

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

Koester jouw uitzonderingen – Het gebruik van extremen om het ontstaan en voortgang van de ZvH te begrijpen.



Nieuwe studie geeft structuur om de factoren te zoeken die impact hebben op het begin en de voortgang v/d ZvH

Geschreven door Mr. Shawn Minnig op 3 april 2017

Bewerkt door Dr Tamara Maiuri; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 12 januari 2017

Onderzoekers weten al geruime tijd dat patiënten met langere CAG-herhalingen in het ZvH-gen doorgaans vroeger motorische symptomen vertonen dan mensen met minder CAG-herhalingen. Dit verband is echter niet éénduidig. Soms ontwikkelen patiënten symptomen op opvallend andere leeftijd dan men zou verwachten op basis van het aantal CAG herhalingen alleen. Men zou kunnen besluiten dat andere genetische- of omgevingsfactoren de voortgang van de ziekte zouden kunnen versnellen of vertragen. Een recente studie suggereert dat het vergelijken van patiënten met de meest 'extreme' motorische symptomen zou kunnen bijdragen tot het ontdekken van deze factoren.

Bewegingen als Maatstaf

Zoals je waarschijnlijk weet wordt de ZvH veroorzaakt door een mutatie in het gen dat de instructies bevat voor de productie van een eiwit dat men – verwarrend genoeg – huntingtine noemt. Zoals een drukfout in een kookboek veroorzaakt een lange, foute reeks DNA-letters (C-A-G) instructies om het huntingtine-eiwit te bouwen. Uiteindelijk wijzigt de drukfout de functie van het huntingtine, en na verloop van tijd treden symptomen op: problemen met het controleren van emoties, stemmingswisselingen, verstoorde denkpatronen, en bewegingsproblemen.

Chorea is doorgaans het meest opvallend symptoom van de ZvH. Het is een bewegingsstoornis gekenmerkt door ongewilde, nerveuze, schokkende bewegingen. De meeste klinici en onderzoekers gebruiken het zichtbaar worden van motorische symptomen als een keerpunt om de voortgang van de ziekte te verdelen in twee belangrijke stadia : het *pre-manifest* stadium voordat motorische symptomen optreden en het *manifest* stadium nadat de motorische symptomen ontstonden. Artsen gebruiken ook het zichtbaar optreden van motorische symptomen als criterium voor een



Artsen gebruiken speciale klinische schalen om de ernst van ZvH gerelateerde symptomen te bepalen, de meest voor komende schaal is de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)

klinische diagnose van de ZvH en ze maken gebruik van gespecialiseerde klinische schalen als hulpmiddel om de ernst van de ZvH-symptomen te bepalen. De meest gebruikte schaal is de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS).

Sommigen Evolueren sneller dan Anderen

Men stelt een duidelijk trend vast die suggereert dat bij personen met een groter aantal CAG herhalingen de manifeste fase van de ZvH vroeger optreedt, en dat bij hen de motorische symptomen vroeger optreden dan bij personen met minder CAG herhalingen.

Terwijl deze trend ons kan in staat stellen te schatten wanneer motorische symptomen - en dus de manifeste fase - zullen optreden, is het verband tussen CAG-herhalingen en de manifestatie van motorische symptomen niet perfect. Sommige personen vertonen de symptomen veel vroeger of later dan we verwachten op basis van het aantal CAG-herhalingen. Hierdoor zijn veel wetenschappers ervan overtuigd dat genetische factoren of individuele omgevingsfactoren, die men 'modifiers' noemt, een rol spelen (v.b. medicatie, opvoeding, oefening, enz) waardoor het optreden en evolueren van ziektesymptomen varieert van persoon tot persoon.

Ondanks de intensieve zoektocht naar deze modifiers zijn we niet in staat om de factoren die de ziektevoortgang versnellen of vertragen exact te bepalen. Het zou bijzonder nuttig zijn indien we grote aantallen ZvH-patiënten onderling zouden kunnen vergelijken om de factoren te bepalen die het meest voorkomen, en hieruit deze te distilleren met de grootste impact op het ziekteverloop. Dit idee is het uitgangspunt voor een groep onderzoekers onder leiding van Michael Orth van de Universiteit van Ulm in Duitsland.

Tot het Uiterste Gaan

Om het onderste uit de kan te halen in hun zoektocht naar ziekte-wijzigende modifiers die impact uitoefenen op de voortgang van de ziekte, argumenteren Orth en zijn team dat onderzoekers op zoek dienen te gaan naar de *uitersten* in de ZvH-populatie. Met andere woorden, we moeten zoeken naar ZvH- patiënten waarvan de ziektevoortgang ruim boven of onder het gemiddelde valt (gegeven dat we hun CAG-herhalingen en leeftijd kennen), en dan zoeken naar gemeenschappelijke elementen die hun 'extremisme' kunnen verklaren. Dit is een goed idee, en als we uiteindelijk de precieze reden(en) zouden vinden, kunnen we deze informatie misschien gebruiken bij het bepalen van therapieën of interventies voor anderen.

“

Indien we uiteindelijk kunnen identificeren waarom sommige patiënten het beter of minder goed doen, kunnen we misschien therapieën of ingrepen aanbevelen die voor anderen gunstig zijn.

”

(Het Begin van) de Jacht op ZvH-Modifiers

Hoe doen we dat, bepalen of iemand extreem is of niet? Om hierop antwoord te geven maakten Orth en zijn team gebruik van een statische techniek die 'regressie analyse' wordt genoemd. Regressietechnieken worden gebruikt om een uitkomst te voorspellen gebruikmakend van

andere meetbare informatie, bijvoorbeeld het begin van motorische symptomen, gebaseerd op het aantal CAG-herhalingen. Het is ook mogelijk om te beoordelen hoe * nauwkeurig * we kunnen voorspellen. Terwijl de fijne kneepjes van dit proces buiten het bestek van dit artikel vallen, is een algemene vuistregel dat hoe meer gegevens verzameld worden, hoe nauwkeuriger de voorspellingen zullen zijn.

Dankzij het harde werk van de ZvH-gemeenschap gedurende vele jaren lukte het Orth en zijn medewerkers om grote hoeveelheden data te onderzoeken. Door het combineren van de gegevens van twee observationele studies, Register en COHORT, lukte het Orth en zijn team om gegevens van ongeveer 10.000 ZvH-deelnemers en 1300 gezonde controles te combineren tot meer dan 30.000 bezoeken!

De metingen die Orth en zijn team in deze studies speciaal interesseerden waren - behalve de CAG herhalingslengte - de Total Motor Score (afgeleid uit de UHDRS-schaal) en de leeftijd - vastgesteld door een onderzoeker - bij het begin van de motorische symptomen. Vervolgens gebruikten zij statistische analyses om 'extreme gevallen' te bepalen. Ze definieerden deze als behorende tot de onderste 2.5% of bovenste 2.5% van de scores van elke meting.

Deze gegevens bevatten richtlijnen voor het classificeren van nieuwe resultaten tijdens toekomstige studies als vallende binnen de normale grenzen of als 'extreem'. Onze aandacht gaat speciaal naar 'extreme' individuen omdat ziekte-modifiers hier een sterk effect op kunnen hebben. En aangezien de richtlijnen zich baseren op solide datagegevens kunnen wij er op vertrouwen dat zij accuraat gebruikt kunnen worden tijdens de zoektocht naar deelnemers aan nog uit te voeren studies.

De onderzoekers ontdekten ook enkele andere belangrijke bevindingen. Bijvoorbeeld, patiënten die extreem vroeg motorische symptomen ontwikkelden kwamen later niet noodzakelijk meer voor op de lijst met 'extreme' Total Motor Scores, wat suggereert dat factoren die een vroeg ziektebegin veroorzaken verschillend kunnen zijn van deze die later de ernst van de ziekte bepalen.

Kracht in getallen

Orth en zijn team hebben de specifieke factoren die aanleiding geven tot wijziging van de startleeftijd en de ziektevoortgang nog niet kunnen bepalen. Zij hebben wel een sterk kader ontwikkeld om ZvH-patiënten te selecteren die zeer waarschijnlijk kunnen bijdragen aan de zoektocht naar deze factoren. Deze informatie kan het kader vormen voor nieuw boeiend onderzoek, en helpen te bepalen welke factoren het meest kunnen bijdragen tot het uitstellen van het ziektebegin en het vertragen van de voortgang van de motorische symptomen. Er is ook een direct voordeel: klinici die ZvH-patiënten behandelen weten nu hoe de 'uitersten' te identificeren en kunnen uitkijken naar omgevingsfactoren zoals medicatie die hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn.



Deze studie heeft gevolgen omwille van de enorme dataset die gebruikt werd. ZvH-families mogen fier zijn op hun bijdrage aan het opbouwen van de nodige kennis om een behandeling voor de ZvH te vinden.

Deze studie heeft impact omwille van de enorm grote databasis die werd gebruikt. ZvH-families mogen trots zijn op hun bijdragen en enthousiast omwille van hun medewerking aan het opbouwen van de kennis die nodig is voor het vinden van een behandeling voor de ZvH.

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

Verklarende woordenlijst

chorea onvrijwillige, onregelmatige 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

UHDRS een gestandaardiseerd neurologisch onderzoek dat streeft naar een uniforme inschatting van de klinische verschijnselen van de ZvH

© 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

Ge genereerd op 23 februari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/231>