

Czy nowa technika zrewolucjonizuje testy genetyczne na chorobę Huntingtona?

Zaprezentowano nowy typ badania genetycznego w kierunku HD. Co to oznacza dla osób z grupy ryzyka lub już zbadanych?

Napisany przez Dr Tamara Maiuri czerwiec 16, 2013 Zredagowany przez Dr Ed Wild
Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski
Po raz pierwszy opublikowany marzec 18, 2013

Dzięki badaniom genetycznym osoby z grupy ryzyka mogą dowiedzieć się, czy mają gen powodujący chorobę Huntingtona. W niewielkiej ilości przypadków podstawowy test wymaga przeprowadzenia dodatkowej, dokładniejszej analizy. Nowa technika może przyspieszyć uzyskanie wyników w tych przypadkach. Nowa metoda jest małym, ale znaczącym osiągnięciem, które nie zmienia istniejących wyników badań.

Gen choroby Huntingtona, dwadzieścia lat później

W roku 2013 przypada 20 rocznica identyfikacji genu powodującego chorobę Huntingtona. Odkrycie z 1993 roku utarło drogę do aktualnej - i stale rosnącej - wiedzy na temat szkodliwych skutków zmutowanego genu oraz potencjalnych możliwości terapeutycznych.



Badanie genetyczne w kierunku choroby Huntingtona polega na policzeniu ilości powtórzeń CAG w

Oznaczało to również, że ludzie mogli poddać się testom genetycznym i sprawdzić czy są nosicielami mutacji powodującej chorobę.

Czym dokładnie jest chorobotwórczy gen? Każdy z nas posiada gen **huntingtyny** - w rzeczywistości w dwóch egzemplarzach (allelach): jeden od matki, drugi od ojca. Gen huntingtyny zawiera region, którego budowa może być różna u poszczególnych osób. Region ten składa się z powtarzających się sekwencji trzech związków chemicznych zwanych nukleotydami - tak zwanych trójek (tripletów) 'CAG'. (C, A, G i T reprezentują cztery związki chemiczne - nukleotydy, które łącząc się ze sobą w różnej kolejności formują nić DNA, zawierającą obszary nazywane genami).

Większość ludzi ma około 15 - 25 powtórzeń CAG w każdej kopii genu. Jednakże, jeśli osoba ma gen huntingtyny z więcej niż 36 powtórzeniami, w pewnym momencie swojego życia doświadczy objawów choroby Huntingtona. To dlatego, że długie powtórzenia CAG deformują gen, sprawiając że na jego podłożu powstaje nieprawidłowa, szkodliwa odmiana białka huntingtyny. Podstawą badania genetycznego jest ocena liczby powtórzeń CAG w obu kopiach genu huntingtyny .

Badanie genetyczne wykonywane u osoby bez objawów choroby Huntingtona pozwala ocenić, czy osoba taka zachoruje w przyszłości - dlatego badanie to nazywamy testem **prognostycznym**. Jeśli badanie wykonywane jest u osoby z objawami choroby Huntingtona, wówczas określamy je jako **diagnostyczne**. W obu wypadkach zasada jest ta sama - jest nią ocena liczby powtórzeń CAG.

Nowy, ulepszony test genetyczny?

W ostatnim okresie doniesiono o opracowaniu nowego testu genetycznego, pozwalającego określić liczbę powtórzeń CAG w genie huntingtyny, z większą dokładnością i w krótszym czasie niż dotychczas. Podstawą tych doniesień są badania naukowe prowadzone pod nadzorem dr Elaine Lyon z Uniwersytetu Utah, które zostały opublikowane w Journal of Molecular Diagnostics. Co to oznacza dla osób, u których już przeprowadzono badanie? I dla tych, którzy rozważają wykonanie badania?

Wrócimy za chwilę do nowej techniki. Najpierw przyjrzyjmy się jak działa obecnie stosowany test i jaka jest jego dokładność. Jak laboratoria określają liczbę powtórzeń w genie huntingtyny?

Jak działa obecnie stosowany test?

Potrzebne do testu DNA pochodzi z próbki krwi pacjenta. Po oczyszczeniu DNA poddawane jest tak zwanej polimerazowej reakcji łańcuchowej (polymerase chain reaction, **PCR**), która pozwala na powielenie materiału genetycznego w milionach kopii. Te małe fragmenty DNA są następnie sortowane według wielkości, celem określenia liczby powtórzeń CAG w każdym genie: im więcej powtórzeń ma gen, tym większy będzie "produkt PCR".

W większości przypadków test kończy się w tym momencie, ponieważ technika jest bardzo wiarygodna i dokładna.

„Nowy test *nie* zrewolucjonizował testowania genetycznego. Mamy teraz jednak w arsenale nową, użyteczną broń ”

Garstka wichrzycieli

Istnieje jednak grupa osób, których geny nie mogą zostać zbadane standardową techniką PCR. Na przykład, jeżeli jeden z łańcuchów zawiera bardzo wiele powtórzeń CAG (powyżej około 150 powtórzeń), może być zbyt długi aby standardowa metoda PCR mogła go wykryć. Wynik badania może w takim wypadku sugerować istnienie tylko jednej prawidłowej kopii genu. Dokładnie to samo dzieje się, gdy obie kopie genu HD mają tę samą liczbę powtórzeń, powiedzmy 15 w jednym egzemplarzu i 15 w drugim.

Taka sytuacja - choć rzadka - sprawia problem, ponieważ oznacza, że w pewnych sytuacjach test PCR nie pozwala określić, czy dana osoba ma dwa normalne łańcuchy powtórzeń o tej samej długości czy może posiada jeden normalny i jeden bardzo długi łańcuch powtórzeń - to zasadnicza różnica.

To samo może się zdarzyć, jeśli u badanej osoby znajduje się jakaś mała nieprawidłowość w miejscu łańcucha DNA, w którym reakcja PCR powinna się zatrzymać. W przypadkach, w których taka nieprawidłowość uniemożliwia działanie PCR, jedna kopia genu pozostaje niewykryta i znowu, wynik testu wygląda tak, jakby pacjent miał dwa identyczne łańcuchy CAG o równych długościach.

Genetycy są przebiegli!

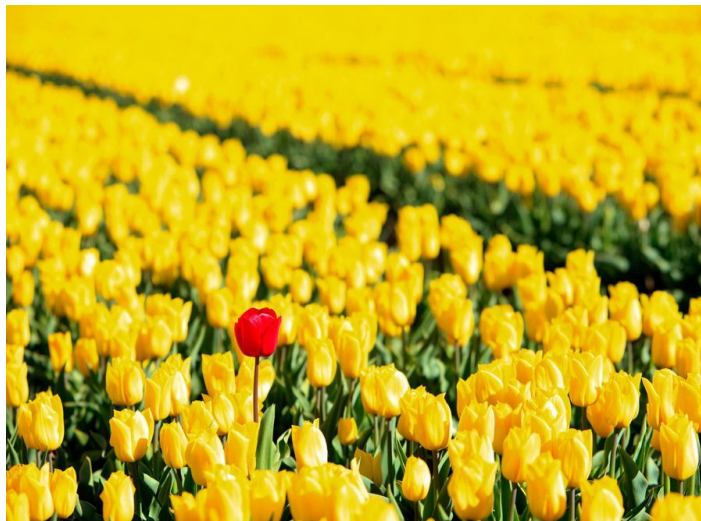
Odziedziczenie dwóch kopii genu huntingtyny o tej samej ilości powtórzeń zdarza się rzadko, a ponieważ osoby wykonujące testy laboratoryjne mają świadomość ograniczeń technicznych, taki wynik zapala im w głowach czerwoną lampkę. Na szczęście, genetycy to sprytni ludzie, dlatego istnieje już dobry rozwiązanie. Aby być całkowicie pewnym wyniku, próbki z takim wynikiem są poddawane kolejnym analizom.

Obecny protokół podwójnej kontroli podejrzanych próbek przewiduje dodatkowy, oparty na PCR, test z udziałem regionu sąsiadującego z powtórzeniami CAG. Jeśli na tym etapie dochodzi do odróżnienia dwóch kopii genu, dalsze badania nie są konieczne. Jednakże, jeśli w dalszym ciągu wynik mówi o dwóch identycznych kopiach, to aby upewnić się, że rozszerzony region CAG nie został pominięty stosuje się procedurę zwaną **Southern Blotting**. Technika ta jest jednak stosunkowo droga, długotrwała i wymaga dość dużej objętości krwi.

Nowa technika analizy

Nowy test pojawia się w drugim etapie analizy.

Nowo opracowane badanie pozwala na “sprytnie” wykorzystanie PCR na dwóch etapach analizy. Jego zasada polega na zatrzymaniu reakcji PCR nie w regionie przylegającym do ciągu powtórzeń CAG, ale w obrębie samego ciągu. Wynikiem jest to, że zamiast wielokrotnego kopiowania jednego fragmentu DNA, powstaje wiele kopii różnej długości.



Nowy test może w przyszłości poprawić sytuację niewielkiej grupy osób, u których uzyskanie dokładnego wyniku wymagało wcześniej długotrwałego dwuetapowego badania.

Podzielone według wielkości, tworzą one serię dłuższych i krótszych łańcuchów DNA zamiast jednego produktu o pełnej długości. Ale łańcuch o największej długości CAG z tej serii odzwierciedla rozmiar genu badanego.

Opisany test jest szczególnie przydatny, gdy gen huntingtyny jest bardzo znacznie wydłużony. Technika ta nie zawodzi w przypadku dużej liczby powtórzeń CAG, co może się zdarzyć w przypadku standardowej metody PCR. Jeśli zamiast pojedynczego produktu reakcji PCR pojawia się seria produktów o różnej długości, oznacza to, że gen jest wydłużony. Jeśli nie, to rzeczywiście badana osoba dwie kopie z tą samą ilością powtórzeń CAG.

Warto więc odpowiedzieć na niektóre z tych pytań

Zatem czy nowy test poprawia dokładność i czas uzyskania wyniku? Tak i nie! Jest z pewnością lepszy od Southern blotting **w przypadku niewielkiej liczby próbek wymagających dodatkowych analiz**. Ale większość ludzi wciąż może być łatwo i dokładnie diagnozowanych przy pomocy standardowych metod.

Czy osoby, które były testowane wcześniej powinny zostać przebadane ponownie? **Na pewno nie**. Dotychczasowe wyniki są nadal poprawne. Nawet osoby, u których potrzebne były dwuetapowe testy (drugi etap PCR lub Southern blot), mogą być pewne uzyskanego wyniku.

Czy nowa metoda będzie stosowana w badaniach genetycznych w przyszłości? Prawdopodobnie, ale nie ma pośpiechu i może nie zostać przyjęta na całym świecie. Jest prawdopodobne, że zostanie przyjęta przez niektóre laboratoria diagnostyczne i niektórzy już wykorzystują podobne sprytne sztuczki PCR.

Prawda jest taka, że ten nowy test jest naprawdę tylko małym krok w historii badań genetycznych. Ma swoje ograniczenia - dla genów o liczbie powtórzeń CAG większej niż 150 nadal będzie konieczne zastosowanie techniki Southern blot.

I choć test zaprojektowano tak aby reakcja PCR zatrzymywała się w rejonie o **nieznanej** zmienności budowy (aby uniknąć przeoczenia genu zawierającego rzadką mutację), nie ma pewności, czy nie istnieją takie błędy genetyczne które mogłyby spowodować nieprawidłowy wynik badania przeprowadzonego także tą metodą.

Zatem cokolwiek przeczytasz, testy genetyczne na chorobę Huntingtona nie zostały zrewolucjonizowane przez nowy test. Mamy jednak teraz w arsenale nową, użyteczną broń, która pomoże każdemu, kto chce uzyskać szybkie, wiarygodne wyniki.

HDBuzz dziękuje Dr Mary Sweeney z Neurogenetics Laboratory, National Hospital for Neurology & Neurosurgery z Londonu, za pomoc w przygotowaniu artykułu.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. [Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...](#)

SŁOWNIK

powtórzenia CAG Odcinek DNA na początku genu HD, zawiera powtarzaną wiele razy sekwencję CAG, u osób które będą miały HD jest wydłużony.

© HDBuzz 2011-2019. 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

Wygenerowano styczeń 23, 2019 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/119>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.