

ZvH vroeg herkennen: de aanwijzingen verborgen in jonge hersenen

Onderzoekers hebben vroege veranderingen ontdekt in hersenscans en biomarkers bij jonge mensen met de ZvH-genexpansie, 20 jaar voordat de symptomen worden voorspeld.



Geschreven door [Dr Rachel Harding](#) 20 januari 2025

Bewerkt door [Dr Sarah Hernandez](#) en [Dr Chris Kay](#)

Vertaald door [Jorre Vandenbussche](#) Origineel gepubliceerd op 17 januari 2025

Zvh vroeg herkennen: de aanwijzingen verborgen in jonge hersenen

Een nieuwe studie onder leiding van onderzoekers van University College London heeft geholpen bij het ontdekken van enkele van de vroegste veranderingen die optreden bij mensen met het gen voor de ziekte van Huntington (ZvH), lang voordat de duidelijke symptomen zichtbaar worden. Zeer kleine veranderingen in hersenscans en verschillende maatstaven konden worden gemeten bij jonge mensen met het ZvH-gen die geen veranderingen in hun denken, gedrag of beweging vertoonden. Het meten van deze zeer vroege veranderingen maakt de weg vrij voor de ZvH-gemeenschap om na te denken over het eerder testen van medicijnen in de ZvH. Laten we erop ingaan.

Ontdekken waar het allemaal begint



De Huntington's Disease Young Adult Study (HD-YAS) bestudeert mensen met de ZvH-genexpansie om te proberen sommige van de vroegste veranderingen in de ziekte vast te stellen.

De ziekte van Huntington is een 'CAG herhalingsexpansie ziekte'. Iedereen heeft een repetitieve sequentie van C-A-G DNA-letters in hun huntingtine-gen, maar mensen die de ZvH ontwikkelen, hebben meer dan 35 C-A-G-herhalingen. Hoe meer C-A-G's iemand in zijn huntingtine-gen heeft, hoe eerder hij symptomen zal ervaren.

De ZvH wordt traditioneel gezien als een ziekte die geen invloed heeft op mensen met de ZvH-genexpansie tot ze op middelbare leeftijd zijn. En het is zeker waar dat de meerderheid van de mensen tot ver in de volwassenheid geen duidelijke symptomen ervaart.

Mensen hebben echter de genetische verandering die de ZvH veroorzaakt vanaf de geboorte, dus wetenschappers hebben lang vermoed dat veranderingen veel eerder in de loop van iemands leven zouden kunnen plaatsvinden als ze de ZvH-genexpansie hebben. We leren ook van recente updates van klinische onderzoeken dat sommige therapieën beter kunnen werken als we ze vroeger aan mensen toedienen, voordat hun symptomen te ver gevorderd zijn.

Veranderingen zien voordat ze zich voordoen

Maar hoe zouden we kunnen weten of medicijnen werken bij jonge mensen met de ZvH? Als er nog geen duidelijke symptomen zijn, hoe zouden we dan weten of we de ziekte vertragen of stoppen?

“We leren ook van recente updates van klinische onderzoeken dat sommige therapieën beter kunnen werken als we ze eerder aan mensen toedienen.”

Om deze problemen op te lossen, hebben veel wetenschappers gewerkt aan het bestuderen van de ZvH bij mensen *voordat* ze symptomen krijgen. Het idee is dat als we iets kunnen identificeren dat we kunnen meten bij jongere mensen met de uitbreiding van het ZvH-gen om hun progressie van de ziekte te voorspellen, we misschien kunnen aantonen of medicijnen de voortgang van de ZvH vertragen of stoppen door naar die meting te kijken.

Deze metingen worden “biomarkers” genoemd - biologische maatstaven die we kunnen volgen om te zien hoe de ZvH zich ontwikkelt bij een persoon. De wetenschappers in deze studie probeerden vroege veranderingen bij jonge mensen met de ZvH-genexpansie vast te stellen in een poging om biomarkers te identificeren voor toekomstige geneesmiddelenstudies.

Leden van de ZvH-gemeenschap hebben dit onderzoek mogelijk gemaakt

Dit soort onderzoek kan niet plaatsvinden zonder de onbaatzuchtige vrijwilligers die zich aanmelden voor deze onderzoeken, die we allemaal enorm dankbaar zijn. In totaal namen meer dan 150 mensen deel aan deze studie, van wie ongeveer de helft mensen zijn met de ZvH-genexpansie. De rest zijn mensen van vergelijkbare leeftijden zonder de ZvH-genexpansie. Deze mensen maken deel uit van de HD Young Adult Study (HD-YAS).

Alle studie deelnemers met de ZvH-genexpansie werden gecategoriseerd volgens het HD geïntegreerdstadiëringssysteem, of HD-ISS. Dit stadiëringssysteem biedt duidelijke mijlpalen voor iemands leven met de ZvH. Stadium 0 betekent dat het ZvH-gen aanwezig is, maar dat er geen andere veranderingen zijn. Fase 1 betekent dat vroege veranderingen in hersenscans worden waargenomen. Fase 2 is wanneer ook merkbare veranderingen in beweging en denken beginnen op te treden. Fase 3 is al het bovenstaande met daarbovenop moeite met dagelijkse taken in zijn leven.



Deelnemers aan de studie werden onderzocht met behulp van zeer veel onderzoeken, waaronder beeldvorming van de hersenen, bloedafname, verzameling van hersenvocht, beoordeling van cognitie (planning, aandacht, geheugen) en psychiatrische beoordeling (depressie, angst, gedrag).

Toen deze studie begon, bevond 81% van de dragers van de ZvH-genexpansie zich in stadium 0, 17% in stadium 1 en 2% in stadium 2. Dus hoewel ze allemaal de expansie van het ZvH-gen hadden, hadden de meesten geen merkbare tekenen of symptomen van de ZvH. Gemiddeld zijn deze deelnemers ongeveer 20 jaar verwijderd van het ontwikkelen van de bewegingssymptomen die gepaard gaan met de ZvH. Deze studie vond plaats over een zeer lang tijdsbestek van 4,5 jaar, waarin ongeveer 20% van de mensen met de ZvH-genexpansie van fase 0 naar fase 1 ging, wat betekent dat veranderingen in hersenscans konden worden gemeten.

Van top tot teen: uitgebreide beoordeling van deelnemers gedurende meer dan 4,5 jaar

Deelnemers aan deze studie werden op allerlei verschillende manieren beoordeeld en getest, zodat wetenschappers konden begrijpen welke factoren zouden kunnen veranderen in de loop van de 4,5 jaar durende studie, voordat de gebruikelijke tekenen en symptomen van de ZvH duidelijk zijn.

Klinische metingen

De studie omvatte een groot aantal onderzoeken om te kijken naar denkvaardigheden zoals geheugen, aandachtsspanne en verwerkingssnelheid. Ze beoordeelden ook symptomen van geestelijke gezondheid, zoals depressie, angst en slaapgedrag.

Gedurende deze 4,5 jaar zagen de onderzoekers geen significante verschillen in hoe denkvaardigheden of geestelijke gezondheid veranderden gedurende het tijdsbestek van het onderzoek tussen mensen met de ZvH-genexpansie en mensen zonder. Dit komt overeen met eerdere studies uit de HD-YAS groep, waar geen verschillen werden gezien tussen jonge mensen met de ZvH-genexpansie en mensen van dezelfde leeftijd zonder de ZvH-genexpansie wanneer ze keken naar cognitieve en psychiatrische symptomen.

“Onderzoekers waren in staat om de afname van de grootte van het striatum te meten, ook al zijn deze personen twee decennia verwijderd van wanneer we zouden verwachten dat ze in de kliniek worden gediagnosticeerd ”

MRI hersenscans

Het onderzoeksteam verzamelde ook zeer gedetailleerde hersenscans van mensen in de studie om te zien hoe verschillende delen van de hersenen in de loop van de tijd van grootte kunnen veranderen. Ze deden dit omdat sommige, dieper gelegen hersengebieden (het striatum genoemd) veel kleiner worden bij de ZvH en dit is een vroege marker van de ZvH in HD-ISS Stadium 1. Verkleining van het striatum wordt verondersteld veel van de symptomen van de ZvH te veroorzaken naarmate de ziekte vordert.

Bij mensen met de ZvH-genexpansie maar zonder symptomen, waren de onderzoekers in staat om de afname van de grootte van het striatum te meten, ook al zijn deze personen twee decennia verwijderd van het moment waarop we zouden verwachten dat ze in de kliniek worden gediagnosticeerd en hadden ze geen duidelijke symptomen van de ziekte. Sommige andere metingen van het hersenvolume waren ook meer veranderd bij mensen met de ZvH-genexpansie.

Toen ze de gegevens voor mensen met de uitbreiding van het ZvH-gen opsplitten in hun respectievelijke stadia, konden ze een verschil zien hoe snel het striatum kromp naar verloop van tijd in fase 0 in vergelijking met 1, met een sneller verlies van hersencellen in dit gebied voor mensen in het meer gevorderde stadium 1. Deze bevinding komt overeen met ons begrip dat hersencellen sneller verloren gaan naarmate de ZvH vordert.

NfL

NfL, of neurofilament light, is een biomarker waar HDBuzz-lezers de laatste tijd veel over hebben gehoord, omdat het vaak wordt gerapporteerd in updates van klinische studies met de ZvH. NfL wordt gezien als een biomarker van de gezondheid van de hersenen, waarbij verhoogde niveaus over het algemeen duiden op een slechtere gezondheid van de hersenen.

De onderzoekers ontdekten dat de NfL-niveaus in het ruggenmergvocht veel hoger bleken te zijn bij mensen met de ZvH-genexpansie dan bij mensen zonder de genexpansie, en dat de niveaus sneller stegen na verloop van tijd in de ZvH-genexpansie groep. Verder werden NfL-niveaus ook bijgehouden met CAG-getal en leeftijd, waarbij oudere deelnemers met grotere CAG-getallen de grootste veranderingen in hun NfL-niveaus hadden. Samen versterkt dit het ruggenmergvocht NfL als een zeer gevoelige biomarker voor ZvH-progressie, zelfs in deze zeer vroege stadia van de ziekte.



Bij mensen met ZvH-genexpansie zal het CAG-getal in sommige cellen van het lichaam in de loop van de tijd langzaam toenemen, een proces dat bekend staat als somatische instabiliteit of somatische expansie.

PENK

Proenkefaline, of PENK, is een andere marker waarvan is aangetoond dat deze gelijkloopt met de gezondheid van een type hersencel genaamd 'medium stekelige neuron', de cellen die het meest worden beïnvloed door de ZvH. PENK verschilt van NfL omdat het *afneemt* als dit type cel ziek wordt.

De onderzoekers zagen een snellere afname van PENK bij mensen met de ZvH-genexpansie in vergelijking met mensen zonder de ZvH-genexpansie. Ook hier was dit gekoppeld aan het CAG-getal en de leeftijd, waarbij oudere deelnemers met langere CAG's meer drastische veranderingen in hun PENK-niveaus hadden dan jongere deelnemers met kortere CAG-expansies.

Somatische expansie in bloed

Somatische expansie is het verschijnsel waarbij het CAG-getal in sommige celtypen in het lichaam in de loop van de tijd zal toenemen. Dit idee krijgt veel aandacht in ZvH-onderzoek en je zult waarschijnlijk hebben gemerkt dat we er veel over schrijven nu er meer en meer

studies over worden gepubliceerd.

Het ging echt van start wanneer genomewijde associatiestudies wezen op somatische expansie als een potentieel belangrijke factor voor het moment waarop de symptomen van de ZvH zouden kunnen beginnen. Deze studies zoeken naar genetische letterveranderingen in onze DNA-code die geassocieerd zijn met een eerder of later begin van de symptomen dan kan worden voorspeld op basis van alleen het CAG-getal. Het blijkt dat veel van deze genetische letterveranderingen in genen zitten die betrokken zijn bij somatische expansie.

In deze huidige studie keek het team naar hoeveel het aantal CAG-herhalingen veranderde in cellen uit bloedmonsters van deelnemers. Er werden meer uitbreidingen gevonden in de bloedcellen van mensen met de ZvH-genexpansie, met hogere uitbreidingspercentages bij mensen met hogere CAG-getallen. De veranderingen die hier worden gemeten zijn **klein** en het is nogal ongelooflijk dat de onderzoekers deze uitbreiding kunnen volgen aan de hand van bloedmonsters, waarvan we weten dat uitbreidingen niet erg vaak voorkomen, zelfs niet bij mensen met symptomen van de ZvH.

“Onze studie onderstreept het belang van somatische expansie als drijvende kracht van de vroegste neuropathologische veranderingen van de ziekte bij levende mensen die de genetische expansie van de ZvH dragen. ”

Bij het horen van deze nieuwe resultaten, die de toename van de CAG-herhalingsgrootte in bloedmonsters gedetailleerd beschrijven, kunt u zich afvragen of uw CAG-herhalingsgetal in de loop van uw leven groter zal worden en of u zich opnieuw moet laten testen op de ZvH. Kort gezegd, het is zeer onwaarschijnlijk dat uw herhaling zal veranderen en u hoeft zich niet opnieuw te laten testen. De veranderingen die in deze studie worden gedetecteerd, zijn superklein - een overwinning voor gevoelige experimenten en een last van je schouders.

Andere biomarkers

De onderzoekers keken ook naar een groot aantal andere markers en voltooiden een uiterst grondige beoordeling van alles wat meer zou kunnen veranderen bij mensen met de ZvH-genexpansie in vergelijking met de controle deelnemers. Dit omvatte het huntingtine-eiwit zelf, dat bij de meeste mensen in dit vroege stadium nauwelijks detecteerbaar was, evenals markers van ontsteking. Zowel huntingtine als deze andere markers van ontsteking waren niet anders dan bij mensen zonder de ZvH-genexpansie op vergelijkbare leeftijden.

Hoe volgden deze metingen de ziekteprogressie?

Nadat ze al deze metingen hadden gedaan, controleerde het team vervolgens hoe ze de ziekte zouden kunnen vervolgen, met behulp van de hersenscangegevens als de mijlpaal-markeringen voor ziekteprogressie. Onthoud dat het verkleinen van het striatum in hersenscans fase 1 mee definieert.

De onderzoekers ontdekten dat NfL- en PENK-niveaus aan het begin van het onderzoek kunnen worden gebruikt om te voorspellen hoe snel cellen in de hersenen verloren gaan, zelfs bij mensen die vele jaren verwijderd zijn van het ervaren van symptomen. Dit is behoorlijk verbazingwekkend, gezien het feit dat deze jongere mensen met de ZvH-genexpansie helemaal geen waarneembare veranderingen hadden in cognitie, geheugen of hun stemming. De snelheid van somatische expansie in het bloed en hoe die in de loop van de tijd veranderde, was ook veelbelovend voor het voorspellen van veranderingen in de hersenstructuur en niveaus van NfL- en PENK-biomarkers.



Het 'Huntington's Disease Geïntegreerd StadiëringsSystem (HD-ISS)' definieert duidelijke mijlpalen in de progressie van de ZvH.

Dit is de eerste keer dat wetenschappers in staat zijn geweest om bij mensen somatische expansie gemeten in bloed te koppelen aan vroege hersenveranderingen ongeveer 20 jaar voordat bewegingssymptomen beginnen. Wetenschappers zijn erg enthousiast over deze bevinding, omdat het suggereert dat somatische expansie een belangrijke oorzaak zou kunnen zijn van het verlies van hersencellen bij de ZvH.

Waarom is dit belangrijk?

Er zijn een heleboel ZvH-onderzoekers aan universiteiten en in biotechnologische en farmaceutische bedrijven die werken aan het ontwikkelen van behandelingen om te proberen somatische expansie te vertragen, te stoppen of zelfs om te keren. Veel wetenschappers waren er al van overtuigd dat dit een goed idee was, gebaseerd op de gegevens van de genomwijde associatiestudie data die aantoonde dat instabiliteit geassocieerd kan zijn met hoe vroeg of hoe laat iemand ZvH-symptomen kan ervaren. Deze studie bevordert het veld omdat we nu een gevoelige biomarker hebben voor het meten van CAG-waarden in het bloed die kan worden gebruikt om veranderingen te detecteren voordat de symptomen verschijnen. Dit opent de deur voor het starten van klinische proeven bij mensen die leven met de ZvH-genexpansie die nog geen symptomen hebben.

Professor Sarah Tabrizi, die deze studie leidde, zei: “Onze studie onderstreept het belang van somatische expansie als drijvende kracht van de vroegste neuropathologische veranderingen van de ziekte bij levende mensen die de genetische expansie van de ZvH dragen. Ik wil de deelnemers aan onze jongvolwassenenstudie bedanken, want hun toewijding en inzet in de afgelopen 5 jaar betekenen dat we echt dichtbij preventieve klinische studies bij de ziekte van Huntington zijn.”

We willen ons graag aansluiten bij Sarah en haar team door iedereen te bedanken die heeft deelgenomen aan dit onderzoek. Zonder jullie was dit onderzoek niet mogelijk geweest. Het HDBuzz team is zeer benieuwd waar dit onderzoek toe leidt en kijkt ernaar uit om daar binnenkort verslag over uit te brengen.

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

ontsteking activatie van het immuunsysteem waarvan gedacht wordt dat het betrokken is bij ziekteproces van de ZvH.

biomarker Elke test van welke aard dan ook - inclusief bloedtesten, denktesten en hersenscans - die de progressie van een ziekte zoals de ZvH kan meten of voorspellen. Biomarkers kunnen klinische onderzoeken met nieuwe medicijnen sneller en betrouwbaarder maken.

NfL biomarker van gezondheid van hersencellen

© 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 26 februari 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/405>