

Wij zijn niet de enigen die steeds meer ROOD zien

Wetenschappers hebben ontdekt dat meer mensen dan gedacht genetische veranderingen hebben die ten grondslag liggen aan repeat expansieziekten zoals ZvH. Artsen dienen hier meer rekening mee te houden.

Geschreven door Dr Ray Truant | 21 november 2024 | Bewerkt door Dr Rachel Harding

Vertaald door Gabrielle Donné-Op den Kelder

Origineel gepubliceerd op 18 november 2024

In een recente studie gepubliceerd in Nature Medicine (<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03190-5>), werd gekeken naar hoe vaak bepaalde genetische ziekten onder de bevolking voorkomen. De ziekten waar ze naar keken, worden aangeduid als *herhaalde (repeat) expansieziekten* waaronder de ziekte van Huntington (ZvH). De onderzoekers ontdekten dat de genetische kenmerken die ten grondslag liggen aan deze ziekten, vaker voorkomen dan eerder was berekend. In dit artikel gaan we in op wat de wetenschappers hebben gevonden en wat dit betekent voor de Huntingtongemeenschap en daarbuiten.

Wat zijn zogeheten REDs?

Huntington wordt veroorzaakt door een uitbreiding van een zich-herhalend stukje DNA met de letters -C-A-G- in het huntingtine-gen. Iedereen heeft deze zich-herhalende CAG-sequenties, maar als je er te veel van hebt, ontwikkel je de ziekte van Huntington (ZvH) als je lang genoeg leeft.



DNA van meer dan 82.000 mensen werd afgenomen uit diverse populaties van over de hele wereld. Het volledige genoom van elke persoon werd gesequenced, waarbij de precieze lettercode van elk chromosoom in kaart werd gebracht.

Huntington is echter niet de enige ziekte die door dit type genetische veranderingen wordt veroorzaakt. Er bestaat zelfs een hele familie van genetische aandoeningen die bekend staan als Repeat Expansion Disorders, oftewel REDs. Deze ziekten omvatten onder andere spinocerebellaire ataxieën, sommige vormen van ALS (ook bekend als de ziekte van Lou Gehrig), het fragiele X-syndroom, Friedreich's ataxie, myotone dystrofie, spinale bulbaire spierdystrofie en andere ziekten.

Hoeveel mensen hebben last van een RED?

Een al lang bestaand probleem in de menselijke genetica en in de studie van ziekten zoals de ziekte van Huntington, is dat de meeste menselijke gegevens beperkt zijn tot DNA-monsters van witte bevolkingsgroepen in het westen. Dit kan leiden tot een onnauwkeurig idee van hoeveel mensen getroffen zijn door Huntington en kan gevolgen hebben voor de toegang van niet-witte mensen met Huntington tot gezondheidszorg en andere middelen (<https://en.hdbuzz.net/386>).

We hebben ook de neiging om alleen mensen genetisch te testen die al symptomatisch zijn of van wie we weten dat ze risico lopen. Dit betekent dat wanneer iemand geen van de klassieke symptomen vertoont, deze persoon misschien niet genetisch getest wordt en de arts mogelijk een verkeerde diagnose stelt.

Het aantal gevallen van een ziekte of aandoening is ook belangrijk wanneer voorvechters van de ziekte van Huntington en patiëntenorganisaties een beroep doen op overheden om steun te bieden voor onderzoek en zorg voor Huntington. REDs worden vaak aangeduid als zeldzame ziekten, maar met de beperkte gegevens die we nu hebben, weten we dan eigenlijk wel zeker of dit klopt?

***Big data* nodig om grote vragen te kunnen beantwoorden**

Een grote groep onderzoekers werkzaam aan het University College London (UCL) in het Verenigd Koninkrijk, onderzocht onder leiding van dr. Arianna Tucci, een enorme dataset bestaande uit de volledige genetische samenstelling van mensen om te zien hoe vaak REDs in werkelijkheid voorkomen. In deze studie werd DNA van meer dan 82.000 mensen gebruikt die verkregen was uit populaties van over de hele wereld. De sequentie van het volledige DNA werd bepaald en niet van slechts een of twee genen.

Gewapend met deze enorme reeks genetische gegevens, stelden de onderzoekers zichzelf een aantal eenvoudige vragen: Wanneer we zonder enige vooringenomenheid voor welke ziekte dan ook kijken naar de vele regio's en etniciteiten, blijven we dan zien dat deze REDs meestal in witte populaties voorkomen? Zijn dit ziekten die vooral Europeanen en mensen van Europese afkomst treffen?

De antwoorden uit deze studie waren in twee opzichten zeer opvallend. Ten eerste werden REDs in vergelijkbare aantallen gezien bij Europeanen, Afrikanen, Amerikanen, Oost- en Zuid-Aziaten. Dit weerlegt de bestaande opvatting dat REDs voornamelijk voorkomen in Europese populaties, een bewering gebaseerd op beperktere historische datasets. In werkelijkheid zijn REDs vertegenwoordigd in alle grote bevolkingsgroepen.

De tweede verrassing was dat het voorkomen van REDs veel hoger was dan in het verleden werd voorspeld! De gegevens tonen nieuwe *incidentiecijfers* van 1 op 283 voor alle REDs tesamen. Vanuit een ander perspectief betekent dit dat meer dan 1,2 miljoen mensen in de Verenigde Staten DNA hebben met de genetische kenmerken van een RED. Voor de ziekte van Huntington (ZvH) alleen werd de incidentie vastgesteld op 1 op 4100, maar met een variatie van 1 op 2700 tot 1 op 6300. Oudere statistieken gaven een cijfer van 1 op 10.000 aan.

Deze bevinding komt overeen met enkele van de onderzoeksverslagen die we eerder dit jaar tijdens de *CHDI therapeutics bijeenkomst* hebben besproken. Sahar Gelfman van het Regeneron Genetics Center presenteerde gegevens van een studie waarin ze het

Huntington-gen hadden onderzocht bij bijna een miljoen mensen. Hoewel hun monsters niet veel mensen van buiten Europa en Noord-Amerika omvatten, zagen ze wel dat het genetische kenmerk voor Huntington aanwezig was bij ongeveer 1 op de 2000 mensen.

Genetische gegevens vergelijken met wat er in de kliniek gebeurt

“Een al lang bestaand probleem in de menselijke genetica en de studie van ziekten zoals Huntington, is dat de meeste van onze menselijke gegevens beperkt zijn tot DNA-monsters van witte bevolkingsgroepen in het westen.”

Maar betekent dit dat 1 op de 283 mensen een van deze genetische ziekten heeft? Misschien niet. De frequentie van deze genetische expansies komt niet overeen met het aantal mensen dat door artsen gediagnosticeerd is met REDs.

Er kunnen twee redenen zijn voor dit verschil. Ten eerste zijn veel mensen mogelijk nog niet goed gediagnosticeerd met een RED, of ze zijn mogelijk verkeerd gediagnosticeerd met een andere ziekte. Gezien hoe zeldzaam sommige van deze ziekten geacht worden te zijn, kan het voor sommige niet-gespecialiseerde artsen moeilijk zijn om een diagnose te stellen, vooral als de symptomen ongebruikelijk zijn of het ziektebeeld niet voldoet aan de definitie uit het leerboek.

Een tweede en meer hoopvolle reden, is dat sommige mensen ondanks het hebben van een herhalingsmutatie in een bekend ziekte-gen, zeer milde, beperkte of zelfs geen symptomen van deze ziekten zullen vertonen. Dit wordt in de menselijke genetica aangeduid als *verminderde penetrantie* (<https://en.wikipedia.org/wiki/Penetrance>). Dit kan te maken hebben met leefstijlfactoren of andere genetische verschillen tussen mensen die ertoe kunnen leiden dat het begin van de ziekte en/of de voortgang van de symptomen worden vertraagd.

Binnen de zogenaamde Genome Wide Association Studies (GWAS) (<https://en.hdbuzz.net/279>) wordt veel onderzoek verricht naar het ontwerpen van medicijnen die genetische eigenschappen kunnen nabootsen die ervoor kunnen zorgen dat iemand later in het leven ziek wordt of een langzamere voortgang van de symptomen kent. Nu we weten dat nog meer mensen het ZvH-gen kunnen hebben, maar misschien niet zo snel of helemaal niet ziek worden, kunnen wetenschappers GWAS uitbreiden met deze mensen, en misschien nieuwe ideeën bedenken voor het ontwikkelen van medicijnen.

De boodschap aan artsen om mee naar huis te nemen

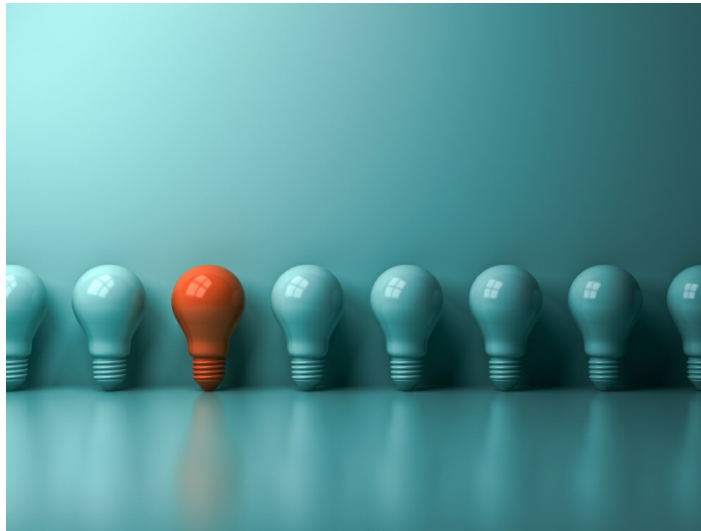
De boodschap aan artsen over de hele wereld is dat REDs veel vaker voorkomen dan ze eerder tijdens hun opleiding hebben geleerd. Dit zal hen er hopelijk toe aanzetten om met specifieke genetische tests op deze aandoeningen te testen op het moment dat de symptomen voorkomen bij meerdere ziekten.

Vaak kan het diagnosticeren van iemand met een neurologische aandoening lijken op het oplossen van een mysterie, omdat symptomen er bij verschillende mensen anders uit kunnen zien en kunnen veranderen. Ook kunnen symptomen tussen veel voorkomende en minder vaak voorkomende ziekten elkaar overlappen en is de familiegeschiedenis vaak niet bekend. Dit kan ertoe leiden dat een arts test op bepaalde, veel voorkomende ziekten, maar een minder vaak voorkomende ziekte niet herkent omdat ze deze in hun praktijk niet vaak tegenkomen.

De studie geeft ons ook een idee van hoe Huntingtonmutaties eruit zien bij verschillende etniciteiten - dit is belangrijke informatie om therapieën te kunnen ontwikkelen die effectief zijn bij een breder scala aan mensen wereldwijd.

Bijvoorbeeld, het huntingtine-verlagende middel WVE003 van Wave Life Sciences, dat momenteel in klinische proeven ingezet wordt, richt zich op een *genetische handtekening in het huntingtine-gen* (<https://en.hdbuzz.net/371>) waardoor alleen de verlengde, toxische vorm van het huntingtine-eiwit wordt verlaagd. Huidige gegevens suggereren dat de betreffende genetische handtekening waarop ze zich richten, vaker wordt aangetroffen bij mensen van Europese afkomst. Meer kennis van het type handtekeningen dat in verschillende populaties wordt aangetroffen, zou bedrijven zoals Wave kunnen helpen om medicijnen te ontwerpen die een meer diverse groep aan patiënten zouden kunnen behandelen.

Belangrijk is dat dit werk ook een boodschap is richting regeringen en gezondheidsinstanties om de term 'zeldzaam' te heroverwegen als het gaat om deze genetische ziekten. Een groter bewustzijn van deze ziekten bij beleidsmakers en andere belanghebbenden zou kunnen helpen om gemeenschappen zoals de onze, meer middelen en ondersteuning te geven om getroffen families te helpen, passende gezondheidszorg te bieden en nieuwe medicijnen te ontwikkelen.



Deze nieuwe gegevens adviseren artsen om meer rekening te houden met herhalingsexpansieziekten bij het diagnosticeren van mensen met neurologische symptomen.

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

GLOSSARIUM

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

therapieën behandelingen

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

© HDBuzz 2011-2025. 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 27 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/391>