

tem, vstupujícím do hry poté, kdy je nástup nemoci určen délkou nepřerušené CAG repetice (Lee et al., 2019).

S rostoucím počtem tripletů klesá věk propuknutí nemoci, tento inverzní vztah se však projevuje spíše u vyšších počtů repetic (nad 55) a od hodnoty 80 se již zdá, že zno- vu slábne (Schultz et al., 2020). Nejčastěji se vyskytující počet repetic se pohybuje mezi 43–46 (Langbehn et al., 2009), kde pro vysoký rozptyl věku nástupu onemocnění nemá uvedený vztah příliš silnou prediktivní hodnotu. Na obecnější úrovni lze pro odhadnutí pravděpodobnosti klinického počátku nemoci v závislosti na věku a počtu CAG repetic využít existující modely odvozené z analýzy větších souborů pacientů, z nichž patrně nejznámější – omezený na počet 36 až 56 repetic – byl publikován již v roce 2004 (Langbehn et al., 2004)

Obecně tak platí, že vysoké počty repetic jsou spojeny s časnějším nástupem onemocnění (viz níže), u nižších počtů se onemocnění rozvíjí spíše později, kdy jedinci s méně než 42 repeticemi mohou zůstávat presymptomaticti až do 8. dekády života (Langbehn et al., 2004). Tato variabilita u nižších počtů repetic může značit výraznější vliv genetických modifikátorů, jejichž účinek je v přítomnosti silně expandovaných CAG tripletů potlačen.

Dojde-li k rozvoji choroby po 60. roku pacienta, označuje se její počátek jako pozdní, což představuje asi 5 % nemocných (James et al., 1994). Přestože autoři v této studii pozorovali počet CAG repetic 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 repetic (Semaka et al., 2009). V uvedené studii autoři pozorovali expanzi v 69 %, kontrakci pak ve 31 % případů. Pravděpodobnost zvýšení počtu repetic 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 repetic během spermatogeneze (Wheeler et al., 2007). Důsledkem toho mají jedinci po paternálním přenosu častěji vysoké počty repetic, 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 repetic přesahující 80 je pak spojen s nástupem v dětství (Bakels et al., 2021).

U maternálního přenosu byla pozorována mírná tendence ke kontrakci počtu expandovaných 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 repetic 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 repetic 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 repetic ostatních PP genů na věk nástupu Huntingtonovy choroby. Ve vztahu k hodnotě mediánu CAG repetic daného genu byl efekt zjištěn u tří z nich. V případě delší alely *ATXN3* (jejíž mutace způsobuje spinocerebelární ataxii typu 3) byl počet CAG repetic 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 repetic v expandované alele *HTT* nižším než medián. Počet CAG repetic vyšší než medián v delší alele genu *AR* (mutace způsobuje bulbospinální svalovou atrofii) vykazoval odlišné efekty v závislosti na tom, zda byl současně počet repetic 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 uspišen asi o 1,6 let, u variací chromozomu 15 pak byly pozorovány dva nezávislé účinky, a to uspišení 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 živo-