

Ziekte van Huntington

Waarom Huntington-patiënten afvallen en slecht slapen

Vermagering en slaapklasten behoren tot de minder bekende symptomen van de ziekte van Huntington. Dit is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door te veel CAG-herhalingen (*repeats*) in het *huntingtine* gen. Promovendus A. Aziz ontdekte onder meer een direct verband tussen het aantal CAG-repeats en gewichtsverlies.

MICHEL TENT, WETENSCHAPSJOURNALIST

De ziekte van Huntington wordt gekenmerkt door motorische, cognitieve en psychiatrische stoornissen, veroorzaakt door degeneratie van neuronen in met name de basale ganglia. Ook zijn er symptomen die hier niet direct door kunnen worden verklaard: ongewenst gewichtsverlies en stoornissen van de slaap en het autonome zenuwstelsel. ‘Deze niet-motorische symptomen kunnen de kwaliteit van leven aanzienlijk verminderen’, verklaart Ahmad Aziz de keuze voor zijn onderzoeksterrein. In Leiden werd hier, onder leiding van professor Raymund Roos, al langer onderzoek naar verricht.

Slaapklasten

De premisse van Aziz was dat zowel hypothalamische disfunctie op zich, alsmede secundaire (neuro)endocriene en metabole veranderingen aan de basis staan van niet-motorische symptomen van de ziekte van Huntington. Een logische gedachte, aangezien de hypothalamus onder meer betrokken is bij de regulatie van het circadiane ritme en de slaap, het endocriene systeem, en de stofwisseling in het lichaam. Uit post-mortemonderzoek bleek dat aggregaten van het mutante huntingtine eiwit in bijna alle hypothalamische kernen voorkwamen. Bovendien bleek het totale aantal hypocretine-1 immunoreactieve neuronen in de hypothalamus met zo’n 30 procent verminderd te zijn. Deze cellen spelen een belangrijke rol bij het reguleren van het lichaamsgewicht en het slaappatroon. Aziz: ‘De afname die we gevonden hebben zou kunnen bijdragen aan slaapklasten en gewichtsverlies, maar anderzijds is 30 procent relatief weinig. Waarschijnlijk speelt ook degeneratie van andere neuronale populaties in de hypothalamus een rol.’

De belangrijkste voorspeller van slaapproblemen bij Huntington-patiënten bleek depressie te zijn. Bij veel patiënten was de slaapphase bovendien vooruit geschoven: ze slapen laat in en werden laat wakker. Hoe verder de slaapphase was verschoven, hoe groter de depressieve en cognitieve klachten. Aziz ontdekte dat deze verschuiving samenhangt met een verlate stijging van de diurnale melatonineconcentratie. Hij wijst in dit verband op slaapproble-

men bij Alzheimerpatiënten. ‘Zij hebben vaak ook een afwijkend slaap-waakritme. Lichttherapie en toediening van melatonine kunnen de biologische klok bij hen weer in het gareel brengen. Mogelijk is een soortgelijke benadering ook bij Huntington-patiënten nuttig.’

Vermagering

De oorzaak van de ziekte van Huntington is een mutatie in het *huntingtine* gen. Normaal gesproken heeft iemand 35 of minder herhalingen (*repeats*) van de DNA-sequentie C-A-G in dit gen. Wie meer dan 35 repeats heeft, krijgt de ziekte van Huntington. Aziz: ‘We hebben ontdekt dat de snelheid van het gewichtsverlies bij Huntington-patiënten direct samenhangt met het aantal CAG-repeats, waarbij een groter aantal CAG-repeats de kans op ongewenst gewichtsverlies verhoogt.’

Een hoogtepunt van zijn onderzoek noemt Aziz een ontdekking die noopt tot herziening van ons begrip van de pathogenese van de ziekte, namelijk dat ook het niet-gemuteerde *huntingtine* allel het fenotype van de ziekte kan beïnvloeden. ‘Aangenomen werd dat alleen het aantal CAG-repeats in het mutante allel het fenotype beïnvloedde. Er blijkt echter sprake van een interactie tussen het normale en het mutante allel. Deze interactie beïnvloedt zowel de aanvangsleeftijd van de ziekte als de ernst en progressiesnelheid van de motorische, cognitieve en functionele symptomen.’

In hoeverre hebben deze genetische inzichten praktische klinische consequenties? Volgens Aziz moet bij toekomstige trials gestandaardiseerd worden voor het aantal CAG-repeats in beide *huntingtine* allelen: de normale en de gemuteerde. Het aantal repeats beïnvloedt immers mede de uitkomsten. ‘En omdat patiënten met meer CAG-repeats in het mutante allel minder wegen en sneller afvallen, moet bij hen het gewicht nog beter worden gemonitord.’ ●

Ahmad Aziz is op 31 maart aan de Universiteit Leiden bij de professoren Roos en Pijl cum laude gepromoveerd op zijn proefschrift *Huntington's disease: hypothalamic, endocrine and metabolic aspects*. Aziz is geboren in Afghanistan en woont sinds zijn twaalfde jaar in Nederland. Momenteel is hij bezig met z'n co-schappen en volgend jaar begint hij met de opleiding tot neuroloog.



Ahmad Aziz

FOTOGRAFIE: AZIZ