Forskningsnyheder om Huntingtons Sygdom På hverdagssprog Skrevet af forskere. Til det globale HS-fællesskab

Hvor langt er for langt? Gentænkning af Huntingtons Sygdoms "gråzone"

Forårsager intermediære CAG-antal ved Huntingtons Sygdom ændringer i hjernen?

Redigeret af Dr Ed Wild den 28. oktober 2013
Skrevet af Dr Peter McColgan; Oversat af Cecilie Bornakke
Oprindelig offentliggjort 19. august 2013

Den genetiske test for Huntingtons Sygdom indebærer at man tæller hvor mange CAG'er der er ved begyndelsen af HS-genet. Nogle resultater er det man kalder "intermediære" eller i en "gråzone" - de er højere end normalt, men mindre end det antal, der medfører HS. Ved nøje at studere personer med CAG-antal i det intermediære område, har PHAROS-studiet fundet, at de udviser små forskelle i humør og adfærd. Disse resultater betyder ikke, at intermediære CAG-antal forårsager HS, men de tyder på, at det kan have en effekt på hjernen, hvilket skal undersøges nærmere.

CAG-gentagelser og gråzonen

Vores gener er lavet af DNA, som igen består af fire kemiske byggesten, som vi omtaler som A, C, G og T. Det står for adenin, cytosin, guanin og thymin. Disse kemikalier udgør "bogstaverne" i vores genetiske kode, der bruges som instruktioner til at lave proteiner - de molekylære maskiner, som laver alle de vigtige ting i vores celler.

Det gen, der forårsager Huntingtons Sygdom hedder **huntingtin-genet**. Det har et interessant område i starten af genet, der består af bogstaverne C-A-G gentaget adskillige gange. Huntingtons Sygdom optræder hos folk, der har for mange af disse **CAG-gentagelser** i genet.

De fleste huntingtin-gener har mellem 10 og 26 CAG-gentagelser, og dette interval medfører aldrig Huntingtons Sygdom. Men folk med 40 eller flere gentagelser i huntingtin-genet vil udvikle Huntingtons Sygdom på et tidspunkt i deres liv.

Kort, medium eller lang? HS-gentest-resultater i det "intermediære" interval eller området med "reduceret penetrans" kan være forvirrende

I midten - nogle gange kalder vi det **gråzonen** - bliver tingene en smule mere komplicerede. Personer med 36-39 CAG-gentagelser vil **måske** få Huntingtons Sygdom eller måske ikke - det er umuligt at vide med sikkerhed. Hvis de gør, starter deres symptomer typisk senere i livet. 36-39 CAG-gentagelser siges at have "reducerede penetrans".

Det intermediære interval af CAG-gentagelser

Det efterlader et hul mellem 27 og 35 CAG-gentagelser som man kan beskæftige sig med. Det kaldes det "intermediære" interval, og det er hvad denne artikel handler om. Noget i retning af 1% af den almindelige befolkning har et huntingtin-gen i dette mellemliggende interval.

Ifølge vores nuværende opfattelse, kan CAG-gentagelser i det intermediære interval **ikke** forårsage Huntingtons Sygdom eller nogen af symptomerne.

Vent et øjeblik! Hvis det intermediære interval ikke forårsager HS, hvordan adskiller det sig så overhovedet fra det normale område? Forskellen er, hvad der kan ske, når gener med den intermediære længde overføres fra forælder til barn. Når dette sker, er der en forøget risiko for, at et gen med intermediær længde vil forlænges til et CAG-antal, der kan medføre HS. Risikoen for at dette sker er dog meget lav, og i de fleste tilfælde får mennesker med gener i det "intermediære område" **ikke** børn med sygdomsfremkaldende gener.

Men selv hvis det sker, vil personen med et intermediært CAG-antal aldrig få HS selv.

Lad os opsummere

Så… 26 eller færre CAG-gentagelser er normalt, mens 40 eller flere forårsager HS. 36-39 CAG-gentagelser forårsager måske HS senere i livet. Og det intermediære interval mellem 27 og 35, forårsager ikke HS, men indebærer en lille risiko for at overføre et længere, muligvis skadeligt huntingtin-gen til børnene.

Det er i hvert fald vores **nuværende** forståelse af situationen.

En lidt ekstrem måde at stille det op på, ville være at sige, at: “folk med intermediære CAG-gentagelseslængder ikke har nogen hjernemæssige forskelle fra folk med normal længde HS-gener”.

Men forskere er en nysgerrig flok, og har naturligvis spekuleret over, hvorvidt den simple fremstilling **virkelig** er sand. Når alt kommer til alt, hvis meget af noget er skidt, er det så ikke muligt, at en lille smule er lidt skidt?

» Repræsenterer disse små ændringer et meget tidligt stadie af Huntingtons Sygdom? Det er en meget dristig påstand og kan hverken bevises eller afvises på nuværende tidspunkt. «

PHAROS-Studiet

PHAROS står for “Prospective Huntington’s at Risk Observational Study”. Det involerer 43 medicinske centre over hele Amerika og inkluderer 1001 personer.

Personerne i studiet har en forælder, bror eller søster med Huntingtons Sygdom, men havde **ikke** selv fået en genetisk HS-test inden de deltog i undersøgelsen. PHAROS testede alle deltagerne, men testresultaterne

blev ikke afsløret for dem eller undersøgelsens personale - resultaterne blev holdt hemmelige og blev kun anvendt til forskningsformål. Selvfølgelig havde deltagerne givet deres samtykke til denne “blindede” test.

Alle PHAROS-deltagere blev undersøgt af en neurolog hver 9. måned i 4 år. Denne undersøgelse omfattede en række tests af bevægelse, evne til at tænke og adfærd, der alle kan blive påvirket ved Huntingtons Sygdom.

De fleste personer i PHAROS havde CAG-gentagelsestal, der var tydeligt normale (26 eller færre) eller forlængede (36 eller mere). Men halvtreds af deltagerne havde CAG-tal i det intermediære interval.

I en artikel, der netop er udgivet i tidskriftet “Neurology”, har PHAROS-forskerne rapporteret det de fandt hos disse halvtreds mennesker med intermediære gener.

Som forventet lignede den “intermediære” gruppe dem med “normale” CAG-gentagelsestal i målinger af bevægelse, evne til at tænke og hverdagsfunktioner. Det stemmer godt overens med den nuværende opfattelse, at intermediære CAG-gentagelser ikke forårsager HS-symptomer.

Små forskelle?

Imidlertid fandt PHAROS-holdet nogle uventede forskelle i nogle undersøgelser. Disse var “adfærdsmæssige” målinger, der stiller spørgsmål om ting som humør, motivation, irritabilitet, aggression og selvmordstanker. Det er områder af hjernefunktionen, der ofte er forstyrret ved Huntingtons Sygdom.

De adfærdsmæssige målinger i PHAROS afslørede, at mennesker med et intermediært antal CAG-gentagelser havde et lavere niveau af motivation og rapporterede flere selvmordstanker end de med normalt antal CAG-gentagelser. Andre aspekter af adfærden blev ikke ændret signifikant, og gennem en 4-årig periode var der ingen forværring af disse symptomer.

Disse forskelle blev fundet ved at sammenligne alle, der havde en intermediær CAG-længde med alle, der havde normale CAG-antal. Indenfor begge grupper var der stor variation.

I artiklen i tidskriftet “Neurology” foreslår PHAROS-forskerne, at disse små adfærdsændringer måske kan betyde, at hjernen hos mennesker med intermediære CAG-antal har nogle træk til fælles med hjernen hos mennesker med et rigtigt forlænget huntingtin-gen. De åbner mulighed for, at de adfærdsmæssige forskelle måske endda repræsenterer meget tidlige symptomer på HS.

En tabel, der opsummerer de forskellige mulige resultater af en HS-gentest. Denne artikel handler om mennesker med et “intermediært” CAG-antal mellem 27 og 35.

Hvad betyder det?

Fundet om at lav motivation og flere selvmordstanker er mere udbredt hos personer med et intermediært CAG-antal - selv når folk ikke kender deres testresultater - er bestemt interessant. Det antyder, at et gen, der er lidt længere end normalt kunne være årsag til små ændringer i hjernens funktion. Og hvis én af disse ændringer i hjernen medfører flere selvmordstanker, så har folk med HS-gener af intermediær længde måske brug for mere støtte end mennesker, hvis HS-testresultat er negativt.

Men udgør disse små ændringer en meget tidlig fase af Huntingtons Sygdom? Det er en meget dristig påstand, og **kan ikke bevises eller afvises på nuværende tidspunkt.**

Hvis intermediære CAG-gentagelser kan forårsage HS, ville vi forvente, at folk med CAG-antal i den høje ende af det intermediære interval ville udvise flere adfærdsproblemer, men det blev ikke set i PHAROS-studiet.

Andre mulige forklaringer

En anden ting man skal huske på er, at interessante resultater som dette nogle gange opstår ved en tilfældighed. Hvis du kaster en mønt ti gange, får du måske krone fem eller seks gange i træk, men det betyder ikke, at mønten er unormal. Det er det samme med videnskaben - jo flere forskellige målinger du foretager, jo større er sandsynligheden for at finde noget, der virker unormalt.

I PHAROS-undersøgelsen så forskerne på elleve forskellige aspekter af adfærd, samt mange tests af bevægelse, tænkning og funktion, men fandt kun "statistisk signifikante" forskelle i to adfærdsmæssige målinger hos personer med intermediære CAG-antal. Det er muligt, at disse to forskelle er opstået ved et rent tilfælde. Det er helt sikkert svært at forklare, hvorfor personer med et gen af intermediær længde kan have forøgede selvmordstanker, men **ikke** have et signifikant dårligere score for humør i forhold til mennesker med normal-længde gener.

Den sidste ting vi skal minde os selv om her er, at denne rapport behandler et lille antal mennesker med intermediære CAG-længder blandt en samlet stor gruppe. Det gør det muligt, at en eller to personer med alvorlige problemer kunne forvrænge resultaterne for hele gruppen, selv hvis deres problemer ikke var relaterede til at have en intermediær CAG-gentagelse.

Kan denne forskning hjælpe i praksis?

I øjeblikket får folk, der har en intermediær CAG-gentagelse at vide, at de ikke er i fare for at udvikle Huntingtons Sygdom, og modtager normalt ikke løbende lægelig hjælp. **Det er stadig vores opfattelse, at dette er korrekt**, men de nye resultater indikerer, at disse mennesker kan have en tendens til de små beskrevne adfærdsproblemer.

På baggrund af deres resultater, foreslår forskerne i dette studie, at mennesker med et intermediært antal CAG-gentagelser burde følges tættere og behandles, hvis disse symptomer udvikler sig. Det virker som

fornuftige råd. I mellemtiden vil igangværende forskning i det fulde spektrum af CAG-længder hjælpe os med at afgøre, om de her fremhævede problemer virkelig er forårsaget af det intermediære CAG-antal.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

CAG-gentagelse Den del af DNA'et ved begyndelsen af HS-genet, der indeholder den CAG-sekvens, der er gentaget mange gange, og som er abnorm lang hos personer, der vil udvikle HS

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2015. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net
Dannet 23. oktober 2015 — Downloaded fra http://da.hdbuzz.net/133