CAG过度重复-亨廷顿舞蹈症的祸首-在普通人群中也常见

一项新的人口研究表明HD突变的轻微形式很常见

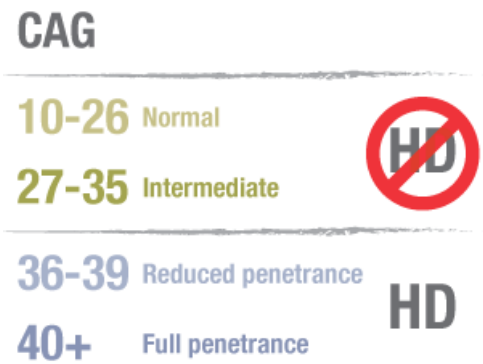
Dr Jeff Carroll撰写 | **2016年7月06日** | **Professor Ed Wild编辑** | **Xi Cao译制**

最早发布于2016年7月05日

亨廷顿舞蹈症患者从母亲或父亲继承了基因突变，也就是HD基因里的一段超常的*CAG*重复序列。但每个患者的CAG长度都不一样，CAG重复数越高、发病越早。一个新的大型国际研究表明，比正常稍长的CAG远比我们想象的更普遍，而且，这是一个好消息。

复习一下CAG重复数知识

每一个HD（亨廷顿舞蹈症）病人遗传到至少一个突变基因，我们有时称之为*HD基因*，也就是科学家们经常说的**亨廷廷** 或 *HTT*。这个基因突变在每个HD患者身上都有基本相同的模型，HD基因一端的DNA序列有*CAG*的过度重复。



图表总结HD基因检测的不同结果，主要是CAG重复在36和39之间的人群

正常人都有两个HD基因的复制（一条来自母亲，一个来自父亲），在这两个基因里都有大约10-20个*CAG* 重复。所以，亨廷顿舞蹈症并不是遗传了别人没有的基因，而是遗传了人人都有的HD基因，不过很不幸有一些是产生了突变的的基因。

虽然每个HD患者有相同类型的突变，但突变的严重程度都各不相同。世界各地的HD患者CAG的平均长度约为42，但在罕见的情况下，患者也会出现很长的重复序列（最多有180 CAG重复数）。超长的CAG重复序列与通常会导致幼年发病的HD，而较短的重复数则会导致在中年以后发病。

中间等位基因和外显率降低

因为*C-A-G大小*和发病平均年龄之间的这种关系，很多科学家已经在努力更好地理解，不同CAG大小是如何影响患者的。1993年这种联系第一次被提出，当科学家们发现所有的HD患者都有较长的CAG重复数，而在相同研究中的正常人拥有较短CAG重复的情况。

由于这些发现，研究人员研究了成千上万的来自HD家庭的患者，包括携带遗传突变的个人和不携带遗传突变的个人。他们发现了CAG长度和HD发病之间的联系。HD家庭可能会觉得他们的检测结果看不太懂。 HDbuzz也讨论过这方面的文章，可以看到这些the so-called genetic gray area和what it might mean for brains。

现在回顾一下我们目前知道的知识：继承了**40或更多**的CAG重复数的人肯定会患上亨廷顿舞蹈症，CAG重复数为35或更少的人将**绝对不会**患上亨廷顿舞蹈症。

CAG大小非常接近这些数据的人可能会觉得很困惑。研究人员一直将这些突变为两个不同的类别：**外显率降低**和*中间等位基因*。

第一组（也就是**外显率降低**）包括那些遗传了CAG重复大小在36-39之间的人。医生和研究人员将他们归类到**外显率降低**的突变中。比如说，一组人的CAG重复数是37，其中的一些人会发病、而另外一些人不会发病。**外显率**是一个术语，科学家用来描述有多少携带遗传突变的人将会表现这些突变。CAG重复数40以上是**完全渗透**，这意味着携带的人肯定会患上亨廷顿舞蹈症。

据我们所知，携带CAG重复数在27和35之间的人将**绝对不会**患上HD。这是来自于研究成千上万的HD家庭。这些突变稍高于正常数值，但不会引起疾病，我们称之为**中间等位基因**。

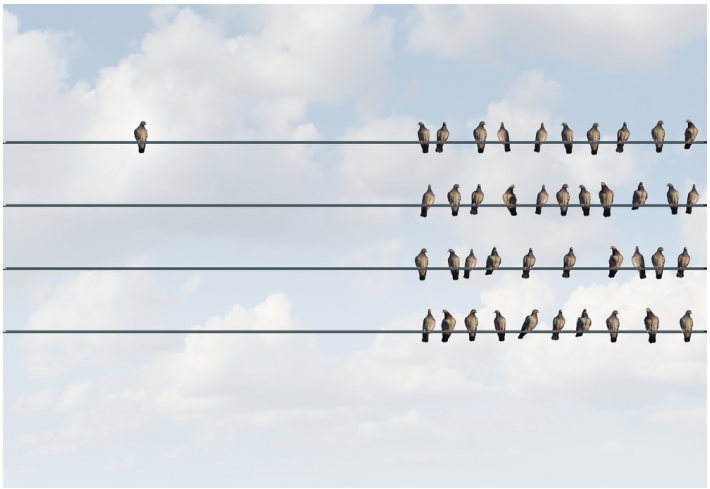
中间等位基因是一个'灰色地带'，尽可能简单地说，降低外显率CAG重复（36-39）有时会导致HD，但是一个*中间等位基因*（CAG重复数27-35）不会导致HD。研究人员正在研究这些灰色地带的情况，因为我们认为这种类型的突变可以通过遗传逐渐增加，事实上是造成引发HD的突变来源。

新研究

一项包括来自英属哥伦比亚大学的凯和海登博士的研究希望了解普通人中的**降低外显率**CAG大小。

这是一个创新的想法！科学家们这些年一直在研究降低外显率的突变频率，但是通常这些突变都来自于HD家庭–HD家庭志愿者自愿贡献自己的DNA做研究。

凯和海登博士观察了来自全世界各地超过7000普通人群的HD突变**降低外显率**，来自这是一个非常聪明的想法。他们从一系列的和HD无关的临床研究参与人员中中采集DNA，试图更好地了解**降低外显率**突变在总人口中有多常见。



这个研究发表之前，我们都以为外显率降低很少见，现在看起来我们可能数错了

凯博士和他的同事们测量了7315个正常人的CAG大小。记住，因为每个人都有两个HD基因（一条来自母亲，一个来自父亲），实际需要测量14630（73152）*个HD基因。在这7315人中，他们发现了18个致病HD突变。而这18个中，只有3个是完全渗透突变-CAG重复数大于40。这个数量并不多，这也并不奇怪，因为这项研究的对象并不是**HD高危人群。

凯博士和他的同事发现，剩下的HD突变（15个）分别为36和39之间，在**降低外显率**范围内。这意味着，平均约1/400的人会携带**外显率降低**HD突变，是之前估计的10倍。

是时候重新思考了吗？

这一令人惊讶的发县成了世界各地的头条新闻。苏格兰先驱报显然不会拼写“亨廷顿”，还写错了报道！

但到底发生了什么？如果所有这些人-高达400人中有一个人 -有导致HD的突变，我们会预测到至少美国就会有800000人！虽然我们许多人认为，HD的发病率可能被低估了，但是800000也是一个惊人的数字！

凯博士和他的同事们提出另一种解释，在36-39 CAG重复数之间的HD突变**外显率**范围要**比我们以前认为的要低**。

为什么会这样呢？以前，研究人员是在哪里找到这些携带*外显率降低*突变的人呢？他们来自HD家庭，自己找上门来参与研究。这几乎可以保证这部分人口是有偏向性的，因为我们只研究那些来自亨廷顿舞蹈症家庭的携带者和患者，而不是普通人群。

通过开放思路、研究在世界各地的上千普通人的CAG大小，凯博士和他的同事们已经表明，这种策略可能是有限的。因此，外显率降低HD突变可能远比我们之前认为的还要常见，但也更**不可能**最终导致HD。

所以这是坏消息吗？

这项研究是一个很好的例子，好的科学被误解的结果是很惊人的，就像新闻上会说：“高达1/400的人有HD突变！”但是，如果正确地去理解，我们可以看到，它实际上是好消息—也许更少的携带36-39 CAG重复的人会生病。

是什么原因导致一部分携带39个CAG重复数的人得病呢？我们还不知道，但这项研究提供了一个证据，至少有一些人携带长CAG重复却不发展HD症状。现在，我们知道这一点，我们可以尝试和学习新的技巧来研究这些人。

这项新的研究开辟了一堆悬而未决的新问题。可以肯定的是，HD研究人员正在脑洞大开、回到实验室继续研究。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2024. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。
HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2024年1月16日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/222下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。