

Huntington Hastalığının Genetik Profili: Kesin Tanı ve Tedavi için CAG Tekrar Analizinden Elde Edilen Görüşler

Genetic Profiling of Huntington's Disease: Insights from CAG Repeat Analysis for Precision Diagnosis and Management

**Sezin CANBEK^{1,5}, Hazal Ceren MANAZOĞLU², Yaren DİNÇTÜRK³, Beyza AYDIN⁴, Murat Hakkı YARAR¹
Metin ESER¹**

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Trabzon, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Huntington hastalığı, otozomal dominant bir şekilde kalıtılan ve tanıdan sonra 15–20 yıl içinde ilerleyen motor, psikiyatrik ve bilişsel semptomlarla karakterize monogenik bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu çalışmada, retrospektif olarak derlediğimiz Huntington hastalığı tanı testi sonuçlarımızı hastaların klinikleriyle ilişkilendirerek özetlemeyi amaçladık.

Yöntem: 88 kişiden oluşan bir kohortta bir analiz gerçekleştirdik ve klinik semptomlarını değerlendirdik. Araştırma, örneklerin toplanmasını, DNA izolasyonunu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) adımı ve parça analizi için kapiler elektroforezi içeriyordu. Sonuçlar değerlendirildi ve Sitozin-Adenin-Guanin (CAG) tekrar sayısı hesaplandı.

Bulgular: Hastaların CAG trinükleotid tekrar (TNR) sayıları belirlendi. TNR'si 39 ve üzeri olan bireyler HD olarak kabul edildi. Artmış klinik bulgular ve patojenik TNR sayıları olan hastalar detaylı fenotip

bulguları ve aile öyküsü ile değerlendirildi. Hastaların yaşları 24 ila 85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 50,12 idi. Çalışma, genetik tekrarların genişlemesinin hastalığın başlangıç yaşını etkileyebileceğini ileri sürmektedir. En sık görülen başlangıç belirtileri kore ve psikiyatrik belirtilerdi. Hastaların çoğunda hastalığın aile öyküsü vardı ve babadan geçiş durumunda izleyen kuşaklarda TNR sayısı artışı daha fazla olup klinik tablo daha erken gerçekleşmişti.

Sonuç: TNR değeri 39 ve üzeri olan bireylerin bir hekim gözetiminde olması gerektiği vurgulanmıştır. Çocuk sahibi olmayı planlayanlar için doğum öncesi tanı önerilmektedir. Ayrıca, CAG trinükleotid tekrarı 33 ile 36 arasında olan vakaların, HD ve olası etkiler hakkında gelecek nesilleri açısından bilgilendirmeleri önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: CAG tekrarı, Huntingtin geni, Huntington hastalığı, otozomal dominant

ABSTRACT

Introduction: Huntington's disease is a monogenic neurodegenerative disease that is inherited in an autosomal dominant manner and is characterized by motor, psychiatric and cognitive symptoms that progress within 15–20 years after diagnosis. In this study, we aimed to summarize our retrospectively compiled Huntington's disease diagnostic test results by correlating them with the patients' clinics.

Methods: We conducted an analysis on a cohort of 88 individuals and evaluated their clinical symptoms. The research included the collecting of samples, isolation of DNA, the polymerase chain reaction (PCR) step, and capillary electrophoresis for fragment analysis. The results were assessed and the Cytosine-Adenine-Guanine (CAG) repetition count was computed.

Results: The patients' CAG trinucleotide repeat (TNR) counts were determined. Individuals with a TNR of 39 and above were considered to have HD. Patients with increased clinical findings and pathogenic

TNR counts were evaluated with detailed phenotype findings and family history. The ages of the patients ranged from 24 to 85, with a mean age of 50.12. The study suggests that the expansion of genetic repeats may affect the age of onset of the disease. The most common initial symptoms were chorea and psychiatric symptoms. Most patients had a family history of the disease and the transmission from the father occurred earlier.

Conclusion: It was emphasized that individuals with a TNR of 39 and above should be under the supervision of a physician. Prenatal diagnosis is recommended for those planning to have children. In addition, cases with a CAG trinucleotide repeat of 33 and 36 are recommended to inform the next generations about HD and to inform them about the possible effects in the future.

Keywords: Autosomal dominant, CAG repeats, Huntington's disease, Huntingtin gene

Cite this article as: Canbek S, Manazoğlu HC, Dinçtürk Y, Aydın B, Yazar MH, Eser M. Genetic Profiling of Huntington's Disease: Insights from CAG Repeat Analysis for Precision Diagnosis and Management. Arch Neuropsychiatry 2026;63:209–218. doi: 10.29399/npa.29059

Öne Çıkan Noktalar

- Sitozin-adenin-guanin tekrar uzunluğu Huntington hastalığı başlangıç yaşıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir.
- Psikiyatrik semptomlar literatür verileri ile uyumlu bir şekilde HD hastalarında motor disfonksiyondan önce ortaya çıkmaktadır.
- Huntingtin geninin paternal aktarımı, tekrar instabilitesi nedeniyle hastalığın daha erken başladığını gösterir.
- Egzersiz ve sigara içme gibi yaşam tarzı faktörleri HD ilerlemesini etkiler.
- Literatüre göre ara CAG tekrar alelleri bazı bireylerde HD benzeri semptomlara neden olabilir.

GİRİŞ

Huntington hastalığı (HD) ilerleyici bir nörolojik hastalıktır. Hastada koreiform hareketler, psikososyal zorluklar ve bunama vardır (1). 4p kromozomundaki otozomal dominant Huntingtin (HTT) geninde artmış bir sitozin-adenin-guanin (CAG) trinükleotid tekrarı vardır (2). Huntington hastalığı mutant Huntingtin protein toksisitesinden kaynaklanabilir. Bir tedavisi olmadığından tedavi semptomatik ve destekleyicidir.

Dünya çapında 100.000 kişide 4,88 kişide HD vardır. Avrupa (100,000'de 6,37 vaka) ve Kuzey Amerika'da (100,000'de 8,87 vaka) en yüksek yaygınlık oranı vardır. Huntington hastalığının etkileri 100.000'de 0,48'dir (3).

Ruhsal hastalık, bunama ve kore HD semptomlarıdır. İlk olarak, hareketlerde ve/veya zihinsel/bilişsel becerilerde hafif değişiklikler görülür. HD'li insanlar yaşlandıkça motor sunumlar artar. Bilişsel ve motor beceriler azalır (4).

Huntington hastalığı (HD), kore, hiperrefleksi, distoni ve motor instabilitesi gibi motor semptomlarla karakterize bir nörolojik durumdur (5,6).

Psikiyatrik semptomlar arasında sinirlilik, depresyon ve yıllarca sürebilen zayıf sosyal bağlantılar bulunur. Bazı geç başlangıçlı HD hastalarında yalnızca kısa yaşam beklentileri nedeniyle motor semptomlar görülür. Yönetici işlev bozukluğu, HD'nin ana bilişsel yönüdür ve karar vermeyi, çoklu görevi ve hedef değiştirmeyi bozar. Bazı geç başlangıçlı HD hastalarında yalnızca yaşam beklentileri bilişsel semptomlar geliştirmek için çok kısa olduğu için motor semptomlar görülür (7-9).

HD'li çocuklarda miyoklonus, nöbetler, davranış sorunları ve parkinsonizm gibi semptomlar 20 yaşından önce ortaya çıkabilir. Bu semptomlar, hastalık ilk ortaya çıktığında yetişkinlere göre çocuklarda daha belirgindir (4).

Nörogörüntüleme, putamende hacim azalmasıyla ilişkili olan Huntington hastalığının bir özelliği olan kaudat baş atrofisini değerlendirmek için kullanılır. Kuyruklu baş atrofisi, frontal boynuz genişliğinin kuyruklar arası mesafeye oranı ve kuyruklar arası mesafenin iç tabla genişliğine oranı gibi metrikler kullanarak değerlendirilebilir. Huntington hastalığı ayrıca bazal ganglionlarda demir birikimiyle ilişkili baş MRG'sinin (manyetik rezonans görüntüleme) SWI dizilerinde T2 sinyal yoğunluğunun azalmasına neden olabilir. Kortikal inceleme ve hacim kaybı, yaştan bağımsız olarak belgelenmiştir (10,15).

Tanı, patojenik HTT gen kopyalarını hedefleyen genetik moleküler testlerle konvansiyonel klinik özellikler, aile öyküsü ve genetik doğrulamayı içerir. Nörogörüntüleme genellikle yapısal anormallikleri ekarte etmek için kullanılır, ancak moleküler test çağında artık HD tanısını doğrulamaz.

Huntington hastalığı, 27-35 CAG tekrarı olan bireylerin semptom göstermediği ancak durumu çocuklarına geçirme riski altında olduğu "genetik öngörü" adı verilen bir genetik süreçten kaynaklanır. Bu, oogenezden daha fazla spermatogenez nedeniyle ve daha uzun CAG tekrarları ve daha erken semptomlarla sonuçlanır. 40'tan fazla CAG tekrarı olan bireylerde HD daha erken gelişirken, ≥60 CAG tekrarı olanlarda juvenil başlangıçlı HD görülür (16,20).

Post-translasyonel Modifikasyonların Huntington Hastalığına Etkileri

Huntington hastalığında, beynin striatum bölgesine özgü nöron kaybı gözlenir. Striatum nöronların %80'ini oluşturan ve substantia nigra ve globus pallidusa projeksiyon yapan GABAerjik (gama-aminobütirik asit) orta büyüklükteki dikenli projeksiyon nöronları, bu hastalıkta özel olarak etkilenen nöron grubudur (21). Hastalığın ilk klinik semptomları, bu dikenli nöronlarda lokalize olan striatal dopamin D1 ve D2 reseptörlerinin %30-40'ının kaybıyla açıklanabilir (22). Huntington hastalığının ileri evrelerinde, kaudat-putamen nöronlarının %90'ından fazlası kaybolduğunda ve striatumda atrofi ve gliosis başladığında, serebral kortekste, globus pallidusta ve daha az ölçüde talamusta, subtalamik çekirdekte, nucleus accumbens'te, substantia nigra'da, serebellumda ve beyaz cevherde dejenerasyon görülebilir (23,24). Ani ve kontrolsüz hareketler, vücut hareketlerini kontrol eden bazal ganglion-talamokortikal yollardaki bozulmadan kaynaklanır.

Huntington hastalığı, öncelikle striatumdaki dikenli projeksiyon nöronlarını etkileyen ve önemli motor eksikliklere yol açan nörodejeneratif monogenetik otozomal dominant bir hastalıktır.

Bu motor bozukluklar, depresyon (25) ve bilişsel bozukluk (26) gibi nöropsikiyatrik semptomlar eşliğinde istemsiz hareketlerin ve istemli hareket disfonksiyonunun ortaya çıkmasıyla karakterizedir. HD, nöronların hem sitoplazmasında hem de çekirdeğinde ifade edilen 348 kDa'lık bir protein olan Htt proteinini kodlayan huntingtin (htt) geninin CAG tekrarındaki bir mutasyondan kaynaklanır (27). Htt, sinirsel ve embriyonik gelişim için çok önemlidir ve ayrıca veziküler taşıma ve transkripsiyonda da rol oynar (28). Huntingtin genindeki (poliglutamin-poliQ-stretch) CAG trinükleotid tekrarlarında bir genişleme meydana geldiğinde, Htt proteininin (mHtt) mutant bir formu kodlanır ve bu mHtt'yi hem sitoplazmada hem de çekirdekte toplanmaya daha yatkın hale getirir (29) ve nihayetinde mitokondriyal ve sinaptik işlevi, aksone taşımayı, transkripsiyonu ve translasyon süreçlerini bozarak nöronal ölüme yol açar (30,31).

Translasyon sonrası modifikasyonlar (PTM'ler), HD'de oldukça önemlidir çünkü poliQ ile genişletilmiş Htt'nin temizlenmesini ve toksisitesini ve vahşi tip Htt'nin fizyolojik işlevlerini düzenlerler (32). Örneğin, Htt'nin ekson 1'inin ilk 17 amino asidindeki fosforilasyon, asetilasyon, ubiquitinasyon ve sumoyilasyon, en küçük Htt parçası (Httex1), hücre sel süreçleri ve işlevleri düzenlemede kritik roller oynar.

SUMO-mHttex1 yakın zamanda (33) tarafından bölgeye özgü, yüksek oranda saflaştırılmış vahşi tip ve mHttex1 proteinleri olarak geliştirilmiştir (34). Bu SUMO-Httex1 füzyon proteinlerinin Htt manipülasyonu ve modifikasyonunu sağladığı ve Htt agregasyonunun nasıl önlenebileceğine dair daha iyi bir anlayışa katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Htt ile hangi SUMO paralogunun konjuge olduğuna bağlı olarak farklı sonuçlar beklenebilir. Hem SUMO-1 hem de SUMO-2/3, Htt modifikasyonu yoluyla HD'yi düzenler ve nöroprotektif tedavilerin geliştirilmesi için yeni terapötik hedefler temsil ettiği düşünülmektedir (35). Ancak, SUMO-1'in Htt'nin çözünürlüğünü ve toksisitesini artırdığı (36) ve SUMO-2'nin HD'de en çok etkilenen beyin bölgelerinden biri olan striatumda biriktiği ve patojenik birikimle ilişkili olduğu bulunmuştur

(37). Ek olarak, sumoyilasyonun Htt'yi dolaylı olarak etkilediği ve potansiyel olarak nörotoksositeye katkıda bulunduğu bilinmektedir, bu da mHtt temizliğini (miktarını) aktive eden enflamatuvar kinaz IKK ile gözlemlenmiştir (38).

YÖNTEM

Bu çalışmada, toplam 88 Huntington hastasının genetik analizleri aşağıda verilen deneysel materyal ve yöntem prosedürü ile gerçekleştirildi ve hastaların toplam kan değerlerinden ek çıkarımlar yapıldı. Genetik test analizi için Huntington gen tekrarı sonuçlarına ek olarak, hastalarda incelenen parametreler şunlardır: tekrar sayısı, başlangıç yaşı, ilk semptom, mevcut semptom, aile öyküsü, sigara, alkol, eğitim, kilo, boy, medeni durum, kafa travması, serebrovasküler hastalık (KVD), hipertansiyon (HTN), diabetes mellitus (DM), psikiyatrik semptomlar, ilaçlar, demans ve diğer bulgular. Tüm bu veriler Phyton 3,13,0 sürüm yazılım dili kullanılarak istatistiksel görselleştirme ve analiz ile yorumlandı.

Huntington hastalığının tanısında geleneksel olarak kullanılan moleküler yöntemler aşağıda ana hatlarıyla belirtilmiştir. Adımlar ayrıntılı olarak verilmiştir. Jel elektroforezi kullanılarak gerçekleştirilen DNA parçacığı analizi sonuçlar bölümünde sunulmuştur.

Konular ve Örnek Toplama

Bu araştırma, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nden alınan izinle yürütülmüştür, referans numarası 234072396'dır. Bu çalışmayla ilgili hasta kan örnekleri, nöroloji kliniklerine başvurduktan sonra Huntington hastalığı teşhisi konan hastalardan alınmıştır. Her hasta, kan örneklemeden önce çalışma hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istendi. Beş mL kan örneği EDTA tüplerine toplandı. Etiketlemeden sonra tüpler, izolasyona kadar +4°C'de saklandı.

DNA İzolasyonu

DNA izolasyonunun amacı, sonraki testler için kontaminasyon içermeyen örnekler hazırlamaktır. Bu laboratuvarında, Lab-Aid 824 s Kan DNA çıkarma cihazı ve kiti, manyetik parçacık teknolojisi kullanılarak tam kandan DNA saflaştırmasını otomatikleştirmek için kullanılır. İşlem, PCR gibi uygulamalar için uygun yüksek kaliteli DNA üretir.

Hazırlık

- Cihazı 24 örneklik parti başına 15 dakika UV ışığı altında sterilize edin.
- Tezgahları ve mikropipetleri alkolle temizleyin.
- Eppendorf tüplerini hastaya özgü kodlarla etiketleyin.

Reaktifler ve Örnek Kurulumu

- 3000 µL suda 0,45 g DTT'yi yeniden oluşturun.
- Her etiketli tüpe 520 µL tam kan ve 60 µL DTT ekleyin, karıştırmak için vorteksleyin.

Saflaştırma Prosedürü

1. Lizis: Nükleik asitleri serbest bırakmak için lizis tamponu ekleyin.
2. Bağlama: Nükleik asitleri bağlamak için lizatları bağlama tamponu ve manyetik parçacıklarla karıştırın.
3. Yıkama: DNA parçacıklara bağlı kalırken yıkama tamponlarıyla kirlenmeleri temizleyin.
4. Elüsyon: Saflaştırılmış DNA'yı bir elüsyon tamponuna elüsyon edin.

İzolasyon Sonrası

- Manyetik parçacıklar kalırsa, bunları ayırmak için manyetik bir raf (örn. DynaMag) kullanın.
- DNA solüsyonunu yeni bir tüpe aktarın.

Cihaz, her çalıştırmada 24 örneğe kadar işlem yapar ve örnek başına yaklaşık 150 µL saflaştırılmış DNA elde eder.

PCR Aşaması

PCR Örnek Hazırlama

H₂O, PCR Karışımı ve Primer Karışımı oda sıcaklığında çözülürken, Taq polimeraz enzimi aktivitesini korumak için buz üzerinde tutuldu. PCR Karışımı ve Primer Karışımı vortekslenildi ve kısa bir süre döndürüldü. Polimeraz enzimi hafifçe vurularak karıştırıldı ve ayrıca döndürüldü.

Tablo miktarları örnek sayısının yarısıyla çarpılarak bir ana karışım hazırlandı. Bu karışım vortekslenildi, döndürüldü ve 4,7 µL, hasta kodlarıyla etiketlenmiş 0,2 mL PCR tüplerine pipetlendi. DNA örnekleri vortekslenildi, döndürüldü ve karışımı içeren her tüpe 0,8 µL DNA eklendi.

Jel Elektroforezi ve Tarama

Hedeflenen CAG trinükleotid dizisine sahip HTT geninin fragmanını çoğaltmak için giriş materyali olarak toplam 20–50 ng genomik DNA kullanıldı. Çoğaltmanın ardından örnekler, 110V için 90 dakika boyunca %3 konsantrite agar jelle yüklendi. Örneklerin parçalanmış ürünlerini yakalamak için jel görüntüleme sistemi kullanıldı ve uzunlukları kantitatif olarak ölçüldü (Şekil 8).

BULGULAR

Bölümümüze başvuran 88 hastanın genetik test sonuçları, iki alel üzerindeki tekrar sayısına göre belirtilmiştir.

Hastalarımızın coğrafi dağılımı aşağıdaki haritada gösterilmiştir (Şekil 1). Kliniğimizi Ege veya Akdeniz bölgelerinden hiçbir hasta ziyaret etmemiştir. Türkiye'nin geri kalan bölgeleri arasında Huntington hastalığı Doğu Anadolu bölgesinde en yaygın olanıdır.

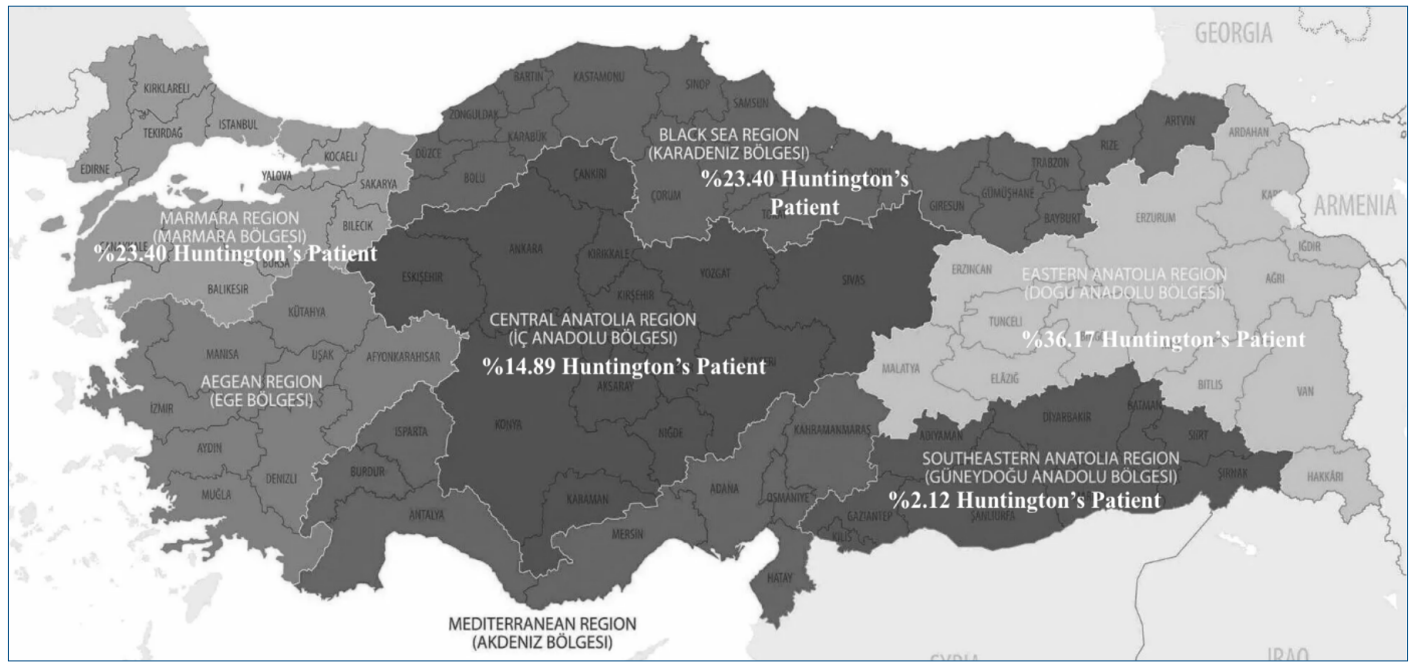
Hastalarımızın yaşları 24 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 50,12'dir. Semptomların başlangıcındaki yaş 15 ila 78 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama 43,38 idi. Mutasyona uğramış ortalama TNR sayısı 44,91 idi ve en yükseği 60 idi. Sağlıklı TNR sayısı ortalama 18,02 idi ve 12 ila 26 arasında değişiyordu.

40'ın üzerinde heterozigot CAG tekrarı olan 48 hasta arasında %50'si kadın ve %50'si erkekti (Tablo 1). Hastaların başvuru anındaki ortalama yaşı, cinsiyetten bağımsız olarak 47,9 yıldır. Kadınlar için ortalama başvuru yaşı 45,3 yıl ve erkekler için 50 yıldır. Hastalığın tanısı sırasındaki ortalama yaş, kadınlar için 41,5 yıl ve erkekler için 45,6 yıldır. Hasta kohortumuzda hastalığın tanısının ortalama yaşı, cinsiyetten bağımsız olarak 43,6 idi.

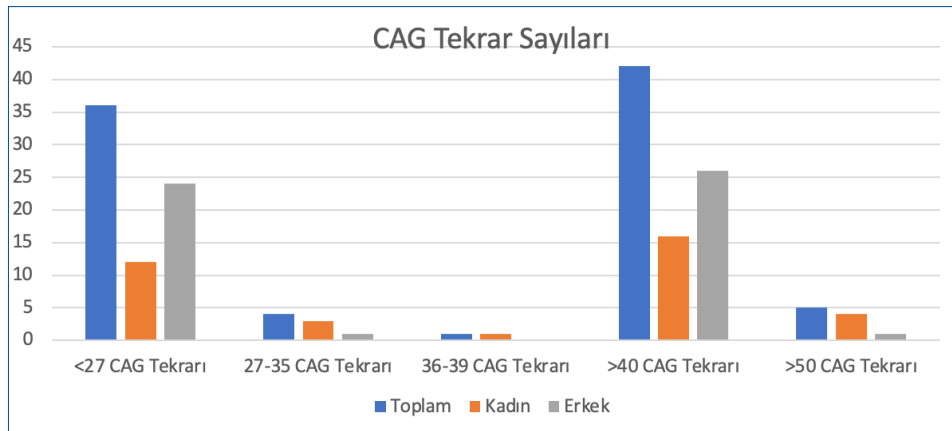
Hastalığın en sık görülen ilk belirtileri arasında kore ve psikiyatrik semptomlar yer alıyordu. Beş semptom öncesi bireye ek olarak, 10 hastada kore ilk semptom, üç hastada anksiyete ve üç hastada depresyon olarak tanımlandı. Bazı aile üyelerine Parkinson hastalığı teşhisi konuldu, semptomatik aşamaya ulaşmadan/teşhis konulmadan önce öldüler veya yalnızca psikiyatrik semptomlar gösterdiler. Hastalarımızdan biri juvenil HD için tanı kriterlerine uyuyordu ve ilk belirtilerinden biri olarak bradikinezi gösterdi, bu nedenle Westphal varyasyonuna daha yakındı. Kaydettiğimiz en büyük CAG tekrarı sayısı 60'tı.

Ek başlangıç semptomları arasında konuşma bozuklukları, yürüme zorlukları, depresif ataklar, tikler, bradikinezi, psikotik belirtiler, hareket bozuklukları, polinöropati, denge kaybı, ataksi, intihar girişimleri, titreme, distoni, sağ kolda parestezi, alt ekstremitte atrofi, ani kilo kaybı, hafıza kayıpları, psikiyatrik bozukluklar, kişilik değişiklikleri, uykusuzluk ve agresif davranışlar yer alır.

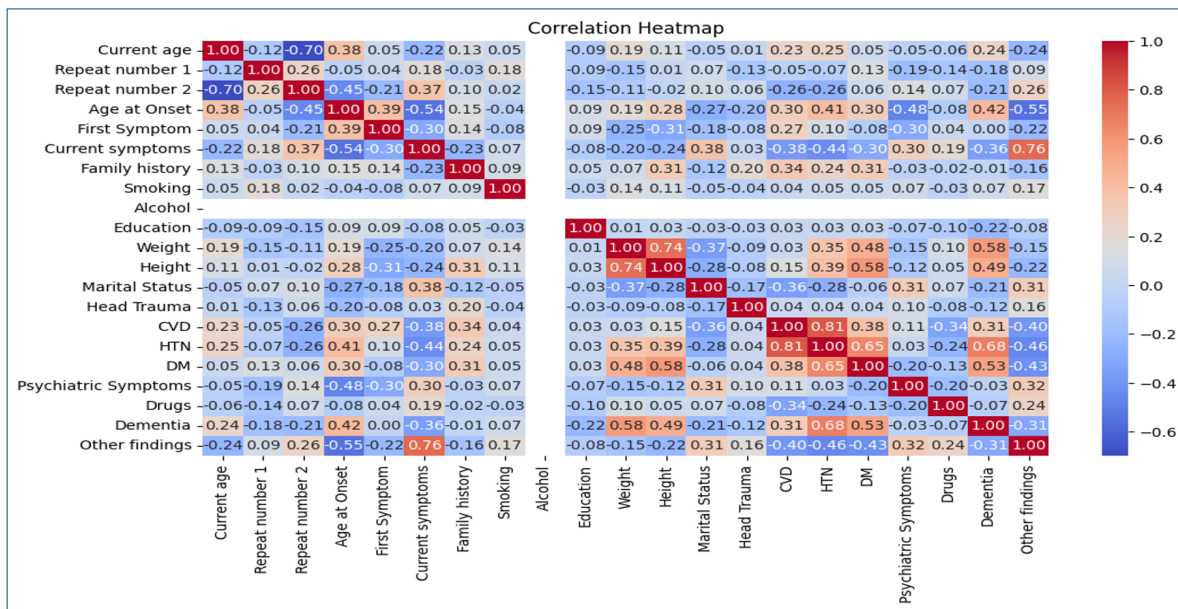
Sunulan semptomlar ve işaretler arasında konuşma bozuklukları, yürüme zorlukları, kore, dizartri, depresyon, kas atrofi, ellerde ince motor



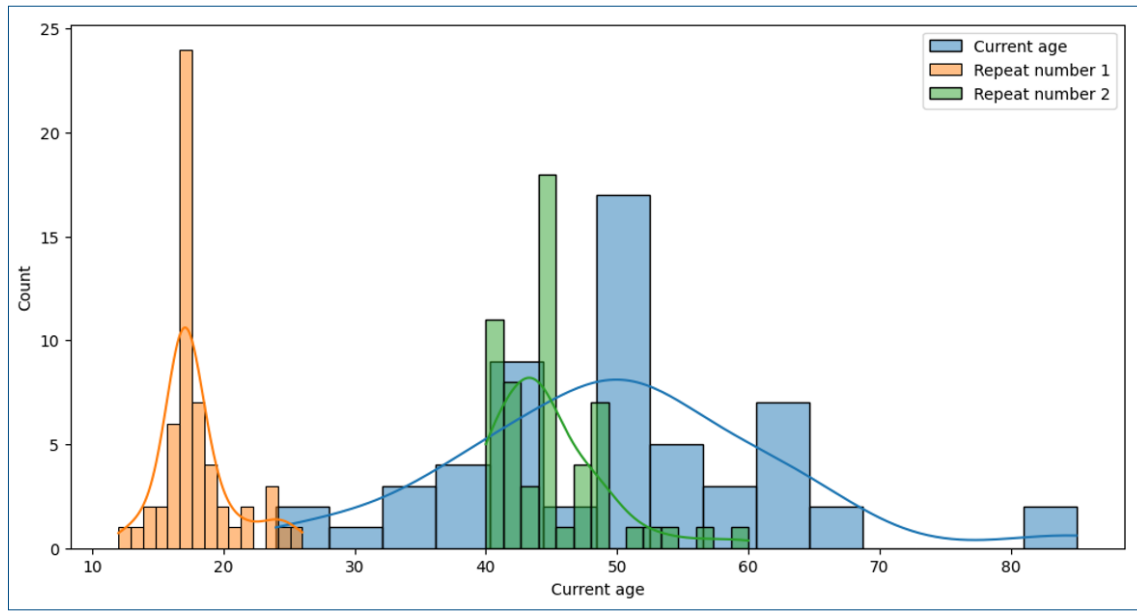
Şekil 1. Kohortumuzdaki Huntington Hastalarının Coğrafi Dağılım Haritası.



Şekil 2. Kohortumuzdaki CAG Tekrar Sayıları: Sağlıklı ve Mutasyona Uğramış Tekrar Sayıları



Şekil 3. Korelasyon Matrisi ve Isı Haritası. Genetik tekrar sayıları arasındaki güçlü korelasyon genetik kalıtımı destekleyebilir.



Şekil 4. Huntington hastalığında, genetik tekrar sayılarındaki artış hastalığın başlangıç yaşını etkileyebilir. Şekildeki dağılımlar, daha düşük genetik tekrar sayılarının daha genç bireylerde (daha düşük yaş grubu) baskın olduğunu, orta yaş grubunda ise tekrar sayılarında artış olduğunu göstermektedir. Bu, Huntington hastalığının genetik tekrarların genişlemesiyle ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Tekrar sayıları daha yüksek olan bireylerin orta yaşta hastalık belirtileri gösterme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varılabilir.

becerilerinin kaybı, distoni, anksiyete, psikoz, bunama, uykusuzluk ve bilişsel bozukluklar yer alır. Hastalar titreme, disfaji, sertlik, bradikinezi, psikoz, bunama ve bilişsel bozukluklar sergilemiştir. Hemiparezi, titreme, kore, bilişsel bozukluklar, kişilik değişiklikleri, konuşma zorlukları ve motor işlev bozuklukları sıklıkla not edilmiştir.

Çoğu hastanın aile öyküsü, beklendiği gibi hastalığa işaret ediyordu, ancak bazı hastalara ulaşip teyit edemedik. Geleneksel bilgi ve literatüre göre, babadan bulaşan vakalarda hastalık anneden bulaşan vakalara kıyasla daha erken yaşta ortaya çıkıyordu. Hastalık, babadan bulaşan 13 vakada (28,9 yıl) anneden bulaşan 11 vakaya (38,2 yıl) göre daha erken yaşta ortaya çıktı. Hastalığın başlangıcı konusunda belirgin bir yaş farkı vardı.

Hastaların çoğunun sınırlı bir okul eğitimi vardı. Bildiğimiz kadarıyla, sadece bir hastanın sosyokültürel düzeyi yüksekti. Hastaların kilosu ve boyuyla ilgili dikkat çekici husus, çoğunun tanıdan önce normal kiloda olması ancak semptomların başlangıcından sonra düşük vücut kitle endeksi ile ortaya çıkmasıydı. Hastaların çoğu evliydi ve çocuk sahibiydi.

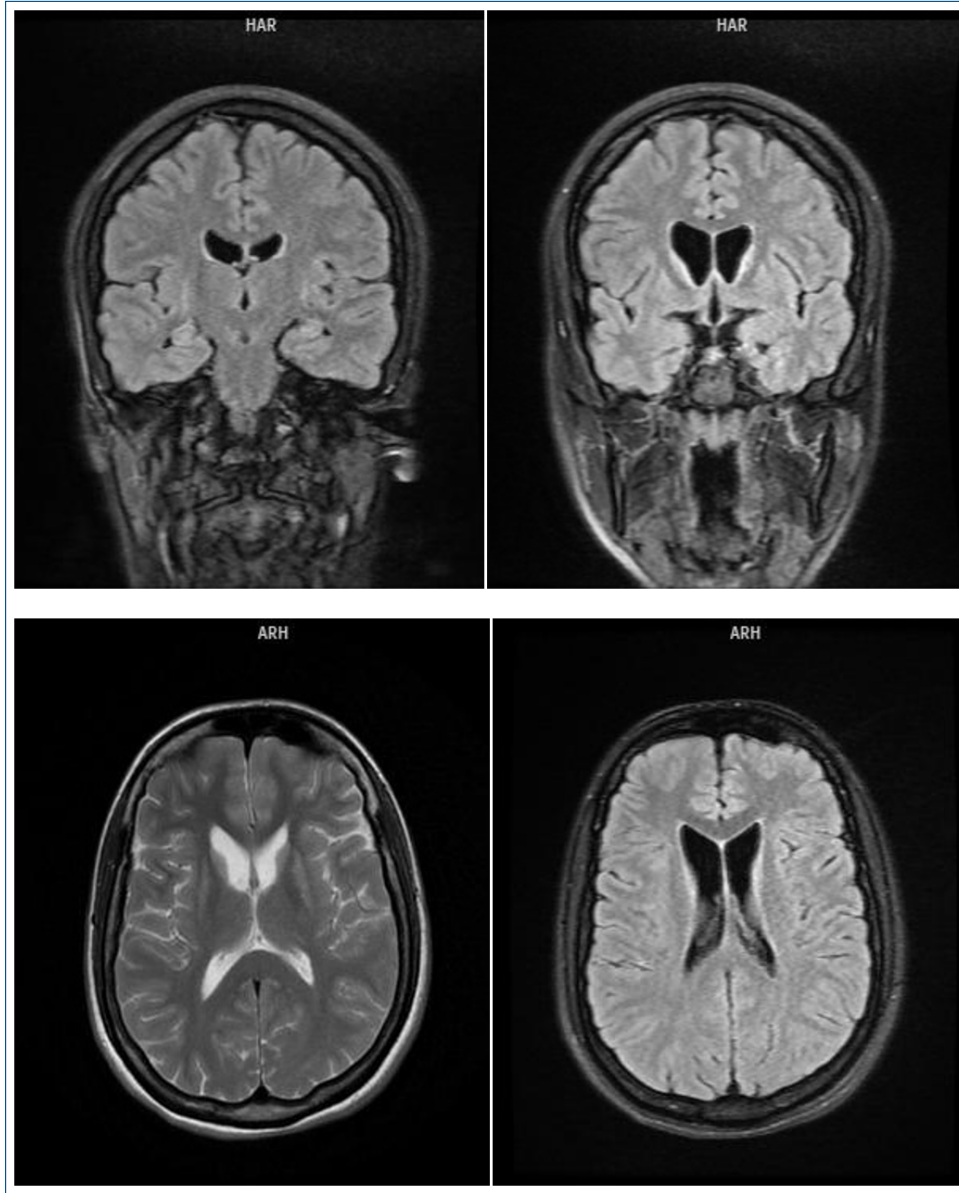
Hastaların tıbbi öykülerinde ikisinde kafa travması, üçünde serebrovasküler hastalık, altısında hipertansiyon ve dördüne diabetes mellitus teşhisi konmuştu. Hastalarda uyum sorunları, depresif dönemler, anksiyete, psikoz, intihar düşünceleri, bunama, gergin davranış, kişilik değişiklikleri, uykusuzluk, agresif davranış, gece terörü ve çoğunlukla obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) gibi zihinsel semptomlar vardı. Hastaların takibinde bunama önemli oranda görüldü.

On hasta tedavilerinin bir noktasında tetrabenazin kullandı ve bu da onu listedeki en sık kullanılan ilaç haline getirdi. Toplamda 12 hasta antipsikotik kullandı ve toplam 28 reçete ile en sık kullanılan ilaç sınıfı haline geldi, bunu 19 reçete ve 12 hasta ile antidepresanlar izledi. Hastalar ayrıca Huntington hastalığı ile ilgili olmayan veya teğetsel olarak ilgili olan farklı sağlık sorunları için başka ilaçlar da kullandılar (Tablo 1).

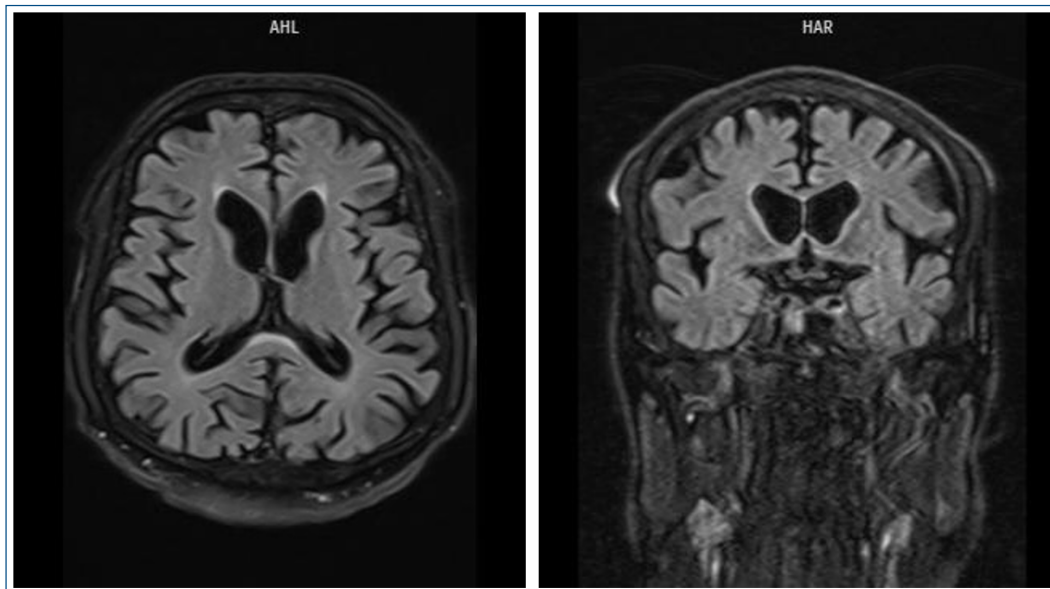
Huntington hastalığında görülen yapısal değişiklikleri en iyi gösteren üç hastamızın MRG'sini seçtik, örneğin kaudat atrofi ve belirgin lateral ventriküler frontal boynuzlar (Şekil 5-7).

Tablo 1. Hastaların kullandığı ilaçların listesi

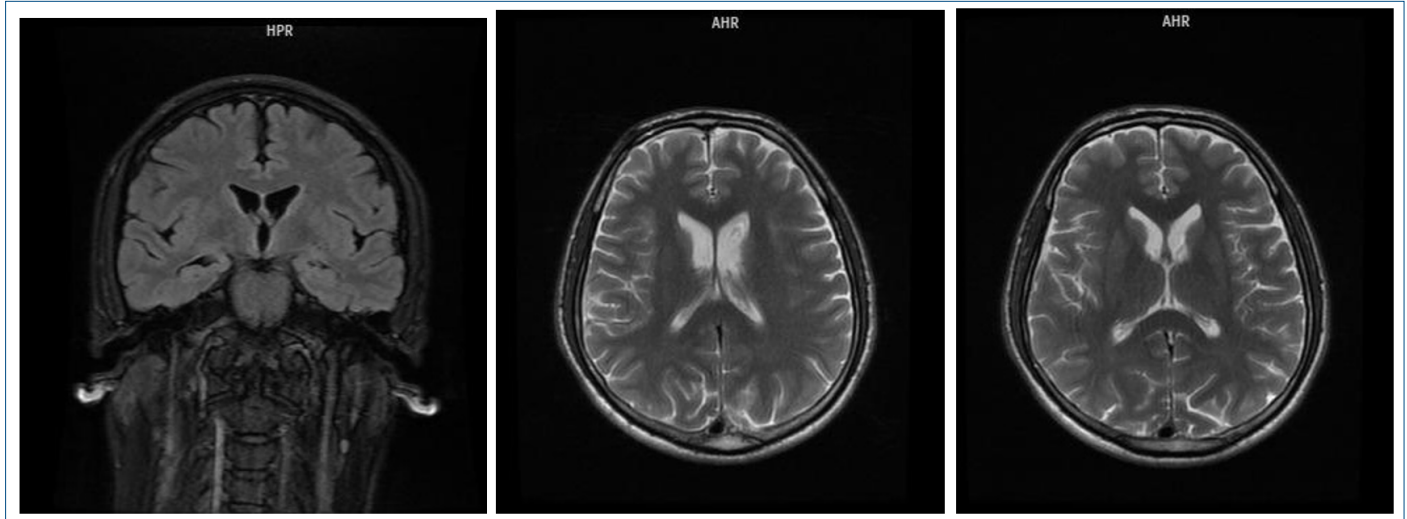
Sınıflandırma	İlaç ismi	Reçete sayısı
VMAT2 inhibitör (vesicular monoamine transporter 2)	Tetrabenazine	10
Tipik antipsikotik	Haloperidol	7
Atipik antipsikotik	Risperidone	7
	Olanzapine	6
	Quetiapine	5
	Aripiprazole	3
SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörü)	Sertraline	5
	Escitalopram	4
	Paroxetine	3
	Fluoxetine	1
SNRI (serotonin-norepinefrin geri alım inhibitör)	Venlafaxine	2
Atipik tetrasiklik antidepresan	Mirtazapine	2
Trisiklik antidepresan	Clomipramine	1
SARI (serotonin antagonist ve geri alım inhibitörü)	Trazodone	1
Benzodiazepin	Clonazepam	6
	Valproate	2
Antikonvülzan	Carbamazepine	1
	Gabapentin	1
ACh inhibitör	Donepezil	2
NMDA reseptör antagonist	Memantine	1
Racetam	Piracetam	3
Antikolinergik	Biperiden	2



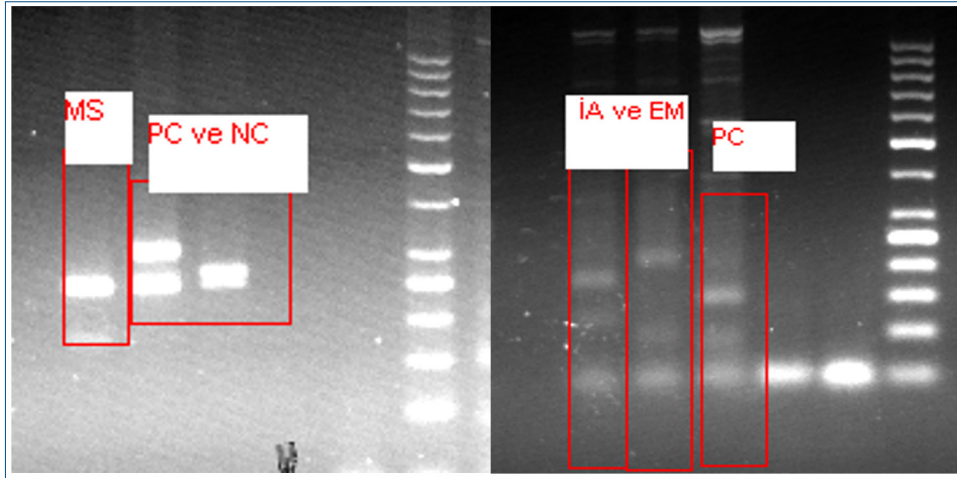
Şekil 5. F7'nin MRG'si;
Kaudatlar arası mesafe (CC): 16,66 mm.
Frontal boynuz genişliği (FH): 33,66 mm.
İç tabla genişliği (IT): 106,63 mm. FH/CC: 2,02.
CC/IT: 0,15



Şekil 6. M4'ün MRG'si; Kaudatlar arası mesafe (CC): 24,20 mm.
Frontal boynuz genişliği (FH): 38,78 mm.
İç tabla genişliği (IT): 127,03 mm.
FH/CC: 1,6. CC/IT: 0,18



Şekil 7. M7'nin MRG'si; Kaudatlar arası mesafe (CC): 18,12 mm.
Frontal boynuz genişliği (FH): 36,22 mm.
İç tabla genişliği (IT): 128,92 mm. FH/CC: 1,99. CC/IT: 0,14



Şekil 8. Bu jel elektroforezi görüntüsü, Huntington hastalığı olan bir hastanın genetik analiz sonuçlarını temsil etmektedir. "IA" ve "EM" bölgelerinde gözlenen bantlar, hastanın DNA örneklerine karşılık gelmektedir. Bu bantların pozitif kontrole (PC) kıyasla daha yüksek bir konumda konumlandırılması, Huntington hastalığının karakteristiği olan CAG tekrarlarının sayısının arttığını göstermektedir. Bu sonuçlar, Huntington hastalığıyla ilişkili bir genetik belirteç olan genişletilmiş CAG tekrarlarının varlığını doğrulamaktadır.

DNA Jel Elektroforezi Sonuç Görüntüleri

Bu görüntüler iki Huntington hastalığı hastasının DNA parçacığı analizini göstermektedir. Tekrar sayılarında bir artış gözlemlenmektedir.

TARTIŞMA

1990'ların başlarında, Huntington Hastalığı İşbirlikli Araştırma Grubu'nun yenilikçi çalışması, 4. kromozomdaki HTT genindeki CAG trinükleotid tekrar genişlemelerinin Huntington hastalığının (HD) genetik temelini oluşturduğunu ortaya koydu ve bu da hastalığın erken anlaşılmasını aydınlatı. Bu bulgu bir paradigma değişikliğini temsil etti ve CAG tekrar instabilitesinin moleküler nedenleri üzerine daha fazla araştırma için zemin hazırladı (39).

Sitozin-adenin-guanin trinükleotid tekrar genişlemeleri ile HD arasındaki ilişkiye dair bilginin derinleşmesi daha sonraki çalışmalardan geldi ve bu nedenle tekrar genişlemesinin dinamik karakteri ve hastalık fenotipi üzerindeki etkisi açıklığa kavuşturuldu (17,40,42). Sitozin-adenin-guanin tekrar uzunluğunun hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini nasıl etkilediğine dair araştırmalar (43,44) ve dünya çapındaki çalışmalar, çevresel unsurların ve genetik değiştiricilerin CAG tekrar dinamiklerini etkilediğini ve dolayısıyla HD'de görülen değişkenliğe katkıda bulunduğunu gösterdi (45). Bu sonuçlar, HD araştırmalarının disiplinler

arası karakterini ve tanı ve tedavi planlarını geliştirmek için sürekli çabayı vurgulamaktadır (46,48).

Huntington hastalığı ve CAG tekrarları üzerine son 15 yılda birçok yeni araştırma yayımlanmıştır; önemli değişikliklerden biri, 2014 yılında açıklanan Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji'nin (ACMG) HD için güncellenmiş önerileridir (49). Bu öneriler, normal alelleri ≤ 26 CAG tekrarı olanlar ve 27–35 tekrarı olanlar için "değişken normal" veya "ara aleller" olarak tanımlar. Sınırlı penetransa sahip HD alelleri 36–39 tekrara sahip olanlardır; ≥ 40 tekrara sahip olanlar tam penetransla bağlantılıdır. Huntington hastalığı olmayan ≥ 40 CAG tekrarına sahip hiç kimse tanımlanmamış olsa da, 40–41 CAG tekrarına sahip birkaç asemptomatik taşıyıcı not edilmiştir. Genç başlangıçlı bir hastada (49) bulunan, bilinen en büyük HD aleli 250'den fazla CAG tekrarına sahipti.

Özellikle 50'den fazla tekrar için, başlangıç yaşı ve CAG tekrar uzunluğu ters bir ilişkiye sahiptir. Yine de, tekrar süresi başlangıcı tahmin etmeyi zorlaştırır (49,50). Çalışmalar, çevresel ve genetik unsurların HD başlangıcını etkilediğini göstermiştir; etkinin %40'ı HD geni dışındaki genlerden ve %60'ı çevresel unsurlardan kaynaklanmaktadır. 2014 tarihli bir araştırmaya göre, orta düzeyde CAG tekrarları olan yaşlı kişilerin HD olma şansı daha yüksekti (14).

Gıda kısıtlaması, fitokimyasallar, egzersiz ve entelektüel uyarım, hücrel stres tepkilerini iyileştirmeye yardımcı olabilir ve bu nedenle HD ve diğer nörodejeneratif bozukluklara karşı koruma sağlayabilir. Yaşlanma süreçleri, orta düzeyde CAG tekrar uzunluğu değişikliklerinin (51,53) ortaya çıkmasını sağlayan nörobilişsel yapıyı tehlikeye atar. Alkol ve sigara kullanımı HD gelişimiyle ilişkili olduğundan, sigara içmek nörodejeneratif yolları hızlandıran çevresel bir unsurdur (52,54).

Yumurtalık ve meme kanseri özellikleri (55) ve CAG boyutu ile yaşam boyu depresyon riski arasındaki doğrusal olmayan bağlantı da HTT'deki CAG tekrar uzunluğuyla ilişkilendirilmiştir; hem kısa hem de büyük aleller riski artırır (56).

Huntington hastalığı esasen heterojen bir bozukluk olmasına rağmen, birkaç homozigot örnek de belgelenmiştir. Homozigot bireyler için genetik danışmanlık çok önemlidir çünkü heterozigot ebeveynlerin çocuklarının homozigot mutasyon geçirme riski %25 ve heterozigot mutasyon geçirme olasılığı %50'dir (57).

Ters U şeklinde bir desenle, J. K. Lee ve ark. (2018), HTT'deki CAG tekrarlarının sayısının genel zekâ üzerinde doğrusal olmayan bir etkiye sahip olduğunu keşfettiler; 40-41 tekrar uzunlukları daha iyi Genel Yetenek Endeksi (GAI) puanlarıyla ilişkilendirilirken, daha uzun tekrarlar daha düşük GAI puanlarıyla ilişkilendirildi (58). HD'nin çok sayıda klinik sunumunun genetik keşfi zorlaştırması göz önüne alındığında, 2019 tarihli bir inceleme danışmanlık sırasında revize edilmiş standartların ve uygun psikolojik desteğin gerekliliğini vurguladı (59).

Paternal transfer sırasında daha dengesiz olsa da, genişletilmiş CAG tekrarları maternal iletim sırasında daha stabildir. CCG10 germ hattı iletimi sırasında CAG genişlemesine doğru bir eğilime işaret edebilmelerine rağmen, CCG polimorfizmleri çeşitli ata popülasyonları arasında değişir ve CAG instabilitesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur (60).

Avrupa Huntington Hastalığı Ağı'ndaki (REGISTRY) 161 merkezden 6.316 HD hastasının retrospektif analizi, motor, bilişsel ve psikolojik yönler de dâhil olmak üzere çeşitli semptomları değerlendirdi. Çalışma, özellikle genç bireylerde altta yatan psikiyatrik durumlardan ayırt edilmesi zor olduğu için, motor olmayan semptomların HD tanısı için güvenilmemesi gerektiğini vurguladı (4). Dahası, başka bir çalışma, "orta aralık" CAG tekrarları olan hastalarda klinik ve nörogörüntüleme sonuçlarının HD vakalarında görülenlere benzer olduğunu buldu ve HTT gen ara alellerinin (IA'lar) HD'de nedensel olup olmadığını belirlemek için daha fazla tanısız araştırmaya ihtiyaç olduğunu öne sürdü (61).

Mali'de yürütülen bir toplum çalışmasında, on üç aileden on sekiz kişi Toplam Motor Ölçeği (TMS) ve Mini-Mental Durum İncelemesi (MMSE) kullanılarak HD semptomları açısından değerlendirildi. Ortalama CAG tekrar uzunluğu 43,6±11,5 idi ve semptomların ortalama başlangıç yaşı 43,1±9,7 yıldır. Yaygın semptomlar arasında koreik hareketler, bilişsel bozukluk ve psikososyal sorunlar yer almaktadır (62).

Kohortumuzda Huntington hastalığı (HD) olan 88 hastanın genetik test sonuçları, HTT genindeki CAG trinükleotid tekrar genişlemeleriyle ilişkili klinik ve moleküler değişkenliğin ayrıntılı bir görünümünü sağlar. Bulgularımızı burada sunulan literatürle karşılaştırmak, geçmişte belgelenen birkaç önemli eğilimi yansıtırken, aynı zamanda hastalığın heterojenliğine, özellikle başlangıç yaşı, klinik semptomlar ve hastalığın sunumunda cinsiyete bağlı nüanslar açısından yeni bakış açıları sağlar.

Çalışmamızdaki ortalama CAG tekrar sayısı 44,91'di ve en yüksek sayı 60 tekrar sayısına ulaştı (Şekil 2). Bu, 2014 ACMG yönergelerine göre 40'ı aşan tekrarların tam penetransı gösterdiği HD alellerinin iyi bilinen sınıflandırmasıyla uyumludur. Önceki çalışmalarla tutarlı olarak, özellikle büyük tekrar genişlemeleri (>50 tekrar) olan hastalarda CAG genişlemesinin uzunluğu ile semptomların başlangıç yaşı arasında ters bir korelasyon

gözlemledik. Verilerimiz, HD'nin tipik olarak yaşamın dördüncü ve beşinci on yılları arasında ortaya çıktığını öne süren literatürle tutarlı bir bulgu olan 43,38 yıllık ortalama bir başlangıç yaşı gösterdi (43-45).

Daha da önemlisi, ardışık nesillerde hastalığın daha erken başlaması olan beklenti fenomeni, özellikle babadan geçen vakalarda, kohortumuzda belirgindi. Babadan geçen HD'li on üç hasta, anneden geçen vakalara (ortalama yaş 38,2 yıl) kıyasla daha erken bir başlangıç (ortalama yaş 28,9 yıl) gösterdi. Bu, babadan geçen HD'nin CAG tekrar boyutunda daha fazla dengesizliğe yol açma eğiliminde olduğu ve daha erken başlangıca yol açtığı yönündeki iyi belgelenmiş gözlemi yansıtmaktadır. Literatür bunu destekler ve spermatogenez sırasındaki genişlemeyi bu jenerasyon etkisinde anahtar faktör olarak nitelendirir (60).

Klinik olarak bulgularımız HD'ye özgü erken motor ve psikiyatrik belirtileri vurgular. Kore, HD'nin ayırt edici motor sunumuyla tutarlı olarak 10 hastada bulunan en sık bildirilen ilk semptomdu. Depresyon, anksiyete ve psikoz gibi psikiyatrik semptomlar da yaygındı ve HD'nin nöropsikiyatrik bir bozukluk olarak giderek daha fazla tanınmasını destekliyordu. İlginç bir şekilde, depresyon ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) gibi psikiyatrik semptomların motor semptomların başlangıcından önce birkaç hastada mevcut olduğunu kaydettik. Bu, HD riski taşıyan hastalarda psikiyatrik değerlendirilmenin önemini vurgulayan son çalışmaları yansıtmaktadır, çünkü psikiyatrik bozukluklar genellikle motor belirtilerden önce gelir (4).

Kohortumuzda özellikle dikkat çekici bir vaka, bradikinezi ile karakterize ve hastalığın Westphal varyantına daha çok uyan semptomlar gösteren, juvenil başlangıçlı HD tanısı konmuş bir hastayı içeriyordu. Juvenil HD nadir olmakla birlikte, daha büyük bir CAG tekrar boyutu ve genellikle Parkinson hastalığı gibi diğer nörodejeneratif durumları taklit eden erken motor semptomlarla ilişkilidir. Bu hastanın bradikinezisi ve psikiyatrik semptomları, literatürdeki juvenil HD tanımlarıyla tutarlıdır ve bu varyantın özellikle hastalığın seyrinin erken döneminde diğer hareket bozukluklarından ayırt edilmesinde sunduğu tanı zorluklarını vurgulamaktadır (20).

Kohortumuzdaki psikiyatrik yük önemliydi ve semptomlar anksiyete ve depresyondan psikoz ve agresif davranış gibi daha şiddetli belirtilere kadar uzanıyordu. Bu psikiyatrik semptomların yaygınlığı, HD hastalarında motor olmayan semptomların yüksek sıklığını vurgulayan Avrupa Huntington Hastalığı Ağı'nın REGISTRY projesi gibi büyük ölçekli çalışmalardan elde edilen verilerle örtüşmektedir (4). Bu, bu semptomların hastanın yaşam kalitesi ve genel hastalık yükü üzerindeki derin etkisi göz önüne alındığında, HD yönetiminin bir parçası olarak kapsamlı psikiyatrik bakım ve müdahaleye olan ihtiyacı vurgular.

Kohortumuzda önemli bir sosyoekonomik gözlem, çoğu hastada düşük eğitim seviyesiydi ve sadece bir hastanın yüksek sosyokültürel geçmişi vardı. Düşük eğitim düzeyi, HD hastalarında gözlemlenen bilişsel gerilemeyi hızlandırabilecek daha zayıf bilişsel rezervle ilişkilendirilmiştir. Bu bağlantı, daha yüksek bilişsel rezervin bilişsel semptomların başlangıcını geciktirebileceğini gösteren diğer araştırmalar tarafından desteklenmektedir, ancak bu daha fazla araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Dahası, hastalarımızın çoğu semptomların başlangıcından sonra önemli kilo kaybı yaşadı ve bu, HD'yi metabolik işlev bozukluğu ve kaşeksi ile ilişkilendiren çalışmalarla uyumludur. HD'deki kilo kaybının hipotalamik dejenerasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir ve hastalık ilerledikçe izlenmesi gereken kritik bir faktördür (43-48).

Kohortumuzdaki tedavi stratejileri, HD'yi yönetmeye yönelik güncel farmakolojik yaklaşımları yansıtıyordu. Kore tedavisinde kullanılan tetrabenazin, kohortumuzda en sık reçete edilen ilaçtı, bunu antipsikotikler ve antidepresanlar takip etti. Hasta popülasyonumuzda psikotrop ilaçların yüksek kullanımı, HD ile ilişkili psikiyatrik morbiditeyi vurgulayarak, tedaviye multidisipliner bir yaklaşım ihtiyacını güçlendiriyor.

Çalışmaların gösterdiği gibi, HD'de psikiyatrik semptomları tedavi etmek yalnızca yaşam kalitesini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda hastalığın genel ilerlemesini yönetmeye de yardımcı olabilir.

Genetik danışmanlık perspektifinden, bulgularımız ara CAG tekrar alelleriyle (27–35 tekrar) ilişkili karmaşıklıkları vurgulamaktadır. Hastalarımızın hiçbiri bu kategoriye girmese de, literatür, ara tekrar uzunluklarına sahip bireylerin, özellikle belirli genetik değiştiriciler veya çevresel faktörlerin varlığında, yine de HD'nin klinik özelliklerini geliştirebileceğini göstermektedir. Bu, genetik danışmanlık için önemli çıkarımlara sahiptir, çünkü bu hastalar genişletilmiş alelleri gelecek nesillere aktarma riski altında olabilir. Ek olarak, Cheng ve ark. tarafından yapılan son çalışma. CCG polimorfizmlerinin CAG tekrar genişlemesini düzenlemedeki rolünü vurgular, özellikle de babadan bulaşma vakalarında, HD'nin genetik manzarasını daha da karmaşık hale getirir.

Kohortumuz ayrıca çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin HD ilerlemesi üzerindeki daha geniş etkisine ışık tutar. Araştırmalar, entelektüel uyarım, fiziksel egzersiz ve diyet kısıtlamalarının hücrel stres tepkilerini olumlu yönde etkileyebileceğini ve HD semptomlarının başlangıcını potansiyel olarak geciktirebileceğini göstermektedir. Tersine, sigara içme ve aşırı alkol tüketimi gibi zararlı alışkanlıklar, özellikle daha uzun CAG tekrarları olanlarda, hızlandırılmış hastalık ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu, yaşam tarzı müdahalelerinin HD'yi yönetmek için daha geniş bir stratejinin parçası olarak umut verici olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu etkileri doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (47).

Bu çalışma, Huntington hastalığındaki (HD) karmaşık genotip-fenotip korelasyonlarına ilişkin değerli içgörüler sunar, özellikle CAG trinükleotid tekrar genişlemelerine ve bunların klinik semptomların başlangıcı ve ilerlemesiyle ilişkisine odaklanır (Şekil 3-4). Bulgularımız, daha uzun CAG tekrar genişlemeleri ile daha erken hastalık başlangıcı arasındaki yerleşik korelasyonları güçlendirirken, motor işlev bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel bozukluklar gibi klinik belirtilerdeki değişkenliği vurgular.

Önceki araştırmalarla uyumlu olarak, verilerimiz özellikle hastalığın başlangıcının önemli ölçüde daha genç yaşlarda meydana geldiği babadan kalıtmalı vakalarda genetik öngörünün rolünü vurgular. Depresyon, anksiyete ve obsesif-kompulsif davranışlar gibi belirgin psikiyatrik semptomların, semptom öncesi bireylerde bile gözlemlenmesi, HD yönetiminde erken psikiyatrik değerlendirmenin önemini vurgular (16,18,20,60).

Huntington hastalığı anlayışımızı ilerletmede disiplinler arası yaklaşımlar çok önemlidir. Genetik bir bakış açısından, CAG tekrar genişlemelerinin dinamik doğası, hastalığın penetransını ve ilerlemesini etkileyebilecek genetik değiştiriciler ve epigenetik faktörler üzerinde daha fazla araştırma yapılmasını gerektirir. Entelektüel uyarım, yaşam tarzı ve epigenetik etkileşimler gibi çevresel etkiler üzerine yapılan son çalışmalar, genetik mutasyonun ötesine geçen terapötik müdahaleler için potansiyel yollar sunmaktadır. Bu bulgular ayrıca, genetiği klinik ve çevresel faktörlerle bütünleştiren kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarına olan ihtiyacı vurgulamaktadır (47,52,54).

Nörolojik olarak, kohortumuz, hem tanı hem de tedavi için açık çıkarımları olan, kore ve bradikinezi dâhil olmak üzere HD'nin klasik motor semptomlarını ve bilişsel gerilemeyi sergiledi. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nörogörüntülemelemedeki gelişmeler, HD'nin klinik yörüngesinde nörodejenerasyonun rolünü destekleyen karakteristik kaudat atrofisini ortaya koydu. Bu bulgular, moleküler ve klinik nörolojiyi birleştirerek hem erken tanı hem de hastalık takibini bilgilendirebilecek biyobelirteçler için fırsatlar sunmaktadır.

Psikiyatrik olarak, HD ile ilişkili nöropsikiyatrik semptomlar ile birincil psikiyatrik bozukluklar arasındaki örtüşme, nörologlar, psikiyatristler ve

genetik danışmanlar arasında disiplinler arası iş birliğine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Bu iş birliği, HD hastalarına bütünsel bakım sağlamak ve psikiyatrik belirtilerin genel hastalık yükü bağlamında uygun şekilde yönetilmesini sağlamak için önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma HD araştırmalarında genetik, nörolojik, psikiyatrik ve moleküler biyoloji perspektiflerinin entegre edilmesinin değerini vurgulamaktadır. HD'yi anlamak için kapsamlı, disiplinler arası bir yaklaşım, yalnızca hastalık mekanizmaları hakkındaki bilgimizi iletmekle kalmaz, aynı zamanda hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan yeni tedavi stratejilerinin önünü açar. Gelecekteki çalışmalar, hastalığın ilerlemesi için daha doğru öngörücü modeller geliştirmek üzere nörogörüntüleme ve psikiyatrik değerlendirmelerden yararlanırken, potansiyel değiştiricileri belirlemek için genetik araştırmayı genişletmeye odaklanmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nden alınan izinle yürütülmüştür, referans numarası 234072396'dır.

Bilgilendirilmiş Onam: Her hasta, kan örneklemeinden önce çalışma hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istendi.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- SC; Tasarım- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Denetleme- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Kaynaklar- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Malzemeler- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Analiz ve/veya Yorum- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Literatür Taraması- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Yazıyı Yazan- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME; Eleştirel İnceleme- SC, HCM, YD, BA, MHY, ME.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansman elde edilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Hellem MNN, Vinther-Jensen T, Anderberg L, Budtz-Jørgensen E, Hjerkind LE, Larsen VA, et al. Hybrid 2-[18F] FDG PET/MRI in premanifest Huntington's disease gene-expansion carriers: the significance of partial volume correction. *PLoS One*. 2021;16:e0252683. [Crossref]
2. The International Parkinson and Movement Disorder Society. Chorea & Huntington's Disease [Internet]. Available from: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Chorea--Huntingtons-Disease.htm>
3. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and incidence of Huntington's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2022;37:2327–2335. [Crossref]
4. McAllister B, Gusella JF, Landwehrmeyer GB, Lee J-M, MacDonald ME, Orth M, et al. Timing and impact of psychiatric, cognitive, and motor abnormalities in Huntington disease. *Neurology*. 2021;96:e2395–e2406. [Crossref]
5. Goetz CG, McHiey A. The Movement Disorder Society and movement disorders: a modern history. *Mov Disord*. 2011;26:939–946. [Crossref]
6. Yeh H-H. Utility and validation of the histone deacetylase (HDAC) substrate, [18F]FAHA, as a positron emission tomography (PET) imaging biomarker in non-human primates and HD transgenic mice for evaluation of neurodegenerative diseases and HDAC inhibitor treatment [Student thesis: Phd]. Manchester: The University of Manchester; 2013.
7. Kirkwood SC, Su JL, Conneally P, Foroud T. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol*. 2001;58:273–278. [Crossref]
8. Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90:241–246. [Crossref]
9. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:310–314. [Crossref]
10. Negi RS, Manchanda KL, Sanga S. Imaging of Huntington's disease. *Med J Armed Forces India*. 2014;70:386–388. [Crossref]
11. Dormont D, Seidenwurm DJ. Dementia and movement disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:204–206.
12. Paulsen JS, et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1715–1721.
13. Gaillard F. Frontal horn, intercaudate, and inner table ratios (diagram). Case study, *Radiopaedia.org* (Accessed on 19 Aug 2025) [Crossref]

14. Gaillard F, Elfeky M, Saber M, et al. Intercaudate distance to inner table width ratio. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 20 Aug 2025) [\[Crossref\]](#)
15. Macerollo A, Perry R, Stamelou M, Batla A, Mazumder AA, Adams ME, et al. Susceptibility-weighted imaging changes suggesting brain iron accumulation in Huntington's disease: an epiphenomenon which causes diagnostic difficulty. *Eur J Neurol*. 2014;21:e16–e17. [\[Crossref\]](#)
16. Jurcau A. Molecular pathophysiological mechanisms in Huntington's disease. *Biomedicines*. 2022;10:1432. [\[Crossref\]](#)
17. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*. 1993;4:398–403. [\[Crossref\]](#)
18. Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, Sherr M, Codori AM, Franz ML, et al. Anticipation and instability of IT-15(CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet*. 1995;57:593–602.
19. Pearson CE. Slipping while sleeping? Trinucleotide repeat expansions in germ cells. *Trends Mol Med*. 2003;9:490–495. [\[Crossref\]](#)
20. Rubinsztein DC, Barton DE, Davison BC, Ferguson-Smith MA. Analysis of the huntingtin gene reveals a trinucleotide-length polymorphism in the region of the gene that contains two CCG-rich stretches and a correlation between decreased age of onset of Huntington's disease and CAG repeat number. *Hum Mol Genet*. 1993;2:1713–1715. [\[Crossref\]](#)
21. Reddy KS, Zadeegan SA, Patino J, Ramirez F, McCarthy A, Rocha NP, et al. Patient-reported value of a standardized welcome letter for Huntington disease clinic. *Teaching in Clinics*. 2023;2:5. [\[Crossref\]](#)
22. Stout JC, Glikmann-Johnston Y, Andrews SC. Cognitive assessment strategies in Huntington's disease research. *J Neurosci Methods*. 2016;265:19–24. [\[Crossref\]](#)
23. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57:369–384. [\[Crossref\]](#)
24. Bates GP. History of genetic disease: The molecular genetics of Huntington disease – a history. *Nat Rev Genet*. 2005;6:766–773. [\[Crossref\]](#)
25. Caletti E, Botturi A, Zugno E, Prunas C, Cigliobianco M, Paoli RA. Neuropsychiatric burden in Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(Suppl 1):A54. [\[Crossref\]](#)
26. Papp KV, Snyder PJ, Mills JA, Duff K, Westervelt HJ, Long JD, et al. Measuring executive dysfunction longitudinally and in relation to genetic burden, brain volumetrics, and depression in prodromal Huntington disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013;28:156–168. [\[Crossref\]](#)
27. Princz A, Tavernarakis N. SUMOylation in neurodegenerative diseases. *Gerontology*. 2020;66:122–130. [\[Crossref\]](#)
28. Fields E, Vaughan E, Tripu D, Lim I, Shrout K, Conway J, et al. Gene targeting techniques for Huntington's disease. *Ageing Res Rev*. 2021;70:101385. [\[Crossref\]](#)
29. Testa CM, Jankovic J. Huntington disease: a quarter-century of progress since the gene discovery. *J Neurol Sci*. 2019;396:52–68. [\[Crossref\]](#)
30. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25:24–34. [\[Crossref\]](#)
31. Rangel-Barajas C, Rebec GV. Overview of Huntington's disease models: neuropathological, molecular, and behavioral differences. *Curr Protoc Neurosci*. 2018;83:e47. [\[Crossref\]](#)
32. Wang Y, Lv M-N, Zhao W-J. Research on ferroptosis as a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2023;91:102035. [\[Crossref\]](#)
33. Chiki A, Ricci J, Hegde R, Abriata LA, Reif A, Boudeffa D, et al. Site-specific phosphorylation of huntingtin exon 1 recombinant proteins enabled by the discovery of novel kinases. *Chembiochem*. 2021;22:217–231. [\[Crossref\]](#)
34. Reif A, Chiki A, Ricci J, Lashuel HA. Generation of native, untagged huntingtin exon1 monomer and fibrils using a SUMO fusion strategy. *J Vis Exp*. 2018:57506. [\[Crossref\]](#)
35. Chen X, Zhang Y, Wang Q, Qin Y, Yang X, Xing Z, et al. The function of SUMOylation and its crucial roles in the development of neurological diseases. *FASEB J*. 2021;35:e21510. [\[Crossref\]](#)
36. Ramirez-Jarquín UN, Sharma M, Zhou W, Shahani N, Subramaniam S. Deletion of SUMO1 attenuates behavioral and anatomical deficits by regulating autophagic activities in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119:e2107187119. [\[Crossref\]](#)
37. O'Rourke JG, Gareau JR, Ochaba J, Song W, Raskó T, Reverter D, et al. SUMO-2 and PIAS1 modulate insoluble mutant huntingtin protein accumulation. *Cell Rep*. 2013;4:362–375. [\[Crossref\]](#)
38. Steffan JS, Agrawal N, Pallos J, Rockabrand E, Trotman LC, Slepko N, et al. SUMO modification of huntingtin and Huntington's disease pathology. *Science*. 2004;304:100–104.
39. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72(6):971–983. [\[Crossref\]](#)
40. Brandt J, Bylisma FW, Gross R, Stine OC, Ranen N, Ross CA. Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology*. 1996;46:527–531. [\[Crossref\]](#)
41. Ghosh R, Tabrizi SJ. Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:255–278. [\[Crossref\]](#)
42. Maat-Kievit JA, Losekoot M, Roos RA. [From gene to disease; HD gene and Huntington disease]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;145:2120–2123.
43. Gryshchenko NV, Kucherenko AM, Patscun EI, Livshits LA. The study of the association between genotype and phenotypic manifestations of the Huntington's chorea pathogenesis. *Cytol Genet*. 2009;43:183–187. [Erratum: The correct name of the first author should read Hryshchenko. [\[Crossref\]](#) [\[Crossref\]](#)
44. Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS; and the PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:397–408. [\[Crossref\]](#)
45. Andres AM, Lao O, Soldevila M, Calafell F, Bertranpetit J. Dynamics of CAG repeat loci revealed by the analysis of their variability. *Hum Mutat*. 2003;21:61–70. [\[Crossref\]](#)
46. Donaldson J, Powell S, Rickards N, Holmans P, Jones L. What is the pathogenic CAG expansion length in Huntington's disease? *J Huntingtons Dis*. 2021;10:175–202. [\[Crossref\]](#)
47. Symonds AL, Macerollo A, Foy K, Alusi SH, Davies R. Genetic and environmental contributors to neurodegeneration: an exploration of the effects of alcohol on clinical features of Huntington's disease using the Enroll-HD global platform. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5113. [\[Crossref\]](#)
48. Andhale R, Shrivastava D. Huntington's disease: a clinical review. *Cureus*. 2022;14:e28484. [\[Crossref\]](#)
49. Bean L, Bayrak-Toydemir P. American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. *Genet Med*. 2014;16:e2. [\[Crossref\]](#)
50. Liu ZJ, Sun Y-M, Ni W, Dong Y, Shi S-S, Wu Z-Y. Clinical features of Chinese patients with Huntington's disease carrying CAG repeats beyond 60 within HTT gene. *Clin Genet*. 2014;85:189–193. [\[Crossref\]](#)
51. Panegyres PK, Shu C-C, Chen H-Y, Paulsen JS. Factors influencing the clinical expression of intermediate CAG repeat length mutations of the Huntington's disease gene. *J Neurol*. 2015;262:277–284. [\[Crossref\]](#)
52. Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:278–294. [\[Crossref\]](#)
53. Surmeier DJ. Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2007;6:933–938. [\[Crossref\]](#)
54. Spiess TL, Hannan AJ. Nature, nurture and neurology: gene-environment interactions in neurodegenerative disease. FEBS Anniversary Prize Lecture delivered on 27 June 2004 at the 29th FEBS Congress in Warsaw. *FEBS J*. 2005;272:2347–2361. [\[Crossref\]](#)
55. Thion MS, du Montcel ST, Golmard J-L, Vacher S, Barjhoux L, Sornin V, et al. CAG repeat size in huntingtin alleles is associated with cancer prognosis. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:1310–1315. [\[Crossref\]](#)
56. Gardiner SL, van Belzen MJ, Boogaard MW, van Roon-Mom WMC, Rozing MP, van Hemert AM, et al. Huntington gene repeat size variations affect risk of lifetime depression. *Transl Psychiatry*. 2017;7:1277.
57. Sun Y-M, Zhang Y-B, Wu Z-Y. Huntington's disease: relationship between phenotype and genotype. *Mol Neurobiol*. 2017;54:342–348. [\[Crossref\]](#)
58. Lee JK, Conrad A, Epping E, Mathews K, Magnotta V, Dawson JD, et al. Effect of trinucleotide repeats in the Huntington's gene on intelligence. *EBioMedicine*. 2018;31:47–53. [\[Crossref\]](#)
59. Migliore S, Jankovic J, Squitieri F. Genetic counseling in Huntington's disease: potential new challenges on horizon? *Front Neurol*. 2019;10:453. [\[Crossref\]](#)
60. Cheng H-R, Li X-Y, Yu H-L, Xu M, Zhang Y-B, Gan S-R, et al. Correlation between CCG polymorphisms and CAG repeats during germline transmission in Chinese patients with Huntington's disease. *Neurosci Bull*. 2020;36:811–814. [\[Crossref\]](#)
61. Reguera Acuna A, San Martín ES, Fernández CG, Menéndez SF, Estrada MB, Díaz MA, et al. A series of cases with Huntington-like phenotype and intermediate repeats in HTT. *J Neurol Sci*. 2021;425:117452. [\[Crossref\]](#)
62. Bocoum A, Coulibaly T, Ouologuem M, Cissé L, Diallo SH, Maiga BB, et al. Clinical and genetic aspects of Huntington's disease in the Malian population. *J Huntingtons Dis*. 2022;11:195–201. [\[Crossref\]](#)