

## Genetická "oblast nejasnosti" u HCH: co to znamená?



Přechodní alely a alely s redukovanou penetrací - genetická "oblast nejasnosti" HCH - vysvětlena

Autor Dr Nayana Lahiri 05. Říjen 2013

Editor Dr Jeff Carroll; Přeložil Monika Baxa

Poprvé publikováno 22. Duben 2011

*Pro mimořádní zájem uveřejňujeme článek o často matoucím tématu "přechodných alel" a alel "redukované penetrace (proniknutí)" - genetické "oblasti nejasnosti", která je v spojitosti s genetickým testováním HCH často diskutována.*

Období, kdy podstoupíte genetické testování pro HCH je období velkých obav. Jediná věc, kterou chcete slyšet, když si jdete pro výsledky je, jestli budete nebo nebudete mít HCH. Většina lidí dostane na tuto otázku jasnou odpověď. U některých lidí, však odpověď není tak jednoduchá, protože jejich výsledek je v "oblasti nejasnosti", nebo taky tomu říkáme, že mají "přechodnou alelu" anebo "alelu s redukovanou penetrací". Také výsledky mohou být matoucí, my ale doufáme, že tento článek Vám pomůže se lépe zorientovat.

### Genetický základ

Geny jsou tvořené z genetického materiálu zvaného DNA. DNA je kódem pro všechny život a je tvořená kombinací 4 "písmen" A, C, G a T. Vědecky se tímto "genetickým písmenům" říká "nukleotidové báze".

HTT gen poskytuje kód pro protein huntingtin. Každý zdědí dvě kopie genu - jednu od každého rodiče. Genetická mutace, která způsobuje HCH je dlouhá sekvence opakujících se C-A-G nukleotidů v HTT genu.

Vědci milují žargon, a proto někdy používají pojem "alela" místo pojmu gen. Ale prakticky oba tyto pojmy znamenají totéž.

Počet CAG opakování v HTT genu určuje jestli člověk bude nebo nebude mít HCH. Každý má dvě kopie HTT genu - jednu od otce a druhou od matky. Testování na HCH zahrnuje měření délky CAG repetice u genů obou rodičů použitím DNA získané ze vzorku krve.

Počet CAG opakování v HTT genu může být v rozpětí od méně než 10 po víc než 120. Průměrný počet CAG repetice je kolem 17. HCH je "dominantní" onemocnění, co znamená, že jedinci stačí aby jeden z jeho dvou genů pro HTT měl repetici delší než normální a bude mít



Krátký, středně dlouhý nebo dlouhý? Závěr může být matoucí jestliže je výsledkem genetického testování "přechodní alela" nebo "alela s redukovanou penetrací"

HCH.

Dvě tvrzení jsou celkem jasné:

v případě, že obě kopie HTT genu obsahují **26 a méně** CAG tripletů, tento jedinec **nebude** mít HCH, stejně jako HCH **nebudou mít jeho děti**

a

v případě, že jedna kopie má **40 a více** CAG tripletů, tento jedinec **bude** mít HCH a každé jeho dítě bude mít 50 % riziko, že zdědí mutovaný gen.

HTT gen s 40 a více repeticemi se nazývá gen s plnou penetrací. To znamená, že u jedince - pokud neumře dříve z jiného důvodu - se určitě projeví HCH.

## “Oblast nejasnosti”

Výsledky testu jsou komplikovanější, když počet repetic v HTT genu je mezi 27 a 39 - často se to označuje jako “oblast nejasnosti”.

**Jedinci, kterých HTT gen obsahuje 36 až 39 repetic jsou v rozmezí “redukované penetrace”. Někteří z těchto jedinců budou mít HCH, přičemž jiní ne.**

Naneštěstí, není možné předpovědět, který jedinec s alelou s redukovanou penetrací bude mít HCH a který ne. Pokud se symptomy objeví, obvykle se objeví v pozdějším věku a nejsou tak závažné.

Děti jedinců, kteří mají HTT gen v rozmezí “redukované penetrace” jsou v 50 % riziku, že zdědí alelu s “redukovanou” anebo “plnou” penetrací.

Na druhé straně, “**přechodní alely**” mají délku repetice mezi 27 a 35 CAG. **Jedinci s přechodní alelou nebudou mít HCH, ale, je tu riziko, že se onemocnění může projevit u jejich dětí.**

## A co další generace?

Počet CAG opakování v HTT genu může být při přenosu na další generace nestabilní. To znamená, že když je gen předáván do další generace, počet CAG repetic se může zvýšit anebo snížit.

Nevíme s určitostí proč je HTT gen nestabilní, ale domníváme se, že to má něco společného se způsobem, jak je DNA kopírovaná buňkami. Kdyby Vás někdo požádal, aby jste napsali “CAG” 50 krát za sebou, může se stát, že nedopatřením přidáte nebo uberete nějaké to “CAG”. Mechanismus, který dělá kopie DNA taky dělá chyby, když kopíruje dlouhou opakující se oblast.

Změny v délce repetice se nazývají “expanze” (prodloužení), když je do další generace předáno více CAG opakování, a “kontrakce” (zkrácení), když je do další generace předán menší počet CAG opakování.

Nestabilní HTT gen způsobuje problémy v případě, že máme předpovědět, co se stane u další generace. I když jedinci s přechodnými alelami (27 až 35 opakování) nikdy nebudou mít symptomy HCH, **repetice, kterou zdědí jejich děti, může být delší, jako je jejich vlastní.** Jejich děti jsou v riziku, že zdědí gen s redukovanou nebo plnou penetrací.

Stejně tak, někdo s genem s redukovanou penetrací (36 až 39 opakování) může na potomka přenést gen v plné penetraci, pokud dojde k expanzi repetice.

Je několik málo faktorů, které mohou ovlivnit to, jestli se expanze objeví. První je počáteční délka CAG repetice. Normální délky s 26 a méně CAG jsou stabilní a nemění se, když se přenášejí na další generaci. Ale, u genů s plnou penetrací - těch, kterých délka je 40 a více - se může stát, že dojde k expanzi.

Přechodní alely a geny s redukovanou penetrací jsou všeobecně víc stabilní jako geny s plnou penetrací, ale stále mohou expandovat a tak prodloužit délku repetice v další generaci.

Jinými faktory, které ovlivňují expanzi CAG repetice je pohlaví a věk rodičů. Je pravděpodobnější, že k expanzi v počtu CAG dojde v případě dědění genu z otcovy strany. Avšak, **na pohlaví dítěte nezáleží.**

A zas, je pravděpodobnější, že k expanzi v počtu CAG dojde v případě dědění genu, když je otec starší. Toto může být způsobeno tím, že spermie jsou tvořeny během celého života, co umožňuje při kopírování DNA dělat více chyb s tím, jak muž stárne.

V současnosti pro lidi s přechodnými alelami anebo alelami s redukovanou penetrací není možné určit přesné riziko expanze CAG repetice. Avšak, domníváme se, že **riziko, že jedinci s přechodnými alelami anebo alelami s redukovanou penetrací přenesou prodlouženou repetici na své potomstvo je malé.**

## Proč je důležitá rodina

Je možné, že HCH se u někoho projeví i v případě, že v jeho rodině není nikdo s tímto onemocněním. Kolem 10 % lidí s HCH nemá ve své rodině nikoho, kdo by měl HCH před nimi.

Někdy je to proto, že rodiče, nebo prarodiče byli špatně diagnostikováni, např. že mají Parkinsonovu nemoc, i když ve skutečnosti měli HCH. Teď už máme spolehlivý genetický test, takže k nesprávnému diagnostikování nedochází tak často jak, to bylo předtím.

V jiných rodinách, se mohlo stát, že rodič, který by měl symptomy HCH umřel dřív, než se symptomy začaly projevovat, ale přenesl mutovaný gen na své děti.

Další způsob jak se HCH může vyskytnout v rodině, která dosud nemá žádného pacienta s HCH je, když se objeví nová genetická mutace. Nové mutace pocházejí z přechodných alel (27-35 repetice) a v další generaci jsou předávány jako alely s expandovanou délkou CAG repetice.

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

V tabulce je přehled různých možných výsledků prediktivního testování na HCH

Později, syn nebo dcera budou mít HCH, ale jejich rodič s přechodní alelou nebude mít symptomy HCH. Přechodní alely jsou často nalezeny u rodičů, kterých děti mají novou HCH mutaci.

Přechodní alely nejsou nalezeny jenom v rodinách, kde se vyskytla nová mutace - můžou se také objevit u rodin, které se s HCH potýkají. Tohle se stává v případě, že někdo s přechodní alelou, kdo není z rodiny s HCH má dítě s někým, kdo má alelu s plnou penetrací.

Když se děti těchto rodičů rozhodnou pro genetický test na HCH, můžou se dozvědět, že nezdědili HTT gen od jejich rodiče s HCH, ale zdědili přechodnou alelu od druhého z rodičů. Rodiny jsou často překvapeny poznatkem, že přechodní alela je u rodiče, v kterého rodině nemají HCH - ale ve skutečnosti je toto nejčastější způsob jakým jsou přechodní alely nalezeny.

Momentálně není možné určit přesné riziko s jakým přechodní alely anebo alely s redukovanou penetrací přenesou expandovanou alelu na své děti. Riziko je malé, ale je potřeba další výzkum, který probíhá.

## Shrnutí

U malého počtu lidí, kteří se nechají testovat na HCH bude výsledek spadat do "oblasti nejasnosti" - oblasti přechodných alel nebo alel s redukovanou penetrací.

Pokud má někdo přechodní alelu (27-35 opakování), nebude mít HCH. Jeho děti mají malé riziko, že zdědí gen se zvýšeným počtem CAG opakování, či už v rozmezí redukované nebo plné penetrace.

Pokud má někdo alelu s redukovanou penetrací (36-39 CAG), může a nemusí mít HCH. Je ale 50 % riziko, že jejich děti zdědí HTT gen s redukovanou nebo plnou penetrací.

Přechodní alely a alely s redukovanou penetrací jsou důvodem, proč výsledky prediktivního testování nejsou černo-bílé. Výzkumní pracovníci pracují na tom, abychom porozuměli "oblasti nejasnosti", abychom pak mohli lidi lépe připravit pro testování a vysvětlit výsledky pacientům a jejich rodinám.

## Poděkování

HDBuzz děkuje Alicii Semaka ze její odborní poradenství ohledně přechodních alel. Alicia je genetickým poradcem v Centre for Molecular Medicine and Therapeutics (Centrum pro molekulární medicínu a terapii) na University of British Columbia a studuje genetické riziko u HCH.

---

*U autorů nedochází k žádnému střetu zájmů. Pro více informací o našich zásadách pro zpřístupnění informací nahlédněte na FAQ...*

---

## Slovník

**nukleotidové báze** "písmena" genetického kódu, zkráceně A, T, G nebo C

**přechodní alely** HTT geny s délkou CAG mezi 27-35, kterých výsledkem nejsou symptomy HCH, ale jsou delší než normálně; přechodní alely představují riziko, že se u potomků prodlouží

**přechodní alela** kopie HTT genu s CAG délkou, která nikdy nevede k onemocnění jedince, ale může představovat riziko pro jeho děti

**CAG repetice** úsek DNA na začátku HTT genu, který obsahuje sekvenci CAG opakovanou mnoho krát; u lidí s HCH je velice dlouhá

**dominantní** genetická podmínka, která vyžaduje přítomnost jenom jedné kopie mutovaného genu

**alela** jedna z dvou kopií genu

**HTT** jedna ze zkratek pro gen, který způsobuje Huntingtonovu chorobu. Stejný gen je také nazýván HD a IT-15

---

© HDBuzz 2011-2017. Obsah HDBuzz je sdílen zdarma, v rámci Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz má informační charakter, nenahrazuje odbornou péči. Pro více informací navštivte

[hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Vytvořeno dne 01. Červenec 2017 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/027>