

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

Hoe lang is te lang? Het "grijze gebied" van de ziekte van Huntington heroverwogen



Veroorzaakt een 'tussenliggend' CAG repeat aantal van het Huntington gen, veranderingen in de hersenen?

Bewerkt door Dr Ed Wild op 31 augustus 2013

Geschreven door Dr Peter McColgan; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 19 augustus 2013

De genetische test voor de ziekte van Huntington (ZvH) betreft het tellen van het aantal CAG herhalingen aan het begin van het gen. Sommige resultaten bevinden zich in een 'grijs gebied'- groter dan normaal, maar kleiner dan het aantal CAG herhalingen wat de ZvH veroorzaakt. Door het bestuderen van mensen met een CAG-lengte in dit tussenliggende gebied, heeft de PHAROS studie enkele subtiele verschillen in stemming en gedrag aangetoond. Deze resultaten betekenen niet dat een tussenliggend aantal CAG herhalingen de ZvH kan veroorzaken, maar ze suggereren wel dat een CAG-lengte in dit gebied enige veranderingen in het brein teweeg kan brengen. Dit moet echter nog nader onderzocht worden.

CAG herhalingen en het grijze gebied

Onze genen zijn gemaakt van DNA, wat bestaat uit vier chemische bouwstenen aangeduid met A, C, G en T. Deze letters staan voor adenine, cytosine, guanine en thymine. Deze chemicaliën vormen daarmee de 'letters' van onze genetische code, welke gebruikt worden als instructies voor het aanmaken van eiwitten – de moleculaire machines die alle belangrijke dingen doen in onze cellen.

Het gen dat de ZvH veroorzaakt, wordt het **huntingtine** gen genoemd. Het heeft een interessante verlenging vlakbij het begin, bestaande uit de letters C-A-G die een aantal keer herhaald worden. De ZvH komt voor bij mensen die een teveel van deze **CAG herhalingen** hebben in het gen.

De meeste huntingtine-genen hebben tussen de 10 en 26 herhalingen, en binnen dit gebied veroorzaakt het nooit de ZvH. Maar mensen met 40 of meer herhalingen in het huntingtine-gen zullen op een gegeven moment in hun leven de ZvH ontwikkelen.

In het tussenliggende gebied - ook wel genaamd het **grijze gebied** – wordt het wat ingewikkelder. Mensen met 36-39

CAG herhalingen **kunnen** de ZvH wel of niet krijgen - het is onmogelijk om dat met zekerheid te



zeggen. Mocht de ZvH zich openbaren, dan beginnen hun symptomen meestal op latere leeftijd. Een aantal CAG herhalingen tussen de 36-39 wordt ook wel de ‘verlaagde penetratie’ reeks genoemd.

De tussenliggende reeks van CAG herhalingen

Dan blijft er een kloof tussen 27 en 35 CAG herhalingen om verder te onderzoeken. Dit wordt ook wel de ‘intermediaire’ reeks - ofwel het tussenliggende gebied - genoemd, en dat is waar dit artikel over gaat. Ongeveer 1% van de mensen in de algemene bevolking heeft een huntingtine-gen dat in dit tussenliggende gebied valt.

Volgens onze huidige kennis heeft een CAG herhaling binnen deze range **niet** het vermogen de ZvH of welk van zijn symptomen dan ook, te veroorzaken.

Wacht eens even! Als het tussenliggende gebied de ZvH niets kan veroorzaken, op welke manier is het dan verschillend ten opzichte van de normale lengte? Het verschil heeft te maken met wat er kan gebeuren als tussenliggende-lengte genen worden doorgegeven van ouder op kind. Als dit gebeurt, bestaat er een verhoogd risico dat een intermediair-gen zich zal uitbreiden naar het hogere CAG aantal wat de ZvH kan veroorzaken. Het exacte risico van deze gebeurtenis is echter zeer laag, en in de meeste gevallen hebben mensen met genen in het tussenliggende gebied **geen** kinderen met genen die de ZvH veroorzaken.

Maar zelfs als dat wel gebeurt, zal de persoon met het tussenliggende CAG aantal zelf nooit de ZvH ontwikkelen.

Laten we alles nog eens op een rijtje zetten

Dus... 26 of minder CAG herhalingen is normaal, terwijl 40 of meer de ZvH veroorzaakt. 36-39 CAG herhalingen kunnen de ZvH later in het leven doen ontstaan. En het tussenliggende gedeelte, tussen de 27 en 35, veroorzaakt niet de ZvH, maar draagt een klein risico met zich mee dat een langere, mogelijk schadelijke lengte van het huntingtine-gen wordt doorgegeven aan hun kinderen.

Dat is tenminste ons **huidige** begrip van de situatie.

Een enigszins extreme manier om het te verklaren zou zijn: “de hersenen van mensen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen verschillen niet van mensen met genen die een normale lengte hebben”.

Maar die onderzoekers zijn een nieuwsgierig stel, en natuurlijk vragen zij zich af of die simpele verklaring wel **echt** waar is. Als immers veel van iets slecht is, is het dan niet mogelijk dat een medium aantal een beetje slecht is?



Vertegenwoordigen deze subtiele verschillen een vroeger stadium van de ZvH? Dat is wel een erg bonte bewering, en niet een die gestaafd kan worden op wat voor manier dan ook.

De PHAROS studie

De **PHAROS** studie staat voor Prospective Huntington's at

Risk Observational Study (Vermoedelijk Risico op de ZvH Observationele Studie). Het betrof 43 medische centra in Amerika en omvat 1001 deelnemers.

”

Diegenen die betrokken waren in de studie hebben een ouder, broer of zus met de ZvH, maar hadden zelf **geen** genetische test voor de ZvH ondergaan, tot hun deelname aan de studie. PHAROS testte al zijn deelnemers, maar de uitslagen werden niet aan hen, of aan het personeel dat betrokken was bij de studie verteld - de resultaten werden geheim gehouden en werden alleen gebruikt voor onderzoeks-doeleinden. Natuurlijk hadden de deelnemers toestemming gegeven voor deze 'blinde' test.

Elke PHAROS deelnemer werd gedurende vier jaar, elke negen maanden onderzocht door een neuroloog. Dit onderzoek omvatte een aantal testen naar de motoriek, het denken en het gedrag; gebieden die allemaal aangetast kunnen zijn bij de ZvH.

De meeste mensen die deelnamen aan het PHAROS-onderzoek hadden een duidelijk normale CAG herhaling (26 of minder), of een verlengde (36 of meer). Er waren 50 deelnemers met een CAG herhaling in het tussenliggende gebied.

In een wetenschappelijk artikel dat net gepubliceerd is in het tijdschrift 'Neurology' hebben de PHAROS onderzoekers gerapporteerd wat zij gevonden hebben binnen deze groep van 50 mensen met een tussenliggend gen.

Zoals verwacht leek de 'tussenliggende' groep op degenen met een 'normale' CAG herhaling bij metingen naar de motoriek, het denkvermogen en het dagelijks functioneren. Dat is in overeenstemming met de huidige denkwijze dat een tussenliggend aantal CAG herhalingen de ZvH niet veroorzaakt.

Subtiele verschillen?

Het PHAROS team vond echter op een reeks testen enkele onverwachte verschillen. Dit betrof metingen naar het gedrag, waarbij vragen gesteld werden over de stemming, motivatie, prikkelbaarheid, agressie en zelfmoord gedachten. Dit zijn gebieden van het functioneren van de hersenen die vaak verstoord zijn bij de ZvH.

De gedragsmetingen binnen PHAROS hebben aangetoond dat mensen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen lagere niveaus van motivatie hadden, en dat ze vaker zelfmoord gedachten rapporteerden dan mensen met een normaal aantal CAG herhalingen. Andere aspecten van het gedrag waren niet significant anders, en over een periode van vier jaar werd er geen verslechtering van deze symptomen geobserveerd.

CAG	
10-26 Normal	
27-35 Intermediate	
36-39 Reduced penetrance	HD
40+ Full penetrance	

Een tabel welke de verschillende mogelijke resultaten opsomt van een voorspellende ZvH test. Dit

Deze verschillen werden gevonden door iedereen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen te vergelijken met iedereen met een normale CAG lengte. Binnen beide groepen was er veel variatie. In het bovengenoemde 'Neurology' artikel suggereerden de PHAROS onderzoekers dat deze subtiele gedrags-veranderingen, zouden kunnen betekenen dat de hersenen van mensen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen enkele

artikel gaat over mensen met een tussenliggende repeat-lengte tussen de 27 en 35

Wat betekent dit?

De bevinding dat lage motivatie en verhoogde zelfmoord- gedachten meer voorkomen bij mensen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen - zelfs wanneer die mensen hun genetische testresultaat niet kennen - is zeker een interessante, want het suggereert dat het 'iets-langer-dan normale gen' mogelijk subtiele veranderingen in het functioneren van de hersenen veroorzaakt. Als één van die veranderingen verhoogde zelfmoordgedachten zijn, dan zouden mensen met een intermediair gen meer gesteund moeten worden dan mensen met een duidelijk negatieve uitslag. Geven deze subtiele verschillen een zeer vroeg stadium van de ZvH weer? Dat is een gedurfde bewering, en **niet één die op dit moment, op welke manier dan ook, kan worden aangetoond.**

Als een tussenliggend aantal CAG herhalingen de ZvH kan veroorzaken, zouden we verwachten dat mensen met een CAG-lengte richting het hogere aantal van het tussenliggende gebied meer gedragsproblemen zouden laten zien. Dit werd echter niet bevestigd in de PHAROS-studie.

Andere mogelijke verklaringen

Een ander iets om in gedachte te houden is dat interessante resultaten zoals deze kunnen ontstaan door toeval. Als je tien keer een munt opgooit, kun je vijf of zes keer achter elkaar kop krijgen, maar dat betekent nog niet dat de munt abnormaal is. Het is hetzelfde met de wetenschap - hoe meer dingen je meet, hoe groter de kans is dat je dingen vindt die abnormaal lijken.

In de PHAROS studie keken de wetenschappers naar 11 verschillende aspecten van gedrag, naast de vele andere testen gericht op de motoriek, het denken en het functioneren. Ze vonden echter alleen 'statistisch significante' verschillen op twee gedragsmetingen bij mensen met een huntingtine gen in het tussenliggende gebied. Het is mogelijk dat die twee verschillen zijn ontstaan door toeval. Het is in ieder geval moeilijk om uit te leggen waardoor mensen met een intermediair gen meer zelfmoordgedachten hebben, maar in vergelijking met mensen met normale-lengte genen **niet** significant lager scoren op vragen over de stemming.

We moeten ons bewust zijn van het feit dat dit verslag gaat over een relatief kleine groep mensen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen, die deel uitmaken van een veel grotere totaalgroep. Dat maakt het mogelijk dat één of twee mensen met serieuze problemen de resultaten voor de hele groep scheef kunnen trekken, zelfs als hun problemen geen verband houden met het hebben van een intermediair huntingtine-gen.

Kan dit onderzoek in de praktijk behulpzaam zijn?

Momenteel wordt mensen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen verteld dat ze geen risico lopen op het ontwikkelen van de ZvH, waardoor ze over het algemeen geen medische zorg ontvangen. **Dat is nog steeds hoe we erover denken**, maar nieuwe resultaten wijzen erop dat ze mogelijk gevoelig zijn voor subtiele gedragsproblemen.

Gezien hun bevindingen, suggereren de betrokken onderzoekers van deze studie, dat mensen met een tussenliggend aantal CAG herhalingen beter in de gaten gehouden moeten worden en dat ze een behandeling moeten kunnen ontvangen als deze symptomen zich openbaren. Dat lijkt een verstandig advies. Ondertussen zal het doorgaand onderzoek naar het volledige spectrum van CAG lengtes ons helpen erachter te komen of de problemen die hier gesignaleerd zijn werkelijk veroorzaakt worden door een tussenliggend aantal CAG herhalingen in het huntingtine-gen.

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

Geschiedenis van het artikel

31 augustus 2013

Eerst gepubliceerd

31 augustus 2013

Kleine veranderingen

🕒 31 augustus 2013

Kleine veranderingen

Verklarende woordenlijst

CAG herhaling DNA streng aan het begin van het huntington-gen, waar de CAG sequentie vele malen wordt herhaald en de streng langer is dan normaal. Komt voor bij mensen die de ZvH zullen ontwikkelen.

© 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

Gegeneerd op 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/133>