

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

Neue Analyse legt nahe, dass der 'kleine' CAG Wert völlig egal ist



Größe ist nicht alles: neue Feststellung, dass nur großer CAG Wert (nicht der kleine) den Ausbruch der HK beeinflusst

Von Dr Ed Wild am 20. Februar 2012

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 18. Februar 2012

Die Huntington Krankheit tritt auf, wenn eine der beiden Kopien des Huntington Gens länger ist als normal. Die Rolle der kleineren Kopie wurde viel diskutiert. Jetzt hat eine frische Analyse einer großen Datenmenge festgestellt, dass die kleine 'CAG-Wiederholungslänge' keinen Einfluss darauf hat, wann die Huntington Symptome beginnen.

Was ist die Wiederholungslänge?

Als die genetische Anomalie, die die Huntington Krankheit verursacht, im Jahr 1993 entdeckt wurde, war eines der Dinge das auffiel, dass es nicht nur ein alltäglicher Rechtschreibfehler war.

Die meisten genetischen Erkrankungen werden durch Ein-Buchstaben-Fehler in unserem genetischen Code verursacht - nur eine chemische "Base" unserer DNA ist verändert, hinzugefügt oder gelöscht worden.

Aber bei der Huntington Krankheit ist die Veränderung mehr wie ein chemisches 'Stottern'. Am Anfang des Huntington Gens wird eine Reihenfolge von Buchstaben - CAG - mehrmals wiederholt - in der Regel zwischen zehn und zwanzig Mal. Das Team, das die Mutation gefunden hat, entdeckte, dass jeder mit der Huntington Krankheit eine ungewöhnlich große Anzahl von CAGs in Folge hatte - 36 oder mehr in jedem Fall.



Kein Problem mit dem Kleinkram:
Es wird nicht länger angenommen, dass die kleinere der beiden 'CAG Wiederholungslängen' einer Person beeinflusst, wann sie Symptome der Huntington Krankheit bekommen wird.

Jeder hat zwei Huntington Gene

In der Tat haben wir alle **zwei** Kopien des Huntington Gens - eine wurde von der Mutter geerbt, die andere vom Vater. Und es bedarf nur einer verlängerten Kopie, um die Huntington Krankheit zu verursachen.

Wir nennen die Anzahl der CAGs in jeder Kopie des Huntington Gens die **CAG Wiederholungslänge** und jede Person hat zwei Huntington CAG Wiederholungslängen.

Die meisten Menschen haben zwei "normale" Wiederholungslängen. Die meisten Menschen mit der Huntington Krankheit oder die Menschen, die die Huntington Krankheit bekommen werden, haben eine "normale" und eine verlängerte Wiederholungslänge. Und eine sehr kleine Anzahl an Menschen hat tatsächlich zwei verlängerte Wiederholungslängen.

Auf die Größe kommt es an

Bevor wir in das hineintauchen, was hier neu ist, lassen Sie uns einen kurzen Blick darauf werfen, was sich **nicht** geändert hat.

Kurz nachdem die Mutation entdeckt wurde, erkannten Forscher, dass Menschen, die die Huntington Krankheit in jungen Jahren entwickelten, dazu neigten, eine größere Wiederholungslänge in ihrem großen Huntington Gen zu haben.

Nach sorgfältiger Untersuchung stellte sich heraus, dass die größere Wiederholungslänge ein wichtiger Faktor dabei war, sowohl den Beginn der Symptome als auch wie schnell sie Fortschritte macht zu bestimmen. Je größer der CAG Wert, desto früher beginnt die Erkrankung wahrscheinlich.

Die Beziehung war nicht perfekt, aber - für die meisten Menschen, konnte die Wiederholungslänge nicht verwendet werden, um vorherzusagen, wann die Symptome beginnen können. Es gab noch immer viele Variation, die nicht aufgrund der größeren der beiden CAG Werte waren.

Seit Jahren haben wir nun versucht zu identifizieren, was diese Variation verursacht. Ist es die Ernährung, der Lebensstil, die Medikamente oder die Wirkungen anderer Gene statt dem Huntington Gen? So weit sind wir noch immer nicht sicher.

Die kleine Wiederholungslänge

Natürlich haben sich die Forscher gefragt, ob Unterschiede in dem **kleineren** CAG Wert einer Person erklären könnten, warum Menschen mit der gleichen 'großen' CAG Länge Symptome in völlig unterschiedlichem Alter bekommen könnten. Aber als verschiedene Teams nach der Wirkung des kleinen CAG Wertes schauten, erhielten sie unterschiedliche Ergebnisse.

Im Jahr 2009 untersuchte ein niederländisches Team die Daten von fast eintausend Patienten, die in die riesige REGISTRY Studie aufgenommen sind. Wie erwartet fanden sie heraus, dass die größere CAG-Wiederholungslänge der wichtige Faktor war, der bestimmte, wann eine Person die Symptome der Huntington Krankheit entwickelt. Keine große Überraschung an dieser Stelle.

Aber als sie die Wirkung des kleineren CAG Wertes untersuchten, fanden sie etwas Ungewöhnliches. Für die meisten Menschen schien es gut für das Gehirn zu sein, wenn der

” Wir sind zurück in einer einfachen Situation: der größere CAG Wert einer Person beeinflusst den Beginn, aber der kleinere scheint egal zu sein.

“

kleinere CAG Wert besonders gering war. Aber für Leute mit einer besonders hohen 'großen CAG' war das Gegenteil der Fall - es war besser, falls der andere CAG Wert am oberen Ende der normalen Werte war.

Falls also die größere CAG Zahl einer Person 41 war, schien es besser zu sein, falls ihre andere CAG Zahl 12 betrug statt 20. Aber falls ihre größere CAG sehr hoch war - sagen wir 60 oder 70 - dann schien es aus irgendeinem Grund besser zu sein, falls die andere CAG Zahl bei 20 lag statt 12.

Seltsam - aber scheinbar überwältigender Beweis dafür, dass beide CAG Werte wichtig sind.

Nicht so schnell!

Falls Sie damit kämpfen, diese Angelegenheit mit diesen kleinen Zahlen und großen Zahlen in ihren Kopf zu bekommen - entspannen Sie sich! Denn dank einer neuen Studie, die soeben in der Fachzeitschrift Neurology veröffentlicht wurde, wurde alles viel einfacher herausgefunden.

Ein Team von Wissenschaftlern geleitet von Prof. Jim Gusella des Massachusetts General Hospital in Boston hat eine noch größere Studie durchgeführt, an der über 4.000 Personen aus der REGISTRY, COHORT und PREDICT Studie zusammengefasst wurden. Diese neue Studie umfasste alle Daten aus der Studie im Jahr 2009 - und auch die Menge der neuen Daten.

Gusella wollte noch mal zurück zum Zeichenbrett, so musste sein Team alles über die statistischen Modelle, die zuvor im Einsatz waren, in Frage stellen.

Was sie herausfanden, ist ein bisschen streberhaft aber ziemlich interessant. Wenn Statistiker Daten analysieren, müssen sie bestimmte Annahmen treffen, so dass sie mathematische Formeln verwenden können, um Vorhersagen zu treffen. Normalerweise ist das in Ordnung, weil große Mengen von Daten dazu tendieren sich so zu verhalten wie erwartet.

Aber bei dieser Gelegenheit fanden sie heraus, dass eine Annahme, die sie gemacht hatten, nicht korrekt war. Insbesondere stellten sie fest, dass ein einziger ungewöhnlicher Patient - mit einem sehr großen CAG Wert von 120 und einem sehr kleinen von 11 an dem scheinbaren Gesamteffekt des kleinen CAG Wertes schuld war!

Als sie die Daten erneut analysierten, wurde diese einzelne Person herausgenommen, sie fanden **keine Wirkung** des kleinen CAG Wertes. Der einzige Faktor, der den Beginn der Symptome beeinflusste, war die größere CAG Wiederholungslänge.

Von Null beginnen

Besorgt darüber, dass eine einzige Person eine solche irreführende Wirkung auf eine Stichprobe von fast tausend Probanden hatte, begann Gusella's Team mit der Gestaltung eines besseren statistischen Modells, das weniger betroffen wäre von einzelnen extremen Fällen, um auf ihre große Datenmenge zu schauen.

Was sie fanden, war eigentlich sehr beruhigend. Es gab weder eine Wirkung der kleinen CAG Wiederholungslänge noch einen Beweis dafür, dass die kleinen und großen

Wiederholungslängen interagieren können.

Selbst bei den zehn Personen mit zwei abnormal verlängerten CAG Werten, war der einzige Faktor, der das Alter des Beginns beeinflusste, der größere der beiden Werte.

Also sind wir zurück in einer relativ einfachen Situation: Die große CAG Wiederholungslänge beeinflusst den Beginn, aber in keiner Weise, die dazu gut ist, Vorhersagen für einzelne Patienten zu machen. Inzwischen ist die kleine Wiederholungslänge offenbar völlig egal.

Rückschlag oder Fortschritt?

Diese neue Analyse könnte als Rückschlag gesehen werden: etwas, das wir dachten zu wissen, ist nicht mehr gültig.

Aber wir sehen das anders. Wir denken, dass die Wahrheit über die Ursache der Huntington Krankheit herauszufinden, das Wichtigste ist, auch falls dies bedeutet unserer grundlegendsten Annahmen in Frage zu stellen.

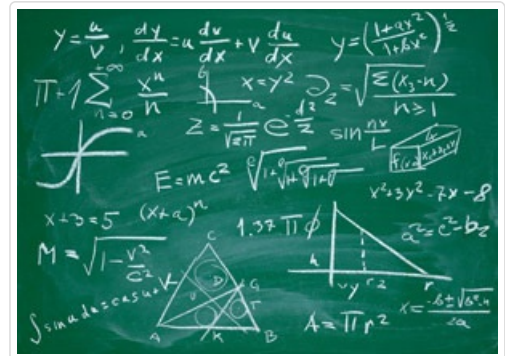
In der Tat war die Feststellung aus dem Jahr 2009, dass die kleinen und großen CAG Wiederholungen interagieren, etwas seltsam und hatte ziemlich schwierig bewiesen zu erklären, was wir in Bezug über das mutierte Huntingtin Protein wissen.

Jetzt da wir also wissen, dass das kleine Allel wieder in seinem ursprünglichen Zustand der Vergessenheit ist, haben wir tatsächlich eine Sache weniger, um die wir uns Sorgen machen müssen. Und wir können zuversichtlich sein, dass die Statistiken hinter unserem Verständnis in Ordnung sind.

Ein weiteres großes Plus dieser Studie ist, dass es uns neue, zuverlässigere mathematischen Möglichkeiten gegeben hat, um den Effekt der genetischen Unterschiede auf den Beginn der Symptome zu suchen.

Da große Studien im Gange sind, die das gesamte menschliche Genom nach Genen scannen, die die Huntington Krankheit beeinflussen können, werden sich diese Methoden wahrscheinlich in naher Zukunft als sehr wertvoll beweisen.

Dies ist ein großartiges Beispiel dafür, was wir vorher gesagt haben: Wissenschaft ist kumulativ. Jeden Tag wissen wir ein wenig mehr über die Huntington Krankheit. Und jeden Tag, sind wir einen Tag näher an einer wirksamen Behandlung.



Gusella's Team ging zurück ans Zeichenbrett um neue, zuverlässige Wege zur Untersuchung der Wirkung von genetischen Faktoren bei der Huntington Krankheit zu gehen.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Allel Eine der beiden Kopien eines Gens

Genom Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten

© HDBuzz 2011-2018. 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 16. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/073>