



HUNTINGTONS SJUKDOM – DEL 2: FÖRDJUPNING OM SJUKDOMEN

NIKLAS DAHRÉN

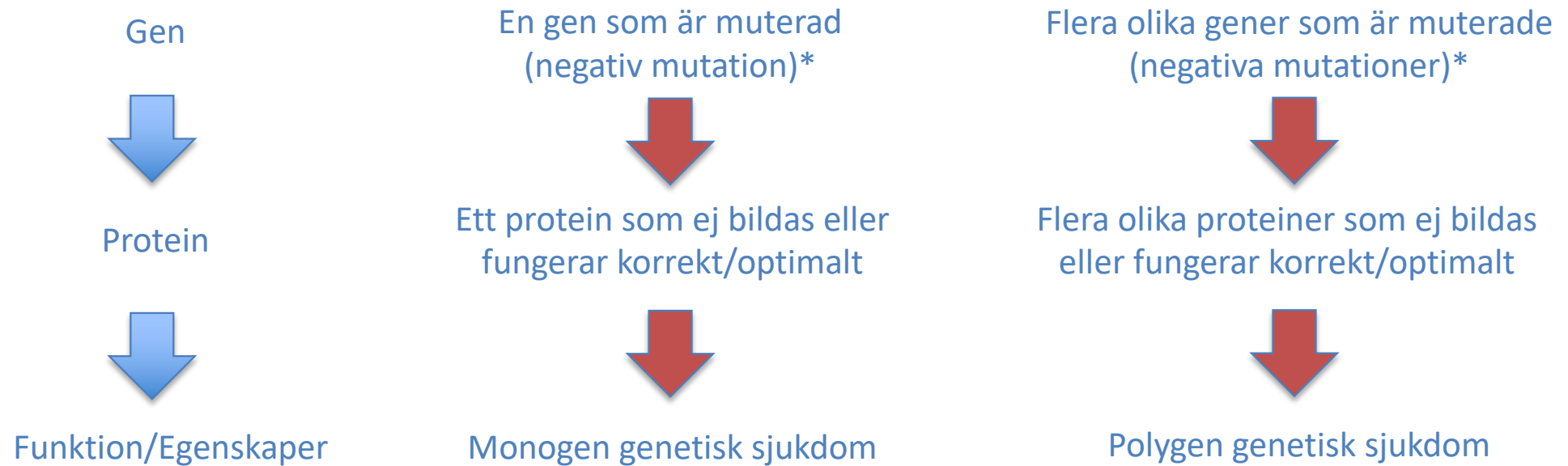
Innehållet i den här presentationen:

- Huntingtons sjukdom är en genetisk sjukdom
- Sambandet mellan mutationer och genetiska sjukdomar
- Enskilda gener kan drabbas av olika typer av punktmutationer och blockmutationer
- Vanliga mutationer i gener
- Huntingtons orsakas av en mutation i HTT-genen
- Vid Huntingtons har HTT-genen fått för många CAG-repetitioner p.g.a. en expansionsmutation
- Olika antal repetitioner ger olika konsekvenser
- Varför sker trinukleotidexpansionen i HTT-genen?
- Varför ger för många CAG-repetitioner Huntingtons sjukdom?
- Huntingtons sjukdom är en monogen autosomal dominant genetisk sjukdom
- Nedärvning av Huntingtons sjukdom
- Ett barn blir oftare sjukare än sin sjuka förälder
- Diagnosticering av Huntingtons sjukdom
- Kan RNA-interferens bota sjukdomen i framtiden?

Huntingtons sjukdom är en genetisk sjukdom

- ✓ **Genetiska sjukdomar:** Genetiska sjukdomar orsakas av mutationer (förändringar) i DNA:t. I vissa fall är mutationerna helt avgörande och i vissa fall krävs ett samspel med miljöfaktorer för att sjukdomen ska bryta ut.
- ✓ **Genetiska sjukdomar kan gå i arv:** Genetiska sjukdomar kan ärvas om mutationerna finns i förälderns alla kroppsceller och därmed även i de stamceller som genomgår meiosen och skapar könsceller.
- ✓ **Vissa genetiska sjukdomar** kan uppstå p.g.a. nymutationer som inträffar t.ex. i fosterstadiet eller i den vuxna kroppen.

Sambandet mellan mutationer och genetiska sjukdomar



**Är det en recessiv genetisk sjukdom så krävs det att båda genvarianterna (allelerna) av genen/generna är muterade.*

Enskilda gener kan drabbas av olika typer av punktmutationer och blockmutationer

- ✓ **Punktmutationer och blockmutationer (sekvensmutationer):** Enskilda gener kan drabbas av både punktmutationer och blockmutationer (sekvensmutationer). Är det enbart en eller ett fåtal nukleotider som är förändrade så räknas det som en punktmutation. Är det däremot större delar av en gen, eller en hel gen som drabbas, är det en blockmutation.
- ✓ **Vanliga mutationer i gener innefattar:**
 - **Deletion ("förlustmutation"):** En deletion är en mutation som innebär att en eller flera nukleotider har försvunnit i genen.
 - **Insertion ("insättningsmutation"):** En insertion är en mutation som innebär att en eller flera nukleotider har tillkommit i genen.
 - **Substitution ("ersättningsmutation"):** En substitution är en mutation som innebär att en enskild nukleotid i genen har bytts ut mot en annan (i sällsynta fall kan flera nukleotider bytas ut).
 - **Expansion ("upprepningsmutation"):** En mutation där en kort DNA-sekvens, vanligtvis en trinukleotid (tre baspar), upprepas fler gånger än normalt i genen.

Vanliga mutationer i gener

Deletion:

A G C A G T **C** A G C A G



A G C A G T A G C A G

Insertion:

A G C A G T C A G C A G



A G C A G T C **T** A G C A G

Substitution:

A G C A G T **C** A G C A G



A G C A G T **G** A G C A G

Expansion:

A G C A G T C A G C A G



A G C A G T C A G C A G **C A G C A G**


Två upprepningar

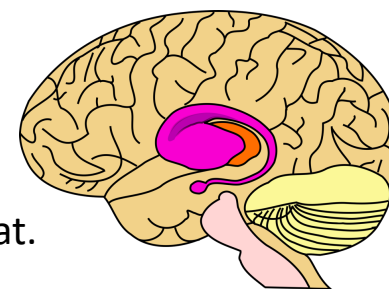

Fyra upprepningar

Huntingtons sjukdom orsakas av en expansionsmutation i HTT-genen

- ✓ **Orsaken till Huntingtons sjukdom är att HTT-genen är muterad:** Huntingtons sjukdom orsakas av en expansionsmutation i HTT-genen på den korta armen av kromosom 4 (4p16.3). HTT kodar för proteinet "Huntingtin (HTT)". Funktionen av detta protein är dock ännu inte helt känd.
- ✓ **För många CAG-repetitioner i HTT-genen p.g.a. en expansionsmutation:** I HTT-genen finns en DNA-sekvens (CAG) som normalt upprepar sig ca 6-35 gånger. CAG-sekvensen kodar för aminosyran glutamin. Vid Huntingtons sjukdom har genen fått för många CAG-sekvenser. Denna typ av mutation kallas för expansion (trinukleotidexpansion).
- ✓ **Mängden CAG påverkar när insjuknandet sker:** Är antalet CAG-repetitioner i genen 36 eller fler så får man ofta sjukdomen, men relativt sent i livet. Är antalet repetitioner 40 eller fler leder detta alltid till sjukdom. Ett mycket stort antal upprepade CAG-sekvenser (60 eller fler) innebär oftast att man insjuknar före 20 års ålder. Ju längre CAG-kedjan är desto tidigare bryter sjukdomen ut.

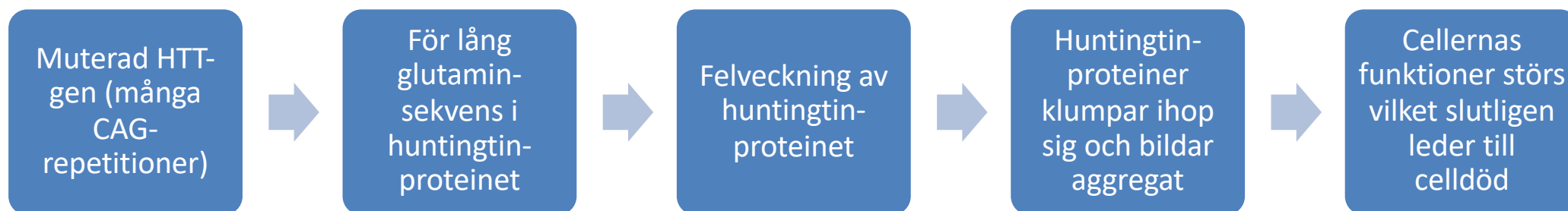
Varför ger för många CAG-repetitioner Huntingtons sjukdom?

- ✓ **För lång glutaminsekvens i huntingtinproteinet orsakar problem:** För många CAG-repetitioner i HTT-genen leder till att proteinet huntingtin får en för lång sekvens av aminosyran glutamin. CAG kodar nämligen för aminosyran glutamin. För lång glutaminsekvens gör att proteinet inte kan veckas korrekt. Olika huntingtinproteiner kommer då klumpa ihop sig med varandra vilket leder till att det bildas huntingtinaggregat.



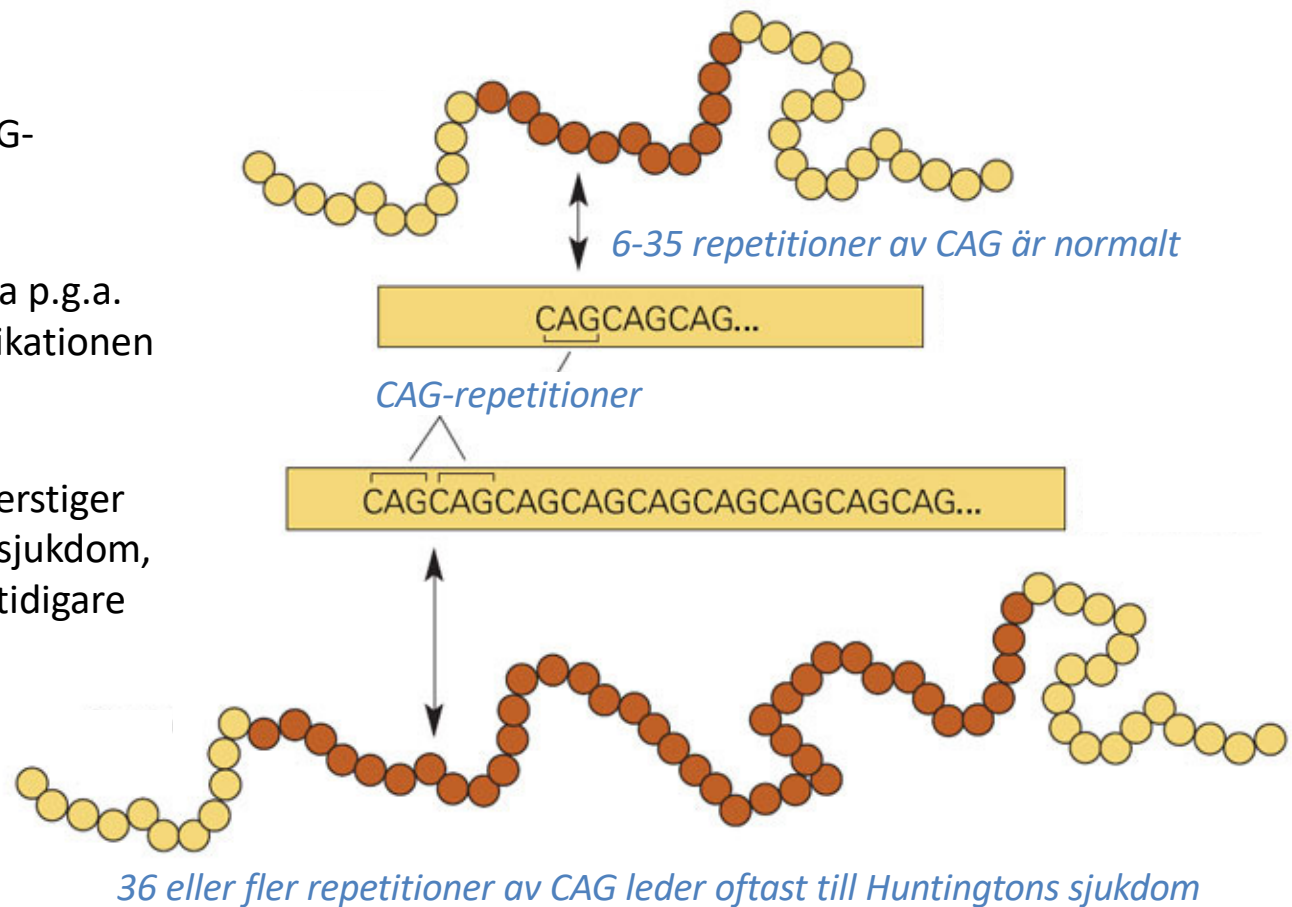
Striatum är en av de delar i hjärnan som drabbas värst av sjukdomen.

- ✓ **Huntingtinaggregaten stör cellernas funktion:** Huntingtinaggregaten stör cellernas funktion och leder så småningom till celldöd (apoptos). Det är främst nervceller i hjärnans viktiga områden, såsom hjärnbarken (cerebrala cortex), striatum (en del av basala ganglierna) och hypotalamus (hjärnans hormoncentrum), som påverkas.



Vid Huntingtons har HTT-genen fått för många CAG-repetitioner p.g.a. en expansionsmutation

- ✓ Normalt har HTT-genen 6-35 CAG-repetitioner.
- ✓ Antalet CAG-repetitioner kan öka p.g.a. en expansionsmutation när replikationen av DNA-molekylerna sker.
- ✓ Om antalet CAG-repetitioner överstiger 35 kan det leda till Huntingtons sjukdom, där fler repetitioner innebär en tidigare och svårare sjukdomsutveckling.



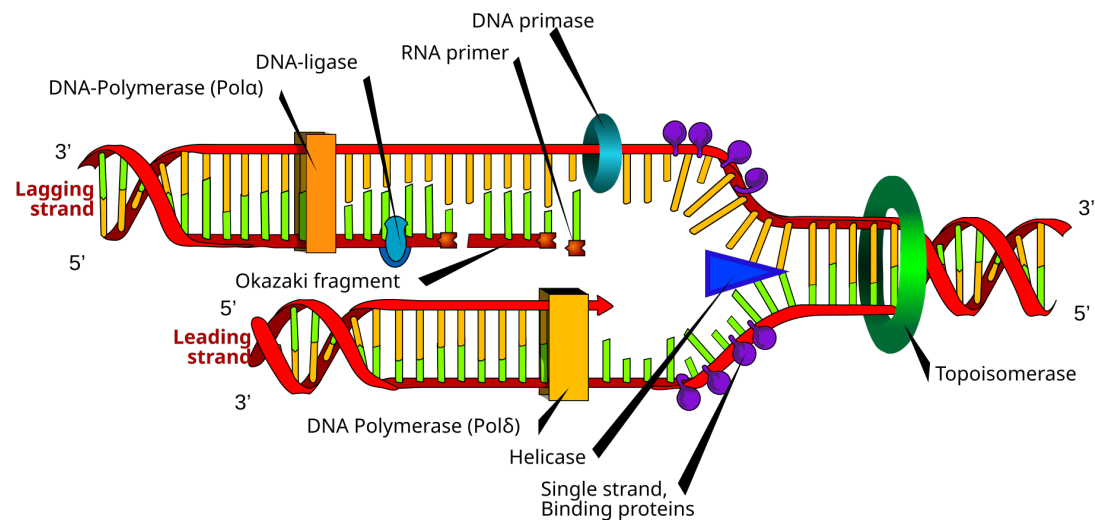
Olika antal repetitioner ger olika konsekvenser

Antalet CAG-sekvenser:	Klassificering:	Sjukdomsstatus:	Risken att barnen blir sjuka:
<26	Normal	Frisk	0 %
26-35	Intermediat	Oftast friska, det finns dock en ökad risk för att en person kan utveckla sjukdomen senare i livet, men det är inte garanterat.	Ökad risk, men sannolikheten för att barnen får sjukdomen är mindre än 50 %.
36-39	Reducerad penetrans	Frisk eller sjuk, sjukdomen kan utvecklas men är ofta sent debuterande.	50 % (förälder är bärare av mutationen)
40 eller fler	Full penetrans	Sjuk. Sjukdomen debuterar nästan alltid under livstiden.	50 % (förälder är bärare av mutationen)
60 eller fler	Full penetrans, tidig debut	Sjuk. Sjukdomen debuterar ofta före 20 års ålder (juvenil form).	50 % (förälder är bärare av mutationen)

Varför sker trinukleotidexpansionen i HTT-genen?

- ✓ DNA-polymeraset syntetiserar de nya DNA-strängarna under replikationen men gör ibland misstag, vilket kan leda till genetiska förändringar. En sådan felaktighet är "glidning" (slippage), där polymeraset tillfälligt tappar sitt fäste och återansluter felaktigt, vilket kan orsaka expansioner i repetitiva sekvenser. Detta sker särskilt i regioner med trinukleotidupprepningar (t.ex. CAG-repetitioner i HTT-genen) och kan resultera i att ytterligare kopior av sekvensen infogas. Om dessa expansioner sker i könsceller kan de ärvas och leda till sjukdomar som Huntingtons sjukdom.

DNA-polymeraset bygger de nya DNA-strängarna vid replikationen men gör tyvärr fel ibland vilket kan leda till olika typer av mutationer, (t.ex. trinukleotidexpansioner).



Proteinet huntingtin

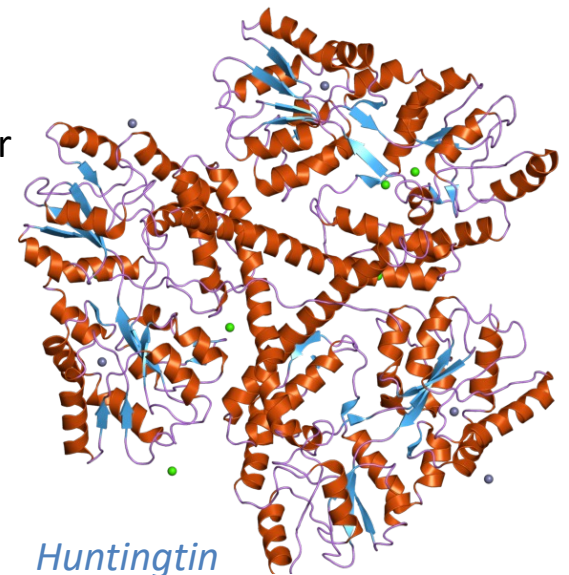
✓ Struktur:

- Huntingtin är ett mycket stort protein som består av cirka 3144 aminosyror och har en molekylmassa på ungefär 350 kDa. Det består av en enda polypeptidkedja (monomer).
- I början av kedjan (N-terminalen) finns en polyglutaminsekvens (polyQ) – vid Huntingtons sjukdom överskrider denna vanligtvis 36 CAG-repetitioner, vilket leder till sjukdom.
- Proteinet innehåller flera HEAT-domäner, strukturer som möjliggör flexibilitet och interaktion med många andra proteiner.

- ✓ **Fungerar som ett scaffold-protein:** Huntingtin fungerar som ett scaffold-protein, vilket innebär att det agerar som en plattform för att organisera och samordna andra proteiner. Genom sina HEAT-domäner kan det binda till hundratals proteiner och därigenom underlätta komplexa cellulära processer.

✓ Centrala funktioner:

- Styr axonal transport i nervceller.
- Deltar i vesikeltransport och endocytos.
- Är viktig för synapsers utveckling och signalering.
- Reglerar genuttryck via påverkan på transkription.
- Påverkar autofagi, cellens återvinningssystem.



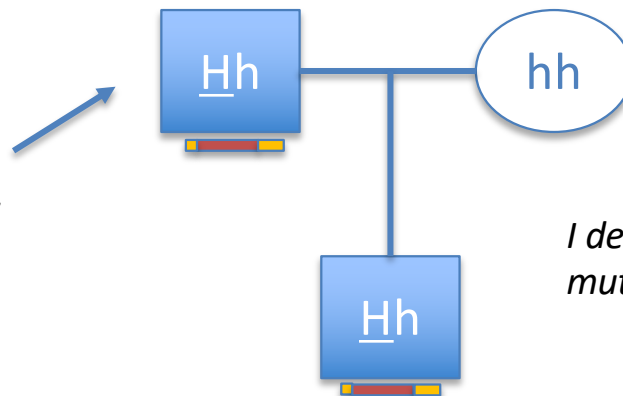
Huntingtons sjukdom är en monogen autosomal dominant genetisk sjukdom

- ✓ **Vad är en monogen sjukdom?:** Det är en sjukdom som beror på en mutation i enbart en gen (båda genvarianterna/allelerna av samma gen kan dock vara muterade). Ex: "Huntingtons sjukdom", "Sickelcellanemi" och "Cystisk fibros". Polygena sjukdomar beror däremot på mutationer i flera olika gener. Ex: Hjärt- och kärlsjukdomar, cancer och diabetes.
- ✓ **Vad är en monogen dominant sjukdom?:** Det innebär att sjukdomen orsakas av en enda gen (monogen) och att det räcker att en av allelerna (genvarianterna) av genen är muterad för att sjukdomen ska bryta ut (dominant). Det räcker alltså ärva en defekt dominant allel (defekt anlag) från en av sina föräldrar för att få sjukdomen.
- ✓ **Vad är en autosomal sjukdom?:** Det innebär att sjukdomen orsakas av en eller flera gener som sitter på någon av de autosomala kromosomerna (autosomerna) och alltså ej på könskromosomerna. Könsbundna sjukdomar orsakas däremot av mutationer i en eller flera gener som sitter på könskromosomerna (nästan alltid på X-kromosomen).
- ✓ **Huntingtons sjukdom är en monogen autosomal dominant genetisk sjukdom:** Huntingtons sjukdom är monogen eftersom den orsakas av en mutation i en enda gen (HBB-genen). Huntingtons sjukdom är autosomal eftersom genen sitter på en autosomal kromosom (och alltså inte på en könskromosom). Huntingtons sjukdom är till sist en dominant sjukdom eftersom enbart en av allelerna (genvarianterna) av denna gen behöver vara muterad för att sjukdomen ska bryta ut.

Nedärvning av Huntingtons sjukdom

- ✓ **Huntingtons sjukdom nedärvs autosomt dominant:** Huntingtons sjukdom nedärvs autosomt dominant vilket innebär att sjukdomsgenen dels sitter på en s.k. autosom (ej könskromosom) och dels att det räcker med att en av genvarianterna/allelerna av genen är muterad för att sjukdomen ska bryta ut (dominant). Det räcker alltså att få den muterade sjukdomsgenen från en av föräldrarna. Om en av föräldrarna har sjukdomen och har genotypen Aa, så är sannolikheten 50 % för såväl söner som döttrar att få sjukdomen. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.
- ✓ **Vanliga nedärvningsmönster:** Eftersom sjukdomen är autosomal så drabbar den båda könen ungefär lika mycket och eftersom den är dominant så förekommer den hos många individer i en viss släkt, plus att den inte kan hoppa över en generation för att sedan dyka upp i nästa.

Det är vanligt att den förälder som för mutationen vidare till barnet ännu inte har insjuknat i sjukdomen, och inte heller känner till att den är bärare av anlaget, då barnet blir till.

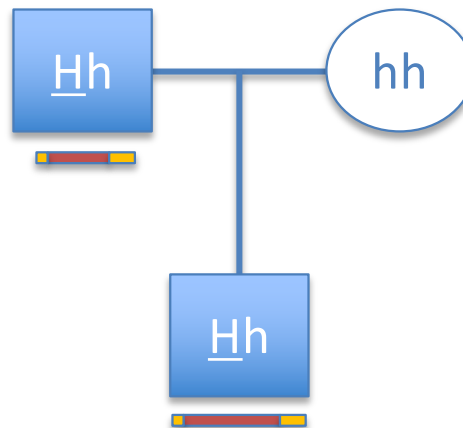


I detta exempel ärver sonen den dominanta muterade sjukdomsgenen från sin far.

Ett barn blir oftare sjukare än sin sjuka förälder

- ✓ **Instabil sekvens och anticipation:** För många CAG-repetitioner i HTT-genen ger en instabil DNA-sekvens. Under bildningen av könsceller (meios), när DNA-molekylerna ska replikeras, kan DNA-polymeraset därför göra fel och lägga till ännu fler CAG-sekvenser. Ju fler repetitioner som tillkommer, desto allvarligare blir symtomen vid sjukdomen. Detta fenomen kallas anticipation, där barn som ärver den muterade genen ofta utvecklar sjukdomen tidigare och i en svårare form än sina föräldrar.
- ✓ **Nedärvning från pappan är extra riskabel:** Ytterligare CAG-expansionsmutationer sker oftare vid nedärvning från pappan än från mamman. Det beror på att spermatogenesisen (bildningen av spermier) pågår hela livet, vilket innebär att spermatogoniala stamceller ständigt genomgår celledelning och DNA-replikation vilket ökar risken för mutationer. Expansioner av CAG-repetitioner i HTT-genen sker därför oftare i spermier jämfört med i äggceller.

Fadern har i detta exempel 40 upprepningar av CAG, vilket gör att han blir sjuk, men att sjukdomen utvecklas relativt sent i livet.



I detta exempel ärver sonen den dominanta muterade sjukdomsallelen från sin far. När spermien bildas hos fadern sker dock ytterligare en mutation (vid replikationen infogas ännu fler sekvenser) vilket innebär att sonens CAG-sekvens blir längre än faderns sekvens. Sonen får 60 upprepningar av CAG vilket gör att sjukdomen utvecklas innan 20-årsåldern och att sonen får allvarligare symtom än hans far.

Uppgift 1:

Hur stor är sannolikheten att en man och en kvinna får ett barn med Huntingtons sjukdom om mannen är sjuk och har genotypen Hh medan kvinnan är frisk?

Lösning:

Kvinnan är frisk och måste därför ha genotypen hh.

Vi gör ett korsnings-schema för att lösa uppgiften. Dominanta alleler skrivs alltid först.

Mammans äggceller:

		Pappans spermier:	
		H	h
	h	Hh	hh
	h	Hh	hh

Svar: Det är 50 % chans att barnet får sjukdomen.

Uppgift 2:

Hur stor är sannolikheten att en man och en kvinna får ett barn med Huntingtons sjukdom om både mannen och kvinnan är sjuka och har genotypen Hh?

Lösning:

Vi gör ett korsnings-schema för att lösa uppgiften.

Dominanta alleler skrivs alltid först.

Mammans äggceller:

		Pappans spermier:	
		H	h
	H	Hh	Hh
	h	Hh	hh

Svar: Det är 75 % chans att barnet får sjukdomen.

Repetera:

Begrepp:

- Neurodegenerativ sjukdom
- Expansionsmutation
- Scaffold-protein
- Huntingtin
- Anticipation

Fakta:

- Redogör för orsaken bakom Huntingtons sjukdom.
- Redogör för symtomen som uppstår vid Huntingtons sjukdom.
- Redogör för hur Huntingtons sjukdom kan diagnosticeras med olika metoder.
- Redogör för hur Huntingtons sjukdom kan behandlas med olika metoder.
- Redogör för vanliga dödsorsaker vid Huntingtons sjukdom.
- Redogör ingående för den mutation som orsakar Huntingtons sjukdom.
- Redogör ingående för sambandet mellan mutationen i HTT-genen och de konsekvenser som uppstår vid Huntingtons sjukdom.
- Redogör för hur Huntingtons sjukdom nedärvs.
- Förklara varför Huntingtons sjukdom ofta debuterar tidigare och blir mer allvarlig hos ett barn än hos den sjuka föräldern?

Ett urval av källor

- <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/huntingtons-sjukdom/>
- <https://www.hjarnfonden.se/om-hjarnan/diagnoser/huntingtons-sjukdom/>
- <https://www.internetmedicin.se/neurologi/huntingtons-sjukdom>
- <https://www.uu.se/nyheter/2020/2020-06-17-ny-kunskap-om-genetiken-bakom-huntingtons-sjukdom>
- <https://ehdn.org/>
- <https://en.hdbuzz.net/>



Lär dig mer medicin på:
medicinlektioner.se
youtube.com/medicinlektioner

