

Jak dlouhý je příliš dlouhý? Přehodnocení "oblasti nejasnosti" u Huntingtonovy choroby

Způsobuje "přechodní" délka CAG repetice u Huntingtonovy choroby změny v mozku?



Editor Dr Ed Wild

05. Říjen 2013

Autor Dr Peter McColgan

Přeložil Monika Baxa

Poprvé publikováno 19. Srpen 2013

Genetický test na Huntingtonovu chorobu zahrnuje počítání počtu CAG na začátku genu pro huntingtin. Některé výsledky jsou v "oblasti nejasnosti" - delší jako normální, ale kratší jako ty, co způsobují HCH. Studie PHAROS se zaměřila na podrobnější studování lidí, kteří mají počet CAG v "přechodní" oblasti a odhalila drobné změny v náladách a chování se. Tyto výsledky neznamenaají, že "přechodní alely" způsobují HCH, ale naznačují, že bychom mohli mít nějaký vliv na mozek a tak je potřeba se na to podívat blíže.

CAG repetice a "oblast nejasnosti"

Naše geny jsou tvořeny DNA, která je složená ze čtyřech stavebních bloků označovaných jako A, C, G a T. Jsou to zkratky pro adenin, cytosin, guanin a thymin. Tyto chemické sloučeniny tvoří "písmena" našeho genetického kódu, v kterém su zapsány instrukce pro tvorbu proteinů - strojů, které v buňce dělají všechno podstatné.



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

Gen, který způsobuje Huntingtonovu chorobu de jmenuje **huntingtin** gen (HTT gen). Blízko svého začátku má zajímavou oblast, tvořenou písmenami C-A-G, které se několikrát opakují. U lidí s Huntingtonovou nemocí je těchto **CAG opakování** v HTT genu příliš moc.

Většina HTT genů má počet CAG mezi 10 a 26 a takto dlouhá repetice nikdy nezpůsobí HCH. Ale u lidí, kteří mají 40 a více opakování se HCH dřív nebo později projeví.

No a někde ve středu - někdy nazývaném **oblast nejasnosti** - jsou věci o něco komplikovanější. Lidi s počtem opakování 36-39 **můžou** anebo i nemusí mít HCH - nedá se to říct s určitostí. Pokud HCH budou mít, pak se symptomy obvykle objevují až ve vyšším věku. Počet CAG mezi 36-39 se nazývá oblast "redukované penetrace".

Přechodní alely

Ještě nám zůstává oblast, kde počet CAG je mezi 27-35. Tato se nazývá oblast "přechodní" a o ní je tento článek. Asi 1 % lidí má HTT gen s takýmto "přechodním" počtem CAG.

Dle našeho současného poznání, pokud je délka CAG repetice v přechodní oblasti, **nezpůsobuje** HCH ani žádné její symptomy.

Počkat! Jestliže přechodní alely nezpůsobují HCH, jaký je rozdíl mezi nimi a alelami s normální délkou? Rozdíl je v tom, co se může stát když se alely s přechodní délkou přenášejí z rodiče na dítě. Dochází totiž k riziku, že přechodní alela se prodlouží a bude mít větší počet CAG, který už může způsobit HCH. Avšak toto riziko je velice nízké a ve většině případů lidé s "přechodní alelou" **nemají** děti s genem, který by způsobil HCH.

A nutno říct, že lidi s přechodní alelou nikdy nebudou mít HCH.

Rekapitulace

Takže.. počet CAG v rozmezí 26 a méně je normální, přičemž 40 a více způsobuje HCH. Počet CAG 36-39 může způsobit HCH, obvykle v pozdějším věku. A "přechodní" počet CAG - mezi 27 a 35 - nezpůsobuje HCH ale existuje tu malé riziko, že se delší, potenciálně škodlivý HTT gen přenesou na potomstvo.

Alespoň takto tomu **v současné době* rozumíme.

Jedním poněkud krajním tvrzením by bylo: "lidi s přechodní počtem CAG opakování nemají, v porovnání s lidmi s normální délkou, žádné rozdíly v mozku".

„Representují tyto nepatrné změny velice časná stadia Huntingtonovy nemoci? To je velice odvážné tvrzení a v tuto chvíli se nedá potvrdit.“

Jenomže vědci jsou zvědavá chasa a obvykle přemýšlejí na tím, jestli tak jednoduché prohlášení je **skutečně** pravdivé. Koneckonců, jestliže většina něčeho je zlá, není možné, že něco ve středu je taky trochu špatné?

PHAROS studie

PHAROS je zkratka z "Prospective Huntington's at Risk Observational Study" (Perspektivní pozorovací studie rizika HCH). Zahrnuje 43 lékařských center z celé Ameriky a pozoruje 1001 lidí.

Lidi, kteří se účastní studie mají rodiče, bratra nebo sestru s HCH, ale sami **nepodstoupili** genetické testování. PHAROS testovala všech 1001 lidí, ale výsledky jim nebyly zděleny - výsledky se udržely v tajnosti a byly použité jenom pro účely tohoto výzkumu. Samozřejmě, účastníci studie dali pro toto “slepé” testování souhlas.

Každý účastník studie PHAROS prošel každých 9 měsíců po dobu 4 let zkouškami u neurologa. Tyto zahrnovaly množství testů zaměřených na pohyb, myšlení a chování se, všescho, co může být ovlivněné HCH.

Většina lidí v PHAROS studii měla počet CAG, který byl normální (26 a méně) anebo měla prodlouženou repetici (36 a více CAG). Ale padesát účastníků mělo počet CAG v přechodní oblasti.

V článku nedávno zveřejněném v časopisu “Neurology” (Neurologie), výzkumníci pracující na studii PHAROS referují o tom, co zjistili u těchto 50 lidí s přechodní alelou.

Dle očekávání, skupina lidí s přechodní alelou měla výsledky získané z testů pohybu, přemýšlení a denní rutiny stejné jako ti s “normálním” počtem CAG. To je v souladu s tím co si momentálně myslíme, a sice že přechodní alely nezpůsobují symptomy HCH.

Jemné odchylky?

Avšak, v jednom setu testů našel tým studie PHAROS neočekávané odchylky. Byly to testy zaměřené na posuzování “chování se”, v kterých byly lidi dotazováni na věci jako jsou nálada, motivace, podrážděnost, agrese a pomýšlení na sebevraždu. Toto jsou oblasti mozku, které jsou u HCH často poškozeny.

Testy studie PHAROS odhalily, že lidi s přechodnými alelami mají v porovnání s těmi, co mají normální počet CAG, menší motivaci a víc pomýšlejí na sebevraždu. Další aspekty chování se nebyly nijak výrazně rozličné a v průběhu 4 let se tyto symptomy nezhoršily.

Tyto odchylky byly získány porovnáním každého jedince s přechodní alelou a každého jedince s normální délkou CAG repetice. V obou skupinách bylo mnoho variací.

CAG	
10-26 Normal	
27-35 Intermediate	
36-39 Reduced penetrance	HD
40+ Full penetrance	

Tabulka shrnující různé možné výsledky prediktivního testování na HCH. Tento článek je o lidech s “přechodným” počtem CAG - mezi 27 a 35.

V článku publikovaném v časopisu Neurology, výzkumníci studie PHAROS navrhuji, že tyto nepatrné odchylky v chování se můžou znamenat že mozky lidí s přechodnými alelami mají některé črty podobné mozku lidí s mutovaným HTT genem. Připouštějí možnost, že odchylky v chování se můžou být způsobeny časnými symptomy HCH.

Co to znamená?

Zjištění, že malá motivace a častější pomýšlení na sebevraždu jsou u lidí s přechodní alelou časté - i v případě, že lidi nepoznají svůj výsledek genetického testu na HCH - je určitě zajímavé, protože indikuje, že gen jen o něco málo delší než normálně může způsobit nepatrné změny ve fungování mozku. A jestliže jednou z takových změn je častější pomýšlení na sebevraždu, pak lidi s přechodní alelou můžou potřebovat pomoc od lidí, kterých genetické testy na HCH vyšli negativně.

Ale, znamenají tyto nepatrné změny začínající HCH? To je velice odvážné tvrzení a **v tuto chvíli se nedá potvrdit.**

Jestliže může přechodní počet CAG způsobit HCH, očekávali bychom, že lidi s větším počtem CAG v tomto rozmezí (27-35) budou mít víc problémů, ale toto nebylo v studii PHAROS potvrzeno.

Další možné vysvětlení

Další věc, kterou je potřeba si uvědomit je, že někdy se zajímavé výsledky jako je tento mohou objevit náhodně. Pokud vyhodíte minci 10 krát, může se stát, že 5 nebo 6 krát za sebou padne hlava, ale neznamená to, že s mincí je něco v nepořádku. A stejně je to i ve vědě - čím více věcí měříte, tím vyšší je šance, že najdete něco, se se zdá být "nenormální".

V studii PHAROS se výzkumníci podívali na 11 různých aspektů chování se a stejně tak na mnoho testů pohybu, přemýšlení a denní činnosti, ale "statisticky signifikantní" odchylku našli jenom u dvou testů. Je možné, že tyto odchylky jsou zcela náhodné. Určitě je těžké vysvětlit, jak lidi s přechodní alelou můžou častěji pomýšlet na sebevraždu a přitom **nemají** očividně horší skóre nálady v porovnání s jedinci s normální délkou CAG.

Poslední věc, kterou bychom si měli připomenout je, že tato studie se zabývá malým počtem lidí s přechodnými alelami v rámci jedné velké skupiny testovaných jedinců. A tak se může stát, že jeden nebo dva lidi s vážným problémem zkreslí výsledky celé skupiny, i když jejich problémy nesouvisí s tím, že mají přechodní alelu.

Může tento výzkum pomoci v praxi?

V dnešní době, se jedincům, kteří mají přechodní alelu říká, že nejsou v riziku, že bychom se u nich projevila HCH a ani jim nejsou předepisovány žádné léky. **Toto je stále naše porozumění** toho, jak to je, ale nové výsledky mohou poodhalit případné sklony k nepatrným problémům.

Dle výsledků, které získali, vědci zabývající se touto studií navrhuji, aby jedinci s přechodným počtem CAG tripletů, u kterých se projeví symptomy HCH, byly monitorováni podrobněji a taky léčeni. Jeví se to jako rozumná rada. Mezitím nám výzkum uskutečňovaný na celém spektru délek

CAG repetice pomůže pochopit to, jestli jsou problémy tady popsané skutečně způsobeny přechodným počtem CAG.

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

SLOVNÍK

alela s redukovanou penetrací kopie genu pro huntingtin s CAG repeticí dost dlouhou na to, aby u někoho - ale ne u všech, kteří jí mají - vyvolala symptomy

statisticky signifikantní dle statistického testu takový, který se nepravděpodobně děje náhodně

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

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

© HDBuzz 2011-2018. 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

Vytvořeno dne 29. Červen 2018 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/133>

Některý text na této straně ještě nebyl přeložen. Níže je zobrazen v původním jazyce. Pracujeme na tom, abychom jej přeložili co nejdříve.