

Skru det op: variation i HS-genet påvirker symptomdebut



Variante i HS-genets "tænd/sluk"-knap påvirker hvornår symptomer opstår.

Skrevet af Melissa Christianson den 9. september 2015

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Mette Gilling Nielsen

Oprindelig offentliggjort 29. maj 2015

Ligesom det er vanskeligt at forudsige præcis hvornår en storm vil ramme, er det svært at forudsige, hvornår symptomerne på Huntingtons Sygdom (HS) vil opstå for en bestemt person. Ny forskning tyder på, at små ændringer i "tænd/sluk" kontakten for huntingtin-genet påvirker symptomdebutten - hvilket kan være en vigtig oplysning i jagten på behandlinger for Huntingtons Sygdom.

At øjne stormen

Ligesom tegnene på et tordenvejr er umiskendelige, er symptomerne på Huntingtons Sygdom det også. I stedet for voldsomme vindstød, massiv regn og tordenbrag medfører Huntingtons Sygdom stereotype bevægelser samt kognitive og psykiatriske symptomer, der er bemærkelsesværdigt konsistente på tværs af patientgrupper. Ikke desto mindre er det vanskeligt at forudsige præcis hvornår symptomerne på HS vil opstå hos en given person, ligesom det er vanskeligt at forudsige præcis hvornår en storm vil ramme.

Vi ved allerede, at længden af den mutation, der forårsager HS, har en betydning for hvornår symptomerne på HS opstår. Denne mutation består af et antal gentagelser af tre DNA-byggesten i HS-genet, som vi kalder "CAG". Ved Huntingtons Sygdom bliver disse byggesten gentaget for mange gange, hvorved genet bliver forlænget - og jo længere genet er, jo tidligere (gennemsnitligt) opstår symptomerne. Men gen-længden betyder ikke alt for symptomdebutten: selv blandt mennesker hvis HS-gen er lige langt, kan symptomdebutten variere med årtier.

Denne variation har fået forskere til at øjne muligheden for at forstå, og muligvis eftergøre, hvordan naturen selv forsinker symptomdebutten hos nogen mennesker. Disse forskere mener, at andre genetiske faktorer spiller en rolle for denne variation i debutalder - og at de dele af HS-genet vi normalt ikke taler om, kan spille en vigtig rolle.



Ligesom det er svært at forudsige hvornår en storm vil ramme, er det svært at forudsige præcis hvornår symptomerne på Huntingtons Sygdom vil opstå.

Foto af: Freemages

Små ændringer i et stort gen

HS-genet er et af de største gener i menneskets DNA - det består af omkring 170.000 DNA-byggesten, der alle sidder sammen. Selvom vi fokuserer mest på de ekstra gentagelser, der forårsager sygdommen, udgør disse gentagelser kun en lille brøkdel af hele genet. Resten af genet er faktisk også fuld af oplysninger, der kunne have indflydelse på hvornår symptomerne opstår.

En bestemt del af genet, der kaldes promotoren, er særdeles godt placeret i forhold til at påvirke symptomdebut. En promotor er en særlig del af et gen, der anvendes til at slå genet til og fra. Hvis du tænker på et gen som en CD, der sidder i en ghettoblaser, så er promotoren ligesom ghettoblasterens "tænd/sluk"-knap: ligesom tænd/sluk-knappen tænder for CD'en, så man kan høre musik, så tænder promotoren for genet, så der bliver lavet protein.

Små ændringer i et gens promotor kan have stor betydning for genet. Hvis vi fortsætter vores CD-analogi, og man forestiller sig, at man lavede en mindre ændring i placeringen af tænd/sluk-knappen, og flyttede den til undersiden af låget, så ville det være vanskeligere at nå tænd/sluk-knappen. Denne relativt lille ændring ville gøre det meget vanskeligere at afspille CD'en. På tilsvarende måde vil små ændringer i et gens promotor - især ændringer, der gør promotoren svær at nå - gøre det vanskeligt at tænde et gen.

For genetiske sygdomme som Huntingtons Sygdom kan sådanne ændringer have store konsekvenser.

Kunne promotorer påvirke symptomdebut?

En gruppe forskere baseret på "University of British Columbia" i Vancouver spekulerede på, om variationer i HS-genets promotor kunne være en af de ting, der kontrollerer hvornår symptomerne på sygdommen opstår.

For at stille dette spørgsmål, kiggede de på en version af HS-genets promotor, der forekommer i et meget lille antal mennesker med sygdommen. Denne sjældne promotor har en lille bitte ændring fra det normale - i denne version af genet er én eneste af de ca. 170.000 DNA-byggesten i HS-genet ændret. Men ligesom i vores CD-analogi ovenfor gør denne lille ændring promotoren svært at få adgang til. Derfor er HS-gener, der bruger denne promotor som deres tænd/sluk-knap, sværere at tænde, og de laver mindre protein end normalt.

Forskerne spekulerede på, om denne lille ændring kunne være nok til at påvirke alderen for symptomdebut ved Huntingtons Sygdom?

Stop, jeg ser dobbelt

Men at stille dette spørgsmål er ikke så simpelt, som det lyder. Faktisk er det *dobbelt* så svært som du måske kunne have forventet.



Begge kopier af huntingtin-genet - det af normal længde *eller* det

Dette hænger sammen med et centralt træk ved det menneskelige DNA. Husk, at vi mennesker får **to eksemplarer** af de fleste gener (herunder HS-genet) ved fødslen - en kopi fra mor og en kopi fra far. For personer med Huntingtons Sygdom indeholder hver eneste celle i kroppen derfor normalt to forskellige kopier af HS-genet: en kopi af normal længde og en kopi, der er ekstra lang, og som forårsager sygdommen.

ekstra lange - kan have den promotor, der er koblet til senere symptomdebut.



Begge kopier er nødt til at have en promotor, så de kan tændes. Men promotorerne på de to gener behøver **ikke** at være ens. Det betyder, at hver kopi - det af normal længde *eller* det ekstra lange - kan have den sjældne promotor forskerne ønskede at undersøge.

For at finde ud af om denne promotor påvirker alderen for symptomdebut ved HS, måtte forskerne derfor stille **to separate spørgsmål**: påvirker det symptomdebut at have den sjældne promotor foran det ekstra lange HS-gen og betyder det noget hvis den sjældne promotor i stedet for er foran HS-genet af almindelig længde?

Én ændring, to forskellige konsekvenser

Så hvad fandt forskerne ud af efter at have undersøgt disse to forskellige spørgsmål?

Svarene vil måske overraske dig - for de var modsætninger!

Mennesker, der havde den sjældne promotor knyttet til deres ekstra lang HS-gen blev syge næsten et årti **senere** end forventet mens mennesker, der havde den sjældne promotor knyttet til HS-genet af normal længde blev syge næsten fire år **tidligere** end forventet. Således kunne den sjældne promotor altså enten forsinke eller fremskynde symptomdebutten, hvilket udelukkende var afhængigt af hvilken kopien af HS-genet den var tilknyttet.

Hvorfor i alverden skulle det være tilfældet?

Vores "gener-som-CD'er" analogi kan hjælpe os med at forstå disse overraskende resultater. Fordi vi alle har to kopier af HS-genet, er det som om, vores celler konstant lytter til musik, der kommer fra to forskellige HS-CD'er, der spilles samtidig. Én CD (der repræsenterer det normale længde gen) spiller den sang, som celler har brug for at høre for at forblive sunde, mens den anden CD (der repræsenterer det ekstra lange HS-gen) spiller en ændret melodi, der kan overdøve den korrekte sang.

Hvis vi flytter ghattoblasterens "tænd/sluk"-knap gør vi det sværere at spille den ene eller den anden CD. Når det er svært at tænde for den ekstra-lange CD, får cellerne det bedre - fordi de meget bedre kan høre den rigtige sang, når der ikke er en anden sang, der bliver spillet samtidig. Når det er svært at tænde for CD'en af normal længde får cellerne det dårligere - fordi den eneste sang, der stadigvæk bliver spillet, er den konkurrerende melodi fra den ekstra-lange CD.

I virkeligheden er det det samme princip, der gør sig gældende i cellerne: hvis det er svært at tænde det skadelige, ekstra-lange HS-gen bliver sygdomsdebutten udsat, hvorimod det fremskynder symptomdebutten hvis det er svært at tænde for det gode, normal-længde HS-gen. Ved at påvirke promotoren for HS-genet kan man dermed ændre sygdomsdebutten i begge retninger.

Forsigtighed taget til efterretning

Som med de fleste andre forskningsundersøgelser er der et par ting at overveje, inden disse resultater afprøves i patienter og familier i bredere forstand.

Vigtigst er det at huske, at den version af HS-genets promotor som forskerne undersøgte er **meget sjælden** på verdensplan. Da det kun er en meget lille andel af HS-patienter, der rent faktisk har denne genetiske variation i deres promotor, kan disse nye resultater ikke direkte anvendelse på de fleste HS-patienter.

En anden ting, der er værd at overveje er, at forskerne anvendte en strategi hvor de kiggede på grupper af HS-patienter, der enten havde meget tidlige- eller meget sent indsættende symptomer på HS. Hvorfor gjorde de det i stedet for bare at kigge på alle?

Forestil dig, at du er interesseret i at finde genetiske ændringer, der gør folk virkelig høje. Tror du, at du ville have mest held med at finde sådanne sjældne ændringer ved at kigge på en tilfældig gruppe mennesker, eller ved at kigge på Los Angeles Lakers basketball hold? Sandsynligvis er du bedre stillet, hvis du benytter basketballspillere, der har tendens til at være højere end normalt.

Det er på en måde det samme disse forskere gjorde - de optimerede den gruppe HS-patienter de kiggede på ved at vælge dem, der havde meget tidlig- eller meget sen sygdomsdebut. Dette gav dem en bedre chance for at finde sjældne variationer, der påvirker hvornår folk bliver syge af HS.

Men da de kiggede efter effekten i en anden gruppe mennesker med HS, hvor folk ikke på forhånd var udvalgt til at have sen- eller tidlig sygdomsdebut, så de ikke den samme effekt.

Disse resultater er stadigvæk helt nye, og der er stadigvæk meget arbejde, der skal gøres. Vi bliver måske nødt til at finde flere almindelige genetiske varianter nær HS-genet, eller at kigge efter interaktioner imellem mere end én variant før vi mere præcist kan forudsige en debutalder for HS ud fra genetikken. Men denne undersøgelse er et vigtigt bevis på, at vi kan finde genetiske ændringer, der modificerer HS debutalder.

Hjælper denne forskning os med at finde behandlinger for



Fordi vi alle har to kopier af huntingtin-genet, er det som om vores celler konstant forsøger at lytte til - og få mening ud af - musik fra to forskellige Huntington CD'er spillet på samme tid.
Foto af: Freemages

HS?

På trods af de ovenfor beskrevne formaninger om forsigtig optimisme, er denne nye forskning virkelig spændende, og giver flere nye idéer. Resultaterne understreger, at både HS-genet af normal længde og det ekstra-lange HS-gen påvirker symptomdebut, og at balancen mellem disse to gener er vigtig, når man søger efter nye behandlinger.

Desuden har denne forskning konsekvenser for en sej form for behandling kaldet "genhæmning". Genhæmning er præcis, hvad det lyder som - en måde at slukke ("silence") menneskelige gener på. Genhæmning bliver svært ved HS, fordi der er to kopier af HS-genet (én god og én dårlig). Denne forskning tyder på, at det kunne forsinke sygdomsdebut at slukke for begge kopier af HS-genet, men at det ville være mere effektivt *kun* at slukke for den ekstra lange kopi af HS-genet.

Altså hjælper denne forskning os både med at forstå hvad der bestemmer HS sygdomsdebut, men udstikker også en retning at gå, når man leder efter effektive behandlinger for HS.

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

Ordliste

Genhæmning en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

Promoter en specifik del af et gen, hvis formål er at tænde- og slukke for genet

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2018. 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 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/198>