

## "Tlačítko Zapnout": rozdílnosti v huntingtin genu ovlivňují nástup symptomů HCH



Rozdílnost v "tlačítku Zapnout" na genu huntingtin ovlivňuje to, kdy se objeví první příznaky onemocnění.

Autor Melissa Christianson 26. Zář 2015

Editor Dr Jeff Carroll; Přeložil Monika Baxa

Poprvé publikováno 29. Květen 2015

*Tak jako je obtížné přesně předpovědět, kdy se spustí bouře, je stejně obtížné předpovědět, kdy se objeví symptomy Huntingtonovy choroby. Nicméně, nový výzkum ukazuje, že malé změny na "tlačítkách Zapnout" pro gen huntingtin ovlivňují nástup symptomů - a můžou poskytnout důležité informace při hledání terapií pro HCH.*

### Předpovědění bouře

Stejně tak jako známky bouřky, i příznaky Huntingtonovy choroby jsou nezaměnitelné. Namísto nárazových větrů, prudkého deště a hromů, však Huntingtonova choroba přináší stereotypní pohyby, kognitivní, a psychiatrické symptomy, které jsou u populace pacientů pozoruhodně konzistentní. Přesto, tak jako je obtížné přesně předpovědět, kdy se spustí bouře, je stejně obtížné předpovědět, kdy se objeví symptomy Huntingtonovy choroby.

Již víme, že genetická mutace způsobující HCH ovlivňuje nástup symptomů onemocnění. Tato mutace se točí kolem sady tří stavebních kamenů DNA uvnitř genu huntingtin, které nazýváme "CAG". U Huntingtonovy choroby, se tyto stavební bloky mnohokrát opakují, a tím prodlužují gen - a čím delší je gen, který vzniká, tím dříve (v průměru) se objeví příznaky. Nicméně, délka genu neříká o nástupu příznaků vše: i mezi lidmi, jejichž geny huntingtin mají podobné délky, se může nástup příznaků lišit až o desítky let.

Tato rozdílnost možná vědcům pomůže porozumět způsobu, jak příroda oddaluje nástup příznaků HCH. Vědci si myslí, že tu hrají roli také další genetické faktory - a že kousek genu huntingtin, o kterém normálně nemluvíme, v tomto může sehrát důležitou úlohu.



Stejně tak jako je obtížné přesně předpovědět, kdy se spustí bouře, je těžké přesně předpovědět, kdy se objeví první příznaky Huntingtonovy choroby.  
Foto: Freemages

### Malé změny ve velkém genu

Gen huntingtin je jedním z největších genů v lidské DNA - skládá se z asi 170 000 DNA stavebních bloků. Zaměřujeme se na repetici, která způsobuje onemocnění, tato část ale tvoří jen nepatrný zlomek celého genu. Zbytek genu je ve skutečnosti také plný informací, které by mohly ovlivnit to, kdy se objeví první symptomy.

Jedna konkrétní část genu, která se nazývá promotor, by mohla ovlivňovat nástup symptomů. Promotor je speciální část genu zodpovědná za zapnutí a vypnutí genu. Pokud si představíte, že gen je jako CD v CD přehrávači, pak promotor je jako ovladač k němu: stejně jako na ovladač zapne CD, aby hrálo, promotor zapne gen, aby vytvářel protein.

Malé změny v promotorech mohou ale mít na geny velký vliv. Pokračujíc v naší analogii s CD přehrávačem, si představte, že jsme udělali malou změnu na tlačítku "Zapnout" a přesunuli ho na spodní stranu ovladače. Tím, že je teď těžší na tlačítko "Zapnout" dosáhnout, může tato relativně malá změna způsobit mnohem obtížnější přehrávání CD. Podobným způsobem, malé změny v promotoru genu - zejména změny, které činí promotor těžko přístupným - můžou způsobit obtížné zapnutí genu.

U genetických onemocnění, jako je HCH, mohou mít tyto změny velké následky.

## Mohl by promotor mít vliv na nástup symptomů?

Skupina vědců pracujících na University of British Columbia ve Vancouveru uvažovala, jestli by rozdílnost v promotoru genu huntingtin mohla být jednou z věcí, které ovlivňují to, kdy se příznaky nemoci objevují.

Aby zodpověděli tuto otázku, podívali se na verzi promotoru genu huntingtin, která se vyskytuje u malého počtu lidí s HCH. Tento vzácný promotor má malou, skutečně maličkou změnu v porovnání s normálním - jen jediný ze ~ 170 000 DNA stavebních bloků genu huntingtin je jiný. Avšak, stejně jako v naší analogii s CD přehrávačem výše, tato malá změna dělá promotor těžko přístupným. V důsledku toho, je obtížné zapnout geny, které používají tento promotor jako svoje "tlačítko Zapnout" a je z nich pak vytvářeno méně proteinu než je obvyklé.

Vědci přemýšleli, jestli by tato drobná změna mohla, stačit k tomu, aby ovlivnila věk nástupu příznaků HCH.

## Zadrž, je to tam dvakrát

Nicméně, klást si tuto otázku není tak jednoduché, jak se zdá. Ve skutečnosti je to **dvakrát** těžší, než by se dalo očekávat.

Důvodem je základní rys lidské DNA. Určitě si pamatujete, že my lidé máme při narození **dvě kopie** většiny genů (včetně genu huntingtin) - jeden od matky a jeden od otce. U jedinců s Huntingtonovou chorobou, každá buňka v těle tedy obsahuje dvě kopie genu huntingtin: kopii normální délky a kopii prodlouženou, která způsobuje nemoc.

” Obe kopie huntingtinu - jak ta s normální délkou *nebo* ta prodloužená - můžou mít promotor, který je spojen s nástupem symptomů.



Obě kopie musí mít promotor, připojený tak, aby mohly být zapnuty. Avšak, promotory dvou genů **nemusí** být stejné. To znamená, že kopie - buď to normální délky *nebo* kopie prodloužená - může mít vzácný promotor, který vědci chtěli studovat.

Jestli si chtěli položit otázku, zda tento promotor ovlivňuje věk nástupu příznaků Huntingtonovy choroby, museli si vědci vlastně položit **dvě různé otázky**: „ovlivňuje přítomnost vzácného promotoru připojeného k prodlouženému genu huntingtin nástup symptomů?“ - a „ovlivňuje také promotor připojený k huntingtinu normální délky nástup symptomů?“

## Jedna změna, dva odlišné důsledky

Takže, na co vědci přišli, když si položili tyto dvě otázky a odpověděli na ně?

Odpovědi na tyto otázky vás mohou překvapit - protože byli protichůdné!

Lidé, kteří měli vzácný promotor spojený s jejich prodlouženou kopií huntingtin genu onemocněli téměř o deset let **později**, než se očekávalo, zatímco lidé, kteří měli vzácný promotor připojený ke kopii normální délky, onemocněli téměř o čtyři roky **dříve** než se očekávalo. Takže, tento vzácný promotor by mohl jak zpozdit, tak urychlit nástup symptomů, v závislosti na tom, ke které kopii genu huntingtin byl připojen.

Proč by tomu tak bylo?

Naše analogie s geny a CD přehrávačem nám může pomoci pochopit tyto překvapivé výsledky. Vzhledem k tomu, že všichni máme dvě kopie genu huntingtin, je to jako by naše buňky neustále poslouchaly hudbu přicházející ze dvou různých CD hrajících současně. Jedno CD (reprezentující normální délku genu), hraje píseň, kterou buňky potřebují slyšet k tomu, aby zůstaly zdravé, zatímco druhé CD (reprezentující prodloužený gen) hraje pozměněnou melodii, která může přehlušit správnou skladbu.

Přesuneme-li tlačítko Zapnout na přehrávači, zkomplikujeme přehrávání jednoho nebo druhého CD. Když je těžší zapnutí prodloužené kopie CD, buňky jsou zdravější - protože slyší správnou skladbu mnohem lépe, bez protichůdné melodie v pozadí. Když je těžší zapnutí CD normální délky, buňky jsou nemocné - protože hraje melodie, která je mate.

V buňkách to funguje na stejném principu: zkomplikování zapnutí škodlivého prodlouženého genu huntingtin opoždí nástup symptomů HCH, přičemž zkomplikování zapnutí dobrého genu huntingtin s normální délkou, urychluje nástup příznaků. Ovlivnění promotoru pro gen huntingtin tak dokáže změnit čas nástupu symptomů HCH v obou směrech.

## Upozornění

Avšak, stejně jako u většiny výzkumných studií před tím, než se pokusíme aplikovat tyto poznatky v širším smyslu, pro pacienty a jejich rodiny, existuje ještě několik věcí, které je potřeba zvážit. Nejdůležitější je, že ta verze promotoru pro huntingtin, kterou vědci studovali, byla **poměrně vzácná**. Vzhledem k tomu, že jen velmi malá část populace huntingtoniků má

tuto genetickou variaci promotoru, nové výsledky se nemůžou přímo vztahovat na většinu z huntingtonské komunity.

Další věc, kterou je potřeba zvážit je fakt, že vědci použili v této studii strategii sledování skupin lidí, u kterých byl nástup příznaků velice brzký nebo velice pozdní. Proč by to dělali, a nesledovali každého?

Představte si, že se zajímáte o hledání genetických změn, díky kterým jsou lidé opravdu vysokí. Myslíte si, že byste měli větší štěstí najít takovou vzácnou změnu v náhodné skupině lidí, nebo u lidí z basketbalového týmu Los Angeles Lakers? Pravděpodobně raději začnete u basketbalistů, kteří mají tendenci být vyšší, než je obvyklé.

Toto udělal i tento tým vědců - obohatili svou studijní populaci o pacienty s HCH, kteří měli velmi brzký, nebo velmi pozdní nástup symptomů. To jim dalo větší šanci najít vzácné varianty, které mění věk, ve kterém lidé onemocní Huntingtonovou chorobou.

Kdyby se ale podívali na jinou skupinu lidí, aniž by se ujistili, že u většiny z nich byly symptomy HCH pozorovány příliš brzy nebo moc pozdě, nepozorovali by stejný efekt.

Tento výzkum je ještě v plenkách a čeká ho hodně práce, kterou je potřeba udělat. Před tím, než budeme moci přesněji předpovídat věk nástupu HCH pomocí genetiky, mohli bychom třeba najít běžnější genetické varianty promotoru genu huntingtin, nebo se podívat na interakce vícerých variant. Tato studie však je důležitým důkazem toho, že můžeme najít genetické změny, které modifikují věk nástupu HCH.

## **Pomůže nám tento výzkum najít terapie pro HCH?**

Navzdory těmto upozorněním, je tento nový výzkum opravdu vzrušující a přináší několik důležitých myšlenek.

Zdůrazňuje, že jak normální tak prodloužené geny huntingtinu ovlivňují nástup symptomů HCH, a že při hledání nových léčebných postupů je důležitá jejich rovnováha.

Navíc, tento výzkum má význam pro terapii, které se říká "umlčování genu". Umlčování genu je přesně tím, co slyšíte - způsob, jak vypnout (umlčet) lidské geny. Umlčování genu je u HCH trochu ošidné, protože máme dvě kopie genu huntingtin (jednu dobrou a jednu špatnou). Tento výzkum naznačuje, že vypnutí obou genů huntingtin by mohlo oddálit nástup příznaků HCH, ale že specifické vypnutí prodloužené kopie huntingtinu by mohlo být ještě účinnější.

Tak, tento výzkum nám pomáhá pochopit, co pohání nástup symptomů Huntingtonovy choroby a vede k hledání účinných terapií.



Protože všichni máme dvě kopie genu huntingtin, je to jako by naše buňky neustále poslouchaly - a snažily se pochopit - hudbu přicházející ze dvou různých CD, které hrají současně.

Foto: Freelmages

---

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

---

## **Slovník**

**promotor** speciální část genu věnovaného zapnutí gen a vypnutí

**terapie** ošetřování

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Vytvořeno dne 22. Leden 2018 — Staženo z: <https://cs.hdbuzz.net/198>