

## Variasjoner i HS-genet påvirker tidspunkt for symptomstart

Variasjon i HS-genets av og på-bryter påvirker oppstart av symptomer.

Av Melissa Christianson 26. januar 2016 Redigert av Dr Jeff Carroll

Oversatt av Kristin Iversen Opprinnelig publisert 29. mai 2015

---

**A**kkurat som det er vanskelig å forutsi nøyaktig når et uvær vil slå til, er det vanskelig å forutsi når symptomene på Huntingtons sykdom vil bryte ut hos hver enkelt person. Likevel, ny forskning tyder på at ørsmå forandringer i bryteren på Huntington-genet påvirker symptomstart - og kan gi viktig informasjon i søket etter behandling for Huntingtons sykdom.

### Granskning av stormen

Slik det er med tegnene på tordenvær, er heller ikke symptomene på Huntingtons sykdom mulige å ta feil av. I stedet for kald vind, høljende regn og tordenskrall, gir HS typiske bevegelser og kognitive og psykiske problemer som er påfallende samsvarende hos pasientene. Likevel, akkurat som det er vanskelig å forutsi når uværet treffer, er det svært vanskelig å forutsi nøyaktig når symptomene på HS viser seg hos den enkelte.



*Akkurat som det vanskelig å forutsi helt nøyaktig når en storm vil slå til, er det vanskelig å forutsi nøyaktig når symptomene på Huntingtons sykdom vil gjøre seg gjeldende.*

*Foto av: Freemages*

Vi vet allerede at mutasjonen som forårsaker Huntington også virker inn på når symptomene viser seg. Mutasjonen dreier seg om tre DNA-byggesteiner i Huntington-genet som vi kaller "CAG". Ved Huntingtons sykdom blir disse byggesteinene repetert for mange ganger og gjør på den måten genet lengre, - og jo lengre genet er, jo tidligere (i gjennomsnitt) starter symptomene. Likevel, det er flere ting enn genets lengde som avgjør tidspunktet for symptomstart: Selv blant personer med samme lengde på genet, kan tidspunkt for start av symptomer variere med flere tiår.

Denne variasjonen har forskere som gransker Huntington-stormen i håp om å forstå, og potensielt supplert med hvordan naturen forsinker symptomstarten. Disse forskerne tror at genetiske tillegsfaktorer har en rolle i variasjonen - og at deler av Huntingtongenet som vi vanligvis ikke snakker om, kan spille en viktig rolle.

## Små endringer i et stort gen

Huntington-genet er et av de største genene i det menneskelige DNA - det er satt sammen av 170 000 DNA-byggesteiner. Selv om vi fokuserer mest på de ekstra repetisjonene som forårsaker sykdommen, så utgjør disse repetisjonene kun en bitteliten del av hele genet. Resten av genet er også fullt av informasjon som kan influere på når symptomene oppstår.

En spesifikk del av genet, kalt promotor, er spesielt godt posisjonert for å påvirke symptomstart. En promotor er en spesiell del av et gen som har som funksjon å skru genet av og på. Hvis du tenker på et gen som en CD som sitter i en CD-spiller, så er promotoren bryteren på CD-spillere: Akkurat som bryteren setter i gang spilling av musikk fra CD'n, setter promotoren genet i gang med å produsere protein.

Små endringer i promotorer kan ha store effekter på genene. Om vi fortsetter med vår gen-CD-sammenligning; forestill deg at vi gjør en liten endring med CD-spillerens av/på bryter, og flytter den til undersiden av lokket. Ved å gjøre det vanskeligere å nå bryteren, vil denne relativt lille endringen gjøre det mye vanskeligere å spille CD'en. På samme måte kan små endringer i promotoren til et gen, spesielt endringer som gjør at promotoren blir vanskelig å nå, gjøre det vanskelig å slå på genet.

For genetiske sykdommer som Huntingtons, kan slike forandringer ha store konsekvenser.

## Kan promotorer ha innvirkning på når symptomene starter?

En gruppe forskere ved University of British Columbia i Vancouver undret seg om variasjon i promotoren til huntingtin-genet kunne være en av faktorene som styrer når utbruddet av symptomer på sykdommen oppstår.

For å få svar på spørsmålet, så de på en versjon av promotoren som finnes hos et lite antall mennesker med sykdommen. Denne sjeldne promotoren har en bitte liten endring i forhold til det som er normalt; bare en av de 170 000 DNA-byggesteinene som genet består av, er

forskjellig. Uansett, akkurat som i vår CD-sammenligning, gjør denne lille endringen at promotoren er vanskelig å nå. Konsekvensen blir at huntingtin-gener som har denne promotoren som av/på-bryter, er vanskelige å slå på, og det medfører at det blir produsert mindre mengder protein.

Kan denne lille endringen, undret forskerne, være nok til å påvirke alderen ved symptomstart ved Huntingtons sykdom?

## Vent, jeg ser dobbelt

Uansett, å få svar på dette spørsmålet er ikke så enkelt som det kan høres ut. Faktisk er det *dobbelt* så vanskelig som du kanskje kunne forvente.

«Hver kopi av Huntingtongenet - det normalt lange *eller* det ekstra lange - kan ha promotoren som er koplet til symptomstart. »

Årsaken har å gjøre med et sentralt trekk i menneskelig DNA. Husk at mennesker har **to kopier** av de fleste gener (inkludert Huntington-genet) - en fra moren og en fra faren. For personer med Huntingtons sykdom har alle cellene i kroppen to kopier av Huntington-genet: En kopi av normal lengde og en kopi med ekstra lengde som forårsaker sykdommen.

Begge kopiene trenger en promotor for å kunne slås på. Likevel, promotorene på de to genene **trenger ikke** å være de samme. Dette betyr at hver kopi - den normale *eller* den ekstra lange - kan ha den sjeldne promotoren forskerne ville studere.

For å spørre om denne promotoren påvirker alder ved symptomstart ved Huntingtons sykdom, måtte forskerne derfor stille **to separate spørsmål**: Påvirker det å ha den sjeldne promotoren tilknyttet det ekstra lange Huntington-genet symptomstart, og påvirker det å ha promotoren knyttet til det normale genet symptomstart?

## En forandring, to ulike konsekvenser

Så, hva fant forskerne da de forsøkte å besvare disse spørsmålene?

Svarene kan overraske deg - fordi de var motsatte!

Personer som hadde den sjeldne promotoren knyttet til det ekstra lange Huntington-genet ble syke nesten et tiår **senere** enn forventet, mens personene som hadde den sjeldne promotoren knyttet til den normale kopien ble syke nesten fire år **tidligere** enn forventet. Derfor kan altså den sjeldne promotoren enten utsette eller framskynde symptomstarten, avhengig kun av hvilken kopi av Huntingtongenet den sitter på.

Hvorfor i all verden er det slik?

Vår gen - CD sammenligning kan hjelpe oss å forstå disse overraskende resultatene. Fordi vi alle har to kopier av Huntington-genet, er det som om cellene våre konstant hører musikk fra to forskjellige Huntingtons-CD'er som spilles samtidig. En CD (som representerer det

normale genet) spiller sangen som cellene trenger for å holde seg friske, mens den andre (som representerer det ekstra lange genet) spiller en endret melodi som kan overdøve den riktige sangen.

Hvis vi flytter CD-spillerens av/på-knapp, gjør vi det vanskeligere å spille CD'en i denne spilleren. Når det blir vanskelig å slå på den ekstra lange CD'en, blir cellene friskere, fordi de kan høre den riktige sangen bedre uten den konkurrerende melodien. Når det blir vanskelig å slå på de normalt lange CD'en, blir derfor cellene sykere, fordi den eneste sangen som kan spilles er den endrede melodien.

Den virkelige vitenskapen arbeider med det samme prinsippet: Å gjøre det vanskelig å skru på det skadelige, ekstra lange Huntington-genet utsetter symptomdebuten, mens å gjøre det vanskeligere å skru på det gode, normalt lange genet, vil framskynde symptomdebuten. Å påvirke Huntingtongenets promotor gir derfor mulighet til å endre symptomstarten i den ene eller andre retningen.

### Forsiktighetsregler

Likevel, som ved de fleste forskningsstudier, er det enkelte ting å ta hensyn til før man kan anvende disse funnene mer bredt til pasienter og familier.

Det viktigste, den versjonen av Huntington promotoren forskerne studerte var **nokså sjelden**. Fordi kun en svært liten andel av Huntington-populasjonen faktisk har denne genetiske varianten i promotoren, kan de nye resultatene antakelig ikke anvendes direkte på de fleste med Huntington.



*Fordi vi alle har to kopier av Huntingtongenet, er det som om cellene våre konstant lytter til - og prøver å få mening i - musikken som kommer fra to forskjellige Huntington-CD'er som spilles på samme tid.*

*Foto av: [Freelimages](#)*

Enda en ting å ta hensyn til er at forskerne i denne studien benyttet en strategi med å se på grupper av mennesker med svært tidlig eller svært sen symptomdebut. Hvorfor gjorde de det slik istedenfor å se på alle?

Tenk deg at du er interessert i å lete etter genetiske endringer som gjør mennesker svært høye. Tror du at du ville lykkes best med å finne slike sjeldne endringer i en tilfeldig gruppe mennesker, eller hos Los Angeles Lakers basketballag? Sannsynligvis går det best om du starter med basketballspillerne, hvor de fleste er høyere enn normalt.

Det var omlag det dette forskerteamet gjorde - de beriket studiepopulasjonen med pasienter som enten hadde svært tidlig eller svært sen symptomstart. Dette gav dem en større sjans til å finne sjeldne variasjoner som kan endre tidspunktet for når mennesker blir syke av HS.

Da de derimot så på en annen gruppe, uten å sikre seg at de hadde spesielt tidlig eller sen symptomdebut, kunne de ikke se samme effekten.

Vi er ennå på et tidlig stadium i denne forskningen, og det er fortsatt svært mye arbeid å gjøre. Vi må kanskje finne mer vanlige genetiske varianter nær Huntingtongenet, eller se etter interaksjoner mellom flere varianter, før vi, ved hjelp av genetikken, kan forutsi mer nøyaktig alder ved utbrudd for HS. Likevel er denne studien et viktig bevis for at vi kan finne genetiske forandringer som påvirker alderen for utbrudd ved HS.

## Vil denne forskningen bidra til å finne behandling for HS?

På tross av de hensyn som er nevnt tidligere, er denne forskningen spennende og bidrar med flere viktige ideer.

Den vektlegger at både normale og ekstra lange Huntingtongener virker inn på symptomdebuten, og at balansen mellom disse to genene er viktig i jakten på nye behandlingsformer.

I tillegg har denne forskningen betydning for en type terapi kalt "gene silencing" (skru av gener). Det er akkurat hva det høres ut som - en måte å skru av eller stoppe virkningen til et gen. Å skru av gener blir vanskelig ved Huntingtons sykdom fordi det er to kopier av genet (en god og en dårlig). Forskningen her tyder på at å skru av begge kopiene kan forsinke symptomstarten, men å skru av bare den ekstra lange kopien, kan være enda mer effektivt.

Derfor hjelper denne forskningen oss å forstå hva som påvirker oppstarten av symptomer og gir retning til videre forskning for å finne effektive terapiformer for Huntingtons sykdom.

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...](#)*

---

### ORDLISTE

**behandlingsformer** behandlinger

**promotor** En spesiell del av genet hvis oppgave er å slå genet på og av

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)}

Oppdatert 7. november 2020 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/198>

Noe av teksten på denne siden er ennå ikke oversatt. Den vises derfor på originalspråket. Vi arbeider for å oversette alt innhold så snart som mulig.