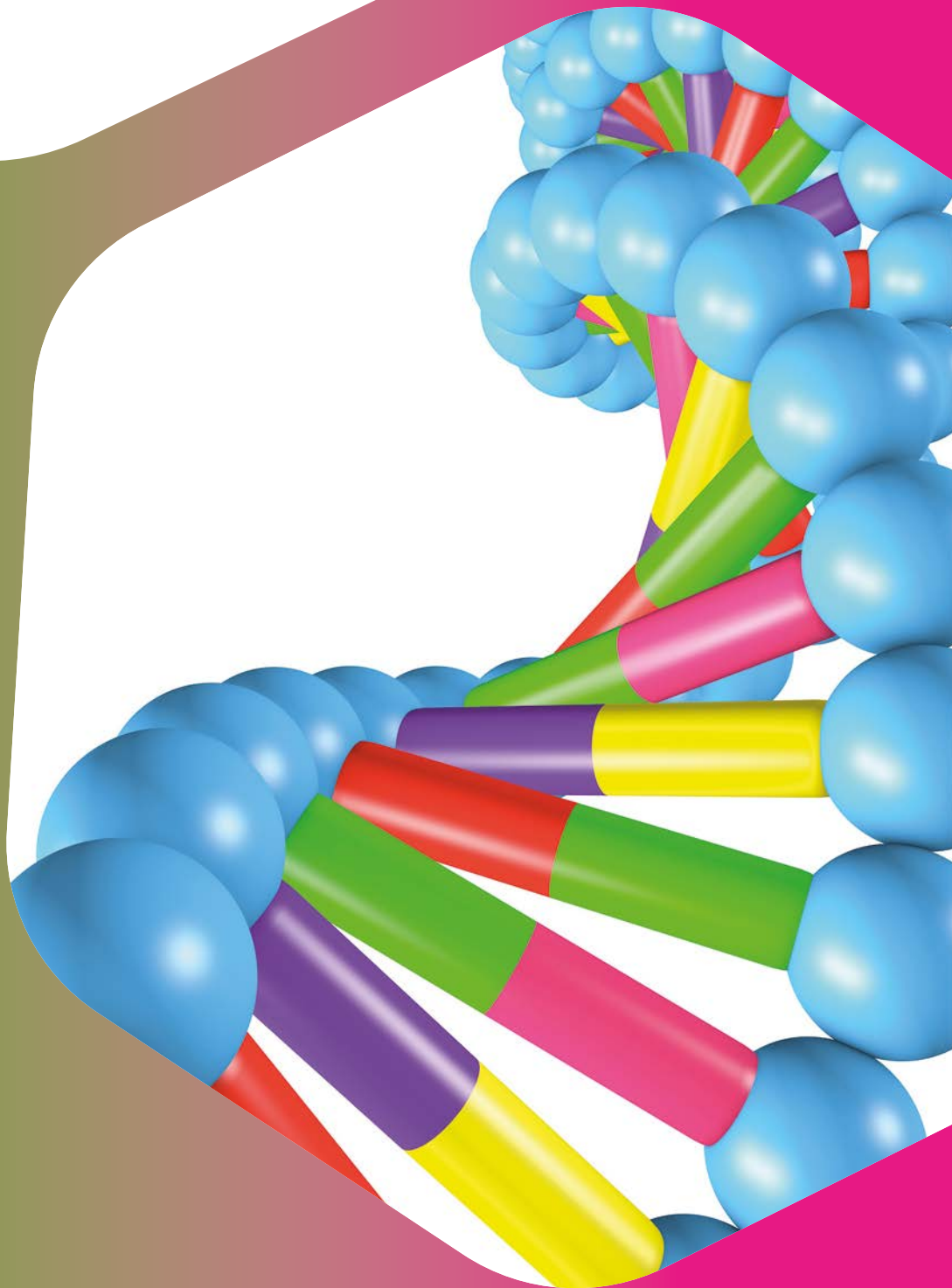




Vereniging van Huntington



De ziekte van Huntington: genetische oorzaak en DNA-onderzoek

Dr. E.K. Bijlsma, klinische geneticus LUMC, Leiden

De ziekte van Huntington: genetische oorzaak en DNA-onderzoek

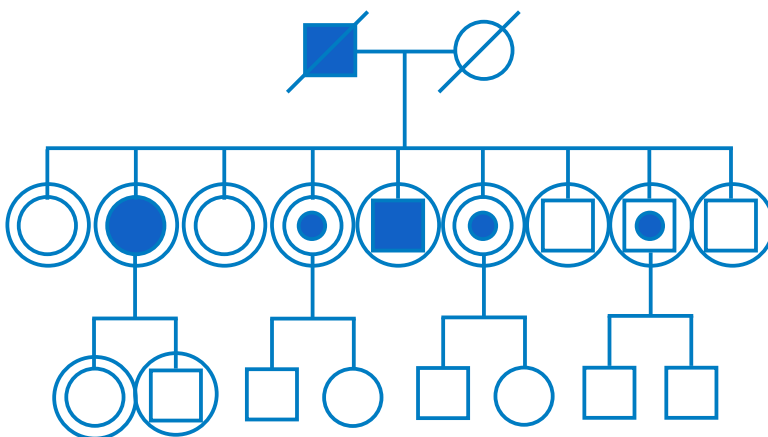
Huntington-café 13 oktober 2021, Topaz Overduin, Katwijk aan zee

Spreker dr. E.K. Bijlsma, klinische geneticus LUMC, Leiden

Transcriptie dr.G.M. Donné-Op den Kelder



Dr. Bijlsma introduceert zichzelf als klinisch geneticus, werkzaam aan het LUMC in Leiden. Ze gaat het vanavond niet hebben over de ziekte van Huntington zelf of over kenmerken daarvan, maar over erfelijkheid. Ze is een dokter, die met patiënten werkt, en de hele week door vragen van patiënten beantwoordt. Huntington is een groot gedeelte van haar aandachtsgebied. Soms ziet zij ook kinderen. In *Figuur 1* zie je een voorbeeld van een stamboom van een groot Huntingtongezin.



Figuur 1.
Voorbeeld van een stamboom van een Huntingtonfamilie. Een vierkantje is een man, een rondje is een vrouw. Staat er een streepje door het symbool, dan is de persoon overleden. Een ingekleurd symbool geeft aan dat de persoon lijdt aan de ziekte. Symbolen met een stipje zijn mutatie dragers.

In *Figuur 1* zie je dat de vader de ziekte van Huntington had, dat er negen kinderen zijn waarvan er twee zijn 'aangedaan'. Deze twee zijn degenen die bij de neuroloog komen; dr. Bijlsma ziet al die anderen die kans hebben om de erfelijke aanleg voor de ziekte van Huntington te hebben. De aanwezigen zullen dr. Bijlsma niet horen zeggen dat ze het gen voor Huntington al dan niet hebben, want dat gen hebben we allemaal. Het gaat erom, wat zit er in dat gen? Als je aanleg hebt voor de ziekte van Huntington, dan zit er in dat gen een fout. Dat legt ze in deze presentatie uit.

1. De ziekte van Huntington en erfelijkheid

Wanneer mensen getest worden en ze zijn drager van de erfelijke aanleg, dan kan er sprake zijn van kinderen die ook weer naar het klinische genetisch centrum komen. Deze kinderen willen graag weten waar ze aan toe zijn. Dr. Bijlsma begint met te vertellen dat we allemaal uit cellen bestaan. Ieder mens is ontstaan uit een eicel van de moeder en een zaadcel van de vader. De eicel en de zaadcel bevatten ieder de helft van het DNA van de ouders. Na het samensmelten van de eicel en zaadcel ontstaat er een nieuwe cel, die zich in tweeën deelt en blijft delen. Uiteindelijk groeit dit uit tot een baby. Iedere cel heeft daardoor dezelfde inhoud, het DNA verandert niet. Dat is handig, want daardoor kan je bij een DNA-onderzoek het DNA uit je bloed bekijken.

De locatie van het DNA

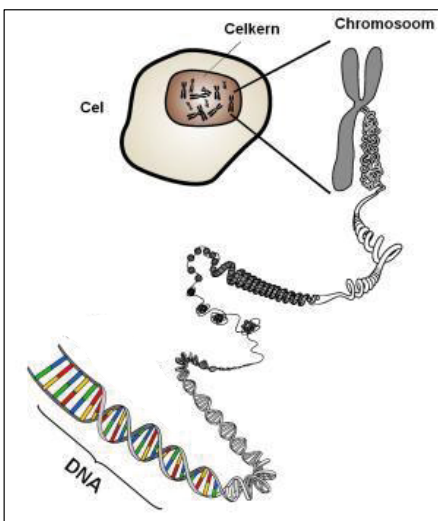
Het DNA zit in de celkern en is verpakt in chromosomen (Figuur 2). Chromosomen zijn opgerolde stukjes DNA, met daarop al onze erfelijke eigenschappen. Iedereen heeft 23 paar chromosomen. Het enige verschil tussen man en vrouw is, dat de vrouw als 23^e paar chromosomen twee X-chromosomen heeft en de man één X-chromosoom en één Y-chromosoom. Het Huntington-gen ligt op chromosoom 4. Dit gen ligt dus zowel op het chromosoom 4 dat je van je moeder hebt meegekregen als op het chromosoom 4 dat je van je vader erft (Figuur 3).

Kans op overerving

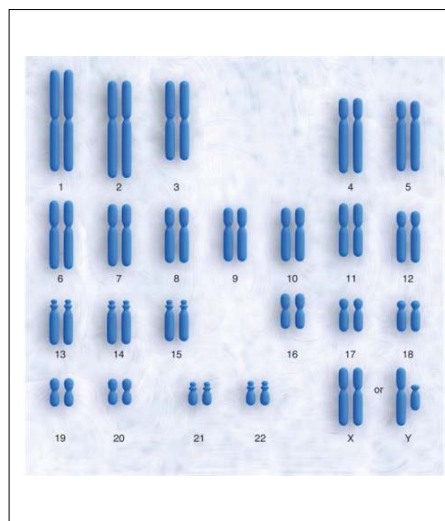
Bij de ziekte van Huntington zit er een fout in het Huntington-gen dat je van je vader óf van je moeder geërfd hebt. Soms komt de fout in beide stukjes DNA voor. Dat kan alleen als zowel je vader als je moeder drager van deze ziekte zijn.

Belangrijk om te weten is ook dat het gaat om een dominante aandoening: als je één foute aanleg hebt, óf van je vader óf van je moeder, dat word je in de regel ziek: het gezonde gen kan die fout niet opheffen (zie Figuur 4).

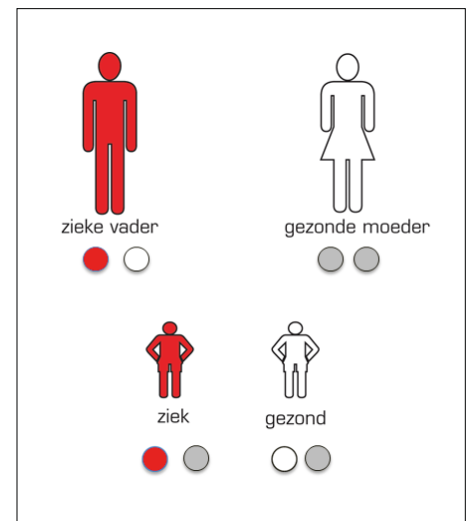
En ook: van ieder paar chromosomen geeft de ouder er maar één door aan zijn of haar kind. In het geval van een zieke ouder geeft deze óf het gezonde gen door óf het gen met de fout. Het kind met het foute gen, wordt in de regel ziek. Een kind heeft dus 50% kans op de erfelijke aanleg voor de ziekte (zie Figuur 4). Wanneer echter beide ouders de aanleg hebben, dan heeft het kind 75% kans om zelf ook ziek te worden: het kind kan alle twee de foute genen erven, óf alleen het foute gen van de vader, óf die van de moeder. Er is 25% kans dat het kind beide gezonde genen erft en niet ziek wordt. Wanneer je de ziekte van Huntington van beide ouders erft, dan is de ziekte even ernstig als wanneer je de ziekte van slechts één ouder erft en vertoont ook hetzelfde ziektebeloop.



Figuur 2. De locatie van het DNA binnen chromosomen in de celkern.



Figuur 3. Ons erfelijk materiaal bestaande uit 23 paar chromosomen. Het Huntington-gen ligt op de korte arm van de beide chromosomen 4.

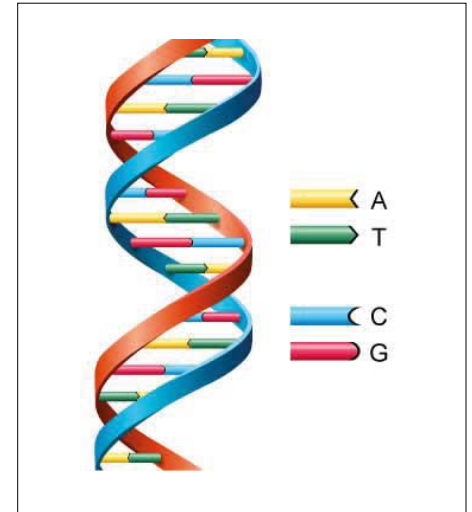


Figuur 4. De dominante overerving met 50% kans op de erfelijke aanleg bij het nageslacht wanneer één van de ouders de aanleg voor de ziekte heeft (het rode bolletje).

Het Huntington-gen en het aantal CAG-repeats

Om de 'fout' in het DNA beter te kunnen begrijpen, laten we in *Figuur 5* zien dat DNA uit 4 verschillende bouwstenen (moleculen) bestaat. Ieder heeft zijn eigen kleurtje. Deze bouwstenen worden afgekort met een code: C, A, G of T. Wanneer er op een bepaalde plek in het Huntington-gen de combinatie CAG te vaak achter elkaar voorkomt, dan word je ziek. Het aantal keren dat de code CAG achter elkaar voorkomt (de zogeheten repeat-lengte), bepaalt in welk gebied je terecht komt:

- **Lengte tot 27:** dit is normaal, mensen worden niet ziek. De repeat wordt stabiel aan de volgende generatie doorgegeven.
- **Lengte van 27-35:** het intermediaire gebied: deze mensen worden zelf niet ziek. Door het mogelijk toenemen van de repeat-lengte in een volgende generatie kunnen nakomelingen toch de ziekte krijgen.
- **Lengte van 36-39:** het gebied met een verminderde penetrantie: niet iedereen krijgt verschijnselen, vaak treden de verschijnselen op latere leeftijd op.
- **Lengte van 40 of meer:** het gebied met volledige penetrantie: mensen worden ziek tenzij ze eerder aan iets anders overlijden.



Figuur 5. De bouwstenen van het DNA.

Hoe meer repeats, des te jonger word je gemiddeld ziek. De repeat kan instabiel zijn vanaf een lengte van 27 repeats. Dr. Bijlsma zal voorbeelden laten zien van een enorme instabiliteit. Tot op zekere hoogte is het ook onvoorspelbaar wat er met het aantal repeats gebeurt wanneer je ouder wordt. Bij een repeat van 40 word je altijd ziek; je kan wel heel oud worden voordat de eerste symptomen optreden. In die zin slaat de ziekte geen generatie over. Als je een ouder hebt met deze ziekte en je hebt zelf een verlengde repeat, dan komt de ziekte tot uiting.

In het laboratorium wordt bepaald in welk gebied de repeat-lengte valt. Van beide DNA-strengen, zowel die van de vader als van de moeder, wordt het aantal CAG-repeats bepaald.

Waarom word je ziek van een verlengde CAG-repeat?

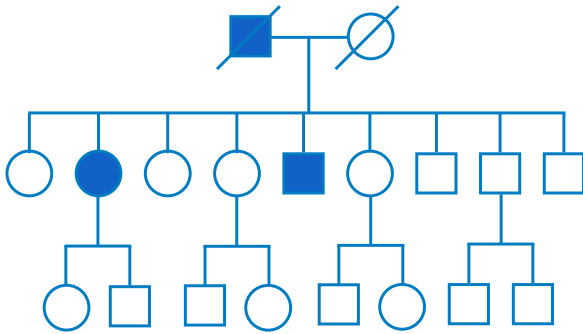
Hierbij is het van groot belang om je realiseren dat DNA, en zo dus ook het Huntington-gen, een onmisbare rol speelt bij het aanmaken van eiwitten in ons lichaam. Het Huntington-gen is verantwoordelijk voor de aanmaak van het zogeheten Huntingtine-eiwit. Wanneer er sprake is van een verlengde CAG-repeat in het Huntington-gen, dan wordt er een eiwit aangemaakt met een teveel aan een bepaald aminozuur genaamd glutamine*. Naarmate het aantal aaneengeschakelde glutamines steeds verder boven het normale aantal komt, is het op de een of andere manier giftig voor zenuwcellen die worden afgebroken en zo hersenschade veroorzaken. In de loop van het leven treedt steeds meer schade op en nemen de symptomen toe.

**Glutamine wordt ook wel afgekort tot Q, daarmee verklarend dat de ziekte van Huntington ook wel een polyQ-ziekte wordt genoemd.*

Waarop richten therapieën zich?

Therapieën richten zich óf op het blokkeren of verminderen van de vorming van het giftige eiwit óf op het verminderen van eiwitklonters die door het giftige Huntingtine-eiwit worden gevormd.

2. DNA-onderzoek



Figuur 6. Stamboom van familie X.

Dit gedeelte van de presentatie bestaat uit drie onderdelen: 1. Redenen voor testen, 2. Hoe gaat testen in zijn werk, en 3. Wat wordt er met het DNA gedaan?

2.1 Redenen voor testen

Dr. Bijlsma geeft de aanwezigen een opdracht:

“Bedenk zoveel mogelijke redenen waarom iemand uit een Huntingtonfamilie DNA-onderzoek zou willen laten doen.”

Enkele antwoorden waren:

- Bij een kinderwens: de ziekte stoppen in de volgende generatie.
- Wat staat me te wachten in de toekomst?
- Testen voor je partner wanneer de ziekte in je familie zit. Wil je nog wel verder met elkaar wanneer een van beiden gendrager blijkt te zijn?
- Wanneer er een (preventieve) therapie is. Op tijd willen beginnen met de therapie.
- Bij mogelijke symptomen.
- Realistisch in het leven willen staan.
- In verband met het willen besturen van een voertuig.
- In verband met je beroep, carrière.
- Bij het willen afsluiten van een hypotheek.
- Als je donor wilt zijn.

Dr. Bijlsma geeft een toelichting op enkele genoemde redenen:

Donor zijn

Je mag wel bloeddonor zijn omdat er geen DNA in je rode bloedcellen zit. Je mag echter geen spermadonor zijn (voor een ander).

Beroep en carrière

Moet je je laten testen om aan het werk te kunnen? Nee, je potentiële werkgever mag je er niet naar vragen. Ze moeten je beoordelen op hoe je nu functioneert. Huntington kan nog wel veertig jaar weg zijn. Laat je niet overhalen om je daarvoor te laten onderzoeken. Maar wat als het gaat om je carrière en wat als het gaat om het doen van gevaarlijk werk, bijvoorbeeld als hoogwerker? Je zou bij de eerste symptomen misschien al moeten stoppen. Maar als het je lust en je leven is? Het kan van belang zijn of het in de familie vroeg begint. Overleg bij twijfel met de huisarts. Maar maak het wel je eigen keuze en niet omdat anderen dat van je willen.

Testen wanneer er een therapie is

Hier kan je nu nog niets mee en het kan ook nog een hele tijd duren voordat er een therapie is. Als dat de reden is om je te laten testen, dan kan je beter nog even wachten. Op het moment dat er een therapie is, mag een zeer grote toeloop van mensen, die zich willen laten testen, verwacht worden.

Intermezzo over therapieën

Vraag: wanneer er een therapie komt, word je dan weer helemaal beter of stagneert het waar je bent?

Antwoord: We weten nog niet hoe dat zal gaan. Het proces van de gevolgen van het giftige eiwit begint al heel vroeg, maar op jonge leeftijd heb je er nog geen last van. Wat je ziet, is afbraak van hersenweefsel, dat is niet omkeerbaar. Een therapie kan er mogelijk wel voor zorgen dat er niet meer hersencellen afsterven. Dat je de ziekte stopt of remt, daar is nu nog geen uitzicht op. Er wordt wel veel onderzoek gedaan om dat technisch mogelijk te maken, maar je moet de hersencellen ook zien te bereiken. En dat is lastig. Het kan in proefdieren misschien wel prachtig werken, maar muizen zijn geen mensen. Daarna moet je in mensen testen. In het voorjaar van 2021 is een test bij mensen gestopt; daarbij bleek dat het niet uitmaakte of je het middel zelf of bijvoorbeeld water kreeg. Het middel werkte dus niet. Maar er zijn andere en nieuwere middelen die nu worden getest. Dus we hopen dat er iets tussen zit dat werkt.

Vraag: Wanneer mag je mee doen met een klinische studie? Wanneer je symptomen hebt of juist niet?

Antwoord: om een beetje effect te vinden, ga je niet een twintigjarige testen die misschien pas over veertig jaar ziek wordt. Vaak zijn het mensen die beginnend ziek zijn zodat je toch enig effect kunt meten. Ga je beter functioneren of gaat het juist slechter? **Vraag:** Wat wordt er gemeten: cognitieve of motorische effecten?

Antwoord: Motorische effecten zijn het makkelijkste aan te tonen.

Testen op erfelijke aanleg

In Nederland is het percentage risicodragers, dat kiest voor een voorspellende test, ongeveer 20%, wereldwijd is dit 14%. Het vergt best wel veel moed om die stap te zetten en om te zeggen: "Nu wil ik weten waar ik aan toe ben."

Redenen om te testen gehoord in de spreekkamer

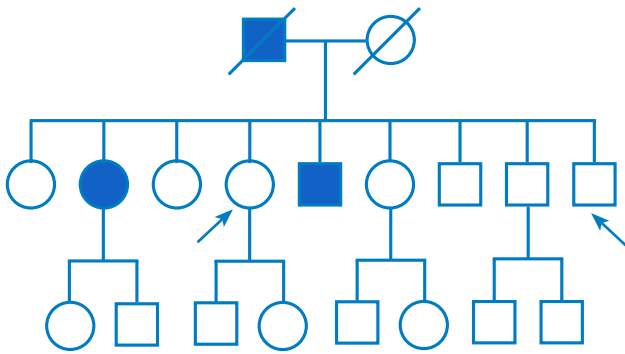
Het grote onderscheid bij DNA-onderzoek is of je symptomatisch of presymptomatisch getest wordt. Dr. Bijlsma hoort in haar spreekkamer heel veel redenen om presymptomatisch te testen:

- Het willen weten, het niet kunnen leven met onzekerheid.
- Therapie en preventie.
- Planning van je leven/carrière.
- Kinderwens.
- Zelf kinderen op jongere leeftijd willen krijgen zodat je langer een gezonde ouder bent voor je kind.
- Onderzoek tijdens of vóór een zwangerschap met de Preïmplantatie Genetische Test (PGT), ook wel embryoselectie genoemd.
- Er zijn ook mensen, die afzien van eigen kinderen op het moment dat één van de twee partners mutatedrager is.



Figuur 7. Een kindwens is een belangrijke reden om je te laten testen.

Reden om te willen testen: kinderwens van je kinderen



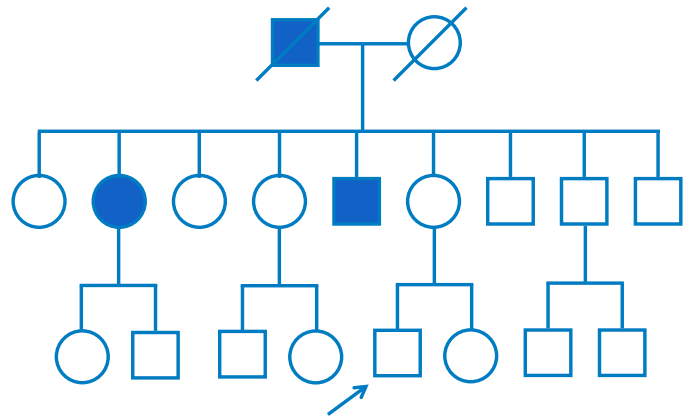
In *Figuur 8* wijst het pijltje een van de 9 kinderen uit een groot gezin aan die zich wil laten testen vanwege de kinderwens van haar kinderen. Ze heeft een jongere broer met de genetische aanleg. Ze wil graag zeker weten of zij de aanleg toch ook niet heeft.

Broer Koos heeft geen kinderen maar heeft het met veel zaken moeilijk. Hij wil nu weten of hij Huntington heeft.

Figuur 8. Een symptoomvrije mevrouw laat zich testen vanwege de kinderwens van haar kinderen.

Redenen om te willen testen: het willen weten

De lastigste categorie is neef Kees (zie pijltje in *Figuur 9*). Mag hij getest worden? Dat mag. Als zijn moeder het niet aankan om zich te laten testen terwijl de zoon zegt dat hij wil weten of hij kans loopt op het krijgen van kinderen met de ziekte van Huntington, dan gaan ze met de zoon in gesprek. Via hem wordt geprobeerd moeder te betrekken, maar als zij nog steeds niet wil, dan gaat zijn belang vóór dat van zijn moeder. Dat kan ongelooflijk lastig zijn, want als hij het heeft, dan heeft zijn moeder het ook en weet hij iets van zijn moeder. De klinisch geneticus probeert wel om dit bespreekbaar te maken in de familie zodat het geen geheim blijft.



Figuur 9. Neef Kees wordt aangegeven met een pijltje.

Wanneer wordt de genetische test niet gedaan?

Deze test wordt niet gedaan:

- Op verzoek van derden, bijvoorbeeld op verzoek van je partner, en je wil zelf niet.
- Wanneer je niet over de gevolgen van het testen kan nadenken zoals bij iemand die wilsonbekwaam is.
- Wanneer iemand jonger is dan 18 jaar.

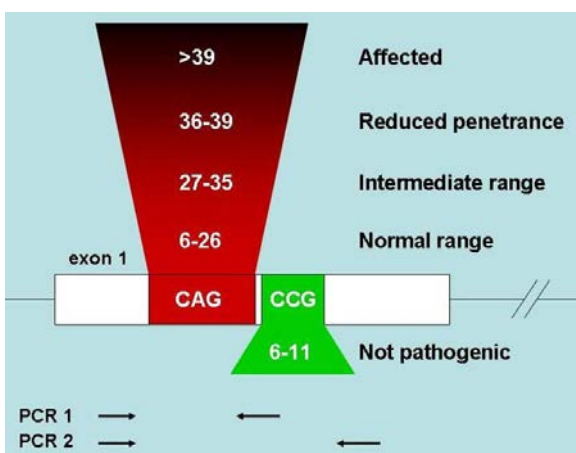
2.2 Hoe gaat het testen in zijn werk?

Je kan je aanmelden bij elk klinisch genetisch centrum in Nederland, bijvoorbeeld bij het LUMC, een Expertisecentrum voor de ziekte van Huntington. Er wordt in het LUMC zowel klinisch als wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte gedaan. Er is een gecombineerde poli waar je op één middag de klinisch geneticus (dr. Bijlsma) ziet, de psycholoog en de neuroloog. Niet in alle centra zie je op één middag alle drie de specialisten. De neuroloog is er bijvoorbeeld voor de vraag 'Kan ik al symptomen hebben?' Bij de psycholoog ga je niet op de divan en ga je ook niet uitgebreid in therapie. Waar het om gaat, is dat de psycholoog vragen bespreekt als 'Doe je er

verstandig aan? Kun je leven met beide uitslagen?’ ‘Als je de uitslag graag wilt weten en je vindt het vooruitzicht van een slechte uitslag erg moeilijk, wat heb je dan nodig om met een slechte uitslag verder te kunnen in je leven?’

Tijdens een vervolgspraak, na ongeveer vier weken, spreek je weer met de klinisch geneticus en de psycholoog en wordt er bloed afgenomen. Na weer ongeveer vier weken krijg je de uitslag. Het is dus niet een maandenlang traject. Het kan heel snel gaan, maar dat is ook afhankelijk van hoeveel zorg iemand nodig heeft. Als het echt heel moeilijk is, dan wordt er nog geen bloed afgenomen en volgen er eerst meer gesprekken met de psycholoog. Je kan dan ook zeggen dat je het nu gehoord hebt, maar dat je nog even wilt wachten, dan is het nog niet het goede tijdstip. Soms kunnen de specialisten ook in een andere volgorde gezien worden. Wanneer er bijvoorbeeld heel veel psychologische problemen zijn, dan kan het soms beter zijn om eerst met de psycholoog te spreken om uit te zoeken wat Huntington-gerelateerd is en wat niet en of dit wel het juiste moment is voor een DNA-test.

2.3 Hoe wordt de test verricht?

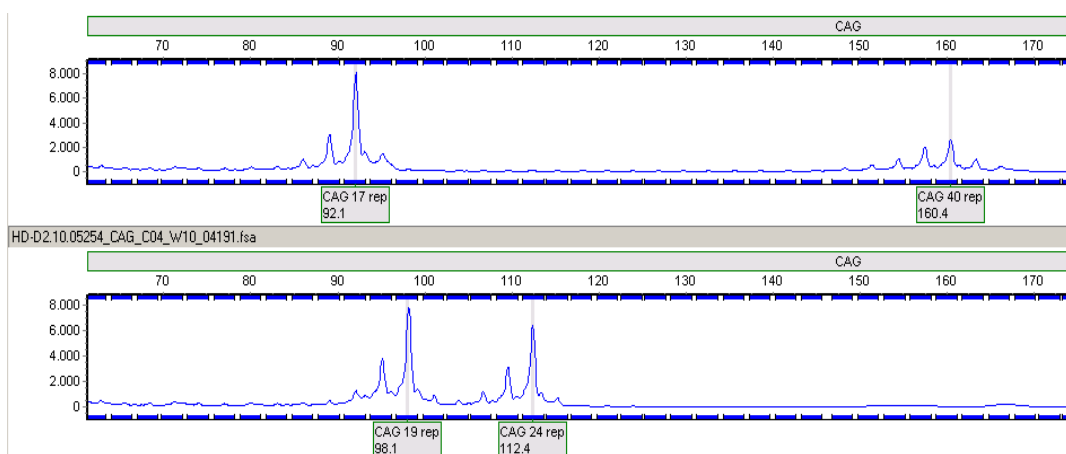


Figuur 10. Een weergave van de locatie van de CAG- en de daarnaast gelegen CCG-repeat op het Huntingtine-gen.

Er worden twee PCR-testen gedaan, waarbij een klein stukje DNA vermenigvuldigd wordt. Met de ene test wordt alleen de CAG-repeat bepaald, met de andere wordt tegelijkertijd gekeken naar een CCG-repeat, die naast de CAG-repeat zit (zie *Figuur 10*). De tweede test dient ertoe om bij onduidelijkheden in de eerste test uitsluitsel te kunnen geven.

In *Figuur 11* zien we voorbeelden van testresultaten van een aangedaan en een gezond persoon. In het bovenste plaatje van de persoon met de erfelijke aanleg, zien we een piekje dat hoort bij een stukje DNA met een repeat van 17, terwijl een ander piekje duidt op een repeat van 40. Het ene stukje DNA is afkomstig van de gezonde vader, het andere stukje van de aangedane moeder. Hoe langer de repeat, des

te moeilijker wordt het om de signalen van de verlengde repeat te detecteren: ze vallen soms weg in de hobbeltjes van de basislijn. We zien in het onderste plaatje ook een testresultaat van een gezond persoon met piekjes bij 19 en 24 repeats.



Figuur 11. De repeats van een aangedaan persoon (17/40 herhalingen) en een gezond persoon (19/24 repeats).

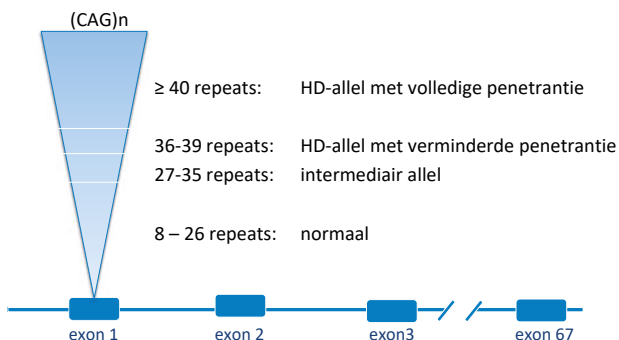
De tweede test met de extra CCG-repeat is zinvol om ervoor te zorgen dat signalen van ouders, die mogelijk over elkaar heen vallen, uit elkaar getrokken worden. Zo weet je zeker dat je een tweede signaal van een sterk verlengde repeat niet mist.

3. Wat zegt de uitslag van het DNA-onderzoek?

Vraag van dr. Bijlsma aan de aanwezigen: wanneer iemand getest is en je weet de lengte van de verlengde repeat, kan je dan de beginleeftijd voorspellen waarop de eerste symptomen zichtbaar gaan worden? Er kon een keuze gemaakt worden uit de volgende antwoorden:

- A. Ja, het aantal repeats bepaalt nauwkeurig wanneer de symptomen beginnen.
- B. Ja, maar niet nauwkeurig.
- C. Nee, daar is meer informatie voor nodig.
- D. Nee, het aantal repeats zegt niets over de beginleeftijd.

De antwoorden varieerden tussen B, C en D. Sommigen gaven de voorkeur aan D omdat het aantal niet precies bepaald kan worden en het aantal repeats niets met zekerheid zegt over de beginleeftijd. Een andere groep gaat voor B. Deze groep geeft aan dat het wel degelijk iets aangeeft, maar niet heel erg nauwkeurig, wèl of de ziekte op jongere of op latere leeftijd begint. De groep die voor C gaat, heeft meer informatie nodig zoals informatie uit de stamboom. Volgens dr. Bijlsma is voor al deze antwoorden iets te zeggen, er zit geen goed of slecht antwoord bij. Wel is het zo dat je bij een hoge repeat niet kunt zeggen dat je op je zeventigste nog nergens last van zult hebben.

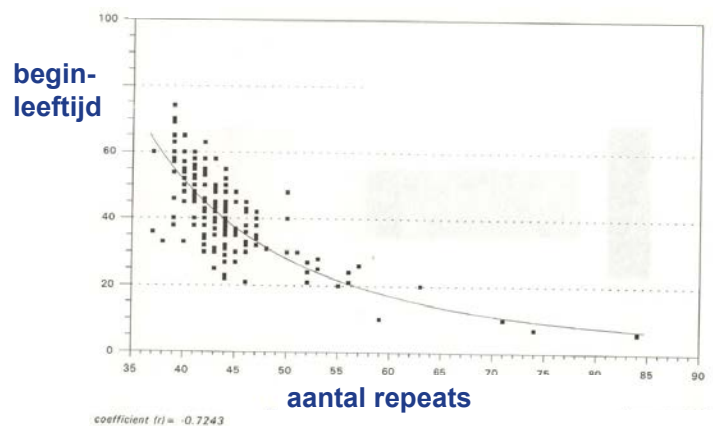


Figuur 12. Het verband tussen de CAG-repeat-lengte en het moment waarop de ziekte zichtbaar wordt (met 'HD-allele' wordt het stukje DNA bedoeld dat verantwoordelijk is voor de ziekte van Huntington).

Het aantal repeats verklaart voor maximaal 70% de variatie in de beginleeftijd. *Figuur 13* laat dit duidelijk zien.

Het is een lastige grafiek om te interpreteren. Je ziet bijvoorbeeld dat bij een aantal repeats van rond de 43 de ziekte op een leeftijd van vijftig jaar kan beginnen, maar ook rond een leeftijd van zestig jaar. De waarde van de repeat-lengte bepaalt dus niet precies de beginleeftijd van de ziekte. De conclusie uit de resultaten van *Figuur 13* was dan ook dat de

Dr. Bijlsma laat in *Figuur 12* opnieuw zien hoe de repeat-lengte het risico op de ziekte bepaalt. Alles tot 26 repeats is normaal. Het gebied van 27-35 repeats wordt het intermediaire gebied genoemd. Je wordt zelf niet ziek. Echter, in een volgende generatie kunnen mensen wèl ziek worden door het toenemen van de repeat-lengte. De range van 36-39 repeats wordt het gebied met de *verminderde penetrantie* genoemd: mensen worden vaak op latere leeftijd ziek of helemaal niet. Vanaf de 40 repeats komt de ziekte altijd tot uiting tenzij je eerder aan iets anders overlijdt. Dit is het gebied met de zogeheten *volledige penetrantie*.

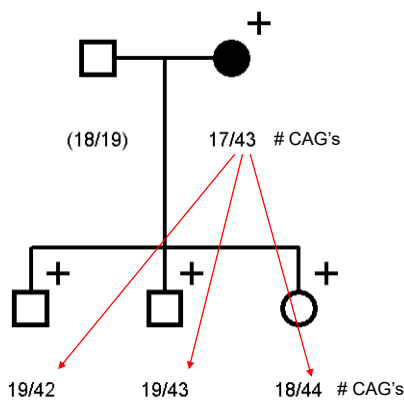


Figuur 13. Het aantal repeats uitgezet tegen de beginleeftijd.

beginleeftijd voor maximaal 70% uit de repeat-lengte verklaard kan worden. Bij het bepalen van de beginleeftijd zijn dus ook andere factoren betrokken.

Willen we weten welke factoren nog meer de start van de ziekte beïnvloeden?

Mogelijk zijn deze andere factoren ook DNA-factoren. Onderzoekers zijn van plan om daarnaar op te zoek te gaan. De vraag daarbij is wel of mutatie dragers dit eigenlijk wel willen weten. Het is nu al zo dat slechts 20% van de risicodragers wil weten of ze ziek gaan worden. En als al bekend is, dat je ziek wordt, wil je dan weten wannéér je ziek gaat worden? Eigenlijk zou eerst onderzocht moeten worden of mensen dit wel willen. Mensen willen natuurlijk graag horen dat de ziekte pas laat in het leven begint, dus dat er veel tijd is om van het leven te genieten. Maar er zou ook uit kunnen komen dat iemand bijvoorbeeld al voor zijn 40^e ziek wordt.

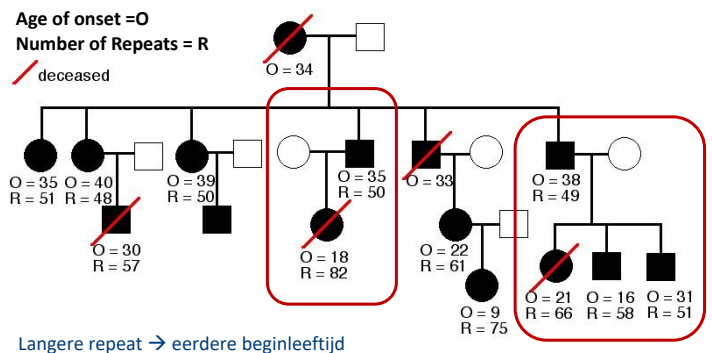


Figuur 14. De moeder geeft de verlengde CAG-repeat aan alle drie de kinderen door.

Wat wel helpt om de beginleeftijd in te schatten is, dat je een beetje weet hoe het zit in je familie, maar voorspellen blijft lastig want de repeat-lengte is verraderlijk. In *Figuur 14* staat een voorbeeld van een mevrouw met 43 repeats. Zij heeft die verlengde repeat aan alle drie de kinderen doorgegeven, maar allemaal op een andere manier: een van de zonen heeft 42 repeats, een andere zoon 43 en de dochter 44. Wat je verwacht is dat degene met de meeste repeats het eerste ziek wordt, maar dat hoeft niet. Je verwacht dat degene met het laagst aantal repeats op wat latere leeftijd ziek wordt, maar ook dat hoeft niet. Dat wordt uit *Figuur 13* wel duidelijk. Je kan dus niet gemakkelijk iets voorspellen, dus eigenlijk hebben alle aanwezigen in de zaal gelijk met hun antwoord op de eerder gestelde vraag: 'Wat zegt de uitslag van het DNA-onderzoek over de beginleeftijd?'

De instabiliteit van de CAG-repeat

Wat ook belangrijk is om te weten, is dat een langere CAG-repeat leidt tot een hogere instabiliteit van de mutatie in het Huntington-gen. Dat is goed te zien in de stamboom uit *Figuur 15*. Deze stamboom komt uit een publicatie. Je ziet rondjes (O=Age of onset) waarachter de beginleeftijd staat. De R staat voor het aantal repeats. Onder de O's zijn relatief veel lage leeftijden variërend van 18 tot 40 jaar oud. Dit is allemaal onder de gemiddelde leeftijd voor de ziekte van Huntington.



Langere repeat → eerdere beginleeftijd

Figuur 15. Een stamboom van een Huntingtonfamilie met een beginleeftijd onder het gemiddelde voor de ziekte van Huntington. De beginleeftijd wordt lager in volgende generaties.

Wanneer je kijkt naar het aantal repeats (de R) in de eerste generatie nakomelingen, dan zijn deze onder de aangedane broers en zussen (zwarte bolletjes en vierkantjes) al behoorlijk lang: 51, 48, 50, 49 en nemen in de volgende generatie zelfs toe.

Anticipatie

Langere repeats zijn instabieler. In *Figuur 15* neemt de CAG-repeat in de volgende generatie toe: we zien repeats van 57, 82, 61, 66, 58 en 51. De sterkste verlenging treedt op wanneer deze door de vader wordt doorgegeven: we zien bijvoorbeeld dat een vader 50 repeats heeft en het kind 82. Vanaf 55 repeats kan er sprake zijn van de jeugdvorm. Het kind met een repeat van 82 werd inderdaad op een leeftijd van 18 jaar ziek. Deze grote sprongen van 30 repeats zie je vooral wanneer mannen de ziekte doorgeven. Dat repeats langer worden in een volgende generatie wordt *anticipatie* genoemd. Je kan er eigenlijk wel vanuit gaan dat de ziekte in een volgende generatie eerder begint wanneer de repeats langer worden. Er zijn echter ook families waarbij een vrij stabiele overerving plaatsvindt.

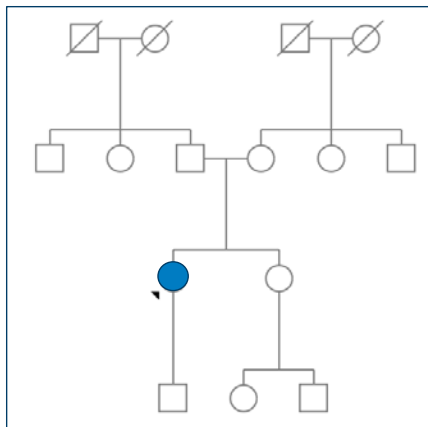
De jeugdvorm

In *Figuur 15* is duidelijk zichtbaar dat een langere repeat leidt tot een lagere beginleeftijd: een man met 49 repeats krijgt kinderen met repeats variërend tussen 51 en 66 en een lagere beginleeftijd. Je ziet echter ook dat het kind met een repeat van 58 op een jongere beginleeftijd ziek wordt ($O=16$) dan haar zus met een repeat van 66 ($O=21$). Er is dus sprake van een grote mate van onvoorspelbaarheid, zelfs binnen één familie. De ziekte zal uiteindelijk in deze familie uitdoven omdat de beginleeftijd steeds lager wordt en deze familieleden te jong zijn om zich voort te planten.

Stabiele overerving

Zoals boven aangegeven zijn er ook families waarbij een vrij stabiele overerving plaatsvindt. De ziekte wordt generatie op generatie overgedragen binnen een vrij smalle bandbreedte tussen bijvoorbeeld de 40 en 44 repeats. Repeats worden ook weleens korter. Instabiliteit kan namelijk twee kanten opgaan: de repeat kan zowel korter als langer worden. Verlengen gebeurt vaker bij mannen terwijl vrouwen de repeat nog weleens verkort doorgeven. Maar er zijn ook voorbeelden te noemen waarbij het net andersom is. Je kan het dus niet voorspellen bij de ziekte van Huntington.

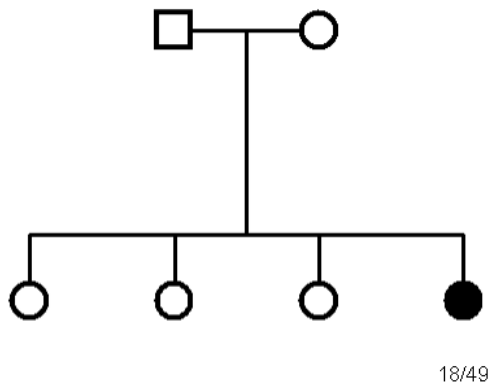
Een vraag aan de zaal: Kan deze stamboom passen bij de ziekte van Huntington?



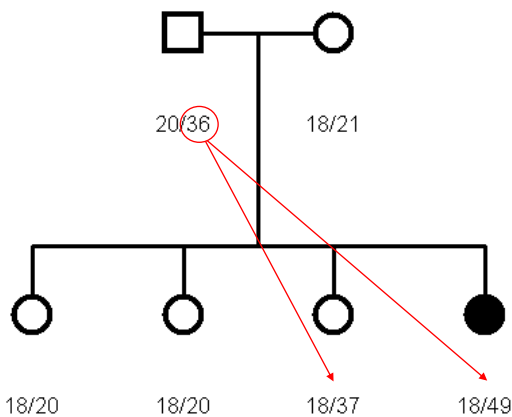
Figuur 16. Een stamboom waarin bij iemand in de 3^e generatie de diagnose Huntington wordt vastgesteld.

Toelichting op de stamboom in *Figuur 16*: De meeste mensen in deze stamboom zijn oud en hebben geen symptomen. In de 3^e generatie is er iemand bij wie de diagnose ziekte van Huntington wordt gesteld. Moeten we binnen de familie een verklaring zoeken? Of is er een andere verklaring?

Een mogelijke verklaring vanuit de familie is dat er sprake is van een verlengde repeat die niet meteen tot ziekte leidt, maar bij overerving steeds langer is geworden en pas bij latere generaties in het risicogebied terecht is gekomen. Dit komt vaker voor en zo ontstaan er nieuwe families met de ziekte van Huntington. Mensen in deze situatie krijgen in korte tijd heel wat over zich heen. De familieleden kennen de ziekte niet, het is ineens gediagnosticeerd, en kinderen, zoals de zoon onderaan in *Figuur 16*, hebben ineens 50% kans op de ziekte van Huntington. Dit leidt tot veel onzekerheid en behoefte aan informatie.



Figuur 17. Een gezin met 4 kinderen. Eén van de zusjes heeft een verlengde repeat (R=49).

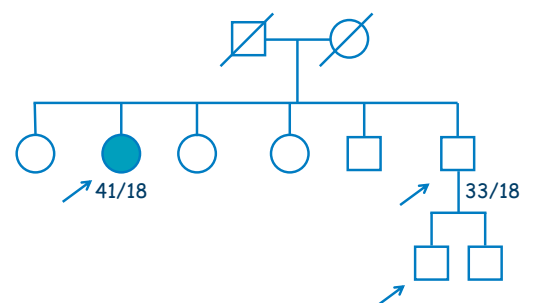


Figuur 18. Deze figuur maakt duidelijk dat de ziekte is ontstaan door het doorgeven van een verlengde repeat door de vader.

wordt ziek. Een van de andere zusjes heeft ook de verlengde CAG-repeat van de vader geërfd, maar met slechts een kleine toename van 36 naar 37 repeats. Dit is het gebied met de verminderde penetrantie. Deze vrouw kan op latere leeftijd ziek worden. Wanneer zij deze verlengde repeat doorgeeft, dan verwacht je dat zij die vrij stabiel doorgeeft. Wanneer zij echter zonen krijgt, dan ontstaat bij overerving weer het risico dat de repeats (veel) langer worden.

Nog een vraag aan de zaal: Wie heeft nog meer kans op de ziekte?

De mevrouw in de familie uit *Figuur 19* (zie pijltje) heeft als enige de ziekte van Huntington met 41 en 18 repeats. Hier is het probleem dat beide ouders overleden zijn. Het kan zijn dat een van de ouders een verlengde repeat had en dat al haar broers en zussen nog de kans hebben op de ziekte van Huntington. Iedereen, die daar meer over wilde weten, mocht getest worden. Eén broer, waar ook een pijltje bij staat, wilde dat wel en had 33 en 18 repeats. Hij zal zelf niet ziek worden, maar kan een verlengde repeat doorgegeven hebben aan zijn twee zonen die wèl ziek kunnen worden. Wat kan aan de twee zonen verteld worden over hun kansen? Van hoeveel instabiliteit is er sprake?



Figuur 19. De ouders zijn overleden. Een van de zussen is aangedaan. Hoe zit het met de overige broers en zussen?

Een volgende vraag aan de zaal: Waar komt de ziekte vandaan?

Toelichting bij *Figuur 17*: De ouders zijn allebei gezond, de jongste in het gezin heeft de ziekte van Huntington en heeft 18 repeats overgeërfd van de ene ouder en 49 repeats van de andere ouder. Het kan natuurlijk dat de jongste zus van een andere vader is, en dat die de ziekte van Huntington had; met die mogelijkheid dient altijd rekening gehouden te worden. Wie zou getest moeten worden om erachter te komen waar de repeat van 49 vandaan komt? Bedenk wel dat DNA-onderzoek duur is, circa € 800 per test en dat er soms keuzes gemaakt moeten worden. De antwoorden vanuit de zaal zijn heel verschillend, variërend van 'beide ouders', 'eerst de vader', 'eerst de moeder' tot 'eerst de zussen'.

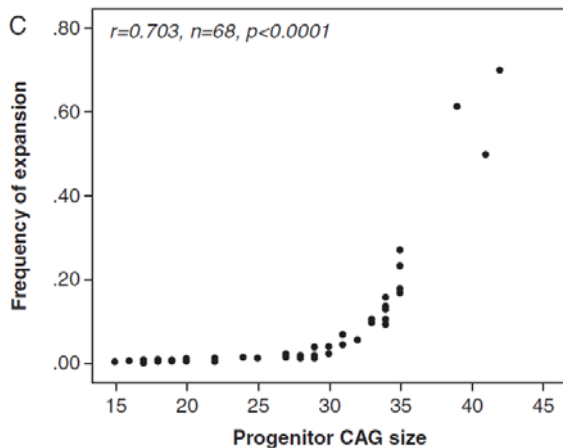
De zussen worden gekozen omdat zij degenen zijn die de ziekte kunnen overdragen. Zij hebben er belang bij. Sommigen kiezen voor 'beide ouders' omdat je daarmee zou kunnen verklaren hoe de ziekte in de familie is ontstaan. Als er maar één ouder getest zou kunnen worden, dan kan het beste gekozen worden voor de vader, omdat een grotere verlenging van een instabiele repeat vaker via de man gaat (anticipatie).

Figuur 18 geeft het antwoord. Alle familieleden hebben zich uiteindelijk laten testen.

De 36 repeats van vader duiden op een HD-allel met verminderde penetrantie. Door een toename van het aantal CAG-repeats van 36 naar 49 heeft dit bij een van de zusjes geleid tot een HD-allel met volledige penetrantie: dit zusje

Onderzoek naar instabiliteit van de CAG-repeat in spermacellen

Om bovenstaande reden heeft dr. Bijlsma samen met onderzoekers uit Canada onderzoek verricht naar de instabiliteit van de CAG-repeat in spermacellen (Figuur 20). Mannen met een intermediaire repeat (27-35 repeats) zijn gevraagd of ze mee wilden doen aan het onderzoek. Ze dienden daartoe zaadcellen af te staan. Per keer zijn er wel 1.000 tot 2.000 zaadcellen onderzocht, dus het is alsof je 1.000 tot 2.000 kinderen bekijkt. Er was sprake van 30 spermadonoren en 18.198 onderzochte spermacellen. Veel van de donoren kwamen uit Nederland (Semaka et al., J. Med. Genet. 50: 696-703, 2013).



Figuur 20. De lengte van de CAG-repeat in spermacellen als functie van de lengte van de CAG-repeat van de vader.

Wat gebeurt er met die repeats? Wanneer worden ze langer? Tot halverwege de 30 repeats gebeurt er weinig, maar vanaf de 34-35 repeats kan de lengte toenemen (zie Figuur 20). De instabiliteit loopt op van 5% tot 37%, maar niet alles is verlenging, er kan ook sprake zijn van verkorting: bij een repeat van 35 wordt 25% langer, 12% wordt korter. Wat is echter de kans dat je boven een repeat van 35, de bovengrens van de intermediaire repeat, uitkomt? Dat is voor de groep met een repeat tot 33 heel klein, maar daarna springt het percentage ineens omhoog met een aanzienlijke kans op Huntington bij de volgende generatie. Dit onderzoek heeft heel veel geholpen om de man met een repeat van 33 uit Figuur 19, voor te lichten over de kans op een verlengde repeat voor zijn twee zonen.

Uitdagingen Huntington diagnostiek

Voor welke uitdagingen staan wij in ons dagelijks werk? Een van de uitdagingen is dat de grenzen tussen de verschillende gebieden erg scherp liggen.

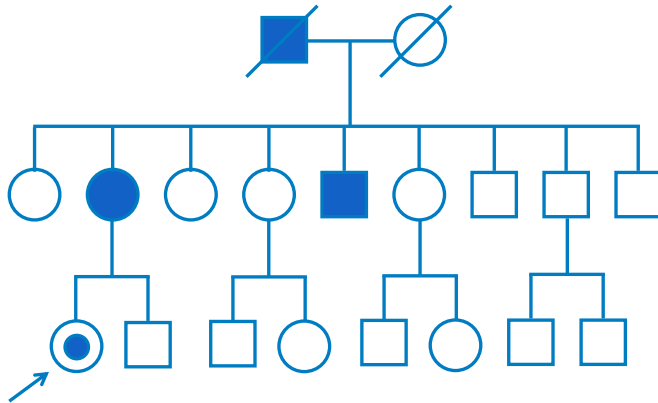
De overgangen vinden plaats tussen de 35 en 36 repeats en tussen de 39 en 40 repeats. De verschillende gebieden sluiten dus direct op elkaar aan. Dat is voor een laboratorium best wel lastig. Hoe kan je precies bepalen of het om 39 of om 40 repeats gaat? Daar heeft het laboratorium van het LUMC veel ervaring mee. De uitslagen worden internationaal vergeleken en daar scoort het LUMC altijd heel goed op.

repeats	gevolg patiënt	gevolg kinderen
<26	geen Huntington	risico niet verhoogd
27-35	geen Huntington	risico iets verhoogd, <10%
36-39	Huntington, gereduceerde penetrantie	risico verhoogd
>39	Huntington	risico verhoogd, 50%

Figuur 21. De scherpe grenzen tussen de 4 gebieden.

4. Mogelijkheden om de erfelijke aanleg niet door te geven

De prenatale vlokkentest



Figuur 22. De stamboom van een HD-familie waarbij dochter Marion drager is, maar geen kinderen met de ziekte van Huntington op de wereld wil zetten.

Dochter Marion is mutatie drager, maar wil geen kinderen met de ziekte van Huntington op de wereld zetten. Er zijn voor haar twee opties: ze kan kiezen voor embryoselectie (zie de volgende paragraaf) maar ze kan ook spontaan zwanger worden en in 11^e week van de zwangerschap een vlokkentest laten doen. Bij een slechte uitslag wordt er wel van je verwacht dat je de zwangerschap afbreekt. Anders heeft het kindje later geen keuze meer om het wel of niet te willen weten.

Embryoselectie (PGT)

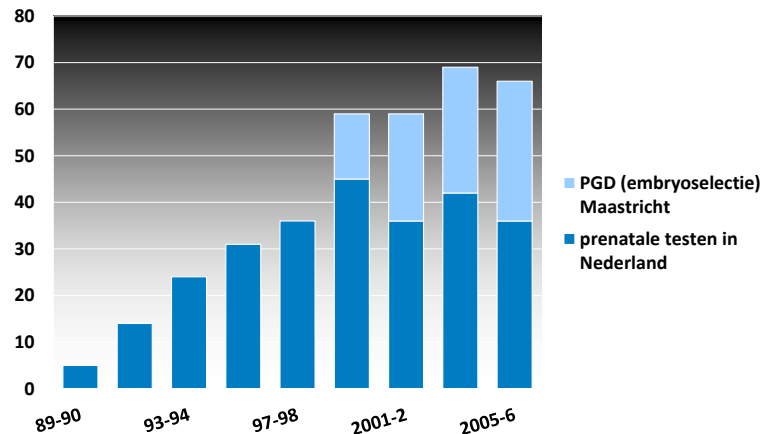
Zoals boven aangegeven is er een tweede optie, namelijk *embryoselectie*, ook wel *Preimplantatie Genetische Test (PGT)* geheten. De mogelijkheid van embryoselectie bestaat al meer dan dertig jaar.

De embryo's worden via IVF (in-vitrofertilisatie) gemaakt. De bevruchting van de eicel vindt dan buiten het lichaam plaats in een zogeheten Petrischaaltje. Wanneer de embryo's acht cellen groot zijn, worden ze onderzocht op aanwezigheid van het foute Huntington-gen. Alleen embryo's, die dit foute gen niet hebben, worden terug in de baarmoeder geplaatst.

Embryoselectie (behandelcentrum MUMC+) is in de laatste jaren heel sterk toegenomen. Aan het LUMC vindt ongeveer eenmaal in de twee weken een prenatale vlokkentest voor Huntington plaats.

Het PGT-traject

Het is niet een heel gemakkelijk traject. Het is ook niet een traject dat altijd 100% succesvol is. De zogeheten 'take-home-babyrate', dat zijn de paren die het lukt om met deze methode een kind te krijgen, is 60%. Voor een aantal mensen is dit dé uitkomst wanneer zij het heel moeilijk vinden om een zwangerschap af te breken. Wanneer één van de partners mutatie drager is en zij willen samen graag via embryoselectie een kindje krijgen, dan worden ze doorverwezen naar Maastricht (MUMC+), want daar gebeurt het onderzoek. De voorbereiding van de IVF-procedure gebeurt ook in Amsterdam, Utrecht en Groningen.



Figuur 23. De prenatale diagnostiek (vlokkentest) versus de Preimplantatie Genetische Diagnostiek (PGD of tegenwoordig PGT geheten; de T staat dan voor 'Test').

Soms doorlopen koppels de hele procedure in Maastricht, maar dan lukt het toch niet om zwanger te worden. Dan komen ze later soms toch nog terug bij de klinisch geneticus voor een vlokkentest. Sommige mensen kiezen, na vele mislukte pogingen en vanwege een hele sterke kinderwens, er uiteindelijk toch voor om het gewoon te laten gebeuren.

Embryoselectie wordt gedaan vanaf een risicopercentage van 10%. Je moet dus wel tenminste 35 repeats hebben. Daaronder is het risico te laag om je bloot te stellen aan het invasieve onderzoek van embryoselectie. De methode is kostbaar, arbeidsintensief en heeft emotioneel heel veel impact.

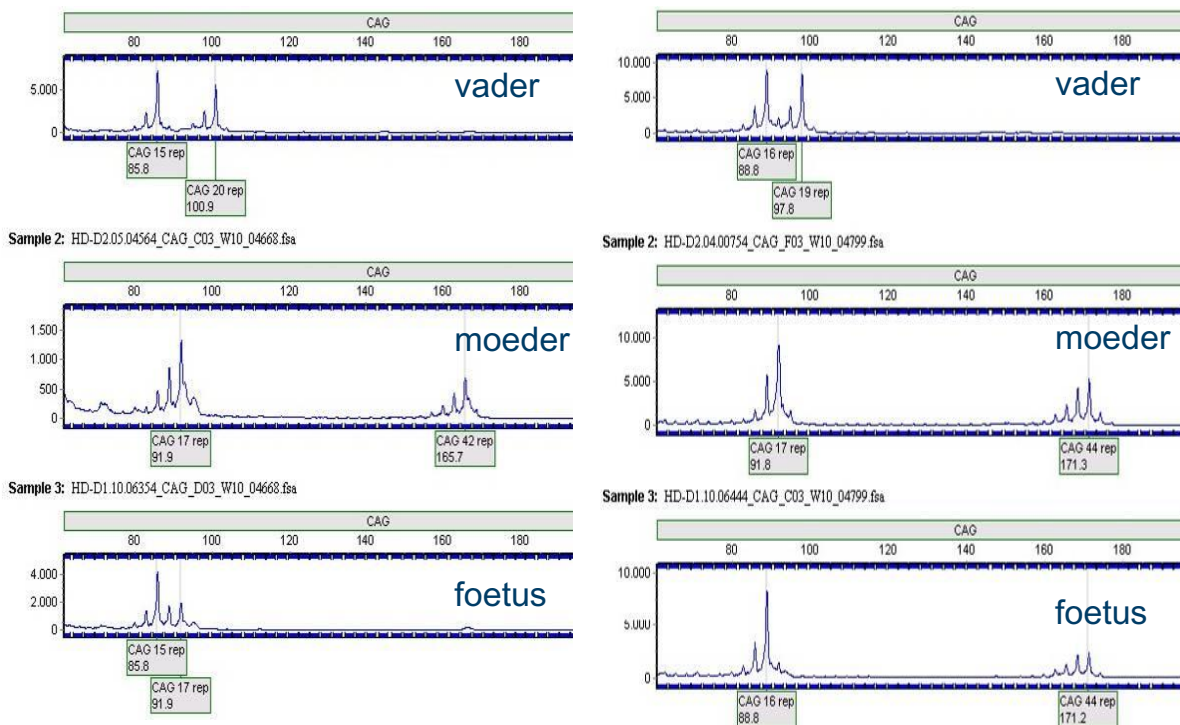
De aanvragen voor onderzoek in de zwangerschap

De aanvragen gaan vaak om mensen die weten dat er een risico is van 50% dat hun kindje Huntington krijgt. Echter, er zijn ook mensen die het zelf niet willen weten, maar ook niet het risico willen lopen dat ze de ziekte doorgeven aan hun kindje. Ook deze mensen kunnen worden geholpen. Ook mensen met een intermediaire repeat kunnen bij de klinisch geneticus terecht, maar het risico moet wel behoorlijk groot zijn wil het opwegen tegen het risico van de vlokkentest. Prenatale testen worden overal in Nederland hetzelfde gedaan, omdat iedereen het materiaal doorstuurt naar het LUMC. Leiden is van oudsher het DNA-centrum voor Huntington.

Wie worden er getest bij een (prenatale) vlokkentest?

Bij een vlokkentest heeft men altijd DNA van de vader en de moeder nodig. Men wil er namelijk zeker van zijn dat men naar het DNA van het kind zit te kijken. De placenta van de moeder bestaat namelijk uit een moederlijk deel en uit een kinderlijk deel. Het zal je toch niet gebeuren dat je per ongeluk een hapje neemt uit het moederlijk deel terwijl de moeder juist degene is die aangedaan is. De zwangerschap wordt vervolgens, door die vergissing, afgebroken terwijl de foetus mogelijk wel gezond is. *Figuur 24* toont een goede uitslag (linkerkant) en een slechte uitslag (rechterkant) van de vlokkentest.

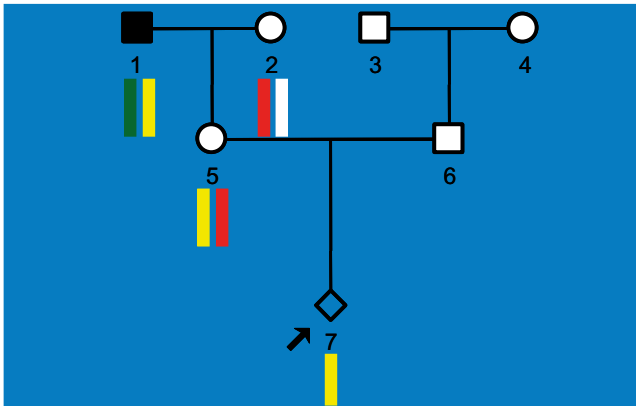
Soms kan je bij de foetus een klein beetje van de moederkoek van het moederlijk deel er tussendoor zien. Dat maakt de analyse soms lastig.



Figuur 24. Een goede uitslag (linkerkant figuur) en een slechte uitslag (rechterkant figuur) van een vlokkentest.

Prenatale exclusietest wanneer de ouders geen presymptomatisch onderzoek willen laten doen

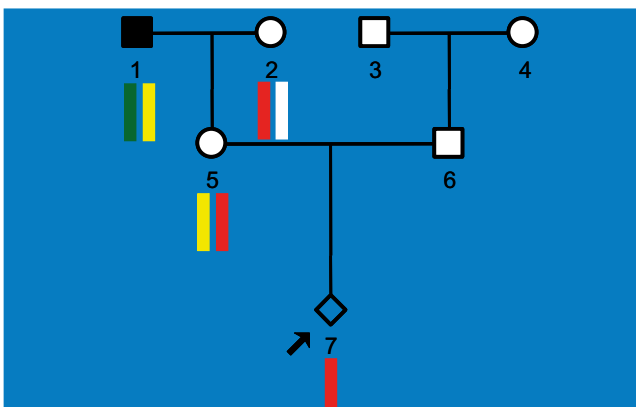
De prenatale exclusietest wordt uitgevoerd wanneer een van de aanstaande ouders 50% kans op de ziekte van Huntington heeft, maar geen presymptomatisch onderzoek wil laten doen. Echter, de ouders willen hun kind deze ziekte niet aandoen. Dit is een methode waarbij de ouders niet geïnformeerd worden over een mogelijke aanleg, maar waarbij het wél zeker is dat het kindje de aanleg voor de ziekte niet heeft.



Figuur 25. Prenatale exclusietest met een slechte uitslag.

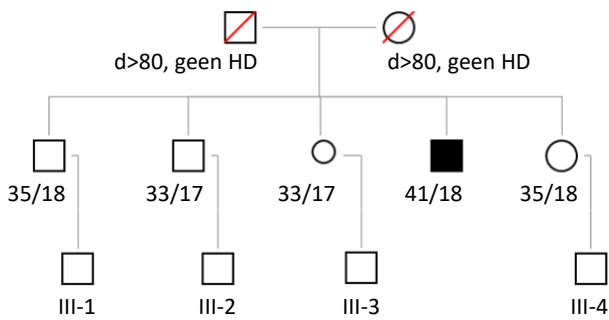
De test gebeurt op een manier die specifiek is voor de ziekte van Huntington. Er is dan ook DNA van de grootouders nodig (nr. 1 en nr. 2 in *Figuur 25*). Je moet hun chromosomen van elkaar kunnen onderscheiden. Hiervoor worden markers in de buurt van het Huntington-gen gebruikt. De lengte van de repeat wordt niet bepaald. *Figuur 25* laat zien dat de dochter (nr. 5) het gele chromosoom van haar vader heeft geërfd en het rode chromosoom van haar moeder. De foetus blijkt het gele chromosoom van de aangedane grootvader geërfd te hebben. Dit is een slechte uitslag omdat de foetus daardoor net zoveel kans heeft om gezond of om aangedaan te zijn als dochter 5. Bij een vlokkentest wordt de zwangerschap op basis van deze uitslag afgebroken;

in geval van embryoselectie wordt het embryo niet teruggeplaatst. Of het gele chromosoom de aanleg voor de ziekte van Huntington al dan niet heeft, weet je pas later wanneer duidelijk wordt of je wel of niet ziek wordt. Als dochter nr. 5 niet ziek wordt omdat de aanleg voor de ziekte van Huntington niet op het gele maar op het groene chromosoom ligt, dan wordt achteraf duidelijk dat de zwangerschap van een niet-aangedaan kind is afgebroken. Dat is helaas de prijs die je voor het eerdere niet-weten betaalt.



Figuur 26. Prenatale exclusietest met een goede uitslag.

In *Figuur 26* zien we een voorbeeld van een goede uitslag. De dochter (nr. 5) heeft opnieuw het gele chromosoom van haar vader geërfd en het rode chromosoom van haar moeder. Echter, het kindje erft het rode chromosoom dat alleen van haar gezonde grootmoeder afkomstig kan zijn. De zwangerschap wordt uitgedragen (vlokkentest) of het embryo teruggeplaatst (PGT).



Figuur 27. Welk kind in generatie III heeft de grootste kans om de ziekte van Huntington te krijgen?

De laatste vraag aan de aanwezigen

In *Figuur 27* zien we de stamboom van een nieuwe familie met drie broers en twee zussen. Welk kind in generatie III heeft de grootste kans om de ziekte van Huntington te krijgen?

Het goede antwoord is kind III-1 omdat de repeat van de vader komt en het hoogste in aantal is.

Dr. Bijlsma merkt nog op dat instabiele repeats voorspellingen heel lastig maken. Nieuwe families en intermediaire repeats vormen op dit moment de grootste uitdagingen. Bij nieuwe families gaat het onder andere over het informeren van de families, het omgaan met deze ziekte binnen de familie en het uitzoeken hoe de ziekte in de familie gekomen is.



Vereniging van Huntington
Postbus 91
4000 AB Tiel

info@huntington.nl

www.huntington.nl



Vereniging van Huntington