

Genetické faktory ovlivňující věk nástupu Huntingtonovy nemoci a markery jeho predikce

Petr Roudenský, MSc.

The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie

Huntingtonova nemoc je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s progresivním postižením motoriky, kognice a poruch chování. Choroba vzniká na podkladě mutace genu *HTT*, kde dochází k abnormální expanzi repetičí tripletů CAG. Přestože obvyklý věk klinického počátku nemoci je okolo 40 let, jeho rozsah sahá od dětství až do osmého decenia. Hlavním faktorem ovlivňujícím tuto variabilitu je počet repetičí expandované alely, na kterém je věk nástupu nemoci – především v rozmezí mezi 55 a 80 repeticemi – inverzně závislý, významnou roli však hrají i genetické modifikátory identifikované zejména v celogenomových asociačních studiích. Nástup klinické manifestace nemoci lze do jisté míry predikovat na základě kvantifikovatelných neuropatologických změn, z nichž některé ji mohou předcházet až o více než dvě dekády. Kromě implikací pro pacienta je predikce této hodnoty významná pro výzkum a vývoj terapie nemoci.

Klíčová slova: Huntingtonova nemoc, CAG triplet, věk klinického nástupu nemoci, genetické modifikátory.

Genetic factors influencing age of onset of Huntington's disease and markers of its prediction

Huntington's disease is an autosomal dominant neurodegenerative disorder with progressive motor, cognitive and behavioural impairment. The disease is caused by a mutation in the *HTT* gene, which results in an abnormal expansion of CAG repeats. Although the usual age of clinical onset of the disease is around 40 years, its range extends from childhood to the eighth decade. The main factor influencing this variability is the number of repeats of the expanded allele, on which the age of onset of the disease is inversely dependent, especially between 55 and 80 repeats, but genetic modifiers identified mainly in genome-wide association studies also play an important role. The onset of the clinical manifestation of the disease can be predicted to some extent by quantifiable neuropathological changes, some of which may precede it by up to more than two decades. In addition to the implications for the patient, prediction of this value is important for research and development of new treatments.

Key words: Huntington's disease, CAG triplet, age of onset, genetic modifiers.

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s progresivním průběhem a infaustní prognózou; kauzální léčba není známa. Symptomy HN jsou neuropsychiatrického rázu a zahrnují motorické postižení, progredující kognitivní deficit a psychiatrické projevy se změnami chování a poruchami osobnosti.

Prevalence onemocnění je udávána na příbližně 5–10/100 000 obyvatel ve většině evropských zemí, Austrálii, Severní a Jižní Americe,

avšak výskyt v Africe a Asii je výrazně nižší, kdy odhadovaná prevalence v Číně a Japonsku činí 0,5/100 000 (Reiner et al., 2011).

Choroba vzniká na podkladě mutace genu *HTT* na krátkém raménku 4. chromozomu, kde dochází k expanzi repetičí tripletu CAG a následně ke tvorbě prodloužených polyglutaminových řetězců proteinu huntingtinu. Takto strukturálně pozměněný huntingtin nabývá toxické funkce a zároveň se snáze shlukuje – formuje cytoplazmatické a intranukleární

agregáty a inkluze, jejichž přesný vztah k patologii nemoci dosud není uspokojivě objasněn, přičemž existují důkazy o jejich toxickém, ale i protektivním účinku (Li et al., 2016), kdy samotná formace větších agregátů může být ochranným mechanismem neuronu ve snaze izolovat toxické proteiny (Todd et Lim, 2013).

V souvislosti s počty repetičí CAG tripletů a vznikem nemoci lze rozlišit několik pásem jejich hodnot. Prvním z nich jsou normální alely s počtem tripletů nižším než 27 a průměrnou