

Tab. 1. Přehled pásem hodnot CAG tripletů ve vztahu k riziku rozvoje nemoci a jejího nástupu

Počet CAG tripletů	Riziko rozvoje HN u nositele	Poznámka
< 27	Bez rizika	Průměrný počet CAG tripletů u zdravých jedinců je 17–20
27–35	Bez rizika	Možný výskyt behaviorálních poruch; alely s vyšším počtem repetice jsou nestabilní – riziko expanze u potomstva (viz níže)
36–39	K rozvoji může dojít – redukováná penetrance	Nižší počty repeticí jsou spojeny spíše s pozdějším nástupem
> 39	K rozvoji dojde s jistotou	Obvyklý počet repeticí je mezi 43 a 46; široká variabilita věku rozvoje nemoci
> 60	K rozvoji dojde s jistotou	Časný nástup – juvenilní forma
> 80	K rozvoji dojde s jistotou	Nástup v dětství

počet CAG repeticí v úzkém rozmezí hodnot 36–38, dle řady novějších prací s větším vzorkem pacientů je typický počet 44 a méně (Chaganti et al., 2017).

Mezigenerační přenos a pohlaví rodiče

Alely s 27–35 repeticemi nevedou u svých nositelů k rozvoji nemoci, s rostoucím počtem tripletů však roste jejich nestabilita při přenosu, přičemž asi ve 30 % případů dochází u potomků ke zvýšení nebo snížení (kontrakci) počtu repeticí (Semaka et al., 2009). V uvedené studii autoři pozorovali expanzi v 69 %, kontrakci pak ve 31 % případů. Pravděpodobnost zvýšení počtu repeticí při mezigeneračním přenosu je vyšší u alel s více než 30 tripletů a nejvyšší u počtu 34–35 (Semaka et al., 2013), přičemž tímto způsobem může dojít ke zvýšení nad hraniční hodnotu 39, a tím vzniku nové mutace způsobující rozvoj onemocnění. Podle některých studií tímto mechanismem vzniká nejméně 10 % nových mutací (Semaka et al., 2009).

Zásadním faktorem je zde pohlaví rodiče, neboť k expanzi tripletů – obzvláště pokud je významný – dochází ve většině případů při paternálním přenosu, a to zřejmě důsledkem zvýšení počtu repeticí během spermatogeneze (Wheeler et al., 2007). Důsledkem toho mají jedinci po paternálním přenosu častěji vysoké počty repeticí, a tedy větší pravděpodobnost dřívějšího rozvoje onemocnění. Asi u 50 % pacientů s více než 60 repeticemi se nemoc rozvine před 20. rokem života (juvenilní forma, 4–10 % případů), počet repeticí přesahující 80 je pak spojen s nástupem v dětství (Bakels et al., 2021).

U maternálního přenosu byla pozorována mírná tendence ke kontrakci počtu expan-

dovaných tripletů v závislosti na jejich počtu v normální alele (Aziz et al., 2011) a také souvislost s pohlavím potomka: u potomků mužského pohlaví dochází spíše k expanzi, u ženského naopak častěji ke kontrakci (Wheeler et al., 2007).

Variace počtu CAG repeticí v genech spojených s jinými polyglutaminovými poruchami

Zajímavým poznatkem implikujícím interakci genů různých polyglutaminových poruch (PP) je zjištění, že normální alely genu *HTT* s vyšším počtem repeticí působí protektivně (oddálení nástupu příznaků) u nemocných se spinocerebelární ataxií typu 3 (Tezenas et al., 2014). Na základě uvedeného byl obdobně zkoumán vliv počtu CAG repeticí ostatních PP genů na věk nástupu Huntingtonovy choroby. Ve vztahu k hodnotě mediánu CAG repeticí daného genu byl efekt zjištěn u tří z nich. V případě delší alely *ATXN3* (jejíž mutace způsobuje spinocerebelární ataxii typu 3) byl počet CAG repeticí vyšší než medián spojen se zvýšením věku nástupu choroby. Podobný efekt byl zaznamenán u genu *CACNA1A* (jehož mutace je příčinou spinocerebelární atrofie typu 6), ovšem pouze v kombinaci s počtem CAG repeticí v expandované alele *HTT* nižším než medián. Počet CAG repeticí vyšší než medián v delší alele genu *AR* (mutace způsobuje bulbospinální svalovou atrofii) vykazoval odlišné efekty v závislosti na tom, zda byl současně počet repeticí v expandované alele *HTT* nižší anebo vyšší než medián. V prvním případě docházelo k rozvoji choroby spíše později, ve druhém naopak dříve (Stuitje et al., 2017). Uvedená studie byla experimentální a její zjištění je nutno validovat na větším vzorku pacientů.

Genetické modifikátory identifikované celogenomovou asociační studií

V poslední dekádě bylo prostřednictvím celogenomových asociačních studií objeveno několik lokusů genetických variací, které u pacientů s HN modifikují věk klinického počátku onemocnění. První z nich byly zjištěny na chromozomech 8 a 15. V případě variace na chromozomu 8 je nástup onemocnění uspíšen asi o 1,6 let, u variací chromozomu 15 pak byly pozorovány dva nezávislé účinky, a to uspíšení nástupu o 6,1 let anebo jeho oddálení o 1,4 roku (Lee et al., 2015). Za kandidátní geny pro lokus chromozomu 8 označují autoři ve zmíněné studii RRM2B a UBR5, u lokusu chromozomu 15 pak FAN1 a MTMR10.

Následně byly významné asociační signály odhaleny v lokusech na následujících chromozomech, s kandidátními geny uvedenými v závorce: chromozom 3 (*MLH1*), 2 (*PMS1*), 5 (*MSH3/DHFR*), 7 (*PMS2*), a 19 (*LIG1*), přičemž všechny zmíněné kandidátní geny jsou zapojeny do mechanismů oprav DNA (Lee et al., 2019).

Tato významná asociace mezi věkem nástupu onemocnění, jeho progresí a procesy oprav DNA naznačuje, že mechanismus údržby CAG tripletů v genu *HTT* může být zásadním modifikátorem choroby (Lahue, 2020), pravděpodobně prostřednictvím somatické nestability a následné expanze (Lee et al., 2019). Somatická nestabilita (mozaicismus) je přítomna u všech polyglutaminových poruch a charakterizuje situaci, kdy různé buňky obsahují v daném genu rozdílné počty CAG tripletů (Roth, 2010). Tento jev u HN způsobuje, že za života jedince dochází – především v mozku – k další expanzi CAG tripletů, kdy počty ve striatu mohou dosáhnout i hodnot kolem 1 000 repeticí (Lahue, 2020).

Genetické modifikátory pochopitelně představují potenciálně slibnou terapeutickou strategii – u těch z nich, jejichž snížená aktivita oddaluje rozvoj onemocnění (nebo naopak jejichž zvýšená exprese vede k jeho časnějšímu nástupu), by cíl představovalo snížení úrovně či funkce daných proteinů pro zesílení požadovaného efektu.

Nutno zmínit, že vzhledem k nízkému výskytu HN je síla celogenomových asociačních studií omezena velikostí vzorku – v budoucnu tak lze očekávat objevení řady dalších modifikátorů,