

Iets langere CAG herhalingen komen meer voor dan gedacht

Uit een nieuw bevolkingsonderzoek blijkt dat de relatief milde vorm van de ZvH mutatie meer voor komt dan gedacht



Geschreven door Dr Jeff Carroll 9 september 2016

Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 5 juli 2016

Iedereen met de ziekte van Huntington heeft dezelfde soort mutatie geërfd van vader of moeder, een extra lange repetitieve strook van de * C-A-G* sequentie in het ZvH-gen. Maar de lengte van de mutatie varieert tussen individuen, en langere CAG sequenties worden geassocieerd met een vroeger begin van de symptomen. Een grootschalige internationale studie toont aan dat iets-langer-dan-normale CAG stroken meer voorkomen dan gedacht. Verrassend genoeg blijkt dit goed nieuws te zijn.

CAG herhalingen; het geheugen even opgefrist

Elke ZvH patiënt heeft minstens één gemuteerde kopie van een gen dat we het ZvH gen noemen en dat door wetenschappers soms **Huntingtine** of *HTT* wordt genoemd. De mutatie vertoont steeds hetzelfde basispatroon in elke ZvH patiënt – een verlenging van het normale aantal CAG herhalingen dat altijd aanwezig is aan het uiteinde van de DNA sequentie.

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

Een tabel die de mogelijke resultaten van een ZvH voorspellende test samenvat. Dit artikel gaat over mensen met een 'gereduceerde (verminderde) penetrantie', een CAG telling tussen 36 en 39.

Mensen zonder Huntington hebben steeds 2 kopieën van het ZvH gen (één van vader, het ander van moeder), in elk van deze genen vindt men steeds ongeveer 10 tot 20 CAG herhalingen terug. De ZvH is dus niet het gevolg van een gen dat anderen niet hebben, het is eerder een gevolg van een ZvH gen met een hoger dan normaal aantal CAG herhalingen.

Terwijl elke persoon met ZvH dezelfde soort mutatie heeft, verschilt de ernst van deze mutatie tussen personen onderling. Wereldwijd bedraagt het gemiddeld aantal herhalingen bij ZvH patiënten ongeveer 42, maar in zeldzame gevallen kan het aantal zeer hoog oplopen (tot 180 CAG's). Superlange CAG herhalingen worden geassocieerd met een vroeg begin van de ziekte, in de kinderjaren. Bij personen met een lager aantal herhalingen begint de ziekte doorgaans later in het leven.

Intermediaire allelen en gereduceerde penetrantie

Omwille van deze relatie tussen *CAG lengte* en gemiddelde leeftijd waarbij de eerste symptomen optreden, bestaat er erg grote wetenschappelijke belangstelling naar de impact van de CAG lengte bij mensen die het gen overgeërfd hebben. Dit verband werd voor het eerst beschreven in 1993 toen wetenschappers ontdekten dat alle ZvH patiënten verlengde CAG's hadden en ieder ander die zij bestudeerden er kortere had.

Sinds deze ontdekking hebben wetenschappers duizenden personen uit Huntingtonfamilies onderzocht, zowel mutatiedragers als anderen. Als gevolg van al dit werk hebben ze de regels ontdekt die het verband bepalen tussen de CAG- lengte en de ZvH. Deze regels kunnen verwarrend zijn voor families die genetische testresultaten trachten te begrijpen. HDBuzz heeft ze in detail beschreven, je kan ze nalezen op "<http://nl.hdbuzz.net/027> het genetisch 'grijze gebied' van de ziekte van Huntington: wat betekent dat?" en op "<http://nl.hdbuzz.net/133> Hoe lang is te lang? Het 'grijze gebied' van de ziekte van Huntington heroverwogen".

Om samen te vatten wat we nu weten: personen die een CAG-lengte erven van ** 40 of meer ** zullen de ZvH zeker ontwikkelen als ze een normale levensduur kennen. Personen met 35 of minder CAG herhalingen zullen ** nooit ** de ziekte ontwikkelen.

Het is de situatie van mensen met CAG lengten in de buurt van deze grensgevallen die een beetje verwarrend kan zijn. Traditioneel hebben onderzoekers deze mutaties verdeeld in twee verschillende categorieën - ** gereduceerde (beperkte) penetrantie ** en ** intermediaire (tussenliggende) allel en **.

De eerste groep omvat personen met een CAG-lengte tussen 36 en 39. Artsen en onderzoekers classificeren dit als een mutatie met ** gereduceerde penetrantie . **Sommige personen - bijvoorbeeld mensen met 37 CAG-herhalingen – zullen tijdens een normale levensduur nooit enig symptoom van de ZvH ontwikkelen, anderen daarentegen wel.**

****Penetrantie** is een woord dat wetenschappers gebruiken om aan te geven hoeveel

personen met een genetische wijziging de ziekte die aan deze wijziging wordt toegeschreven, zullen ontwikkelen. CAG lengten vanaf 40 zijn “volledig penetrant”. Dit betekent dat iedereen met 40 of meer herhalingen tijdens een normale levensduur de ziekte zal ontwikkelen.

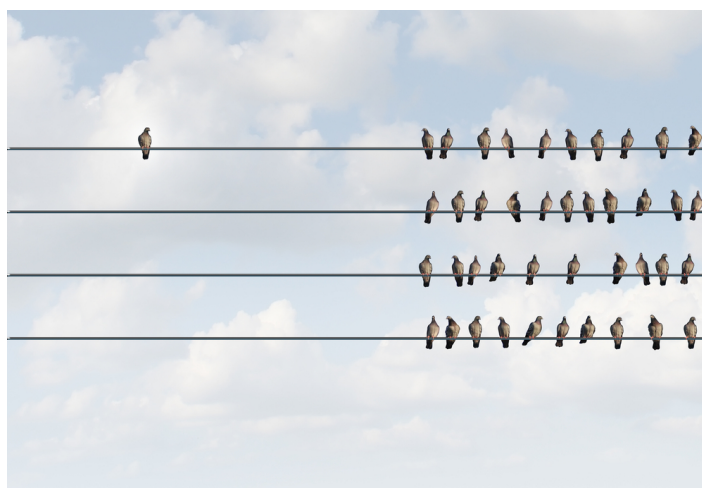
Aan het andere uiteinde van het spectrum zullen mensen die 27 tot 35 herhalingen meekregen de ziekte - voor zover we weten - **nooit** ontwikkelen. Dit is het resultaat van een studie met duizenden deelnemers, allemaal afkomstig uit ZvH families en met 27 tot 35 CAG herhalingen. Er werd nooit enig geval waargenomen. Deze mutaties zijn langer dan normaal, maar leiden niet tot de ziekte, en we noemen ze **** intermediaire allelen ****.

De grijze zone zo eenvoudig mogelijk samengevat: een gereduceerde penetrantie (CAG lengte 36-39) veroorzaakt soms de ziekte bij mensen met dit aantal herhalingen, bij *intermediaire allelen* (27-35) kan dit niet. Onderzoekers hechten belang aan de studie van deze ‘grijze zone’ gevallen want we denken dat in een volgende generatie het aantal herhalingen kan toenemen, en dit de oorzaak is van nieuwe ZvH veroorzakende mutaties in de bevolking.

Nieuwe studie

Een nieuwe studie door onderzoekers, waaronder Chris Kay en Dr. Michael Hayden van de University of British Columbia, brengt beter inzicht in de frequentie van de **gereduceerde penetrantie** CAG-lengten bij een willekeurig samengestelde bevolkingsgroep.

Waarom is dit een nieuw idee? Wetenschappers onderzoeken toch al jaren gereduceerde penetrantie? Ja, maar in het algemeen werden deze mutaties bestudeerd in gezinnen die de onderzoekers kenden, bij mensen uit ZvH gezinnen die vrijwillig hun DNA afstonden voor deze studie.



Voordat deze studie werd gepubliceerd dachten we dat verminderde penetrantie mutaties zeer zeldzaam waren, maar het lijkt er op dat we de aantallen aanzienlijk hebben onderschat.

Kay en Hayden hadden het pientere idee uit te zoeken hoe dikwijls *gereduceerde penetrantie* voorkomt bij meer dan 7000 personen van overal ter wereld, personen die totaal geen bekende relatie hadden met de ZvH. Ze verzamelden DNA van personen die deelnamen aan een aantal klinische studies die niets met ZvH te maken hadden, en trachtten zo beter te begrijpen hoe dikwijls **gereduceerde penetrantie** mutaties voorkomen in de algemene bevolking.

Kay en zijn collega's maten de CAG-lengte van 7,315 personen uit de algemene bevolking. Vergeet niet dat iedereen twee ZvH genen heeft (één van de moeder, het ander van vader). Door dit te doen met 7,315 personen maten ze eigenlijk de CAG-lengte van 14,630 ZvH genen. Onder deze 7,315 personen vonden ze 18 ZvH-veroorzakende mutaties. Slechts 3 van hen waren *volledig penetrante* mutaties met een CAG-lengte van meer dan 40. Dat geringe aantal is niet verwonderlijk aangezien deze studie was gericht op populaties ****** zonder ****** bekend risico voor de ZvH.

Van deze 18 door Kay en collega's gevonden ZvH mutaties waren er 15 met CAG lengten tussen 36 en 39, dus in de *gereduceerd penetrante* zone. Eenvoudige wiskunde geeft aan dat ongeveer 1 op 400 deelnemers uit de bestudeerde populatie de gereduceerde penetrantie ZvH mutatie had geërfd.

Tijd om na te denken?

Deze verrassende vaststelling was de bron van een heleboel nare krantenkoppen over de hele wereld. De Scottish Herald, die blijkbaar "Huntington" niet kan spellen, leidde de meute met "studie: één in 400 mensen heeft het Huntingdon gen". Eng!

Wat is er echt gaande? Als 1 persoon op 400 de Huntington mutatie zou dragen dan zouden er enkel in de V.S. alleen 800 000 betrokken personen zijn! Velen van ons denken dat het actueel geraamde aantal patiënten met de ziekte onderschat is, maar niemand heeft ooit gesuggereerd dat er in de V.S. 800 000 ZvH patiënten zouden zijn.

Een alternatieve uitleg voorgesteld door Kay en zijn collega's is dat de **** penetrantie **** voor ZvH mutaties met een bereik van 36-39 CAG herhalingen ****** veel lager moet zijn dan we eerder dachten******.

Waarom? Waar halen wij onze kennis vandaan over mensen die *gereduceerde penetrantie* erfden? Juist, zij kwamen zelf naar ZvH ziekenhuizen om zich te laten onderzoeken. Gegarandeerd dat deze populatie niet representatief is omdat wij enkel personen met gereduceerde penetrantie bestudeerden die *bovendien* de ziekte ontwikkelden.

Door wereldwijd met een brede blik te kijken naar duizenden willekeurig gekozen personen toonden Kay en collega's aan dat deze strategie haar beperkingen heeft. Hierdoor kan men tot de conclusie komen dat gereduceerde penetrantie veel meer voorkomt dan we voorheen dachten, maar uiteindelijk mogelijk ook **minder** aanleiding geeft tot het ontwikkelen van de ZvH.

Slecht nieuws dus?

Deze studie is een echt goed voorbeeld van hoe goede wetenschap, slecht uitgelegd, zeer alarmerend kan lijken als persberichten zeggen “tot 1 op 400 mensen hebben ZvH mutaties!” Maar met het juiste inzicht kunnen we zien dat dit eigenlijk potentieel goed nieuws is - misschien worden minder mensen ziek met CAG lengten tussen 36 en 39 dan we eerder dachten. Waarom worden sommige - maar niet alle - mensen met CAG herhalingen tussen 36 en 39 ziek? Wij weten het nog niet, maar deze studie toont aan dat ten minste sommige mensen kunnen leven met extra lange CAG zonder symptomen te ontwikkelen. Nu we dit weten kunnen we deze mensen bestuderen en trachten nieuwe trucs te bedenken die wij bij iedereen met de ziekte kunnen toepassen.

Zoals alle goede wetenschap opent dit nieuwe onderzoek een heleboel nieuwe onbeantwoorde vragen. U kunt ervan uitgaan dat ZvH onderzoekers zich vragen stellen bij dit nieuwe inzicht in de ziekte bij mensen, en dat belangrijke nieuwe studies hieruit zullen volgen.

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

GLOSSARIUM

Intermediaire allelen ZvH allelen met CAG lengtes tussen de 27 en 35. Deze leiden niet tot symptomen, maar zijn langer dan normaal. Het aantal herhalingen kan echter toenemen bij overdracht naar de volgende generatie.

allel een van de twee kopieën van een gen

HTT afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook ZvH-gen of IT-15 genoemd.

© HDBuzz 2011-2021. 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

Gegenereerd op 13 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/222>