

# Nieuwe inzichten in de reden waarom de ziekte van Huntington zich later manifesteert

Een langverwacht wetenschappelijk artikel is gepubliceerd! Nieuw onderzoek daagt de huidige ZvH-theorieën uit en onthult hoe onwillekeurige CAG-herhalingen de cel-identiteit aantasten in bepaalde soorten hersencellen, wat leidt tot hun afsterven.



Geschreven door [Dr Sarah Hernandez](#) 11 maart 2025

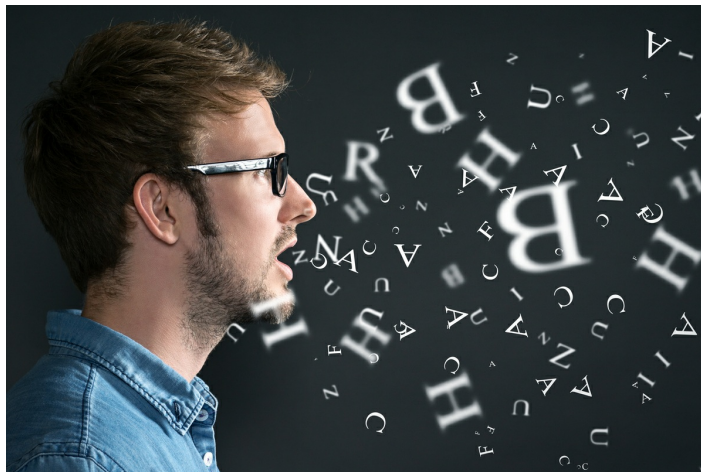
Bewerkt door [Dr Rachel Harding](#) | Vertaald door [Vik Hendrickx](#)  
Origineel gepubliceerd op 20 januari 2025

**M**ensen die de ziekte van Huntington (ZvH) ontwikkelen dragen vanaf hun geboorte de genetische mutatie die de ziekte veroorzaakt. Maar waarom manifesteren de symptomen zich pas tientallen jaren later, meestal tussen het 40ste en 50ste levensjaar? En waarom zijn bepaalde hersencellen gevoeliger voor celdood dan andere? Deze vragen staan al lange tijd centraal in het onderzoek naar Huntington. Een recente studie uit het laboratorium van Dr. Steven McCarroll biedt nieuwe inzichten en onderstreept de rol van CAG-herhalingen als de genetische motor achter de ZvH.

## Genetische hapering

Op genetisch niveau ontstaat de ZvH door extra C-A-G-letters in de genetische code van het huntingtine-gen (HTT). Echter, iedereen bezit het HTT-gen en heeft een bepaalde hoeveelheid CAG-herhalingen. Het onderscheid is dat mensen die de ZvH ontwikkelen een groter aantal CAG-herhalingen hebben - 36 of meer. Dit kan worden beschouwd als een genetische hapering.

Eén van de grootste doorbraken in het onderzoek naar de ZvH is de ontdekking dat deze genetische hapering in sommige cellen na verloop van tijd groter wordt. Dit biologisch fenomeen staat bekend als somatische instabiliteit, ook wel somatische expansie genoemd. Het verwijst naar de voortdurende toename van CAG-herhalingen in bepaalde soorten somatische cellen, oftewel lichaamscellen. Onderzoekers hebben vastgesteld dat het aantal CAG-herhalingen in sommige cellen explosief toeneemt, soms tot wel 1.000 herhalingen!



*We hebben allemaal het huntingtine-gen met een zich herhalende CAG-sequentie erin. Bij mensen die de ZvH ontwikkelen, is deze CAG-herhaling abnormaal verlengd, als een soort genetisch hapering.*

Toch zijn sommige cellen meer kwetsbaar dan andere. Hoewel de CAG-expansie die de ziekte veroorzaakt in alle celtypen van het lichaam aanwezig is, zijn de moleculaire tekenen ervan in bepaalde cellen veel duidelijker zichtbaar dan in andere.

## **Niet alle cellen zijn gelijk**

Hersencellen worden het zwaarst getroffen door de ZvH. Maar de hersenen bestaan uit veel verschillende celsoorten, en niet alle cellen worden op dezelfde manier beïnvloed. Wanneer mensen aan hersencellen denken, denken ze meestal aan neuronen—de boomvormige cellen die verantwoordelijk zijn voor onze gedachten, gevoelens en bewegingen.

Maar de hersenen bevatten ook andere celsoorten. Glia zijn ondersteunende cellen die structuur bieden, voedingsstoffen aanvoeren en de hersenen gezond houden. Endotheelcellen helpen bij de vorming van de bloed-hersensbarrière, die schadelijke stoffen zoals virussen en bepaalde medicijnen buiten de hersenen houden. Daarnaast bestaan er zelfs verschillende subsoorten neuronen!

Medium spiny neurons (MSN's) zijn een hersenceltype dat zich in het striatum bevindt, een gebied midden in de hersenen. Ze spelen een essentiële rol bij beweging en coördinatie, maar zijn ook bijzonder gevoelig voor afsterving naarmate de ZvH vordert. Hoewel dit al lange tijd bekend is, was de oorzaak tot nu toe onduidelijk. Dankzij geavanceerde experimentele technieken, zoals die van de McCarroll-groep, komen onderzoekers nu dichter bij een antwoord.

**“De auteurs stellen voor om onze denkwijze te heroverwegen – in plaats van te vragen waarom MSNs bijzonder kwetsbaar zijn voor celdood bij de ziekte van Huntington, zouden we misschien moeten vragen waarom somatische expansie vaker voorkomt in bepaalde celtypes, zoals MSNs. ”**

# Het strand vs. een zandkorrel

Het team van McCarroll gebruikte een techniek die men “single nucleusRNA sequencing” noemt. Hiermee kan men van elke individuele cel die men in de hersenmonsters onderzocht de individuele genetische handtekeningen bekijken. Het is ongelooflijk indrukwekkend! Nieuwe technieken voor single nucleus sequencing, zoals hier gebruikt, brengen de kennis over de ziekte naar een hoger niveau, omdat ze de manier waarop onderzoekers monsters analyseren volledig verandert.

Als je ongeveer tien jaar geleden moleculaire veranderingen in een weefselmonster wilde bestuderen, werd het monster in stukjes gesneden en geanalyseerd. Nu terugkijkend was dit een vrij grove methode. Je kreeg een algemeen idee van de moleculaire niveaus in het hele monster, maar je kon niet achterhalen welke cellen welke moleculen produceerden. Dit is vergelijkbaar met het maken van een foto van zand op een strand aan zee. Je zou misschien kunnen zien of het zand geel of rotsachtig was, maar daar blijft het bij.

Single nucleus-technieken stellen onderzoekers in staat om elke afzonderlijke cel in een weefselmonster te bekijken. Dit is vergelijkbaar met het nemen van een monster van een zandstrand en het onder de microscoop leggen. In plaats van een uniform bruin monster, zou je nu kunnen zien dat sommige zandkorrels eigenlijk witte schelp-fragmenten zijn, of blauwe stukjes zeeglas; je krijgt een veel dieper inzicht in de samenstelling van dat monster.

## Expansies in individuele cellen



*Dankzij geavanceerde technieken om weefsel te analyseren kunnen onderzoekers nu individuele cellen binnen een weefselmonster bestuderen. Dit is vergelijkbaar met het analyseren van afzonderlijke zandkorrels om verschillen te ontdekken, in plaats van alleen naar het hele strand te kijken.*

Toen de onderzoekers single nucleus sequencing toepasten op de hersenen van mensen met de ziekte van Huntington, ontdekten ze dat CAG-expansies sterk aanwezig waren in MSN's, maar niet in andere soorten hersencellen, zoals glia of andere neuronen. De auteurs suggereren dat we onze denkwijze misschien moeten herzien – in plaats van te vragen

waarom MSN's bijzonder kwetsbaar zijn voor celdood bij HD, zouden we ons misschien moeten afvragen waarom somatische expansie vaker voorkomt in bepaalde celtypen, zoals MSN's.

Zodoende konden ze het exacte aantal CAG-herhalingen in elke MSN voor elk hersenmonster bepalen. Vervolgens konden ze dit afzetten tegen alle andere genetische veranderingen binnen elke cel. Het is duidelijk dat dit heel veel gegevens zijn!

Door het aantal CAG-herhalingen te koppelen aan genetische veranderingen, konden ze verstoringen in de cellen berekenen. Wat opviel was het verband tussen bepaalde CAG-lengtes en de hoeveelheid genetische verstoringen in de MSN's. Cellen met CAG-expansies tussen de 36 en 150 vertoonden geen duidelijke genetische verstoringen. Maar zodra de herhalingen de 150 overschreden, observeerden ze enorme veranderingen. Dit suggereert dat er iets gebeurt in de MSN's wanneer de CAG-lengte 150 of meer wordt. De genetische handtekeningen van de cel worden verstoord maar hoe precies?

## Identiteit geërodeerd

Ze onderzochten de moleculaire veranderingen die plaatsvonden in de MSN's met ultralange CAG-herhalingen van 150 of meer. Deze veranderingen hadden te maken met de identiteit van de MSN zelf – genen die ervoor zorgen dat een MSN een MSN blijft, en geen ander type zenuwcel.

**“Opvallend is dat in MSNs met ultralange herhalingen genen leken te activeren die celdood bevorderen. Dit zou kunnen verklaren waarom dit specifieke celtype zo kwetsbaar is bij de ziekte van Huntington. ”**

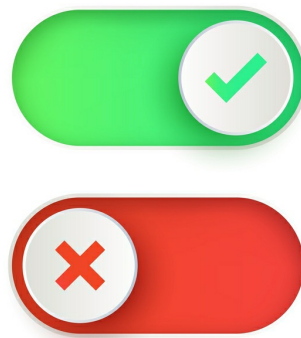
Zoals we eerder hebben besproken, zijn er verschillende subtypen van neuronen in de hersenen. Hun specifieke identiteit wordt hen gegeven door de genen en moleculen die ze aanmaken. Sommige neuronen produceren moleculen die de activiteit van andere neuronen onderdrukken, waardoor bewegingen gecontroleerd en precies blijven. Deze neuronen worden 'inhibitorische neuronen' genoemd. Andere neuronen maken moleculen aan die de communicatie tussen hersencellen versnellen en stimuleren, wat hen tot 'excitatoire neuronen' maakt. Deze categorieën helpen onderzoekers neuronen te classificeren op basis van hun functie en identiteit.

Toen de CAG-herhalingen toenamen tot 150 of meer, ontdekten de onderzoekers dat de MSN's de genetische kenmerken van hun cellulaire identiteit verloren. Genen die uit moesten zijn, waren aan, en genen die aan moesten zijn, waren uit. De kenmerken die hen als MSN's definieerden vervaagden. Opvallend was dat de MSN's met ultralange herhalingen genen activeerden die celdood veroorzaken, wat mogelijk verklaart waarom juist dit celtype zo kwetsbaar is bij de ZvH.

## Het gordeldiermodel

Om hun hypothese uit te leggen, beschrijven de auteurs hun gegevens als een curve in de vorm van een gordeldier. Voor wie niet bekend is met dit dier: een gordeldier is een klein, gepantserd zoogdier met een harde schaal van benige platen, afkomstig uit het zuiden van de Verenigde Staten en Zuid-Amerika. (Zie afbeelding ter referentie.) Ze bewegen laag bij de grond, hebben een gebogen lichaam en een lange, platte staart.

In dit model vallen de CAG-lengtes van de meeste MSN's tijdens de eerste decennia van het leven binnen het gebogen lichaamsdeel van het gordeldier. Zodra de cellen ongeveer 80 CAG's bereiken, nemen de expansies gedurende enige jaren steeds toe. De kleine groep cellen met steeds langere CAG-herhalingen bevindt zich in de lange, platte staart van het model. Bij 150 CAG's neemt dit proces nog verder in snelheid toe, waarbij binnen enkele maanden honderden extra herhalingen worden opgebouwd.



*Wanneer hersencellen te veel CAG-herhalingen in hun huntingtine-gen verkrijgen, raakt de genetische programmering in de war – genen die uit zouden moeten staan, staan aan en omgekeerd. Het lijkt erop dat de cellen genen activeren die hen aanzetten tot de dood.*

## Maar wat betekent dit voor mensen

Om hun model van geleidelijke CAG-expansie te verduidelijken, beschrijven de auteurs een hypothetisch scenario voor iemand die met 40 CAG-herhalingen werd geboren. In de eerste fase verloopt de expansie traag: het duurt ongeveer 50 jaar voordat de CAG-lengte van 40 naar 60 toeneemt. Vervolgens versnelt het proces enigszins, waarbij het ongeveer 12 jaar duurt om van 68 naar 80 CAG's te gaan. Op dat punt bereikt de cel een kritisch kantelpunt, waarna de expansie veel sneller gaat. Binnen enkele jaren kan de CAG-lengte stijgen van 80 naar 150, en daarna kunnen na enkele maanden honderden extra herhalingen ontstaan. In deze laatste fase raakt de MSN zijn genetische identiteit kwijt en activeert het genetische processen die uiteindelijk tot celdood leiden.

Het is essentieel om te benadrukken dat dit een **theoretisch model** is. De genoemde tijdswaarden zijn slechts schattingen en bedoeld om het concept te verduidelijken. Dit is geen exacte weergave van wat er daadwerkelijk gebeurt met de MSN's in de hersenen van iemand met 40 CAG-herhalingen.

Het is ook belangrijk om weten dat dit proces niet in alle MSN's tegelijk plaatsvindt. Het verloopt asynchroon, wat betekent dat verschillende MSN's in een ander tempo extra CAG-herhalingen opbouwen, wat resulteert in een mozaïek van CAG-lengtes. De snelheid van dit proces wordt bovendien beïnvloed door omgevingsfactoren, levensstijlkeuzes, en genetische modificaties, die allemaal een rol spelen bij de leeftijd waarop de symptomen beginnen.

## Wat we nu al weten

**“Dit nieuwe artikel volgt duidelijk de tweede opvatting – dat “de pathogenese (het ontstaan en de ontwikkeling) van de ziekte van Huntington een DNA-proces is”, veroorzaakt door instabiliteit in de genetische code als gevolg van een kantelpunt in het aantal CAG-herhalingen in het HTT-gen binnen bepaalde celtypen. ”**

Dit onderzoek zet vraagtekens bij lang gevestigde theorieën over de ZvH. Toen eiwitaggregaten eind jaren negentig voor het eerst werden ontdekt, gingen de meeste onderzoekers ervan uit dat deze plakkerige eiwitklonten de oorzaak waren van de symptomen van huntington. In de loop der jaren is het inzicht breder geworden, en veel onderzoekers denken nu dat verschillende moleculaire componenten bijdragen aan de ziekte, waaronder een component die afkomstig is van het genetisch materiaal zelf.

Dit nieuwe artikel staat stevig in het tweede kamp – dat “het ziekteproces bij huntington een DNA-proces is”, veroorzaakt door instabiliteit in de genetische code als gevolg van een kantelpunt in het aantal CAG-herhalingen in het HTT-gen in bepaalde cellen.

Dit is het eerste artikel dat deze ultralange CAG-herhalingen grondig analyseert. Eerder werk kon de CAG-herhalingen slechts tot ongeveer 150 herhalingen in kaart brengen (<https://nl.hdbuzz.net/360> ). Hoewel we sinds 2003 weten dat deze ultra-lange herhalingen bestaan (<https://nl.hdbuzz.net/350> ), was het tot nu toe niet mogelijk om de exacte DNA-sequentie te lezen.. Het is technisch gezien behoorlijk uitdagend om nauwkeurige sequenties van zeer lange stukken herhalend DNA te verkrijgen!

## Het beste moment om de ZvH te behandelen

Er is veel discussie over het beste moment om de ZvH te behandelen. Het is natuurlijk altijd makkelijker om proactief problemen te vermijden dan later herstellingen te moeten uitvoeren. Daarom is de algemene mening dat het behandelen van huntington voordat er symptomen zijn, het beste moment is. Maar zou behandelen na het optreden van symptomen dan geen voordelen bieden?



*Gordeldieren hebben een nieuwe, verrassende rol gekregen in onderzoek naar de ZvH. Hun lichaamsvorm weerspiegelt een nieuw model voor hoe sommige hersencellen CAG-herhalingen opstapelen. Veel cellen verzamelen langzaam extra herhalingen (gesymboliseerd door het ronde lichaam van de gordeldier), terwijl dit proces versnelt naarmate er meer CAG's worden toegevoegd. Slechts enkele cellen bereiken uiteindelijk honderden herhalingen, vergelijkbaar met de lange, platte staart van het dier.*

*Foto of beeldvorming: Victor Miyata*

Bemoedigend is dat dit nieuwe onderzoek suggereert dat strategieën gericht op somatische instabiliteit na het begin van de symptomen, ook effectief kunnen zijn. CAG-verlenging in neuronen gebeurt asynchroon. Dus als in sommige MSN's het aantal CAG's is opgelopen zodat genetische programma's worden geactiveerd die tot celdood leiden, zijn er andere MSN's die dit punt nog niet hebben bereikt. Deze laatste zouden het doelwit kunnen zijn om de progressie van de ziekte te vertragen of te stoppen. #Wat zegt dit over HTT verlaging?

De eerste potentiële ziekte-modificerende strategie die werd onderzocht was het verlagen van HTT. Aangezien de genetische oorzaak van de ziekte van Huntington de verlengde HTT is, is het een logische aanpak om de niveaus van dit eiwit te verminderen en zo een therapeutisch voordeel te bereiken.

Er is ook veel optimisme over andere strategieën zoals het aanpakken van somatische instabiliteit. Veel onderzoekers richten er zich op, en het is waarschijnlijk dat we deze benaderingen binnenkort in de kliniek zullen zien. **Maar dat betekent niet dat we de strategieën voor het verlagen van HTT moeten loslaten!**

Benaderingen voor het verlagen van HTT hadden een moeizame start, maar we hebben onlangs positieve berichten ontvangen uit verschillende klinische onderzoeken die erop wijzen dat HTT-verlaging mogelijk klinische voordelen biedt. Deze studies zijn het eerste bewijs we de klinische tekenen van de ZvH kunnen vertragen. Daarom willen we hier zeker niet mee stoppen!

## Een breder perspectief voor meer duidelijkheid.

**“Dit soort bevindingen, die bestaande inzichten ter discussie stellen, duwen het onderzoek vooruit en openen nieuwe wetenschappelijke wegen. Ze helpen ons de ziekte beter te doorgronden en nieuwe behandelingen te ontwikkelen. ”**

Voor de ZvH-gemeenschap is het belangrijk om te onthouden dat dit diepgaand moleculair onderzoek zich richt op cellulaire en moleculaire veranderingen binnen een specifiek celtype. Hoewel bij de ZvH het striatum het meest getroffen gebied is in de hersenen, en MSN's de meest kwetsbare cellen, worden ook andere delen van de hersenen en het lichaam beïnvloed door de ziekte. Aangezien deze studie specifiek het striatum onderzocht, weten we nog niet of dezelfde mechanismen van somatische instabiliteit ook in andere delen van de hersenen en het lichaam een rol spelen.

Het zou mooi zijn als wetenschap eenduidig zou zijn, maar dat is helaas niet zo. Hoewel somatische instabiliteit een belangrijke rol lijkt te spelen bij de ziekte, is het waarschijnlijk niet de enige drijvende factor. Er zijn waarschijnlijk meerdere biologische processen bij betrokken. Zo wijst ander onderzoek erop dat ultra-lange CAG-herhalingen niet verantwoordelijk zijn voor celdood in de cortex, de geplooid buitenkant van de hersenen (<https://nl.hdbuzz.net/360> ). Omdat ook dit gebied wordt beïnvloed door huntington, is het duidelijk dat somatische instabiliteit niet de enige focus kan zijn. Een brede strategie, waarbij zowel HTT-verlaging als het tegengaan van somatische instabiliteit wordt ingezet, biedt de beste kans op een effectieve behandeling.

Tot slot mogen we de mensen en families niet vergeten die de onbaatzuchtige en grootmoedige keuze hebben gemaakt om hun hersenen te doneren ( <https://nl.hdbuzz.net/366> ) ter bevordering van dit onderzoek – **dank jullie wel!** Doorbraken zoals deze, die bestaande inzichten uitdagen, brengen het onderzoek vooruit en openen nieuwe wetenschappelijke wegen. Ze helpen ons de ziekte beter te begrijpen en nieuwe behandelingen te vinden. Dit alles is alleen mogelijk dankzij de hechte samenwerking tussen onderzoekers en de HD-gemeenschap.



---

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

---

## **GLOSSARIUM**

**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.

**HTT** Afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Hetzelfde gen wordt ook wel ZvH-gen of IT-15 genoemd.

---

© 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](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 11 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/406>