

Huntingtons sjukdom forsknings nyheter. I klartext Skrivna av forskare För de globala HS medlemmarna.

Ny analys visar att den korta CAG-längden inte spelar roll



Storleken är inte allt: forskning tyder på att bara den långa, inte den korta kopian av Huntingtongen som spelar roll

Av Dr Ed Wild på 7 juli 2012

Redigerad av Dr Jeff Carroll ; Översatt av Dr Jimmy Sundblom

Först publicerad den 18 februari 2012

Huntingtons sjukdom orsakas av att en av de två kopiorna av Huntingtongen är större än normalt. Huruvida den mindre kopian spelar någon roll har diskuterats en hel del. En färsk analys av stora mängder data tyder på att den "korta" kopian inte påverkar när sjukdomen bryter ut.

Vad är repetitionslängd?

När den felaktiga genen som orsakar Huntingtons sjukdom upptäcktes 1993, var en detalj som stack ut att det inte bara var ett vanligt "stavfel".

De flesta genetiska sjukdomarna orsakas av enkla "felstavningar" i vår genetiska kod - en enda av de kemiska baser som utgör vårt DNA är ändrad, borttagen eller tillagd.

Vid Huntingtons sjukdom, är förändringen mer som en kemisk "stamning". Nära början på Huntingtongen finns en sekvens av bokstäver - CAG - som upprepas ett antal tillfällen - vanligtvis mellan tio och tjugo gånger. Teamet som upptäckte mutationen insåg att alla med Huntingtons sjukdom hade en ovanligt lång sådan här sekvens - trettiosex eller fler.



Alla har två Huntingongener

Vi har alla två kopior av Huntingtongen - en som vi ärvt från mamma, den andra från pappa. Det krävs bara en förlängd sådan för att man ska få sjukdomen.

Vi kallar antalet CAG-upprepningar i vardera kopia för **CAG-repetitionslängd**, och alla har två repetitionslängder.

De flesta har två 'normala' repetitionslängder. De flesta med Huntingtons sjukdom har en 'normal' och en expanderad repetitionslängd. Väldigt få har faktiskt två expanderade repetitionslängder.

Storleken spelar roll

Innan vi ger oss in på själva nyheten, ska vi bara kika på vad som **inte** har förändrats.

Ganska snart efter att mutationen upptäcktes, märkte forskare att personer som drabbades av Huntingtons sjukdom i unga år tenderade att ha längre repetitionslängder i den expanderade kopian.

När man undersökte detta noggrant, fann man att längden på den expanderade/muterade kopian hade stor betydelse för när symptomen debuterade och hur snabbt de förvärrades. Ju längre repetitionslängd, desto tidigare drabbades man av sjukdomen.

Detta förklarade inte allt - repetitionslängden i sig kunde inte användas för att förutsäga när symptomen skulle uppträda. Det fanns fortfarande en hel del variation som inte berodde på repetitionslängden i det expanderade kopian.

I många år har man nu försökt identifiera vad som orsakar resterande variation. Är det kost, livsstil, läkemedel eller andra gener förutom Huntingtongen? Vi vet ännu inte svaret.

De korta repetitionslängden

Naturligtvis har forskare funderat på om skillnader i den "korta" Huntingtongen kan förklara varför personer med lika stora expansioner i den långa kopian kan få symptom vid helt olika tidpunkter. Men när olika forskarlag tittade på effekten av den korta kopian fick de olika resultat.

2009 undersökte nederländska forskare data från nästan tusen patienter som deltog i den jättelika REGISTRY-studien. Som man förväntade, var den långa kopian CAG-repetitionslängd den viktigaste faktorn som påverkade när en person drabbades av sjukdomen. Inga överraskningar.

När de tittade på den korta kopian upptäckte de däremot något oväntat. För de flesta, verkade det vara bra för hjärnan om den korta kopian var speciellt kort. För personer med speciellt långa expanderade kopior, gällde det omvända däremot - det var bättre om den andra repetitionslängden var i den högre delen av normalintervallet.

Alltså, om en persons längre repetitionslängd var 41, verkade det vara bättre om den andra repetitionslängden var 12 istället för 20. Men om de hade en väldigt lång expanderad kopia - med en repetitionslängd på till exempel 60 eller 70 - så verkade det av någon orsak vara bra om den korta repetitionslängden var 20 istället för 12.

Konstigt - men uppenbarligen övertygande bevis för att båda CAG-längder betyder någonting.

Sakta i backarna!

Om det här med små och stora siffror verkar knepigt att hänga med i - koppla av! Tack vare en ny studie som publicerats i tidskriften Neurology, har det blivit lättare att hänga med.

”

Tillbaks till enkelheten: en persons större CAG-längd påverkar debuten, men den korta verkar inte spela roll

”

Ett forskarlag lett av Jim Gusella vid Massachusetts General Hospital i Boston genomförde en ännu större studie, med över 4000 deltagare från REGISTRY, COHORT och PREDICT-studierna. Den här innehöll alla data från studien från 2009 - och en hel del nya data också.

Gusella ville gå tillbaka till ritbordet, så de ifrågasatte allt när det gällde de statistiska modeller som tidigare hade använts.

Deras resultat är lite nördiga men rätt intressanta. När statistikgalningar analyserar data, måste de göra vissa antaganden för att kunna använda matematiska modeller för att göra förutsägelser.. Vanligtvis är det helt OK, eftersom stora mängder data brukar bete sig som förväntat.

I det här fallet däremot, Hittade de ett antagande som inte var korrekt. Framför allt, insåg de att en enda ovanlig patient - men en väldigt hög repetitionslängd på den expanderade kopian på 120, och en väldigt låg, 11, på den andra - var orsaken till att man såg den övergripande effekten av den korta kopians längd.

När de analyserade alla data igen, men tog bort den enskilda personen, hittade de **ingen effekt** av den korta kopian. Det enda som spelade roll var längden på den långa kopian.

Börja om från början

Bekymrade över att en enstaka individ kunde ha så vilseledande effekt på en samling bestående av närapå tusen personer, satte Gusellas grupp igång med att designa en statistisk modell för att titta på deras stora material, vilken skulle påverkas mindre av enstaka extremfall såsom detta.

Vad de fann var rätt förtröstansfullt. Det fanns ingen effekt beroende på den korta kopian, inte heller några tecken till att den långa och korta kopian interagerade på något sätt.

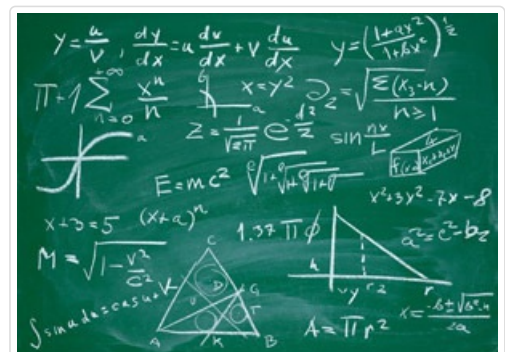
Till och med i de tio individer med abnormt långa repetitionslängder i den expanderade kopian, var den enda faktor som påverkade debutåldern den långa kopians längd.

Åter alltså till den relativt lättbergliga situation som rådde tidigare: den långa CAG-längden påverkar symptomdebuten, men inte så starkt att man kan göra förutsägelser för individuella patienter. Samtidigt verkar inte den korta kopian spela någon roll alls.

Framgång eller bakslag?

Det här kan man såklart se som ett bakslag: någonting vi trodde vi visste stämmer inte längre.

Vi tycker annorlunda. Vi tror att det viktigaste är att ta reda på sanningen om vad som orsakar Huntingtons sjukdom, även om det betyder att vi måste ifrågasätta även de mest grundläggande antaganden.



Gusellas grupp återvände till ritbordet för att designa nya, pålitliga sätt att studera hur genetiska faktorer påverkar Huntingtons sjukdom

Egentligen var fynden från 2009 om att den långa och korta kopian samverkar lite obekväma, och svåra att förklara med vad vi vet om det muterade huntingtinproteinet (äggviteämnet som tillverkas utifrån Huntingtongen).

Nu när vi vet att den korta kopians längd återgått till sin obskyra tillvaro har vi ju faktiskt en sak mindre att oroa oss för. Vi kan dessutom vara säkra på att statistiken bakom våra antaganden är korrekt.

Ytterligare ett plus med den här studien är att vi nu har nya, mer pålitliga matematiska instrument för att titta på de genetiska olikheter som kanske kan påverka symptomdebuten.

Eftersom stora studier pågår, där man letar igenom hela det mänskliga genomet (alla människans gener) för att hitta gener som påverkar symptomdebuten, så kommer dessa metoder med all säkerhet att vara mycket värdefulla inom kort.

Det är ett väldigt bra exempel på det som vi påpekat tidigare: vetenskap är en kumulativ process. Varje dag lär vi oss lite mera om Huntingtons sjukdom. Och för varje dag kommer vi närmare en effektiv behandling.

Författarna har inga intressekonflikter att uppge. För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ

© HDBuzz 2011-2017. Innehållet på HDBuzz är fritt att dela, under en licens Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz är inte en källa för medicinska råd. Mer information tillgänglig från hdbuzz.net

Skapad 6 juli 2017 — Nedladdad från <https://sv.hdbuzz.net/073>