

Historie Huntingtonovy nemoci

Paracelsus, 16.století

chorea – nekoordinované pohyby končetin a trupu připomínající taneční projev

Chorea naturalis – nemoc nervstva?

Chorea Sancti Viti - bizarní hybné a psychické projevy osob při středověkých náboženských obřadech (tzv. taneční mánie).

projevy intoxikace námelovými alkaloidy
z potravin z obilí ?

trans ?

Historie procesů s čarodějnicemi, posedlými d'áblem

„Dne 12. června 1806, v East Hampton, na konci Long Islandu, se kapitán David Hedges probudil a zjistil, že se jeho žena ztratila. Pátrání po polích s obilím až k pobřeží ji nenašlo a existují všechny důvody se domnívat, že se utopila. „Tento mimořádný krok je přičítán jejímu extrémnímu strachu z tzv. tance svatého Víta, kterým začala být postižena a kterou trpěla její matka. Zdá se, že již nějakou dobu uvažovala o svém melancholickém konci.“

– The Suffolk Gazette, 30. června 1806

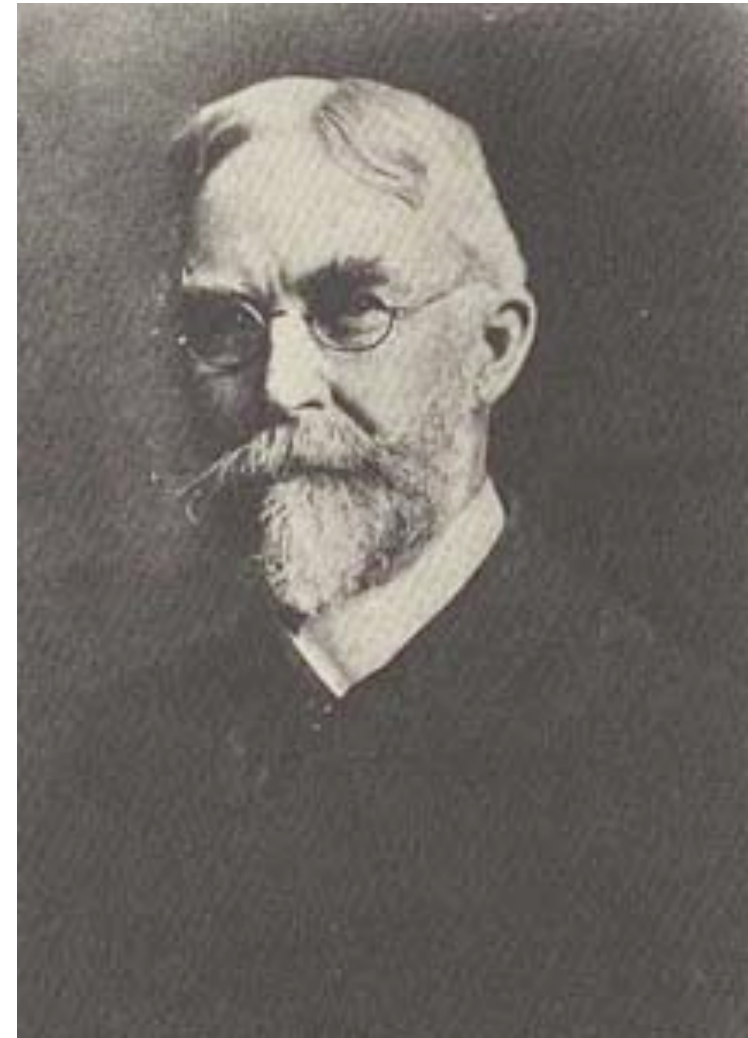
1872 James Huntington:

On chorea (Medical and Surgical Reporter)

East Hampton, Long Island - 78 let rodinné lékařské praxe (dědeček, otec) - popisy pacientů, jejich rodin a předků

3 společní předkové z počátku 17.století z rodin emigrantů z Východní Anglie, zřejmě z městečka Bures v Suffolku, kteří se usadili v USA v Nové Anglii.

Tyto rodiny jsou zřejmě prvním, původním zdrojem pro šíření nemoci v USA.



THE
MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.

No. 789.]

PHILADELPHIA, APRIL 13, 1872.

[Vol. XXVI.—No. 15.]

ORIGINAL DEPARTMENT.

Communications.

ON CHOREA.

BY GEORGE HUNTINGTON, M. D.,
Of Pomeroy, Ohio.

Essay read before the Meigs and Mason Academy of Medicine at Middleport, Ohio, February 15, 1872

Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to the disease on account of the *dancing* propensities of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease, as it is commonly seen, is by no means a dangerous or serious affection, however distressing it may be to the one suffering from it, or to his friends. Its most marked and characteristic feature is a clonic spasmodic affecting

The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.

If the patient attempt to protrude the tongue it is accomplished with a great deal of difficulty and uncertainty. The hands are kept rolling—first the palms upward, and then the backs. The shoulders are shrugged, and the feet and legs kept in perpetual motion; the toes are turned in, and then everted; one foot is thrown across the other, and then suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable attitude and expression is assumed, and so varied and irregular are the motions gone through with, that a complete description of them would be impossible. Sometimes the

První moderní popisy

- 1832 John Elliotson – význam dědičnosti u dospělých osob s choreou
- 1842 Charles Oscar Waters– dospělé osoby s choreou v oblasti New Yorku (Practise of Medicine)
- 1860 Johan Christian Lund - dospělé osoby s choreou v oblasti Saetersdal (Norges Off. Statist)
- 1863 Irving Lyon dospělé osoby s choreou v Connecticutu (American Medical Times)

Od eugeniky k vědeckému rasismu

Charles Benedict Davenport: ředitel Cold Spring Harbor Biological Laboratory

Heredity in Relation to Eugenics 1911

Commission on Bastardization and Miscegenation 1927

Povinná sterilizace a zákaz imigrace do USA

1933 byly sterilizace upraveny zákonem v 28 amerických státech

Evropské sterilizační zákony:

Dánsko (1929)

Švédsko a Norsko (1934)

Finsko (1935)

Hitler, 1933

- Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses z 14. července 1933
 - vrozená slabomyslnost, schizofrenie, manio-depresivní psychóza, dědičná padoucnice, **dědičná posunčina**, dědičná slepota a hluchota či těžké tělesné deformace (lomivost kostí, prvotní trpasličí růst, vybočená noha či vrozené vymknutí kyčlí), těžký alkoholismus
- V Německu za nacistů sterilizováno cca 400 000 osob
- Plynové komory používány pro psychiatrické pacienty ještě před „nižší rasou“

1967 zemřel Woody Guthrie

jeho žena Marjorie založila Committee to Combat Huntington's Disease

(nyní Huntington's Disease Society of America)



1974 Milton Wexler založil Foundation for
Research in Hereditary Disease
(nyní Hereditary Disease Foundation)

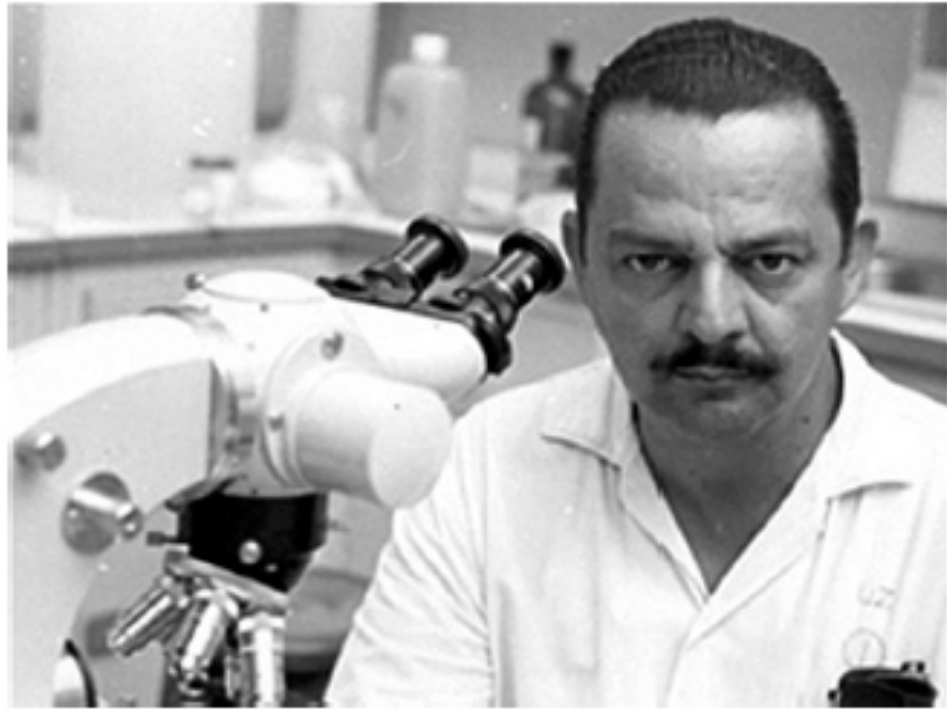
Nancy Wexler, Alice Wexler

Příběh jezera Maracaibo, Venezuela

1955: praktický lékař Americo Negrette

- ohnisko nemoci v izolovaném společenství při jezeru Maracaibo, kde žije cca 10 tisíc osob s více než 100 nemocnými HN

- [Negrette, 1963](#)



(Extracted from Google Images: vitae.ucv.ve)

Fig 1. Professor Américo Negrette (1924-2003).







- **Počátek 18. století:**
- Maria Concepcion Soto a jejích 10 dětí
- Její otec byl španělský námořník.

- Červenec 1979: Nancy Wexler a Thomas Chase – cesta k Maracaibo jezeru
- Vznik The Venezuelan Collaborative Huntington's Disease Society
 - Nancy Wexler – exekutivní ředitelka, sídlo Společnosti the National Institute of Health
- 20 let práce
- Přes 4,000 krevních vzorků
- identifikace 18,000 nemocných osob v rodokmenech



Nancy Wexler



Nancy Wexler

photo by Peter Ginter

Mutace

- **1983:** krátké raménko 4 chromozomu – genetický marker nemoci
- [Gusella *et al.*, 1983](#)

- **1993: mutace** 4p16.3, nestabilní C-A-G triplet
- Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993

A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes

The Huntington's Disease Collaborative Research Group*

Summary

The Huntington's disease (HD) gene has been mapped in 4p16.3 but has eluded identification. We have used haplotype analysis of linkage disequilibrium to spotlight a small segment of 4p16.3 as the likely location of the defect. A new gene, IT15, isolated using cloned trapped exons from the target area contains a polymorphic trinucleotide repeat that is expanded and unstable on HD chromosomes. A (CAG)_n repeat longer than the normal range was observed on HD chromosomes from all 75 disease families examined, comprising a variety of ethnic backgrounds and 4p16.3 haplotypes. The (CAG)_n repeat appears to be located within the coding sequence of a predicted ~348 kd

Introduction

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by motor disturbance, cognitive loss, and psychiatric manifestations (Martin and Gusella, 1986). It is inherited in an autosomal dominant fashion and affects ~1 in 10,000 individuals in most populations of European origin (Harper et al., 1991). The hallmark of HD is a distinctive choreic movement disorder that typically has a subtle, insidious onset in the fourth to fifth decade of life and gradually worsens over a course of 10 to 20 years until death. Occasionally, HD is expressed in juveniles, typically manifesting with more severe symptoms including rigidity and a more rapid course. Juvenile onset of HD is associated with a preponderance of paternal transmission of the disease allele. The neuropathology of HD also displays a distinctive pattern, with selective loss of neurons that is most severe in the caudate and putamen. The biochemical basis for neuronal death

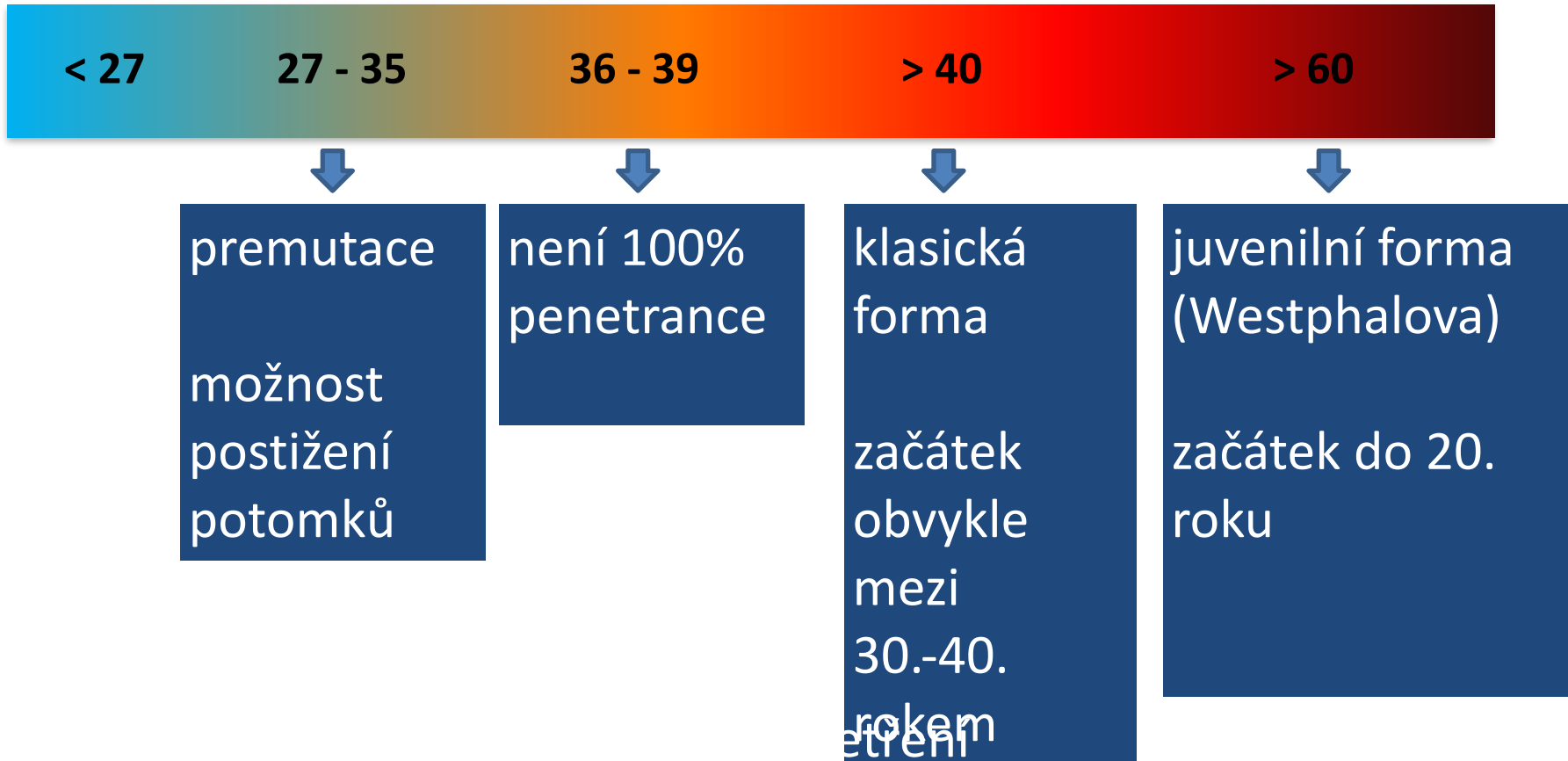


The Woman Who Walked into the Sea

**Huntington's
and the
Making of a
Genetic
Disease**

Alice Wexler

Huntingtonova nemoc



Konfirmační test: genetický test potvrzující diagnózu nemocného člověka

Prediktivní test: genetický test zjišťující přítomnost mutace u člověka v riziku nemoci

Prenatální test: genetický test zjišťující přítomnost mutace u embrya (amniocentéza, biopsie choriových klků)

Mezinárodní doporučení:

- 1994 International Huntington Association (IHA) and Working Group on Huntington disease of the World Federation of Neurology 1994
- 2012 EHDN

1998 Preimplantační genetická diagnostika

Sermon K, Goossens V, Seneca S *et al.* Preimplantation diagnosis for Huntington's disease (HD): clinical application and analysis of the HD expansion in affected embryos. *Prenat. Diagn* 1998; **18**: 1427-1436

Zvířecí modely

Transgenní model

- N-terminal, 1996 Mangiarini R6/2 myš
- Full length 1999 Hodgson YAC 128 myš

Knock-in model

- 1999 Wheeler myš

[Yamamoto *et al.*, 2000](#)

Vyšší savci

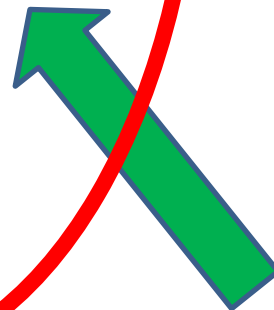
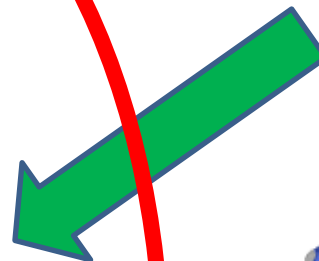
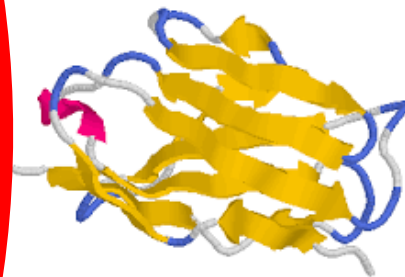
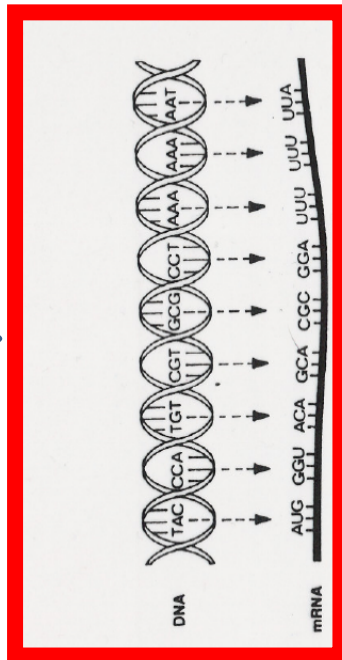
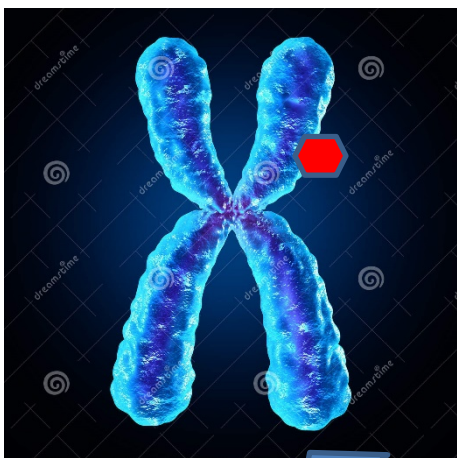
- | | |
|-----------------------|--------------|
| 2007 J. Morton | ovce |
| 2008 A. Chan | makak |
| 2013 J. Motlík | prase |

DNA

RNA

protein

**AAV + sekvens
siRNA**



CRISPR

ASO

**UPS
chaperony**

...

