

## Fragmenty genu o nieznacznie zwiększonej liczbie powtórzeń CAG są powszechniejsze niż sądziliśmy

Nowe badanie populacyjne pokazuje, że stosunkowo łagodne formy mutacji HD są znacznie powszechniejsze



Napisany przez Dr Jeff Carroll | maj 22, 2017

Zredagowany przez Professor Ed Wild | Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski  
Po raz pierwszy opublikowany lipiec 05, 2016

**W**szystkie osoby z chorobą Huntingtona dziedziczą od matki lub ojca ten sam typ mutacji, wydłużony odcinek powtarzalnych sekwencji C-A-G w genie HD. Jednak długość mutacji jest różna u poszczególnych osób a większa ilość powtórzeń ma związek z wcześniejszym wystąpieniem objawów. Duże międzynarodowe badanie ukazuje, że nieco dłuższe niż normalne fragmenty genu zawierające powtórzenia CAG są znacznie powszechniejsze niż myśleliśmy. Co ciekawe, to dobra wiadomość.

## Powtórzenia CAG - przypomnienie

Każdy pacjent HD odziedziczył przynajmniej jedną zmutowaną kopię genu, który czasem nazywamy *genem HD*. W języku naukowców określa się go jako gen kodujący **huntingtynę** lub oznacza skrótem *HTT*. Mutacja ma ten sam schemat u każdego pacjenta HD - wydłużenie powtarzalnego fragmentu DNA zawierającego sekwencję C-A-G, zlokalizowanego w pobliżu końca genu HD.

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

Tabela przedstawiająca podsumowanie różnych możliwych wyników predykcyjnego testu genetycznego na HD. Ten artykuł dotyczy osób z liczbą powtórzeń CAG między 36 a 39.

Osoby bez HD także mają dwie kopie genu HD (jedną od mamy, jedną od taty), które również zawierają około 10-20 powtórzeń sekwencji C-A-G w każdej z kopii. Zatem choroba Huntingtona nie jest wynikiem dziedziczenia genu, którego nie mają inni, tylko odziedziczenia genu HD z odcinkiem powtarzalnych sekwencji, nieco dłuższym niż u ludzi zdrowych

Chociaż wszystkie osoby z HD mają ten sam typ mutacji, jej dotkliwość różni się między przypadkami. Średnia długość tego odcinka u pacjentów HD na świecie wynosi około 42, aczkolwiek w rzadkich przypadkach ludzie dziedziczą bardzo długie powtórzenia (nawet 180 powtórzeń CAG). Bardzo duża liczba powtórzeń CAG jest związana z wystąpieniem objawów HD we wczesnym dzieciństwie, u osób dziedziczących mniej powtórzeń objawy pojawiają się w późniejszym okresie życia.

## Allele pośrednie i ograniczona penetracja

Z powodu zależności pomiędzy *ilością powtórzeń C-A-G* i przeciętnym wiekiem wystąpienia objawów, wielu naukowców usiłowało zrozumieć, jak różne ilości powtórzeń CAG wpływają na dziedziczących je ludzi. Związek został opisany po raz pierwszy w 1993 roku, kiedy naukowcy odkryli, że wszyscy pacjenci HD mają więcej powtórzeń CAG, natomiast badane osoby bez HD miały mniej powtórzeń CAG.

Od czasu tego odkrycia, naukowcy zbadali tysiące osób z rodzin dotkniętych HD, zarówno tych, którzy odziedziczyli mutację jak i tych, którzy jej nie mieli. W wyniku całej tej pracy, odkryli reguły rządzące związkiem pomiędzy liczbą powtórzeń CAG i HD. Dla rodzin HD, próbujących zrozumieć wyniki badań genetycznych, mogą one być nieco kłopotliwe. Reguły zostały wcześniej szczegółowo opisane na HDBuzz, można zapoznać się z tematem tak zwanej genetycznej szarej strefy i jej znaczeniem dla mózgu.

Podsumowując to, co wiemy w tym momencie: ludzie, którzy dziedziczą **40 lub więcej** powtórzeń CAG na pewno zachorują na HD (zakładając przeciętną długość życia). Ludzie mający 35 lub mniej powtórzeń CAG **nie doświadczą** HD, niezależnie od tego, jak długo będą żyli.

Nieco pogmatwana jest sytuacja osób, które odziedziczyły ilość powtórzeń CAG z pogranicza tych dwóch wartości. Tradycyjnie, badacze podzielili te mutacje na dwie różne kategorie: **ograniczona penetracja** i *allele pośrednie*.

Do pierwszej kategorii należą osoby dziedziczące 36-39 powtórzeń CAG. Lekarze i naukowcy klasyfikują je jako dziedziczące mutację o **ograniczonej penetracji**. Niektóre osoby, przyjmijmy posiadające 37 powtórzeń CAG, mogą przeżyć całe życie bez żadnych objawów HD, tymczasem u innych pojawią się oznaki choroby. Naukowcy używają terminu **penetracja** do wyrażenia tego, jak wiele osób ze zmianą genetyczną doświadczy objawów choroby związanej z tą zmianą. 40 i więcej powtórzeń CAG oznacza **pełną penetrację**, co oznacza, że każdy, kto je dziedziczył, doświadczy objawów choroby (zakładając przeciętną długość życia).

Z drugiej strony granicy, osoby dziedziczące od 27 do 35 powtórzeń CAG w genie HD - wedle obecnej wiedzy - **nigdy** nie doświadczą HD. Wiedza ta wynika z badań tysięcy osób z rodzin HD z taką właśnie ilością powtórzeń, u których nigdy nie udokumentowano niekwestionowanych objawów HD. Mutacje te są dłuższe niż zwykle, ale nie powodują choroby, nazywamy je więc **allelami pośrednimi**.

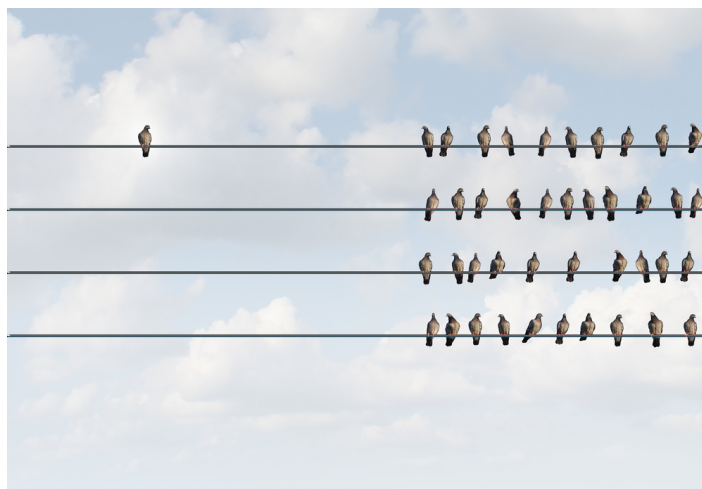
Podsumowując 'szarą strefę' w najprostszy możliwy sposób: ograniczona penetracja powtórzeń CAG (36-39) może czasem powodować chorobę u osoby, która ją odziedziczyła, a *allele pośrednie* (27-35) - nie mogą. Naukowcy interesują się przypadkami szarej strefy, ponieważ sądzimy, że te typy mutacji mogą narastać podczas przekazywania następnym pokoleniom, w efekcie są źródłem nowych przypadków choroby Huntingtona w populacji.

## Nowe badanie

Aby dowiedzieć się więcej o częstotliwości powtórzeń CAG o **ograniczonej penetracji** w populacji ogólnej, naukowcy z University of British Columbia Chris Kay i dr Michael Hayden rozpoczęli nowe badanie.

Co w tym nowego? Czyż naukowcy nie badają częstotliwości mutacji o ograniczonej penetracji od lat? Tak, ale generalnie mutacji tych poszukiwano wśród rodzin, które są znane badaczom choroby Huntingtona - to osoby z rodzin HD, które przekazały swoje DNA do badań.

Kay i Hayden wpadli na bardzo mądry pomysł, aby zbadać częstość występowania mutacji HD o *ograniczonej penetracji* wśród ponad 7000 osób z całego świata, które nie mają **żadnego związku z chorobą Huntingtona**. Zebrali DNA od osób uczestniczących w różnych badaniach klinicznych, które nie mają nic wspólnego z HD, wszystko po to, aby ustalić, jak powszechna jest mutacja o *ograniczonej penetracji* w ogólnej populacji.



*Zanim opublikowano niniejsze opracowanie, myśleliśmy, że mutacje o ograniczonej penetracji są bardzo rzadkie, ale wydaje się, że mogliśmy znacząco niedoszacować ich ilość.*

Kay i współpracownicy zmierzili ilość powtórzeń CAG u 7315 osób z populacji ogólnej. Pamiętaj, ponieważ każdy ma dwa geny HD (jeden od mamy, jeden od taty), badając 7315 osób faktycznie należało zmierzyć rozmiar CAG w 14630 genach HD. Wśród 7315 badanych osób, znaleźli 18 mutacji powodujących HD. Tylko 3 z nich stanowiły mutacje o *pełnej penetracji*, z ilością powtórzeń CAG większą niż 40. Tak niska liczba nie jest niczym zaskakującym, ponieważ badanie było skoncentrowane na osobach uznanych za **niezagrożone** HD.

Pozostała część mutacji HD znalezionych przez Kay i współpracowników (15 z 18) mieściła się w zakresie pomiędzy 36 i 39 - czyli w zakresie *ograniczonej penetracji*. Prosta matematyka sugeruje, że oznacza to iż około 1 na 400 osób w badanej populacji odziedziczyła mutację HD o ograniczonej penetracji - wskaźnik około 10 razy większy od wcześniejszych szacunków.

## Czas ponownie przemyśleć sprawę?

To zaskakujące odkrycie było przyczyną wielu złych nagłówków w gazetach na całym świecie. Scottish Herald, który najwyraźniej nie potrafi przeliterować "Huntington", grzmiał "Badanie: 1 na 400 osób ma gen Huntingdona". Straszne rzeczy!

Ale o co tak naprawdę chodzi? Jeśli wszyscy ci ludzie - nawet 1 na 400 - mają mutację powodującą HD, oznaczałoby to około 800 000 takich osób w samych tylko Stanach Zjednoczonych! Choć wielu z nas wierzy, że prawdziwa częstość występowania HD może być niedoszacowana, to nikt nie sugerował, że istnieje 800 000 pacjentów HD w USA!

Alternatywne wyjaśnienie, zaproponowane przez Kay i kolegów, jest takie, że **penetracja** mutacji HD w zakresie 36-39 powtórzeń CAG musi być **znacznie niższa, niż wcześniej sądzono**.

Dlaczego? Skąd wcześniej czerpaliśmy wiedzę o ludziach, którzy odziedziczyli mutacje o *zmniejszonej penetracji*? Zgadza się - zgłaszali się do klinik HD na badania. To niemal gwarantuje, że badano wyłącznie tę grupę osób, które miały mutacje o ograniczonej penetracji i pierwsze objawy choroby.

Poszerzając perspektywę i badając liczbę powtórzeń CAG u tysięcy przypadkowych ludzi z całego świata, Kay i współpracownicy wykazali, że dotychczasowy sposób prowadzenia badań był znamienne ograniczony. W rezultacie, mutacje HD o ograniczonej penetracji mogą być znacznie powszechniejsze niż dotychczas sądziliśmy - ale jednocześnie prawdopodobnie **rzadziej** prowadzą do objawów HD.

## Więc to zła wiadomość, czyż nie?

Opisane badanie jest bardzo dobrym przykładem tego, jak dobra praca naukowa, nieprawidłowo interpretowana, można wydawać się bardzo alarmująca, z komunikatami prasowymi informującymi, że "aż 1 na 400 osób ma mutację HD!" włącznie. Jednakże,

zmieniając perspektywę, możemy uznać, że to potencjalnie dobra wiadomość - możliwe, że osoby z ilością powtórzeń CAG w zakresie 36-39 chorują rzadziej, niż wcześniej sądzono.

Co sprawia, że u niektóre (ale nie wszystkie) osoby z 39. powtórzeniami CAG zaczynają chorować? Jeszcze nie wiemy, ale przedstawione badanie dostarcza kolejnego dowodu na to, że (przynajmniej) niektórzy ludzie mogą poradzić sobie z wydłużonym CAG bez objawów HD. Teraz, wyposażeni w nowe informacje, możemy badać te osoby, szukać nowych trików, które moglibyśmy zastosować w całej społeczności HD.

Wzorem innych rzetelnych prac, to nowe badanie stawia kilka dodatkowych pytań bez odpowiedzi. Możesz być pewien, że naukowcy HD drapią się po głowach i wracają do laboratoriów lepiej rozumiejąc HD u ludzi co oznacza, że na pewno pojawią się kolejne ważne badania.

---

*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; jest wydłużony u osób, które zachorują na HD

**HTT** skrócona nazwa genu, który powoduje chorobę Huntingtona, ten gen nazywany jest również HD i IT-15

---

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Wygenerowano maj 17, 2025 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/222>