

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

Ist eine neue Technik bestimmt, um die Huntington-Gentests zu revolutionieren?



Neue genetische Testtechnik für die HK. Was bedeutet dies für Menschen mit dem Risiko oder die schon getestet sind?

Von Dr Tamara Maiuri am 3. Februar 2014

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 18. März 2013

Genetische Untersuchungen bieten Menschen mit dem Risiko die Möglichkeit mit Sicherheit zu wissen, ob sie das Gen tragen, das die Huntington-Krankheit verursacht. Für eine kleine Minderheit von Menschen muss dem Basistest eine detailliertere Analyse folgen bevor ein Ergebnis bekanntgegeben werden kann. Jetzt kann eine neue Technik schnellere Ergebnisse für diese Menschen bringen. Die neue Methode ist eine kleine aber wichtige Verbesserung, die die vorhandenen Untersuchungsergebnisse nicht verändert.

Das Huntington-Gen zwanzig Jahre später

2013 ist der zwanzigste Jahrestag der Entdeckung des Gens, das die Huntington-Krankheit verursacht. Diese Entdeckung im Jahr 1993 ebnete den Weg für unser aktuelles - und stetig wachsendes - Wissen über die schädlichen Auswirkungen des Gens im Gehirn und wie wir bei der Therapie auf diese zielen könnten.

Es bedeutete auch, dass sich die Menschen der genetischen Untersuchung unterziehen könnten, um zu sehen, ob sie das krankheitsverursachende Gen tragen.

Was genau ist ein krankheitsverursachendes Gen? Jeder von uns trägt das **Huntingtin**-Gen - in der Tat tragen wir zwei Kopien davon: eine von der Mutter und eine vom Vater. Das Huntingtin-Gen hat einen Abschnitt, der natürlicher Weise von Person zu Person variiert - eine Region, die aus sich wiederholenden „CAG“-Triplets besteht. (C, A, G und T sind die Buchstaben, die verwendet werden, um die vier chemischen Bausteine darzustellen, die aneinandergereiht sind und die DNA bilden aus der die Gene gemacht sind).

Die meisten Menschen haben ungefähr 15 - 25 CAG-Wiederholungen in jeder Kopie des Gens. Wenn eine Person allerdings ein Huntingtin-Gen mit mehr als 39 Wiederholungen hat, wird sie die Huntington-Krankheit an



Die genetische Untersuchung auf die Huntington-Krankheit beinhaltet die Messung der Anzahl von CAG-Wiederholungen in den beiden Kopien des Huntington-Gens einer Person.

irgendeinem Punkt in ihrem Leben entwickeln. Das ist deshalb, weil große CAG-Wiederholungen unseren Zellen sagen, eine Version des Huntingtin-Proteins herzustellen, die schädlich ist. Es ist möglich genau herauszufinden, wie viele Wiederholungen ein Einzelner in jedem seiner Huntingtin-Gene hat - und das ist die Grundlage für die genetische Untersuchung.

Wenn eine Person ohne Symptome der Huntington-Krankheit eine genetische Untersuchung hat, um herauszufinden, ob sie die Huntington-Krankheit in der Zukunft entwickeln wird, heißt es **prädiktive** Untersuchung. Wenn jemand mit Symptomen der Huntington-Krankheit eine genetische Untersuchung hat, ist es als **diagnostische** Untersuchung bekannt. Aber die Untersuchung selbst ist die gleiche – das Zählen der CAG-Wiederholungen.

Ein neue, verbesserte genetische Untersuchung?

Mehrere aktuelle Nachrichtenmeldungen haben von der Entwicklung einer neuen genetischen Untersuchung zur Bestimmung der Anzahl der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen einer Person berichtet, prahlend mit verbesserter Genauigkeit und kürzerer Durchlaufzeit. Die wissenschaftliche Arbeit hinter den Berichten wurde von Dr. Elaine Lyon von der Universität von Utah geleitet und im „Journal of Molecular Diagnostics“ veröffentlicht. Also was bedeutet das für die Menschen, die bereits untersucht wurden? Und für diejenigen, die erwägen sich untersuchen zu lassen?

Wir werden in einem Moment zu dem neuen Testverfahren kommen. Zuerst schauen wir uns an, wie die derzeit verwendeten Tests funktionieren und wie genau sie sind. Wie bestimmen die Labore die Anzahl der Wiederholungen in dem Gen eines Individuums?

Wie der Test jetzt funktioniert

Die für den Test benötigte DNA stammt aus einer Blutprobe des Patienten. Sobald die DNA aufbereitet wurde, wird eine Technik namens Polymerase-Kettenreaktion oder **PCR** verwendet, um die beiden Huntingtin-Gene einzukreisen und Millionen von exakten Kopien für die weitere Analyse herauszuhauen. Diese kleinen DNA-Stücke werden dann nach Größe sortiert, um die Anzahl der CAG-Wiederholungen im einzelnen Gen zu bestimmen: Je mehr Wiederholungen ein Gen hat, desto größer wird das “PCR-Produkt” sein.

Für die überwiegende Mehrheit von Patientenproben endet die Untersuchung an dieser Stelle, weil diese Technik sehr zuverlässig und präzise ist.

Eine Handvoll Unruhestifter

Es gibt jedoch ein paar Menschen, deren Gene nicht bei der Standard-PCR-Technik für die genetische Untersuchung verwendet werden können. Zum Beispiel wenn eine der CAG-Wiederholungen sehr groß ist (mehr als etwa 150 Wiederholungen), kann sie zu groß sein für die Standard-PCR-Methode, um erkannt zu werden, so kann es scheinen, als gäbe es nur ein normal großes Gen. Das exakt gleiche

”

Die genetische Untersuchung wurde durch einen neuen Test *nicht* revolutioniert. Wir haben jetzt jedoch eine nützliche neue Waffe im Arsenal

Bild erscheint, wenn beide Kopien des Huntington-Gens einer Person die gleiche Anzahl von Wiederholungen haben, sagen wir 15 in einer Kopie und 15 in der anderen.



Diese Situation, wenn auch selten, ist verwirrend, weil es bedeutet, dass der PCR-Test uns gelegentlich nicht sagen kann, ob eine Person zwei normale Wiederholungen der gleichen Länge, oder eine normale und eine sehr große Wiederholung hat - eindeutig ein wichtiger Unterschied.

Das gleiche kann passieren, wenn eine Person eine kleine, seltene Variation oder "Rechtschreibfehler" in der Sequenz trägt, wo der PCR-Prozess "einkreist". In den Fällen, in denen ein kleiner Rechtschreibfehler verhindert, dass der PCR-Prozess funktioniert, bleibt eine Kopie des Gens unentdeckt und wieder endet es damit, dass es aussieht als ob der Patient zwei identische Kopien mit den gleichen CAG-Wiederholungslängen trägt.

Genetiker sind schlau!

Es ist selten, dass jemanden zwei Kopien des Huntingtin-Gens mit der exakt gleichen Wiederholungslänge erbt, und da die Labor-Leute, die die Test machen, sich ihrer technischen Einschränkungen bewusst sind, lässt diese Situation die Alarmglocken schrillen. Zum Glück, denn Genetiker sind schlaue Menschen, haben wir schon eine gute Möglichkeit, sie zu umgehen. Proben mit dieser Art von Ergebnis werden weiter analysiert, um absolut sicher zu sein über das Ergebnis.

Das aktuelle Protokoll der doppelten Kontrolle einer verdächtigen Probe ist ein zusätzlicher PCR-basierter Test mit einem Bereich neben den CAG-Wiederholungen. Wenn dieser Schritt die zwei Gene unterscheidet, dann ist eine weitere Prüfung nicht erforderlich. Wenn die Probe jedoch scheinbar zwei identische Kopien hat, wird ein Verfahren namens **Southern Blotting** verwendet, um sicherzustellen, dass ein verlängerter CAG-Bereich nicht übersehen wird. Der Nachteil ist, dass Southern-Blotting relativ teuer ist, ein große Blutprobe erfordert und eine lange Durchlaufzeit hat.

Die neue Technik betreten

Diese zweite Stufe der Analyse ist es, wo der neue Test hineinkommt.

Der neu entwickelte Test macht geschickten Einsatz von PCR für den doppelten Kontrollschritt. Was klug daran ist, ist dass anstelle der Einkreisung nur in der Region um die CAG-Verlängerung, diese Methode auch in der CAG selbst einkreist. Das Ergebnis ist, dass anstelle von einem DNA-Stück, das oft kopiert wird, viele verschieden große Kopien erzeugt werden.

Wenn diese nach Größe getrennt werden, bilden diese eine "Stotter"-Muster statt eines exakten Produktes mit voller Länge. Aber die größte CAG-Länge, die in diesem Muster gesehen wird, spiegelt die wahre Länge des Gens der Person wider.

Dies ist in jenen Fällen hilfreich, in denen die Verlängerung sehr groß ist, weil die Technik mit großen CAG-Wiederholungen nicht fehlschlägt, wie es mit der Standard-PCR-Methode sein kann. Wenn ein Stotter-Muster erscheint, bedeutet dies, dass es ein verlängertes Gen gibt. Wenn nicht, dann hat die Person wirklich zwei Kopien mit der gleichen Anzahl von CAGs.



Die neue Untersuchung kann in Zukunft die Dinge für eine kleine Minderheit von Menschen verbessern, die zuvor ein langes zweistufiges Verfahren gebraucht hätten, um ein genaues Untersuchungsergebnis zu erhalten.

Lassen Sie uns also einige dieser Fragen beantworten

Hat der neue Test also die Genauigkeit und Durchlaufzeit verbessert? Ja und nein! Es ist sicherlich besser als Southern Blotting **für den kleinen Anteil der Proben für die die zusätzliche Analyse erforderlich ist**. Aber die überwiegende Mehrheit der Menschen kann noch immer leicht und mit Verwendung der Standardmethoden genau diagnostiziert werden.

Müssen die Menschen, die in der Vergangenheit untersucht wurden neu untersucht werden? **Sicherlich nicht**. Die bestehenden Ergebnisse sind noch immer genau. Selbst die Menschen, die zuvor eine zweistufige-Untersuchung benötigten, um ein Ergebnis zu erhalten, inklusive einem zweiten PCR-Schritt oder einer Southern-Blotting-Untersuchung, können sich auf das Ergebnis dieses Prozesses verlassen.

Wird das neue Verfahren in den genetischen Untersuchungen in der Zukunft umgesetzt werden? Wahrscheinlich, aber es gibt keine Eile, und es könnte nicht überall übernommen werden. Es wird wahrscheinlich von einigen diagnostischen Laboren übernommen werden, und in der Tat nutzen einige bereits ähnlich clevere PCR-Tricks.

Die Wahrheit ist, dass dieser neue Test wirklich nur ein kleiner inkrementeller Schritt in der Geschichte der genetischen Untersuchung ist. In der Tat hat es seine eigenen Grenzen - für Gene, die eine Wiederholung von mehr als etwa 150 CAGs tragen, wird die Southern-Blot-Technik immer noch notwendig sein.

Und obwohl es entwickelt wurde, um eine Region ohne *bekannte* Variabilität einzukreisen (um zu vermeiden, dass ein Gen mit einem seltenen Schreibfehler übersehen wird), sagt das nicht, dass neue Rechtschreibfehler nicht bei ein paar Individuen auftauchen werden, die die neue Technik verwirren könnten.

Was immer Sie also gelesen haben, die Huntington-Untersuchung wurde nicht von einer neuen Untersuchung revolutioniert. Wir haben aber jetzt eine nützliche neue Waffe im Arsenal, die jedem helfen wird, der ein schnelles, zuverlässiges Ergebnis bekommen will.

HDBuzz dankt Dr. Mary Sweeney vom Neurogenetics Laboratory, National Hospital for Neurology & Neurosurgery, London, Großbritannien für ihren Beitrag bei der Vorbereitung dieses Artikels.

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

Glossar

Therapie Behandlungen

© HDBuzz 2011-2017. 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](https://de.hdbuzz.net)

Erstellt am 19. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/119>