

Согласно новому исследованию, короткие ЦАГ-сегменты не влияют на течение заболевания

Размер не решает всё: по данным нового исследования, только большое число ЦАГ-повторов влияет на возраст начала болезней



Публикация [Dr Ed Wild](#)

22 февраля 2012

Под редакцией [Dr Jeff Carroll](#)

Перевод [Dr Yury Seliverstov](#)

Первоначально опубликовано 18 февраля 2012

Блезнь Гентингтона развивается, когда одна из двух копий гена БГ имеет большую, чем в норме, длину. Значение небольших по размеру копий активно обсуждается. Новый анализ большого материала показывает, что короткие ЦАГ-сегменты не влияют на возраст появления симптомов БГ.

Что такое длина сегмента ЦАГ-повторов?

Когда в 1993 году была открыта причина болезни Гентингтона на генетическом уровне, одним из обстоятельств, на которое обратили внимание учёные, явилось то, что найденная мутация была не просто “опечаткой в инструкции”.



Не переживайте по пустякам: короткие ЦАГ-сегменты теперь не считаются значимыми в определении возраста появления симптомов заболевания.

Большинство наследственных заболеваний развиваются вследствие ошибки в одной букве генетического кода, когда только одно химическое основание, из которых состоит наша ДНК, либо заменяется другим, либо добавляется, либо выпадает.

Однако в случае с болезнью Гентингтона эта ошибка напоминает своего рода “химическое заикание”. В начале гена БГ последовательность из определённых букв - ЦАГ - повторяется несколько раз, как правило, от десяти до двадцати. Группа учёных,

обнаружившая мутацию, заметила, что у всех пациентов с болезнью Гентингтона присутствовало большое число ЦАГ-повторов подряд - от тридцати шести и более.

У каждого человека есть два гена БГ

На самом деле у всех нас есть **две** копии гена БГ - одна, унаследованная от матери, а другая - от отца. И если хотя бы одна копия гена является увеличенной в длине, развивается БГ.

Последовательность из повторяющихся ЦАГ в каждой копии гена мы называем **ЦАГ-сегментом**, и у каждого их два.

Большинство людей имеют нормальную длину ЦАГ-сегмента. У людей с БГ или у тех, у кого она только будет развиваться, имеется одна "нормальная" и одна удлинённая последовательность из повторов, и лишь у крайне небольшого числа людей обе копии гена являются удлинёнными.

Размер имеет значение

Прежде, чем мы подробно рассмотрим аспекты, понимание которых изменилось, давайте сначала коротко вспомним то, что осталось неизменным.

Вскоре после открытия мутации исследователи заметили, что у пациентов с манифестацией БГ в молодом возрасте в структуре их гена БГ имеется тенденция к более длинным ЦАГ-сегментам.

После тщательного изучения выяснилось, что большие по длине участки ЦАГ-повторов определяют как сроки начала клинической симптоматики, так и скорость её прогрессирования. Чем длиннее ЦАГ-сегмент, тем в более раннем возрасте развивается заболевание.

Однако эта взаимосвязь не была идеальной - у многих людей нельзя было определить сроки начала болезни, основываясь на длине ЦАГ-сегмента. Оставалось большое количество вариантов клинической картины БГ, не объяснимых числом ЦАГ-повторов.

Уже многих лет мы пытаемся понять, что является причиной такого разнообразия в течении заболевания: диета, образ жизни, приём лекарственных препаратов или влияние других генов, отличных от гена БГ. На сегодняшний день окончательного ответа на этот вопрос пока нет.

Малая длина сегмента ЦАГ-повторов

«Ситуация снова стала относительно простой: большое число ЦАГ-повторов влияет на возраст начала заболевания, в то время как короткие ЦАГ-сегменты не имеют клинического значения. »

Естественно, учёные задались вопросом, может ли у пациентов с одинаковыми длинными ЦАГ-сегментами и отличающимися сроками начала заболевания влиять на время дебюта болезни различающаяся длина вторых, **более коротких**, ЦАГ-сегментов. Однако когда разные исследовательские группы стали изучать влияние малых ЦАГ-сегментов, они получили различные результаты.

В 2009 году команда учёных из Нидерландов проанализировала данные около тысячи пациентов, включённых в крупное исследование REGISTRY. Как и ожидалось, участки с большим количеством ЦАГ-повторов являлись определяющими в детерминировании возраста появления симптомов БГ. В этом и нет ничего удивительного.

Но когда они занялись изучением влияния более коротких из двух имеющихся у пациентов ЦАГ-сегментов, они обнаружили нечто необычное. В большинстве случаев получалось, что чем меньше по длине этот малый ЦАГ-сегмент, тем это лучше для головного мозга. Однако для людей с особенно большим числом ЦАГ-повторов всё оказалось наоборот - лучшим вариантом было иметь второй ЦАГ-сегмент по длине на верхней границе нормы.

Таким образом, если у человека большой ЦАГ-сегмент составляет 41 повтор, то для него будет лучше, если меньший ЦАГ-сегмент будет составлять 12, а не 20 повторов. Вместе с тем, если у пациента большой сегмент является крайне длинным - в 60 или 70 повторов, то по какой-то причине для этого человека будет лучше, если меньший ЦАГ-сегмент будет составлять 20, а не 12 повторов.

Странная закономерность, доказывающая, однако, что важны оба ЦАГ-сегмента.

Не так быстро!

Если Вам сложно разобраться в этих многочисленных цифрах - не напрягайтесь! Потому что, благодаря новому, недавно опубликованному в журнале *Neurology* исследованию, всё стало гораздо понятнее.

Группа учёных под руководством профессора Джима Гузеллы из Центрального госпиталя штата Массачусетс в Бостоне провела более крупное исследование, основываясь на данных более 4000 людей, включённых в исследовательские проекты REGISTRY, COHORT и PREDICT. Оно включало все данные из предыдущего исследования 2009 года, а также большой массив новой информации.

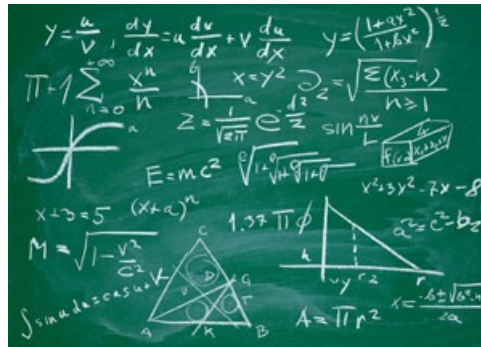
Гузелла хотел снова обратиться к теоретическому этапу и поручил своей команде проанализировать статистические модели, использовавшиеся в предыдущих анализах.

Полученные ими результаты оказались своеобразными, но интересными. Когда специалисты по статистике обрабатывают данные, им необходимо выдвинуть конкретное утверждение, чтобы с помощью математических формул можно было сделать определённые прогнозы. Как правило, эта методика работает, так как большие объёмы информации склонны вести себя достаточно организованно.

Но в этом случае, они обнаружили, что одно из их предположений оказалось неверным. В частности, при включении в анализ одного единственного необычного пациента с одним длинным ЦАГ-сегментом в 120 повторов и одним очень коротким в 11 повторов получалось, что короткий ЦАГ-сегмент, безусловно, влияет на время появления симптомов болезни!

Когда же они проанализировали данные снова, но без учёта этого пациента, они не обнаружили какого-либо влияния коротких ЦАГ-сегментов. Единственным значимым фактором в сроках дебюта заболевания были длинные ЦАГ-сегменты.

Начиная с нуля



Команда учёных под руководством Гузеллы обратилась вновь к теоретическому этапу, чтобы попытаться найти новые подходы к пониманию влияния генетических факторов на течение БГ.

Заинтересовавшись тем, что данные одного человека повлияли на выводы по группе из почти тысячи людей, команда Гузеллы начала разработку более подходящей статистической модели для анализа такого большого информационного массива, которая была бы менее подвержена влиянию единичных случаев с пограничными значениями.

Полученные результаты оказались обнадеживающими. Не было получено доказательств ни того, что короткие ЦАГ-сегменты имеют какое-либо влияние, ни того, что короткие и длинные ЦАГ-участки вообще как-либо взаимодействуют.

Даже в группе из десяти людей с двумя чрезвычайно удлинёнными ЦАГ-сегментами единственным фактором, оказывающим влияние на возраст начала заболевания, был больший по длине ЦАГ-сегмент.

Таким образом, ситуация снова стала относительно простой: большое число ЦАГ-повторов действительно влияет на возраст начала заболевания, но всё же не до такой степени, чтобы можно было давать какие-либо определённые прогнозы касательно конкретного пациента. При этом малые по длине участки ЦАГ-повторов не оказывают какого-либо влияния вообще.

Шаг назад или прогресс?

Результаты этого исследования могут показаться шагом назад: считавшееся ранее правильным положение таковым больше не является.

Но мы смотрим на этот факт с другой стороны. По нашему мнению, поиск истины в проблеме факторов развития БГ является наиболее важным, даже если это означает пересмотр наших основных позиций.

На самом деле, высказанное в 2009 году предположение о взаимодействии длинных и коротких ЦАГ-сегментов было не совсем корректным и приводило к определённым трудностям при объяснении того, что мы уже знаем о мутантном белке гентингтине.

Теперь, когда мы знаем, что малый аллель вернулся к своей прежней второстепенной роли, у нас стало на один неразрешённый вопрос меньше. И мы можем быть уверены в том, что статистика, стоящая за нашими знаниями, действительно имеет значение.

Другой большой плюс этого исследования то, что благодаря ему у нас появились новые, более надёжные математические инструменты для анализа влияния генетических предпосылок на возраст появления симптомов заболевания.

Поскольку активно ведутся крупные исследования по поиску в геноме человека генов, потенциально влияющих на течение БГ, новые математические методики уже в скором будущем будут особенно востребованы.

Это отличный пример того, о чём мы говорили ранее: наука обладает накопительным свойством. Каждый день мы узнаём немного больше о БГ. И с каждым днём мы становимся ближе к открытию эффективного метода её лечения.

Авторы не сообщают о конфликте интересов. Для получения более подробной информации о политике распространения информации перейдите в наш раздел [ЧаВо...](#)

© HDBuzz 2011-2018. Вся информация с HDBuzz может распространяться бесплатно с ссылкой на источник, согласно Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz не является источником медицинских рекомендаций. Подробная информация - на сайте hdbuzz.net

Сформировано 20 июня 2018 — Загружено с <https://ru.hdbuzz.net/073>

Некоторая информация на этой странице до сих пор не переведена. Она отображается ниже на языке оригинала. Мы работаем над тем, чтобы перевести весь текст как можно скорее.