

Ny forskning antyder, at "små" CAG-længder ikke betyder noget alligevel

Størrelse er ikke alt: ny forskning viser, at kun en persons store CAG-antal, og ikke det lille, påvirker HS-debut



Skrevet af Professor Ed Wild

24. februar 2012

Redigeret af Dr Jeff Carroll

Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 18. februar 2012

Huntingtons sygdom udløses, når en af vores to kopier af HS-genet er større end normalt. Den mindre kopis rolle har været meget omdebatteret. Nu viser nyt analysearbejde på et stort datasæt, at den lille CAG-repeatlængde ikke påvirker hvornår HS-symptomerne begynder.

Hvad er repeatlængde?

Da den genetiske abnormitet, der forårsager Huntingtons sygdom blev opdaget i 1993 var en af de ting, der stod ud, at det ikke bare var en almindelig stavfejl.



Stress ikke over de små ting: den mindste af en persons to HS-"CAG-repeatlængder" menes ikke længere at påvirke, hvornår symptomerne starter.

De fleste genetiske sygdomme er forårsaget af enkelt-bogstavfejl i vores genetiske kode - en ændring, tilføjelse eller sletning af blot en af de kemiske "baser", der udgør vores DNA.

Men i Huntingtons sygdom er ændringen mere som en kemisk "stammen". I begyndelsen af HS-genet er der en bogstavsekvens - CAG - der gentages flere gange - sædvanligvis mellem ti og tyve gange. Den gruppe forskere, som fandt mutationen, opdagede at alle med Huntingtons sygdom havde et usædvanligt stort antal CAG-gentagelser i træk - 36 eller flere i hvert enkelt tilfælde.

Alle har to HS-gener

Faktisk har vi alle to kopier af HS-genet - en arves fra mor, den anden fra far. Og det kræver kun en enkelt forlænget kopi for at udløse HS.

Vi kalder antallet af CAG-gentagelser (eller "repeats") i hver kopi af HS-genet for **CAG-repeatlængden**, og hver person har to HS CAG-repeatlængder.

De fleste mennesker har to "normale" repeatlængder. De fleste mennesker med HS, eller som vil få HS, har en "normal" og en forlænget repeatlængde. Og et meget lille antal mennesker har rent faktisk to forlængede repeatlængder.

Størrelsen betyder noget

Inden vi dykker ned i, hvad der er nyt her, så lad os se kort på, hvad der **ikke har** ændret sig.

Kort efter mutationen blev opdaget, opdagede forskerne, at personer, der udviklede HS i en ung alder, havde tendens til at have længere repeatlængder i deres store HS-gen.

Efter en grundig undersøgelse blev det tydeligt, at den større repeatlængde var den afgørende faktor for både tidspunktet for symptomdebut, og hvor hurtigt symptomerne udviklede sig. Jo større antallet af CAG-gentagelser var, jo tidligere kunne sygdommen forventes at begynde.

Sammenhængen var dog ikke fuldstændig - for de fleste mennesker kunne repeatlængde ikke bruges til at forudsige, hvornår symptomerne ville opstå. Der var stadig en masse variation, der ikke skyldtes det største af de to CAG-antal.

I årevis har vi forsøgt at identificere, hvad der forårsager denne variation. Er det kost, livsstil, medicin eller virkningerne af andre gener end HS-genet? Indtil videre er vi stadig ikke sikre på hvad det er, der spiller ind.

Den lille repeatlængde

»Vi er vendt tilbage til en enkel situation: en persons længste CAG-længde påvirker sygdomsdebut, mens den mindre ikke ser ud til at betyde noget. «

Naturligvis har forskerne spekuleret på, om forskelle i den **mindste** af en persons to CAG-repeatlængder måske kunne forklare, hvorfor personer med den samme "store" CAG-længde kan få symptomer på helt forskellige tidspunkter i deres liv. Men da forskellige forskergrupper undersøgte virkningen af den lille CAG-længde, fik de forskellige resultater.

I 2009 undersøgte en hollandsk gruppe data fra næsten et tusinde patienter, der deltog i det store REGISTRY-studie. Som forventet fandt de, at den største CAG-repeatlængde var den vigtigste afgørende faktor for hvornår en person udvikler symptomer på HS. Ingen overraskelse der.

Men da de undersøgte effekten af den mindre CAG-repeatlængde, fandt de noget usædvanligt. For de fleste mennesker viste det sig at være godt for hjernen, hvis den mindre CAG-længde var særligt lille. Men for folk med en særligt "stor CAG", var det modsatte sandt - det var bedre, hvis den anden CAG-repeatlængde var i den høje ende af det normale.

Så hvis en persons store CAG-antal var 41, syntes det at være bedre, hvis deres andet CAG-antal var 12 i stedet for 20. Men hvis deres store CAG-antal var meget højt - 60 eller 70, for eksempel - så det af en eller anden grund ud til at være bedre, hvis det anden CAG-antal var 20 i stedet for 12.

Underligt - men tilsyneladende et overbevisende tegn på, at begge CAG-repeatlængder var vigtige.

Ikke så hurtigt!

Hvis du kæmper for at få forstå alt det her med små og store antal - så bare slap af! For takket være en ny undersøgelse, som netop er blevet offentliggjort i tidsskriftet *Neurology*, er det alltsammen blevet meget nemmere at finde ud af.

Et hold af forskere ledet af professor Jim Gusella fra Massachusetts General Hospital i Boston, USA har gennemført en endnu større undersøgelse, der involverer mere end 4.000 mennesker fra REGISTRY-, COHORT- og PREDICT-studierne. Denne nye undersøgelse omfattede alle data fra 2009-undersøgelsen - samt en hel masse nye data.

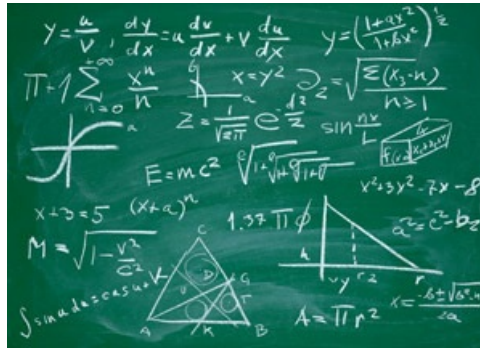
Gusella ønskede at gå helt tilbage til tegnebrættet, så han fik sit hold til at sætte spørgsmålstegn ved alt ved de statistiske modeller, der var blevet brugt tidligere.

Hvad de fandt er en smule nørdet, men temmelig interessant. Når statistik-forskere analyserer data, er de nødt til at arbejde ud fra visse antagelser, så de kan bruge matematiske formler til at gøre forudsigelser. Normalt er det OK, fordi store mængder data har en tendens til at opføre sig som forventet.

Men ved denne lejlighed fandt de, at en af de antagelser de havde lavet, ikke var korrekt. Mere specifikt indså de, at en enkelt usædvanlig patient - med en meget stor CAG-repeatlængde på 120 og en meget lille på 11, havde været skyld i den tilsyneladende samlede effekt af den lille CAG-repeatlængde!

Da de analyserede data igen uden denne ene person, fandt de at den lille CAG-repeatlængde faktisk **ingen effekt** havde. Den eneste faktor, der påvirkede symptomdebut var den store CAG-repeatlængde.

Start fra bunden



Gusellas gruppe vendte tilbage til tegnebrættet for at finde nye, pålidelige metoder til at studere genetiske faktoreres indvirkning på HS.

Da de var bekymrede over, at én person havde haft sådan en vildledende virkning på en stikprøve omfattende næsten tusind personer, gik Gusellas team i gang med at designe en bedre statistisk model til at se på deres store datasæt, som ville være mindre påvirket af enkelte ekstreme tilfælde.

Hvad de fandt var faktisk meget betryggende. Der var ingen effekt af den lille CAG-repeatlængde, eller nogen dokumentation for, at de små og store gentagelseslængder kan interagere.

Selv i de ti deltagende patienter med to unormalt udvidede CAG-repeatlængder, var den eneste faktor, der påvirkede debutalderen, den største af de to CAG-antal.

Så vi er tilbage til en relativt enkel situation; den store CAG-repeatlængde påvirker tidspunktet for symptomdebut, men ikke på en måde, der er god til at lave forudsigelser for de enkelte patienter. Og den lille repeatlængde ser ikke ud til at betyde noget overhovedet.

Tilbageslag eller fremskridt?

Denne nye analyse kan ses som et tilbageslag: noget vi troede, vi vidste, som nu ikke længere gælder.

Men vi ser anderledes på det. Vi mener, at det at finde sandheden om, hvad der forårsager HS, er det vigtigste, selv om det betyder at der stilles spørgsmålstejn ved vores mest grundlæggende antagelser.

Faktisk var forslaget om, at de små og store CAG-repeatlængder interagerer, en smule akavet dengang tilbage i 2009, og havde vist sig ganske vanskeligt at forklare i forhold til hvad vi ved om det muterede huntingtinprotein.

Så nu da vi ved, at den lille allel er tilbage på sit oprindelige niveau af ubetydelighed, har vi faktisk fået en ting mindre at bekymre os om. Og vi kan være sikre på, at statistikken bag vores forståelse er i orden.

En anden væsentlig fordel ved denne undersøgelse er, at den har givet os nye, mere pålidelige matematiske værktøjer til at undersøge effekten af genetiske forskelle på symptomdebuten.

Eftersom der foregår store undersøgelser, hvor hele det menneskelige genom scannes for gener, der kan påvirke HS, vil disse metoder sandsynligvis vise sig særdeles værdifulde i den nærmeste fremtid.

Dette er et godt eksempel på, hvad vi har sagt før: videnskaben er kumulativ. Hver dag ved vi lidt mere om HS. Og hver dag er vi en dag tættere på en effektiv behandling.

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

ORDLISTE

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

Genom betegnelse for alle de gener, som indeholder det komplette sæt instruktioner til at skabe en person eller anden organisme

Allel én af de to kopier af et gen

© HDBuzz 2011-2020. 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 26. oktober 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/073>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.