

Er en ny teknik klar til at revolutionere genetisk testning for Huntingtons Sygdom?

En ny teknik til genetisk testning for HS er fundet. Hvad betyder det for risikopersoner og allerede testede personer

Skrevet af Dr Tamara Maiuri 26. marts 2013 Redigeret af Professor Ed Wild

Oversat af Majken Siersbæk Oprindelig offentliggjort 18. marts 2013

Genetisk testning giver risikopersoner muligheden for at få vished om, hvorvidt de er bærere af mutationen, der medfører Huntingtons Sygdom. For en lille minoritet skal den basale test efterfølges af en mere detaljeret analyse, før der kan give et svar. Nu kan en ny teknik muligvis give et hurtigere resultat for denne lille gruppe af personer. Den nye metode er en lille, men vigtig, forbedring, der ikke ændrer nogen eksisterende testresultater.

Genet for Huntingtons Sygdom, 20 år efter

2013 er 20-års jubilæum for identifikationen af genet, der medfører Huntingtons Sygdom. Opdagelsen i 1993 banede vejen for vores nuværende - og stadig voksende - viden om genets skadelige effekter i hjernen, og hvordan vi måske kan målrette terapi imod disse.



Genetisk testning for Huntingtons Sygdom involverer måling af antallet af CAG-gentagelser

i de to kopier af en persons HS-gen.

Det betød også, at man kunne få udført genetisk testning for at finde ud af om man var bærer af den sygdomsfremkaldende mutation.

Hvad er en sygdomsfremkaldende mutation helt præcist? Vi er alle bærere af **huntingtin**-genet - faktisk bærer vi to kopier af det: en fra vores mor og en fra vores far. Huntingtin-genet har en sekvens, der varierer naturligt fra person til person - en sekvens dannet af gentagne 'CAG' tripletter. (C, A, G og T er bogstaver, der repræsenterer de fire kemiske byggesten, der danner DNA, hvorfra gener bliver lavet).

De fleste personer har omkring 15-25 CAG gentagelser i hvert kopi af genet. Hvis en person har mere end 39 gentagelser vil denne på et eller andet tidspunkt i sit liv udvikle Huntingtons Sygdom. Dette skyldes, at lange CAG-gentagelser fortæller vores celler at de skal lave en udgave af huntingtin-proteinet, der er skadeligt. Det er muligt at finde ud af præcis hvor mange gentagelser et individ har i hvert af huntingtin-generne - og dette er basis for genetisk testning.

Når en person uden symptomer på Huntingtons Sygdom får taget en genetisk test for at finde ud af, hvorvidt vedkommende vil udvikle HS i fremtiden, kaldes det **prædiktiv** testning. Når en person med HS-lignende symptomer får taget en genetisk test, kaldes det **diagnostisk** testning. Men selve testen er den samme - at tælle antallet af CAG-gentagelser.

En ny og forbedret genetisk test?

Adskillige nyhedshistorier har rapporteret om udviklingen af en ny genetisk test der, med en fantastisk præcision og kortere behandlingstid, fastlægger antallet af CAG-gentagelser i en persons huntingtin-gener. Det videnskabelige arbejde bag disse rapporter blev ledet af Dr Elaine Lyon fra Utahs Universitet og publiceret i Journal of Molecular Diagnostics. Så hvad betyder dette for personer, der allerede er blevet testet? Og for dem, der overvejer at blive det?

Lad os først kigge lidt nærmere på den nye testteknik. Lad os kigge på hvordan den nuværende test virker og hvor præcis den er. Hvordan bestemmer et laboratorie antallet af gentagelser i et individs gener?

Hvordan virker testen nu

DNA`et som er nødvendigt for at udføre testen kommer fra en patients blodprøve. Når DNA`et er blevet oprenset bliver en teknik der kaldes 'polymerase chain reaction' eller **PCR** brugt til zoome ind på huntingtin-genet og producere millioner af præcise kopier, der kan bruges til videre analyser. Disse små stykker DNA bliver efterfølgende adskilt efter størrelse for at bestemme antallet af CAG-gentagelser i hvert gen: Jo flere gentagelser, des større vil **PCR** produktet blive.

Da teknikken er meget pålidelig og præcis slutter testen for størstedelen af patienterne her.

»Genetisk testning er *ikke* blevet revolutioneret af en ny test. Vi har dog nu et mere brugbart våben i arsenalet. «

En håndfuld ballademagere

Der findes dog nogle få personer hvis gener ikke samarbejder med den standard PCR-teknik, der bruges til genetisk testning. For eksempel, hvis en af CAG-gentagelserne er meget lang (mere end ca 150 gentagelser) kan den være for stor til at en standard PCR-metode kan kopiere det, således at det ser ud som om der kun er ét gen af normal størrelse. Det præcis samme billede gør sig gældende når begge kopier af en persons HS-gen har præcis det samme antal gentagelser, f.eks. 15 i den ene kopi og 15 i den anden.

Selvom denne situation er sjælden, er det forvirrende, da det betyder at en PCR-test af og til ikke kan fortælle os om en person har to normale gentagelser af samme længde eller om personen har en normal og en meget lang gentagelse - tydeligvis en vigtig forskel.

Det samme kan ske hvis en person er bærer af en lille, sjælden variant eller 'stavefejl' i sekvensen hvor PCR teknikken zoomer in. I tilfælde hvor en lille stavefejl forhindrer PCR processen i at virke, vil en kopi af genet ikke kunne detekteres og igen ender det med at se ud som om patienten er bærer af to identiske kopier med samme længde af CAG-gentagelsen.

Genetikere er snedige!

Da det er meget sjældent, at en person arver to kopier af huntingtin-genet med præcis den samme længde, og siden de videnskabsfolk, der udfører testene er klar over de tekniske begrænsninger, begynder advarselsslamperne at blinke. Fordi genetikere er et snedigt folkefærd findes der heldigvis en måde hvorpå man kan komme udenom dette. Prøver med denne type resultat bliver yderligere analyseret, så man er fuldkommen sikker på resultatet.

Den nuværende protokol til at dobbelttjekke en mistænkelig prøve er en ekstra PCR-baseret test, der involverer en region tæt på CAG gentagelserne. Hvis dette trin adskiller de to gener, er yderligere testning ikke nødvendig. Men hvis prøven stadig ser ud til at have to identiske kopier, vil en procedure kaldet **Southern Blotting** blive benyttet, således man sikrer sig, at en forlænget CAG-gentagelse ikke bliver overset. Ulemperne ved Southern Blotting er, at den er relativt dyr, man har brug en stor portion blod og den har en lang behandlingstid.

Her kommer den nye teknik

Det er her, på det andet trin i analyse-processen, at den nye test kommer ind.

Den ny-udviklede test gør brug af PCR til det dobbelttjekkende trin på en klog måde. Det kloge ved den nye teknik er, at i stedet for kun at zoome ind på regionen omkring CAG-

forlængelsen, zoomer metoden også ind på selve CAG´erne. Resultatet er, at i stedet for at kun en lille kopi af DNA bliver kopieret mange gange, så bliver mange kopier af forskellig størrelse produceret.



Den nye test kan muligvis i fremtiden forbedre forholdene for en lille minoritet af personer, der tidligere måtte igennem en mere langvarig proces for at få et præcist testresultat.

Når disse kopier bliver adskilt på baggrund af deres størrelse, danner de et **hakket** mønster af fuld-længde produktet. Men de største CAG-fragmenter, der findes i sådan et mønster afspejler den sande længde af en persons CAG-gentagelse.

Dette er nyttigt i de sager hvor forlængelsen er meget stor, fordi den nye teknik ikke fejler ved store CAG-gentagelser, som det sker ved brug af den almindelige PCR-metode. Hvis der viser sig et hakket mønster, betyder det tilstedeværelse af et forlænget gen. Hvis ikke, så har personen to kopier med det samme antal CAG`er.

Så lad os svare på nogle af spørgsmålene

Har den nye test forbedret præcision og behandlingstid? Ja og nej! Den er ganske vist Southern Blotting overlegen **for den lille andel af prøver, der kræver yderligere analyse** . Men størstedelen af personer kan stadig nemt og præcist blive diagnosticeret ved brug af standard-metoden.

Skal personer, der tidligere er blevet testet, testes igen? **Helt sikkert ikke**. Eksisterende resultater er stadig præcise. Selv personer som tidligere har haft brug for en to-trins test for at få et resultat, inklusiv et ekstra PCR-trin eller en Southern Blotting test, kan stole på det resultat de har fået.

Vil den nye metode blive implementeret i genetisk testning i fremtiden? Sandsynligvis, men der er ingen hastværk og den bliver muligvis ikke taget i brug alle steder. Det er sandsynligt, at den bliver taget i brug i nogle diagnostiske laboratorier og faktisk bruger flere allerede lignende smarte PCR-tricks.

Sandheden er, at denne nye test egentlig blot er et lille trin i historien omkring genetisk testning. Faktisk har den sine egne begrænsninger - for gener, der indeholder gentagelser større end ~150 CAG´er er Southern blot teknikken stadig nødvendig.

Og selvom den er designet til at zoome ind på en region udenkendt varians (for at undgå at man overser et gen med en sjælden stavefejl) betyder det ikke, at der ikke i nogle få individer kan opstå nye stavefejl som forvirrer teknikken.

Så, uanset hvad du måtte have læst, er genetisk testning for Huntingtons Sygdom ikke blevet revolutioneret af den nye test. Dog har vi nu et brugbart nyt våben i arsenalet, der vil hjælpe alle, der vil have et hurtigt og pålideligt resultat.

HDBuzz vil gerne takke Dr Mary Sweeny fra Neurogenetics Laboratory, National Hospital for Neurology & Neurosurgery, London, England for hendes input til denne artikel.

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

Terapi behandlinger

© 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 1. november 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/119>

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.