

Den genetiske 'gråzone' i Huntington's chorea: hvad betyder det alt sammen?



Intermediate alleler og reduceret penetrans - en forklaring af den genetiske 'gråzone' i Huntington's chorea

Skrevet af Dr Nayana Lahiri den 18. juli 2011

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindeligt offentliggjort 22. april 2011

På utallige opfordringer, en artikel med særligt fokus på de ofte forvirrende emner 'intermediate alleler' og 'reduceret penetrans' - den genetiske »gråzone«, der ofte dukker op i diskussioner omkring genetisk testning af Huntington's chorea.

At få foretaget en genetisk test for Huntington's chorea er stressende. Det eneste, man ønsker at høre, når man kommer for at få resultatet er om man vil få HD eller ej. De fleste mennesker får et klart svar på dette spørgsmål, men for en lille minoritet er svaret ikke helt så enkelt, fordi deres svar viser, at deres HD-gen falder indenfor det "grå" område, som 'reducerede penetrans alleler' eller 'intermediate alleler' udgør. Betydningen af disse resultater kan være forvirrende, men vi håber, at denne artikel vil hjælpe med at give noget klarhed over emnet.

Den basale genetik

Gener består af genetisk materiale kaldet DNA. DNA er koden for alt liv og består af en kombination af 4 'bogstaver' - A, C, G og T. Videnskabeligt set kaldes disse genetiske bogstaver for 'nukleotidbaser'.

HD-genet udgør koden for huntingtin-proteinet, og alle arver to kopier af genet - en fra hver forælder. Den genetiske mutation der forårsager HD, er en lang sekvens af gentagne C-A-G nukleotider i HD-genet.

Forskere elsker videnskabelig jargon, og bruger derfor nogle gange udtrykket 'allel' i stedet for gen, men dybest set betyder disse termer det samme.

Antallet af CAG-gentagelser i HD-genet bestemmer, hvorvidt en person vil udvikle HD i løbet af deres levetid. Alle har to kopier af HD-genet - en fra deres far og en fra deres mor. Ved en HD-test måles længden af CAG-sekvensen i begge HD-gener hos personen der testes, hvilket gøres ved hjælp af DNA fra en blodprøve.



Antallet af CAG-gentagelser i et HD-gen kan variere fra mindre end 10 til mere end 120. Det gennemsnitlige antal af CAG-gentagelser er omkring 17. HD er en 'dominant' sygdom, hvilket betyder, at en person kun behøver et højere antal CAG-gentagelser end normalt i ét af deres to HD-gener for at udvikle sygdommen.

To kendsgerninger ligger fast:

Hvis begge udgaver af en persons HD-gen indeholder **26 eller færre gentagelser**, vil vedkommende **ikke** udvikle HD, og **det vil personens børn heller ikke**.

og

Hvis en kopi af en persons HD-gen har **40 eller flere gentagelser**, så **vil** vedkommende udvikle HD i deres levetid, og hver af personens børn vil have 50% risiko for at arve det udvidede HD-gen.

En HD-gen med 40 eller flere CAG-gentagelser kaldes et gen med fuld penetrans. Det betyder, at personen helt vil sikkert udvikle HD i sit liv, så længe denne ikke dør tidligt af en anden årsag.

Den grå zone

Den kliniske betydning af resultaterne bliver mere kompliceret, når HD-genet har en CAG-sekvenslængde mellem 27 og 39 - dette beskrives ofte som "den grå zone".

Personer med et HD-gen, som indeholder mellem 36 og 39 gentagelser falder indenfor gruppen med 'reduceret penetrans'. Nogle mennesker i dette område vil udvikle symptomer på sygdommen, mens andre ikke vil.

Desværre er det umuligt at forudsige, hvilke af de personer som har et gen med nedsat penetrans der vil udvikle sygdommen. Hvis der opstår symptomer, har de tendens til at begynde senere i livet og er generelt mindre alvorlige.

Børn af forældre med et HD-gen med 'reduceret penetrans' har hver 50% risiko for at arve et gen med enten 'reduceret' eller 'fuld' penetrans.

'Intermediate alleler' har sekvenslængder på mellem 27 og 35 CAG'er. **Personer som har en intermediat allel vil ikke udvikle HD selv, men der er en risiko for at deres børn kan udvikle HD.**

Hvad med de næste generationer?

Antallet af CAG-gentagelser i et HD-gen kan være ustabil, når genet gives videre til næste generation. Det betyder, at antallet af CAG-gentagelser kan stige eller falde, når genet gives videre fra forælder til barn.

Vi ved ikke med sikkerhed, hvorfor HD-genet er ustabil, men vi tror det har noget at gøre med, hvor præcist DNA kopieres af celler. Hvis du blev bedt om at skrive 'CAG' 50 gange, vil du måske opdage, at du rent faktisk ender med at skrive et par ekstra 'CAG'er' ved et uheld, eller et

par for få. Maskineriet i celler, der kopierer DNA begår også fejl ved kopiering af lange stykker af repetitivt DNA.

Ændringer i antallet af gentagelser kaldes 'udvidelser', når flere CAG-gentagelser videregives til næste generation, og 'forkortninger', når færre CAG-gentagelser videregives.

Det ustabile HD-gen er problematisk, når man gerne vil forsøge at forudsige hvad der vil ske med den næste generation. Selvom personer med intermediate alleler (27 til 35 gentagelser) aldrig selv vil opleve HD-symptomer, kan **sekvenslængden deres børn arver være længere end deres egen**. Deres børn har risiko for at nedarve et gen med nedsat eller fuld penetrans.

På samme måde kan en person med et gen med nedsat penetrans (fra 36 til 39 gentagelser) videregive et gen med fuld penetrans til et barn, hvis genet udvider sig.

Nogle få faktorer kan påvirke, om der sker en udvidelse. Den første er længden af CAG-sekvensen hos forælderen.

Normale sekvenslængder på 26 CAG'er eller derunder er stabile, og ændrer sig ikke når de videregives. Men gener med fuld penetrans - dem med sekvenslængder på 40 eller mere - er mere tilbøjelige til at ekspandere i den næste generation.

HD Status	Predictive Test Result	CAG Repeat Length
Unaffected	Normal	10-26
	Intermediate	27-35
Affected	Reduced Penetrance	36-39
	Full Penetrance	40-Above

Tabel med opsummering af de forskellige mulige resultater af en HD-gentest.

Intermediate og reduceret penetrans-alleler er generelt mere stabile end gener med fuld penetrans, men kan stadig udvide sig, og dermed give ophav til længere sekvenslængder i den næste generation.

Andre faktorer, der påvirker CAG-ekspansion er køn og forældrenes alder. Fædre er meget mere tilbøjelige end mødre til at videregive et HD-gen med et udvidet antal af CAG-gentagelser. Men **børnenes køn betyder ikke noget**.

Ældre fædre er mere tilbøjelige end yngre fædre til at videregive en udvidet kopi. Det kan være, fordi nye sædceller produceres gennem hele livet i mænd, hvilket giver større risiko for fejl ved kopiering af DNA som manden bliver ældre.

I øjeblikket er det ikke muligt at estimere den præcise risiko for CAG-ekspansion for personer med intermediate eller reduceret penetrans-alleler. **Man mener dog at der kun er en lille risiko for at personer med intermediate eller reduceret penetrans-alleler vil videregive en udvidet allel til deres børn.**

Betydningen af familiens historie

Det er muligt at udvikle HD, selvom man ikke er bekendt med, at nogen af ens familiemedlemmer har sygdommen. Omkring 10% af alle med HD har ikke andre med HD i familien.

Det skyldes i nogle tilfælde, at en forælder eller bedsteforælder fejlagtigt blev diagnosticeret med en anden sygdom, som fx Parkinsons, når de i virkeligheden havde HD. Nu hvor vi har en pålidelig genetisk test, sker dette ikke så ofte, som det plejede.

I andre familier opstår HD for første gang, fordi en forælder der ville have udviklet HD døde af anden årsag, før de begyndte at vise symptomer, og allerede havde givet genet videre til deres børn.

En anden måde som HD kan opstå i en familie med ingen tidligere tilfælde af HD er, når en ny genetisk mutation opstår. Nye mutationer kommer fra intermediate alleler. De sker når en forælder med en intermediat allel (27-35 gentagelser) videregiver en udvidet allel, som er tilstrækkeligt lang til at udløse HD. Senere i livet vil den søn eller datter udvikle HD, men forælderen med den intermediate allel vil forblive symptomfri. Intermediate alleler opdages ofte i forældre, hvis børn har fået en ny HD-mutation.

Intermediate alleler findes ikke kun i familier, hvor en ny mutation er blevet identificeret - de kan også dukke op i familier, hvor HD er kendt. Det sker, når en person med en intermediat allel, der er ikke fra en HD-familie, får børn med nogen, der har en allel med fuld penetrans.

Hvis et af parrets børn beslutter sig for at få foretaget en HD-gentest på et senere tidspunkt, vil de måske opdage, at de ikke har arvet HD-genet fra deres forælder med HD, men i stedet har arvet en intermediat allel fra den anden forælder. Familier er ofte overraskede over at erfare, at der findes en intermediat allel på den side af familien, som ikke har HD - men i virkeligheden er dette den mest almindelige måde at intermediate alleler opdages på.

I øjeblikket er det ikke muligt at fastslå den præcise risiko for, at nogen med en intermediat eller nedsat penetrans-allel vil videregive en udvidet allel til deres børn. Risikoen er lille, men yderligere forskning på dette område er i gang.

Resumé

Et lille antal personer, som testes for HD, vil få et resultat, der falder ind i et 'gråzone'-område af intermediate alleler og nedsat penetrans.

En person med en intermediat allel (27-35 CAG-gentagelser) vil ikke udvikle HD. Deres børn har en lav risiko for at nedarve et gen med et øget antal CAG-gentagelser, som afhængigt af længden kan være en allel med reduceret eller fuld penetrans.

En person med en allel med reduceret penetrans (36-39) vil måske udvikle HD i deres levetid. Deres børn har 50% risiko for at arve et HD-gen med enten reduceret eller fuld penetrans.

Intermediate og reduceret penetrans-alleler betyder, at prædiktive testresultater ikke altid er sorte eller hvide. Forskerne arbejder på at forstå disse "gråzone"-gener bedre, så vi er bedre i stand til at forberede folk på deres gentest og forklare resultaterne for patienterne og deres familier.

Tak til

HDBuzz vil gerne takke Alicia Semaka for hendes ekspertrådgivning om risiciene ved intermediate alleler. Alicia er genetisk rådgiver ved Center for Molekylær Medicin og Terapi, University of British Columbia, og studerer genetisk risiko i HD.

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

Ordliste

Dominant en genetisk tilstand, der kun kræver én kopi af en mutation for at opstå

Chorea Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

Terapi behandlinger

Allel én af de to kopier af et gen

© HDBuzz 2011-2017. 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 2. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/027>