

# Etiologie a patogeneze

(Příčiny a vznik Huntingtonovy choroby)

Huntingtonova chorea vzniká na podkladu změněné dědičné informace (tzv. mutace) na krátkém raménku 4. chromozomu a patří mezi tripletové choroby. Naše genetická informace je uložena v pořadí jednotlivých stavebních kamenů, takzvaných nukleotidů, které tvoří trojice – triplety.

## Mutace genu

Všechny aminokyseliny, z kterých si vyrábíme bílkoviny v našem těle, jsou jednoznačně dány trojicí nukleotidů. Tyto trojice nukleotidů se nazývají triplety a některé triplety se v genetické informaci člověka opakují. V případě Huntingtonovy choroby mutace způsobuje abnormální zmnožení určitého tripletu, v tomto případě jde o triplet „CAG“, tj. Cytosin-Adenin-Guanin, který kóduje aminokyselinu pro výrobu bílkoviny huntingtin.

## Pravděpodobnost výskytu HCH

U normálního člověka nalezneme asi 10 až 26 tripletů CAG tripletů. Pokud jich je více, může člověk onemocnět. V případě 27 až 35 tripletů je možné u další generace zvýšení počtu tripletů a v budoucnu vznik onemocnění, ale nemusí se stát nic. Pokud jich je 36 až 39, tak nemoc může ale i nemusí propuknout, v případě 40 až 55 CAG tripletů se nemoc projeví kolem 40. roku věku. Jestliže se příznaky projeví již v dětství, bude trojic více než 60.

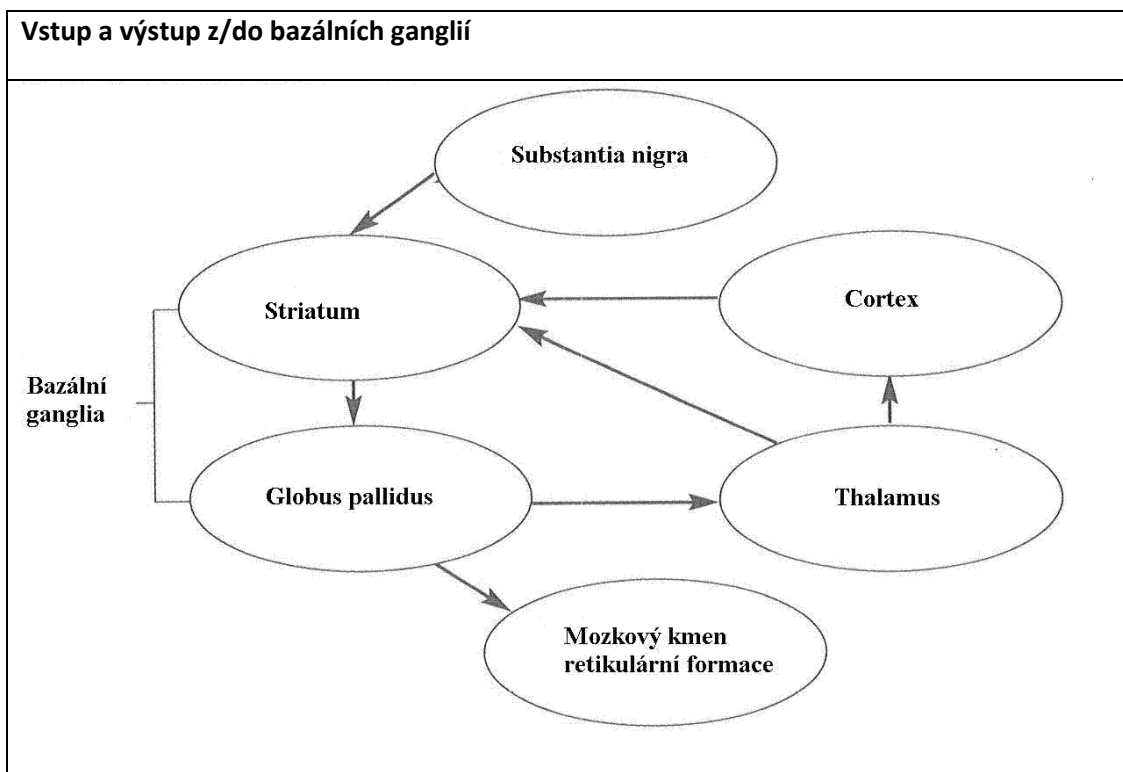
Vliv CAG tripletů na výskyt HCH	
Počet CAG tripletů	Pravděpodobnost výskytu HCH
10-26	Počet CAG tripletů u nepostížené populace.
27-35	Je možná další mutace u potomků a navýšení počtu tripletů. Existuje riziko, že se gen u potomků zvětší natolik, že dojde k rozvoji HCH.
36-39	Šedá zóna - nemoc může ale i nemusí propuknout.
40 a více	HCH se u jedince projeví, nejčastěji kolem 40. roku života.
60 a více	HCH se projeví pravděpodobně již v dětství.

## Špatná bílkovina

Díky zvýšenému počtu CAG tripletů huntingtin obsahuje abnormálně dlouhý řetězec polyglutaminu (aminokyselina), který mu dává jiné vlastnosti. Zatím není ještě objasněno, k čemu konkrétně v mozku dochází pod vlivem změny tvaru a funkce huntingtinu. Může se jednat o předčasné nastartování tzv. programované buněčné smrti (apoptózy). Dalším vysvětlením je hypotéza o nedostatku tvorby některých bílkovin, které jsou významné pro správný vývoj a životaschopnost nervové soustavy (odborně se nazývají neurotrofní faktory). Významnou roli hraje zřejmě i neschopnost organismu odstranit změněnou bílkovinu, která již splnila svůj úkol, z prostředí nervové buňky. Hromadění bílkoviny v nervové buňce může být vysoce nebezpečné a jedovaté.

## Mozek a HCH

Při HCH odumírají jako první tzv. středně veliké ostnité nervové buňky, které jsou přítomny v oblasti mozku nazývaném striatum, což je mozkové jádro zanořené v hloubi mozkových polokoulí jako součást tzv. bazálních ganglií (Roth, 2004). Oblast bazálních ganglií reguluje a dotváří hybné projevy ve smyslu vrozených, automatických a naučených pohybových vzorců a dále reguluje motivační, afektivní a kognitivní funkce a projevy chování. Při postižení bazálních ganglií je tedy patrná kombinace hybných (parkinsonský, dyskinetický syndrom) a psychických změn (psychiatrické a kognitivní projevy). Mozková kůra, která řídí myšlení a paměť je také zasažena (zejména frontální laloky). Sensorické, motorické a asociační podněty z mozkové kůry (cortexu), thalamu a substantia nigra jsou přijímány v bazálních gangliích a poté je informace předána limbickému systému, což je oblast zodpovědná za emoce, část paměti a motivaci.



Striatum (tedy jádro) je v současnosti považováno za hlavní vstupní bránu do systému bazálních ganglií, a to je právě dominantně poškozeno při HCH již v počátečních stádiích nemoci.

**Striatum** lze rozdělit na tři části: dorzální, mediální a ventrální (Flaherty, 1994, podle Roth, 2006).

- **Dorzální striatum (čili zadní část)** je zapojeno především v motorických okruzích.
- **Mediální striatum (střední část)** zodpovídá především za modulaci kognitivních (poznávacích) funkcí a za chování.
- **Ventrální striatum (přední část)** je spojená především s limbickým systémem, hipokampem a strukturou amygdaly. Ventrální striatum hraje významnou roli v regulaci motivačních a afektivních funkcí, kromě toho, že se účastní tvorby paměťových stop.

Jednou z dominantních oblastí určujících charakter rozvoje psychopatologických projevů u HCH, ale i dalších nemocí bazálních ganglií, jsou podle současných vědomostí změny ve třech funkčních okruzích striata (především ventrálního) spojených s určitými oblastmi frontálních (čelních) laloků:

1. **Dorzolaterální okruh**, jehož postižení se projevuje především exekutivní dysfunkcí (což je výkonná dysfunkce);
2. **Orbitofrontální okruh**, jehož postižení se projevuje především změnami osobnosti, odbržděným chováním, poruchou zájmu, motivace, iniciativy, emoční labilitou, nepřiměřenou euforií a dráždivostí;
3. **Přední cingulátorový okruh**, jehož postižení se projeví především známkami jako je nehybnost, inkontinence, apatie, abulie, ztráta komunikace, nepřijímání potravy a tzv. akinetickým mutismem (neschopnost mluvy).

Míra postižení jednotlivých okruhů a kombinace symptomatiky dává vzniknout individuálním projevům psychické dysfunkce u pacientů s HCH. Neuropsychologické změny, přítomné u onemocnění bazálních ganglií, tedy i u HCH, však mohou mít původ i mimo tyto striato frontální okruhy a jsou nadále předmětem zkoumání.

Proč HCH postihuje pouze určité části mozku a jiné nechává relativně nedotčeny (alespoň na počátku nemoci) není dosud jasné.