

## Nowe analizy sugerują, że 'krótszy' z łańcuchów CAG nie ma znaczenia



Rozmiar to nie wszystko: nowe badanie sugeruje, że wyłącznie dłuższy z łańcuchów CAG ma wpływ początek objawów HD

Napisany przez Dr Ed Wild kwiecień 17, 2012

Zredagowany przez Dr Jeff Carroll; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany luty 18, 2012

---

*Z chorobą Huntingtona mamy do czynienia wtedy, gdy jedna z dwóch kopii genu HD jest większa niż normalnie. Rola mniejszej kopii była mocno dyskutowana. Najnowsza analiza ogromnego zestawu danych sugeruje, że krótszy z łańcuchów CAG nie wpływa na moment pojawienia się objawów HD.*

### Co to jest długość powtórzeń?

Kiedy w 1993 roku odkryto zaburzenie genetyczne powodujące chorobę Huntingtona okazało się, że choroba nie jest wynikiem literówki w kodzie genetycznym.

Większość chorób genetycznych jest spowodowanych przez jednoliterowe błędy w naszym kodzie genetycznym.

Ale w chorobie Huntingtona zmiana wygląda bardziej na chemiczne 'zajknięcie'. Na początku genu HD kilkakrotnie powtarza się ciąg liter CAG - zwykle kilkanaście razy (między 10 a 20). Zespół, który znalazł mutację zauważył, że osoby z chorobą Huntingtona miały niezwykle dużą liczbę powtórzeń CAG - w każdym przypadku trzydzieści sześć lub więcej.



### Każdy ma dwa geny HD

Wszyscy mamy **dwie** kopie genu HD - jeden odziedziczony od matki, drugi od ojca. Aby spowodować HD wystarczy tylko jedna rozszerzona kopia.

Liczbę CAG w każdej z kopii genu HD nazywamy **liczbą powtórzeń CAG**, każda osoba ma dwie liczby powtórzeń CAG.

Większość ludzi ma dwie 'normalne' liczby powtórzeń. Większość osób z HD lub tych, którzy będą je mieć, ma jedną 'normalną' i jedną podwyższoną liczbę powtórzeń. Bardzo mało osób ma dwie podwyższone liczby powtórzeń.

## Rozmiar ma znaczenie

Zanim zagłębimy się w nowe informacje, spójrzmy pokrótce co **nie uległo zmianie**.

Tuż po odkryciu mutacji naukowcy zdali sobie sprawę, że u ludzi, którzy rozwinęli HD w młodym wieku, występowała tendencja do dłuższych powtórzeń w dużym genie HD.

Po dokładnym zbadaniu okazało się, że głównym czynnikiem determinującym kiedy rozpoczęły się objawy i jak szybko postępowały była liczba powtórzeń CAG w dłuższym genie. Im większa liczba CAG, w tym młodszy wielu rozpoczynała się choroba.

Związek nie był idealny - w większości przypadków nie można było przewidzieć wieku pojawienia się objawów na podstawie długości powtórzeń CAG. Istniała jeszcze duża zmienność, nie związana z długością większego z dwóch łańcuchów CAG.

Przez lata staraliśmy się ustalić co powoduje tę zmienność. Czy to dieta, styl życia, leki czy efekt genów innych niż gen HD? Nadal nie mamy pewności.

## Krótszy łańcuch CAG

Naukowcy oczywiście zastanawiali się, czy różnice w **krótszym** z łańcuchów mogą wyjaśniać, dlaczego u osób z tak samo długim dłuższym łańcuchem CAG, objawy mogą pojawić się w zupełnie innym wieku. Różne zespoły otrzymywały różne wyniki.

W 2009 roku holenderski zespół przyglądał się danym pochodzącym od prawie tysiąca pacjentów włączonych do ogromnego badania REGISTRY. Zgodnie z oczekiwaniami okazało się, że głównym czynnikiem określającym wiek pojawienia się objawów była długość dłuższego łańcucha CAG. Nic zaskakującego.

Ale kiedy zbadano wpływ krótszego łańcucha CAG odkryto coś niezwykłego. W większości przypadków wydawało się być lepszym dla mózgu, jeśli krótszy łańcuch CAG był naprawdę krótki. Ale dla osób o szczególnie długim 'dużym CAG', dobre było coś odwrotnego - było lepiej, jeśli długość drugiego łańcucha CAG była zbliżona do wyższej granicy normy.

Zatem, jeśli dłuższy łańcuch danej osoby miał 41 powtórzeń CAG, wydawało się być lepszym, jeśli drugi łańcuch miał 12 powtórzeń CAG, a nie 20. Jeśli jednak liczba powtórzeń CAG w dłuższym łańcuchu była bardzo wysoka - na przykład 60 czy 70 - to z jakiegoś powodu wydawało się lepszym, jeśli ilość powtórzeń w drugim łańcuchu wynosiła 20, a nie 12.

Dziwne - ale najwyraźniej przekonujące dowody, że istotne były długości obu łańcuchów CAG.

## Nie tak szybko!

” Wracamy do prostej sytuacji: większa liczba CAG wpływa na początek choroby, mniejsza zdaje się nie liczyć.

”

Jeśli usiłujesz ogarnąć ten mętlik z małymi i dużymi liczbami - spokojnie! Dzięki nowemu badaniu, właśnie opublikowanemu w czasopiśmie *Neurology*, zrozumienie wszystkiego stało się dużo łatwiejsze.

Zespół naukowców, kierowany przez prof Jim`a Gusella z Massachusetts General Hospital w Bostonie, przeprowadził jeszcze większe badanie, z udziałem ponad 4000 osób uczestniczących w badaniach REGISTRY, COHORT i PREDICT. Badanie obejmowało wszystkie dane dostępne w 2009r. oraz nowe.

Gusella chciał zacząć wszystko od nowa więc wypytywał swój zespół o używane wcześniej modele statystyczne.

To, co znaleziono jest nieco naukowe, ale całkiem interesujące. Aby statystycy analizujący dane mogli używać formuł matematycznych do stawiania prognoz muszą poczynić pewne założenia. Zazwyczaj wszystko jest OK, ponieważ duże ilości danych często zachowują się zgodnie z oczekiwaniami.

Ale przy okazji okazało się, że jedno z poczynionych założeń nie było prawidłowe. Konkretnie: zdali sobie sprawę, że jeden nietypowy pacjent - z bardzo wysoką liczbą CAG równą 120 w jednym łańcuchu, i bardzo małą w drugim - 11, był przyczyną teorii wpływu krótszego łańcucha CAG.

Gdy przeanalizowano dane ponownie (z wykluczeniem tego szczególnego pacjenta), **nie stwierdzono wpływu** krótszego łańcucha powtórzeń CAG. Jedynym czynnikiem wpływającym na wiek wystąpienia objawów była ilość powtórzeń CAG w dłuższym łańcuchu.

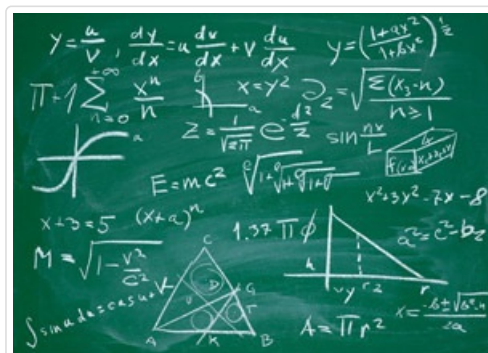
## Wszystko od nowa

Zaniepokojony tym, że jedna osoba miała tak mylący wpływ na próbę prawie tysiąca osób, zespół Gusella zdecydował o zaprojektowaniu lepszego modelu statystycznego, który pozwoli analizować duży zbiór danych i jednocześnie będzie odporny na pojedyncze, skrajne przypadki.

To, co znaleziono było rzeczywiście bardzo uspokajające. Nie stwierdzono wpływu krótszego łańcucha powtórzeń CAG ani dowodów, że łańcuchy mogą wchodzić w interakcje.

Nawet u dziesięciu osób z obydwoma nienaturalnie wydłużonymi łańcuchami CAG, jedynym czynnikiem wpływającym na wiek zachorowania była ilość powtórzeń w dłuższym łańcuchu.

Wracamy więc do stosunkowo prostej sytuacji: dłuższy łańcuch powtórzeń CAG ma wpływ na początek objawów, ale nie w sposób, który umożliwiłoby stawianie prognoz dla poszczególnych pacjentów. Tymczasem krótszy z łańcuchów wydaje się nie mieć znaczenia.



Zespół Gusella wrócił do samego początku aby stworzyć nowe, niezawodne metody badania wpływu czynników genetycznych na HD.

## Niepowodzenie czy postęp?

Nowa analiza może być postrzegana jak krok wstecz: coś, co zdawaliśmy się wiedzieć, już nie jest prawdziwe.

Ale my patrzymy na to inaczej. Uważamy, że znalezienie prawdy o tym, co powoduje HD jest najważniejsze, nawet jeśli oznacza to kwestionowanie naszych najbardziej podstawowych założeń.

Tak naprawdę sugestia, że pomiędzy łańcuchami CAG w obu kopiach genu istnieje jakaś relacja, była trochę niewygodna i w kontekście tego, co wiemy o zmutowanym białku huntingtyny - okazała się dość trudna do wyjaśnienia.

Teraz kiedy wiemy, że mały allel wraca do pierwotnego stanu zapomnienia, mamy o jedno zmartwienie mniej. I możemy być pewni, że statystyki są solidne.

Inną ważną zaletą tego badania są nowe, bardziej niezawodne modele matematyczne do obserwacji wpływu różnic genetycznych na moment wystąpienia objawów.

Ponieważ toczą się duże badania (jak na przykład skanowanie całego genomu w poszukiwaniu genów, które mogą mieć wpływ na HD) metody te mogą okazać się bardzo cenne w najbliższej przyszłości.

To doskonały przykład tego, co mówiliśmy wcześniej: nauka jest kumulatywna. Każdego dnia, wiemy o HD trochę więcej. I każdego dnia, jesteśmy o jeden dzień bliżej skutecznego leczenia.

---

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

---

© HDBuzz 2011-2017. 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 lipiec 06, 2017 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/073>