

2. Erfelijkheid en de ziekte van Huntington

Erfelijkheid

Erfelijk materiaal in de 46 chromosomen

De mens heeft in de kern van elke lichaamscel 46 chromosomen: het gaat om 22 paar lichaamsbepalende chromosomen of autosomen en één paar geslachtschromosomen (XX bij de vrouw en XY bij de man). Zij bevatten het erfelijk materiaal, het DNA.

Chromosomen zijn draadvormige structuren, die zich net voor de celdeling op een bepaalde manier samentrekken. Zoals blijkt uit figuur 4 zijn ze dan zichtbaar onder de microscoop en kunnen geanalyseerd worden. Daarna worden de chromosomen automatisch of semi-automatisch met de computer gerangschikt volgens een afgesproken systeem. Dit laat toe afwijkingen in aantal of in structuur van de chromosomen vast te stellen. Figuur 5 toont de 'chromosomenkaart' van een mannelijke persoon.



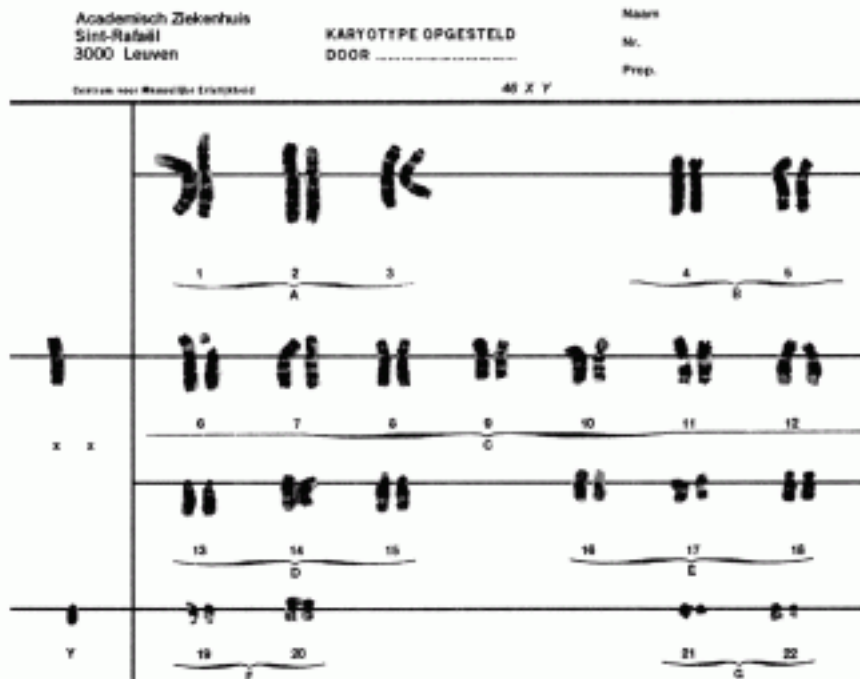
*Figuur 4:
de 46 chromosomen van de mens
zoals ze op het moment van de
celdeling zichtbaar zijn onder de
microscoop en gefotografeerd
kunnen worden.*

Doorgeven van de erfelijke informatie

Vermits een individu bij de bevruchting ontstaat door de samensmelting van een eicel en een zaadcel, is de ene helft van het erfelijke materiaal afkomstig van de moeder en de andere helft van de vader. Van elk van onze 23 chromosomenparen is één chromosoom afkomstig van onze moeder en één van onze vader.

Vorming van nieuwe cellen

Om te groeien of om cellen die afsterven te vervangen, dient het lichaam voortdurend nieuwe cellen aan te maken. Deze nieuwe aanmaak gebeurt door celdeling. Om alle erfelijke informatie aan de dochtercellen te kunnen doorgeven, ontdubbelen alle 46 chromosomen zich. Naar elke dochtercel gaat één exemplaar, zodat beide dochtercellen identiek dezelfde 46 chromosomen bevatten als de moedercel. In figuur 6 illustreren we dit voor twee van de 23 chromosomenparen. We zien hoe de chromosomen zich ontdubbelen (B) en zich rangschikken op de middenas (C). Vervolgens gaan de chromosomen zich overlangs splitsen (D) en naar elke

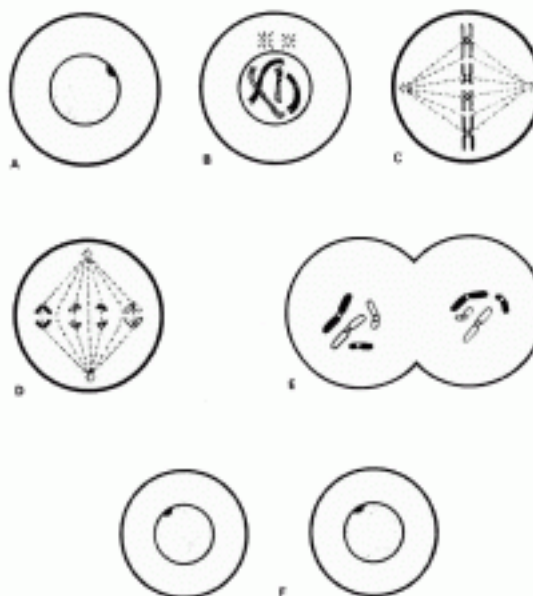


Figuur 5: De chromosomen worden uit de foto geknipt en volgens een afgesproken systeem met eigen nummering gerangschikt. Zo bekomt men de chromosomenkaart van een welbepaald persoon. Aantal en structuur van de chromosomen kunnen nu beoordeeld worden

dochtercel gaat één exemplaar. De cel splitst zich in twee en elke chromosomenarm maakt zijn spiegelbeeld weer aan, maar dit is niet zichtbaar onder de microscoop (F).

Vorming van voortplantingscellen

Bij de vorming van voortplantingscellen (eicellen bij de vrouw, zaadcellen bij de man) wordt de gewone celdeling echter voorafgegaan door een speciale rijpsdeling of reductiedeling, waarbij het aantal chromosomen gehalveerd wordt. De cel splitst zich in twee dochtercellen met elk 23 chromosomen (telkens één chromosoom van ieder paar). Wanneer bij de bevruchting een eicel en een zaadcel, elk met slechts 23 chromosomen, samensmelten, zal de vrucht opnieuw 46 chromosomen bevatten, zodat er een normaal menselijk individu kan uit groeien.



Figuur 6: Verloop van een gewone celdeling, geïllustreerd met twee chromosomenparen (uit: J. C. Pronk e.a., Medische genetica, Utrecht, Bunge, 1984)

Alle erfelijke kenmerken liggen vast in het DNA

Het materiaal waaruit chromosomen zijn opgebouwd, wordt DNA genoemd. DNA is samengesteld uit vier bouwstenen (nucleotiden). Ze worden adenine, guanine, cytosine en thymine genoemd of afgekort A, G, C en T. Ze worden miljoenen keren na elkaar in een wel bepaalde volgorde herhaald. Enkel met deze vier bouwstenen wordt het gehele DNA van al onze cellen opgebouwd. Alle erfelijke kenmerken zijn gecodeerd door welbepaalde delen van het DNA, met andere woorden door een bepaalde volgorde van de hoger vermelde bouwstenen. Een combinatie van drie nucleotiden vormt de code voor een aminozuur. Aminozuren zijn kleine chemische verbindingen, die gebruikt worden om, onder andere, eiwitten mee te bouwen. In ons lichaam zijn er een twintigtal. Een eiwit of proteïne is een grotere molecule (chemische verbinding) die gebruikt wordt om de verschillende functies van de cellen uit te voeren. In ons lichaam zijn er duizenden verschillende eiwitten.

Om het stuk DNA aan te duiden dat de code bevat voor een bepaald eiwit en dat uiteindelijk leidt tot een bepaald kenmerk, gebruiken we de term 'gen'. Dit gen bestaat uit een stuk DNA dat kan variëren in lengte (van 10 000 tot meer dan een miljoen bouwstenen) en in samenstelling. Het is de volgorde van de bouwstenen die bepaalt welke aminozuren gebruikt zullen worden om een bepaald eiwit aan te maken.

Samenvattend kunnen we dus stellen dat onze cellen kunnen functioneren dankzij eiwitten of proteïnes. Deze eiwitten zijn opgebouwd uit bouwstenen, aminozuren genoemd. De hoeveelheid, volgorde en aard van deze aminozuren, als het ware het plan van deze eiwitten, worden bepaald door een gen op een chromosoom. Dit is een stukje DNA, dat op zijn beurt bestaat uit een reeks van vier verschillende nucleotiden in een welbepaalde volgorde.

Voor het gen dat gelegen is op een welbepaalde plaats van een chromosoom, locus genaamd, krijgt ieder individu een exemplaar van zijn moeder en een exemplaar van zijn vader (een 'allele' afkomstig van elk van beide ouders).

Naast de normale variant voor het gen, bestaan er varianten die afwijkend zijn. Een dergelijke afwijking kan ontstaan door het toevoegen of het verliezen van bouwstenen, door de wijzigen van de volgorde of door het veranderen van de samenstelling van de bouwstenen. Hier spreken we dan van het mutante gen of het afwijkende gen. Eens zo een verandering in de DNA-samenstelling heeft plaatsgegrepen in de geslachtscellen, kan ze doorgegeven worden aan de nakomelingen van dit individu.

Erfelijke ziekten

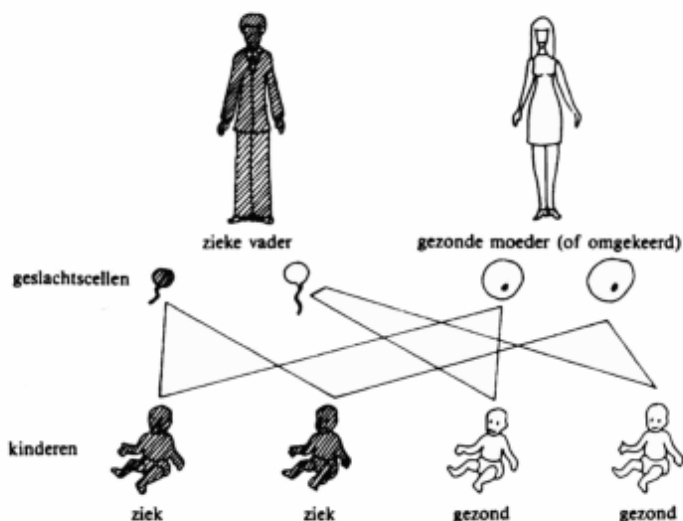
Sommige erfelijke kenmerken of ziekten worden bepaald door de werking van één enkel gen.

Autosomaal dominant

Men spreekt van een 'autosomaal dominante afwijking' wanneer de aandoening tot uiting komt als het afwijkende gen aanwezig is op één van de twee chromosomen van éénzelfde paar lichaamsbepalende chromosomen of autosomen. Zoals blijkt uit figuur 7 hebben alle nakomelingen van een persoon met een dominante afwijking één kans op twee om op hun beurt het afwijkende gen te hebben en dus ook de aandoening te krijgen.

Autosomaal recessief

Een 'autosomaal recessieve aandoening' zal zich slechts dan manifesteren als het afwijkende gen aanwezig is op beide chromosomen van het betreffende paar. Als slechts op één van de beide chromosomen het afwijkende gen aanwezig is, is men symptoomloos drager, met andere woorden, men is niet ziek maar men kan wel de ziekte doorgeven aan het nageslacht. Twee symptoomloze dragers hebben als ouders bij iedere



Figuur 7: Overerving bij autosomaal dominante ziekten (uit: A.C. Drogendijk e.a., Zorgen voor morgen, Nijkerk, Intro, s.d.)

zwangerschap één kans op vier om een kind te hebben dat op beide chromosomen het afwijkend gen heeft en dus aangetast zal zijn door de autosomaal recessief erfelijke aandoening.

Geslachtsgebonden afwijkingen

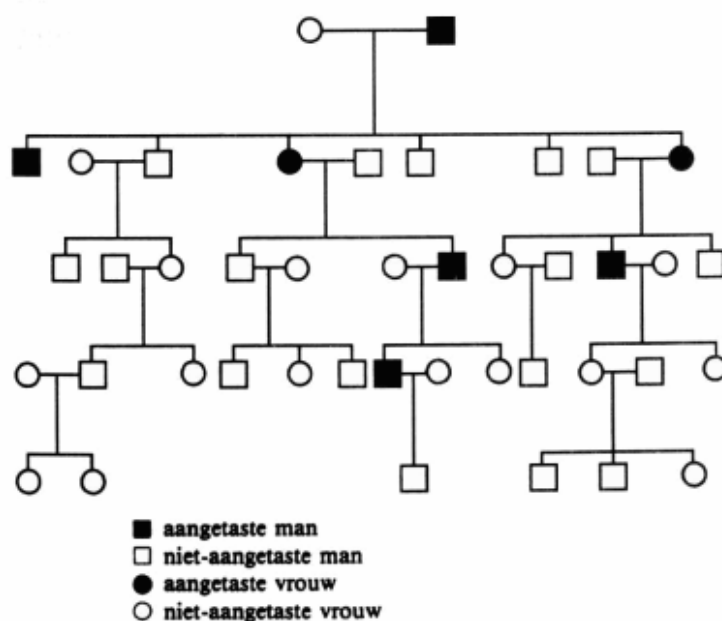
Tegenover autosomaal staat 'geslachtsgebonden', bijvoorbeeld X-gebonden. Bij een X-gebonden recessieve aandoening zal bij de jongens die het afwijkend gen dragen de ziekte zich steeds manifesteren vermits zij maar één X-chromosoom hebben. Vrouwelijke draagsters van het afwijkende gen zullen meestal de ziekte zelf niet hebben, maar hun zonen hebben één kans op twee om aangetast te zijn en hun dochters één kans op twee om op hun beurt draagster te zijn.

Ziekte van Huntington: een autosomaal dominante aandoening

Al geruime tijd is men er op basis van vele familiestudies van op de hoogte dat de ziekte van Huntington autosomaal dominant erfelijk is. Men ziet dan ook dat er in de families met de ziekte van Huntington in vorige generaties aangetaste personen waren en dat bovendien het al of niet aangetast zijn van deze familieleden past binnen een dominant overervingspatroon. Ter illustratie hiervan toont figuur 8 de stamboom van een fictieve familie waarin de ziekte voorkomt.

Uitzonderlijk komen geïsoleerde gevallen voor die het gevolg kunnen zijn van een nieuwe mutatie. Gezien het dominante overervingspatroon een belangrijke hulp voor de diagnose was, stelden voor 1993 dergelijke gevallen grote problemen. Sedert de ontdekking van het gen is dit geen obstakel meer.

Iedere ouder met het afwijkende gen heeft bij elke zwangerschap opnieuw één kans op twee om het afwijkende huntington-gen door te geven. Iedereen die een chromosoom met een afwijkend gen geërfd heeft, zal later ook de ziekte ontwikkelen en heeft op zijn beurt één kans op twee om dit afwijkend gen door te geven aan elk van zijn kinderen. Daaruit volgt dat een persoon met een zieke ouder één kans op twee of met andere woorden 50% kans heeft om het afwijkend gen te erven en later ook de ziekte te krijgen. Heeft die persoon inderdaad het afwijkende gen geërfd, dan bestaat er bij iedere zwangerschap één kans op twee om dit door te geven. Daarom hebben personen met een aangetaste grootouder en een ouder die geen symptomen heeft, maar die wel 50% risico heeft, één kans op vier of 25% kans om zelf het afwijkend gen te hebben en in de toekomst de ziekte te ontwikkelen.



Figuur 8: Illustratie van het dominante overervingspatroon van de ziekte van Huntington in een fictieve familie met vijf generaties.

Genetische oorzaak van de ziekte van Huntington

De ontdekking van de genetische oorzaak van de ziekte van Huntington was het resultaat van een internationale samenwerking tussen vier Amerikaanse en twee Britse onderzoeksgroepen (the Huntington's Disease Collaborative Research Group). In 1983 kon men de plaats of het gebied bepalen waarin het gen, dat verantwoordelijk is voor de ziekte van Huntington, moest liggen: het uiteinde van de korte arm (de 'p-arm') van chromosoom 4. In 1993 werd het gen zelf geïdentificeerd. Het gen codeert voor een proteïne, het huntingtine, waarvan nu, meer dan 15 jaar later, de rol opgehelderd geraakt.

Het genetische defect (of 'de mutatie') dat aan de basis ligt van de ziekte van Huntington bestaat uit een abnormaal aantal herhalingen van een specifiek DNA-fragment. Het gaat om een CAG-herhaling, waarbij C staat voor cytosine, A voor adenine en G voor guanine (zie verder). Bij patiënten die symptomen van de

ziekte hebben, wordt dit DNA-fragment meestal 40 keer of meer herhaald. Bij de juveniele vorm van de ziekte is het aantal CAG-herhalingen veel groter, vaak 60 of meer. Een aantal herhalingen tussen 36 en 39 komt soms ook voor bij patiënten met de ziekte, maar in deze gevallen begint de ziekte meestal op latere leeftijd en meestal gaat het om een minder ernstige vorm. Bij personen die niets met de ziekte te maken hebben, is het aantal CAG-herhalingen meestal kleiner dan 27, al kan dit aantal ook tussen 27 en 35 liggen.

Het aantal herhalingen en hun interpretatie is in de praktijk tamelijk complex. Bij het doorgeven van de huntington-mutatie naar de volgende generatie kan er immers een wijziging optreden in het aantal CAG-herhalingen: het aantal kan toenemen, maar kan ook dalen. Men spreekt daarom van de instabiliteit van het aantal CAG-herhalingen. Die instabiliteit verklaart een fenomeen dat men reeds lang vastgesteld had, namelijk dat in families waarin de vader is aangetast, de ziekte in de volgende generatie gemiddeld op jongere leeftijd begint. Het is namelijk zo dat er meer kans is op toename van het aantal CAG-herhalingen als de vader de mutatie doorgeeft. Dit is belangrijk in het kader van predictief testen (zie hoofdstuk 7).

In feite kan men bij predictief testen voor de ziekte van Huntington globaal vier situaties onderscheiden (Maat-Kievit et al., 2001):

- *Een aantal CAG-herhalingen minder dan 27* is nooit geassocieerd met symptomen van de ziekte. Bovendien is in dit geval geen instabiliteit vastgesteld bij het doorgeven van het gen naar de volgende generatie. Bij een predictief testresultaat binnen dit bereik zal men met andere woorden zelf nooit ziek worden en is er ook geen enkel risico op de ziekte voor de volgende generatie.
- In het geval van *een aantal herhalingen tussen 27 en 35* zullen ook geen symptomen van de ziekte voorkomen. Voor dit interval van 27-35 CAG-herhalingen gebruikt men in de literatuur de term 'intermediate' of 'normal mutable' of soms ook 'high normal'. In dit geval bestaat een heel klein risico op toename van het aantal CAG-herhalingen bij het doorgeven naar de volgende generatie. Het juiste risico hangt af van verschillende factoren, maar in een concreet geval kan men nooit vooraf weten of het aantal zal wijzigen bij het doorgeven en hoe groot de wijziging zal zijn. Er is meer kans op toename als de vader het doorgeeft.
- Als het *aantal herhalingen tussen 36 en 39* ligt is er wel een associatie met symptomen van de ziekte. Sommige personen met een aantal CAG-herhalingen in dit interval zullen ziek worden, maar bij hen heeft de ziekte meestal een latere beginleeftijd en/of gaat het meestal om een minder ernstige vorm van de ziekte. Sommige personen met een resultaat van een predictieve test in dit interval zullen echter nooit symptomen krijgen, hoe oud ze ook worden. Daarom spreekt men hier van een 'gereduceerde penetrantie'. Binnen het bereik van 36 tot 39 CAG-herhalingen neemt de kans dat de ziekte tot uiting komt toe met het aantal herhalingen. In deze situatie is er ook instabiliteit bij het doorgeven van de mutatie naar de volgende generatie en hierbij spelen verschillende factoren een rol. Er is meer kans op toename als de vader de mutatie doorgeeft. In een concreet geval kan men nooit vooraf weten of het aantal zal wijzigen bij het doorgeven en hoe groot de wijziging zal zijn.
- Als het *aantal CAG-herhalingen 40 of meer* bedraagt, is dit altijd geassocieerd met de ziekte: bij dit resultaat van de predictieve test zal men later in het leven zeker de ziekte krijgen. Er bestaat een negatieve correlatie tussen de beginleeftijd van de ziekte en het aantal CAG-herhalingen: hoe hoger het aantal herhalingen, hoe vroeger de ziekte GEMIDDELD begint. In individuele gevallen is echter geen precieze voorspelling van de beginleeftijd mogelijk. Bij personen met eenzelfde aantal herhalingen kunnen er dus belangrijk verschillen zijn in de leeftijd waarop ze ziek worden. Er is instabiliteit bij het doorgeven van de mutatie naar de volgende generatie. Als de vader de mutatie doorgeeft, is er een hogere kans op toename van het aantal herhalingen.

In de praktijk van predictief testen voor de ziekte van Huntington heeft men meestal te maken met een aantal CAG-herhalingen van 40 of meer (de persoon zal de ziekte krijgen) of beneden de 27 (de persoon zal de ziekte niet krijgen). Het is belangrijk gedurende de pre-test-counseling voldoende informatie te geven over de mogelijke uitslagen van een predictieve test en hun implicaties voor de geteste persoon zelf zowel als voor zijn nakomelingen. In dit verband is het ook nodig erop te wijzen dat de huidige kennis niet toelaat in een individueel geval te voorspellen of het aantal herhalingen zal wijzigen en in welke mate.