

Genetik der Chorea Huntington

Prim. Univ. Doz. Dr. med. Hans-Christoph Duba
Zentrum Medizinische Genetik Linz

Chorea Huntington
Häufigkeit = 1:15.000
d.h. ca. 100 Betroffene im Großraum Oberösterreich

[+143100](#)

HUNTINGTON DISEASE; HD

[GeneTests, Links](#)

Alternative titles; symbols

HUNTINGTON CHOREA
HUNTINGTIN, INCLUDED; HD, INCLUDED
HTT, INCLUDED
IT15, INCLUDED

Gene map locus [4p16.3](#)

TEXT

DESCRIPTION

Huntington disease (HD) is inherited as an autosomal dominant disease that gives rise to progressive, selective (localized) neural cell death associated with choreic movements and dementia. The disease is associated with increases in the length of a CAG triplet repeat present in a gene called 'huntingtin' located on chromosome 4p16.3. 💡

<http://omim.org/>

Chorea Huntington - OMIM

#143100

ICD+

<http://omim.org/>

HUNTINGTON DISEASE; HD

CATEGORY	SUBCATEGORY	FEATURES
Inheritance	-	Autosomal dominant
Head and Neck	Face	Oral motor dysfunction (juvenile form)
	Eyes	Abnormal eye movement
Neurologic	Central Nervous System	Hyperreflexia Chorea Dementia Bradykinesia Abnormal eye movement Seizures (juvenile form) Rigidity (juvenile form) Ataxic gait (juvenile form) Neuronal loss and gliosis in caudate and putamen Cerebellar atrophy (juvenile form)
	Behavioral Psychiatric Manifestations	Depression Personality change
Miscellaneous	-	Onset first to seventh decade with 30 to 40 year mode Prevalence much higher in whites than blacks Juvenile rigid early-onset form more often paternally inherited Normal range of expanded repeats 9-29, HD range 36-121 Complete penetrance
Molecular Basis	-	Caused by a trinucleotide repeat expansion (CAG) _n in the huntingtin gene (HTT, 613004.0001)

Chorea Huntington-OMIM

398 Literaturzitate

häufige Updates

<http://omim.org/>

Victor A. McKusick : 6/4/1986

alopez : 12/22/2014
alopez : 11/20/2014
mgross : 10/10/2014
mcolton : 9/19/2014
alopez : 7/18/2014
alopez : 5/28/2014
alopez : 1/17/2014
carol : 10/8/2013
carol : 10/1/2013
carol : 8/30/2013
tpirozzi : 8/30/2013
mgross : 8/29/2013
carol : 8/20/2013
tpirozzi : 8/20/2013
tpirozzi : 8/20/2013
tpirozzi : 8/14/2013
tpirozzi : 8/14/2013
tpirozzi : 8/13/2013
tpirozzi : 8/13/2013
alopez : 5/8/2013
ckniffin : 4/23/2013
alopez : 3/21/2013
carol : 10/18/2012
ckniffin : 10/17/2012
terry : 8/9/2012
alopez : 8/7/2012
terry : 7/5/2012
alopez : 4/17/2012
mgross : 1/26/2012
mgross : 1/4/2012
alopez : 12/5/2011
terry : 12/1/2011
carol : 11/21/2011

Chorea Huntington - Genetik

The screenshot shows a software interface titled "Roche Genetics Education Program". It features a navigation bar with "1 Introduction to Genetics" and "Genes 2/18". A central blue box lists "Nucleotide Bases" with a bulleted list: Adenine (A), Thymine (T), Guanine (G), and Cytosine (C). To the left, a 3D model of a DNA double helix is shown with a legend: A Adenine (red), T Thymine (green), G Guanine (blue), and C Cytosine (yellow). Below the DNA model, text states: "Gesamtlänge der menschlichen DNA ca. 2×10^{13} Meter", "Genetischer Code ca. 5000 km", and "3,2 Mrd. Basenpaare". The bottom navigation bar includes icons for "Did You Know?", "search", "glossary", "replay", "deeper level", "back", "next", "menu", and "contents".

Roche Genetics Education Program

1 Introduction to Genetics

Genes 2/18

Nucleotide Bases

- Adenine (A)
- Thymine (T)
- Guanine (G)
- Cytosine (C)

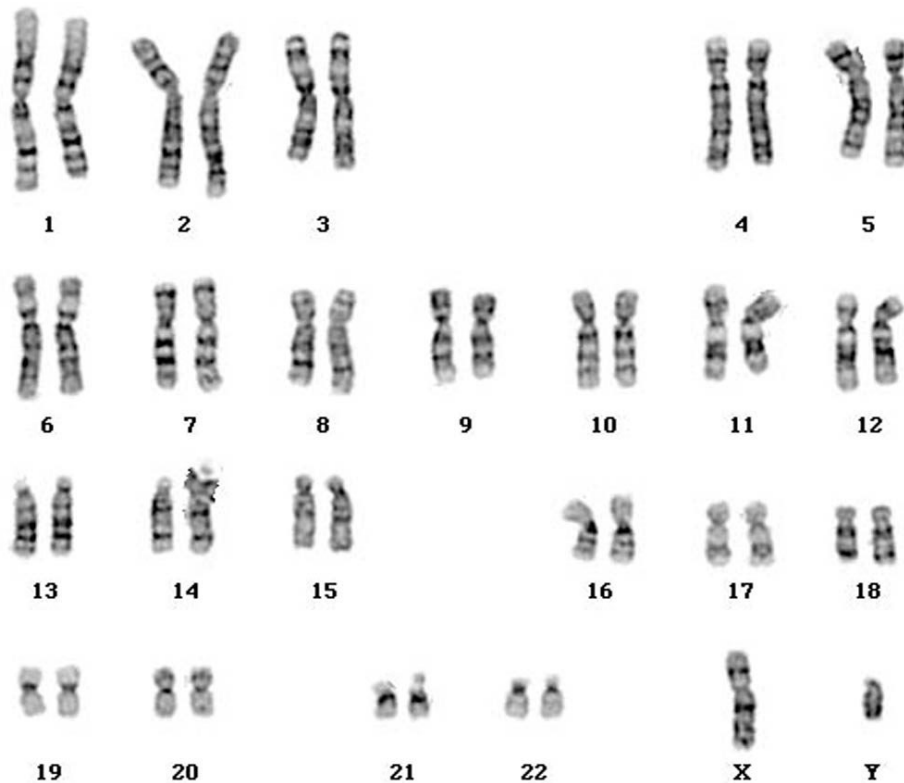
A Adenine
T Thymine
G Guanine
C Cytosine

Gesamtlänge der menschlichen DNA ca. 2×10^{13} Meter
Genetischer Code ca. 5000 km
3,2 Mrd. Basenpaare

Did You Know? search glossary replay deeper level back next menu contents

Quelle: Roche

Chorea Huntington - Genetik



Körperzellen:

- 46 Chromosomen
- 22 Autosomenpaare
- 2 Geschlechtschromosomen
- XX bei der Frau
- XY beim Mann

Keimzellen:

- 22 + X bei der Frau (23)
- 22 + X oder Y beim Mann (23)

Faktum:

- 1 Chromosom (DNA) vom Vater
- 1 Chromosom (DNA) von der Mutter

Chorea Huntington - Genetik

Schwere fortschreitende Erkrankung des Nervensystems
Verlust motorischer und intellektueller Kontrolle
Erkrankungsbeginn ca. 25. - 60. Lebensjahr
Autosomal dominant
CAG-Repeat vergrößert
Prädiktive Diagnostik möglich, aber problematisch

1. Hauptmerkmale

2. Lokalisation des Gens

3. Diagnostischer Test

Expandiertes (CAG)_n Repeat bei Chorea Huntington (n = 42-100)

Normales (CAG)_n Repeat (n = 11-34)

Kontrolle

Passage: Taschenatlas der Genetik, Thieme

Chorea Huntington – Genetik – CAG Wiederholungen

CAGCAGCAGCAG.....

Normal (gesund): ≤ 35 CAG Wiederholungen

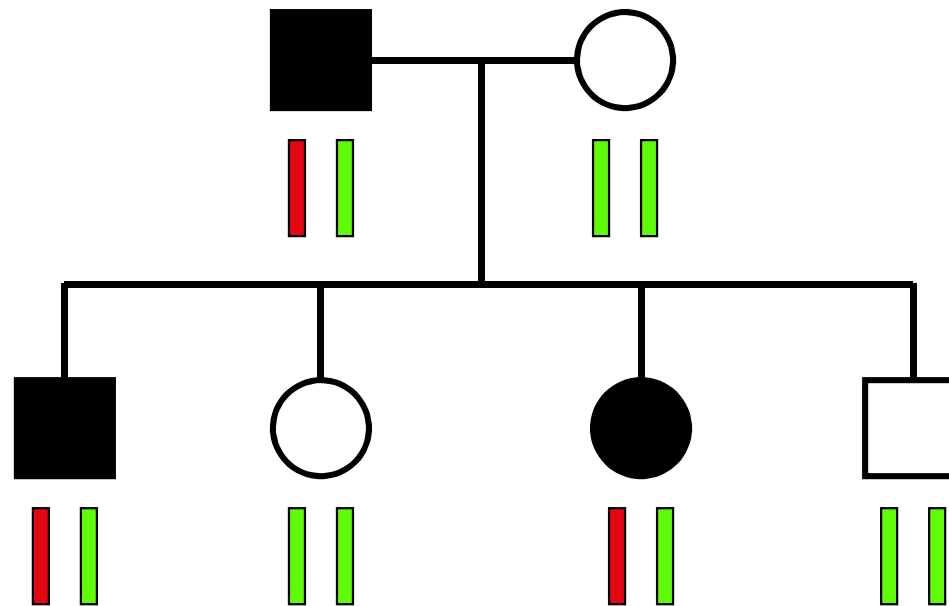
Normal (gesund) mit Risiko der Wiederholungsvermehrung in der nächsten Generation v.a. bei der männlichen Reifeteilung der Spermazellen: 27-35 CAG Wiederholungen

Betroffen: ≥ 36 – 121 CAG Wiederholungen

verminderte Penetranz: 36 - 39 CAG Wiederholungen

Je mehr CAG-Repeats vorliegen
desto früher und schwerer tritt
die Erkrankung auf
= Antizipation

Chorea Huntington – autosomal dominanter Erbgang



Wenn ein Elternteil betroffen ist
Risiko für Kinder (Bub oder Mädchen)

$$\frac{1}{2} = 50\%$$

Chorea Huntington – Genetische Beratung

§ 4 It. Gentechnikgesetz:

(Prädiktive) Erkrankung ohne Therapiemöglichkeit

Genetische Beratung vor und nach Diagnose

Möglichkeit Ergebnis nicht oder erst später zu erfragen

Aufklärung über Wesen, Tragweite, Aussagekraft und mögliche Konsequenzen der Untersuchung

Abnahme von zwei Blutröhrchen (Verwechslung)

Beiziehung von Psychologen bzw. Angebot der psychologischen Betreuung

Angebot von Selbsthilfegruppen, Huntington Sprechstunde

Befundmitteilung immer im Beisein einer Psychologin

Chorea Huntington – Testung von Minderjährigen

Für eine erst im Erwachsenenalter auftretende Erkrankung sollte bei einem gesunden Kind in der Regel keine prädiktive Diagnostik durchgeführt werden. Eine Ausnahme von dieser Regel kann nur dann gesehen werden, wenn für den Fall eines positiven Untersuchungsergebnisses anerkannte, für die Gesundheit des Kindes wichtige, medizinische Interventionen angeboten werden können.

Laut GTG Testung ab 14a möglich, aber unüblich

Testung <18a möglich (abhängig vom Kinderwunsch, Lebensplanung)

Bei V.a. juvenile Chorea Huntington Testung < 18a möglich (diagnostisch)

Chorea Huntington - Therapie

Pub Med Einträge – Suchbegriff Chorea Huntington Therapy:

2891 (2015 – 1952)

REVIEW

Therapeutic Advances in Huntington's Disease

Kathleen M. Shannon, MD* and Avram Frait, MD

Department of Neurological Sciences, Rush Medical College, Chicago, Illinois, USA

Movement Disorders, Vol 30, No 11, 2015

Chorea Huntington - Therapie

THERAPEUTIC ADVANCES IN HD

TABLE 2. Clinical trials in Huntington's disease

Trial	Medication	Phase	Mechanism of Action	Description	Primary Endpoint
NCT01795859	SD-809	III	VMAT2 inhibitor	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study (n = 90)	Change in chorea scores at 12 weeks
NCT02101957	Cysteamine	II/III	↑ BDNF	Randomized, placebo-controlled, double-blind, delayed-start, parallel study (n = 96)	Change in UHDRS-TMS 18 & 36 mo
NCT02336636	Resveratrol	III	Anti-oxidant, cyclo-oxygenase 1 inhibitor	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study (n = 102)	Change in caudate atrophy at 12 mo
NCT02006472	Pridopidine	II	Dopamine modulator	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study (n = 400)	Change in UHDRS-TMS at 26 weeks
NCT02197130	PF-02545920	II	PDE10A inhibitor	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study (n = 260)	Change in UHDRS-TMS at 26 weeks
NCT02215616	Laquinimod	II	Sphingosine-1-phosphate receptor modulator; immune modulator; moderates BDNF expression	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study (n = 400)	Change in UHDRS-TMS at 1-, 3-, 6-, and 12-mo intervals
NCT01357681	Epigallocatechin gallate (green tea polyphenol)	II	Free radical scavenger; effects on cell signaling; Htt misfolding	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study (n = 54)	Change in cognitive measures UHDRS at 12 mo
NCT02231580	BN82451B	II	Lipid peroxidation inhibitor, monoamine oxidase inhibitor, sodium channel inhibitor	Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study (N = 30)	Safety and tolerability at 28 days

Abbreviations: VMAT2, vesicular monoamine transporter 2; UHDRS-TMS, Unified Huntington's Disease Rating Scale Total Motor Score; PDE10A, phosphodiesterase 10A; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; Htt, huntingtin.

Chorea Huntington - Therapie

The genetic mutation that causes the disease has been known for more than 20 y, and **animal models have illuminated** a host of intracellular derangements that occur downstream of protein translation. **A number of clinical trials targeting these metabolic consequences have failed to produce a single effective therapy**, although clinical trials continue. New strategies targeting the protein at the level of transcription, translation, and posttranslational modification and aggregation engender **new hope** that a **successful strategy** will emerge, but there is **much work** ahead.

Mehrere Therapieansätze – aber noch kein therapeutisches Highlight

Noch viel wissenschaftliche Arbeit notwendig

Chorea Huntington - Pränataldiagnostik

Pränataldiagnostik ab der 10. Schwangerschaftswoche

Erlaubt

Polkörperdiagnostik wenn Mutter Anlageträgerin

Erlaubt

Trophektodermbiopsie

Verboten