

Stort studie afslører nye 'genetisk modificerende faktorer' for Huntingtons Sygdom



GeM-HD identificerer de første overbevisende spor i jagten på genetiske variationer, der påvirker HS-debut

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 6. august 2015

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Mette Gilling Nielsen

Oprindelig offentliggjort 31. juli 2015

Selvom alle patienter med Huntingtons Sygdom (HS) har en mutation i det samme gen, ses der stor variation i den alder, hvor de udvikler symptomer. Et globalt konsortium af HS-forskere har netop offentliggjort en skelsættende undersøgelse, der muligvis kan forklare noget af den observerede variation i mennesker, hvilket skaber nye forjættende mål for lægemiddeludviklingen.

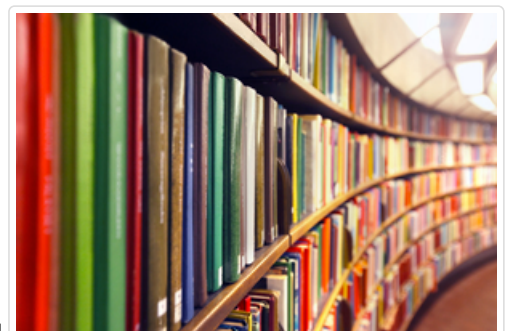
CAG-længde og symptomdebut

Den mutationen, der forårsager alle tilfælde af Huntingtons Sygdom blev opdaget i 1993 af en stor international gruppe af forskere kaldet "The Huntingtons Disease Collaborative Research Group". Disse videnskabelige pionerer opdagede et gen med en sekvens af DNA-bogstaver, der er gentaget: C-A-G. Disse tre bogstaver er gentaget flere gange end normalt i mennesker med HS. Enhver, der har 40 eller flere 'CAG-gentagelser' i genet vil udvikle HS på et tidspunkt.

Forskerne gav genet tilnavnet **huntingtin**. (Hvorfor? Fordi videnskabsmænd godt kan lide gen-navne, der slutter på "-in", ligesom albumin eller hæmoglobin.)

De indså hurtigt, at ikke alle HS-patienter har det samme antal CAG-gentagelser i deres forlængede (mutante) kopi af huntingtin-genet. Den gennemsnitlige længde i mennesker med HS er omkring 42, men nogle er meget længere - tilmed længere end 100 gentagelser. Dette viste sig at være virkelig vigtigt, for i gennemsnit har folk med flere CAG-gentagelser tendens til at få HS-symptomer tidligere i livet.

CAG-antallet er den væsentligste betydende faktor for hvorfor forskellige mennesker oplever HS-symptomer på forskellige alderstrin.



GeM konsortiet har identificeret et par DNA-regioner hvor genetiske forskelle påvirker symptomdebutten ved HS, hvilket svarer til at identificere et par bøger i et bibliotek med tusindvis.

Men et nagende mysterium vedblev: folk med **samme** antal CAG-gentagelser har sommetider haft symptomdebut i meget forskellig alder. For eksempel kunne to personer med 42 gentagelser udvikle HS-symptomer år eller endda årtier fra hinanden.

Det betyder, at CAG-antallet ikke forklarer hele historien. Det er også grunden til, at CAG-målingen oftest ikke er den store hjælp hvis man vil forsøge at forudsige i hvilken alder en bestemt person får symptomer - for det meste kan vi kun sige, at hvis man har 40 CAG-gentagelser eller mere, så vil man udvikle HS på et tidspunkt.

I årevis har forskere ment, at noget af variationen i debutalder kunne skyldes **genetiske forskelle i andre gener end huntingtin-genet** - disse er de såkaldte **genetisk modificerende faktorer**.

På udkig efter modificerende faktorer

Det har længe været af stor interesse for forskere, der arbejder med Huntingtons Sygdom, at lede efter genetiske modificerende faktorer for symptomdebut. I går blev en ny kæmpe undersøgelse offentliggjort, som beskriver det største forskningsstudie af genetiske modificerede faktorer i HS, der nogensinde er gennemført.

Du kan tænke på disse genetiske forskelle mellem mennesker som 'naturens eksperimenter'. De fleste af disse små genetiske forskelle har ikke nogen mærkbar effekt, mens andre har små eller ikke-så-små effekter på den måde kroppen fungerer på. De genetiske forskelle vi er interesseret i er medvirkende til at fremskynde eller at bremse de skader, der forårsages af det unormale huntingtin-gen, hvilket resulterer i at symptomerne på HS udvikles tidligere eller senere end forventet.

Så inde i hver celle i alle med HS, kører naturen reelt et årtier langt eksperiment! Hver person bærer deres eget sæt af genetiske forskelle, der langsomt spiller sin rolle over tid, og resultatet af forsøget er, at disse forskelle producerer tidligere eller senere HS symptomdebut.

At finde signalet i støjen

Det fede ved genetik er, at vi allerede ved, at disse forskelle eksisterer, og moderne genetiske teknologier gør det muligt for os at finde dem i en persons DNA hurtigere, billigere og mere effektivt end nogensinde før.

At lede efter individuelle forskelle, der påvirker en sygdom i hele DNA-koden eller genomet hos en persons kaldes et '**genome-wide association study**' eller **GWAS** (udtales 'gee-wass').

Ulempen ved denne form for undersøgelse er, at vi alle bærer tusindvis af disse små genetiske forskelle, der gør os unikke. Men selv hvis en person har virkelig tidlig- eller sen HS-debut, er det umuligt at vide



Selvom de har indsnævret det voldsomt fra over 3 mia DNA-bogstaver til kun et par tusinde, ved de stadigvæk ikke præcis hvilke gener, der er forskellige



hvilke af disse mange genetiske forskelle, der var ansvarlige for at ændre sygdomsudviklingen i den enkelte.

Men hvis vi ser på DNA fra mange tusinde mennesker, begynder de virkelig vigtige forskelle at skille sig ud. Hvis tusinde mennesker, der deler en bestemt genetisk forskel, alle har tidlig HS-debut, så er det DNA-stykke de har til fælles formentlig vigtigt.

GeM-HD konsortiet

Heldigvis har klinikker i hele verden indsamlet DNA-prøver og oplysninger om sygdommen fra HS-patienter i årevis - nogle gange endda i årtier. En gruppe af meget engagerede genetiske HS-forskere, ledet af Dr. Jong-Min Lee og Jim Gusella, deltog i en gruppe kaldet 'Genetic Modifiers of HD' eller **GeM-HD-konsortiet**, der tog fat på arbejdet med dette problem.

Holdet samlede DNA-prøver fra kliniske grupper og store undersøgelser, som for eksempel PHAROS, COHORT, TREND-HD, PREDICT-HD og HD-MAPS. Alle disse DNA-prøver tilsammen resulterede i omkring **fire tusinde HS-patienter** hvis DNA og information om HS-debutalder var til rådighed.

Resultaterne

Ved afslutningen af denne massive, mangeårige indsats fandt forskerne lige, hvad de ledte efter. Forskelle i mindst to, og sandsynligvis tre DNA-områder blev med stor sandsynlighed forbundet med en tidligere eller senere debut af Huntingtons Sygdom.

For eksempel oplevede folk med en af disse små genetiske forskelle i gennemsnit HS sygdomsdebut seks år tidligere, end vi ville forvente ud fra deres CAG-længde. En anden forskel i et DNA-område tæt på havde den modsatte effekt - den medførte sygdomsdebut omkring 1,5 år senere end forventet.

Indtil nu har forskerne identificeret små regioner af DNA, der indeholder disse indflydelsesrige forskelle. Selv om forskerne har indsnævret det betydeligt fra over 3 mia bogstaver i DNA'et til blot et par tusinde, er de endnu ikke helt sikre på hvilke gener, der er ændret i de personer, de undersøgte.

Det er som om de har undersøgt et kæmpe bibliotek og fundet den rigtige bog, men de er stadigvæk nødt til at finde den nøjagtige side, der fortæller os, hvilken genetisk forskel, der førte til disse ændringer i debutalder.

Betydningen

Et vigtigt resultat af denne undersøgelse er, at det viser sig, at debuten af Huntingtons Sygdom kan påvirkes.



Flere af de identificerede gener er involveret i at reparere- og vedligeholde vores DNA - et muligt fingerpeg om hvordan de påvirker debutalderen ved HS.

Med lidt hjælp har naturen tændt en kraftig projektør på en lille liste af gener og sagt: "Hey! Hvis du kan få dette gen til at fungere bedre eller dårligere, kan du ændre forløbet af HS!"

Hvis vi kan identificere præcis hvilke genetiske forskelle, der førte til en seks år tidligere debut af symptomer i HS-patienterne, kunne vi forsøge at fremstille et stof, der målrettet påvirkede dette gen eller ændrede dets virkning i cellerne, så vi kunne beskytte cellerne i stedet for at fremskynde debuten af HS.

Du kan være sikker på, at HS-forskere allerede er begyndt at kigge meget grundigt efter under den projektør, der nu er blevet tændt.

Defekt DNA-reparation?

GeM-HD gruppens arbejde sluttede med et smart tankeeksperiment. De har indsnævret jagten til kun ti gener eller deromkring, der alle befinder sig i de DNA-områder, der ser ud til at påvirke debuten af Huntingtons Sygdom.

Hver af vores tyve tusind gener har forskellige funktioner. Nogle danner de enzymer, der nedbryder vores sukker og producerer energi. Andre fungerer som reoler til DNA'et, hvilket hjælper cellerne med at læse deres egen DNA-kode.

Er der nogen fælles funktioner blandt de ca. ti gener, der kunne tænkes at bidrage til at fremskynde eller forsinke HS sygdomsdebut? Ja, faktisk bemærkede forskerne, at et overraskende antal af de gener, der befandt sig i de undersøgte DNA-områder havde noget at gøre med at reparere DNA.

Vores DNA-kode er så vigtig, at cellerne udfører en masse arbejde for at holde den fejlfri. Ligesom alt andet vores celler gør, er instruktionerne til disse DNA-reparationsmaskiner gemt i vores gener. Og flere af disse DNA-reparationsgener er blandt dem som GeM-HD studiet har sat i søgelyset.

GeM-HD konsortiets resultater understøtter en idé, der har eksisteret i et stykke tid, og som går ud på, at DNA-skader - især i hjernen - kan være en del af den proces, der gør hjernecellerne syge i HS.

Det vigtigste at huske

Dette er en skelsættende undersøgelse, der åbner op for nye muligheder for den genetiske forskning og lægemiddelforskningen inden for HS, der er blandt de vigtigste områder, siden HS-genet blev opdaget i 1993.



Dette gennembrud var kun muligt, fordi tusindvis af mennesker fra HS-familier meldte sig frivilligt til at deltage i forskningsforsøg.

Dette gennembrud var kun muligt takket være deltagelsen af tusindvis af frivillige HS-patienter i kliniske forskningsstudier. Det er en vigtig påmindelse om, at deltagelse i forskningen kan have fordele ud over hvad vi forestiller os, når vi først melder os til et forskningsstudie.

Det kan være, at du overvejer, om man kan blive undersøgt for disse nyligt identificerede genetiske forskelle, for at forsøge mere præcist at forudsige hvornår en person med HS-mutationen vil få symptomer. Det er en teoretisk mulighed i fremtiden, men vi er der ikke endnu. Først skal vi finde ud af med sikkerhed hvilke gener, der er involveret og forstå hvordan de ændrer forløbet af HS.

Det vigtige er, at denne undersøgelse viser, at debutalderen af Huntingtons Sygdom kan ændres. Vi behøver ikke længere spekulere på, om det er muligt at påvirke debuten af HS, for naturens eget eksperiment har vist, at det er det.

Nu er udfordringen at omdanne disse nye genetiske observationer til behandlinger. Vær forvisset om, at forskere vil skynde sig at forfølge disse resultater så hurtigt som muligt.

Jeff Carrol, der er har skrevet denne artikel har arbejdet med Dr. Marcy MacDonald, der er med i 'The Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD)' konsortium. Dr. MacDonald har ikke været involveret hverken i beslutningen om at skrive denne artikel eller i selve skriveprocessen. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

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/200>