

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

Grote studie onthult nieuwe *genetische modifier* bij de ziekte van Huntington



GeM-HD identificeert eerste aanwijzing in de zoektocht naar genetische variatie die het begin van de ZvH beïnvloedt

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 28 februari 2016

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Gerda De Coster

Origineel gepubliceerd op 31 juli 2015

Hoewel elke patiënt met de ziekte van Huntington een mutatie heeft van hetzelfde gen, varieert de leeftijd waarop ZvH patiënten symptomen ontwikkelen sterk. Een wereldwijd consortium van ZvH onderzoekers heeft onlangs een mijlpaal studie gepubliceerd die een deel van de variabiliteit in genetische verschillen tussen mensen kan verklaren. Deze studie levert ook een aantal verleidelijke nieuwe doelen op voor de zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen.

CAG herhalingen en het begin van symptomen

De mutatie die verantwoordelijk is voor elk geval van de ziekte van Huntington werd ontdekt in 1993 door een groot internationaal team van onderzoekers genaamd 'The Huntington's Disease Collaborative Research Group'. Deze wetenschappelijke pioniers ontdekten een gen dat een zich herhalend stuk DNA letters heeft: CAG. Deze herhaling is langer dan normaal bij mensen met de ZvH. Iedereen die 40 of meer van deze 'CAG herhalingen' in het gen heeft, zal de ZvH ontwikkelen op een bepaald moment.

De onderzoekers noemden het gen **huntingtine**. (Waarom? Omdat wetenschappers houden van namen die eindigen met "-in", zoals albumine of hemoglobine.)

Zij realiseerden zich al snel dat ZvH patiënten niet allemaal hetzelfde aantal CAG-herhalingen in de mutante kopie van het huntingtine gen hebben. De gemiddelde lengte bij mensen met de ZvH is ongeveer 42 herhalingen, maar sommige zijn veel langer, zelfs meer dan 100. Dit bleek heel belangrijk te zijn want, gemiddeld genomen ervaren mensen met een langere CAG herhaling, de ZvH symptomen eerder in hun leven.

Het aantal CAG-herhalingen is de belangrijkste verklaring waarom mensen last krijgen van ZvH symptomen op verschillende leeftijden.



Het GeM consortium heeft een paar gebieden met genetische verschillen kunnen identificeren die een invloed hebben op de beginleeftijd van de ZvH symptomen. Je kan dit vergelijken met het identificeren van enkele boeken uit een paar duizenden in een bibliotheek.

Maar een knagend mysterie bleef bestaan: waarom begonnen de symptomen van mensen met **hetzelfde aantal** CAG-herhalingen soms op zeer verschillende leeftijden. Zo kunnen twee mensen met 42 herhalingen de ZvH symptomen jaren of zelfs tientallen jaren later ontwikkelen.

Dat betekent dat het aantal CAG-herhalingen niet het hele verhaal vertellen. Het is ook de reden waarom het aantal CAG-herhalingen, in de meeste gevallen, niet erg accuraat is om te voorspellen op welke leeftijd een bepaalde persoon symptomen zal krijgen. Het enige wat we met zekerheid kunnen zeggen is dat een persoon zeker de ZvH zal ontwikkelen, als het aantal herhalingen 40 of meer is.

Jarenlang hebben wetenschappers gedacht dat een deel van de verschillen in aanvangsleeftijd kan worden veroorzaakt door **genetische verschillen in andere genen dan het huntingtine gen**, zogenaamde **genetische modifiers**.

De zoektocht naar modifiers

ZvH onderzoekers zijn al heel lang geïnteresseerd in genetische modifiers en in juli 2015 werd een nieuwe studie gepubliceerd met de resultaten van het grootste onderzoek ooit naar genetische modifiers in de ZvH.

Je kan genetische verschillen tussen mensen beschouwen als 'experimenten van de natuur'. De meeste van deze kleine genetische verschillen veroorzaken geen merkbare effecten, terwijl andere een subtiel - of niet zo subtiel - effect hebben op de manier waarop het lichaam werkt. Degene waarin wij geïnteresseerd zijn, zijn deze die de schade, veroorzaakt door het abnormale huntingtine gen, versnellen of vertragen zodat de symptomen eerder of later dan verwacht ontwikkelen.

Dus, in elke cel van iedere persoon met de ZvH, doet de natuur decennialang een experiment! Elke persoon draagt zijn of haar eigen set van genetische verschillen die ingezet worden doorheen de jaren en de uitkomst van dit experiment is de vraag of die verschillen eerder of later symptomen van de ZvH tot gevolg hebben.

Op zoek naar een naald in de hooiberg

Het toffe aan genetica is dat we al weten dat deze verschillen bestaan en moderne genetische technologieën stellen ons in staat om deze goedkoper, efficiënter en sneller dan ooit te vinden in iemands DNA.

Het doorzoeken van iemands gehele DNA-code of genoom, om individuele verschillen te vinden die een ziekte beïnvloeden, wordt een '**genoom brede associatie studie**' genoemd of **GWAS** (uitgesproken als gee-wass).

“

Hoewel ze het aantal letters in het DNA hebben teruggebracht van meer dan 3 miljard letters tot slechts een paar duizend, zijn ze zijn nog niet zeker welke genen verschillend zijn

”

Het nadeel van dit soort onderzoeken is dat ieder van ons duizenden van deze kleine genetische verschillen in zich draagt, en dit maakt ons uniek. Zelfs als bij een persoon de symptomen heel vroeg of heel laat optreden, is het onmogelijk om te weten welke van de vele genetische verschillen verantwoordelijk zijn voor de verandering in de ontwikkeling van de ZvH in die persoon.

Maar als we kijken naar het DNA van vele duizenden mensen vallen de echt belangrijke verschillen wel op. Als duizend mensen een bepaald genetisch verschil delen en allemaal vroeg de ZvH krijgen, is dat gemeenschappelijk stukje DNA waarschijnlijk belangrijk.

Het GeM-HD Consortium

Gelukkig hebben ziekenhuizen over de hele wereld jaren en soms decennia, DNA stalen en informatie van zieke familieleden verzameld. Een team van zeer toegewijde ZvH onderzoekers, geleid door Drs Jong-Min Lee en Jim Gusella, leidde een groep **GeM-HD Consortium** genaamd, om te werken aan dit probleem.

Het team bracht DNA stalen uit verschillende klinische groepen en grote studies waaronder PHAROS, COHORT, TREND-HD, PREDICT-HD en HD-MAPS samen. Het samen leggen van al deze DNA stalen gaf ongeveer **4000 ZvH patiënten** van wie het DNA en informatie over de beginleeftijd van de ziekte beschikbaar waren.

Het resultaat

Verschillen in ten minste twee en waarschijnlijk drie gebieden van het DNA kunnen stellig gekoppeld worden aan een vroeger of later begin van de ziekte van Huntington symptomen.

Zo werd bij mensen met één van deze kleine genetische verschillen vastgesteld dat zij gemiddeld 6 jaar vroeger, dan op basis van hun CAG omvang verwacht kan worden, ZvH symptomen vertonen. Een ander verschil in een naburig stukje DNA had het tegenovergestelde effect: het leidde tot ongeveer 18 maanden vertraging van het begin van de symptomen.

Tot dusver hebben de onderzoekers enkel kleine DNA gebieden geïdentificeerd waarin men deze invloedrijke verschillen terugvindt. Hoewel ze het aantal letters fors hebben teruggebracht, van meer dan 3 miljard in het DNA tot slechts een paar duizend, zijn ze niet echt zeker welke genen anders zijn in de personen die ze hebben bestudeerd.

Het is alsof ze een enorme bibliotheek hebben doorzocht en het juiste boek gevonden hebben, maar nog steeds op zoek zijn naar de exacte pagina die ons vertelt welk genetisch verschil heeft geleid tot wijzigingen van de beginleeftijd.



Een aantal van de geïdentificeerde genen zijn betrokken bij het herstellen en handhaven van het DNA wat een mogelijke aanwijzing is voor de manier waarop de beginleeftijd van de ziekte beïnvloed wordt.

De gevolgen

Een belangrijk resultaat van deze studie is dat het aantoont dat het begin van de ziekte van Huntington kan verschoven worden.

Met een beetje hulp heeft Moeder Natuur heldere schijnwerpers gericht op een kleine lijst van genen en gezegd: "Hallo, als je dit gen beter of slechter kan doen werken, kun je het verloop van de ZvH veranderen!"

Als we precies kunnen vaststellen welk genetisch verschil leidt tot een vervroeging van de symptomen met 6 jaar, kunnen we een geneesmiddel maken dat zich richt op dat gen of de effecten ervan wijzigen in de cellen.

Je kan er zeker van zijn dat ZvH onderzoekers deze invalshoek nu zeer grondig aan het bekijken zijn.

Foute DNA herstelling?

Het werk van het team eindigde met een slim gedachte-experiment. Zij hebben het jachtgebied beperkt tot slechts een tiental genen die zich bevinden in de juiste omgeving om het begin van de ZvH ziektesymptomen te wijzigen.

Elk van onze twintigduizend genen heeft een andere functie. Sommigen maken de enzymen die onze suikers afbreken en energie produceren. Anderen dienen als boekenplanken voor het DNA zelf zodat cellen hun eigen DNA code kunnen lezen.

Zijn er gemeenschappelijke functies bij de ongeveer tien genen die kunnen bijdragen tot het bespoedigen of het vertragen van ZvH symptomen? Eigenlijk wel. Het is de onderzoekers opgevallen dat een verrassend groot aantal van deze genen, iets te maken hebben met het herstellen van het DNA.

Onze DNA code is zo belangrijk dat cellen hard werken om het vrij van fouten te houden. Alles wat onze cellen doen, is opgeslagen in onze genen. Zo ook de instructies voor het herstellen van ons DNA. En een aantal van deze DNA herstelgenen werden door het Gem-HD team bekeken.

De bevindingen van het GEM-HD consortium versterken een idee dat al een tijdje meegaat: schade aan het DNA, vooral in de hersenen, maakt misschien deel uit van het proces dat de hersencellen ziek maakt bij de ZvH.

Te onthouden

Deze veelbetekenende studie is een belangrijke mijlpaal sinds de ontdekking van ZvH gen in



Deze doorbraak was enkel mogelijk dankzij duizenden mensen uit ZvH families die vrijwillig deelnemen aan klinisch onderzoek.

1993 en opent nieuwe wegen voor genetisch onderzoek en geneesmiddelen.

Cruciaal is dat deze doorbraak alleen mogelijk was dankzij de deelname van duizenden vrijwilligers aan klinische studies. Het is een belangrijke herinnering aan het feit dat deelname aan onderzoek meer resultaten kan geven dan deze waarvoor we ons in eerste instantie aangemeld hadden.

Je vraagt je misschien af of deze nieuw geïdentificeerde genetische verschillen kunnen worden opgespoord bij mensen, zodat meer nauwkeurig voorspeld kan worden wanneer een persoon met de ZvH mutatie, symptomen krijgt. Dat kan theoretisch mogelijk zijn in de toekomst, maar we zijn er nog niet. Eerst moeten we de exacte genen vinden die hierbij betrokken zijn en begrijpen hoe ze de loop van de ziekte veranderen.

Belangrijk is dat deze studie aantoont dat de beginleeftijd van de ZvH symptomen kan worden gewijzigd. We hoeven ons niet langer af te vragen of het mogelijk is om het begin van de ZvH te verschuiven. Experimenten van de natuur hebben bewezen dat het kan.

Nu is het de uitdaging om deze nieuwe genetische waarnemingen te vertalen naar behandelingen. Wees gerust, de onderzoekers haasten zich om zo snel mogelijk dieper in te gaan op deze bevindingen.

Jeff Carroll, auteur van dit stuk, studeerde bij Dr Marcy MacDonald, lid van het GeM-HD consortium. Dr MacDonald had geen inbreng in de beslissing om dit artikel te schrijven. Voor meer informatie over ons transparantie beleid zie onze FAQ ... Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

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

© 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

Gegenerereerd op 23 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/200>