

Forskningsnyheter om Huntingtons sykdom. I et lettfattelig språk. Skrevet av forskere. Til det globale HS-fellesskapet.

Hvor lang er for lang? Nye tanker om "gråsonen" ved Huntington sykdom



Kan et middels antall CAG repetisjoner i Huntingtons sykdom genet forårsake forandringer i hjernen?

Redigert av Dr Ed Wild den 18. september 2013

Av Dr Peter McColgan; Oversatt av Beate Rindal

Opprinnelig publisert 19. august 2013

Den genetiske testen ved Huntingtons sykdom innebærer telling av antallet CAG-repetisjoner i starten av HS-genet. Noen testresultater er i en "gråsonen" - de viser flere repetisjoner enn normalt, men færre en antallet som fører til HS. Nå, etter å ha studert personer med et CAG-antall i mellomstadiet, har PHAROS-studien funnet noen subtile (små) forskjeller i stemningsleie (humør) og atferd. Disse resultatene betyr ikke at gen med middels CAG-antall fører til HS, men antyder at de kan ha en viss effekt på hjernen, noe som trenger å bli studert nærmere.

CAG repetisjoner og gråsonen

Våre gener er laget av DNA som igjen består av fire kjemiske byggeklosser, referert til som A, C, G og T (adenin, cytosin, guanin og tymin). Disse kjemiske stoffene danner 'bokstavene' i vår genetiske kode, som brukes som instruksjoner ved produksjon av proteiner - de molekylære maskinene som har alle de viktige oppgavene i cellene våre.

Genet som forårsaker Huntingtons sykdom kalles **huntingtin**. Det har en strekke nær starten der bokstavene CAG gjentas flere ganger. Huntingtons sykdom forekommer hos mennesker som har for mange av disse **CAG-repetisjonene** i genet.

De fleste huntingtin-gener har mellom 10 og 26 CAG-repetisjoner, et antall som aldri forårsaker Huntingtons sykdom. Men personer med over 40 eller flere repetisjoner i huntingtin-genet vil utvikle Huntingtons sykdom, en eller annen gang i livet.

I midten - i det som noen ganger kalles **gråsonen** - blir det litt mer komplisert. Personer med 36-39 CAG repetisjoner **kan** få Huntingtons sykdom, men trenger ikke å gjøre det - det er umulig å vite sikkert. Men hvis de utvikler sykdommen vil deres symptomer vanligvis begynne senere i livet. Med 36-39 repetisjoner har vi det vi kaller 'reduisert penetrans'.



Mellomsjiktet av CAG repetisjoner

Da gjenstår sjiktet mellom 27 og 35 CAG-repetisjoner. Dette kalles 'mellomsjiktet' og er hva denne artikkelen handler om. Omtrent 1% av alle personer i den generelle befolkningen har et huntingtin-gen i dette sjiktet.

Basert på vår nåværende kunnskapen vil **ikke** et antall CAG-repetisjoner i mellomsjiktet forårsake Huntingtons sykdom eller noen av dets symptomer.

Vent nå litt! Hvis mellomsjiktet ikke fører til HS, hvordan skiller det seg da fra det normale sjiktet (10-26 repetisjoner)? Forskjellen ligger i hva som kan skje når et mellom-langt gen går i arv fra foreldre til barn. Når dette skjer er det en økt risiko for at genet utvider seg slik at CAG antallet øker, noe som i sin tur kan føre til HS. Risikoen for at dette skjer er imidlertid svært lav. I de fleste tilfeller vil mennesker med gener i 'mellomsjiktet' **ikke** få barn med sykdomsfremkallende gener.

Og selv om det skulle skje, vil personen med middels CAG antall aldri selv utvikle HS.

La oss oppsummere

Så ... 26 eller færre CAG repetisjoner er normalt, mens 40 eller flere forårsaker HS. 36-39 CAG repetisjoner kan føre til HS senere i livet. Og mellomsjiktet, mellom 27 og 35, forårsaker ikke HS men innebærer en liten risiko for å overføre et større, muligens skadelig, huntingtin-gen til barna.

Det, er i det minste vår **nåværende** forståelse av situasjonen.

En noe ekstrem måte å si det på ville være: «mennesker med middels antall CAG repetisjoner har ikke hjerner som skiller seg fra folk med gener med normal lengde».

Men forskere er en nysgjerrig gjeng og naturligvis lurte de på om dette enkle utsagnet **virkelig** er sant. Tross alt, hvis mye av noe er dårlig, er det ikke da mulig at en del av noe, er litt dårlig?



Kan disse subtile (små) endringene representerer et veldig tidlig stadium av Huntingtons sykdom? Det er et veldig vågalt utsagn som for øyeblikket verken kan bevises eller motbevises.

PHAROS Studien

PHAROS står for Prospective Huntingtons at Risk Observational Study. Den omfatter 43 medisinske sentre over hele Amerika og inkluderer 1001 personer.

De personene som ble inkludert i studien har en forelder, bror eller søster med Huntingtons sykdom, men hadde **ikke** selv tatt HS gentesten innen de ble deltakere. I PHAROS ble alle deltakerne gentestet, men testresultatene ble ikke gjort kjent for hverken dem eller studiepersonalet - resultatene ble holdt hemmelig og kun brukt til forskningsformål. Selvfølgelig hadde deltakerne gitt sitt samtykke



til denne "blinde" testingen.

Alle PHAROS deltakerne ble undersøkt av en nevrolog hver 9. måned i 4 år. Undersøkelsen besto av en rekke tester av bevegelse, tenkning og atferd - funksjoner som kan bli påvirket ved Huntingtons sykdom.

De fleste deltakerne i PHAROS hadde et normalt (26 eller færre) eller utvidet (36 eller mer) CAG antall. Femti av deltakerne hadde et CAG antall i mellomsjiktet.

I en artikkel som nettopp har blitt publisert i tidsskriftet *Neurology*, beskriver PHAROS-forskerne hvilke resultater de kom fram til hos disse femti deltakerne.

Som forventet var 'mellomgruppen' lik den 'normale' gruppen i forhold til bevegelse, tankevirksomhet og dag-til-dag funksjon. Dette stemmer med antakelsen om at et CAG antall i mellomsjiktet ikke forårsaker HS symptomer.

Subtile (små) forskjeller?

Men, i ett sett med tester fant PHAROS teamet noen uventede forskjeller. Disse testene kartlegger 'atferd' ved å stille spørsmål om for eksempel stemningsleie, motivasjon, irritabilitet, aggresjon og selvmordstanker. Dette er områder av hjernefunksjonen som ofte endres ved Huntingtons sykdom.

Atferdstestene i PHAROS avdekket at personer med middels antall CAG-repetisjoner skåret lavere på motivasjon, og rapportert mer selvmordstanker enn de med et normalt antall CAG-repetisjoner. Andre aspekter knyttet til atferd ble ikke signifikant endret, og over en periode på 4 år var det ingen forverring av disse symptomene.

Disse forskjellene ble funnet ved å sammenligne alle med middels CAG-antall mot alle med normalt CAG-antall. Innenfor begge gruppene var det mye variasjon.

I artikkelen i *Neurology* antyder forskerne at de subtile forskjellene i atferdsendring kan bety at hjernen til personer med middels CAG-antall har noen fellestrekk med hjernen til personer med et fullt utvidet huntingtin gen. De fremsetter muligheten for at de atferdsmessige forskjellene til og med kan representere svært tidlige symptomer på HD.

Hva betyr dette?

Oppdagelsen av at lav motivasjon og økte selvmordstanker er mer vanlig hos personer med middels antall CAG-repetisjoner - selv når testresultater ikke er kjent for personene - er absolutt interessant, fordi den antyder at et litt-lengre-enn normalt gen kan være årsaken til subtile

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

En tabell som oppsummerer de forskjellige resultatene av en predikative HS test. Denne artikkelen omhandler de personene som har et CAG antall mellom 27 og 35.

endringer i hjernefunksjonen. Og, hvis en av disse endringene er økte selvmordstanker, så behøver kanskje disse menneskene å bli fulgt tettere opp enn de menneskene hvis resultat av HS-testen er definitivt negativt.

Men representerer disse subtile endringene et svært tidlig stadium av Huntingtons sykdom? Det er en svært dristig påstand som **for øyeblikket verken kan bevises eller motbevises**.

Dersom et middels antall CAG-repetisjoner kan føre til HS symptomer ville vi kunne forvente at personer med et CAG-antall i den øverste delen av mellomsjiktet ville ha større atferdsproblemer. Dette ble ikke sett i PHAROS studien.

Andre mulige forklaringer

En annen ting å ha i bakhodet er at noen ganger kan interessante resultater som dette oppstå ved en tilfeldighet. Hvis du kaster en mynt ti ganger, kan du få fem eller seks 'kron' på rad, men det betyr ikke at mynten er unormal. Det er det samme med vitenskap - jo flere ting du måler, jo høyere er sjansen for at du finner noe som virker unormalt.

I PHAROS studien så forskerne på elleve forskjellige aspekter ved atferd, samt mange tester av bevegelse, tankevirksomhet og funksjon, men fant kun to 'statistisk signifikante' forskjeller. Det er mulig at disse to forskjellene oppsto ved en tilfeldighet. Det er ihvertfall vanskelig å forklare hvordan personer med et gen i mellomsjiktet kan ha en økning i selvmordstanker men **ikke** skårer signifikant lavere på stemningsleie, enn personer med normal genlengder.

Det siste vi må minne oss selv om er at denne rapporten omhandler et lite antall personer med middels CAG-antall, av - en samlet sett - stor gruppe. Dette øker sjansen for at én eller to personer med alvorlige problemer kan forskyve resultatene for hele gruppen, selv om deres problemer ikke var relatert til det å ha en middels lang CAG-rekke.

Kan denne forskningen ha noen praktisk konsekvens?

I dag vil personer med middels CAG-antall få vite at de ikke står i fare for å utvikle Huntingtons sykdom og vil normalt ikke motta medisinsk behandling. **Det er fortsatt vår forståelse**, men nye resultater antyder at det er muligheten for at disse menneskene kan være tilbøyelige til å få visse subtile atferdsproblemer.

Gitt disse funnene, foreslår PHAROS-forskerne at personer med middels antall CAG-repetisjoner bør få tettere oppfølging, og behandling dersom disse symptomene utvikler seg. Det kan synes å være et fornuftige råd. Imens vil pågående forskning på hele spekteret av CAG lengder hjelpe oss å finne ut om problemene som her er belyst virkelig er forårsaket av middels antall CAG-repetisjoner.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...

Ordliste

effekt Et mål på om behandlingen virker eller ikke

© HDBuzz 2011-2017. Innhold fra HDBuzz kan deles fritt under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på hdbuzz.net

Oppdatert 15. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/133>