

## Genetyczna "szara strefa" choroby Huntingtona: co to wszystko oznacza?



Pośrednie allele i zmniejszona penetracja - genetyczna "szara strefa" choroby Huntingtona wytłumaczona

Napisany przez Dr Nayana Lahiri sierpień 26, 2011

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Anna Bobrowska

Po raz pierwszy opublikowany kwiecień 22, 2011

*Na popularne życzenie, specjalny felieton na często dezorientujący temat "pośrednie allele" i "zmniejszona penetracja" - genetyczna "szara strefa", która często pojawia się w dyskusjach na temat badań genetycznych choroby Huntingtona.*

Podjęcie testu genetycznego na chorobę Huntingtona to bardzo ciężki okres. Jedyłą rzeczą, którą chcesz usłyszeć przy odbiorze wyników jest to czy rozwiniesz chorobę czy nie. Większość osób otrzyma jasną odpowiedź, ale dla niewielkiej mniejszości odpowiedź nie jest taka prosta, ponieważ ich wynik leży w "szarej" strefie znanej jako "allel o zmniejszonej penetracji" lub "allel pośredni". Znaczenie tych wyników może być dezorientujące, ale mamy nadzieję, że ten artykuł pomoże wyklarować zawilości.

### Podstawy Genetyczne

Geny złożone są z materiału genetycznego zwanego DNA. DNA jest kodem życia i składa się z kombinacji 4 "liter" - A, C, G i T. Naukowo, te litery genetyczne nazywane są "zasadami nukleotydowymi".

Gen HD zawiera kod na białko huntingtynę i wszyscy dziedziczą dwie kopie tego genu - po jednej od każdego z rodziców. Mutacja genetyczna, która powoduje HD jest długą sekwencją powtarzających się nukleotydów C-A-G w genie HD.

Naukowcy kochają żargon i czasami używają terminu "allel" zamiast gen; ale w uproszczeniu te dwie nazwy znaczą to samo.

Liczba powtórzeń w genie HD decyduje czy ktoś rozwinie chorobę. Każdy ma dwie kopie genu HD - jedną od matki i jedną od ojca. Test na HD mierzy liczbę powtórzeń CAG w obu kopiach genu HD danej osoby, używając DNA z próbki krwi.



Małe, średnie czy duże? Wyniki genetycznych testów HD w zakresie "pośrednim" lub "o zmniejszonej penetracji" mogą być dezorientujące

Liczba powtórzeń CAG w genie na HD waha się od 10 do ponad 120. Średnia ilość powtórzeń CAG to 17. HD jest chorobą “dominującą” co oznacza, że wystarczy aby jedna z dwóch kopii genu na HD miała większą-niż-norma liczbę powtórzeń CAG aby rozwinęła się choroba.

Dwa fakty są jasne:

Jeżeli obie kopie czyjegoś genu HD mają **26 lub mniej powtórzeń** osoba ta **nie rozwinie** HD i **nie rozwinie choroby żadne z jej dzieci**.

oraz

Jeżeli jedna kopia czyjegoś genu ma **40 lub więcej powtórzeń** osoba ta **rozwinie** HD w czasie życia i każde z jej dzieci będzie miało 50% ryzyka aby odziedziczyć gen HD z większą-niż-norma liczbą powtórzeń CAG.

Gen HD z 40 lub więcej powtórzeń nazywany jest genem pełnej penetracji. Oznacza to, że osoba go posiadająca na pewno rozwine chorobę w czasie życia, jeżeli nie umrze przedwcześnie z innego powodu.

## “Szara strefa”

Kliniczne znaczenie wyników staje się bardziej skomplikowane kiedy gen HD ma 27 do 39 powtórzeń CAG - często określane mianem “szarej strefy”.

**Osoby z genem HD posiadające od 36 do 39 powtórzeń są w grupie “zmniejszonej penetracji”. Niektóre osoby w tej grupie rozwiną symptomy choroby, podczas gdy niektóre nie.**

Niestety nie jest możliwe przewidzieć które osoby ze zmniejszoną penetracją genu rozwiną chorobę, a które nie. Jeżeli symptomy występują, mają tendencję zaczynać się później w życiu i są generalnie łagodniejsze.

Dzieci osoby z genem HD w grupie “zmniejszonej penetracji” mają każde po 50% ryzyka na odziedziczenie genu, albo w “zmniejszonej”, albo w “pełnej” penetracji.

*“Pośrednie allele” z drugiej strony mają ilość powtórzeń CAG pomiędzy 27 a 35. \* Osoby z pośrednim allelem same nie rozwiną HD, ale może istnieć ryzyko iż chorobę rozwiną ich dzieci. \*\**

## Co z Przyszłym Pokoleniem?

Liczba powtórzeń CAG w genie HD może być niestabilna kiedy jest on przekazywany do następnego pokolenia. Oznacza to, że liczba powtórzeń CAG może zmniejszyć się lub zwiększyć kiedy gen jest przechodzi z rodzica na dziecko.

Nie wiemy na pewno dlaczego gen HD jest niestabilny, ale myślimy, że ma to związek z tym, jak dokładnie komórki kopiuje DNA. Jeżeli miałbyś napisać “CAG” 50 razy, być może odkryłbyś, że właściwie przez przypadek napisałeś o kilka za dużo lub za mało “CAG”. Machineria komórkowa

kopiująca DNA również popełnia błędy przy kopiowaniu długich ciągów powtarzającego się DNA.

Zmiany w liczbie powtórzeń nazywane są “ekspansjami” kiedy więcej powtórzeń CAG jest przekazywana następnemu pokoleniowi i “skróceniami” kiedy kolejne pokolenie otrzymuje mniej powtórzeń CAG.

Niestabilny gen HD stwarza problemy kiedy przychodzi do przewidywania co stanie się w następnym pokoleniu. Pomimo iż osoby z pośrednimi allelami (27 do 35 powtórzeń) nigdy nie doświadczą symptomów HD, **liczba powtórzeń odziedziczona przez ich dzieci może być wyższa niż ich własna**. Dla ich dzieci istnieje ryzyko odziedziczenia genu o zmniejszonej lub pełnej penetracji.

W ten sam sposób ktoś z genem o zmniejszonej penetracji (36 do 39 powtórzeń) może przekazać dziecku gen z pełną penetracją, jeżeli zajdzie ekspansja.

Kilka czynników może mieć wpływ na to, czy zajdzie ekspansja. Pierwszy to początkowa liczba powtórzeń CAG. Normalna liczba powtórzeń, czyli 26 lub poniżej, jest stabilna i nie zmienia się podczas dziedziczenia. Ale geny o pełnej penetracji - te z liczbą powtórzeń 40 lub więcej - są bardziej podatne na ekspansje w następnym pokoleniu.

HD Status	Predictive Test Result	CAG Repeat Length
Unaffected	Normal	10-26
	Intermediate	27-35
Affected	Reduced Penetrance	36-39
	Full Penetrance	40-Above

Tabela podsumowująca różne możliwe wyniki testu na gen HD

Allele pośrednie i o zmniejszonej penetracji są generalnie stabilniejsze od genów z pełną penetracją, ale również podlegają ekspansji, powodując większe liczby powtórzeń w następnym pokoleniu.

Inne czynniki wpływające na ekspansję liczby powtórzeń CAG to płeć i wiek rodzica. Ojcowie są bardziej podatni niż matki na przekazanie genu HD, który uległ ekspansji. Jednakże **pleć dziecka nie ma tutaj znaczenia**.

Starsi ojcowie mają większe prawdopodobieństwo niż młodszy ojcowie aby przekażać gen HD, który uległ ekspansji. Być może jest to spowodowane tym, że sperma u mężczyzn produkowana jest przez całe życie, co pozwala na powstanie więcej błędów przy kopiowaniu DNA z wiekiem.

W tej chwili niemożliwe jest przewidzieć dokładnie ryzyka na ekspansję liczby powtórzeń CAG dla osób z pośrednią lub zmniejszoną penetracją. Jednakże, **ryzyko na to, że osoby z allelami ze zmniejszoną lub pośrednią penetracją przekażą allel, który uległ ekspansji swoim dzieciom jest uważane za niskie**.

## Znaczenie historii rodziny

Jest możliwe rozwinięcie HD nawet jeżeli w rodzinie nie ma nikogo z tą chorobą. Około 10% osób z HD nie ma tej choroby w historii rodziny.

Czasami zdarza się tak dlatego, że rodzic lub któreś z dziadków zostało źle zdiagnozowane z inną chorobą np. Parkinsona, kiedy tak naprawdę mieli HD. Teraz kiedy dostępny jest niezawodny test genetyczny, nie zdarza się to tak często jak kiedyś.

W innych rodzinach HD pojawia się po raz pierwszy ponieważ rodzic, który rozwinąłby chorobę zmarł z innego powodu przed wystąpieniem symptomów, ale zdarzył przekazać HD swoim dzieciom.

Inny sposób w jaki HD może wystąpić po raz pierwszy w rodzinie jest nowa mutacja genetyczna w genie HD. Nowe mutacje pochodzą z pośrednich alleli. Zdarzają się, kiedy rodzic z pośrednim allelem (27-35 powtórzeń) przekazuje allel, który uległ ekspansji do zakresu pełnej penetracji HD. Później w życiu, syn lub córka takiego rodzica rozwinię HD, ale rodzic z pośrednim allelem pozostanie wolny od symptomów. Pośrednie allele są często znajdowane u rodziców, których dzieci mają nową mutację HD.

Pośrednie allele nie zdarzają się tylko w rodzinach gdzie znaleziona została nowa mutacja - mogą również wystąpić w rodzinach gdzie HD już występuje. Zdarza się to kiedy ktoś z pośrednim allelem, nie pochodzący z rodziny HD, ma dzieci z kimś z allelem o pełnej penetracji.

Jeżeli jedno z dzieci takiej pary decyduje się na test genetyczny na HD, może dowiedzieć się, że nie odziedziczyło genu na HD od swojego rodzica z "pełnym" HD, tylko odziedziczyło pośredni allel od drugiego rodzica. Rodziny są często zdziwione, kiedy dowiadują się, że istnieje pośredni allel na stronie rodziny "bez HD" - ale tak na prawdę jest to przypadek kiedy pośrednie allele są najczęściej znajdowane.

Nie jest w tej chwili możliwe przewidzenie dokładnego ryzyka czy ktoś z allelem pośrednim lub o zmniejszonej penetracji przekaze swoim dzieciom allel, który uległ ekspansji. Ryzyko jest niewielkie, ale dalsze badania na tym polu nadal są prowadzone.

## **Podsumowanie**

Niewielka liczba osób badających się na HD otrzyma wynik który wpada w "szarą strefę" alleli o zmniejszonej lub pośredniej penetracji.

Osoba z pośrednim allelem (27-35 powtórzeń CAG) nie rozwinię HD. Dzieci tej osoby mają niskie ryzyko odziedziczenia genu z liczbą powtórzeń CAG zwiększoną do zakresu zmniejszonej lub pełnej penetracji.

Osoba z allelem o zmniejszonej penetracji (36-39) może rozwinąć HD w czasie swojego życia lub nie. Dzieci tej osoby mają 50% ryzyka na odziedziczenie genu HD ze zmniejszoną lub pełną penetracją.

Allele pośrednie lub o zmniejszonej penetracji oznaczają, że wyniki testów nie są zawsze czarne lub białe. Naukowcy pracują nad lepszym zrozumieniem tych genów "szarej strefy", abyśmy lepiej mogli przygotowywać ludzi do testów genetycznych i wyjaśniać wyniki pacjentom i ich rodzinom.

## Podziękowania

HDBuzz dziękuje Alicji Semakaza jej fachowe rady na temat ryzyka dla alleli pośrednich. Alicja jest doradcą genetycznym, który bada ryzyko genetyczne w HD w Centrum Medycyny Molekularnej i Terapeutyki, na Uniwersytecie British Columbia.

---

*Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...*

---

© HDBuzz 2011-2018. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .  
HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)  
Wygenerowano styczeń 17, 2018 — Pobrane z <https://pl.hdbuzz.net/027>