

Als genen instabiel zijn: mikken op somatische instabiliteit bij de ziekte van Huntington

Somatische instabiliteit, het fenomeen waarbij CAG-herhalingen toenemen in sommige delen van het lichaam en de hersenen naarmate een huntingtonpatiënt ouder wordt. Lees meer over hoe onderzoekers somatische instabiliteit en DNA-herstel onderzoeken



Geschreven door [Dr Rachel Harding](#) en [Dr Leora Fox](#) 18 december 2020

Bewerkt door [Dr Rachel Harding](#) | Vertaald door [Gerda De Coster](#)
Origineel gepubliceerd op 26 augustus 2020

Wat is somatische instabiliteit?

We hebben de neiging om DNA te zien als een vaste blauwdruk, een overkoepelend plan voor de biologische bouwstenen die onze cellen, organen en lichamen vormen. Maar zoals elk goed plan is DNA eigenlijk dynamisch en aanpasbaar. Het wordt veelvuldig gebruikt als een sjabloon voor het creëren van de RNA-berichten die de weg effenen voor de eiwitten waaruit ons lichaam gemaakt wordt. Om deze reden vereist DNA constante controle, onderhoud en reparatie. In feite hebben onze cellen een volledig personeelsbestand van DNA-reparatie-eiwitten ter beschikking wiens belangrijkste taak is om ons DNA in topconditie te houden.

Maar soms maakt het reparatieteam fouten. Dit geldt vooral als er al een probleem is met het DNA zoals bij de huntingtonmutatie met een extra lange reeks CAG-herhalingen in het huntingtine-gen. Lange, zich herhalende stukjes DNA zijn moeilijk te onderhouden. Heb je al eens geprobeerd om een grote stadsplattegrond opnieuw te vouwen? Meestal krijg je dan een bundeltje dat twee keer zo groot is als datgene waarmee je begon. Wanneer DNA-reparatie mislukt, kunnen zich herhalende delen van de DNA-code onstabiel worden. In het geval van de ziekte van Huntington betekent dit dat het reeds verlengde huntington-gen gedurende iemands leven nog meer CAG's krijgt in bepaalde cellen van de hersenen en het lichaam. Dit fenomeen staat bekend als somatische instabiliteit.



Door zich op het DNA-herstel te richten, hopen onderzoekers somatische instabiliteit te stoppen of te vertragen waardoor het begin of de progressie van symptomen zou kunnen gestopt of vertraagd worden.

Foto of beeldvorming: Darryl Leja, NHGRI

Hoe meer herhalingen in het huntingtine-eiwit, hoe groter de kans is dat het niet goed functioneert, giftige klonten in hersencellen vormt en andere normale functies verstoort. De vorming van steeds langere huntingtine-eiwitten zou dus gedeeltelijk kunnen verklaren waarom de ziekte verergerd naarmate de patiënten ouder worden. In de afgelopen jaren hebben grote genetische studies bevestigd dat huntingtonsymptomen vroeger kunnen beginnen als gevolg van somatische instabiliteit. Huntingtonwetenschappers graven nu nog dieper in de vragen wanneer, waar en waarom somatische instabiliteit optreedt. Gewapend met die kennis zijn ze begonnen met het ontwikkelen van hulpmiddelen en medicijnen om verlengde CAG-herhaling tegen te gaan. En werden er nieuwe bedrijven opgericht om deze therapieën te testen bij mensen met de ZvH.

Wanneer treedt somatische instabiliteit op?

Aangezien de ZvH een bekende genetische oorzaak heeft (extra CAG-herhalingen in de DNA-code), kunnen volwassenen ervoor kiezen om een bloedtest te laten doen als ze willen weten of hun symptomen veroorzaakt worden door de ziekte of, als ze dat zouden willen weten, ze deze later in hun leven zullen krijgen. Deze test onthult het aantal herhalingen in het huntingtine-gen van de persoon. Iedereen erft twee kopieën van elk gen, één van elke biologische ouder. Hierdoor zal een persoon met de ZvH bijna altijd een “normaal” gen hebben met 10-26 CAG-herhalingen en een “abnormaal” gen met minstens 36-40 of meer CAG-herhalingen. Beide kopieën worden in elke cel van het lichaam aangetroffen en de abnormale kopie veroorzaakt de ziekte van Huntington. Als je een grondige opfriscursus wilt over de betekenis van verschillende CAG-herhalingen, bekijk dan dit [vorige HDBuzz-artikel](#).

Omdat lange CAG-staarten instabiel kunnen zijn, zal een kind dat een abnormale kopie van zijn ouder erft, niet noodzakelijkerwijs precies hetzelfde aantal herhalingen erven. Soms heeft de vader er 40, zijn zoon 41 en zijn dochter 48. Het aantal CAG-herhalingen

beïnvloedt voor een deel de aanvangsleeftijd van de ziekte. Deze afstammelingen kunnen dus op verschillende leeftijden de eerste symptomen krijgen. Veranderingen in het aantal CAG-herhalingen van generatie op generatie worden ook wel 'kiembaaninstabiliteit' genoemd.

Somatische instabiliteit is een beetje anders, omdat het in de loop van het leven van een individu optreedt en enkel in bepaalde delen van het lichaam en de hersenen. Een 25-jarige persoon met de ZvH kan bijvoorbeeld een bloedtest krijgen die 42 CAG-herhalingen laat zien. Als de test vele jaren later herhaald zou worden, zal het bloed waarschijnlijk nog steeds 42 CAG-herhalingen vertonen. Dat komt omdat somatische instabiliteit van CAG-herhalingen niet vaak voorkomt in bloedcellen. Het zou te gevaarlijk zijn om delen van de hersenen van mensen te testen terwijl ze nog leven, maar wetenschappers kunnen somatische instabiliteit in de hersenen onderzoeken dankzij de buitengewone mensen die die hun hersenen gedoneerd hebben aan het huntingtononderzoek. Nu weten we dat een persoon met de ZvH wiens bloedtest 42 herhalingen liet zien als jongvolwassene, op het moment van zijn/haar dood dertig jaar later mogelijk enkele cellen in de hersenen heeft met 45, 60, 100 of zelfs 1000 CAG-herhalingen.

Welke genen beïnvloeden somatische instabiliteit en waarom is dit belangrijk voor ons?

“Observatiestudies zijn essentieel bij het plannen van geneesmiddelenonderzoeken. Zij helpen de onderzoekers om weloverwogen beslissingen te nemen over de start van een behandeling en welke regimes moeten worden gevolgd. ”

In de afgelopen jaren hebben genetische studies van duizenden mensen met de ZvH ons geïnformeerd over verschillende belangrijke feiten met betrekking tot somatische instabiliteit en DNA-herstel. Een van de bevindingen is dat voortdurende toename van CAG-herhalingen ervoor kan zorgen dat symptomen eerder optreden dan verwacht. Een andere belangrijke ontdekking is dat verschillen van één letter in DNA-herstelgenen de aanvangsleeftijd van de ziekte kunnen beïnvloeden. Een grote studie een paar jaar geleden toonde aan dat mensen met iets andere versies van het DNA-herstelgen genaamd FAN1, grote verschillen hadden in de beginleeftijd van hun huntingtonsymptomen.

FAN1 draagt normaal gesproken bij aan DNA-herstel door te helpen bij de scheiding van strengen van de dubbele helix die plakkerig zijn geworden. Zonder FAN1 lijkt het kopieermechanisme van het DNA vast te lopen en kunnen per ongeluk extra herhalingen worden toegevoegd. Een studie die in juni 2020 werd gepubliceerd, ging dieper in op FAN1 en zijn rol bij de ZvH. De experimenten werden uitgevoerd door een consortium van huntington-genetici in de VS en het VK en werd geleid door Dr. Jong-Min Lee van Harvard

Medical School. Ze ontdekten dat er meer of minder FAN1-eiwit kan zijn in een persoon, afhankelijk van de vorm van het FAN1-gen en dat het geleverde herstelwerk daardoor iets beter of slechter kan zijn. Normaal gesproken doen deze minuscule genetische verschillen in FAN1 er niet toe maar voor iemand met de ZvH, is een uitstekend DNA-herstel van cruciaal belang. Bij mensen met bepaalde vormen van FAN1 treden de symptomen veel eerder of veel later op dan verwacht.

Naast FAN1 zijn er een aantal andere genen gevonden die de aanvangsleeftijd van de ZvH beïnvloeden. Ze staan bekend als “genetische modificatoren”. Op dit moment zijn deze genetische variaties NIET iets waarop een huntingtonspecialist of genetisch consulent kan testen. De recente studie suggereert echter dat het onderzoeken van mensen met de ZvH op FAN1 en andere genetische modificatoren die het begin van de symptomen beïnvloeden, in de toekomst nuttig kan zijn. Deze gepersonaliseerde benadering zou kunnen helpen om het begin en de progressie van een individu beter te voorspellen. Het moet het ook mogelijk maken om kleinere, snellere klinische onderzoeken uit te voeren met een meer uniforme groep deelnemers. Belangrijk is dat een beter begrip van de invloed van FAN1 en andere DNA-herstelgenen op de ZvH nu al leidt tot nieuwe therapeutische strategieën om DNA-herstel te verbeteren en de expansie van de CAG-herhaling te vertragen. Dit is allemaal niet mogelijk zonder de deelnemers die hun tijd, energie en bloedstalen doneren aan observatieonderzoeken zoals Enroll-HD.

Waar komt somatische instabiliteit voor?

Somatische instabiliteit komt tot op zekere hoogte voor in elk deel van ons lichaam, maar de mate waarin varieert sterk tussen verschillende soorten cellen. Cellen in ons bloed hebben bijvoorbeeld een lage instabiliteit, wat de reden is dat de genetische test (waarbij een bloedstaal wordt gebruikt) hetzelfde resultaat kan geven als deze meermaals wordt uitgevoerd tijdens het leven van een huntingtonpatiënt, zelfs als in andere cellen wel een proces van instabiliteit aan de gang is.

Recente studies hebben een uitgebreide analyse voltooid van de mate van somatische instabiliteit in verschillende delen van ons lichaam en zelfs precieze niveaus van instabiliteit vastgesteld in bepaalde delen van de hersenen. In een internationale samenwerking tussen Harvard (VS) en Bochum (Duitsland), hebben Drs. Vanessa Wheeler, Ricardo Mouro Pinto, Larissa Arning en team onlangs aangetoond dat specifieke gebieden van de hersenen, namelijk de cortex en caudatus, de hoogste niveaus van instabiliteit hebben in de CAG-herhaling van het huntington-gen. Deze analyse was mogelijk dankzij hersendonaties van overleden huntingtonpatiënten. Interessant genoeg toonde dit team ook aan dat andere genen die CAG-herhalingen vertonen, zoals de genen die geassocieerd zijn met spinocerebellaire ataxie (SCA), ook instabiliteit vertonen in de cortex en caudatus.



Normaal gesproken doen minuscule genetische variaties er niet toe, maar bij de ZvH kunnen ze van cruciaal belang zijn.

Foto of beeldvorming: [Rachel Scopes](#)

Afgezien van ons zenuwstelsel lijken enkel de lever en testikels de hoogste niveaus van instabiliteit te hebben. Toen Mouro Pinto en collega's stalen van ruggenmergvloeistof van huntingtonpatiënten onderzochten, konden ze daar ook instabiliteit waarnemen, zij het dat de niveaus zeer laag waren. Het meten van instabiliteitsniveaus in de hersenen van levende patiënten kan momenteel niet veilig worden uitgevoerd, dus willen wetenschappers graag een goede indicator vinden in andere weefselmonsters. Het lijkt erop dat de weliswaar lage instabiliteitsniveaus in het ruggenmergvocht, een potentieel goede weergave zijn voor de algemene instabiliteitsniveaus bij een patiënt en een goede biomarker kunnen zijn voor zorgverleners om de voortgang van de ziekte te volgen.

Hoe kunnen we somatische instabiliteit inzetten om de ZvH te behandelen?

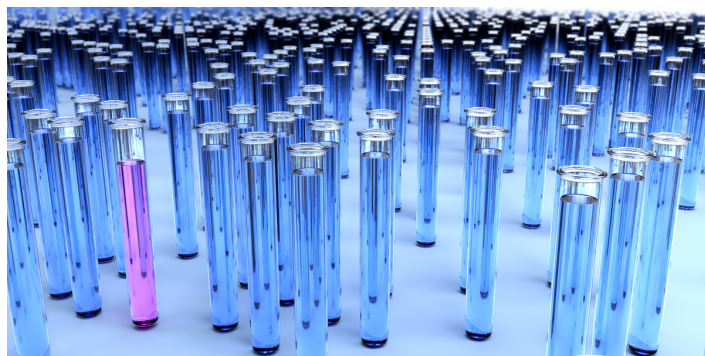
Wetenschappers die de ZvH onderzoeken, weten al lang dat de mate van somatische instabiliteit bij een patiënt de beginleeftijd zal beïnvloeden waarop de ziektesymptomen aanvangen. De hypothese is dat verhoogde niveaus van somatische instabiliteit leiden tot langere CAG-herhalingen, wat op zijn beurt betekent dat ziektesymptomen eerder zullen beginnen. Als onderzoekers een manier kunnen vinden om het niveau van instabiliteit te verlagen, kan dit een goede strategie zijn om nieuwe medicijnen voor de ZvH te maken.

Datasets die in de afgelopen 5 jaar zijn gepubliceerd en die kijken naar andere genetische factoren die de ZvH beïnvloeden, hebben duidelijk gemaakt waarom de instabiliteit bij sommige patiënten hoger kan zijn dan bij andere. Als één letter in eiwitten zoals FAN1 wijzigt in een patiënt, wordt aangenomen dat hun niveau van instabiliteit ook zal veranderen

en de leeftijd waarop symptomen beginnen op te treden zal dan ook wijzigen. Als we ons kunnen richten op enkele van deze zogenaamde modificatoren van de ZvH, kunnen we de toename misschien voorkomen of zelfs de CAG-herhaallengte verkleinen .

Een van de meest veelbelovende medicijndoelen uit deze grote genetica-onderzoeken, is een ander DNA-reparatie-eiwit genaamd MSH3. Verandering van één letter in dit gen kan ook invloed hebben op de leeftijd waarop huntingtonpatiënten symptomen beginnen te krijgen. Wetenschappers denken dat als ze in staat zijn om een medicijn te maken dat gericht is op het MSH3-eiwit zodat het niet actief wordt in onze cellen, het niveau van somatische instabiliteit zou verminderen, wat gunstig zou zijn voor patiënten. Er zijn talloze teams wetenschappers die verschillende strategieën onderzoeken om zich op het MSH3-eiwit te richten. Een aantal veelbelovende ongepubliceerde ontdekkingen werden gepresenteerd tijdens de Huntington Therapeutische Conferentie in Palm Springs dit jaar .

Wie is er betrokken bij het maken van medicijnen om somatische instabiliteit bij huntingtonpatiënten aan te pakken ?



In het geval van somatische instabiliteit was de ontdekking van het belang van DNA-reparatie met behulp van duizenden gedoneerde patiëntenstalen een gamechanger.

De huntingtongemeenschap werkt samen met tientallen bedrijven en organisaties die actief werken aan nieuwe therapieën, gericht op huntingtineverlaging en andere strategieën. Een manier om meer te weten te komen, is door enkele lezingen te bekijken die aan gezinnen zijn gepresenteerd tijdens de HDSA 2020 Virtual Convention, die [hier worden samengevat](#). Als gevolg van veel recent onderzoek naar somatische instabiliteit en DNA-schadeherstel, richten talloze bedrijven zich nu op therapieën die kunnen voorkomen dat CAG-herhalingen toenemen, of zelfs afnemen, door het proces van somatische instabiliteit aan te pakken.

Een bedrijf dat onderzoek uitvoert naar DNA-reparatieherstel is LoQus23 Therapeutics, een bedrijf dat recent opgericht werd door de mensen van het Dementia Discovery Fund. Dit samenwerkingsverband investeert in nieuwe medicijnen voor neurodegeneratieve ziekten. Ze zijn geïnteresseerd in het aanpakken van eiwitten betrokken bij het herstel van DNA-schade, met kleine moleculen die als tablet kunnen worden ingenomen. Tijdens hun presentatie op de virtuele HDSA conventie gebruikten vertegenwoordigers van LoQus23

een familie opgezette konijntjes en beren om een uitstekende verklaring te geven voor het herstel van DNA-schade en somatische instabiliteit. Een ander bedrijf dat zich richt op somatische instabiliteit is Triplet Therapeutics. Het zich richt op het maken van medicijnen voor triplet-herhaalde expansiestoornissen zoals de ZvH. Net als bij huntingtineverlagende therapieën, maakt hun benadering gebruik van kleine stukjes genetisch materiaal, antisense oligonucleotiden (ASO's) en kleine interfererende RNA's (siRNA's), om de eiwitniveaus te verlagen. Beide bedrijven hopen dat door het verminderen van de werking of het verlagen van de niveaus van specifieke eiwitten die betrokken zijn bij DNA-herstel, de somatische instabiliteit zal stoppen of vertragen en daarom het begin of de progressie van symptomen kan vertragen.

Triplet Therapeutics is onlangs begonnen met een studie die de progressie van de ZvH onder de loep neemt, de SHIELD-HD-studie die het natuurlijk verloop van de ziekte bestudeert. Het doel is om 60 huntingtonpatiënten te observeren in de loop van twee jaar om een beter begrip te krijgen van huntingtongerelateerde veranderingen als gevolg van somatische instabiliteit en de functie van DNA-herstelgenen in de loop van de tijd. De studie zal veel verschillende patiëntenmetingen uitvoeren. De huntingtonsymptomen zullen worden bekeken en afgenomen bloed- en ruggenmergvloeistof zullen worden geanalyseerd. Observatieonderzoeken zoals deze zijn essentieel bij het plannen van geneesmiddelenonderzoeken. Ze helpen de onderzoekers om weloverwogen beslissingen te nemen over het tijdstip waarop behandelingen aan patiënten moeten worden gegeven en welke regimes moeten worden gevolgd.

Deelnemen aan de toekomst van het huntingtononderzoek

Hopelijk heeft deze expeditie naar het "wie, wat, wanneer, waar, waarom en hoe" van somatische instabiliteit je ervan overtuigd dat dit groeiende onderzoeksgebied een nieuwe en veelbelovende weg naar nieuwe huntingtontherapieën toont. Een weg die loopt van het zoeken naar medicijndoelen tot de start van een verkennend onderzoek bij mensen, zoals gebeurt in het SHIELD-HD-onderzoek, duurt normaal gesproken veel langer. Een van de belangrijkste redenen waarom research naar mogelijke therapieën zo snel evolueert, is de deelname van de huntingtongemeenschap aan klinische onderzoeken. Gegevens en stalen die verzameld worden in grote observatiestudies, sturen de zoektocht naar de medicijnen van morgen. Meer deelnemers aan studies zoals Enroll-HD betekent dat huntingtononderzoek in de academische wereld en de industrie sneller en nauwkeuriger de volgende doelstellingen kan identificeren.

In het geval van somatische instabiliteit was de ontdekking van het belang van DNA-reparatie met behulp van duizenden gedoneerde patiëntenstalen een gamechanger. Onderzoekers waren snel in staat om deze informatie te gebruiken om de biologie van DNA-herstel verder te onderzoeken, te beslissen welke eiwitten het belangrijkste waren en om medicijnen en klinische onderzoeken te ontwerpen. Ons begrip van somatische instabiliteit

bij de ZvH is verder uitgediept in de recente studies die hierboven zijn belicht. Deze studies wijzen op de specifieke kenmerken van genetische modificatoren en benadrukken de gedeelde kwetsbaarheid bij verschillende soorten hersenziekten. Hoewel we nog niet het punt hebben bereikt waarop genetisch testen voor variaties in DNA-reparatie-eiwitten mogelijk of zelfs nuttig zijn voor een individuele huntingtonpatiënt, zullen deze ontdekkingen in de nabije toekomst ongetwijfeld medische innovaties stimuleren.

Dr. Leora Fox werkt voor de Huntington's Disease Society of America. HDSA communiceert met en heeft geheimhoudingsovereenkomsten met zowel Triplet Therapeutics als met LoQus23 Therapeutics, bedrijven die in dit artikel worden genoemd. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

spinocerebellaire ataxie Een familie van ziekten die leiden tot karakteristieke bewegingsaandoeningen. Veel soorten spinocerebellaire ataxie worden veroorzaakt door dezelfde soort mutatie als bij de ZvH, een CAG-expansie.

neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve dysfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

huntingtine-eiwit Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

CAG-herhaling Het stukje DNA aan het begin van het Huntington-gen, dat de CAG-sequentie bevat die vele malen wordt herhaald en abnormaal lang is bij mensen die de ziekte van Huntington zullen ontwikkelen.

therapieën behandelingen

ASO's een soort gen-uitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA-moleculen worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen

siRNA Een manier om genen uit te schakelen met behulp van speciaal ontworpen RNA moleculen – lijkt op DNA, maar met slechts een enkele streng - die zich richten op de boodschappermoleculen in de cellen en hen opdragen een bepaald eiwit niet te maken

RNA De chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

SCA spinocerebellaire ataxie, een andere neurodegeneratieve ziekte die wordt veroorzaakt door een toegenomen CAG-sequentie

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 24 februari 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/291>