

Wir sind nicht allein! Repeat-Expansionserkrankungen nicht so selten wie gedacht

Wissenschaftler haben herausgefunden, dass mehr Menschen die genetischen Veränderungen haben, die Repeat-Expansionserkrankungen wie der Huntington-Krankheit zugrunde liegen, als bisher angenommen.

Von Dr Ray Truant 19. November 2024 Bearbeitet von Dr Rachel Harding
Übersetzt von Rebecca Ursprünglich veröffentlicht am 18. November 2024

Eine kürzlich in Nature Medicine veröffentlichte Studie untersuchte, wie häufig bestimmte genetische Erkrankungen in der Bevölkerung vorkommen. Die Krankheiten, die sie untersuchten, werden als Repeat-Expansionserkrankungen bezeichnet und umfassen die Huntington-Krankheit. Die Forscher fanden heraus, dass die genetischen Merkmale, die diesen Krankheiten zugrunde liegen, häufiger vorkommen als bisher berechnet. In diesem Artikel werden wir uns damit befassen, was die Wissenschaftler herausgefunden haben und was dies für die Huntington-Gemeinschaft und darüber hinaus bedeuten wird.

Was sind REEs?

Die Huntington-Krankheit wird durch eine Expansion einer sich wiederholenden Dehnung von -C-A-G- DNA-Buchstaben im Huntingtin-Gen verursacht. Jeder hat diese sich wiederholenden CAGs, aber wenn man zu viele hat, dann wird man die Huntington-Krankheit entwickeln, wenn man lange genug lebt.



Die DNA von über 82.000 Menschen wurde nach dem Zufallsprinzip aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen weltweit entnommen. Die gesamten Genome jeder Person wurden sequenziert, wobei der genaue Buchstabencode jedes Chromosoms abgebildet wurde.

Die Huntington-Krankheit ist nicht die einzige Art von Krankheit, die durch diese Art von genetischer Veränderung verursacht wird. Tatsächlich gibt es eine ganze Familie von genetischen Störungen, die als Repeat-Expansionserkrankungen (REEs) bezeichnet werden. Dazu gehören Krankheiten wie spinocerebelläre Ataxien, einige Formen der ALS /Lou-Gerhig-Krankheit, Fragile-X-Krankheit, Friedreich-Ataxie, myotone Dystrophie, spinale bulbäre Muskelatrophie und andere.

Berechnung, wie viele Menschen von REE betroffen sind

Ein seit langem bestehendes Problem in der Humangenetik und der Erforschung von Krankheiten wie der Huntington-Krankheit ist, dass die meisten unserer menschlichen Daten auf DNA-Proben von weißen Bevölkerungen im Westen beschränkt sind. Dies kann zu einer ungenauen Vorstellung davon führen, wie viele Menschen von der Huntington-

Krankheit betroffen sind, und kann reale Auswirkungen darauf haben, wie nicht-weiße Menschen mit der Huntington-Krankheit Zugang zu Gesundheitsversorgung und anderen Ressourcen haben.

Wir neigen auch dazu, nur Personen genetisch zu testen, die bereits symptomatisch sind oder von denen wir wissen, dass sie gefährdet sind. Das bedeutet, dass jemand, der keine Lehrbuchreihe von Symptomen hat, möglicherweise keinen Gentest hat und es möglich ist, dass sein Arzt ihn falsch diagnostiziert.

Diese Inzidenzzahlen sind auch wichtig, wenn Huntington-Befürworter und Patientenorganisationen an Regierungen weltweit appellieren, Unterstützung für die Erforschung und Versorgung der Huntington-Krankheit zu leisten. Zusammenfassend werden REEs tendenziell als selten bezeichnet, aber wissen wir mit den begrenzten Daten, die wir bisher hatten, dass dies wahr ist?

Große Datenmengen, um große Fragen zu beantworten

Eine große Gruppe von Forschern, die am University College London (UCL) in Großbritannien verankert ist, zusammen mit Dr. Arianna Tucci, untersuchte einen riesigen Datensatz der gesamten genetischen Ausstattung von Menschen, um zu sehen, wie häufig REEs wirklich sind. In dieser Studie wurde DNA von über 82.000 Menschen verwendet, die nach dem Zufallsprinzip aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen weltweit entnommen wurden. In diesen Proben wurde die gesamte DNA einer Person sequenziert, nicht nur ein oder zwei Gene.

Bewaffnet mit diesem riesigen Datensatz genetischer Daten stellten sie eine Reihe einfacher Fragen: Wenn wir über viele Regionen und Ethnien hinweg schauen, ohne dass es eine Voreingenommenheit für eine Krankheit gibt, sehen wir dann weiterhin, dass diese REEs hauptsächlich in weißen Populationen vorkommen? Sind das Krankheiten, die vor allem Europäer und Menschen europäischer Abstammung betreffen?

„Ein seit langem bestehendes Problem in der Humangenetik und der Erforschung von Krankheiten wie der Huntington-Krankheit ist, dass die meisten unserer menschlichen Daten auf DNA-Proben von weißen Bevölkerungen im Westen beschränkt sind.“

Die Antworten aus dieser Studie waren in zweierlei Hinsicht tiefgründig. Erstens wurden REEs in ähnlicher Inzidenz bei Europäern, Afrikanern, Amerikanern, Ost- und Südasiaten beobachtet. Dies stellt den Status quo in Frage, dass REE hauptsächlich in europäischen Populationen zu finden sind, eine Behauptung, die auf begrenzteren historischen Datensätzen basiert. Tatsächlich sind sie in allen breiten Bevölkerungsgruppen vertreten.

Die zweite Überraschung bei diesen Daten war, dass die Inzidenz von REEs viel höher war als in der Vergangenheit vorhergesagt! Die Daten zeigen neue Inzidenzzahlen von 1 zu 283 für alle REE zusammen. Aus einer anderen Perspektive bedeutet dies, dass allein in den USA über 1,2 Millionen Menschen DNA die genetischen Merkmale enthalten, die REEs entsprechen. Bei der Huntington-Krankheit allein lag die Inzidenz bei 1 zu 4100, aber mit einer Varianz von 1 zu 2700 bis 1 zu 6300. Ältere Statistiken gingen von etwa 1 zu 10.000 aus.

Dieses Ergebnis stimmt mit einigen der Forschungsgespräche überein, über die wir auf dem CHDI-Therapeutik-Treffen Anfang dieses Jahres berichtet haben. Sahar Gelfman vom Regeneron Genetics Center präsentierte Daten aus einer Studie, in der sie das Huntington-Gen aus der DNA von fast einer Million Menschen untersucht hatten. Obwohl ihre Proben nicht viele Menschen von außerhalb Europas und Nordamerikas umfassten, sahen sie, dass das genetische Merkmal für die Huntington-Krankheit bei ~1 von 2000 Menschen gefunden wurde.

Vergleich von genetischen Daten zu dem, was in der Klinik passiert

Aber bedeutet das, dass 1 von 283 Menschen diese genetischen Krankheiten hat? Vielleicht nicht. Die Häufigkeit dieser genetischen Expansionen stimmt nicht mit der Anzahl der Menschen überein, bei denen Ärzte RED diagnostiziert haben.

Dafür kann es zwei Gründe geben. Erstens ist bei vielen Menschen möglicherweise noch nicht richtig eine RED diagnostiziert worden oder es wird eine andere Krankheit falsch diagnostiziert. Angesichts der Tatsache, dass einige dieser Krankheiten als selten gelten, kann es für einige nicht spezialisierte Ärzte schwierig sein, eine Diagnose zu stellen, insbesondere wenn das Erscheinungsbild der Symptome etwas ungewöhnlich ist oder nicht der Lehrbuchdefinition entspricht.

Ein zweiter und hoffnungsvollerer Grund ist, dass manche Menschen trotz einer Repeat-Expansionsmutation in einem bekannten Krankheitsgen sehr milde, begrenzte oder keine Symptome dieser Krankheiten haben. Dies wird in der Humangenetik als verminderte Penetranz bezeichnet. Dies könnte auf Lebensstilfaktoren oder andere genetische Unterschiede zwischen Menschen zurückzuführen sein, die dazu führen können, dass der Ausbruch der Krankheit verzögert oder das Fortschreiten der Symptome verlangsamt wird.

Dies war ein intensiver Schwerpunkt in der Huntington-Forschung mit Genome Wide Association Studies (GWAS). Die Hoffnung ist, dass wir Medikamente entwickeln könnten, die die genetischen Merkmale nachahmen, die dazu führen könnten, dass jemand später im Leben krank wird oder die Symptome langsamer fortschreiten. Jetzt, da wir wissen, dass noch mehr Menschen das Huntington-Gen haben könnten, aber nicht so schnell oder gar nicht krank werden, könnten Wissenschaftler GWAS auf diese Menschen ausweiten und vielleicht neue Ideen für die Entwicklung von Medikamenten finden.



Diese neuen Daten zeigen Ärzten, dass sie bei der Diagnose von Menschen mit neurologischen Symptomen Repeat-Expansionserkrankungen stärker berücksichtigen sollten.

Zusammenfassung

Aus dieser Studie geht hervor, dass REEs viel häufiger vorkommen, als Ärzte in der Vergangenheit in ihrer Ausbildung gelehrt wurden. Dies wird sie hoffentlich in die Lage versetzen, mit spezifischen Gentests auf diese Störungen zu testen, auch wenn sich die Symptome mit beispielsweise mit häufigeren Krankheiten überschneiden.

Oft kann die Diagnose einer neurologischen Störung wie die Lösung eines sehr kniffligen Rätsels sein, da die Symptome bei verschiedenen Menschen unterschiedlich aussehen und sich ändern können, sich die Symptome zwischen häufigen und weniger häufigen Krankheiten überlappen können und die Familienanamnese oft nicht bekannt ist. Dies kann dazu führen, dass ein Arzt auf bestimmte häufige Krankheiten testet, aber eine weniger häufige Krankheit nicht erkennt, weil er sie in seiner Karriere nicht oft erlebt.

Die Studie gibt uns auch eine Vorstellung davon, wie die Huntington-Mutationen in verschiedenen Ethnien aussehen – dies ist eine wichtige Information, um möglicherweise Therapeutika abzustimmen, die speziell entwickelt wurden, um die erweiterte Kopie von Huntingtin zu senken, damit sie bei einem breiteren Spektrum von Menschen weltweit wirksamer sind.

Zum Beispiel zielt das Huntingtin-senkende Medikament WVE003 von Wave Life Sciences, das sich derzeit in klinischen Studien befindet, auf eine genetische Signatur im Huntington-Gen ab, so dass nur die expandierte toxische Form des Huntington-Proteins gesenkt wird. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass die genetische Signatur, auf die sie abzielen, häufiger bei Menschen europäischer Abstammung zu finden ist. Ein besseres Wissen über die Art der Signaturen, die in verschiedenen Populationen gefunden werden, würde Unternehmen wie Wave helfen, Medikamente zu entwickeln, die einen vielfältigeren Patientenpool behandeln könnten.

Wichtig ist, dass diese Arbeit auch eine Botschaft an Regierungen und Gesundheitsbehörden sein wird, den Begriff "selten" zu überdenken, wenn es um diese genetischen Krankheiten geht. Ein stärkeres Bewusstsein für diese Krankheiten bei politischen Entscheidungsträgern und anderen Interessengruppen könnte dazu beitragen, Gemeinschaften wie unserer mehr Ressourcen und Unterstützung zur Verfügung zu stellen, um betroffenen Familien zu helfen, eine angemessene Gesundheitsversorgung bereitzustellen und neue Medikamente zu entwickeln.

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2025. 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 28. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/391>