

## Uiterst zeldzame mutaties belichten het belang van het ZvH-gen tijdens de ontwikkeling van de hersenen

Met nieuwe technologie heeft men in het ZvH-gen zeer zeldzame mutaties gevonden die verschillen van de ZvH-mutatie

Geschreven door [Megan Krench](#) 3 januari 2017 | Bewerkt door [Dr Jeff Carroll](#)  
Vertaald door [Vik Hendrickx](#) | Origineel gepubliceerd op 29 augustus 2016

---

**M**et een relatief nieuwe technologie die exoom sequencing wordt genoemd heeft men enkele families kunnen identificeren die drager zijn van nieuwe mutaties in hun ZvH genen. Deze zijn verschillend van de mutatie die de ZvH veroorzaakt, maar stellen onderzoekers in staat om de normale rol van het ZvH-veroorzakende gen beter te begrijpen.

### De functie van het normale ZvH-gen

De mutatie die de ZvH veroorzaakt geeft instructies aan hersencellen om een abnormaal, gemuteerd eiwit te produceren dat door wetenschappers **huntingtine** wordt genoemd. We kennen al lang de vele manieren waarop gemuteerd huntingtine kan ingrijpen op normale celprocessen. Bijvoorbeeld kan mutant huntingtine ingrijpen op het vermogen van hersencellen om lading van het ene naar het andere uiteinde van de cel te verplaatsen en daardoor de energieproductie verstoren.



*Met volledige exoom sequencing kunnen wetenschappers hun zoektocht naar zeldzame mutaties beperken door zich te focussen op enkel de voor eiwit coderende zones.*

*Foto of beeldvorming: [By foxypar4 - originally posted to Flickr as Harvest Time, Alness \(Ross-Shire\), CC BY 2.0](#)*

Waar we minder zeker van zijn: wat doet **gezond** huntingtine in een cel, en wat gebeurt er wanneer huntingtine niet aanwezig is. (Je kunt hierover meer lezen in <http://nl.hdbuzz.net/221> in de sectie die handelt over “Jacht op de Functies van Huntingtine”. ) Twee recente ontdekkingen benadrukken hoe gezond huntingtine een cruciale rol kan spelen in de ontwikkeling van onze hersenen en het zenuwstelsel, en ze geven ons nieuwe informatie waaraan we aandacht moeten schenken tijdens de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor de ZvH.

Voordat we de resultaten bespreken vind je hier een snelle cursus over de techniek die dit alles mogelijk maakt: **volledige exoom sequencing**. Ons DNA bestaat uit meer dan 3 miljard letters. Maar verrassend genoeg leest de cel slechts ongeveer 1,5% van die genetische blauwdruk om eiwitten te maken. De 1,5% van ons DNA die voor eiwitten codeert noemen we **exonen**.

Sequentietechnieken waarmee wetenschappers in ons DNA gecodeerde informatie lezen zijn over de laatste tien jaar sterk verbeterd. Het is nu mogelijk voor onderzoekers om alle 3 miljard letters te lezen en zo van een persoon de volledige genetische code te krijgen. Onderzoekers noemen dit **volledige genome sequencing**. Maar de zoektocht naar een kleine mutatie tussen 3 miljard letters is als zoeken naar een naald in een hooiberg. Daarom, om de hooiberg kleiner te maken, zoeken wetenschappers liever in een onderdeel van iemands DNA, in de sequenties die coderen voor eiwitten: de *\*exonen\**.

Deze aanpak om enkel voor eiwitten coderende gebieden te sequensen noemt men **gehele exome sequencing**. Hierdoor wordt de hooiberg tot ongeveer 1,5% van het volledig genoom beperkt. Twee verschillende onderzoeksgroepen die **gehele exome sequencing** toepasten ontdekten toevallig nieuwe inzichten over de normale functie van het ZvH-gen.

## Zeldzame ZvH mutaties ontdekt

“We zijn niet zeker van de impact van deze nieuwe niet-ZvH-mutaties in het huntingtine eiwit. Maar, op basis van wat we weten over de structuur van het eiwit en de genetische regio waar de mutaties optreden is het waarschijnlijk dat ze drastisch de hoeveelheid huntingtine eiwit in de cel verminderen. ”

Een eerste onderzoeksgroep was op zoek naar genetische mutaties bij negentien mensen met ernstige ontwikkelingsstoornissen. Symptomen zoals verstandelijke beperking, beperkte spraak en motoriek, repetitieve bewegingen zoals met de hand wringen zijn kenmerkend voor een ziekte die men het syndroom van Rett noemt. Maar, zoals de ZvH, wordt het Rett syndroom veroorzaakt door een mutatie in een specifiek gen - en deze negentien mensen waren geen drager van dit syndroom van Rett veroorzakende gen.

In een poging om dit mysterie op te lossen gebruikten onderzoekers gehele exoom sequencing in hun zoektocht naar mutaties in alle genen die deze symptomen zouden kunnen verklaren. Zij identificeerden een aantal nieuwe mutaties in deze individuen, maar

één persoon in het bijzonder is relevant voor ons verhaal hier bij HDBuzz: een vrouw met mutaties in beide kopieën van haar ZvH-gen. De vrouw leed niet aan de ZvH want haar ZvH-gen mutaties verschilden van het mutatietype dat de ZvH veroorzaakt. En, terwijl bij de meeste dragers van de ZvH de mutatie slechts in één huntingtine-gen voorkomt, vond men bij deze vrouw de nieuwe mutaties in beide huntingtine-genen.

Terwijl deze studie werd uitgevoerd, was een andere groep onderzoekers op zoek naar een ontwikkelingsstoornis in een Ecuadoraanse familie. Het gezin bestond uit twee gezonde ouders, een gezond kind, en drie kinderen met ernstige ontwikkelingsachterstanden. De symptomen bij de getroffen kinderen waren onder andere zeer beperkte taalvaardigheid, drastisch verminderde motoriek en repetitieve bewegingen zoals handenwringen. Er werden bij hen geen mutaties vastgesteld in het gen dat het syndroom van Rett veroorzaakt.

In een poging om de onderliggende mutatie te ontdekken pasten deze onderzoekers volledige exoom sequencing toe op de Ecuadoraanse familie. Ze ontdekten mutaties bij de getroffen kinderen in beide kopieën van hun ZvH-gen. Wederom waren het nieuwe mutaties - niet de specifieke mutatie die de ZvH veroorzaakt.

In beide studies werd volledige exoom sequencing ook uitgevoerd bij de gezonde ouders van de personen met ontwikkelingsstoornissen. In beide ouderparen waren zowel de moeder als de vader drager van één gemuteerd ZvH-gen. De andere kopie van het gen was echter gezond. In de Ecuadoraanse familie was het niet aangedane kind drager van één gemuteerd en één gezond ZvH-gen. De enigen met ontwikkelingsstoornissen waren drager van twee gemuteerde genen.



*Onderzoekers hebben uiteindelijk in het ZvH-gen voorheen onbekende mutaties gevonden die ontwikkelingsstoornissen veroorzaken.*

*Foto of beeldvorming: [Pixabay](#)*

Wij zijn niet zeker wat voor impact de nieuwe niet-ZvH mutaties hebben op het huntingtine eiwit. Maar uitgaande van het genetisch gebied waar de mutaties optreden en onze kennis over de structuur van het eiwit, is het waarschijnlijk dat ze drastisch de hoeveelheid huntingtine eiwit in de cel verminderen. Dit type mutatie (functieverlies genaamd) verschilt

van het type mutatie dat ZvH veroorzaakt. Bij de ZvH leidt de mutatie tot de productie van een toxisch, abnormaal huntingtine eiwit maar heeft het geen invloed op de hoeveelheid huntingtine eiwit dat wordt geproduceerd.

Dus, voor de duidelijkheid, deze mutaties zijn **niet** de mutatie die de ZvH veroorzaken. Maar door toeval treden ze op in hetzelfde ZvH-gen, en helpen ons dus beter te begrijpen wat het ZvH-gen doet, naast gemuteerd te zijn bij mensen die de ZvH ontwikkelen.

## Wat leren we?

Deze studies leren ons een aantal belangrijke dingen over huntingtine. Ten eerste, ze tonen aan dat slechts één enkele kopie van het “gezonde” huntingtine volstaat voor de ontwikkeling en het normaal functioneren van de hersenen. Wij weten dit omdat de ouders en kinderen met één “gezond” huntingtine-gen zelf ook gezond zijn, ook als het ander exemplaar gemuteerd was.

Deze bevinding ondersteunt onze waarnemingen bij twee andere personen met zeldzame huntingtine mutaties waardoor één kopie van het gen wordt gedeactiveerd of uitgeschakeld. Personen met één deactiverende mutatie waren gezond zolang de andere kopie gezond was. We zien ook hetzelfde type resultaat als we huntingtine onderzoeken bij muizen. Muizen die één kopie van het huntingtine-gen missen zijn gezond zolang het andere exemplaar nog intact is. Samen suggereren deze vaststellingen dat één functionerende kopie van het gen volstaat om de meeste van haar essentiële functies uit te voeren.

“Deze ontdekkingen leren ons dat huntingtine een kritische rol speelt in de ontwikkeling van onze hersenen. Ieder persoon met verlies-van-functie mutaties in beide kopieën van het huntingtine-gen werden gediagnosticeerd met ernstige ontwikkelingsstoornissen. ”

Vervolgens hebben deze ontdekkingen ons geleerd dat huntingtine een cruciale rol speelt bij de ontwikkeling van de hersenen. Elk persoon met verlies-van-functie mutaties in beide kopieën van het huntingtine-gen werd gediagnosticeerd met ernstige ontwikkelingsstoornissen. Gehele exoom sequencing toonde geen andere mutaties die mogelijk de oorzaak waren. Vandaar dat deze zeldzame, ongelukkige gevallen ons een blik gunnen in de normale functie van huntingtine en in wat er gebeurt als onvoldoende huntingtine aanwezig is om de normale hersenenontwikkeling te ondersteunen.

## Gen uitschakeling nog steeds OK?

Inzicht in de normale functies van huntingtine is al lang een focus van de ZvH onderzoeksgemeenschap. Weten wat huntingtine doet in de cel kan leiden naar nieuwe inzichten over de ZvH en naar nieuwe ideeën om behandelingen te ontwikkelen. Belangrijk om weten is dat kennis over de normale functie van het gen relevant is voor een ZvH-studie die gen uitschakeling wordt genoemd. (Lees meer hierover in <http://nl.hdbuzz.net/204>)

Gen uitschakeling verlaagt het niveau van het ZvH-gen om de aanmaak van het mutant, giftige huntingtine eiwit te voorkomen. Uitgaande van wat we nu weten over de kritische rol van huntingtine in de ontwikkeling van de hersenen wordt het belangrijk om zorgvuldig toezicht te houden op ZvH-patiënten die een gen uitschakelings behandeling ondergaan. Het betekent ook dat we strategisch moeten overwegen op welke leeftijd we gen-uitschakelings behandelingen aanvatten - het ZvH-gen tot zwijgen brengen in de hersenen van zeer jonge mensen kan grote veiligheidsrisico's inhouden.

Maar, aangezien de meeste ZvH-patiënten volwassenen zijn met volledig ontwikkelde hersenen, is het onwaarschijnlijk dat gen uitschakeling bij hen leidt tot de problemen die we zien tijdens de ontwikkelingsfase bij zeer jonge kinderen met een tekort aan huntingtine. Onderzoekers en artsen zullen dit zeker in gedachten houden tijdens klinische studies met gen-uitschakelings medicijnen.

En natuurlijk zouden deze nieuwe inzichten niet mogelijk zijn zonder gehele exoom sequencing. Deze krachtige techniek stelt onderzoekers in staat uiterst zeldzame mutaties op te sporen die onze kennis over vele ziekten, ook de ZvH, verbreedt. Dit nieuwe onderzoek werpt een licht op de cruciale rol van huntingtine in de ontwikkeling van de hersenen, draagt bij aan onze kennis over de ZvH, en helpt ons gen-uitschakelingsstudies te plannen die veiliger zijn voor de deelnemers.

---

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

---

## GLOSSARIUM

**Volledige exoom sequencing** Het decoderen van exomen, de +/- 1.5 % van ons DNA dat instructies bevat voor het rechtstreeks opbouwen van eiwitten

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

**exonen** kleine fractie van ons DNA die rechtstreeks wordt gebruikt om cellen te instrueren hoe eiwitten aan te maken

---

© 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](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 5 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/225>