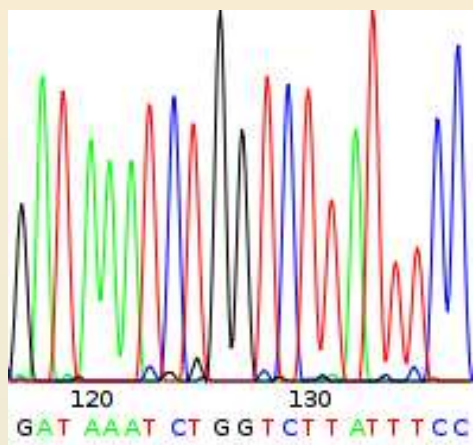


Huntingtonova choroba



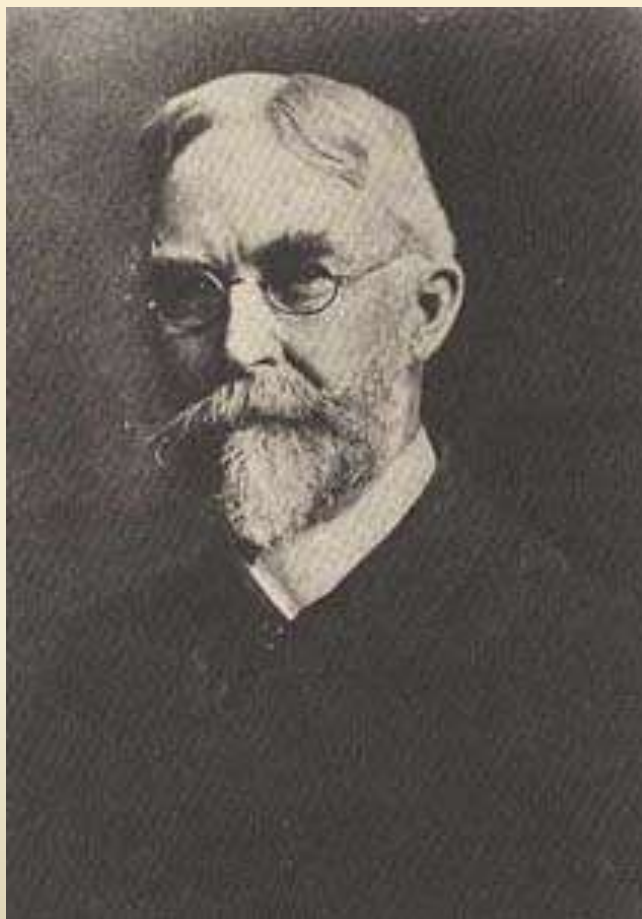
Renata Gaillyová

OLG FN Brno

Huntingtonova choroba

- je dědičné neurodegenerativní onemocnění mozku, které postihuje jedince obojího pohlaví
- příznaky se obvykle začínají objevovat mezi 20. až 45. rokem, často až poté, co už byla dispozice pro onemocnění předána další generaci (generacím)
- obvykle se projevuje mimovolnými pohyby, abnormálním způsobem chůze a poruchou řeči, u nemocných se postupně projevuje úbytek rozumových schopností, poruchy nálady a chování – presenilní demence, vyskytuje se psychiatrická symptomatologie

George Huntington



popsal projevy choroby v roce 1872

Huntingtonova nemoc (HN)

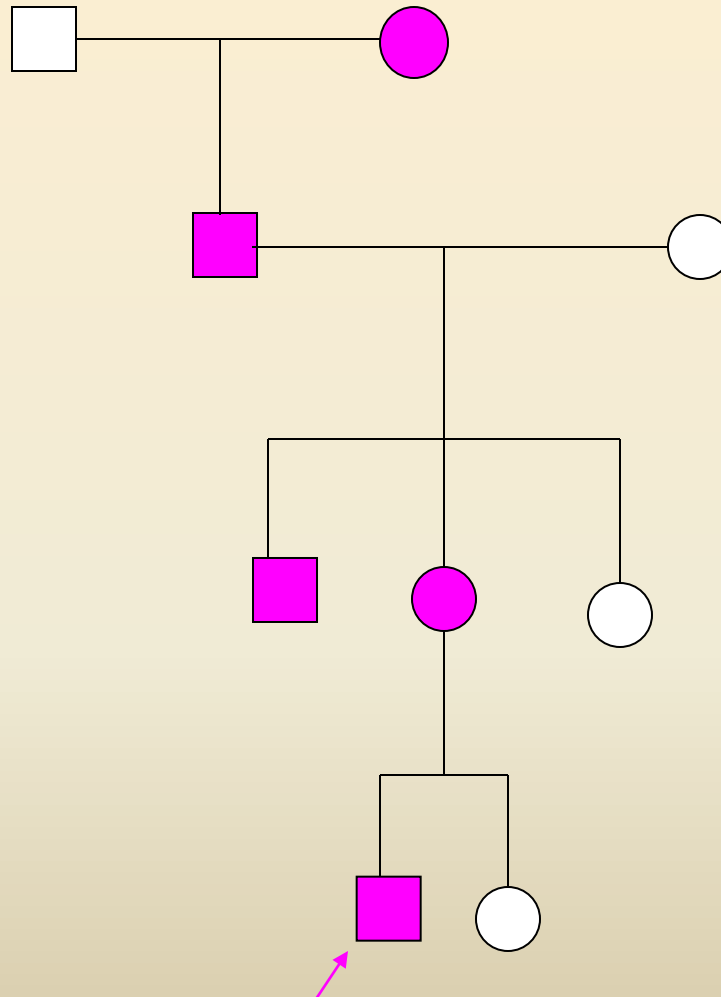
- Huntingtonova nemoc je poměrně vzácné onemocnění
- postihuje přibližně 5 až 8 lidí ze 100 000
- v ČR tedy můžeme předpokládat asi 500 - 800 takto nemocných
- dědičnost je autosomálně dominantní
- porucha IT genu na 4. chromozómu, který kóduje příznačně pojmenovaný protein Huntingtin
- v sekvenci Huntingtinu je od pozice 18. aminokyseliny řada glutaminů kódovaných tripletem CAG, takové opakované uspořádání na molekulární úrovni si přímo říká o problémy, Huntingtin „se porouchá“, když má na zmíněném místě příliš mnoho glutaminů

Huntingtonova choroba

- Normálně fungující formy Huntigtinu mají v řadě glutaminů 6-34 těchto aminokyselin
- S třicátým pátým glutaminem přicházejí problémy
- Čím více glutaminů resp. CAG tripletů pacient má, tím dříve se Huntingtonova choroba projeví
- Klasická trias : chorea-demence-dědičnost

Autosomálně dominantní dědičnost

VERTIKÁLNÍ
DĚDČNOST



Riziko 50%

pro potomky
a sourozence
nemocného

Huntingtonova choroba



vpravo - normální mozek
vlevo - mozek pacienta s HD

* 1912

† 1967



HULTON DEUTSCH

The singer Woody Guthrie suffered from Huntington's chorea

BMJ VOLUME 306 3 APRIL 1993

MOLEKULÁRNÍ GENETIKA

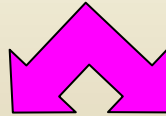
Lokalizace genu v oblasti 4p 16.3 (r.1983)

Identifikace genu IT 15 (r.1993)

Nový typ mutace: expanze tandemových sekvencí nukleotidového tripletu („dynamická mutace“)

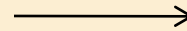
Trinukleotidová repetice CAG vykazuje u HN amplifikaci

Normální gen
6-34 repeticí
(medián 18-19)



Mutovaný gen
35-250 repeticí
(medián 42-46)

TRINUKLEOTIDOVÁ
REPETICE CAG
S AMPLIFIKACÍ U HN

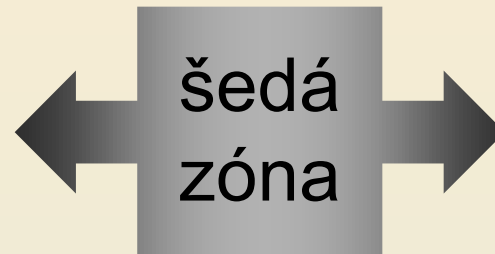


NESTABILNÍ
MUTACE

Horní hranice
normy
27-34 repeticí

nedojde k HN
nespecif. riziko pro
potomky

27 - 39
repeticí

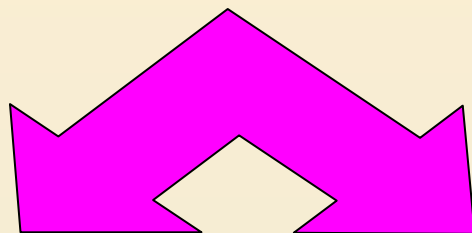


Neúplná
penetrance
36-39 repeticí

nemusí, ale může
dojít k HN

40 a více repeticí
úplná penetrance mutace, 50% riziko pro
potomky

MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ TESTY NA HN



Diagnostický test

Prediktivní test

presymptomatický

prenatální

HUNTINGTONOVA NEMOC V ČR

Za přispění svépomocné Společnosti pro pomoc při HN vznikl v roce 1991 dobrovolný registr a banka vzorků DNA

Registr obsahuje cca 550 rodin

Prevalence HN v ČR není přesně známa
? 1:20 000 ?

Genetické testy :

Diagnostické (od roku 1994): provedeno 992

Prediktivní (od roku 1996): provedeno 136 a 1 prenatální

STANOVENÍ DIAGNÓZY HN

Klinické příznaky + pozitivní rodinná anamnéza
Konfirmace DNA analýzou

Absence rodového výskytu

- * časně úmrtí rodiče, falešná paternita
- * nevalidní údaje: rozvody, migrace atd.
- * nové mutace (u rodiče 27-35 repetací) do 3%

Genetický test

* potvrzuje přítomnost mutace, ale definitivním diagnostickým nástrojem zůstává klinické vyšetření!

Je nutno jasně rozlišit diagnostický a presymptomatický test!

Základem je genetická konzultace, ne test!

DNA analýza u 769 pacientů s podezřením na Huntingtonovu nemoc v ČR

Rodinná anamnéza		Huntingtonova nemoc	
		HN +	HN -
pozitivní	397	379	18
negativní	181	26	155
nejasná	191	100	91
Celkem	769	505	264

CHARAKTERISTIKA SOUBORU

612 DNA od 612 pacientů

z 540 rodů

Věk nástupu: 10-72 let, průměr 42,4 roku

Věk diagnózy: 13-81 let, průměr 49,2 roku

PRESYMPTOMATICKÉ TESTOVÁNÍ

Klíčový problém: diagnóza vs terapie

Diagnosa je přesná

Terapie neuspokojivá

Postoje a motivace žadatele o presymptomatický test:

Vím, co chci vědět?

Vím, proč to chci vědět a proč právě teď?

Argumenty pro a proti testu.

Co chci a mohu změnit podle výsledků testu?

Kdo mi pomůže?

PRESYMPTOMATICKÉ TESTOVÁNÍ

Je nová informace obohacující či
destruktivní ?

Oddálené dopady testu nelze odhadnout!

PROTOKOLÁRNÍ POSTUP PRESYMPTOMATICKÉHO TESTU



ETICKÉ NORMY PRESYMPTOMATICKÉHO TESTOVÁNÍ

- *Odborná kvalita pracoviště
- *Dobrovolnost (písemný poučený souhlas)
- *Protokolární postup
- *Testování asymptomatických nezletilých je nepřípustné
- *Důvěrnost (zabránění diskriminace)
- *Prenatální test jen u plodu nositele mutace
- *Preimplantační genetická diagnostika
- *Protokol je vhodný i u počátečního stádia HN
- *Funkce svépomocné organizace

Genetická prevence

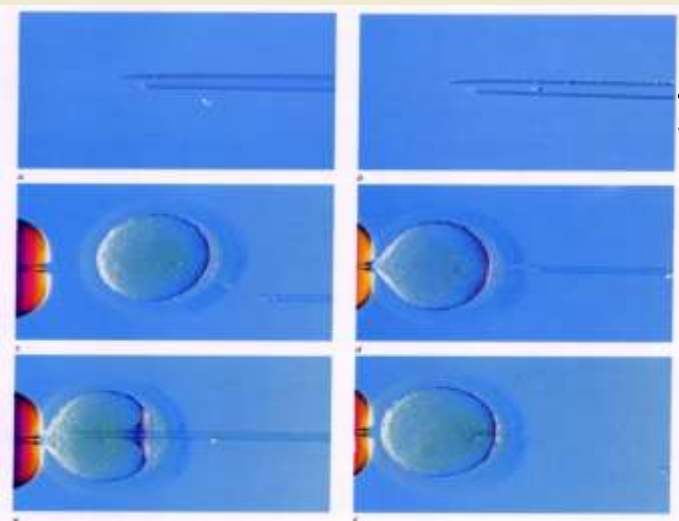
- Genetické poradenství
- Genetické vyšetření
- Plánované rodičovství
- Prenatální diagnostika
- Preimplantační genetická diagnostika

Prenatální diagnostika

- Jen pro osoby pozitivně testované (po presymptomatickém testu)
- Riziko HN u plodu je 50%
- Presymptomatický test nelze provádět v průběhu těhotenství
- V případě zjištění HN u plodu lze zvažovat ukončení těhotenství

Preimplantační genetická diagnostika

- DNA analýza v rodině
- Umělé oplodnění
- Vyšetření embrya
- Do dělohy se přenáší embryo, které nemá vyšetřovanou nemoc



ICSI

Odběr
blastomery



SPOLEČNOST PRO POMOC
PŘI HUNTINGTONOVĚ CHOROBE
www.huntingon.cz



Kontaktní adresy:

MUDr. Jana Židovská, CSc.

ÚBLG, Ke Karlovu 2, Praha 2

tel. 224 967 171-2, mobil 737 198 841

genetická ambulance, Sokolská 35, Praha 2

E-mail: jana.zidovska@seznam.cz