

# Genetické faktory ovlivňující věk nástupu Huntingtonovy nemoci a markery jeho predikce

**Petr Roudenský, MSc.**

The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie

Huntingtonova nemoc je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s progresivním postižením motoriky, kognice a poruch chování. Choroba vzniká na podkladě mutace genu HTT, kde dochází k abnormální expanzi repetitivních tripletů CAG. Přestože obvyklý věk klinického počátku nemoci je okolo 40 let, jeho rozsah sahá od dětství až do osmého decenia. Hlavním faktorem ovlivňujícím tuto variabilitu je počet repetitivních expandované alely, na kterém je věk nástupu nemoci – především v rozmezí mezi 55 a 80 repetitivními – inverzně závislý, významnou roli však hrají i genetické modifikátory identifikované zejména v celogenomových asociačních studiích. Nástup klinické manifestace nemoci lze do jisté míry predikovat na základě kvantifikovatelných neuropatologických změn, z nichž některé ji mohou předcházet až o více než dvě dekády. Kromě implikací pro pacienta je predikce této hodnoty významná pro výzkum a vývoj terapie nemoci.

**Klíčová slova:** Huntingtonova nemoc, CAG triplet, věk klinického nástupu nemoci, genetické modifikátory.

## Genetic factors influencing age of onset of Huntington's disease and markers of its prediction

Huntington's disease is an autosomal dominant neurodegenerative disorder with progressive motor, cognitive and behavioural impairment. The disease is caused by a mutation in the HTT gene, which results in an abnormal expansion of CAG repeats. Although the usual age of clinical onset of the disease is around 40 years, its range extends from childhood to the eighth decade. The main factor influencing this variability is the number of repeats of the expanded allele, on which the age of onset of the disease is inversely dependent, especially between 55 and 80 repeats, but genetic modifiers identified mainly in genome-wide association studies also play an important role. The onset of the clinical manifestation of the disease can be predicted to some extent by quantifiable neuropathological changes, some of which may precede it by up to more than two decades. In addition to the implications for the patient, prediction of this value is important for research and development of new treatments.

**Key words:** Huntington's disease, CAG triplet, age of onset, genetic modifiers.

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s progresivním průběhem a infaustní prognózou; kauzální léčba není známa. Symptomy HN jsou neuropsychiatrického rázu a zahrnují motorické postižení, progredující kognitivní deficit a psychiatrické projevy se změnami chování a poruchami osobnosti.

Prevalence onemocnění je udávána na přibližně 5–10/100 000 obyvatel ve většině evropských zemí, Austrálii, Severní a Jižní Americe, avšak výskyt v Africe a Asii je výraz-

ně nižší, kdy odhadovaná prevalence v Číně a Japonsku činí 0,5/100 000 (Reiner et al., 2011).

Choroba vzniká na podkladě mutace genu *HTT* na krátkém raménku 4. chromozomu, kde dochází k expanzi repetitivních tripletů CAG a následně ke tvorbě prodloužených polyglutaminových řetězců proteinu huntingtinu. Takto strukturálně pozměněný huntingtin nabývá toxické funkce a zároveň se snáze shlukuje – formuje cytoplazmatické a intranukleární agregáty a inkluze, jejichž přesný

vztah k patologii nemoci dosud není uspokojivě objasněn, přičemž existují důkazy o jejich toxickém, ale i protektivním účinku (Li et al., 2016), kdy samotná formace větších agregátů může být ochranným mechanismem neuronu ve snaze izolovat toxické proteiny (Todd et Lim, 2013).

V souvislosti s počty repetitivních CAG tripletů a vznikem nemoci lze rozlišit několik pásem jejich hodnot. Prvním z nich jsou normální alely s počtem tripletů nižším než 27 a průměrnou hodnotou mezi 17 a 20 (Reiner et al., 2011).



Petr Roudenský, MSc. (student)  
The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie  
proudensky1@sheffield.ac.uk

Cit. zkr. *Neurol. praxi.* 2023;24(2):127-131

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2022

Článek přijat k publikaci: 17. 10. 2022

**Tab. 1.** Přehled pásem hodnot CAG tripletů ve vztahu k riziku rozvoje nemoci a jejího nástupu

Počet CAG tripletů	Riziko rozvoje HN u nositele	Poznámka
< 27	Bez rizika	Průměrný počet CAG tripletů u zdravých jedinců je 17–20
27–35	Bez rizika	Možný výskyt behaviorálních poruch; alely s vyšším počtem repetice jsou nestabilní – riziko expanze u potomstva (viz níže)
36–39	K rozvoji může dojít – redukováná penetrance	Nižší počty repeticí jsou spojeny spíše s pozdějším nástupem
> 39	K rozvoji dojde s jistotou	Obvyklý počet repeticí je mezi 43 a 46; široká variabilita věku rozvoje nemoci
> 60	K rozvoji dojde s jistotou	Časný nástup – juvenilní forma
> 80	K rozvoji dojde s jistotou	Nástup v dětství

Druhé pásmo představují alely s 27 až 35 tripletů, u kterých může důsledkem nestability při přenosu dojít k další expanzi, jak bude diskutováno níže. Přestože u jedinců s počty v tomto pásmu nedochází k rozvoji HN, byly u nich pozorovány významné behaviorální poruchy bez poruch kognice či motoriky (Killoran et al., 2013). Alely s 36 až 39 CAG tripletů vykazují redukovanou penetranci; u jejich nositelů tak může k rozvoji onemocnění dojít. Kritickou hodnotou, která s jistotou předurčuje jedince k rozvoji HN, je počet 40 tripletů.

Neuropatologické změny u HN představují iniciálně progresivní ztrátu projekčních neuronů ve striatu, v rané fázi nemoci více patrnou kaudálně než rostrálně, následně postihující globus pallidus, hipokampus, amygdalu, thalamus, subtalamičké jádro, substantia nigra, cerebellum i cerebrální kortex, přičemž celková atrofie mozku u pokročilé choroby vede k úbytku asi čtvrtiny jeho hmotnosti (Reiner et al., 2011).

Průměrný věk klinického počátku onemocnění je ve středním věku, okolo 40 let, s rozsahem od dětství až do 8. dekády života (Kwa et al., 2020). Značná variabilita je ovšem přítomna i u jedinců s identickými počty repetice, což u monogenetického onemocnění, jakým HN je, vedlo k aktivnímu výzkumu a pátrání po dalších genetických faktorech, jejichž efekt je posuzován vzhledem k predikovanému věku klinického počátku onemocnění. Predikce této hodnoty je tak kromě implikací pro pacienta a jeho rodinu významná ve výzkumu a vývoji terapie nemoci, zejména pak v případě určení vhodného časového rámce pro budoucí preventivní léčebné zásahy u nositelů muta-

ce. Identifikované genetické modifikátory pak přispívají nejen k objasnění patogeneze nemoci, ale mohou být samy předmětem budoucí terapie modifikující přirozený průběh choroby.

### Prodromální fáze nemoci

Za klinický počátek onemocnění je typicky považován nástup charakteristických poruch hybnosti, ovšem mírné symptomy motorického i kognitivního postižení, stejně jako lehce vyjádřené poruchy chování, lze u pacientů pozorovat mnoho let předtím (Killoran et al., 2013). Jako nejčastější psychiatrické symptomy předcházející rozvoj choroby jsou udávány deprese, iritabilita, apatie a agresivita, řidčeji pak obsedantně-kompulzivní chování a vcelku vzácně i psychotické projevy (Achenbach et Saft, 2021).

Kognitivní poruchy v tomto období jsou typicky spojeny se zpomalením psychomotorického tempa a zhoršením exekutivních funkcí – plánováním, udržením pozornosti a mentální flexibility (Bakels et al., 2021). Až 15 let před predikovaným nástupem nemoci (PNN) lze pozorovat snížení schopnosti rozpoznat výrazy ve tváři spojené s některými emocemi (Labuschagne et al., 2012), ale také zhoršené rozpoznávání samotných tváří od vizuálně podobných objektů (Martínez-Horta et al., 2020).

Dlouho před počátkem onemocnění dochází dle řady studií také ke kvantifikovatelným neuropatologickým změnám, kdy jedním z posledních zjištění je zvýšení lehkých řetězců neurofilament v mozkomíšním moku, a to již asi 24 let před PNN (Scahill et al., 2020) za současné absence motorického nebo kogni-

tivního deficitu, což může představovat citlivý biomarker pro budoucí studie léků modifikujících přirozený průběh choroby.

Striatum a bílá hmota (především frontálně) vykazuje již 15 let před PNN nižší objem oproti zdravým jedincům (Aylward et al., 2010), přičemž významnou atrofii nucleu caudati pozorujeme přibližně 10 let před PNN, zatímco putamen a globus pallidus jsou obdobnou měrou postiženy teprve asi tři roky před PNN, a lze je tedy považovat za lepší ukazatel blížící se manifestace nemoci při zobrazení magnetickou rezonancí (Reiner et al., 2011). Až 10 let před PNN je také dobře patrná atrofie hypothalamu a rozsáhlejší úbytek šedé hmoty spolu s celkovým snížením objemu hmoty mozkové (Tabrizi et al., 2009).

Rozsah a míra atrofie se zdá že souvisí s počtem CAG repeticí, kdy u vyšších hodnot dochází k rychlejšímu úbytku hmoty striata (Aylward et al., 2011). U časně fáze HN bylo pozorováno zrychlení celkové cerebrální atrofie až trojnásobně proti kontrolním subjektům, přičemž zvýšení počtu CAG repeticí o jednu bylo spojeno s růstem míry atrofie o 0,12 % ročně (Henley et al., 2009).

V současnosti jsou již popsány modely pro predikci věku klinického počátku onemocnění využívající data ze strukturální MR, jejichž přesnost je dle autorů vyšší než u standardně používaných metod (Wijeratne et al., 2021).

### Genetické faktory ovlivňující věk počátku Huntingtonovy choroby

#### Počet repeticí CAG tripletu

Počet CAG tripletů ve zmutovaném genu *HTT* je nejvýznamnějším a dobře známým faktorem ovlivňujícím věk klinického počátku onemocnění, vysvětlující jeho variabilitu asi ze 60 % (Lee et al., 2019). Důležitým a relativně recentním zjištěním je skutečnost, že klíčová není délka kódovaného polyglutaminu, ale délka CAG repetice v aberantním genu nepřerušena kodonem CAA, který také kóduje glutamin (Lee et al., 2019). Ačkoli tedy samotná délka polyglutaminového řetězce v huntingtinu neurčuje věk nástupu choroby, tato skutečnost neobjasňuje samotný mechanismus toxického působení. Pro tuto roli zůstává polyglutamin stále hlavním kandidá-

INZERCE

tem, vstupujícím do hry poté, kdy je nástup nemoci určen délkou nepřerušené CAG repetice (Lee et al., 2019).

S rostoucím počtem tripletů klesá věk propuknutí nemoci, tento inverzní vztah se však projevuje spíše u vyšších počtů repetic (nad 55) a od hodnoty 80 se již zdá, že znovu slábne (Schultz et al., 2020). Nejčastěji se vyskytující počet repetic se pohybuje mezi 43–46 (Langbehn et al., 2009), kde pro vysoký rozptyl věku nástupu onemocnění nemá uvedený vztah příliš silnou prediktivní hodnotu. Na obecnější úrovni lze pro odhadnutí pravděpodobnosti klinického počátku nemoci v závislosti na věku a počtu CAG repetic využít existující modely odvozené z analýzy větších souborů pacientů, z nichž patrně nejznámější – omezený na počet 36 až 56 repetic – byl publikován již v roce 2004 (Langbehn et al., 2004)

Obecně tak platí, že vysoké počty repetic jsou spojeny s časnějším nástupem onemocnění (viz níže), u nižších počtů se onemocnění rozvíjí spíše později, kdy jedinci s méně než 42 repeticemi mohou zůstávat presymptomaticti až do 8. dekády života (Langbehn et al., 2004). Tato variabilita u nižších počtů repetic může značit výraznější vliv genetických modifikátorů, jejichž účinek je v přítomnosti silně expandovaných CAG tripletů potlačen.

Dojde-li k rozvoji choroby po 60. roku pacienta, označuje se její počátek jako pozdní, což představuje asi 5 % nemocných (James et al., 1994). Přestože autoři v této studii pozorovali počet CAG repetic v úzkém rozmezí hodnot 36–38, dle řady novějších prací s větším vzorkem pacientů je typický počet 44 a méně (Chaganti et al., 2017).

## Mezigenerační přenos a pohlaví rodiče

Alely s 27–35 repeticemi nevedou u svých nositelů k rozvoji nemoci, s rostoucím počtem tripletů však roste jejich nestabilita při přenosu, přičemž asi ve 30 % případů dochází u potomků ke zvýšení nebo snížení (kontrakci) počtu repetic (Semaka et al., 2009). V uvedené studii autoři pozorovali expanzi v 69 %, kontrakci pak ve 31 % případů. Pravděpodobnost zvýšení počtu repetic při mezigeneračním přenosu je vyšší u alel s více než 30 tripletů a nejvyšší u počtu 34–35 (Semaka et al., 2013),

přičemž tímto způsobem může dojít ke zvýšení nad hraniční hodnotu 39, a tím vzniku nové mutace způsobující rozvoj onemocnění. Podle některých studií tímto mechanismem vzniká nejméně 10 % nových mutací (Semaka et al., 2009).

Zásadním faktorem je zde pohlaví rodiče, neboť k expanzi tripletů – obzvláště pokud je významný – dochází ve většině případů při paternálním přenosu, a to zřejmě důsledkem zvýšení počtu repetic během spermatogeneze (Wheeler et al., 2007). Důsledkem toho mají jedinci po paternálním přenosu častěji vysoké počty repetic, a tedy větší pravděpodobnost dřívějšího rozvoje onemocnění. Asi u 50 % pacientů s více než 60 repeticemi se nemoc rozvine před 20. rokem života (juvenilní forma, 4–10 % případů), počet repetic přesahující 80 je pak spojen s nástupem v dětství (Bakels et al., 2021).

U maternálního přenosu byla pozorována mírná tendence ke kontrakci počtu expandovaných tripletů v závislosti na jejich počtu v normální alele (Aziz et al., 2011) a také souvislost s pohlavím potomka: u potomků mužského pohlaví dochází spíše k expanzi, u ženského naopak častěji ke kontrakci (Wheeler et al., 2007).

## Variace počtu CAG repetic v genech spojených s jinými polyglutaminovými poruchami

Zajímavým poznatkem implikujícím interakci genů různých polyglutaminových poruch (PP) je zjištění, že normální alely genu *HTT* s vyšším počtem repetic působí protektivně (oddálení nástupu příznaků) u nemocných se spinocerebelární ataxií typu 3 (Tezenas et al., 2014). Na základě uvedeného byl obdobně zkoumán vliv počtu CAG repetic ostatních PP genů na věk nástupu Huntingtonovy choroby. Ve vztahu k hodnotě mediánu CAG repetic daného genu byl efekt zjištěn u tří z nich. V případě delší alely *ATXN3* (jejíž mutace způsobuje spinocerebelární ataxii typu 3) byl počet CAG repetic vyšší než medián spojen se zvýšením věku nástupu choroby. Podobný efekt byl zaznamenán u genu *CACNA1A* (jehož mutace je příčinou spinocerebelární atrofie typu 6), ovšem pouze v kombinaci s počtem

CAG repetic v expandované alele *HTT* nižším než medián. Počet CAG repetic vyšší než medián v delší alele genu *AR* (mutace způsobuje bulbospinální svalovou atrofii) vykazoval odlišné efekty v závislosti na tom, zda byl současně počet repetic v expandované alele *HTT* nižší anebo vyšší než medián. V prvním případě docházelo k rozvoji choroby spíše později, ve druhém naopak dříve (Stuitje et al., 2017). Uvedená studie byla experimentální a její zjištění je nutno validovat na větším vzorku pacientů.

## Genetické modifikátory identifikované celogenomovou asociační studií

V poslední dekádě bylo prostřednictvím celogenomových asociačních studií objeveno několik lokusů genetických variací, které u pacientů s HN modifikují věk klinického počátku onemocnění. První z nich byly zjištěny na chromozomech 8 a 15. V případě variace na chromozomu 8 je nástup onemocnění uspíšen asi o 1,6 let, u variací chromozomu 15 pak byly pozorovány dva nezávislé účinky, a to uspíšení nástupu o 6,1 let anebo jeho oddálení o 1,4 roku (Lee et al., 2015). Za kandidátní geny pro lokus chromozomu 8 označují autoři ve zmíněné studii *RRM2B* a *UBR5*, u lokusu chromozomu 15 pak *FAN1* a *MTMR10*.

Následně byly významné asociační signály odhaleny v lokusech na následujících chromozomech, s kandidátními geny uvedenými v závorce: chromozom 3 (*MLH1*), 2 (*PMS1*), 5 (*MSH3/DHFR*), 7 (*PMS2*), a 19 (*LIG1*), přičemž všechny zmíněné kandidátní geny jsou zapojeny do mechanismů oprav DNA (Lee et al., 2019).

Tato významná asociace mezi věkem nástupu onemocnění, jeho progresí a procesy oprav DNA naznačuje, že mechanismus údržby CAG tripletů v genu *HTT* může být zásadním modifikátorem choroby (Lahue, 2020), pravděpodobně prostřednictvím somatické nestability a následné expanze (Lee et al., 2019). Somatická nestabilita (mozaicismus) je přítomna u všech polyglutaminových poruch a charakterizuje situaci, kdy různé buňky obsahují v daném genu rozdílné počty CAG tripletů (Roth, 2010). Tento jev u HN způsobuje, že za živo-

ta jedince dochází – především v mozku – k další expanzi CAG tripletů, kdy počty ve striatu mohou dosáhnout i hodnot kolem 1 000 repetací (Lahue, 2020).

Genetické modifikátory pochopitelně představují potenciálně slibnou terapeutickou strategii – u těch z nich, jejichž snížená aktivita oddaluje rozvoj onemocnění (nebo

naopak jejichž zvýšená exprese vede k jeho časnějšímu nástupu), by cíl představovalo snížení úrovně či funkce daných proteinů pro zesílení požadovaného efektu.

Nutno zmínit, že vzhledem k nízkému výskytu HN je síla celogenomových asocičních studií omezena velikostí vzorku – v budoucnu tak lze očekávat objevení řady

dalších modifikátorů, které nám možná odhalí nové způsoby, jakými může být rozvoj a průběh choroby modifikován.

*Autor by rád vyjádřil poděkování prof. MUDr. Evě Kubalové Havrdové, CSc., jejíž erudice a přístup jej motivovaly ke studiu neurověd se zaměřením na neurodegenerativní onemocnění.*

## LITERATURA

- Achenbach J, Saft C. Another Perspective on Huntington's Disease: Disease Burden in Family Members and Pre-Manifest HD When Compared to Genotype-Negative Participants from ENROLL-HD. *Brain Sciences*. 2021;11(12):1621. doi:10.3390/brainsci11121621.
- Aylward E, Mills J, Liu D, et al. Association between Age and Striatal Volume Stratified by CAG Repeat Length in Prodromal Huntington Disease. *PLoS Currents*. Published online 2011. doi:10.1371/4f7c7cf783354.
- Aylward EH, Nopoulos PC, Ross CA, et al. Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;82(4):405-410. doi:10.1136/jnnp.2010.208264.
- Aziz NA, van Belzen MJ, Coops ID, Belfroid RDM, Roos RAC. Parent-of-origin differences of mutant HTT CAG repeat instability in Huntington's disease. *European Journal of Medical Genetics*. 2011;54(4):e413-e418. doi:10.1016/j.ejmg.2011.04.002.
- Bakels HS, Roos RAC, Roon-Mom WMC, Bot ST. Juvenile-Onset Huntington Disease Pathophysiology and Neurodevelopment: A Review. *Movement Disorders*. 2021;37(1):16-24. doi:10.1002/mds.28823.
- Chaganti SS, McCusker EA, Loy CT. What do we know about Late Onset Huntington's Disease? *Journal of Huntington's Disease*. 2017;6(2):95-103. doi:10.3233/jhd-170247.
- Henley SMD, Wild EJ, Hobbs NZ, et al. Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(6):932-936. doi:10.1002/mds.22485.
- James CM, Houlihan GD, Snell RG, Cheadle JP, Harper PS. Late-onset Huntington's Disease: A Clinical and Molecular Study. *Age and Ageing*. 1994;23(6):445-448. doi:10.1093/ageing/23.6.445.
- Killoran A, Biglan KM, Jankovic J, et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology*. 2013;80(22):2022-2027. doi:10.1212/WNL.0b013e318294b304.
- Kwa L, Larson, D, Yeh, C, Bega D. Influence of Age of Onset on Huntington's Disease Phenotype. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2020;10(0):21.
- Labuschagne I, Jones R, Callaghan J, et al. Emotional face recognition deficits and medication effects in pre-manifest through stage-II Huntington's disease. *Psychiatry Research*. 2013;207(1-2):118-126. doi:10.1016/j.psychres.2012.09.022.
- Lahue Robert S. New developments in Huntington's disease and other triplet repeat diseases: DNA repair turns to the dark side. *Neuronal Signaling*. 2020;4(4). doi:10.1042/ns20200010.
- Langbehn D, Brinkman R, Falush D, et al. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical Genetics*. 2004;65(4):267-277. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00241.x.
- Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): A review and validation study of statistical approaches. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;153 B(2):397-408. doi:10.1002/ajmg.b.30992.
- Lee JM, Correia K, Loupe J, et al. CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell*. 2019;178(4):887-900.e14. doi:10.1016/j.cell.2019.06.036.
- Lee JM, Wheeler Vanessa C, Chao Michael J, et al. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell*. 2015;162(3):516-526. doi:10.1016/j.cell.2015.07.003.
- Li L, Liu H, Dong P, et al. Real-time imaging of Huntingtin aggregates diverting target search and gene transcription. *eLife*. 2016;5. doi:10.7554/elife.17056.
- Martínez-Horta S, Horta-Barba A, Pérez-Pérez J, et al. Impaired face-like object recognition in premanifest Huntington's disease. *Cortex*. 2020;123:162-172. doi:10.1016/j.cortex.2019.10.015.
- Reiner A, Dragatsis I, Dietrich P. Genetics and Neuro-pathology of Huntington's Disease. *International Review of Neurobiology*. 2011;98:325-372. doi:10.1016/b978-0-12-381328-2.00014-6.
- Roth J. Huntingtonova nemoc. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(2):107-123.
- Scahill R, Zeun P, Osborne-Crowley K, et al. Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predic-
- ted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*. 2020;19(6):502-512.
- Schultz JL, Moser AD, Nopoulos PC. The Association between CAG Repeat Length and Age of Onset of Juvenile-Onset Huntington's Disease. *Brain Sciences*. 2020;10(9):575. doi:10.3390/brainsci10090575.
- Semaka A, Collins JA, Hayden MR. Unstable familial transmissions of Huntington disease alleles with 27-35 CAG repeats (intermediate alleles). *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;9999 B:n/a-n/a. doi:10.1002/ajmg.b.30970.
- Semaka A, Kay C, Doty C, et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(10):696-703. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101796.
- Stuitje G, van Belzen MJ, Gardiner SL, et al. Age of onset in Huntington's disease is influenced by CAG repeat variations in other polyglutamine disease-associated genes. *Brain*. 2017;140(7):e42-e42. doi:10.1093/brain/awx122.
- Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*. 2009;8(9):791-801. doi:10.1016/s1474-4422(09)70170-x.
- Tezenas du Montcel S, Durr A, Bauer P, et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain*. 2014;137(9):2444-2455. doi:10.1093/brain/awu174.
- Todd TW, Lim J. Aggregation formation in the polyglutamine diseases: Protection at a cost? *Molecules and Cells*. 2013;36(3):185-194. doi:10.1007/s10059-013-0167-x.
- Wheeler VC, Persichetti F, McNeil SM, et al. Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(11):695-701. doi:10.1136/jmg.2007.050930.
- Wijeratne PA, Garbarino S, Gregory S, et al. Revealing the Timeline of Structural MRI Changes in Premanifest to Manifest Huntington Disease. *Neurology Genetics*. 2021;7(5):e617. doi:10.1212/nxg.0000000000000617.