

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 repetic jsou nestabilní – riziko expanze u potomstva (viz níže)
36–39	K rozvoji může dojít – redukováná penetrance	Nižší počty repetic jsou spojeny spíše s pozdějším nástupem
> 39	K rozvoji dojde s jistotou	Obvyklý počet repetic 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

Druhé pásmo představují alely s 27 až 35 tripletů, u kterých může důsledkem nestability při přenosu dojít k další expanzi, jak bude diskutováno níže. Přestože u jedinců s počty v tomto pásmu nedochází k rozvoji HN, byly u nich pozorovány významné behaviorální poruchy bez poruch kognice či motoriky (Killoran et al., 2013). Alely s 36 až 39 CAG tripletů vykazují redukovanou penetranci; u jejich nositelů tak může k rozvoji onemocnění dojít. Kritickou hodnotou, která s jistotou předurčuje jedince k rozvoji HN, je počet 40 tripletů.

Neuropatologické změny u HN představují iniciálně progresivní ztrátu projekčních neuronů ve striatu, v rané fázi nemoci více patrnou kaudálně než rostrálně, následně postihující globus pallidus, hipokampus, amygdalu, thalamus, subtalamičké jádro, substantia nigra, cerebellum i cerebrální kortex, přičemž celková atrofie mozku u pokročilé choroby vede k úbytku asi čtvrtiny jeho hmotnosti (Reiner et al., 2011).

Průměrný věk klinického počátku onemocnění je ve středním věku, okolo 40 let, s rozsahem od dětství až do 8. dekády života (Kwa et al., 2020). Značná variabilita je ovšem přítomna i u jedinců s identickými počty repetic, což u monogenetického onemocnění, jakým HN je, vedlo k aktivnímu výzkumu a pátrání po dalších genetických faktorech, jejichž efekt je posuzován vzhledem k predikovanému věku klinického počátku onemocnění. Predikce této hodnoty je tak kromě implikací pro pacienta a jeho rodinu významná ve výzkumu a vývoji terapie nemoci, zejména pak v případě určení vhodného časového rámce pro budoucí preventivní léčebné zásahy u nositelů muta-

ce. Identifikované genetické modifikátory pak přispívají nejen k objasnění patogeneze nemoci, ale mohou být samy předmětem budoucí terapie modifikující přirozený průběh choroby.

Prodromální fáze nemoci

Za klinický počátek onemocnění je typicky považován nástup charakteristických poruch hybnosti, ovšem mírné symptomy motorického i kognitivního postižení, stejně jako lehce vyjádřené poruchy chování, lze u pacientů pozorovat mnoho let předtím (Killoran et al., 2013). Jako nejčastější psychiatrické symptomy předcházející rozvoj choroby jsou udávány deprese, iritabilita, apatie a agresivita, řidčeji pak obsedantně-kompulzivní chování a vcelku vzácně i psychotické projevy (Achenbach et Saft, 2021).

Kognitivní poruchy v tomto období jsou typicky spojeny se zpomalením psychomotorického tempa a zhoršením exekutivních funkcí – plánováním, udržením pozornosti a mentální flexibility (Bakels et al., 2021). Až 15 let před predikovaným nástupem nemoci (PNN) lze pozorovat snížení schopnosti rozpoznat výrazy ve tváři spojené s některými emocemi (Labuschagne et al., 2012), ale také zhoršené rozpoznávání samotných tváří od vizuálně podobných objektů (Martínez-Horta et al., 2020).

Dlouho před počátkem onemocnění dochází dle řady studií také ke kvantifikovatelným neuropatologickým změnám, kdy jedním z posledních zjištění je zvýšení lehkých řetězců neurofilament v mozkomíšním moku, a to již asi 24 let před PNN (Scahill et al., 2020) za současné absence motorického nebo kogni-

tivního deficitu, což může představovat citlivý biomarker pro budoucí studie léků modifikujících přirozený průběh choroby.

Striatum a bílá hmota (především frontálně) vykazuje již 15 let před PNN nižší objem oproti zdravým jedincům (Aylward et al., 2010), přičemž významnou atrofii nucleu caudati pozorujeme přibližně 10 let před PNN, zatímco putamen a globus pallidus jsou obdobnou měrou postiženy teprve asi tři roky před PNN, a lze je tedy považovat za lepší ukazatel blížící se manifestace nemoci při zobrazení magnetickou rezonancí (Reiner et al., 2011). Až 10 let před PNN je také dobře patrná atrofie hypothalamu a rozsáhlejší úbytek šedé hmoty spolu s celkovým snížením objemu hmoty mozkové (Tabrizi et al., 2009).

Rozsah a míra atrofie se zdá že souvisí s počtem CAG repetic, kdy u vyšších hodnot dochází k rychlejšímu úbytku hmoty striata (Aylward et al., 2011). U časných fází HN bylo pozorováno zrychlení celkové cerebrální atrofie až trojnásobně proti kontrolním subjektům, přičemž zvýšení počtu CAG repetic o jednu bylo spojeno s růstem míry atrofie o 0,12 % ročně (Henley et al., 2009).

V současnosti jsou již popsány modely pro predikci věku klinického počátku onemocnění využívající data ze strukturální MR, jejichž přesnost je dle autorů vyšší než u standardně používaných metod (Wijeratne et al., 2021).

Genetické faktory ovlivňující věk počátku Huntingtonovy choroby

Počet repetic CAG tripletu

Počet CAG tripletů ve zmutovaném genu *HTT* je nejvýznamnějším a dobře známým faktorem ovlivňujícím věk klinického počátku onemocnění, vysvětlující jeho variabilitu asi ze 60 % (Lee et al., 2019). Důležitým a relativně recentním zjištěním je skutečnost, že klíčová není délka kódovaného polyglutaminu, ale délka CAG repetice v aberantním genu nepřerušena kodonem CAA, který také kóduje glutamin (Lee et al., 2019). Ačkoli tedy samotná délka polyglutaminového řetězce v huntingtinu neurčuje věk nástupu choroby, tato skutečnost neobjasňuje samotný mechanismus toxického působení. Pro tuto roli zůstává polyglutamin stále hlavním kandidá-