

## Omschakelen: verschillen in het ZvH gen beïnvloeden start symptomen



Versillen in de aan-knop van het ZVH gen beïnvloedt wanneer de symptomen starten

Geschreven door Melissa Christianson op 20 augustus 2015

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Melvin Evers

Origineel gepubliceerd op 29 mei 2015

*Net zoals het moeilijk is precies te voorspellen wanneer een storm aan land komt, is het ook per persoon lastig te voorspellen wanneer de symptomen van de ziekte van Huntington zullen starten. Echter, nieuw onderzoek stelt dat kleine veranderingen in de aan-knop van het huntingtine gen de start van symptomen beïnvloedt – wat belangrijke informatie kan zijn in de zoektocht naar therapieën voor de ZvH.*

### De storm voorspellen

Zoals de signalen van onweer, zijn de symptomen van de ziekte van Huntington duidelijk. Echter, in plaats van windvlagen, harde regen en onweer, brengt de ziekte van Huntington typische bewegings-, cognitieve en psychische symptomen met zich mee die opvallend consistent zijn in een patiëntenpopulatie. Maar, zoals het moeilijk is precies te voorspellen waar de bliksem in zal slaan, is het per persoon erg moeilijk te voorspellen wanneer de symptomen van de ziekte van Huntington zullen starten.

We weten al dat de aanvang van de Huntington symptomen wordt beïnvloed door de genetische mutatie. Deze mutatie behelst een trio van DNA bouwstenen genaamd 'CAG' in het huntingtine gen. Bij de ziekte van Huntington worden deze bouwstenen te vaak herhaald en wordt het gen zodoende verlengt – en des te langer het gen, des te eerder (gemiddeld) de symptomen optreden. Echter, de lengte van het gen vertelt niet het complete verhaal met betrekking tot het starten van de symptomen: zelfs bij mensen met gelijkwaardige huntingtine gen lengtes, kan de start van symptomen tientallen jaren verschillen.

Deze variatie heeft onderzoekers er toe gezet de Huntington storm te voorspellen in de hoop beter te begrijpen hoe de natuur de start van symptomen kan vertragen, en dit hopelijk toe te kunnen passen. Deze onderzoekers denken dat extra



Net zoals het moeilijk is precies te voorspellen wanneer een storm aan land komt, is het ook lastig te voorspellen wanneer de symptomen van de ziekte van Huntington zullen starten.

Foto of beeldvorming:  
Freelimages

genetische factoren een rol spelen in deze variatie – en dat sommige stukken van het huntingtine gen waar we het normaal gesproken nooit over hebben een belangrijke functie hebben.

## **Kleine veranderingen in een groot gen**

Het huntingtine gen is één van de grootste genen in het menselijke DNA – het is opgebouwd uit ongeveer 170.000 DNA bouwstenen die om elkaar heen gevlochten zitten. Ondanks dat we ons het meest richten op de extra herhalingen die de ziekte veroorzaken, beslaan deze herhalingen slechts een heel klein deel van het hele gen. Het overige deel van het gen bevat ook veel informatie die de start van symptomen zou kunnen beïnvloeden.

Eén specifiek gedeelte van het gen, genaamd de promotor, is gunstig gelegen om de start van symptomen te beïnvloeden. Een promotor is een speciaal stuk gen dat er op gericht is een gen aan en uit te schakelen. Als je je een gen voorstelt als een CD in een CD-speler, dan is de promotor de aan-knop op de CD-speler: zoals de aan-knop de CD start om muziek te gaan maken, zo start de promotor een gen om een eiwit te maken.

Kleine verschillen in promotoren kunnen een groot effect hebben op genen. Om verder te gaan met onze gen-CD vergelijking, stel je voor dat we een kleine verandering maken in de aan-knop door het te verplaatsen naar de onderkant van de klep. Door het moeilijker te maken om bij de aan-knop te komen, zal deze relatief kleine verandering het een stuk moeilijker maken de CD af te spelen. Op een soortgelijke manier kunnen kleine veranderingen in de promotor van een gen - vooral als hierdoor de promotor moeilijk te bereiken is - het moeilijk maken om een gen aan te zetten.

Voor genetische aandoeningen zoals de ziekte van Huntington kunnen zulke veranderingen grote gevolgen hebben.

## **Kunnen promotoren de symptoomstart beïnvloeden?**

Een groep wetenschappers van de University of British Columbia in Vancouver vroeg zich af of verschillen in de Huntington promotor één van de dingen is die kan beheersen wanneer de symptomen van de ziekte starten.

Om deze vraag te stellen, hebben ze gekeken naar een versie van de Huntington promotor die voorkomt in een zeer klein aantal mensen met de ziekte. Deze zeldzame promotor heeft een heel, heel kleine verandering ten opzichte van het normale – slechts één van de 170.000 DNA bouwstenen in het huntingtine gen is verschillend. Echter, net zoals onze CD vergelijking hierboven, maakt deze kleine verandering de promotor moeilijk te bereiken. Met als gevolg dat huntingtine genen die normaal gesproken deze promotor gebruiken als hun aan-knop, moeilijk aangezet kunnen worden, met als gevolg minder aanmaak van het eiwit als normaal.

De onderzoekers vroegen zich af: zou deze kleine verandering genoeg kunnen zijn om de leeftijd van de start van symptomen bij Huntington te beïnvloeden?

## Wacht even, ik zie dubbel

Echter, het stellen van deze vraag is niet zo simpel als het klinkt. Het is namelijk *twee keer* zo moeilijk als je zou verwachten.

De reden waarom heeft te maken met een belangrijke eigenschap van menselijk DNA. Zoals bekend hebben wij mensen bij geboorte **twee kopieën** van de meeste genen (inclusief het huntingtine gen) – één van mama en één van papa. Voor individuen met de ziekte van Huntington bevat elke cel in het lichaam daarom twee kopieën van het huntingtine gen: een normale lengte kopie en een extra lange kopie die de ziekte veroorzaakt.

Beide kopieën hebben een aangehechte promotor nodig zodat ze aangezet kunnen worden. Echter, de promotoren van de twee genen **hoeven niet** hetzelfde te zijn. Dit betekent dat beide kopieën - zowel de normale lengte *als* de extra lange - de zeldzame promotor kunnen hebben die de wetenschappers willen bestuderen.

Om de vraag te stellen of deze promotor de leeftijd van de start van ziekte van Huntington symptomen beïnvloedt, moesten de wetenschappers feitelijk **twee afzonderlijke vragen** stellen: beïnvloedt de zeldzame promotor die vastzit aan het extra lange huntingtine gen de start van symptomen, en beïnvloedt de zeldzame promotor als deze vastzit aan het normale lengte huntingtine gen de start van symptomen?

## Eén verandering, twee verschillende gevolgen

Dus, wat hebben de onderzoekers gevonden toen ze dubbele diensten aannamen om deze vragen te beantwoorden?

De antwoorden op deze vragen kunnen je mogelijk verrassen - want ze zijn tegenovergesteld!

Mensen die de zeldzame promotor aan hun extra lange huntingtine gen hadden zitten, werden bijna tien jaar **later** ziek als verwacht, waar mensen die de zeldzame promotor aan een normale lengte kopie hadden bijna vier jaar **eerder** ziek werden dan verwacht. Daarom, de zeldzame promotor kan de start van symptomen dus vertragen of versnellen, afhankelijk van aan welke kopie van het huntingtine gen het gekoppeld is.

Waarom zou dit in hemelsnaam het geval zijn?

Onze genen-als-CD vergelijking kan ons helpen om deze verrassende resultaten te begrijpen. Omdat we allemaal twee kopieën van het huntingtine gen hebben, is het net alsof onze cellen luisteren naar muziek afkomstig van twee verschillende Huntington CD's die gelijktijdig

“

Beide kopieën van het huntingtine gen - zowel de normale lengte *als* de extra lange - kunnen de zeldzame promotor hebben die gekoppeld is aan het starten van symptomen.

”

afgespeeld worden. Eén CD (het gen met normale lengte) speelt liedjes die de cellen nodig hebben om gezond te blijven, waar de andere (het extra lange gen) een andere melodie speelt die het correcte liedje overstemt.

Als we de aan-knop op de CD speler verplaatsen, maken we het moeilijker de ene of de andere CD af te spelen. Als we het moeilijk maken om de extra lange CD af te spelen, worden de cellen gezonder - omdat ze het correcte liedje veel beter kunnen horen zonder de storende melodie. Als we het moeilijk maken om de normale lengte CD aan te zetten, dan worden de cellen juist zieker - omdat het enige liedje dat afgespeeld wordt de storende melodie is.

De echte wetenschap werkt met exact hetzelfde principe: door het moeilijk te maken om het schadelijke, extra lange huntingtine gen, aan te zetten, wordt de start van symptomen vertraagd. Door het moeilijk te maken het goede normale lengte huntingtine gen aan te zetten, zullen de symptomen versnelt worden. Het aanpakken van de huntingtine gen promotor heeft dus de kracht om de start van symptomen in beide richtingen aan te pakken.

## Voorzichtigheid geboden

Zoals met de meeste onderzoeken, zijn er een paar zaken waar men bedachtzaam op moet zijn voordat we deze bevindingen toe kunnen passen bij patiënten en families.

Erg belangrijk, de versie van de Huntington promotor die de wetenschappers bestudeerd hebben was **erg zeldzaam**. Omdat slechts een zeer kleine groep Huntington patiënten deze genetische variatie in hun promotor heeft, zijn deze verkregen resultaten niet direct toepasbaar voor de meeste Huntington patiënten.

Een andere zaak waar bij stilgestaan dient te worden is dat de onderzoekers een strategie hebben gebruikt waarbij naar mensen met een erg vroege en mensen met een zeer late startleeftijd van symptomen is gekeken. Waarom zouden ze dit doen, in plaats van naar iedereen te kijken?

Stel je voor dat je geïnteresseerd bent in het zoeken naar genetische veranderingen die ervoor zorgen dat mensen erg lang worden. Denk je dat je een grotere kans hebt zulke kleine verschillen te vinden in een willekeurige groep mensen of bij een basketbalteam? Waarschijnlijk kan je beter starten met het basketbalspelers, die in het algemeen langer zijn dan normaal.

Dit is ongeveer wat dit team van wetenschappers heeft gedaan - ze hebben een studiegroep verrijkt met ZvH patiënten die op zeer jonge of zeer oude leeftijd symptomen kregen. Dit verhoogde de kans om zeldzame variaties te vinden welke veranderen wanneer mensen ziek worden van de ZvH.



Omdat we allemaal twee kopieën van het huntingtine gen hebben, is het net alsof onze cellen luisteren naar muziek afkomstig van twee verschillende Huntington CD's die gelijktijdig afgespeeld worden.  
Foto of beeldvorming:  
Freelimages

Echter, toen ze een andere groep onderzochten, niet bestaande uit een grote groep mensen die op zeer jonge of zeer oude leeftijd symptomen kregen, zagen ze niet hetzelfde effect.

Dit onderzoek bevindt zich nog in een vroeg stadium en er is nog een hoop werk te verrichten. We moeten wellicht meer voorkomende genetische variaties vinden dichtbij het ZvH gen, of de interacties tussen meer dan één variatie onderzoeken, voordat we meer nauwkeurig de startleeftijd van de ZvH kunnen voorspellen door middel van genetica. Echter, deze studie is een belangrijk bewijs dat we genetische veranderingen kunnen vinden die de leeftijd waarop de ZvH zich manifesteert kunnen beïnvloeden.

## Helpt dit onderzoek ons om ZvH therapieën te vinden?

Ondanks bovenstaande opmerkingen is dit nieuwe onderzoek zeer interessant en brengt het verschillende belangrijke ideeën op tafel.

Het benadrukt dat zowel het normale als het verlengde huntingtine ge de startleeftijd van symptomen beïnvloed en dat de balans tussen deze twee genen belangrijk is in de zoektocht naar nieuwe therapieën.

Dit onderzoek heeft ook consequenties voor een toffe soort therapie genaamd “gen uitschakeling”. Gen uitschakeling is precies zoals het klinkt - een manier om menselijke genen uit te schakelen. Echter, gen uitschakeling is lastig bij Huntington, omdat er twee kopieën van het huntingtine gen zijn (de goede en de slechte). Het onderzoek hier beschreven suggereert dat het genetisch uitschakelen van beide huntingtine genen wellicht de start van symptomen vertraagd, maar vooral het specifiek uitschakelen van de extra lange kopie zou nog effectiever kunnen zijn.

Dit onderzoek helpt zowel om te begrijpen waardoor het starten van Huntington symptomen beïnvloed wordt, en helpt bij de zoektocht naar effectieve ZvH therapieën.

---

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

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Gegeneerd op 22 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/198>