

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

## Belangrijke doelwitten voor medicijnen gevonden bij nieuwe genetische studie ZvH



Een genetische studie bevestigt dat kleine verschillen in DNA-herstelgenen de start van ZvH symptomen kan beïnvloeden

Geschreven door Leora Fox op 27 oktober 2016

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Melvin Evers

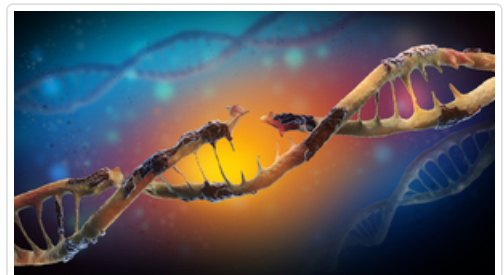
Origineel gepubliceerd op 2 mei 2016

*Het is een groot mysterie waarom verschillende mensen met dezelfde ZvH mutatie soms de symptomen op enorm verschillende leeftijden ontwikkelen. Vorig jaar heeft een zeer grote genetische analyse ons enige interessante inzichten gegeven, en nu richten wetenschappers zich op de meestbelovende resultaten. Een recente studie toont aan dat kleine wijzigingen in genen die beschadigd DNA herstellen een grote impact kunnen hebben op de leeftijd van het ziektebegin bij de ZvH en aanverwante ziekten.*

## Het achterhalen van de redenen voor verschillende leeftijden van symptoomontwikkeling

De ziekte van Huntington is een erfelijke aandoening, dus een persoon van wie een ouder of grootouder de ziekte heeft loopt risico op een dag de symptomen te ontwikkelen. Als ze na een genetische test ontdekken zelf ZvH gendragers te zijn gaan ze het grote onbekende tegemoet: wanneer zullen de symptomen zich beginnen te openbaren?

Aan de oorsprong van de ZvH staat een kleine genetische stottering, een zich herhalende groep CAG letters in de DNA code die te lang is om normaal te functioneren. De lengte van dit herhalende stuk geeft ons een idee wanneer de symptomen mogelijk zullen starten – gemiddeld gezien leiden langere mutaties tot een jongere leeftijd waarop de symptomen starten. Maar dat is ver weg van het volledige verhaal, anders zouden artsen precies kunnen voorspellen wanneer de ZvH zou toeslaan. Vaak treden bij mensen met dezelfde mutatielengte, zelfs als ze familie zijn, grote verschillen op in symptoomuiting. Soms maanden of jaren, of soms zelfs tientallen jaren verschil.



DNA schade is een fysieke verandering in het DNA, zoals een breuk in de gedraaide trap, of een onnodige biologische brei die plakt aan de code

Om dit fenomeen te kunnen begrijpen, hebben ZvH onderzoekers nieuwe genetische aanwijzingen gezocht, in de hoop meer doelwitten te vinden voor behandelingen die bij zouden kunnen dragen aan het vertragen van de symptoomontwikkeling. Door grote groepen patiënten

en families met de ZvH mutatie te analyseren, hebben wetenschappers verschillen in andere genen ontdekt die de start van de ZvH kunnen beïnvloeden. Ze worden 'genetische modifiers' genoemd.

We hebben vorig jaar gerapporteerd over een genoom-wijde associatiestudie (GWAS) die naar verschillende modifiers heeft gekeken waarbij een geheel nieuwe weg werd ingeslagen in het onderzoek naar genetische verschillen die symptomen kunnen versnellen dan wel vertragen. Een meer recente studie richtte zich op een groep van genen die belangrijk zijn voor het herstellen van beschadigd DNA. Er was gevonden dat kleine veranderingen in het zelf-herstel mechanisme de leeftijd kan beïnvloeden waarop de ZvH en gerelaterde erfelijke aandoeningen zich kunnen manifesteren.

## **De ZvH is deel van een familie van genetische aandoeningen**

De DNA code is een essentieel instructiepakket opgeslagen binnen in een cel. Het beschrijft hoe elk afzonderlijk deel van de machine opgebouwd moet worden zodat alle componenten vlot samenwerken. DNA moleculen hebben twee strengen die om elkaar heen gedraaid zitten als een gedraaide trap, of "dubbele helix". Elke streng heeft een ondersteunend skelet dat de code bevat die geschreven is in nucleotidetaal. Deze code bestaat uit de letters 'A' adenine, 'G' guanine, 'C' cytosine, en 'T' thymine.

Steeds vormen drie nucleotiden samen een recept dat de basis is voor de aanmaak van een aminozuur, de bouwstenen van eiwitten. Het patroon C-A-G maakt het aminozuur glutamine, wat vaak opgeschreven wordt als letter Q. Mensen met de ZvH hebben een overmaat aan CAG herhalingen in het ZvH gen, en hebben daardoor extra glutamines (Qs) in het huntingtine eiwit. Hierdoor wordt de ZvH soms een polyglutamine, of poly-Q-aandoening, genoemd.

De ZvH is niet de enige polyglutamine aandoening – verschillende andere erfelijke ziekten worden veroorzaakt door CAG herhalingen in verschillende delen van het genoom. Twee voorbeelden zijn spinocerebellaire ataxieën (SCA), welke zich uiten in problemen met evenwicht en coördinatie, en spinale en bulbaire musculaire atrofie (SBMA), meestal bij mannen en resulteert in spierzwakte en onbalans in de hormonale huishouding. Één overeenkomst tussen de CAG herhalingsziekten is dat langere herhalingen resulteren in een jongere aanvangsleeftijd van symptomen. En het blijkt dat sommige genetische modifiers die bijdragen aan de timing van de ZvH symptomen een vergelijkbare rol spelen bij andere poly-Q ziektes.

“

Een overeenkomst tussen de verschillende poly-Q ziekten, gevonden in een recente klinische studie, is een groep van genen die er zijn om beschadigd DNA te herstellen.

”

## **Onderzoek naar DNA-herstelgenen voor meer begrip van**

## de start van symptomen

Een overeenkomst tussen de verschillende poly-Q ziekten, gevonden in een recente klinische studie, is een groep van genen die er zijn om beschadigd DNA op te knappen. Om dit te bestuderen hebben wetenschappers gebruik gemaakt van een grote groep vrijwilligers met de ZvH en ander polyglutamine aandoeningen, welke al bewegingssymptomen vertoonden. De onderzoekers gebruikten de CAG herhalingslengte van iedere deelnemer om de leeftijd van ziekte-aanvang te “voorspellen”, en vergeleken dit met de echte leeftijd van ziekte-aanvang. Vervolgens hebben ze minieme verschillen in de DNA-herstelgenen van ieder persoon geanalyseerd. Ze trachtten te begrijpen welke kleine genetische verschillen het meest waarschijnlijk invloed hebben op de symptoom-aanvangsleeftijd in de ZvH en andere CAG herhalingsziekten.

Maar waarom hebben we eigenlijk genen die ons helpen bij het repareren van...andere genen? En hoe zijn deze betrokken bij de ZvH, als ze niet de ZvH mutatie repareren?

Ten eerste is het belangrijk een onderscheid te maken tussen DNA schade en DNA mutaties. Mutaties zijn meestal aangeboren variaties in de basis DNA sequentie die afwijken van de standaard structuur, zoals extra CAG herhalingen die een ziekte kunnen veroorzaken, of ontbrekend DNA dat resulteert in een afwezig eiwit. DNA schade is een fysieke verandering in het DNA: meestal een breuk in de gedraaide trap die de nucleotiden ondersteunt, of een onnodige biologische brei die plakt aan de code en deze onleesbaar maakt.

Dit gebeurt VEEL vaker dan dat je wellicht denkt. De genetische code is van uitermate belang voor de vitaliteit van een cel – om precies te zijn, minieme schade aan ons DNA gebeurt tussen de duizend en één miljoen keer per dag. De schade wordt voornamelijk veroorzaakt door reactieve zuurstofmoleculen, een bijproduct van de normale manier waarop ons lichaam energie verbruikt, maar het kan ook veroorzaakt zijn door omgevingsfactoren zoals chemische blootstelling of teveel zon.

Wanneer de genetische code lijdt aan deze soorten fysieke schade, zorgen DNA-herstelgenen voor de informatie die nodig is om de schade te herkennen en het in elkaar zetten van een ingebouwde groep klus-eiwitten die de zaken kan oplappen. De cel kan opdracht geven aan het mechanisme om schone snedes te maken, ongewilde verbindingen te scheiden, of onnodige chemische toevoegingen te verwijderen. In cellen die zich delen en vermenigvuldigen corrigeren herstelgenen het DNA gedurende de pauze die ingebouwd is in het delingsproces. Zodoende kan de schade niet over springen naar een nieuwe cel.

## Verschillen in genetische “spelling” beïnvloedt de leeftijd manifestatie



DNA-herstelgenen zetten een ingebouwde groep klus-eiwitten in elkaar om de zaken op te lappen

In genoom-wijde associatiestudies (GWAS) uitgevoerd de laatste jaren hebben ZvH onderzoekers veel verschillende genetische modificatoren ontdekt - ook in de DNA-herstelgenen - die geassocieerd zijn met een vroegere of latere manifestatie van de bewegingssymptomen. In de huidige studie hebben een groep wetenschappers en artsen gekeken naar de meest relevante herstelgenen, en vervolgens een meer ingezoomde analyse gemaakt bij 1500 vrijwilligers van over de gehele wereld. Aan deze nieuwe studie werden mensen toegevoegd die andere CAG herhalingsaandoeningen hebben, om het verband tussen de leeftijd van symptoommanifestatie en genen betrokken bij DNA-herstel te bevestigen en te versterken.

Bij elk DNA-herstelgen dat ze onderzochten, werd er ingezoomd op kleine veranderingen van afzonderlijke nucleotiden (bijvoorbeeld een A in plaats van een G). Deze 1-letter schrijffouten worden enkel-nucleotide polymorfismen genoemd (Engels: single nucleotide polymorphism, afgekort als SNP, uitgesproken als "snip"). SNPs komen erg veel voor: enkele duizenden over het gehele menselijk genoom, en ze hebben meestal geen invloed op de functie van een gen. Vergelijk dat met een schrijffout in een zin: Als je 'zekur' ziet staan in een zin weet je dat 'zeker' wordt bedoeld. Deze genetische gewijzigde "spelling" komt vrij vaak voor, dus zullen individuele ZvH gendragers kleine verschillen in sequenties hebben in bepaalde genen die betrokken zijn bij DNA-herstel.

Als veel mensen dezelfde onbelangrijke DNA misdruk hebben kunnen we beginnen te begrijpen hoe deze een ziekte als de ZvH kan beïnvloeden. In zijn geheel tonen deze recente bevindingen aan dat een enkele nucleotide verandering in DNA-herstelgenen een invloed kan hebben - zowel positief als negatief - op de leeftijd waarop de eerste symptomen zich openbaren bij patiënten met CAG herhalingsaandoeningen. De onderzoekers hebben de nadruk gelegd op verschillende veelvoorkomende SNPs; als voorbeeld, één bevond zich in een DNA-herstel eiwit dat misgevouwen DNA strengten uit elkaar haalt. Het verschil tussen een G en een C in deze kleine plek betekent een gemiddelde 1,4 jaar latere start van ZvH symptomen. Bij eenzelfde CAG herhalingslengte werden sommige SNPs gevonden die geassocieerd waren met een latere start, anderen juist met een eerdere manifestatie.

## DNA-herstel als potentieel doelwit voor behandeling

We begrijpen nog niet de redenen waarom bij poly-Q aandoeningen zulke kleine veranderingen in DNA-herstelgenen resulteert tot een significant verschil in de leeftijd van symptoom manifestatie. Toch is het interessant dat we in de genen zelf bewijzen vinden welke symptoommanifestatie kan vervroegen of vertragen.

Één verklaring zou kunnen zijn dat bepaalde SNPs ervoor kunnen zorgen dat DNA-herstelgenen een beetje beter functioneren, of een beetje slechter. Als deze mechanismen aangedaan zijn, kan dat tot chaotisch functioneren leiden, met als gevolg soms super-delende cellen (de oorzaak van



Het is duidelijk dat bij polyglutamine aandoeningen het zelf-herstel van het genoom nog belangrijker is dan dat we gedacht hadden, en dat kleine genetische verschillen in DNA-herstelgenen een impact kunnen hebben op een

kanker) of vroegtijdige celdood. Als het DNA-herstel mechanisme goed werkt, zijn cellen beschermd tegen schade en hebben ze meer kans om te overleven.

vroegere of latere start van symptomen.

”

Hersencellen kunnen zich niet delen of vernieuwen, dus in het geval van een ziekte zoals de ZvH, vormen DNA-herstelgenen een belangrijk afweermechanisme tegen schade en celdood.

Wat duidelijk geworden is, is dat bij polyglutamine aandoeningen het zelf-herstel van het genoom nog belangrijker is dan dat we gedacht hadden, en dat kleine genetische verschillen in DNA-herstelgenen aanleiding kunnen geven tot een vroegere of latere start van symptomen. Met dit nieuwe inzicht in de genetica zullen we beter in staat zijn nieuwe medicatie te ontwikkelen die ofwel schadelijke SNP's tegengaan ofwel het DNA-herstelmechanisme versterken, met als doel het symptoombegin uit te stellen.

---

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

---

## Verklarende woordenlijst

**glutamine** De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwit

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

**SBMA** Spinobulbair musculaire atrofie, een andere neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door een toegenomen CAG lengte.

**SCA** Spinocerebellaire ataxie, een andere neurodegeneratieve ziekte die wordt veroorzaakt door een toegenomen CAG lengte.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 15 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/217>