

Die genetische 'Grauzone' der Huntington Krankheit: Was bedeutet das alles?

Intermediäre Allele und verminderte Penetranz - die genetische 'Grauzone' der Huntington Krankheit

Von Dr Nayana Lahiri 27. April 2011 Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

Übersetzt von Nathalia Weber Ursprünglich veröffentlicht am 22. April 2011

Aufgrund der starken Nachfrage lesen Sie im Folgenden einen Artikel über das häufig verwirrende Thema der 'intermediären Allele' und 'verminderten Penetranz' - die genetische 'Grauzone', die in Diskussionen rund um den Gentest auf Chorea Huntington häufig zur Sprache kommt

Die Zeit vor und während eines Gentests auf Chorea Huntington ist eine extrem sorgenvolle und schwierige Phase. Wenn man schließlich das Ergebnis bekommt, möchte man nur hören, ob man die Huntington Krankheit (HK) bekommen wird oder nicht. Die meisten Menschen bekommen eine klare Antwort auf diese Frage, doch für eine kleine Minderheit ist die Antwort nicht ganz so einfach, da sie ein Ergebnis haben, das in einer 'Grauzone' liegt - bekannt als Allel mit 'verminderter Penetranz' oder 'intermediär'. Die Bedeutung solcher Ergebnisse kann sehr schwer zu verstehen sein, doch wir hoffen, mit diesem Artikel ein wenig Klarheit in die Sache zu bringen.

Grundlegendes zur Genetik



Klein, mittel oder groß? Ergebnisse von HK-Gentests, die im 'intermediären' oder im Bereich 'reduzierter Penetranz' liegen, können irritierend sein

Gene bestehen aus genetischem Material namens DNA. Die DNA ist der Code für alles Leben und besteht aus einer Kombination von vier 'Buchstaben' - A, C, G und T. Die wissenschaftliche Bezeichnung für diese Buchstaben ist 'Nukleinbasen'.

Das HK-Gen liefert den Code für das Protein Huntingtin, und jeder Mensch erbt zwei Kopien dieses Gens - eine von jedem Elternteil. Die Genmutation, die die HK verursacht ist eine lange, sich wiederholende Sequenz der Nukleinbasen C-A-G auf dem HK-Gen.

Wissenschaftler lieben Jargon und nutzen daher gelegentlich den Begriff 'Allel', wenn sie von Genen sprechen; im Grunde bedeuten diese beiden Begriffe jedoch das Gleiche.

Die Anzahl der CAG-Wiederholungen auf dem HK-Gen bestimmt, ob ein Mensch in seinem Leben an der HK erkranken wird oder nicht. Wie gesagt, besitzt jeder Mensch zwei Kopien des HK-Gens - eine Kopie vom Vater und eine von der Mutter. Bei einem Gentest auf die HK wird die Länge der CAG-Wiederholungen auf beiden Genkopien eines Menschen gemessen; die DNA wird hierfür aus einer Blutprobe gewonnen.

Die Anzahl der CAG-Wiederholungen im HK-Gen kann zwischen weniger als 10 und mehr als 120 variieren. Die durchschnittliche Anzahl an Wiederholungen liegt bei etwa 17. Die HK ist eine 'dominante' Erkrankung, das bedeutet, dass nur eine der beiden Genkopien eine zu hohe Anzahl an CAG-Wiederholungen haben muss, damit ein Mensch an der HK erkrankt.

Zwei Dinge gelten als gesichert:

Wenn **beide** Kopien des HK-Gens einer Person **26 oder weniger Wiederholungen** haben, **wird sie nicht** an der HK erkranken und **ebenso wenig ihre Kinder**.

und

Wenn **eine** Kopie des HK-Gens einer Person **40 oder mehr Wiederholungen** hat, dann **wird** sie im Laufe ihres Lebens an der HK erkranken, und jedes ihrer Kinder wird ein 50-prozentiges Risiko haben, das verlängerte Gen zu erben.

Ein HK-Gen mit 40 oder mehr Wiederholungen gilt als Gen mit **voller Penetranz**. Dies bedeutet, dass eine Person im Laufe ihres Lebens auf jeden Fall an der HK erkranken wird, es sei denn, sie verstirbt vorher aus einem anderen Grund.

Die 'Grauzone'

Die klinische Bedeutung der Testergebnisse wird komplizierter, sobald die Anzahl der CAG-Wiederholungen zwischen 27 und 39 liegt - oft auch als 'Grauzone' beschrieben.

Menschen mit einem HK-Gen, das 36 bis 39 CAG-Wiederholungen enthält, liegen im Bereich der 'verminderten Penetranz'. Einige Menschen in diesem Bereich werden Symptome der Krankheit entwickeln, während dies bei anderen nicht der Fall sein wird.

Leider ist es unmöglich vorherzusagen, ob eine Person mit einem Gen von verminderter Penetranz die Krankheit einmal entwickeln wird, oder nicht. Sollten sich Symptome zeigen, beginnen diese in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt und sind weniger stark ausgeprägt.

Kinder einer Person, die ein solches Gen verminderter Penetranz in sich trägt, haben ein 50-prozentiges Risiko, ein Gen von ebenfalls 'verminderter', oder 'voller' Penetranz zu erben.

Bei **'Intermediären Allelen'** hingegen wiederholt sich die CAG-Sequenz zwischen 27 und 35 Mal. **Menschen mit intermediären Allelen werden selber nicht die HK bekommen, für deren Kinder besteht jedoch das Risiko, die HK zu entwickeln.**

Was ist mit zukünftigen Generationen?

Die Anzahl der CAG-Wiederholungen in einem HK-Gen kann instabil sein, wenn das Gen an die nachfolgende Generation weitervererbt wird. Dies bedeutet, dass sich die Anzahl der CAG-Wiederholungen erhöhen oder vermindern kann, wenn das Gen von einem Elternteil an ein Kind weitergegeben wird.

Wir wissen nicht genau, warum das HK-Gen instabil ist, doch wir nehmen an, dass es etwas damit zu tun hat, wie exakt die DNA von den Zellen kopiert wird. Wenn man Sie bitten würde, 50 Mal 'CAG' zu schreiben, werden Sie vielleicht feststellen, dass Sie aus Versehen einige 'CAGs' zu viel oder zu wenig geschrieben haben. Die Maschinerie in Zellen, die unsere DNA kopiert, macht genauso Fehler, wenn sie längere Sequenzen sich wiederholender DNA-Stücke kopiert.

Eine veränderte Länge der Wiederholungen nennt man 'Expansionen', wenn mehr CAG-Wiederholungen an die nächste Generation weitergegeben wurden, und 'Kontraktionen', wenn weniger CAG-Wiederholungen an die Folgegeneration vererbt wurden.

Diese Instabilität des HK-Gens bereitet genau dann Schwierigkeiten, wenn es darum geht, vorherzusagen, was mit der nächsten Generation geschehen wird. Auch, wenn Menschen mit intermediären Allelen (27 bis 35 Wiederholungen) niemals selbst HK-Symptome erleben werden, **kann das von den Kindern geerbte Allel mehr Wiederholungen haben, als das des Elternteils.** Für die Kinder besteht also das Risiko, ein Gen mit reduzierter oder sogar voller Penetranz zu erben.

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

Eine Tabelle, die die verschiedenen möglichen Ergebnisse eines prädiktiven HK-Gentests zusammenfasst.

Genauso kann jemand mit einem Gen verminderter Penetranz (36 bis 39 Wiederholungen) eines mit voller Penetranz an ein Kind vererben, wenn das Gen expandiert.

Einige Faktoren können das Auftreten einer solchen Expansion beeinflussen. Zunächst ist dies die Ausgangslänge der CAG-Sequenz. Wiederholungen von normaler Länge, als 26 oder weniger, sind stabil und verlängern sich bei der Vererbung nicht. Gene mit voller Penetranz hingegen - also solche mit 40 oder mehr Wiederholungen - Expandieren bei der Vererbung an die nachfolgende Generation mit größerer Wahrscheinlichkeit.

Allele mit intermediärer oder verminderter Penetranz sind grundsätzlich stabiler als Gene mit voller Penetranz, können aber dennoch gelegentlich expandieren, was zu einer höheren Zahl von Wiederholungen in der Folgegeneration führt.

Weitere Faktoren, die die Expansion von CAG-Wiederholungen beeinflussen, sind das Geschlecht und Alter des Elternteils. Bei betroffenen Vätern ist es viel wahrscheinlicher als bei betroffenen Müttern, dass sich die Anzahl der CAG-Wiederholungen auf dem HK-Gen erhöht. **Das Geschlecht der Kinder macht hier jedoch keinen Unterschied.**

Ältere Väter vererben mit höherer Wahrscheinlichkeit eine expandierte Kopie des Gens als jüngere Väter. Dies könnte daran liegen, dass im Laufe des Lebens immer neue Spermien produziert werden, wodurch mehr Fehler beim Kopieren der DNA möglich sind, je älter der Mann wird.

Zur Zeit ist es nicht möglich, das Risiko einer Expansion der CAG-Wiederholungen bei Menschen mit Allelen intermediärer oder verminderter Penetranz abzuschätzen. **Das Risiko, dass Menschen mit Allelen im Bereich intermediärer oder verminderter Penetranz ein expandiertes Allel an ihre Kinder weiter geben, gilt jedoch als gering.**

Die Bedeutung der familiären Vorgeschichte

Es ist möglich, die HK zu bekommen, obwohl keine Familienmitglieder mit der Erkrankung bekannt sind. Etwa zehn Prozent der Menschen mit Huntington haben keine familiäre Vorgeschichte.

Teilweise liegt dies daran, dass bei einem Eltern- oder Großelternanteil fälschlich eine andere Krankheit, wie zum Beispiel Parkinson, diagnostiziert wurde, obwohl diese an der HK litten. Heute, da es einen verlässlichen Gentest gibt, kommt das jedoch seltener vor.

In anderen Familien tritt Huntington zum ersten Mal auf, weil ein Elternteil, das an der HK erkrankt wäre, vor dem Auftreten erster Symptome bereits aus einem anderen Grund verstorben ist.

Eine andere Möglichkeit, durch die Huntington in Familien ohne Krankheitsgeschichte auftreten kann, ist eine genetische Mutation. Neumutationen entstehen aus intermediären Allelen. Es kommt immer dann dazu, wenn ein Elternteil mit einem Allel intermediärer Länge (27 bis 35 Wiederholungen) ein expandiertes Gen weitervererbt, dessen neue Länge im Bereich der vollen HK-Penetranz liegt. Später wird der Sohn oder die Tochter die HK bekommen, während das Elternteil mit dem intermediären Allel symptomfrei bleiben wird. Bei Eltern, deren Kinder eine HK-Mutation haben, werden häufig Allele intermediärer Länge gefunden.

Intermediäre Allele finden sich aber nicht nur in Familien, in denen eine Neumutation identifiziert wurde - sie können auch in Familien auftreten, die bereits mit der HK konfrontiert waren. Dies geschieht, wenn jemand mit einem Allel intermediärer Länge Kinder mit jemandem bekommt, der ein Allel vollständiger Penetranz in sich trägt.

Wenn die Kinder dieses Paares später beschließen, einen Huntington Gentest zu machen, könnten sie feststellen, dass sie zwar nicht das HK-Gen des betroffenen Elternteils, aber das intermediäre Allel des gesunden Elternteils geerbt haben. Familien sind häufig überrascht, dass es auf der Seite, die nicht von der HK betroffen ist, ein Allel intermediärer Länge gibt - in der Tat ist es aber so, dass dies sogar der häufigste Weg ist, auf dem solche intermediären Allele weitergegeben werden.

Es ist momentan noch nicht möglich, das Risiko abzuschätzen, von einer Person mit einem Allel intermediärer Länge oder verminderter Penetranz ein expandiertes Allel zu erben. Das Risiko ist gering, aber aktuell wird auf diesem Gebiet noch weiter geforscht.

Zusammenfassung

Eine kleine Anzahl von Leuten, die einen HK-Gentest machen, wird ein Ergebnis bekommen, das in der Grauzone der intermediären Allele oder der reduzierten Penetranz liegt.

Jemand mit einem intermediären Allel (27 bis 35 CAG-Wiederholungen) wird die HK nicht bekommen. Seine oder ihre Kinder haben ein geringes Risiko, ein Allel im Bereich verminderter oder voller Penetranz zu erben.

Jemand mit einem Allel verringerter Penetranz (36 bis 39 Wiederholungen) kann im Laufe des Lebens an Huntington erkranken, oder auch nicht. Seine oder ihre Kinder haben ein 50-prozentiges Risiko, ein Gen von ebenfalls verminderter, oder voller Penetranz zu erben.

Allgemein bedeuten Allele von intermediärer Länge oder von verminderter Penetranz, dass die Ergebnisse prädiktiver Tests nicht immer einfach schwarz-weiß zu interpretieren sind. Forscher arbeiten daran, diese Gene in der 'Grauzone' besser zu verstehen, damit wir diese Menschen besser auf eine Testung vorbereiten und deren Ergebnisse genauer erklären können.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ...](#)

GLOSSAR

Chorea Unwillkürliche, unregelmäßig "zappelige" Bewegungen, die bei der Huntington-Krankheit häufig auftreten

Allel Eine der beiden Kopien eines Gens

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2019. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net

Erstellt am 23. Januar 2019 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/027>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.