



Tietolehtiset on tarkoitettu yleiskatsauksiksi johonkin tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen, ne eivät korvaa perinnöllisyysneuvontaa tai erikoislääkärin konsultaatiota.

Huntingtonin taudin genetiikasta

Erikoislääkäri Maarit Peippo, Väestöliiton perinnöllisyysklinikka, 15.6.2007

Taudin oirekuvan hyvä tuntemus on lääketieteen peruslähtökohta. Huntingtonin taudin kohdalla tämä vaatimus täyttyi jo v.1872, jolloin George Huntington julkaisi perusteellisen kuvauksensa ”*On Chorea*” neurologisesta taudista, joka nimeksi pian vakiintui Huntingtonin tauti.

Luotettavan kliinisen diagnostiikan avulla päästiin tautiin soveltamaan geenitutkimustekniikoita heti kun niitä oli käytettävissä. Kromosomin 4 lyhyen varren alue p16.3 rajautui tarkemman etsinnän kohteeksi v. 1983. Alueelta löytyi monta ehdokkuuden kannalta mielenkiintoista geenipätkää (”interesting transcript”), joista yhden tutkimukset johtivat läpimurtoon. Laaja kansainvälinen tutkijaryhmä ilmoitti v. 1993 löytäneensä Huntingtonin taudin geenin. Sen nimeksi tuli *IT15*, ”interesting transcript number 15”. Nyttemmin geenin lyhenteeksi ja nimeksi on vakiintumassa HTT.

Löytynyt HTT-geeni sisältää huntingtiinivalkuaisaineen koodin. Huntingtiin on tärkeä jo sikiökehityksessä sillä sen puuttuessa sikiö kuolee. Huntingtiin vaikuttaa keskushermoston lisäksi laajalti muissakin elimissä ja on yhteistyössä ainakin noin parin sadan muun valkuaisen kanssa. Kun HTT-geenissä on mutaatio, huntingtiin toiminta häiriintyy. Vaurio kohdistuu kuitenkin vain tiettyihin aivojen osiin. Selitystä tälle Huntingtonin taudin valikoivuudelle odotetaan suurella mielenkiinnolla.

Geenin ja sen koodaaman valkuaisen löytyminen ovat entisestään laajentaneet ja

tiivistäneet kansainvälistä yhteistyötä Huntingtonin taudin tieteellisessä tutkimuksessa. Tavoitteena luonnollisesti on taudin mekanismiin yhä syvemmälle porautuen löytää parantamiskeinoja. Eläinkokeiden tulokset herättävätkin luottamusta tulevaisuuden mahdollisuuksiin hidastaa ja jopa kääntää tautiprosessi.

Huntingtonin taudin mutaatio kuuluu ns. muuttumisherkkiin toistojaksomutaatioihin (unstable triple repeat mutation). Nykyisin näitä tunnetaan vajaa viisikymmentä ja useimmat liittyvät hermoston ja lihasten perinnöllisiin sairauksiin. Huntingtonin taudin mutaatio kohdistuu HTT-geenin alkuun, sen ensimmäiseen eksoniin, koodaavaan yksikköön. Tämän eksonin alussa on normaalisti parikymmentä kertaa toistuva adeniini-sytosiini-guaaniini –emäskolmikko (CAG). CAG on koodi glutamiini-aminohapolle, joka on yksi valkuaisen rakennusosanen.

Huntington-potilailla CAG-kolmikoita on normaalia enemmän. Kolmikkomäärän kasvupidentää huntingtiinia monilla glutamiinihapoilla (polyglutamiinijakso) ja solun on hankala käsitellä suurta molekyyliä. Samalla normaali huntingtiinimäärä vähenee haitaten sekin solutoimintaa. Seurauksena on hyvin monivaiheinen tapahtumasarja, joka vähitellen johtaa hermosoluvaurioon.

Mutaation siirtyessä sukupolvesta seuraavaan on sille tyypillistä epästabilius eli CAG-toistojaksomäärän muutos. Lähes aina niiden määrä suurenee. Suurenemistaipumus



on pienempi mutaation periytyessä äidiltä kuin sen periytyessä isältä.

Tärkein käytännön sovellus Huntingtonin taudin geenimutaation löytymisestä on toistaiseksi ollut sen käyttö taudin diagnostiikassa. Oireilun perusteella herännyt epäily Huntingtonin taudista voidaan varmistaa toteamalla verinäytteenä taudille ominainen mutaatio.

Vaikka taudin oireet puhkeavat lähes aina keski-iässä, geenimutaatio sellaisenaan on kuitenkin olemassa koko henkilön iän hedelmöittymishetkestä alkaen.

Tutkimuksissaan Georg Huntington jo pani merkille taudin esiintymisen suvuittain. Ilmiö sopi vallitsevaan periytymiseen kuten myöhemmin geenitutkimusten tuloksetkin.

Vallitsevan periytymistavan takana on ihmisgeenien parillisuus. Kutakin geeniä on kaksi kappaletta eli pari. Parin toinen osapuoli on peritty äidiltä, toinen isältä. Kun toiseen näistä geeneistä tullut mutaatio aiheuttaa oireita ilman, että parin terve osapuoli kykenee sitä estämään, puhutaan vallitsevasta periytymisestä.

HTT-geenimutaatio on vallitseva ja aiheuttaa Huntingtonin taudin. Käytännössä se merkitsee, että Huntingtoniin sairastuneen henkilön lapsen riski sairastua tautiin on 1:2 eli 50 %. Lapsi näet voi saada tältä vanhemmaltaan yhtä todennäköisesti normaalin kuin mutatoituneenkin geenin.

Huolimatta Huntingtonin taudin tunnetusta vallitsevasta periytymisestä on ollut tilanteita, joissa potilaan kumpikaan vanhempi ei pitkänkään elämänsä aikana ole sairastunut tautiin. Selitykseksi on löytynyt HTT-geenimutaatiolle ominainen vähittäinen kasvaminen taudin puhkeamiseen johtavaan muotoon.

HTT-geeni periytyy havaintojen mukaan stabiilisti eli saman kokoisena, jos sen CAG-kolmikkojen määrä on enintään 26.

Kolmikkomäärältään 27-35:n mittaiset geenit ovat jo muuttumisherkkiä ja osassa tapauksia kolmikkojen määrä voi kasvaa geenin siirtyessä seuraavaan sukupolveen. Kuitenkaan nämä kolmikkomäärät eivät vielä johda kantajansa sairastumiseen. Näistä 27-35 CAG-kolmikkaa sisältävistä geeneistä käytetään nimitystä välimittainen alleeli (intermediate alleles).

CAG-kolmikkomäärän kasvaessa välille 36-39 saattaa kantaja myös itse sairastua. Toistaiseksi ei osata selvittää, ketkä näistä kantajista sairastuvat, ketkä eivät. Siksi puhutaan "harmaan alueen" tai "alentuneen penetranssin" alleeleista (grey zone alleles, reduced penetrance alleles). "Harmaat alleelit" voivat seuraavassa sukupolvessa kasvaa CAG-kolmikkomäärältään kriittiseen 40:n toiston rajaan, jolloin kantaja jossain elämänsä vaiheessa varmasti sairastuu.

CAG-kolmikkojen määrä on väljästi verrannollinen sairastumisikäen: mitä useampi kolmikko, sitä nuorempaan sairastuminen tapahtuu. Tätä tarkoitetaan, kun Huntingtonin taudin yhteydessä puhutaan antisipaatiosta.

CAG-kolmikkojen määrä kuitenkin selittää vain 50-70 % sairastumisikästä. Yksilökohtaisesti ei geenituloksen perusteella ole mahdollista ennustaa sairastumisikää millään mielekkäällä tarkkuudella. Poikkeus on tilanne, jossa kolmikkojen määrä on yli 60. Silloin sairastuminen tapahtuu lähes aina ensimmäisen kahden ikävuosikymmen aikana. Tästä varhaisesta tautimuodosta käytetään nimeä juveniili Huntingtonin tauti. Juveniili muoto on tavallisimmin periytynyt lapsen isältä johtuen mutaation suuremmasta taipumuksesta kasvaa siittiökehityksen



aikana. Harmaitten alleelien kantajat puolestaan sairastuvat useammin vanhuusiällä, mikäli ollenkaan sairastuvat.

Internet-sivuja ja kirjallisuutta

[The Huntington's Disease Association \(UK\) Fact sheets](http://www.hda.org.uk/hda/fact-sheets.php), <http://www.hda.org.uk/hda/fact-sheets.php>

Bates GP. The molecular genetics of Huntington disease – a history. *Nature Reviews Genetics* 2005: 6:766-773.

Cattaneo E, Zuccano C, Tartari M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2005: 6:919-930.

Gusella JF et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983: 326:234-238.

IHA/WFN, International Huntington Association and the World federation of neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics* 1994: 31:555-559.

Huntington G. On Chorea. *The Medical and Surgical Reporter* 1872: 26:320-321.

The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993: 72:971-983.

Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD. Repeat instability: Mechanisms of dynamic mutations. *Nature Reviews Genetics* 2005: 6:729-742.

Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Research Bulletin* 2006: 72:165-71.

Truant R, Atwal RS, Burtnik A. Nucleocytoplasmic trafficking and transcription effects of huntingtin in Huntington's disease. *Progress in Neurobiology* 2007:83:211-27.

Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007: 369:218-28.

Väestöliiton perinnöllisyysklinikka
(09) 6162 2246
Fredrikinkatu 47 A, 3. krs
PL 849, 00101 Helsinki
med.genet@vaestoliitto.fi
www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys