

## Hoeveel is te veel? Onderzoek naar de CAG-drempelwaarde waarboven de ziekte van Huntington zich in de hersenen ontwikkelt

In nieuw onderzoek in Londen worden muizen gebruikt om het aantal CAG-herhalingen, dat nodig is om symptomen van de ziekte van Huntington te ontwikkelen, exacter te bepalen. Dit onderzoek wijst op minder dan 185 CAG's als drempel.

Geschreven door [Dr Chris Kay](#) | 28 april 2024

Bewerkt door [Dr Sarah Hernandez](#)

Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)

Origineel gepubliceerd op 21 april 2024

**D**e jacht naar medicijnen is vooral gericht geweest op de zich herhalende C-A-G-letters in onze genetische code die leiden tot de ziekte van Huntington (ZvH). Echter, het aantal CAG-herhalingen in kwetsbare hersencellen neemt in de loop van de tijd toe en kan de sleutel vormen voor het vertragen of stoppen van de ziekte. Veel wetenschappers vragen zich af wat er met de symptomen van Huntington gebeurt als we deze uitbreiding van CAG-herhalingen kunnen stoppen. Recent werd dit door een groep in Londen onder leiding van Dr. Gill Bates onderzocht met als doel de drempelwaarde van CAG-herhalingen te definiëren waarboven iemand ziek wordt. Hieronder bespreken we wat haar team heeft ontdekt.

## We bestaan allemaal slechts uit een soep van letters

De genetische code van elk levend organisme bestaat slechts uit 4 letters: C, A, G en T. Ze worden op verschillende manieren gecombineerd om elk gen in ons lichaam te vormen. Vier letters zorgen dus voor zeer veel diversiteit!



*De CAG-herhaling die Huntington veroorzaakt, wordt in de loop van de tijd in sommige cellen groter, zoals in kwetsbare hersencellen. Sommige onderzoekers denken dat als we de groeiende CAG-herhaling onder controle kunnen krijgen, we de ziekte mogelijk kunnen stoppen.*

Binnen het huntingtine-gen dat verantwoordelijk is voor de ziekte van Huntington, bevindt zich een reeks herhalende C-A-G-letters. Mensen met Huntington worden geboren met 36 of meer CAG-herhalingen in het huntingtine-gen. We weten dat naarmate iemand ouder wordt, het aantal CAG-herhalingen in sommige cellen kan veranderen en na verloop van tijd groter kan worden.

Deze voortdurende CAG-uitbreiding wordt "somatische instabiliteit" genoemd. Dit gebeurt met name in hersencellen die beschadigd zijn door de ziekte van Huntington. Het is belangrijk om op te merken dat de lengte van de CAG-herhaling relatief stabiel is in ons bloed. Dus een bloedtest die op 18-jarige leeftijd 42 CAG's laat zien, zal zeer waarschijnlijk nog steeds 42 CAG's laten zien op 50-jarige leeftijd. Maar de hersencellen van die persoon zouden meer dan 100 CAG-herhalingen kunnen hebben, en sommige zelfs 200 of meer.

## **Uitbreiding van de CAG-herhaling kan de sleutel zijn**

Sommige wetenschappers denken dat het voorkómen van een toename van het aantal CAG-herhalingen in de hersenen de sleutel kan zijn tot het stoppen van de ziekte van Huntington. Maar niemand weet hoeveel CAG's te veel zijn in de hersenen, of op welke leeftijd de CAG-toename begint op te treden.

In de afgelopen jaren suggereerden verschillende belangrijke genetische studies dat langere CAG-herhalingen kunnen helpen verklaren waarom hersencellen bij Huntington afsterven. Mensen die bijvoorbeeld eerder of later dan verwacht ziek worden, laten veranderingen zien in genen die van invloed zijn op de somatische instabiliteit van de CAG-herhaling in het huntingtine-eiwit. Deze genen worden "modificatoren" genoemd - ze veranderen (modificeren) de leeftijd waarop iemand symptomen van Huntington begint te vertonen.

Interessant is dat modificerende genen voornamelijk deelnemen aan het zogeheten "mismatch repair proces", waarvan bekend is dat het de somatische instabiliteit van de CAG-herhaling beïnvloedt. Dit suggereert dat somatische instabiliteit van de CAG-herhaling belangrijk is bij Huntington.

Omdat somatische instabiliteit in hersencellen kan bijdragen aan de manier waarop deze cellen afsterven, en omdat "mismatch repair-genen" de somatische instabiliteit beïnvloeden, zijn Huntingtononderzoekers nu sterk geïnteresseerd in medicijnen die zich richten op mismatch repair-genen. Misschien kunnen we, door ons op het juiste mismatch

repair-gen te richten, somatische instabiliteit van de CAG-herhaling in kwetsbare hersencellen stoppen. De hoop is, dat een medicijn dat dit doet, de ziekte kan vertragen of stoppen.

**“Sommige wetenschappers denken dat het voorkomen van een toename van het aantal CAG-herhalingen in de hersenen de sleutel kan zijn tot het volledig stoppen van de ziekte van Huntington. ”**

## Een spel van getallen

Het blijkt dat we somatische instabiliteit in de hersenen inderdaad kunnen stoppen! Tenminste, dat kunnen we voor nu bij muizen. Verschillende farmaceutische bedrijven ontwikkelen medicijnen voor Huntington die gericht zijn op mismatch-repair-genen en somatische instabiliteit bij Huntington (bijvoorbeeld LoQus23, Rgenta en Voyager Pharmaceuticals).

Maar niemand weet echt hoe lang een CAG-herhaling moet zijn om hersencellen te kunnen beschadigen, of hoe vroeg je een behandeling bij mensen moet starten om somatische instabiliteit te stoppen. Recente studies hebben geprobeerd deze vragen te beantwoorden door te kijken naar het effect van het stoppen van somatische instabiliteit bij Huntingtonmuizen met verschillende CAG-herhalingslengtes.

Wat handig is aan muizen met de ziekte van Huntington, is dat ze worden geboren met veel meer CAG-herhalingen dan mensen met Huntington. Hierdoor ontwikkelen muizen veel sneller dan mensen symptomen van Huntington wat weer gewenst is voor onderzoek naar deze ziekte. Bijvoorbeeld, een type muis genaamd “Q111” heeft meer dan 100 CAG-herhalingen; een ander type muis met de naam “Q175” heeft ongeveer 185 CAG-herhalingen. Zowel de Q111- als de Q175-muizen vertonen symptomen van Huntington in minder dan een jaar.

## Het definiëren van de drempel

Onderzoekers denken dat een drempel van ongeveer 100 CAG's bij muizen het aantal herhalingen kan zijn dat nodig is om hersencellen te doden bij mensen met Huntington. Dus wat gebeurt er als je de somatische instabiliteit stopt bij deze Huntingtonmuizen? Worden deze muizen beter? Het antwoord voor muizen die geboren zijn met 185 CAG-herhalingen, is verrassend genoeg, nee. Ze ontwikkelen nog steeds Huntington, zelfs wanneer de somatische instabiliteit wordt gestopt.

In een pas gepubliceerde studie van het laboratorium van Dr. Gill Bates aan het University College London werden Q175-muizen met ongeveer 185 CAG-herhalingen zodanig veranderd dat ze het mismatch repair-gen MSH3 niet hadden. De jacht naar medicijnen richt zich namelijk met hoge prioriteit op MSH3 omdat somatische instabiliteit helemaal stopt wanneer MSH3 afwezig is.



*Onderzoekers over de hele wereld werken eraan om de uitbreiding van CAG-herhalingen te stoppen. Het is voor klinisch onderzoek cruciaal om het moment van stoppen precies te kennen en te weten hoe lang de CAG-herhalingen maximaal mogen zijn op het punt waarop ze de ziekte veroorzaken.*

Zoals verwacht, stopte de somatische instabiliteit bijna volledig in de hersenen van Q175-muizen wanneer MSH3 werd geëlimineerd. Maar deze muizen ontwikkelden nog steeds kenmerken van Huntington ook al werd MSH3 geëlimineerd en de somatische instabiliteit van de CAG-herhaling gestopt.

Wat zou dit kunnen betekenen? Zou het stoppen van somatische instabiliteit niet moeten voorkómen dat de muizen Huntington ontwikkelen? De groep van Gill redeneert dat muizen geboren met 185 CAG-herhalingen al te veel herhalingen in de hersenen hebben om de ziekte te kunnen stoppen; het stoppen van uitbreidingen onder de 185 CAG-herhalingen zal dus waarschijnlijk nodig zijn om Huntington bij mensen te kunnen behandelen.

Dit komt overeen met de conclusies van een eerdere studie waarin MSH3 werd geëlimineerd bij Q111-muizen met 100 CAG-herhalingen, aanzienlijk lager dan bij de Q185-muizen die door Gill werden bestudeerd. In deze eerdere studie toonde Dr. Vanessa Wheeler aan dat Q111-muizen zonder MSH3 geen somatische instabiliteit vertonen en verbeterde waarden voor cellulaire markers hebben. Dus het stoppen van somatische instabiliteit in hersencellen vóórdát ze de 100 CAG-herhalingen bereiken, kan nodig zijn om deze strategie bij mensen te laten werken.

## **Wanneer moeten we de ziekte van Huntington behandelen?**

Dit roept de vraag op die veel mensen zich de laatste tijd stellen: op welke moment moeten we de ziekte gaan behandelen? Dus, hoe vroeg moet iemand met Huntington behandeld worden om te voorkomen dat hun hersencellen over de drempel heengaan van 100 CAG-herhalingen? Sommige hersencellen lijken al de 100 CAG-herhalingen bereikt te hebben voordat mensen meetbare symptomen van Huntington beginnen te vertonen. Het kan dus nodig zijn om mensen te behandelen nog voordat ze symptomen beginnen te ontwikkelen.

Het behandelen van mensen voordat ze symptomen van Huntington beginnen te ontwikkelen, roept veel moeilijke vragen op waar nog niemand echt het antwoord op heeft. Om antwoorden te vinden, kijken veel briljante wetenschappers nu rechtstreeks naar het aantal CAG-herhalingen in de hersenen van mensen met Huntington. Deze inzichten over de drempel van CAG-toxiciteit zullen wetenschappers helpen om betere medicijnen te ontwikkelen en klinische onderzoeken uit te voeren die somatische instabiliteit aangrijpen als potentiële therapie voor Huntington.

**“Het stoppen van somatische instabiliteit in hersencellen vóóordat ze de 100 CAG-herhalingen bereiken, kan noodzakelijk zijn om deze strategie bij mensen te laten werken. ”**

---

*Sarah is een medewerker van de Hereditary Disease Foundation, waarvoor een onderzoeker van dit artikel zitting heeft in de Wetenschappelijke Adviesraad. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## GLOSSARIUM

**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.

---

© HDBuzz 2011-2024. 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 6 mei 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/363>