebben echter wel een handig nieuw instrument om snel een betrouwbare uitslag te geven.

\*HDBuzz bedankt Dr Mary Sweeny van het Neurogenetics Laboratory, National Hospital for Neurology & Neurosurgery, London, UK voor haar inbreng bij de voorbereiding van dit artikel.

---

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

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)  
Gegenereerd op 16 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/119>