



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HUNTINGTON GENOKOPİ HASTALIKLARINDA
ATN1 ve *TBP* MUTASYONLARI**

Dr. Mustafa GÖKOĞLU

**TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Halil Gürhan KARABULUT

ANKARA

2019



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HUNTINGTON GENOKOPİ HASTALIKLARINDA
ATN1 ve *TBP* MUTASYONLARI**

Dr. Mustafa GÖKOĞLU

**TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Halil Gürhan KARABULUT

ANKARA

2019

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Mustafa Gökoğlu	Sınav tarihi: 09.07.2019
Anabilim/Bilim Dalı : Tıbbi Genetik AD	
Tez Danışmanı : Dr. Öğr.Üyesi Halil Gürhan Karabulut	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Huntington genokopi hastalıklarında <i>ATN1</i> ve <i>TBP</i> mutasyonları	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Hatice İlgin Ruhi
A.Ü.T.F Tıbbi Genetik Anabilim Dalı


Jüri Üyesi
Dr. Öğr.Üyesi Halil Gürhan Karabulut
A.Ü.T.F Tıbbi Genetik Anabilim Dalı


Jüri Üyesi
Prof.Dr. Mehmet Ali Ergün
G.Ü.T.F Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndaki tıpta uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yol gösteren ve benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan tez danışmanım ve hocam Dr. Öğr. Üyesi Halil Gürhan KARABULUT'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hatice ILGIN RUHİ'ye, Anabilim Dalı'nda görevli diğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Timur TUNCALI ve Dr. Öğr. Üyesi Nüket YÜRÜR KUTLAY ile Anabilim Dalı'ndan emekli olan hocamız Prof. Dr. Fatma Ajlan TÜKÜN'e teşekkürlerimi sunarım.

Üyesi olmaktan büyük onur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda çalışan Öğr. Görevlisi Dr. Arzu VİCDAN'a, Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini tamamlayan Uzm. Dr. Şule ALTINER ve Uzm. Dr. Ceren Damla DURMAZ ÖZDİNÇ'e, araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ezgi GÖKPINAR İLİ, Dr. Elifcan TAŞDELEN, Dr. İbrahim KAPLAN ve Dr. Hande Nur CESUR BALTACI' ya ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı personeline;

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan aileme, uzmanlık eğitimim boyunca tüm zorlukları benimle göğüsleyen sevgili eşime ve biricik kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa GÖKOĞLU

Ankara 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Huntington Hastalığı	3
2.1.1. Genel Özellikleri	3
2.1.2. Hastalık Patogenezi ve Moleküler Mekanizmalar	4
2.2. Huntington Genokopi Hastalıkları	5
2.2.1. Başlıca Huntington Genokopi Hastalıkları ve Temel Özellikleri	5
2.2.1.1. HDL1 (Huntington Disease Like-1)	6
2.2.1.2. HDL2 (Huntington Disease Like-2)	6
2.2.1.3. HDL3 (Huntington Disease Like 3)	7
2.2.1.4. Nöroakantositozis Sendromları (Kore-Akantositosis/ McLeod Sendromu)	8
2.2.1.5. NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) Sendromları	9
2.2.1.6. <i>C9orf72</i> Geni İlişkili Hastalıklar	9
2.2.1.7. Diğer Olası Tanılar	10
2.2.2. SCA17 (Spinocerebellar Ataksi Tip 17)	10
2.2.2.1. Genel Özellikler	10
2.2.2.2. Klinik Özellikler	10
2.2.2.3. Tanı	11
2.2.2.4. Genotip-Fenotip Korelasyonu	11
2.2.2.5. Patogenez ve Moleküler Özellikler	11
2.2.3. DRPLA (Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrofi)	14
2.2.3.1. Genel Özellikler	14

2.2.3.2. Klinik Özellikler	14
2.2.3.3. Tanı	15
2.2.3.4. Patogenez ve Moleküler Özellikler	15
2.3. HDL Grubuna Tanı Konulmasının ve İncelenmesinin Önemi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi	19
3.2. DNA örneklerinden PCR reaksiyonu	19
3.3. Agaroz Jel Elektroforezi ile PCR Ürünlerinin Kontrolü	20
3.4. Fragman Analizi	21
4. BULGULAR	23
4.1. Olgu 1	23
4.2. Olgu 2	25
4.3. Olgu 3	28
4.4. Olgu 4	30
4.5. <i>TBP</i> ve <i>ATN1</i> Genlerinin Tekrar Sayısı Özellikleri	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	50
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	54

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
ARSACS	: Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay
ATN1	: Atrofin-1 Geni
ATXN1/2/3...	: Ataksin-1/2/3... Genleri
CAA	: Sitozin-Adenin-Adenin Üçlü Nükleotit Dizisi
CACNA1A	: Calcium Channel Alpha 1A Subunit Geni
CAG	: Sitozin-Adenin-Guanin Üçlü Nükleotit Dizisi
CBP	: CREB-Bağlayıcı Protein
ChAc	: Kore-Akantositosis
CHAC	: Korein Geni
CK	: Kreatin Kinaz
COS-7	: Maymundan Üretilen Fibroblast Benzeri Hücre Serisi
CREB	: c-AMP Response Element-Bağlayıcı Protein
CREBBP	: c-AMP Response Element-Bağlayan Proteini Kodlayan Gen
CTA	: Sitozin-Timin-Adenin Üçlü Nükleotit Dizisi
CTG	: Sitozin-Timin -Guanin Üçlü Nükleotit Dizisi
C9orf72	: Chromosome 9 Open Reading Frame 72
D-Atro	: Atrofin-1 Proteininin Drosophila Homoloğu
DMSO	: Dimetil sülfoksit
dNTP	: Deoksinükleotit Trifosfat
DRPLA	: Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrofi
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
EtBr	: Etidyum bromür
ETO	: Eight Twenty One Proteini
Eve	: Even Skipped Proteini
FAM	: Fluorescein amidite
FTD	: Frontotemporal Demans
FTL	: Ferritin Hafif Zincir Geni
FXN	: Frataksin Geni

GGGGCC	: Guanin- Guanin- Guanin- Guanin-Sitozin-Sitozin Nükleotit dizisi
GTC	: Guanin-Timin-Sitozin Üçlü Nükleotit Dizisi
HDAC	: Histon Deasetilaz
HDL	: Huntington Disease Like
HDL1	: Huntington Disease Like-1
HDL2	: Huntington Disease Like-2
HDL3	: Huntington Disease Like-3
Hkb	: Hucklebein Proteini
HSP	: Heat Shock Protein
HTT	: Huntingtin Geni
HTT	: Huntingtin Proteini
JMC	: Junctional Membrane Complex
JPH3	: Juncophilin 3 Geni
KoA	: Koenzim A
MgCl₂	: Magnezyum Klorür
MR	: Manyetik Rezonans
mRNA	: Mesajcı RNA
MTG8	: Myeloid Translocation Gene on 8q22
NBIA	: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
N-CoR	: Nuclear Receptor Co-repressor
NII	: Nöronal İntra-nükleer İnklüzyon
N-Oct-3	: Oktamer Bağlayıcı Transkripsiyon Faktör
PANK2	: Pantotenat Kinaz 2 Geni
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKAN	: Pantotenat Kinaz Asosiye Nörodejenerasyon
PME	: Progresif Myoklonus Epilepsi
PoliQ	: Poliglutamin
POU3F2	: POU Domain Class 3 Transcription Factor 2
PPP2R2B	: Protein Phosphatase 2, Regulatory Subunit B
PRNP	: Prion Protein Geni
PrP	: Prion Proteini

SCA1/2/3...	: Spinoserebellar Ataksi Tip 1/2/3...
SCA17	: Spinoserebellar Ataksi Tip 17
Sp1	: Specifity Protein 1
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Su(H)	: Supressor of Hairless
TAF	: TBP Associated Factor
TAFII130	: TBP Associated Factor, RNA Polymerase II, 130-KD
TBE	: TRIS-Borik Asit-EDTA
TBP	: TATA box Binding Protein
TF	: Transkripsiyon Faktörü
TFIIA/B/D...	: Transkripsiyon Faktör IIA/B/D
TrkA	: Tirozin Kinaz Reseptörü A
UBQLN2	: Ubiquilin 2 Geni
VCP	: Valosin Containing Protein Geni
VPS13A	: Vacuolar Protein Sorting 13, Yeast Homolog of A
WES	: Whole Exome Sequencing
WGS	: Whole Genome Sequencing
XK	: Kell Antijeni Geni

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Huntington Hastalığı, HDL ve Huntington Genokopi Sıklıkları	6
Şekil 2.2. <i>TBP</i> geni tekrar bölgesinin sekans yapısı	11
Şekil 2.3. <i>TBP</i> proteininin katkısı ile pre-inisiasyon kompleksinin oluşumu	13
Şekil 3.1. <i>TBP</i> geni tekrar sayısının hesaplanması	22
Şekil 3.2. <i>ATN1</i> geni tekrar sayısının hesaplanması	22
Şekil 4.1. Olgu 1'e ait soy ağacı	24
Şekil 4.2. Olgu 1'e ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	24
Şekil 4.3. Olgu 1'e ait fragman analizi görüntüsü	25
Şekil 4.4. Olgu 2' ye ait soy ağacı	26
Şekil 4.5. Olgu 2'ye ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	27
Şekil 4.6. Olgu 2'ye ait fragman analizi görüntüsü	27
Şekil 4.7. Olgu 3'e ait soy ağacı	28
Şekil 4.8. Olgu 3'e ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	29
Şekil 4.9. Olgu 3'e ait fragman analizi görüntüsü	29
Şekil 4.10. Olgu 4'e ait soy ağacı	30
Şekil 4.11. Olgu 4'e ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	31
Şekil 4.12. Olgu 4'e ait fragman analizi görüntüsü	31
Şekil 4.13. <i>TBP</i> geni tekrar sayılarına özgü alel dağılımı	32
Şekil 4.14. <i>ATN1</i> geni tekrar sayılarına özgü alel dağılımı	33
Şekil 4.15. Tekrar sayıları normal aralıklarda saptanan bazı hastalara ait fragman analizi örnekleri	33
Şekil 5.1. HDL Hastasına Yaklaşım Algoritması	44
Şekil 5.2. Hastaların klinik bulgularının dağılımı	46
Şekil 5.3. Hastaların kalıtsal özelliklerinin sayı, yüzde (%) dağılımı	47
Şekil 5.4. Hastaların nörogörüntüleme özellikleri	47
Şekil 5.5. Hastaların patolojik nörogörüntüleme bulgularının dağılımı	48

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. SCA17 ve DRPLA Hastalıklarına Ait Genel Bilgiler	17
Tablo 3.1. PCR Reaksiyonları İçin Kullanılan Primerler	19
Tablo 3.2. PCR Reaksiyonu İçin Örnek Başına Kullanılan Karışım İçeriği	20
Tablo 3.3. PCR’da Kullanılan Reaksiyon Koşulları	20
Tablo 5.1. HDL ve Huntington Genokopi Üzerine Yapılmış Çalışmalar ve Özellikleri	39



1. GİRİŞ

Huntington hastalığı, istemsiz koreiform hareketler, bilişsel ve psikiyatrik belirtilerle seyreden ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinin *HTT* geninin CAG tekrar bölgesinde tekrar sayısının artışı sorumludur. Bu artış nedeniyle genin kodladığı ürün olan huntingtin proteininin merkezi sinir sistemindeki önemli fonksiyonlarında ve diğer proteinlerle etkileşiminde bozukluklar meydana gelmektedir. Bu bozukluklar nedeniyle nörodejenerasyonla sonuçlanan birtakım süreçler başlamaktadır.

Huntington hastalığının klinik özelliklerini taşıyan bir grup hastada yapılan genetik analizde mutasyon saptanmamaktadır. Bu grup hastalara HDL (Huntington Disease Like) hastaları denilmektedir. HDL hastalıklarının altında hem genetik hem de genetik dışı nedenler yer almaktadır. Bunların genetik etiyolojisi bilinenlerine Huntington genokopi hastalıkları denmektedir. Güncel literatüre göre, Huntington genokopi hastalıkları HDL kliniğinin çok az bir kısmını oluşturmaktadır. Bu, HDL ilişkili klinik durum veya hastalıkların genetik ve genetik dışı nedenlerinin henüz tam olarak açıklanamamasından ve fizyopatolojik süreçlerinin yeterince irdelenememesinden kaynaklanmaktadır.

Huntington genokopi hastalıklarının Huntington hastalığı ile ayrımında birtakım klinik, etnik, radyolojik özellikler ve yardımcı tanısal testlerin katkısı olsa da belirgin heterojenite nedeniyle çoğunlukla genetik analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, HDL kliniği gösteren klinik durumların genetik etiyolojilerinin aydınlatılması ve yeni genokopi hastalıklarının tanımlanması hem hastaların prognoz ve takibinin belirlenmesi hem de genetik danışmanlık açısından oldukça önem taşımaktadır.

1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'ne Huntington hastalığı klinik şüphesiyle yönlendirilen ve Huntington hastalığına yönelik genetik analiz sonucu negatif çıkan hastaların, olası Huntington genokopi hastalıkları açısından incelenmesi amaçlanmıştır. Buna yönelik olarak, HDL hasta grubunda en sık görülen hastalıklardan olan Spinocerebellar Ataksi Tip

17 (SCA17) ve Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrofi (DRPLA) hastalıklarına yönelik genetik analizlerin yapılması planlanmıştır. Ayrıca bu hastalıkların Türk toplumundaki HDL hastalarındaki sıklığı hakkında bilgi sahibi olmak, *ATN1* ve *TBP* genlerinin tekrar bölgelerindeki tekrar sayılarını saptayarak alelik özelliklerini ortaya koymak da amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Huntington Hastalığı

2.1.1. Genel Özellikleri

Huntington hastalığı ilerleyici nörodejenerasyonla seyreden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülmekle birlikte prevalansı yaklaşık 100.000'de 10-13'tür (1, 2). Bulgular ortalama 45 yaş olmak üzere 35-50 yaş aralığında başlar. İlk semptomdan 15-20 yıl sonra ölümcül hale gelir (3). İstemsiz koreiform hareketler, progresif kognitif gerileme, psikiyatrik bozukluklar hastalığın klasik triadını oluşturmaktadır (4). Motor belirtiler genellikle başlangıçta mevcuttur. Sakarlık, göz takibinde güçlük, istemsiz koreiform hareketler, hareketlerde yavaşlama, disartri erken dönemde görülebilir. İlerleyen dönemde motor bulgulara distoni, bradikinezi, spastisite ve rijidite eklenir. Kognitif olarak, yavaş ve ilerleyen bilişsel bozulma, unutkanlık, dikkat dağınıklığı, geç dönemde konuşma bozukluğu, demans görülebilir. Nöropsikiyatrik olarak, kişilik değişiklikleri (irritabilite, apati, seksüel bozukluk, disinhibisyon), majör depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofrenik belirtiler görülebilir (1, 5, 6).

Hastalığın tanısı, klinik değerlendirme, ailesel öykü varlığı ve *HTT* geninin 1. ekzonundaki CAG tekrar sayısı artışının gösterilmesi temellerine dayanılarak konulur. Nörogörüntüleme tanıya yardımcı olmakla birlikte presemptomatik bireylerin takibinde önemlidir. Görüntüleme ile motor semptomlar başlamadan önce simetrik striatal, subkortikal ve serebral kortikal atrofiler görüntülenebilmektedir (6).

Genetik test ile CAG tekrar sayısına göre genotip sınıflandırması yapılmaktadır:

1. p.Gln18 (<27): Tekrar sayısı 27'den küçüktür. Normal aleldir.
2. p.Gln18 (27-35): Tekrar sayısı 27 ile 35 arasındadır. Ara alel olarak adlandırılır.
3. p.Gln18 (36-39): Tekrar sayısı 36 ile 39 arasındadır. Düşük penetranslı hastalık aleli olarak adlandırılır.
4. p.Gln18 (>39): Tekrar sayısı 40 ve üzerindedir. Tam penetranslı hastalık aleli olarak adlandırılır.

Ara aleli bulunan hastalarda hastalık belirtisi görülmez. Ancak CAG bölgesi kararsız olduğu için bireyin çocuklarında tekrar sayısı artış göstererek patolojik değerlere ulaşabilir. Düşük penetranslı alel taşıyan grupta hastalık riski yüksek olmakla birlikte hastalık semptomları gelişmeyebilir. Tam penetranslı alel olan grup ise hayatlarının bir döneminde hastalığa yakalanacaktır (5). CAG tekrar sayısındaki artış ile hastalığın başlangıç yaşının erken olması arasında pozitif korelasyon vardır (7, 8).

Türk toplumundaki Huntington hastalarının CAG tekrar sayısı özellikleri bazı çalışmalarda incelenmiştir. Kömürcü-Bayrak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 413 Huntington hastasının verileri değerlendirilmiş olup, 11 hastanın (% 2,7) tekrar sayısının 36-39 aralığında, 316 hastanın (% 76,5) tekrar sayısının 40-50 aralığında, 86 hastanın (% 20,8) ise 50'den fazla tekrar sayısına sahip olduğu saptanmıştır (9). Akbaş ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise 127 Huntington hastasının verileri incelenmiş olup, 2 hastanın (% 1,6) tekrar sayısının 38-39 aralığında, 97 hastanın (% 76,4) tekrar sayısının 40-49 aralığında, 28 hastanın (% 22) tekrar sayısının ise 50-78 aralığında olduğu belirlenmiştir (10). Anabilim Dalımızdaki yayınlanmamış veriler incelendiğinde, 216 hastada genetik analiz sonucunda *HTT* geni tekrar bölgesinde artış tespit edilmiştir. 4 hastanın (% 1,9) tekrar sayısının 37-39 aralığında, 189 hastanın (% 87,5) tekrar sayısının 40-50 aralığında, 23 hastanın (% 10,6) tekrar sayısının 50-90 aralığında olduğu görülmüştür. En sık görülen tekrar sayısı ise 44 (n=32) olarak belirlenmiştir.

2.1.2. Hastalık Patogenezi ve Moleküler Mekanizmalar

HTT geni 4p16.3 lokusunda bulunan bir gendir. Genin ürünü huntingtin (HTT) proteindir. Huntingtin proteini yaklaşık 3144 aminoasitten (23 glutamin tekrarı içeren protein için) oluşmaktadır (6). Çoğunlukla sitoplazmada bulunur. Normal embriyonik gelişim için esansiyel olan huntingtin (11), onlarca protein ile etkileşime girerek vezikül transportu, protein trafiği, post-sinaptik sinyalizasyon, transkripsiyonel regülasyon ve apoptozis gibi biyolojik olaylarda önemli görevler üstlenmektedir.

Huntington Hastalığının nedeni *HTT* geninin 1. ekzonundaki CAG trinükleotit tekrar sayısındaki anormal artıştır. Buna bağlı olarak, huntingtin proteininin N-

terminalinde (18. aminoasit pozisyonundan başlayan) uzamış poliglutamin kuyruğu oluşur (12). Bu kuyruğa sahip mutant huntingtin (mHTT) proteini anormal agregatlar oluşturma eğilimi gösterir (13, 14) ve bu durum hücrel proteostazis, aksonal transport, transkripsiyonel ve translasyonel regülasyon, mitokondriyal ve sinaptik fonksiyonlar üzerine negatif etki etmektedir (6, 15). Bu agregatların yapısında poliglutamin tekrarları içeren mutant huntingtin N-terminal fragmanları bulunmaktadır (16). N-terminal fragmandaki uzamış kuyruk, proteinin üç boyutlu konformasyonunu bozar ve hatalı katlanmalara neden olur. Bunun sonucu olarak, çözünemeyen proteinler oluşmaktadır ve bu proteinler agregat oluşumunu tetiklemektedir. Bunun yanısıra, uzamış kuyruklar arasında transglutaminazlar aracılığıyla çapraz köprüler oluşmaktadır (17). Bu durum, oluşan agregatların yapısını kuvvetlendirerek proteozomal kompleks tarafından eliminasyonunu zorlaştırmaktadır. Böylelikle, akümülyasyon ve klirens arasındaki denge akümülyasyon yönüne doğru bozulmaktadır (18).

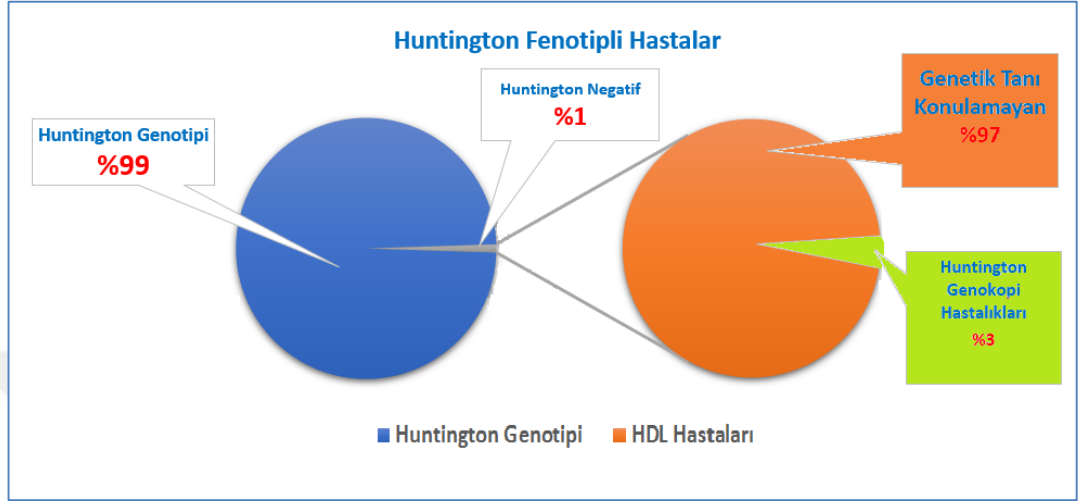
2.2. Huntington Genokopi Hastalıkları

Genokopi, aynı fenotipin farklı genetik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkması şeklinde tanımlanmaktadır. Huntington Hastalığı ile aynı veya çok benzer belirti ve bulgulara sahip olan genetik hastalıklara da Huntington genokopi hastalıkları denilebilir. Ancak literatür incelendiğinde, Huntington genokopi hastalıkları, fenotipi taklit eden genetik dışı ya da genetik olup olmadığı bilinmeyen nedenlerle birlikte alınarak Huntington fenokopi hastalıkları veya HDL (Huntington Disease Like) kavramı altında değerlendirilmişlerdir. Bu nedenle, bundan sonraki anlatımlarda HDL kavramı da kullanılacaktır. Huntington genokopi hastalıklarının oldukça heterojen bir grup olması nedeni ile büyük çoğunluğuna tanı konulamamaktadır (19).

2.2.1. Başlıca Huntington Genokopi Hastalıkları ve Temel Özellikleri

Huntington fenotipi olan vakalarda Huntington genotipi saptanmama oranı %1 kadardır (19-22). %1 Huntington negatif grubun yaklaşık % 3 kadarında etiyolojinin aydınlatılabildiği belirtilmektedir (Şekil 2.1) (21). Bu bağlamda, bu hasta grubunun SCA17, DRPLA, HDL2 (Huntington Disease Like 2), HDL1 (Huntington Disease

Like 1), ChAc (Kore-Akantozitozis), NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) sendromları ve *C9orf72* ilişkili hastalıklar gibi genokopi hastalıkları açısından irdelenmesi önerilmektedir.



Şekil 2.1. Huntington Hastalığı, HDL ve Huntington Genokopi Sıklıkları. Wild ve ark. (2007)'nden modifiye edilerek alınmıştır.

2.2.1.1. HDL1 (Huntington Disease Like-1)

Kişilik değişiklikleri, demans ve koreiform hareketlerle seyreden otozomal dominant geçişli ailesel bir prion hastalığıdır (23). Nadir bir HDL türü olan HDL1, tüm HDL'lerin % 0,5 kadarını oluşturmaktadır (21). İlk belirtiler 3-4. dekatta ortaya çıkmakta ve hızlı bir progresyon göstermektedir (23). İlk belirtiden itibaren beklenen yaşam süresi 1-10 yıl arasındadır (24).

Kranial MR görüntülemeye ve postmortem beyin incelemelerinde bazal ganglionlar, serebellum, frontal ve temporal lob atrofisi gözlenmektedir (25).

Hastalığın etiyolojisinde prion proteinini (PrP) kodlayan, 20p13'de lokalize *PRNP* geninde 168 veya 192 nükleotitlik bir insersiyon nedeniyle proteinde 7 veya 8 oktapeptit tekrar artışının olması yer almaktadır (26, 27).

2.2.1.2. HDL2 (Huntington Disease Like-2)

Distoni, koreiform hareketler, kognitif ve psikiyatrik tutulum ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Başlangıç yaşı 3-4.dekattır. Yavaş ilerleme

potansiyeline sahip olan hastalığın beklenen yaşam süresi ilk belirtiden itibaren 10-20 yıldır (28).

HDL2, tüm HDL'lerin yaklaşık % 2 kadarının etiyolojisinde rol oynamaktadır (29). En ön plana çıkan özelliği Afrika'da ve Afrika kökenli bireylerde çok sık görülmesidir (21, 28, 30, 31). Özellikle Güney Afrika'da Huntington hastalığına yakın sıklıkta görülebilmektedir (32). İstisnalar dışında beyaz ırkta yok denilecek kadar nadirdir (19, 33).

Patolojik özellikleri Huntington hastalığı ile çok benzerdir (21). Post-mortem beyin incelemelerinde ubiquitin pozitif nöronal intranükleer inklüzyonlar (NII) dikkat çekerken, kaudat nükleusta selektif atrofi mevcuttur. Huntington hastalığından çok önemli farkı korteks düzeyinde özellikle oksipital kortekste tutulumlar olmasıdır (34).

Hastalığın etiyolojisinde 16q24.2'de lokalize *JPH3* geni mutasyonu yer almaktadır. Gen ürünü junctophilin 3 proteindir. Junctophilin 3 proteini, temel olarak beyinde eksprese olan, endoplazmik retikulum ile sitoplazmik membran arasında uzanan iyon kanallarının aktivitesi ile ilişkili JMC'nin (junctional membrane complex) oluşumunda önemli bir proteindir (35). *JPH3* genindeki GTC/CAG tekrar artışı HDL2'den sorumludur (30). Normal toplumdaki tekrar sayısı 6-28 arasındadır (34). 29-43 arası tekrar sayısı ara alel olarak yorumlanırken patolojik tekrar sayısı 44-57 arasındadır (28).

2.2.1.3. HDL3 (Huntington Disease Like 3)

Erken başlangıçlı mental gerileme, disartri, distoni, piramidal işaretler, ataksi ve yürüme bozukluğu şeklinde Al-Tahan ve arkadaşları (36) ile Kambouris ve arkadaşları (37) tarafından tanımlanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Başlangıç yaşı 3-4 yaş olup özellikle juvenil formdaki Huntington hastalığı ile benzerlik göstermektedir. Sıklığı konusunda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Hastalığın etiyolojisinden sorumlu bir gen henüz tanımlanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda 4p15.3 bölgesi ile bağlantı bulunmuştur (37, 38).

2.2.1.4. Nöroakantositis Sendromları (Kore-Akantositosis/ McLeod Sendromu)

Periferik yaymada akantositlerin görüldüğü progresif birtakım nörolojik bozukluklardır.

Kore-Akantositosis (ChAc) genç erişkinlik döneminde başlayan istemsiz hareket bozukluğu, psikiyatrik problemler ve kognitif gerileme ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (39). Dil protrüzyonu ve dil-dudak ısırma ile seyreden orofasiyal distoni, Huntington hastalığı ile ayrımında önemli bir ipucudur (21, 24). Orofasiyal distoni; çiğneme, içme ve konuşma gibi ağız çevresini ilgilendiren eylemler ile tetiklenmekte ve şiddetlenebilmekte, şiddetli boyun spazmları, kafa sallama ve kafanın öne düşmesi görülebilmektedir (40). Vakaların büyük çoğunluğunda epilepsi, distal nöropati-miyopati, hepatosplenomegali ve kreatin kinaz (CK) enzimi ile karaciğer enzimlerinde artış mevcuttur (41). Prevalansının milyonda bir olduğu düşünülmektedir (42). ChAc, korein proteinini kodlayan 9q21'de lokalize *CHAC (VPS13A)* genindeki mutasyonlar nedeniyle görülmektedir (43, 44). Genin çok büyük olması genetik analiz yapılmasını güçleştirmektedir. Bunun yerine eritrositlerde Western Blot analizi ile korein protein ekspresyon kaybının gösterilmesinin tanı açısından daha kullanışlı olduğu düşünülmektedir (42).

McLeod Sendromu, ekstremitelerde baskın koreiform hareketler, fasiyal tikler, subkortikal demans ve psikiyatrik bozukluklar ile karakterize X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Hemolitik anemi ve kardiyomiyopati gibi bulgular da görülebilmektedir (41, 45). Ağız çevresi distonisi sık görülür ancak kore-akantositozisin özelliği olan self mutilizm görülmemektedir (24). Kas ve periferik sinir tutulumu da ChAc'e benzer şekildedir (45, 46). Çok nadir görüldüğü için prevalansı tam bilinmemekle birlikte 10 milyonda 1 olduğu tahmin edilmektedir (42). Hastalık, eritrosit Kell antijenini kodlayan Xp21.1 lokusunda bulunan *XK* genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır (21). Eritrositlerde Kell antijen düşüklüğü ve yokluğu tanıya yardımcı olmaktadır (42, 47).

2.2.1.5. NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation)

Sendromları

Bazal ganglionlarda demir birikimi ile seyreden bir grup hastalıktır.

Nöroferritinopati ortalama 40 yaşlarında başlayan kore, distoni gibi ekstrapiramidal özellikler, oromandibüler diskinezi, parkinsonizm, disartri, spastisite, ataksi ve demans ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (48, 49). Asimetrik bulgular olması, istemli hareketlerle ortaya çıkan özellikle yüz bölgesinde görülen aksiyon distonisi olması ayırt edici özelliklerindendir (50). Beyin MR görüntülemesinde anormal demir birikimleri, bazal ganglionlarda kistik değişiklikler ve bilateral pallidal nekroz görülmektedir (49). Hastalığın nedeni ferritin hafif zincirini kodlayan 19q13'te lokalize *FTL* genindeki mutasyonlardır (48, 50). Düşük serum ferritin düzeyleri de tanıya yardımcıdır (24, 50).

PKAN (Pantotenat kinaz asosiye nörodejenerasyon) erken generalize distoni, kore, hipokinezi, rijidite, demans, davranış değişiklikleri ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. 1/3 vakada pigmenter retinal dejenerasyon görülebilir (24, 29). Başlangıç yaşı 3-4 olması nedeniyle daha çok Huntington hastalığının juvenil formu ile karışabilmektedir (51). Beyin dokusunun post-mortem incelemelerinde globus pallidus ve substantia nigra kahverengimsi renk değişikliği ve demir birikimi görülmektedir (29). Demir birikiminin globus pallidus internada daha belirgin olması tanısız açıdan çok değerli olup, beyin MR görüntülemesinde 'eye of the tiger' işareti olarak adlandırılmaktadır (51, 52). Hastalığın nedeni, koenzim A (KoA) biyosentezinde regülatör olarak görev yapan pantotenat kinaz enzimini kodlayan 20p13'te lokalize *PANK2* geni mutasyonlarıdır.

2.2.1.6. C9orf72 Geni İlişkili Hastalıklar

C9orf72 geni 9p21.2'de lokalize evrimsel olarak iyi korunmuş bir genidir. Genin ürünü olan C9orf72 proteini santral sinir sistemindeki nöronlarda bol bulunmakla birlikte, endozomal trafik ve otofajinin regülasyonunda kritik öneme sahiptir (53-55). Bu gende görülen intronik bölgedeki hekzanükleotit tekrar (GGGGCC) artışı, ilk olarak 2011 yılında ALS (amiyotrofik lateral skleroz) ve FTD (frontotemporal demans) hastalarında tanımlanmıştır (56-58). Çeşitli spektrumdaki hareket bozuklukları (kore, distoni, myoklonus, tremor, parkinsonizm) olan

hastalarda yapılan analizlerde de aynı artışın saptanması üzerine HDL sınıfında da irdelenmiş bir hastalıktır (59). Bazı yayınlarda HDL'nin özellikle Avrupa'da en sık nedeni olduğu belirtilmektedir (59, 60).

2.2.1.7. Diğer Olası Tanılar

Yukarıdaki kısımda, çalışmamızda incelenen SCA17 ve DRPLA hastalıkları anlatılmamıştır ve ayrı başlık altında aşağıda anlatılacaktır. Bu ana hastalıkların dışında; diğer SCA tipleri, Friedreich Ataksisi, Ataksi Telenjipektazi, Okulomotor Apraksi tipleri, Joubert Sendromu, Charlevoix-Saguenay Otozomal Resesif Spastik Ataksisi (ARSACS), Niemann-Pick Hastalığı, Lesch-Nyan Sendromu, Wilson Hastalığı ve birtakım metabolik hastalıklar da Huntington fenotipine benzer bulgularla görülebilmektedir (5, 42).

2.2.2. SCA17 (Spinocerebellar Ataksi Tip 17)

2.2.2.1. Genel Özellikler

Otozomal dominant serebellar ataksi grubundan nörolojik bir hastalıktır. İlk kez 1999 yılında Koide ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (61). Beyaz ırk toplumları başta olmak üzere en yaygın HDL olduğu belirtilmektedir (19, 24, 62). Bununla paralel olarak, bir HDL vakasında ilk düşünülecek tanının SCA17 olması önerilmektedir (21).

2.2.2.2. Klinik Özellikler

Semptomlar 19-48 yaş arası başlamakla birlikte (24) ortalama başlangıç yaşı 34,6'dır (31). Ataksi, disartri gibi serebellar belirtilerin yanında koreiform hareketler, psikiyatrik belirtiler, demans (özellikle fronto-subkortikal demans), epilepsi, piramidal sistem bulguları ve parkinsonizm ile karakterizedir (21, 31, 63). Craig ve arkadaşlarına göre ataksi % 94, ekstrapiramidal işaretler % 73, piramidal işaretler % 37, epilepsi % 22, demans % 76 ve psikiyatrik bulgular % 27 vakada görülmektedir (64). Bulgular aynı aile içinde bile değişkenlik gösterebilmektedir.

2.2.2.3. Tanı

6q27'de lokalize *TBP* geninin 3. ekzonundaki CAA/CAG tekrar bölgesindeki tekrar sayısı artışının gösterilmesi ile tanı konulmaktadır (61). 25-42 arası tekrar sayıları normal aralık olup, 49 ve üstü tekrar sayısı tam penetranslı hastalık ile ilişkilidir (65, 66). Arada kalan 43-48 arası tekrar düşük penetranslı hastalık ile ilişkilendirilmektedir (67). Beyin MR görüntülemesinde serebellum, beyin sapı ve kortekste atrofi görülmesi tanıya yardımcıdır (68, 69).

2.2.2.4. Genotip-Fenotip Korelasyonu

Tekrar sayısına göre genotip-fenotip korelasyonu Toyoshima ve arkadaşları tarafından ayrıntılı biçimde irdelenmiştir (68). Buna göre tekrar sayısı 43-50 arası olan hastaların % 75 kadarında entelektüel gerileme vardır. İstemsiz hareketler, psikiyatrik problemler ve demans eşlik edebilmektedir. Tekrar sayısı 50-60 arası olan hastaların tümünde ataksi mevcut olmakla birlikte piramidal işaretler ve distoni sıklığı da artış göstermektedir. Koreiform hareketlerin sıklığı ise azalmaktadır. Tekrar sayısı 60'dan fazla olan 2 vaka raporlanmıştır. Bunlardan biri 3 yaşında yürüme bozukluğu, spastisite, demans ve psikiyatrik semptomlarla seyreden 66 tekrarlı bir vaka (70), diğeri ise 6 yaşında ataksi, entelektüel gerileme ve spastisite ile seyreden 63 tekrarlı bir vakadır (61).

Antisipasyon nadiren görülür. Çünkü *TBP* geni tekrar bölgesinin sekans yapısı Şekil 2.2'de gösterildiği gibi (CAG)₃ (CAA)₃ (CAG)_x CAA CAG CAA (CAG)_y CAA CAG şeklindedir (68). CAG tekrarlarının arasına serpilmiş olan CAA dizileri tekrar bölgesine germline aktarım esnasında kararlılık kazandırmaktadır (31, 61).



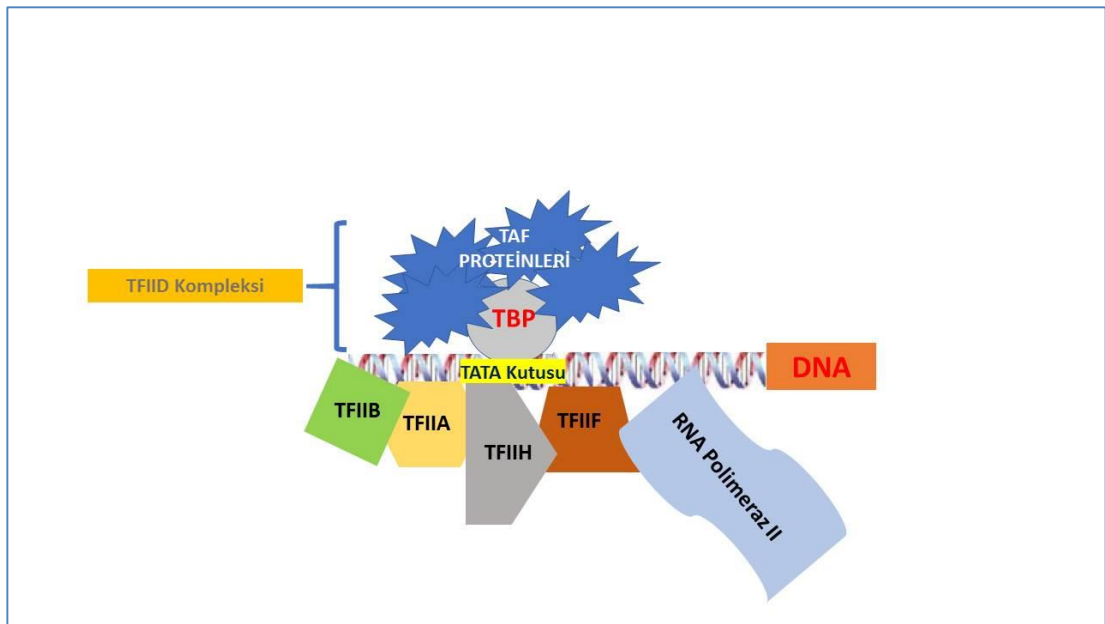
Şekil 2.2. *TBP* geni tekrar bölgesinin sekans yapısı

2.2.2.5. Patogenez ve Moleküler Özellikler

Post-mortem beyin dokusunda yapılan patolojik incelemede anti-TBP, anti-PoliQ (anti-1C2), anti-Ubiquitin ve Anti-HSP antikorları ile immün reaksiyon gösteren nöronal intranükleer inklüzyonlar tespit edilmiş olup (69, 71, 72),

nörodejenerasyon (69, 73), serebellar neokorteks, bazal ganglionlar, talamus ve hipokampusta atrofi (65, 71, 72), histolojik olarak striatumda ve serebellum Purkinje hücrelerinde kayıp dikkat çekmektedir (68). Dopamin transporter görüntüleme, I123-iyodobenzamid içeren tekli foton emisyon tomografisi ve PET (pozitron emisyon tomografisi) gibi nörogörüntüleme tetkiklerinde azalmış dopamin transporter aktivitesi, azalmış glukoz metabolizması ve dopamin D2 reseptör bağlama kapasitesinde azalma gösterilmiştir (74).

TBP geni ürünü olan TBP proteini (TATA box binding protein) önemli bir genel transkripsiyon başlangıç faktörüdür (61, 68, 69). Başta RNA polimeraz II olmak üzere RNA polimeraz I ve III tarafından gerçekleştirilen transkripsiyon olaylarında görev almaktadır (75). mRNA transkripsiyonu esnasında, TBP proteini doğrudan ilgili gendeki TATA kutusuna bağlanır. TATA kutusu, evrimsel açıdan iyi korunmuş ve transkripsiyon başlama noktasının 25 nükleotit upstream kısmında (ön tarafında) konumlanmış bir DNA dizisidir. TBP'nin TATA kutusuna bağlanmasını takiben, yaklaşık 13 kadar TBP ilişkili faktör (TAF proteinleri) bu bölgeye toplanmaktadır ve TFIID kompleksi oluşmaktadır. Bu kompleksin koordinasyonu ile TFIIA, TFIIB, RNA polimeraz II, TFIIF ve TFIIH gibi faktörler de bir araya gelerek pre-inisiasyon kompleksini oluşturmaktadır (76, 77). Pre-inisiasyon kompleksinin şematik görünümü Şekil 2.3'de gösterilmiştir. Bu kompleks, RNA polimeraz II'nin transkripsiyona başlaması için esansiyeldir (78).



Şekil 2.3. TBP proteininin katkısı ile pre-inisiasyon kompleksinin oluşumu. Van Roon-Mom ve ark. (2005)'ndan modifiye edilerek alınmıştır.

SCA17 patogeneğinde yer aldığı düşünölen ana moleköler mekanizma, transkripsiyonel disregölasyona bağlı hücreşel disfonksiyon ve sonuç olarak apoptozis olmasıdır (69, 79). Homozigot *TBP* geni knock-out embriyoların blastokist aşamasını geçemediği gözlenmiştir (80). SCA17 fare modellerinin beyin transkripsiyon profilleri incelendiğinde global olmayan bir şekilde bazı transkriptlerde ekspresyon değişikliği olduğu saptanmıştır (81). Bu bağlamda, global bir transkripsiyon efektörü olmasına rağmen, mutant TBP'nin spesifik doku veya hücrelerde selektif patolojiler göstermesi net olarak açıklanamamıştır.

Transkripsiyonel disregölasyon ile SCA17 ilişkisi birtakım makalelerde irdelenmiştir. Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCA17 hücre serisi modelinde azalmış hücreşel yaşam ve nörit uzamasında defekt olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, mutant TBP'nin transkripsiyon faktörü olan Sp1 ile olan ilişkisinde artış tespit edilmiş ve bu durumun sonucu olarak Sp1'in TrkA promoter hedeflemesinde azalma olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla nörotrofinlerin bağlandığı ve nöronal sistem gelişiminde regölatur fonksiyonu olan nörotrofik tirozin kinaz reseptörlerinden TrkA'nın ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (82). Ren ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, SCA17 *Drosophila* modelinde NOTCH sinyal yolunda görevli bir TF olan Su(H) (Supressor of Hairless)'nin fonksiyonunda bozulma olduğu ve buna bağlı nörodejenerasyon nedeniyle motor gerileme ve erkenden ölüm geliştiği gözlenmiştir (83). SCA17 fare modelinde, mutant TBP varlığında TFIIB fonksiyonlarında bozulma ve buna bağlı olarak HSPB1 (heat shock protein B1) ekspresyonunda düşüklük olduğu tespit edilmiştir (81).

Uzamış poliQ zinciri, TBP proteinin N terminal bölgesinde bulunmaktadır (72). Bu bölge, normal proteinde DNA bağlama aktivitesine sahip olan C terminal bölgenin regölasyonundan sorumludur (84, 85). Bu durumda TBP ile TATA kutusu arasındaki bağlantının mutant TBP varlığında bozulmasının sonucu olarak DNA'ya bağlanmada azalma olması muhtemeldir. Nitekim *TBP* geninde CAG/CAA tekrar sayısının artışının sonucu olarak TBP proteininde oluşan poliQ kuyruğunun, TBP'nin TATA kutusu içeren DNA'ya normal TBP'ye kıyasla çok daha az bağlanmasına

neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (81).

2.2.3. DRPLA (Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrofi)

2.2.3.1. Genel Özellikler

İlerleyici nörodejenerasyonla seyreden otozomal dominant geçişli nörolojik bir hastalıktır. Japonya'daki sıklığı diğer ülkelere kıyasla belirgin derecede fazla olup (21, 86-88) 0,48:100.000 kadardır (88). Asya toplumları dışında nadir görülmektedir (88, 89).

2.2.3.2. Klinik Özellikler

Semptomlar çoğunlukla 3.-4.dekatta başlar (24, 88). İlk belirtiden sonra yaşam süresi yaklaşık 10-15 yıldır (88). Ataksi, myoklonus, kore, demans ve davranış problemleri ile karakterizedir. Demans, DRPLA'nın en önemli özelliklerinden biri olup hastaların % 90'lık kısmında fronto-subkortikal demans görülmektedir (24).

DRPLA, belirtilerin başlama yaşına göre 2 farklı klinik formla karakterizedir. 20 yaş altındaki juvenil formdaki hastalarda ataksi, myoklonus, epilepsi ve progresif entelektüel gerilik ön plana çıkmaktadır (90). Bu fenotipe PME (progresif myoklonus epilepsi) fenotipi denmektedir (88, 91). Tekrar sayısı genellikle 65 ve üzerinde olmaktadır (92). Psikotik semptomlar, huzursuzluk, otistik özellikler görülebilir (88). 20 yaş üstü erişkin formdaki hastalarda ataksi, koreateto, demans ve kişilik değişiklikleri ön plandadır (93, 94) ve özellikle bu formun Huntington hastalığı ile ayrımı güçleşmektedir.

Epilepsi DRPLA'nın majör özelliklerindendir. 20 yaş altı hastalarda sıklığı fazla olup başlangıç yaşı ilerledikçe sıklığı azalmaktadır (24, 88). Her türlü epilepsi görülebilmekle birlikte myoklonik epilepsi daha karakteristiktir ve diğer HDL gruplarından ayırma değerlidir. Juvenil formlarda myoklonus ve ciddi myoklonik epilepsi göze çarpmaktadır ve ayırma için önemlidir (89, 95).

Paternal germline aktarımda tekrar bölgesindeki kararsızlık nedeniyle antisipasyon çok belirgin olarak gözlenebilmektedir (90, 96).

2.2.3.3. Tanı

12p13.31'de lokalize 10 ekzonlu *ATN1* geninin 5. ekzonunda bulunan CAG tekrar sayısındaki artışın gösterilmesi ile tanı konulmaktadır (97). Tekrar sayısı 6-35 arası normal olup, 48 tekrar ve üstü tam penetranslı hastalık ile ilişkilidir (90). 20 ve üzeri tekrar sayısına sahip sağlıklı bireylerde hastalığın yüksek antisipasyon göstermesi nedeniyle bir sonraki kuşaklar açısından hastalık riski az da olsa bulunmaktadır (92, 98). Bu nedenle 20 ve üzeri tekrar sayısı olan alele 'mutable normal alel' denilmektedir (92, 98). En küçük tekrar sayısı içeren alelin 6 tekrarlı olduğu birçok yayında belirtilirken, bazı yayınlarda ise 3 tekrar sayısının da olduğu söylenmektedir (71, 99).

Beyin MR görüntülemesinde serebellum ve beyin sapı atrofini, hiperintens serebral beyaz cevher lezyonları görülmektedir (88) ve tanıya yardımcıdır.

2.2.3.4. Patogenez ve Moleküler Özellikler

Post-mortem beyin dokusunda yapılan patolojik incelemede anti-atrofin-1, anti-PoliQ (anti-1C2) ve anti-Ubiquitin antikoları ile immün reaksiyon gösteren nöronal intranükleer inklüzyonlar gözlenmiştir (71, 100). Dentat nükleus, nucleus ruber, globus pallidus, corpus Luysi (subtalamik nükleus) tarafından oluşturulan dentato-rubral-pallido-Luysian sistemde nöronal kayıp ve gliosis dikkat çekmektedir (71, 89, 91).

Mutant atrofin-1'in agregat oluşturması ve sonucunda nörodejenerasyona neden olması arasındaki ilişki bazı yayınlarda irdelenmiştir. Igarashi ve arkadaşlarının COS-7 hücre serisinden yaptığı çalışmada; atrofin-1 proteininin tam uzunlukta ve kısalmış formları, poliQ artışı içeren ve içermeyen olmak üzere 4 tipte elde edilmiştir. Kısa ve poliQ artışı olan protein içeren hücrelerde filamentöz perintranükleer agregatların oluştuğu ve bunların hızla apoptozise gittiği görülmüştür. Ancak poliQ artışı olan tam uzunluktaki protein de dahil diğer tip protein formu içeren hücrelerde agregat formasyonu ve apoptozis görülmemiştir. Bunlara dayanarak agregat formasyonunun sadece kısa protein ekspresyonuna, sadece mutant protein varlığına bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır. En sonunda, hem mutant hem de kısalmış formdaki proteinin, agregasyon formasyonunun başlaması için şart olduğu, agregasyon başladıktan sonraki dönemde tam uzunluktaki mutant

proteinlerin agregatların içine katıldığı vurgulanmıştır (101). Öte yandan DRPLA fare modelinde ve hastalara ait post-mortem beyin dokusunda mutant atrofin-1'in kısalmış fragmanlarının nöronal nükleuslarda biriktiğinin gösterilmesi, yukarıdaki sonuçları destekleyici niteliktedir (102)

Atrofin-1 proteini nükleusta bol bulunan ve çeşitli gelişimsel süreçlerde transkripsiyonel ko-regülatuar özelliği olduğu düşünülen evrimsel olarak iyi korunmuş bir proteindir (71, 103-105). Bu bağlamda, Wood ve arkadaşlarının fare Neuro-2a nöroblastom hücre serisinden yaptığı çalışmada, atrofin-1'in nükleer reseptör ko-represör kompleksinin ([N-CoR]/mSin3/HDAC kompleksi) bir komponenti olan MTG8 (ETO) (106) ile nükleer matrikste etkileşimi sonucu transkripsiyon represyonuna neden olduğu gösterilmiştir (103). Drosophiladaki atrofin-1 homologu olan D-Atro proteininin, embriyonik gelişim esnasında transkripsiyonel represör olan Even skipped (Eve) ve Hucklebein (Hkb) proteinleri ile etkileşim halinde olması (107) ve segmentasyon ve planar polaritede önemli rolü olan bir transkripsiyonel ko-represör olarak görev yapması yukarıdaki bilgilere paraleldir (108).

DRPLA patogenezinin mutant atrofin-1 proteininin neden olduğu transkripsiyonel disregülasyon sorumlu tutulmaktadır (107). PoliQ artışı olan kuyruğun, TAFII130 ve CBP (CREB binding protein) ile olumsuz etkileşimi sonucu nöronal yaşam süresi ve plastisite için elzem olan CREB bağımlı transkripsiyonel aktivasyonda supresyona neden olduğu görülmüştür (79, 109, 110). Ying ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, Atro-118Q DRPLA fare modelinin beyin dokusunda Histon H3 hipoasetilasyonu ve buna bağlı olarak global gen represyonu ve nörodejenerasyon tespit edilmiştir (105).

Çalışmamızda genetik analizi yapılacak olan SCA17 ve DRPLA hastalıklarına ait genel bilgiler Tablo 2.1'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 2.1. SCA17 ve DRPLA Hastalıklarına Ait Genel Bilgiler

Hastalığın Adı	SCA17	DRPLA
Kalıtım Şekli	Otozomal dominant	Otozomal dominant
Etnik Seçilim	Beyaz ırk, Avrupa	Japonya başta olmak üzere Asya toplulukları
Başlangıç Yaşı	34,6 (19-48)	30-40
Klinik Değişkenlik	Var	Var
Gen ve Lokusu	<i>TBP</i> (6q27)	<i>ATN1</i> (12p13.31)
Genin Hastalıkla İlişkili Bölgesi	3. ekzon CAA/CAG tekrar bölgesi	5. ekzon CAG tekrar bölgesi
Gen Ürünü	TBP (TATA box binding protein)	Atrofin-1
Gen Ürününün Fonksiyonu	Transkripsiyonun başlaması	Transkripsiyonel ko-represyon
Normal Tekrar Sayısı	25-42	6-25
Patolojik Tekrar Sayısı	43-48: Düşük penetrans 49 ve üstü: Tam penetrans	20 ve üstü: Mutable normal 48 ve üstü: Tam penetrans
Beyin MRG	Serebellum, beyin sapı ve kortekste atrofi	Serebellum ve beyin sapı atrofi, hiperintens serebral beyaz cevher lezyonları
Antisipasyon	Nadiren	Belirgin
Patolojik İnceleme	Anti-TBP, anti 1C2, anti Ub + NII	Anti-ATN1, anti 1C2, anti Ub + NII
Patogenezden Sorumlu Ana Mekanizma	Transkripsiyonel Disregülasyon	Transkripsiyonel Disregülasyon

2.3. HDL Grubuna Tanı Konulmasının ve İncelenmesinin Önemi

HDL sendromlarının nedenlerini belirlemek, Huntington Hastalığı benzeri klinik özelliklerle başvuran hastaların tanısı ve yönetiminde gereklidir. Hasta bireyin tanı alması, risk altındaki akrabalarına uygulanacak test ve incelemeler açısından yol gösterici olacak ve bireylerin yaşam tercihleri ile üreme durumlarını da etkileyebilecektir. Ayrıca bu grup hastalıklar ile ilgili çalışmaların yapılması, Huntington hastalığı patogenezinin aydınlatılması bağlamında modifiye edici etkilerin tanımlanmasına ve tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (21).

Çalışmamızda, Huntington Hastalığı şüphesiyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniğine yönlendirilen ve Huntington hastalığı tespit edilmeyen semptomatik 90 hastada SCA17 ve DRPLA açısından sırasıyla *TBP* ve *ATN1* genleri tekrar bölgesi analizi yapılarak HDL hastalarının

etiolojisinin belirlenmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya dahil olan hastalar, aşağıda belirtilen kriterlere göre seçilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Huntington hastalığında görülebilen semptom ve bulgulara sahip olma ve bir Nöroloji hekimi tarafından klinik olarak Huntington hastalığı ön tanısı alma
2. Huntington hastalığına yönelik yapılan genetik analiz sonucunun normal bulunmuş olması

Dışlama Kriterleri

1. Semptomatik olmayan bireyler
2. Huntington hastalığına yönelik yapılan genetik analiz sonucunun hastalık ile uyumlu bulunması

Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı Arşivi'nde bu kriterlere uyan ve *HTT* gen analizi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda yapıp normal aralıklarda saptanmış olan 90 hastaya ait DNA örnekleri kullanılmıştır.

3.2. DNA örneklerinden PCR reaksiyonu

TBP ve *ATN1* genlerinin tekrar bölgeleri, dizisi Tablo 3.1'de verilen işaretli primerler ve Platinum Taq DNA Polymerase Seti kullanılarak Tablo 3.2'de gösterilen oranlarda hazırlanan karışımlarla PCR ile çoğaltılmıştır.

Tablo 3.1. PCR Reaksiyonları İçin Kullanılan Primerler

	Forward (F) Primer	Reverse (R) Primer
SCA17 (<i>TBP</i>)	5'-ATG CCT TAT GGC ACT GGA CTG-3' (5-FAM ile işaretli)	5'-CTG CTG GGA CGT TGA CTG CTG-3'
DRPLA (<i>ATN1</i>)	5'-CAC CAG TCT CAA CAC ATC-3' (5-FAM ile işaretli)	5'-GTA AGG GTG TGC GTG GTG-3'

Tablo 3.2. PCR Reaksiyonu İçin Örnek Başına Kullanılan Karışım İçeriği

10XBuffer	2,50 µl
dNTP (5mM)	1,00 µl
MgCl ₂ (25 mM)	2,00 µl
Forward primer (10 pmol/µl)	1,00 µl
Reverse primer (10 pmol/µl)	1,00 µl
dH ₂ O	14,00 µl
Taq Polimeraz (5U/µl)	0,20 µl
DMSO	2,30 µl
TOPLAM	24,00 µl

Hazırlanan karışımın üzerine 1 µl DNA örneği (50 ng/µl) eklenip PCR cihazına yerleştirilmiş ve Tablo 3.3'te belirtilen koşullarda PCR gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.3. PCR'da Kullanılan Reaksiyon Koşulları

1-İlk Denatürasyon	95 °C	10 dk	
2-Denatürasyon	95 °C	30 sn	30 döngü
3-Annealing	56 °C	30 sn	
4-Extension	72 °C	45 sn	
5-Son extension	72 °C	7 dk	
6-Saklama	+ 4 °C	∞	

3.3. Agaroz Jel Elektroforezi ile PCR Ürünlerinin Kontrolü

PCR reaksiyonu sonrası elde edilen ürünler kalite kontrolü için agaroz jel elektroforezi ile görüntülenmiştir.

54 g Trisbase, 27,5 g borik asit ve 20 ml 0,5 mM EDTA karıştırılıp dH₂O ile 1 litreye tamamlanarak hazırlanan 5X TBE (Tris / Borik asit / EDTA), 1X TBE olacak şekilde distile su ile 1:5 oranında sulandırılmıştır. % 2'lik jel hazırlanması için 90 ml

1X TBE içine 1.8 g agaroz eklenmiştir. Çözelti mikrodalga fırında orta ayarda 3-5 dk ısıtılıp sonrasında içine 1.0 µl EtBr (Ethidium Bromide) (10 mg/ml) eklenerek karıştırılmıştır. Karışım, elektroforez aparatına dökülerek soğumaya bırakılmıştır. Elektroforez tankı 1X TBE ile doldurularak jel yürütme işlemine hazır hale getirilmiştir. 10 µl PCR ürünü, 2 µl 6x yükleme tamponu (0,025 g bromfenol mavisi, 0,025 g ksilensiyanol ve 0,3 ml gliserol karıştırılıp dH₂O ile 1 ml'ye tamamlanarak hazırlanmıştır) ile karıştırılıp, karışımın 10 µl'si agaroz jele yüklenmiştir. 90 Volt (V)'ta 45 dk elektroforez uygulandıktan sonra jel, Kodak Gel Logic 200 görüntü analiz cihazında görüntülenerek Kodak 1D Image Analysis Software Version 3.6.2 yazılımı ile analiz edilmiştir. Kaliteli olan ürünler fragman analizine alınmıştır.

3.4. Fragman Analizi

9 µl Hi-Di formamid ve 0,5 µl GeneScan 500 LIZ Size Standart karıştırılıp üzerine 1 µl PCR ürünü eklenmiştir ve 95°C'de 3 dk inkübasyondan sonra 3 dk buz üzerinde bekletilmiştir. İşlem sonrası örnekler ABI 3130 Genetic Analyzer cihazına yüklenmiş ve elektroforez sonrasında Gene Mapper yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Tekrar sayıları, size standardının pikleri ile kıyaslanarak boyu ölçülen PCR ürünlerinin boyunun Şekil 3.1 ve Şekil 3.2'de gösterilen formüllere uygulanması ile hesaplanmıştır.

[illegible]

Tekrar sayısı: (X-120)/3

[illegible]

Tekrar Sayısı: (X-125)/3

22

4. BULGULAR

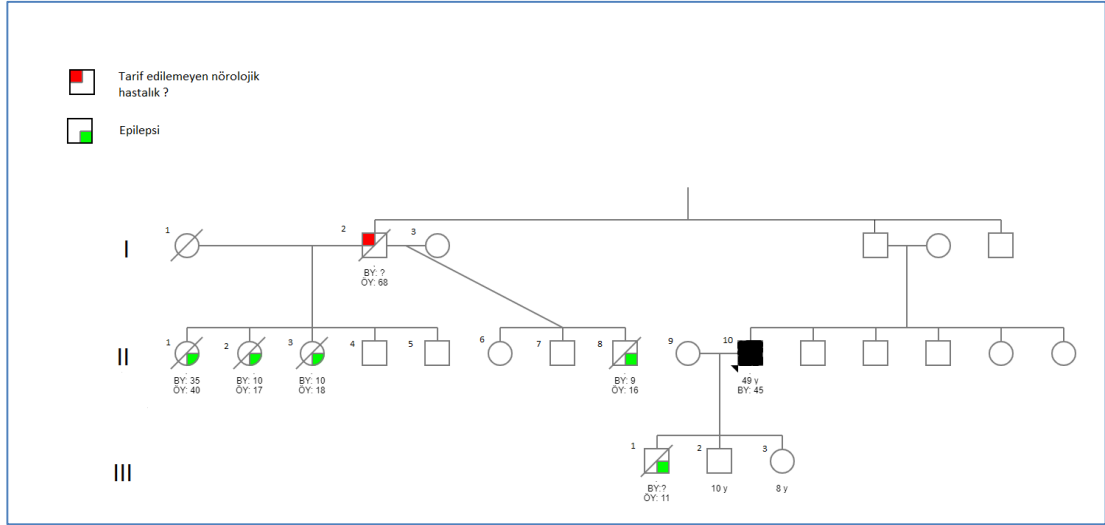
Yapılan alışmalar sonucunda, 90 DNA örneğinin tümünde *TBP* gen analizi başarıyla gerçekleştirilmiştir. *ATN1* gen analizi ise 88 örnekte başarıyla gerçekleştirilmekle birlikte kalan 2 örnekte tekrarlayan çalışmalara rağmen sonuç alınamamıştır.

TBP gen analizi ile 2 hastaya SCA17 tanısı, *ATN1* gen analizi ile de 2 hastaya DRPLA tanısı konulmuştur. Böylelikle 90 HDL hastasının % 4,4 (4/90) kadarında HDL etiyolojisi genetik olarak aydınlatılmıştır. Bu 4 hastaya ait olgu raporları ve genetik analiz sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.1. Olgu 1

49 yaşında erkek hasta yaklaşık 4 yıl önce başlayan denge problemi, yürüme güçlüğü gibi şikayetler nedeniyle Huntington hastalığı ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilmiştir. Denge problemi ve yürüme güçlüğü şikayetlerinin başlamasından bir yıl sonra konuşmasında bozulma, yavaşlama, kesik kesik konuşma gibi yakınmalar eklenmiştir. Herediter ataksi ön tanısı ile takip edilen hastanın çekilen kranial MR görüntülemesinde beyin sapı ve serebellumda belirgin olmak üzere serebral ve serebellar atrofi saptanmıştır. Yapılan muayenesinde geniş tabanlı ataksik yürüme paterni, tandem yürüyüş bozukluğu, konuşmanın yavaşlaması, serebellar testlerin bozulması, Romberg testi pozitifliği gibi bulgular dikkat çekmiştir.

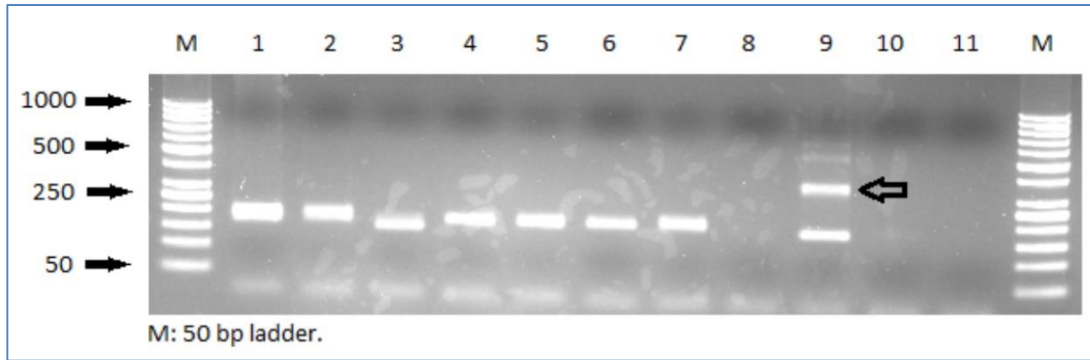
Hastanın (II-10) soy ağacına (şekil 4.1) göre en büyük erkek ocuğunda (III-1) epilepsi mevcuttur ve 11 yaşında kaybedilmiştir. Hastanın amcasında (I-2) 30 yaş altında başlayan tam tarif edilemeyen nörolojik problemler bulunmaktadır, aynı amcanın 3 ocuğunda (II-1, II-2, II-3) epilepsi tanısı vardır ve şikayetleri 35, 10 ve 10 yaşlarında başlarken; sırasıyla 40, 17 ve 18 yaşlarında kaybedilmişlerdir. Aynı amcanın 2. evliliğinden olan bir erkek ocuğunda (II-8) da 9 yaşında başlayan epilepsi mevcuttur ve bu ocuk da 16 yaşında kaybedilmiştir.



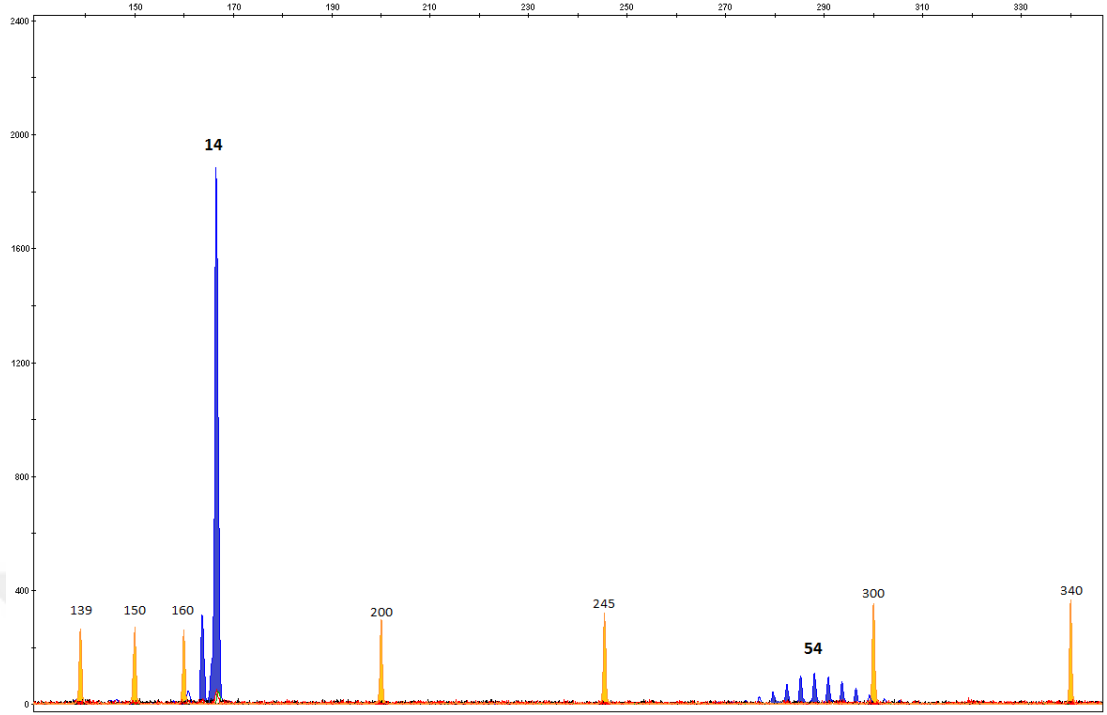
Şekil 4.1. Olgu 1'e ait soy ağacı. BY: Başlangıç yaşı, ÖY: Ölüm Yaşı

Yapılan *HTT* mutasyon analizi sonucu tekrar sayıları 18 ve 26 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda yapılan *ATN1* geni mutasyon analizi (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3) sonucunda tekrar sayıları 14/54 olarak bulunmuştur. 54 tekrar tam penetranslı hastalık aleli olduğu için DRPLA tanısı konulmuştur.



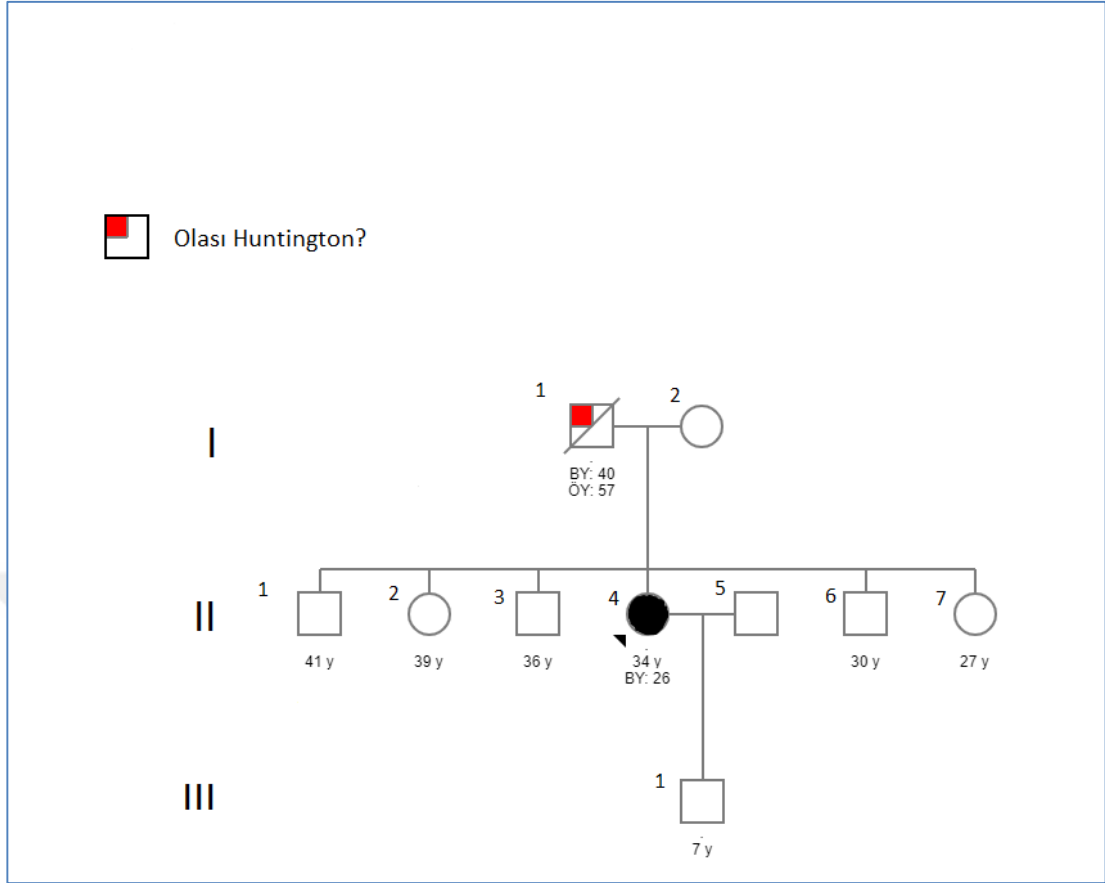
Şekil 4.2. Olgu 1'e ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü (9 numaralı kuyu). Tekrar sayısı artan alel ok ile gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Olgu 1'e ait fragman analizi görüntüsü. Mavi pikler hastaya ait alelleri gösterirken turuncu pikler size standardına aittir. Turuncu piklerin üzerindeki sayılar kaç baz çifti boyda olduklarını gösterirken mavi piklerin üzerindeki sayılar kaç tekrar sayısı olduğunu göstermektedir.

4.2. Olgu 2

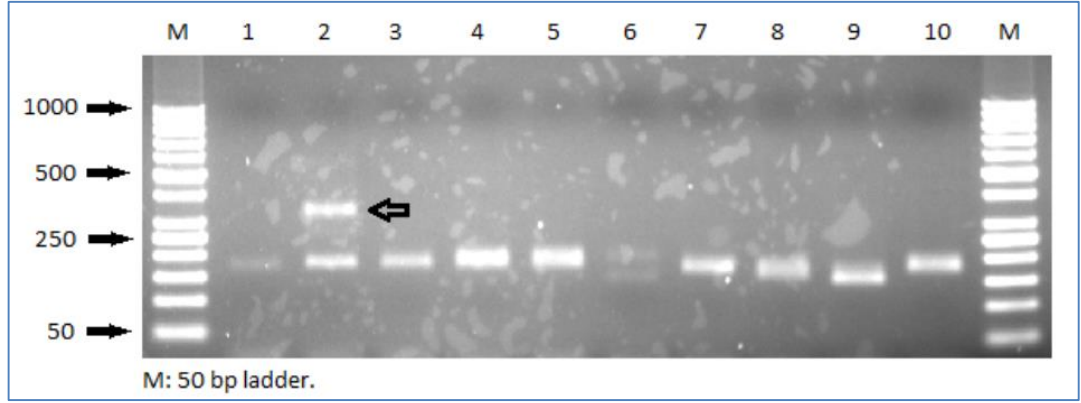
34 yaşında Azeri kadın hastanın yaklaşık 8 yıl önce koreiform hareketleri, yürüme ve konuşmada bozulma şikayetleri başlamıştır. Nöroloji kliniklerinde takip edilen hastanın klinik durumu gittikçe şiddetlenmiştir. Huntington hastalığı ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastanın muayenesinde generalize kore ve ataksi dikkat çekmiştir. Hastanın kranial MR görüntülemesine ait bir kayıt bulunamamıştır. Hastanın (II-4) soy ağacında (Şekil 4.4) babasının (I-1) 40 yaşlarında başlayan nörolojik bozuklukları mevcuttur ve 57 yaşında kaybedilmiştir ve olası Huntington hastalığı lehine yorumlanmıştır.



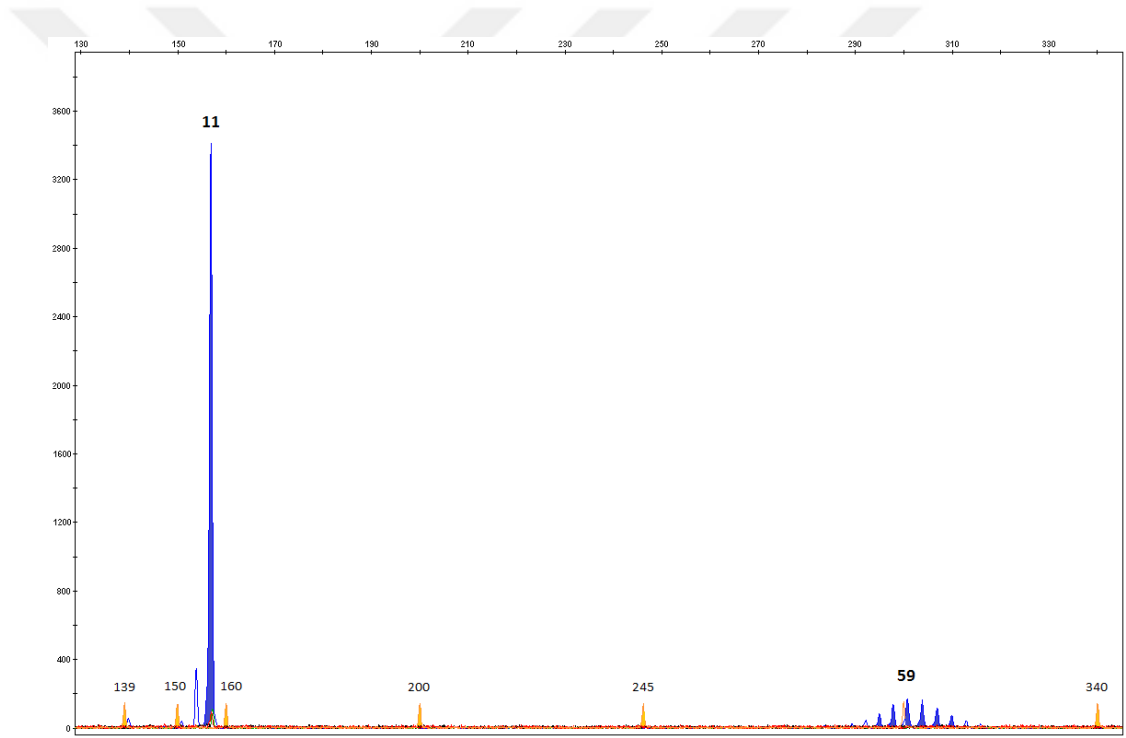
Şekil 4.4. Olgu 2' ye ait soy ağacı. BY: Başlangıç yaşı, ÖY: Ölüm Yaşı

Yapılan *HTT* mutasyon analizi sonucu tekrar sayıları 16 ve 18 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda yapılan *ATN1* geni mutasyon analizi (Şekil 4.5 ve Şekil 4.6) sonucunda tekrar sayıları 11/59 olarak bulunmuştur. 59 tekrar tam penetranslı hastalık aleli olduğu için DRPLA tanısı konulmuştur.



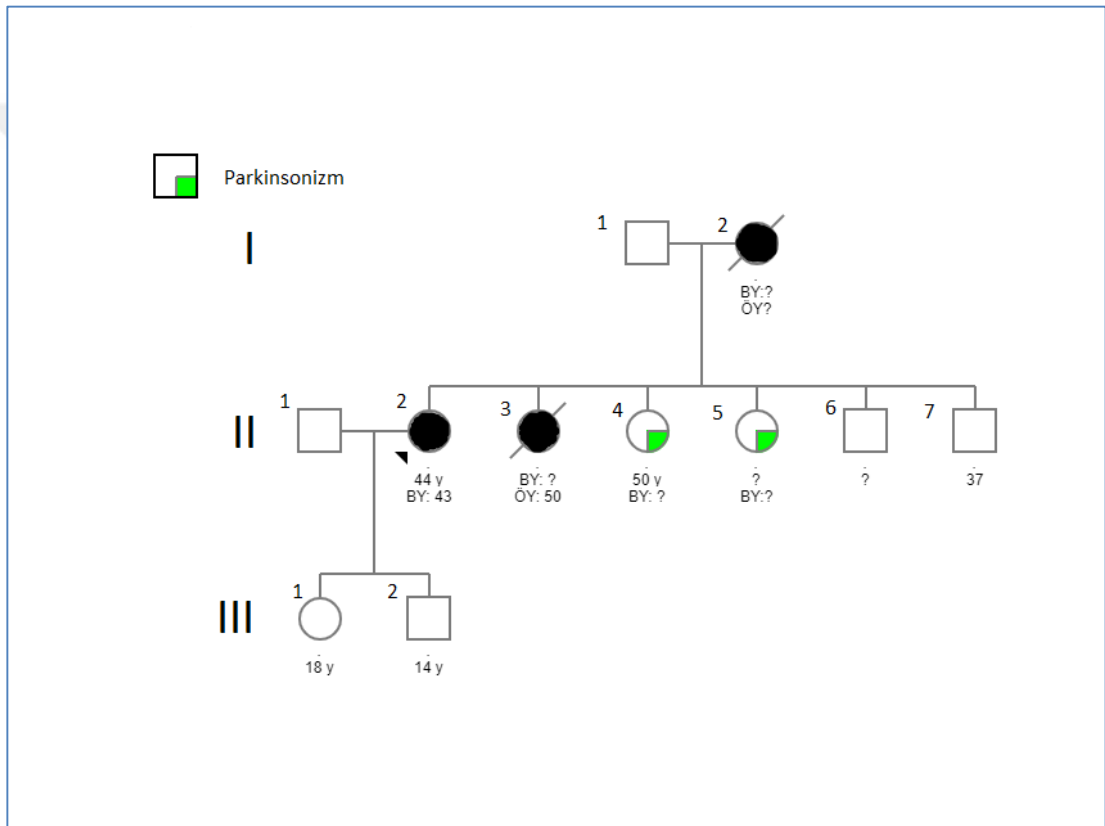
Şekil 4.5. Olgu 2'ye ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü (2 numaralı kuyu). Tekrar sayısı artan alel ok ile gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Olgu 2'ye ait fragman analizi görüntüsü. Mavi pikler hastaya ait alelleri gösterirken turuncu pikler size standardına aittir. Turuncu piklerin üzerindeki sayılar kaç baz çifti boyda olduklarını gösterirken mavi piklerin üzerindeki sayılar kaç tekrar sayısı olduğunu göstermektedir.

4.3. Olgu 3

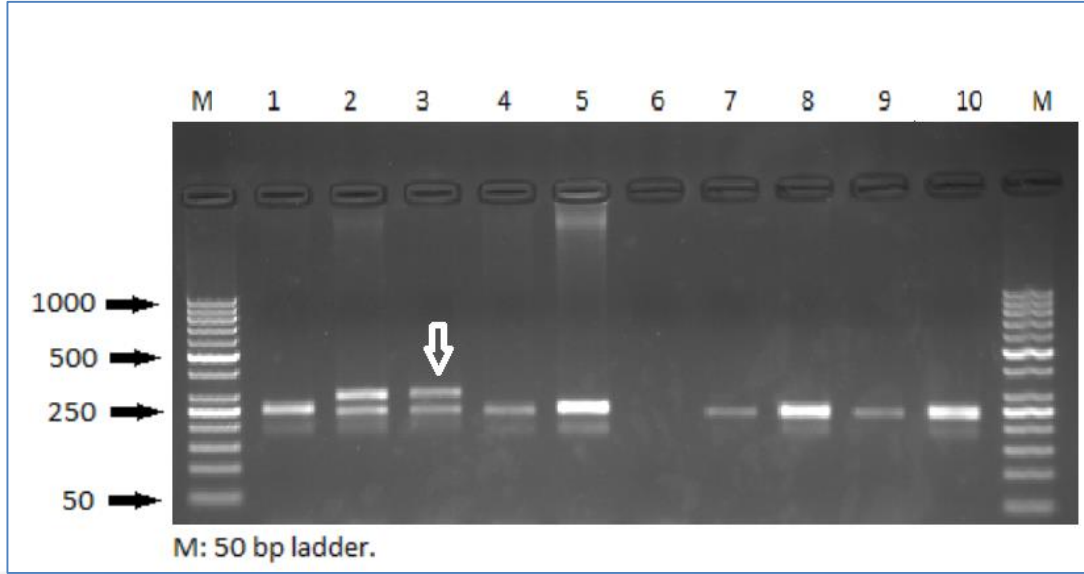
44 yaşında kadın hasta 1 yıl önce başlayan yürümede ve konuşmada bozulma şikayeti nedeni ile tarafımıza Huntington hastalığı şüphesiyle yönlendirilmiştir. 2 ay önce yürüyememeye, 1 ay önce de konuşamamaya başlamıştır. Hastanın muayene ve görüntüleme kayıtlarına ulaşılammıştır. Hastanın (II-2) soy ağacında (Şekil 4.7) bir kardeşinde (II-3) ve annesinde (I-2) benzer belirtiler vardır ve ikisi de kaybedilmiştir. Diğer 2 kız kardeşinde (II-4 ve II-5) ise parkinsonizm mevcuttur.



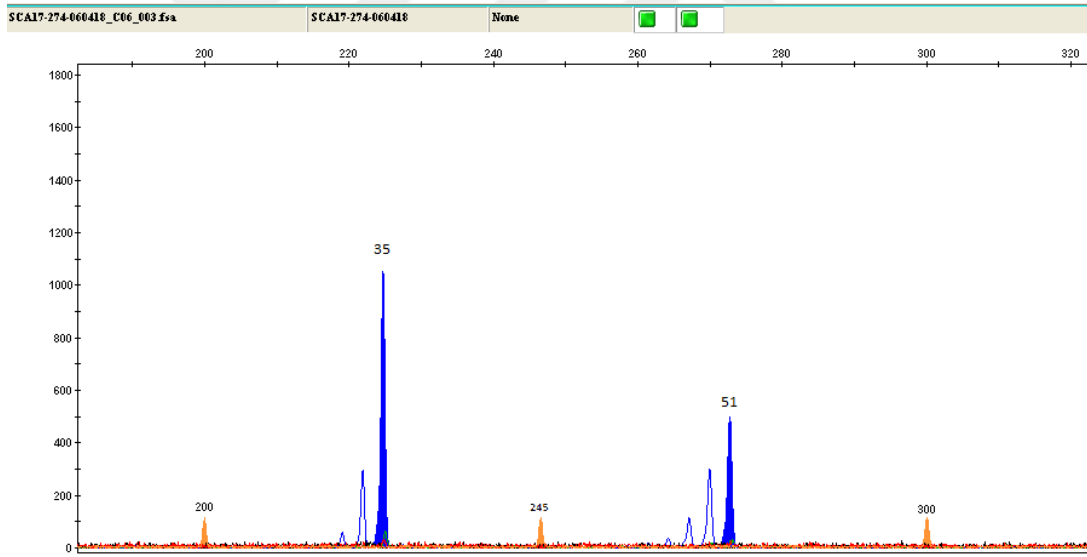
Şekil 4.7. Olgu 3'e ait soy ağacı. BY: Başlangıç yaşı, ÖY: Ölüm Yaşı

Yapılan *HTT* mutasyon analizi sonucu tekrar sayıları 22 ve 23 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda yapılan *TBP* geni mutasyon analizi (Şekil 4.8 ve Şekil 4.9) sonucunda tekrar sayıları 35/51 olarak bulunmuştur. 51 tekrar tam penetranslı hastalık aleli olduğu için SCA17 tanısı konulmuştur.



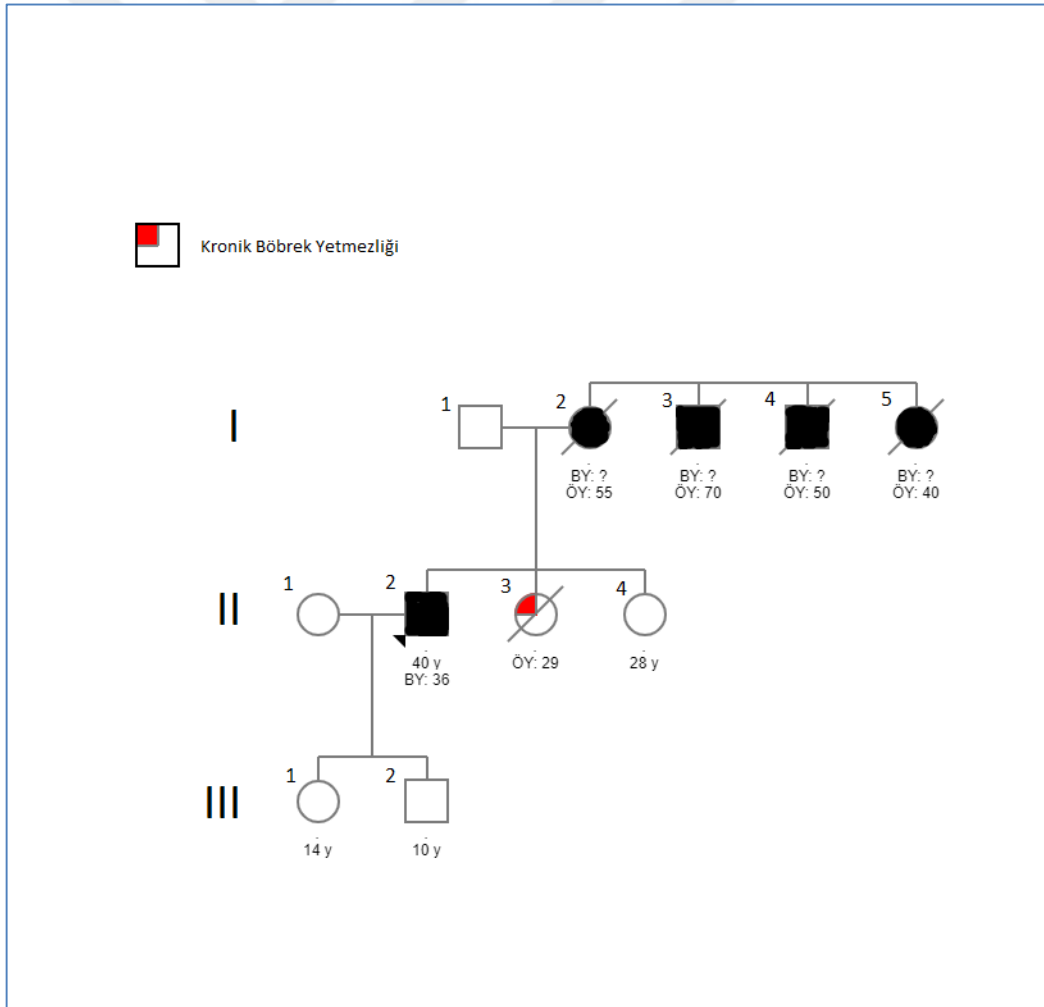
Şekil 4.8. Olgu 3'e ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü (3 numaralı kuyu). Tekrar sayısı artan alel ok ile gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Olgu 3'e ait fragman analizi görüntüsü. Mavi pikler hastaya ait alelleri gösterirken turuncu pikler size standardına aittir. Turuncu piklerin üzerindeki sayılar kaç baz çifti boyda olduklarını gösterirken mavi piklerin üzerindeki sayılar kaç tekrar sayısı olduğunu göstermektedir.

4.4. Olgu 4

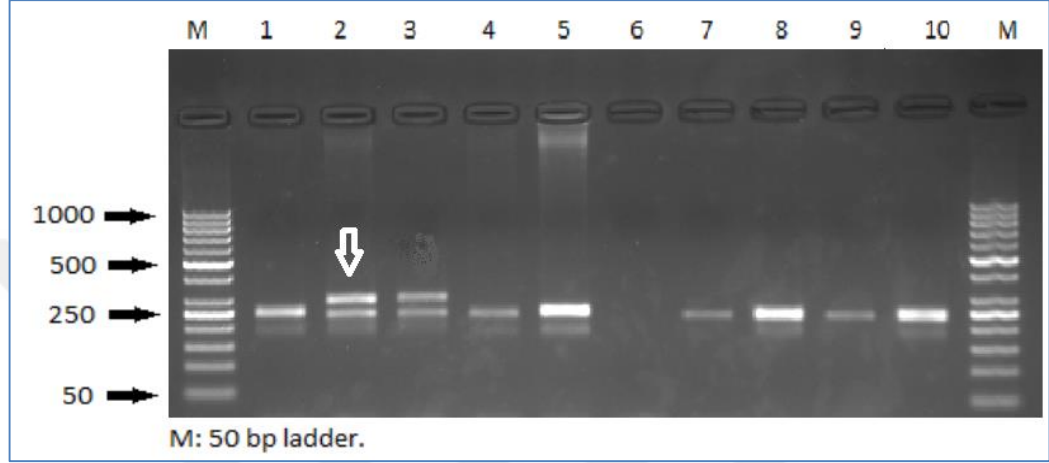
40 yaşında erkek hasta 4 yıl önce başlayan konuşma ve yürümede bozukluk, denge problemleri, psikiyatrik problemler, kişilik değişikliği şikayetleri ile tarafımıza Huntington hastalığı şüphesiyle yönlendirilmiştir. Yazı yazma gibi el becerisi gerektiren hareketlerde zorluk yaşamıştır. Ara ara çenede kayma ve el kısmında kasılmalar olmuştur. Yapılan fizik muayenede konuşma esnasında disartri, yürümede yavaşlama, ataksi saptanmıştır. EEG sonucu jeneralize epileptiform anomali ile uyumlu bulunurken kranial MR görüntülemesinde serebellar ve serebral atrofi dikkat çekmiştir. Hastanın (II-2) soy ağacında (Şekil 4.10) annesinde (I-2), teyzesinde (I-5) ve 2 dayısında (I-3 ve I-4) benzer özellikler mevcuttur ve tüm bireyler kaybedilmiştir.



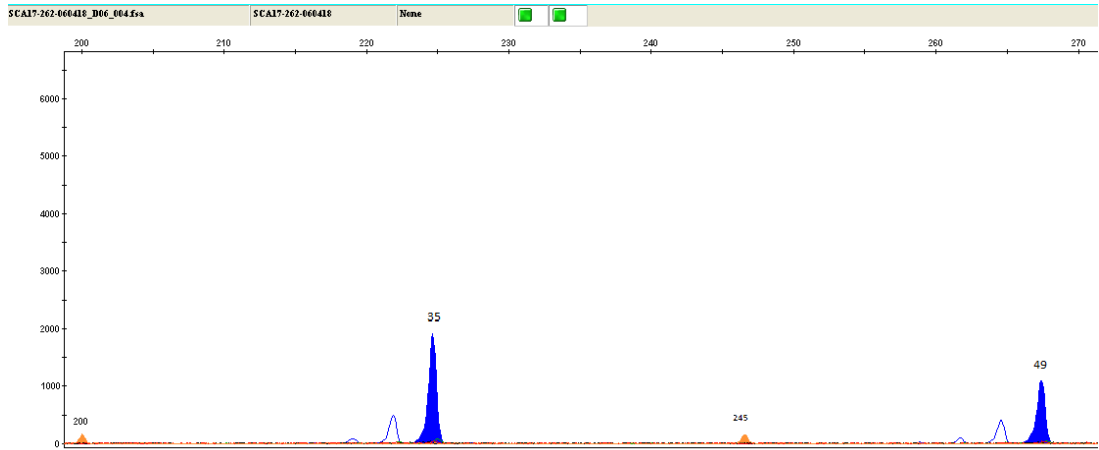
Şekil 4.10. Olgu 4'e ait soy ağacı. BY: Başlangıç yaşı, ÖY: Ölüm Yaşı

Yapılan *HTT* mutasyon analizi sonucu tekrar sayıları 20 ve 21 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda yapılan *TBP* geni mutasyon analizi (Şekil 4.11 ve Şekil 4.12) sonucunda tekrar sayıları 35/49 olarak bulunmuştur. 49 tekrar tam penetranslı hastalık aleli olduğu için SCA17 tanısı konulmuştur.



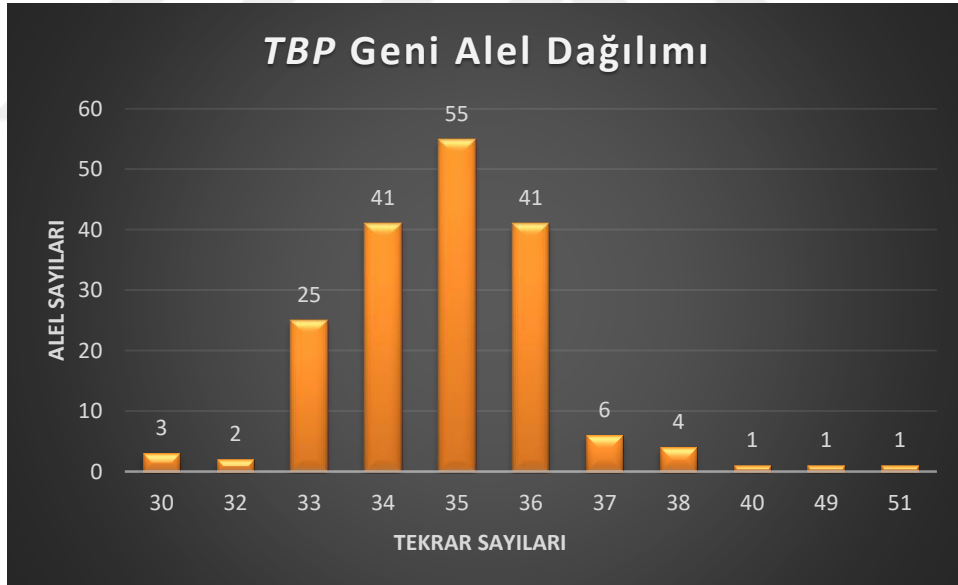
Şekil 4.11. Olgu 4'e ait PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü (2 numaralı kuyu). Tekrar sayısı artan alel ok ile gösterilmiştir.



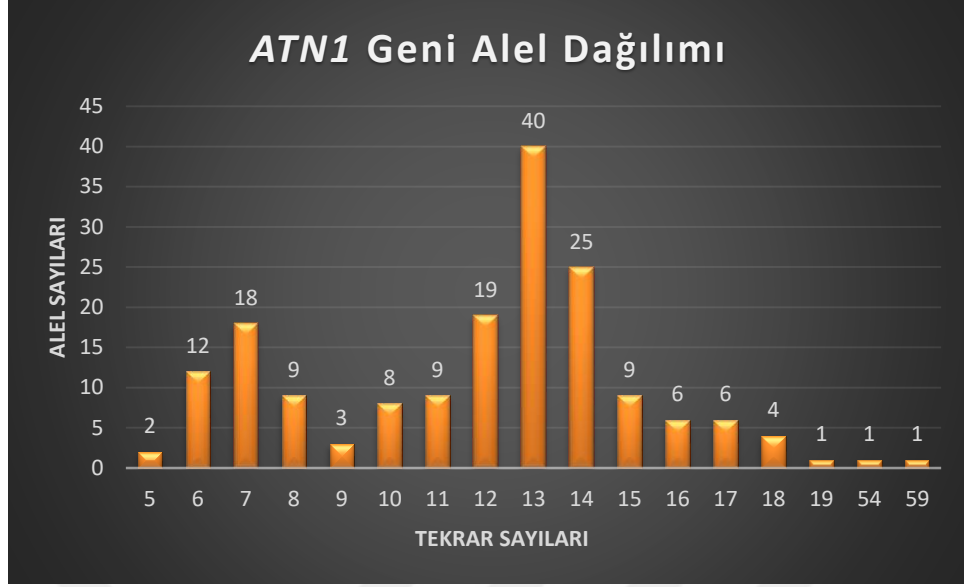
Şekil 4.12. Olgu 4'e ait fragman analizi görüntüsü. Mavi pikler hastaya ait alelleri gösterirken turuncu pikler size standardına aittir. Turuncu piklerin üzerindeki sayılar kaç baz çifti boyda olduklarını gösterirken mavi piklerin üzerindeki sayılar kaç tekrar sayısı olduğunu göstermektedir.

4.5. *TBP* ve *ATN1* Genlerinin Tekrar Sayısı Özellikleri

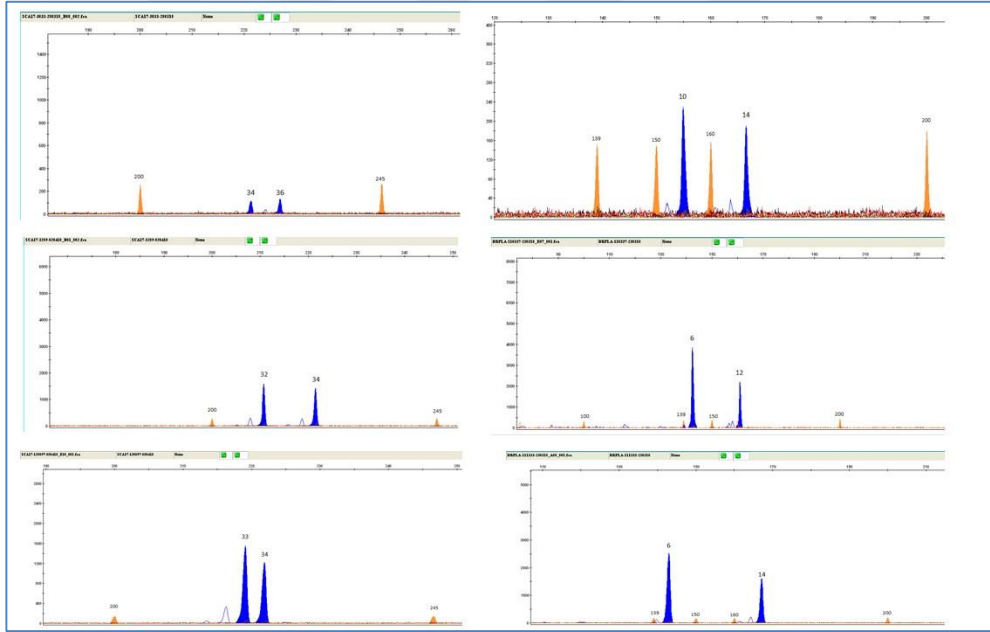
TBP ve *ATN1* genlerinin tekrar sayılarına özgü alel dağılımları sırasıyla Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’ de sunulmuştur. *TBP* geni analiz sonuçlarına göre en yüksek tekrar sayısı 51, en düşük tekrar sayısı 30, en sık görülen tekrar sayısı ise 35 (55/180, % 31) olarak bulunmuştur. 180 alelin 162 tanesinde (162/180, % 90) tekrar sayıları 33 ile 36 arasındadır. 49 ve 51 tekrar olmak üzere 2 adet tam penetranslı hastalık aleli tespit edilmiştir. *ATN1* geni analiz sonuçlarına göre en yüksek tekrar sayısı 59, en düşük tekrar sayısı 5, en sık görülen tekrar sayısı ise 13 (40/173, % 23) olarak bulunmuştur. 173 alelin 84 tanesinde (84/173, % 49) tekrar sayıları 12 ile 14 arasındadır. 41 alelde (% 24) tekrar sayısının en düşük değerler olan 5 ile 8 arasında olması dikkat çekmiştir. 54 ve 59 tekrar olmak üzere 2 adet tam penetranslı hastalık aleli tespit edilmiştir. Tekrar sayıları normal aralıklarda saptanan bazı hastalara ait fragman analizi sonuçları Şekil 4.15’de örnek olarak verilmiştir.



Şekil 4.13. *TBP* geni tekrar sayılarına özgü alel dağılımı



Şekil 4.14. *ATN1* geni tekrar sayılarına özgü alel dağılımı



Şekil 4.15. Tekrar sayıları normal aralıklarda saptanan bazı hastalara ait fragman analizi örnekleri. Sol sütun *TBP* genine, sağ sütun *ATN1* genine ait örneklerdir. Mavi pikler hastaya ait alelleri gösterirken turuncu pikler size standardına aittir. Turuncu piklerin üzerindeki sayılar kaç baz çifti boyda olduklarını gösterirken mavi piklerin üzerindeki sayılar kaç tekrar sayısı olduğunu göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Huntington hastalığı ilerleyici nörodejenerasyonla seyreden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Ancak hastalığın klinik özelliklerini taşıyan bir grup hastada yapılan genetik analizde mutasyon saptanmamaktadır. Bu grup hastalara HDL (Huntington Disease Like) hastaları denilmektedir. HDL hastalıklarının altında hem genetik hem de genetik dışı nedenler yer almaktadır. Bunların genetik etiyolojisi bilinenlerine Huntington genokopi hastalıkları denmektedir ve heterojen bir grup hastalığı temsil etmektedir. Bu heterojenite nedeniyle ayırıcı tanı güçleşmektedir ve birçok test gerektirmesi nedeniyle zaman ve maliyet açısından oldukça zorlayıcıdır. Bu nedenle yaklaşım planı geliştirilmesi gereklidir. Bu plan, detaylı klinik muayene ve progresyon durumunun izlemi, geçmişteki veri kayıtlarının özenli ve dikkatli toplanması ve korunması, yardımcı testlerin desteği, etnik durumun tespiti, testlerin maliyet-etkinlik durumu gibi temeller üzerine oturtulmalıdır. Genetik testler bu planın en can alıcı kısmında olmalıdır. Çünkü HDL kliniği gösteren durumların genetik etiyolojilerinin aydınlatılması ve yeni genokopi hastalıklarının tanımlanması hem hastaların prognoz ve takibinin belirlenmesi hem de genetik danışmanlık açısından oldukça önemlidir. Buna ek olarak, Huntington Hastalığı patogenezinin aydınlatılması bağlamında modifiye edici etkilerin tanımlanmasına ve tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (21). Bu fikirlerin ışığında çalışmamızda HDL hastalarının olası Huntington genokopi hastalıkları açısından incelenmesi amaçlanmıştır. Buna yönelik olarak, bu gruba giren 90 hastada HDL hastalıklarında sıklıkla gözlenen Spinoserebellar Ataksi Tip 17 (SCA17) ve Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrofi (DRPLA)'ye yönelik genetik analizler yapılmıştır. Ayrıca bu hastalıkların Türk toplumundaki HDL grubundaki sıklığı hakkında bilgi sahibi olunmuş, *ATN1* ve *TBP* genlerinin trinükleotit tekrar bölgelerindeki tekrar sayılarını saptayarak alelik özellikleri ortaya çıkarılmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı verileri incelendiğinde, Huntington hastalığı şüphesiyle 2001-2019 yılları arasında 306 hasta Tıbbi Genetik Polikliniğine yönlendirilmiş veya başvurmuştur. Yapılan *HTT* geni mutasyon analizinde 216 hastaya Huntington hastalığı tanısı konulmuştur. Geriye kalan 90 hastada ise mutasyon saptanmamış olup HDL grubunda değerlendirilmiştir.

Bir başka deyişle, Huntington fenotipi ile başvuran hastaların % 71 kadarı Huntington tanısı alırken % 29 kadarı HDL hastası olarak kalmıştır. Bu sonuçlara göre çalışmamızda HDL sıklığı % 29 olarak belirlenmiştir. 90 HDL hastasının 4 tanesine genetik tanı konulması ile HDL'nin genetik nedenini saptayabilme oranı % 4,44 olarak bulunmuştur. Literatür incelendiğinde, HDL sıklığının hastaların % 1 kadarı olduğu hakim görüş olarak belirtilmektedir (19-21, 42). Örneğin, Kremer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1007 Huntington kliniği olan hastanın 995 tanesine Huntington hastalığı tanısı konulmuş ve % 1' lik kalan kısım HDL grubuna girmiştir (20). Ancak bazı çalışmalarda araştırmamıza benzer şekilde çok daha yüksek sıklıklar elde edilmiştir. Bunlara örnek olarak, Martino ve arkadaşlarının % 1-7 (24), Rodrigues ve arkadaşlarının % 43 (111), Costa ve arkadaşlarının % 35.5 (112), Keckarevic ve arkadaşlarının % 36.3 (113) gibi sıklıklar bulması verilebilir. Türk toplumundaki durum açısından Kömürcü-Bayrak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2000-2015 yılları arasında toplam 677 hastaya Huntington hastalığı açısından genetik analiz yapılmış ve hastaların 413 tanesinde Huntington genotipi saptanmıştır. Huntington tanısı konulamayan 264 hasta açısından düşünülürse HDL sıklığı % 38,9 olarak hesaplanabilir (9). Farklı çalışmalarda farklı sonuçların çıkmasına, değerlendirilen hasta sayısının yeterlilik durumu, muayenenin ve klinik şüphenin doğru konulabilme becerisi, hastalık bulgularının belirgin heterojenitesi, etnik farklılıklar, hasta seçiminde kullanılabilecek objektif kriter ve ölçeklerin olmaması gibi faktörler neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda HDL hastalarının % 4,4 kadarına genetik olarak tanı konulmuştur. HDL grubunda genetik tanı koyabilme oranı yaklaşık % 3 olarak bilinmektedir (21). Literatürde benzer amaçlarla yapılmış birtakım çalışmalar bulunmaktadır. Bunlara ait kısa bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

Rodrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 29 Brezilyalı HDL hastasında HDL2, SCA1, SCA2, SCA3, SCA17, DRPLA ve ChAc açısından sırasıyla *JPH3*, *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *TBP*, *ATN1* gen analizi ve Western Blot ile korein ekspresyon analizi yapılmıştır. Sonuç olarak, 3 hastaya HDL2 (% 10,33), 2 hastaya ChAc (% 6,8) tanısı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 17,2 (5/29) kadarında HDL etiyojisi aydınlatılmış olup, % 10,33 (3/29) kadarında DNA düzeyinde mutasyon analizi ile genetik tanı konulmuştur (111).

Bauer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, beyaz ırktan hastalarda SCA17 açısından *TBP* geni incelemesi yapılmış ve 1712 HDL hastasından 9 tanesine SCA17 tanısı konmuştur. Böylelikle hastaların % 0,5 (9/1712) kadarında genetik tanı belirlenmiştir (63).

Wild ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 285 HDL fenotipli hastada HDL1, HDL2, SCA17, DRPLA, SCA1, SCA2, SCA3, nöroferritinopati ve Friedreich ataksisi açısından sırasıyla *PNRP*, *JPH3*, *TBP*, *ATN1*, *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *FTL* ve *FXN* gen analizi yapılmış ve 5 hastaya SCA17, 1 hastaya HDL1, 1 hastaya HDL2, 1 hastaya Friedreich Ataksisi tanıları konulmuştur. Böylelikle hastaların % 2,8 (8/285) kadarında genetik tanı konulmuş ve SCA17'nin en yaygın Huntington genokopi hastalığı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada bulunan HDL2 hastası Afrika kökenli olmayan ilk HDL2 hastası olarak literatüre geçmiştir (19).

Cellini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Huntington hastalığı ve HDL2 dışlanmış 98 İtalyan hastada SCA17 açısından *TBP* geni analizi yapılmış ve distoni, tik gibi istemsiz hareketleri olan bir hastada SCA17 tanısı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 1,02 (1/98) kadarında genetik tanı konulmuştur (114).

Bauer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1600 Alman ve Avusturya kökenli HDL hastasında HDL2 açısından *JPH3* gen analizi yapılmış ve mutasyon saptanmamıştır (115).

Stevanin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 252 Fransız kökenli HDL hastasında HDL1, HDL2, SCA17 ve DRPLA açısından sırasıyla *PRNP*, *JPH3*, *TBP* ve *ATN1* gen analizi yapılmış ve 2 hastada HDL2, 2 hastada SCA17 tanısı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 1,6 (4/252) kadarında genetik tanı konulmuştur (31).

Margolis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 538 Kuzey Amerikalı ve 44 Japon olmak üzere 582 hastada HDL2 açısından *JPH3* gen analizi yapılmış ve 6 Kuzey Amerikalı hastada HDL2 tanısı konulmuş, Japon grupta HDL2 saptanmamıştır. Ayrıca Japon hastalara DRPLA açısından *ATN1* gen analizi yapılmış ve mutasyon bulunmamıştır. Sonuç olarak hastaların % 1,03 (6/582) kadarında genetik tanı konulmuştur (116).

Keçkareviç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 132 Yugoslav kökenli Huntington fenotipi olan hastanın 48 tanesinde *HTT* mutasyonu saptanmamış ve bu

48 HDL hastasında HDL1, nöroferritinopati, HDL2, SCA1, SCA2, SCA3, SCA17 ve DRPLA açısından sırasıyla *PRNP*, *FTL*, *JPH3*, *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *TBP* ve *ATN1* gen analizi yapılmış ve herhangi bir tanı konulamamıştır (113).

Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 107 Portekizli HDL hastasında HDL1, HDL2, SCA17, DRPLA ve nöroferritinopati açısından *PRNP*, *JPH3*, *TBP*, *ATN1* ve *FTL* gen analizi yapılmıştır. Bunlara ek olarak, nükleer bir transkripsiyonel koaktivatör olan CBP (CREB-binding protein) proteinini kodlayan *CREBBP* geninin CAG tekrar bölgesi ve santral sinir sistemine spesifik bir transkripsiyon faktörü olan N-Oct-3'ü kodlayan *POU3F2* geninin CAG tekrar bölgesi incelenmiştir. Yardımcı tanı testlerinin de katkısı sonucu 1 hastaya SSS vaskülit, bir hastaya primer hipoparatiroidi, 2 hastaya da resesif mitokondrial ensefalopati tanısı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 3,7 (4/107) kadarında HDL etiyolojisi aydınlatılmış ancak genetik tanı konulamamıştır (112).

Sulek-Piatkowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 244 Polonya kökenli HDL hastasında HDL2, DRPLA ve SCA17 açısından sırasıyla *JPH3*, *ATN1* ve *TBP* gen analizi yapılmış ve 1 hastada SCA17 tanısı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 0,44 (1/244) kadarında genetik tanı konulmuştur (117).

Koutsis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 21 Yunan kökenli hastada HDL2, SCA17, SCA1, SCA2, SCA3, SCA8, SCA12 ve DRPLA açısından sırasıyla *JPH3*, *TBP*, *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *ATXN8/ATXN80S*, *PPP2R2B* ve *ATN1* gen analizi yapılmış ve 1 hastada SCA8 lokusunda CTA/CTG tekrar artışı ile seyreden SCA8 tanısı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 4,8 (1/21) kadarında genetik tanı konulmuştur (62).

Kostic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 39 HDL hastasında *C9orf72* gen analizi yapılmış ve bir hastada mutasyon saptanmıştır. Böylelikle hastaların % 2,56 (1/39) kadarında genetik tanı konulmuştur (60).

Moss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 514 İngiliz HDL hastasında *C9orf72* gen analizi yapılmış ve 10 hastada mutasyon saptanmıştır. Böylelikle hastaların % 1.95 (10/514) kadarında genetik tanı konulmuştur (59).

Koutsis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 Yunan HDL hastasında *C9orf72* gen analizi yapılmış ve 2 hastada mutasyon saptanmıştır. Böylelikle hastaların % 5 (2/40) kadarında genetik tanı konulmuştur (118).

Martins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 20 Portekizli HDL hastasında *C9orf72* gen analizi yapılmış ve 1 hastada mutasyon saptanmıştır. Böylelikle hastaların % 5 (1/20) kadarında genetik tanı konulmuştur (119).

Baine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Huntington hastalığı ve HDL2'nin dışlandığı Güney Afrikalı 105 HDL hastasında DRPLA, SCA17, SCA2, SCA7, *C9orf72* ilişkili hastalıklar açısından *ATN1*, *TBP*, *ATXN2*, *ATXN7* ve *C9orf72* gen analizleri yapılmış ve bir hastada SCA2 tanısı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 0,95 (1/105) kadarında genetik tanı konulmuştur (120).

Mariani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 226 Huntington fenotipli hastaya öncelikle *HTT* gen analizi yapılarak bunlardan 198 tanesine (% 87,6) Huntington hastalığı tanısı konulmuştur. Kalan 28 (%12,4) HDL hastasına öncelikle HDL2, DRPLA, SCA17, *C9orf72* ilişkili hastalıklar ve HDL1 açısından *JPH3*, *ATN1*, *TBP*, *C9orf72* ve *PRNP* gen analizleri ile yardımcı tanı testleri uygulanmıştır. 3 hastaya HDL2, 1 hastaya antifosfolipid sendromu, 1 hastaya da B12 eksikliği tanısı konulmuştur. Kalan hastalarda ise HD patogenezinde modifiye edici etkisi olduğu düşünülen, ALS ve FTD ile ilişkili olduğundan şüphelenilen, beyinde demir birikimi ile ilişkilendirilen ve de ekzom çalışmalarında çeşitli nörolojik tablolar ve sendromlarla ilişkilendirilen 63 gen analizi içeren NGS paneli yapılmıştır. Çalışma sonunda 2 hastada *CACNA1A*, 1 hastada *VPS13A*, 1 hastada *UBQLN2* ve 1 hastada *VCP* geni mutasyonu olmak üzere toplam 5 hastada HDL etiyolojisi aydınlatılmıştır. Böylelikle hastaların % 35,7 (10/28) kadarında HDL etiyolojisi aydınlatılmış ve % 28,5 (8/28) kadarında da genetik tanı konulmuştur (121). Çalışma sonuçlarımızın da dahil edildiği bu çalışmalara ait özet bilgiler Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. HDL ve Huntington Genokopi Üzerine Yapılmış Çalışmalar ve Özellikleri, BY: Bilgi Yok

Tablo 5.1. HDL ve Huntington Genokopi Üzerine Yapılmış Çalışmalar ve Özellikleri, BY: Bilgi Yok

Çalışma	Etnik Özellik	Huntington Fenotipine Sahip Birey Sayısı	Huntington Hastalığı Tanısı Alan Birey Sayısı	HDL Hasta Sayısı	HDL Hastası Yüzdesi (%)	HDL Hastalarına Uygulanan Genetik Analiz/Analizler	Sonuç/ Tanı (n: Tanı Konulan Birey Sayısı)	Genetik Tanı Saptama Oranı
Holmes ve ark. (2001)(30)	Afro-Amerikan	BY	BY	330	BY	JPH3	HDL2 (n=4)	4/330 (%1.2)
Bauer ve ark. (2002)(115)	Beyaz ırk (Alman)	BY	BY	1600	BY	JPH3	n=0	0/1600 (%)
Stevanin ve ark. (2003)(31)	Karma	BY	BY	252	BY	PNRP, JPH3, ATXN1, TBP	SCA17 (n=2) HDL2 (n=2)	4/252 (%1.58)
Margolis ve ark. (2004)(116)	Amerikalı Japon	BY	BY	582	BY	JPH3 (Tüm Hastalar), ATXN1 (41 Japon Hasta)	HDL2 (n=6)	6/582 (%1.03)
Cellini ve ark. (2004)(114)	Beyaz ırk (İtalyan)	BY	BY	98	BY	JPH3, TBP	SCA17 (n=1)	1/98 (%1.02)
Bauer ve ark. (2004)(63)	Beyaz ırk (Alman)	BY	BY	1712	BY	TBP	SCA17 (n=9)	9/1712 (%0.53)
Keckarevic ve ark. (2005)(113)	Beyaz ırk (Yugoslavya)	132	84	48	36,4	PNRP, JPH3, FTL, ATXN1, ATXN2, ATXN3, TBP, ATXN1	n=0	0/48 (%)
Costa ve ark. 2006(112)	Beyaz ırk Afrika Kökenli (Portekiz)	BY	BY	107	BY	PNRP, JPH3, TBP, ATXN1, FTL, CREBBP, POU3F2 ve yardımcı tanısal testler	SSS vaskülit (n=1) Primer Hipoparatiroidi (n=1) Resesif mitokondriyal ensefalopati (n=2)	HDL etiyolojisi 4/107 (%3.7) Genetik tanı 0/107 (%)

Tablo 5.1. HDL ve Huntington Genokopi Üzerine Yapılmış Çalışmalar ve Özellikleri, BY: Bilgi Yok (Devamı)

Çalışma	Etnik Özellik	Huntington Fenotipine Sahip Birey Sayısı	Huntington Hastalığı Tanısı Alan Birey Sayısı	HDL Hasta Sayısı	HDL Hasta Yüzdesi (%)	HDL Hastalarına Uygulanan Genetik Analiz/Analizler	Sonuç/ Tanı (n: Tanı Konulan Birey Sayısı)	Genetik Tanı Saptama Oranı
Sulek-Piatkowska ve ark. (2008) (117)	Beyaz ırk (Polonya)	BY	BY	224	BY	JPH3, TBP, ATN1	SCA17 (n=1)	1/224 (% 0.44)
Wild ve ark. (2008) (19)	Beyaz ırk (İngiliz)	BY	BY	285	BY	JPH3, ATN1, TBP, PRNP ATXN1, ATXN2, ATXN3, FTL, FXN	SCA17 (n=5) HDL1 (n=1) HDL2 (n=1) Friedreich Ataksi (n=1)	8/285 (% 2.8)
Rodrigues ve ark. (2011) (111)	Beyaz ırk Afrika Kökenli (Brezilya)	66	37	29	43	ATN1, JPH3, ATXN1, ATXN2, ATXN3, TBP Western Blot ile Korelin Ekspresyonu	HDL2 (n=3) ChAc (n=2)	HDL etiyojisi 5/29 (% 17.2) Genetik tanı 3/29 (% 10.33)
Kostic ve ark. (2014) (60)	Beyaz ırk (Sırbistan)	BY	BY	39	BY	C9orf72	n=1	1/39 (% 2.56)

Tablo 5.1. HDL ve Huntington Genokopi Üzerine Yapılmış Çalışmalar ve Özellikleri, BY: Bilgi Yok (Devamı)

Çalışma	Etnik Özellik	Huntington Fenotipine Sahip Birey Sayısı	Huntington Hastalığı Tanısı Alan Birey Sayısı	HDL Hasta Yüzdesi (%)	HDL Hastalarına Uygulanan Genetik Analiz/Analizler	Sonuç/ Tanı (n: Tanı Konulan Birey Sayısı)	Genetik Tanı Saptama Oranı
Moss ve ark. (2014) (59)	Beyaz ırk (İngiliz)	BY	BY	514	BY	C9orf72	n=10 10/514 (% 1,94)
Koutsis ve ark. (2015) (118)	Beyaz ırk (Yunan)	BY	BY	40	BY	C9orf72	n= 2 2/40 (% 5)
Mariani ve ark. (2016) (121)	Karma	226	198	28	12,4	JPH3, ATN1, TBP, C9orf72, PRNP 63 genlik NGS paneli Yardımcı tanısal testler	HDL2 (n=3) Anti-fosfolipid sendromu (n=1) B12 eksikliği (n=1) CACNA1A (n = 2) VPS13A (n = 1) UBQLN2 (n = 1) VCP (n = 1) HDL etiyojisi 10/28 (% 35,7) Genetik Tanı 8/28 (% 28,5) 1/20 (% 5)
Martins ve ark. (2018) (119)	Beyaz ırk Afrika Kökenli (Portekiz)	192	165	27	16,3	C9orf72 (20 hastada)	n= 1
Baine ve ark. (2018) (120)	Afrikalı	BY	BY	105	BY	ATN1, TBP, ATXN2, ATXN7, C9orf72	SCA2(n=1) 1/105 (% 0,95)
Çalışmamız	Beyaz ırk Asya (Türk) (Azeri)	306	216	90	29,41	ATN1, TBP	DRPLA (n= 2) SCA17 (n=2) 4/90 (% 4,44)

Yukarıda anlatılan çalışmalar ile araştırmamızdaki sonuçlar karşılaştırıldığında, HDL hastalarımızdaki genokopi saptama oranımız literatürdeki birçok çalışmadan daha yüksek bulunmuştur. Görüldüğü üzere, HDL grubunun genetik olarak etiyolojisinin belirlenebilme oranı çoğunlukla tek haneli yüzdeleri geçememektedir. Bu durumun nedeni olarak, çalışmalarda yapılan analizlerin birkaç geni incelemek üzerine kurgulanması, hasta sayılarının az olması, klinik ve genetik heterojenitenin belirginliği gösterilebilir. Üstelik HDL çalışılacak hastaların seçim kriterleri net olarak belirlenmiş değildir. Farklı çalışmalarda OD kalıtıma uygun pedigrî varlığı ve aile hikayesi olması, hareket bozukluğu olması ve bu hareket bozukluğuna eşlik eden kognitif bozukluk, davranış değişiklikleri ve psikiyatrik belirtilerden bir kısmının bulunması, belirtilerin başlangıç yaşı gibi kişisel tercihlerle hastalar seçilmiştir (24, 111, 118). Çalışmamızda ise bir nöroloji hekimi tarafından Huntington hastalığı ön tanısı alan hastalar incelenmiştir. Kısacası, objektif bir klinik skorlama ve tanı kriterleri oluşturulması gerektiği, detaylı algoritmalar oluşturularak HDL hastalarının daha isabetli bir şekilde genetik tanılarının konulabileceği tarafımızca düşünülmektedir. Ek olarak yeni nesil dizileme yöntemi temelli paneller geliştirilmesi, WES (Whole Exome Sequencing), WGS (Whole Genome Sequencing) uygulamaları ile yeni genler, mutasyonlar tanımlanması şüphesiz genetik tanı koyma yüzdelerini arttıracak potansiyele sahiptir. Bu konu ile ilişkili olarak, yukarıda anlatılan Mariani ve arkadaşlarının çalışması (121) ile genetik tanı koyma oranının % 28,5 seviyesine çıkması bu potansiyelin göstergesidir.

Huntington hastalığı ile genokopi hastalıklarının ayırıcı tanısında klinik özelliklerin payı da mevcuttur. Rodrigues ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre otozomal dominant öykü olmaması, periferik myopati ve nöropati bulguları varlığının ChAc ile Huntington hastalığı ayırımında önemli olduğu vurgulanmıştır (111). Martino ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klinik özelliklere odaklanarak ayırıcı tanı açısından kullanılabilir ipuçlarını irdelemişlerdir. Bunun için kullanılan parametreleri; etnik durum, motor semptomların vücut bölgelerine dağılımları, ataksinin varlığı, yürüme anomalileri, göz hareket bozuklukları, epilepsi varlığı, progresyon hızı, kognitif ve davranışsal özellikler, yardımcı tanısal testler olarak tanımlamışlardır (24). Aşağıda bu çalışmada yer alan ipuçlarından örnekler verilmiştir.

1- Etnik durum açısından HDL2'nin birkaç istisna dışında Afrika kökenlilerde görülmesi, DRPLA'nın Japon toplumunda ve daha az sıklıkta da olsa diğer Asya toplumlarında sık görülmesi, nöroferritinopatinin İngiltere'de bir kontluk olan Cumbria bölgesinde sıklık göstermesi gibi örnekler verilmiştir.

2- Motor semptomların vücut bölgelerine dağılımları açısından nöroakantozis sendromlarında görülen özellikle ağız çevresi, yanak bölgesindeki distoni örnek olarak verilmiştir.

3- Ataksi varlığı açısından çok şiddetli serebellar dejenerasyonun Huntington hastalığı tanısından uzaklaştırması, öncelikle SCA grubunu düşündürmesi örnek olarak verilmiştir.

4- Yürüme anomalileri açısından nöroakantositozis sendromlarında görülen ekstremitte koresi, distoni ve periferik nöropatinin katkısı ile oluşan 'peculiar gait' ve postür bozukluğu, diz boşalması örnek olarak verilmiştir.

5- Epilepsi varlığı açısından sadece juvenil Huntington hastalığında özellikle de 10 yaş altında görülmesi, ChAc'de özellikle temporal lob epilepsilerinin % 60, McLeod sendromunda generalize epilepsilerin % 40 oranında görülmesi, DRPLA için özellikle 20 yaş altı vakalarda majör özelliklerden biri olması örnek olarak verilmiştir.

6- Progresyon hızı açısından HDL1'in başlangıç semptomundan itibaren 1-10 yıl içinde hızlı ilerlemesi, benign herediter korenin ilk dekatta başlayıp progresyon göstermemesi örnek olarak verilmiştir.

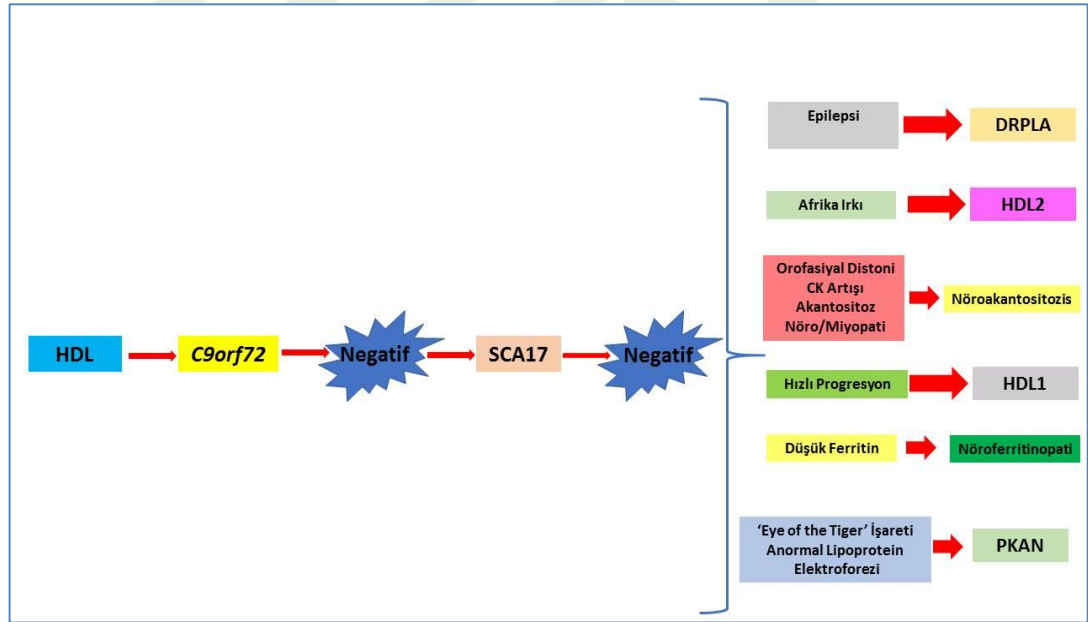
7- Kognitif ve davranışsal özellikler açısından fronto-subkortikal demans varlığının SCA17 ve DRPLA hastalığında % 75-90'larda olması örnek olarak verilmiştir.

8- Yardımcı testler açısından nöroakantositozis sendromlarında CK enzimi, karaciğer enzimlerinin, periferik yaymada akantosit yüzdesinin artışı, nöroferritinopatide düşük serum ferritin düzeyleri, PKAN'da anormal lipoprotein elektroforez bulguları, ChAc'de Western Blot ile eritrosit korein protein ekspresyonunun olmadığı görülmesi örnek olarak verilmiştir.

9- Nörogörüntüleme özellikleri açısından nöroakantositozis sendromlarında beyin MR incelemesinde lateral ventriküllerin ön boynuzlarında dilatasyon, hipokampal skleroz olması, PKAN'da 'eye of the tiger' işaretinin olması örnek

olarak verilmiştir.

Sonuç olarak, klinik ipuçları ile ayırıcı tanı kısmen yapılabilse de mutlaka genetik tanıya ihtiyaç duyulmaktadır. Genetik tanı koyma açısından tüm dünyada kabul görmüş ortak bir yaklaşım algoritması olmamakla birlikte bazı yayınlarda faydalı algoritmalar oluşturulmuştur. Wild ve arkadaşları 2007 yılındaki çalışmalarında, genetik testlere ilk olarak SCA17 açısından *TBP* gen analizi ile başlanması ve buradan sonuç alınamazsa klinik ipuçları ile birlikte değerlendirilerek diğer tanılara yönelik analizlerin yapılması görüşünü ortaya atmışlardır (21). Moss ve arkadaşları ise 2014 yılında yaptıkları çalışmada, *C9orf72* mutasyonlarının başlangıç genetik testi olarak yapılmasını, buradan sonuç alınamazsa SCA17 açısından *TBP* gen analizi gerektiğini, SCA17 ekarte edilen hastalarda da klinik ipuçları ile birlikte değerlendirilerek diğer tanılara yönelik analizlerin yapılmasını uygun görmüşlerdir (59). Yukarıda Martino ve arkadaşları (24) tarafından verilen klinik ipuçları ile birleştirildiğinde temel bir algoritma elde edilmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. HDL Hastasına Yaklaşım Algoritması. Wild ve ark. (2007), Moss ve ark. (2014) ile Martino ve ark. (2013)’ndan derlenerek alınmıştır.

Çalışmamızda DRPLA ve SCA17 tanısı alan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde bazı özellikler dikkat çekmektedir.

Olgu 1'e bakacak olursak en belirgin özelliği ataksidir ve çoğunlukla erişkin tip DRPLA'nın özelliğidir. İndeks vakanın amcasında ve kuzenlerinde DRPLA ile ilgili klinik özellikler ve otozomal dominant kalıtım varken probandın babasında etkilenim olmaması penetrans eksikliği lehine yorumlanabilir. Öte yandan daha düşük olasılıkla da olsa, *ATN1* geni tekrar bölgesinin özellikle paternal germline aktarım esnasında yüksek düzeyde kararsızlık göstermesi nedeniyle babadaki olası normal veya kararsız alel probanda geçerken mutant aralığa geçmiş olabilir. Benzer bir mekanizma, proband ile kaybedilen oğlu arasında da kurulabilir. Probandın erişkin tip DRPLA kliniği sergilemesi ve tekrar sayısının çok yüksek olmaması, ancak çocuğunun en önemli özelliği epilepsi olan juvenil tip DRPLA özelliği (PME fenotip) göstermesi ve bu durumun çok daha yüksek tekrar sayılarında görülebilmesine dayanarak probanddan oğluna geçişte antisipasyon görüldüğü düşünülebilir. Hastanın kuzenlerinde PME fenotipi olması ve erken yaşlarda kaybedilmeleri de amcadan geçişte antisipasyon varlığını düşündürülebilir.

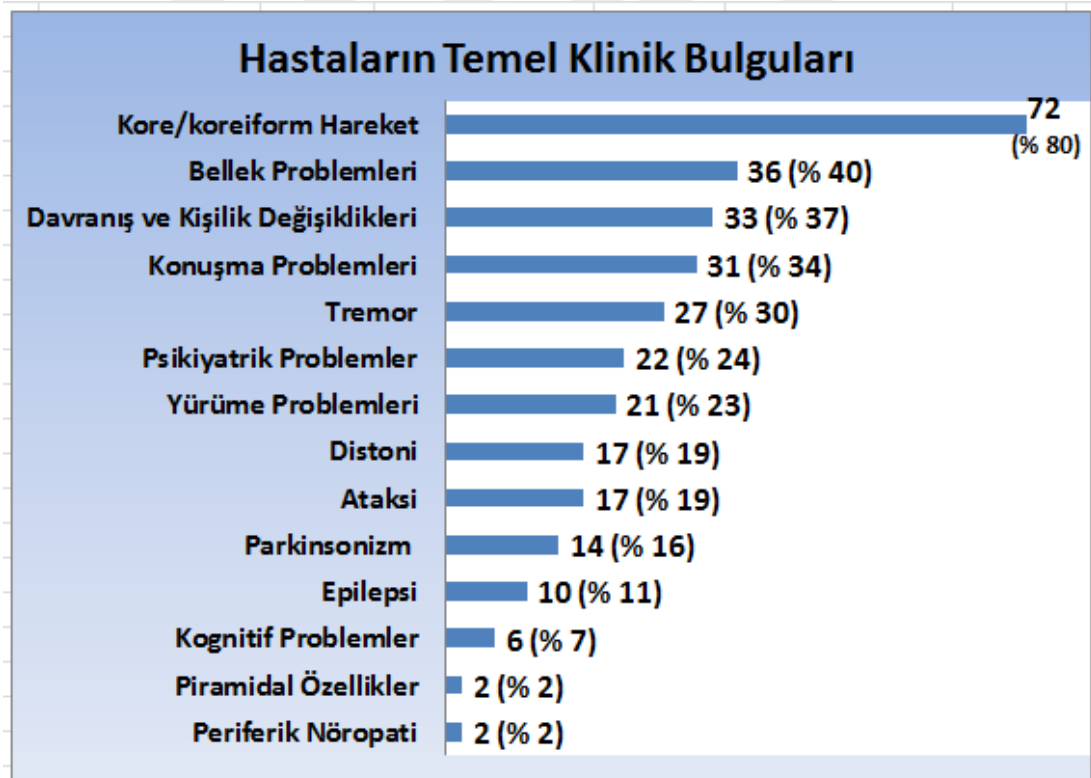
Olgu 2 incelendiğinde, koreiform hareketleri ve ataksisi olması nedeniyle erişkin tip DRPLA özellikleri taşıdığı görülmektedir. Babasının da HDL kliniğine sahip olması pedigrinin otozomal dominant kalıtımla uyumlu olmasını sağlamıştır. Tekrar sayısının biraz daha yüksek olması hastanın erken erişkinlik döneminde bulgularının başlamasına neden olmuş olabilir. Hastanın Azeri kökenli olması, hastalığın Asya toplumlarında daha sık görülme özelliği açısından dikkat çekmektedir.

Olgu 3 incelendiğinde, hastada yürüme ve konuşma bozukluğu olması; ataksik durum ve disartriden kaynaklanıyor olabilir ya da Parkinsonizme bağlı hareketlerde yavaşlama nedeniyle de olabilir. Ancak bu konuda bir muayene kaydına ulaşılamamıştır. Pedigri otozomal dominant kalıtımla uyumludur. Hastanın iki teyzesinde Parkinsonizm olması SCA17 açısından destekleyici bir özelliktir.

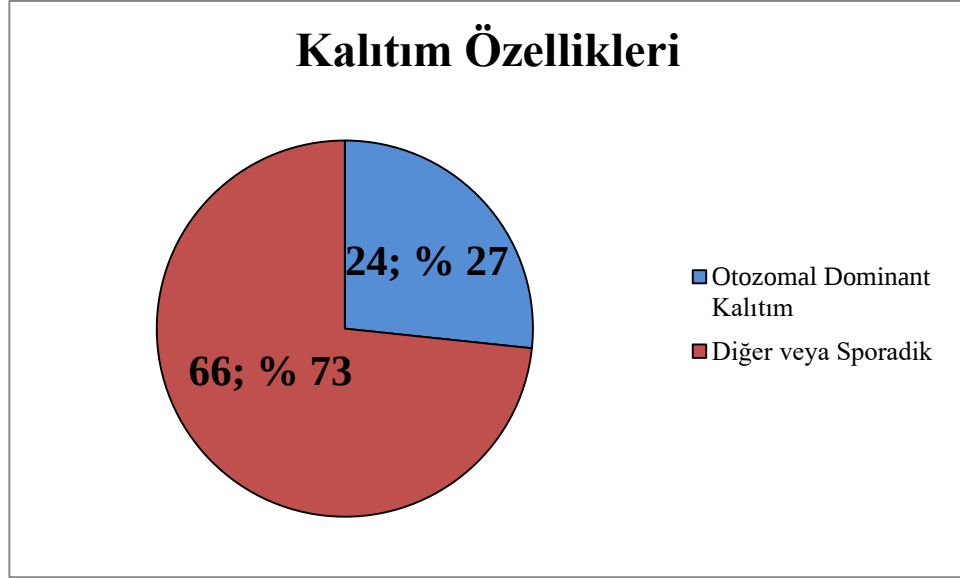
Olgu 4 incelendiğinde, ataksik, psikiyatrik özellikleri olması ve nörogörüntülemede serebellar tutulum olması ile SCA17 karakterisik özelliklerini taşıdığı görülmektedir. EEG incelemesinde ise, SCA17'de daha az sıklıkta görülmekle birlikte, epileptiform anomali saptanmıştır. Soy ağacı otozomal dominant kalıtım ile uyumludur.

HDL hastalarımızla ilgili veriler incelendiğinde aşağıdaki sonuçlarla

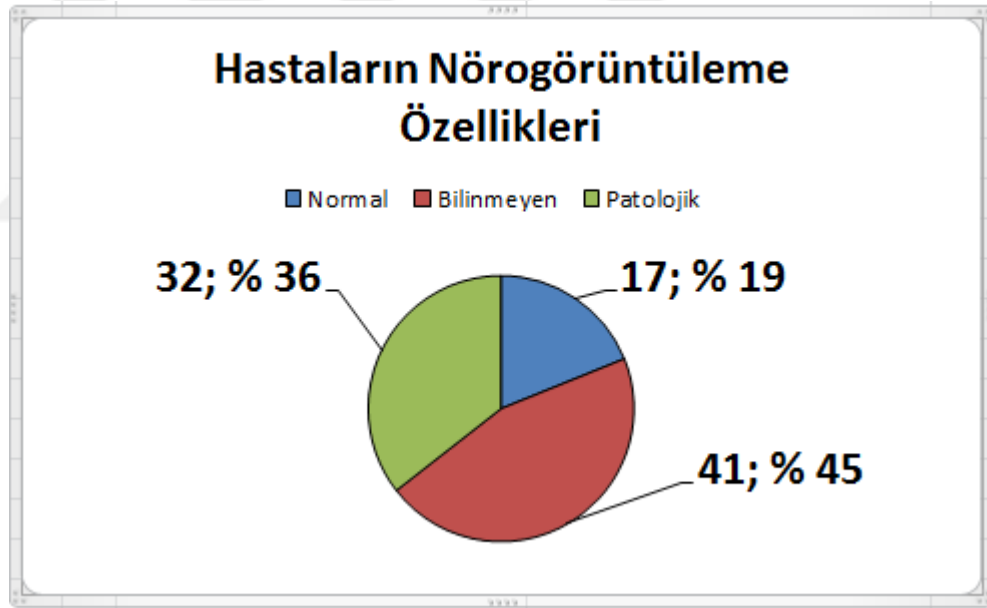
karşılaşılmıştır. Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde semptomların başlangıç yaşının 3 ile 80 yaş arasında olduğu, ortalama başlangıç yaşının 41,5 yaş olduğu saptanmıştır. En sık belirtinin kore/koreiform hareketler (%80) olduğu görülmektedir. Koreyi sırasıyla % 40 hastada görülen bellek problemleri ile % 37 hastada görülen davranış ve kişilik değişiklikleri izlemektedir. Ataksi ise % 19 sıklıkta görülmüştür. Diğer klinik özelliklere ait veriler Şekil 5.2’de gösterilmektedir. Kalıtsal özellikler açısından bakıldığında, vakaların soy ağaçlarının % 27 kadarında otozomal dominant kalıtım ve aile öyküsü bulunmaktadır (Şekil 5.3). Hastaların nörogörüntüleme özellikleri incelendiğinde, 41 hastaya (% 45) ait herhangi bir kayıt bulunamamıştır. 17 hastanın (%19) nörogörüntülemesi normal sınırlarda bulunmakla birlikte, 32 hastanın (%36) incelemesinde patolojik özellikler saptanmıştır (Şekil 5.4). Bu özelliklerden en sık olanı hastaların % 39 kadarında görülen serebral atrofidir. Bunu %29 oranla serebellar atrofi takip etmektedir. Diğer patolojik bulgular Şekil 5.5’de gösterilmektedir.



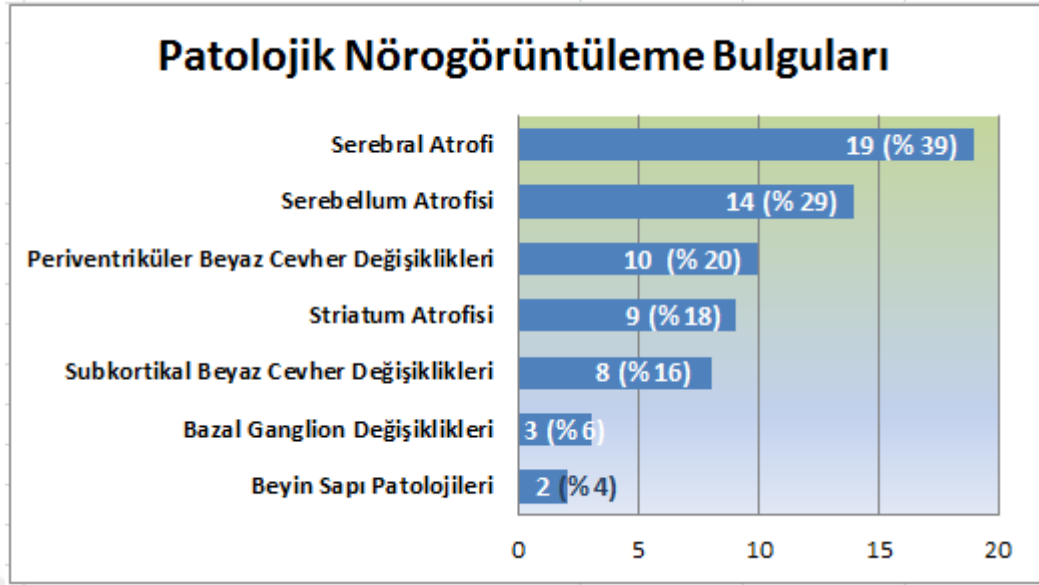
Şekil 5.2. Hastaların klinik bulgularının dağılımı



Şekil 5.3. Hastaların kalıtsal özelliklerinin sayı, yüzde (%) dağılımı



Şekil 5.4. Hastaların nörogörüntüleme özellikleri; sayı, yüzde (%)



Şekil 5.5. Hastaların patolojik nörogörüntüleme bulgularının dağılımı

Çalışmamızda *TBP* ve *ATN1* genlerinin tekrar bölgeleri ile ilgili birtakım özellikler de belirlenmiştir. *TBP* geni analiz sonuçlarına göre en düşük tekrar sayısı 30, en sık görülen tekrar sayısı ise 35 (55/180, % 31) olarak bulunmuştur. 180 alelin 162 tanesinde (162/180, % 90) tekrar sayıları 33 ile 36 arasındadır. Tekrar sayılarının dağılımının birbirine yakın olması, tekrar bölgesindeki CAG tekrarlarının arasına CAA dizilerinin girmesi nedeni ile oluşan kararlılıktan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Nolte ve arkadaşları Alman toplumunda yaptıkları çalışmada en düşük tekrar sayısını 30, en sık görülen tekrar sayısını ise 38 olarak bulmuşlardır. 30-35 arası tekrar sayısının nadir olduğunu belirterek, alellerin çoğunlukla 36-39 tekrar arası olduğunu saptamışlardır (122). *TBP* geni tekrar bölgesi özelliklerinin farklı çalışmalarda farklılık göstermesinin etnik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülebilir.

ATN1 geni analiz sonuçlarına göre en düşük tekrar sayısı 5, en sık görülen tekrar sayısı ise 13 (40/173, % 23) olarak bulunmuştur. 173 alelin 84 tanesinde (84/173, % 49) tekrar sayıları 12 ile 14 arasındadır. 41 alelde (% 24) tekrar sayısının en düşük değerler olan 5 ile 8 arasında olması dikkat çekmiştir. Bu durum, Japonya’da saptanan alel dağılımlarının bimodal olmasına benzemektedir. Japonya’da 17 ve 10 tekrar sayıları sırasıyla en sık alellerdir (96, 97). Ayrıca Afro-Amerikan toplumunda tekrar sayılarının en sık 3 ve 13 olduğu ve yine bimodal dağılım

sergilediği belirtilmiştir (123). Japon toplumunda normal aleldeki tekrar sayıları 20-35 olan birey sayısı diğer toplumlara kıyasla belirgin derecede fazladır. Bu nedenle 20-35 arası tekrar taşıyan alel ‘mutable normal alel’ olarak adlandırılmakta ve bu tekrar sayısı, kararsızlığın yüksek olması nedeniyle sonraki kuşaklarda hastalık riski oluşturmaktadır. Bu durum, DRPLA’nın Japon toplumunda sık görülmesinin nedeni olarak da belirtilmektedir (98). Türk toplumu açısından düşünüldüğünde çalışmamızın verilerine göre tekrar sayısı bu aralığa giren birey bulunmamaktadır. Buradan Türk toplumunda DRPLA’nın Japonya’daki kadar sık görülemeyeceği çıkarımı yapılabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Huntington hastalığı şüphesiyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniğine yönlendirilen ve Huntington hastalığı mutasyonu saptanmayan semptomatik 90 hastada SCA17 ve DRPLA açısından sırasıyla *TBP* ve *ATN1* genleri tekrar sayısı analizi yapılarak HDL hastalarının etiyolojisinin belirlenmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır. Sonuç olarak 2 hastaya SCA17, 2 hastaya da DRPLA tanısı genetik olarak konulmuştur.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı verileri incelendiğinde, Huntington hastalığı şüphesiyle 2001 ve 2019 yılları arasında 306 hasta Tıbbi Genetik Polikliniğine yönlendirilmiş veya başvurmuştur. Yapılan *HTT* geni mutasyon analizinde 216 hastaya Huntington hastalığı tanısı konulmuştur. Geriye kalan 90 hastada ise mutasyon saptanmamış olup HDL hastası grubunda değerlendirilmiştir. Bir başka deyişle, Huntington fenotipi ile başvuran hastaların % 71 kadarı Huntington tanısı alırken % 29 kadarı HDL hastası olarak kalmıştır. Bu sonuçlara göre çalışmamızda HDL sıklığı % 29 olarak belirlenmiştir. 90 HDL hastasından 4 tanesine genetik tanı konulmuştur. Böylelikle hastaların % 4,4 kadarında alttaki etiyoloji genetik olarak aydınlatılmıştır. Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, elde ettiğimiz yüzdenin birçok yayındakinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda sınırlı sayıda hastada inceleme yapıldığı görülmüştür. Ayrıca yapılan genetik analizler arasında ortak bir yaklaşım gözlenmemiştir. Bu nedenle geniş çaplı, çok merkezli çalışmalar yapılmasına ve iyi düzenlenmiş genetik test stratejilerinin güncel genetik tanı yaklaşımları ile kombine edilmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki analizlerin sonucunda *TBP* ve *ATN1* genlerinin tekrar bölgelerine ait birtakım alelik özellikler de saptanmıştır. *TBP* geni analiz sonuçlarına göre en yüksek tekrar sayısı 51, en düşük tekrar sayısı 30, en sık görülen tekrar sayısı ise 35 (55/180, % 31) olarak bulunmuştur. 180 alelin 162 tanesinde (162/180, % 90) tekrar sayıları 33 ile 36 arasındadır. 49 ve 51 tekrar olmak üzere 2 adet tam penetranslı hastalık aleli tespit edilmiştir. *ATN1* geni analiz sonuçlarına göre en yüksek tekrar sayısı 59, en düşük tekrar sayısı 5, en sık görülen tekrar sayısı ise 13 (40/173, % 23) olarak bulunmuştur. 173 alelin 84 tanesinde (84/173, % 49) tekrar

sayıları 12 ile 14 arasındadır. 41 alelde (% 24) tekrar sayısının en düşük değerler olan 5 ile 8 arasında olması dikkat çekmiştir. 54 ve 59 tekrar olmak üzere 2 adet tam penetranslı hastalık aleli tespit edilmiştir. Bu sonuçların, belirtilen genlere ait alelik özelliklerin Türk toplumundaki durumunu göstermek adına faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Huntington genokopi hastalıkları her ne kadar ender görülse, sıklıkları toplumlar arasında farklılıklar gösterse de, gerek hastalığın prognoz ve takibinin belirlenmesi gerekse genetik danışmanlık açısından taşıdığı önem nedeniyle hastalığın genetik nedeninin ortaya çıkarılması için mümkün olan tüm çabanın gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu amaçla, literatürdeki son bilgilerin ışığı altında HDL hastalarına yaklaşımda, doğrudan Huntington genokopi hastalıklarından birine yönlendirecek spesifik bir klinik ya da laboratuvar bulgusu yok ise öncelikle *C9orf72* gen analizinin yapılması, mutasyon saptanmaması durumunda ikinci olarak SCA17 açısından incelenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz. Bu testin de negatif çıkması halinde diğer tanılar gözden geçirilmelidir. Epilepsi varlığında DRPLA'nın; Afrika kökenli hastaysa HDL2'nin; orofasiyal distoni, CK enzim artışı, periferik yaymada akantositoz, periferik myopati ve nöropati varlığında nöroakantositozis sendromlarının; hızlı progresyon varlığında HDL1'in; düşük serum ferritin seviyelerinde nöroferritinopatinin; 'eye of the tiger' işareti ve anormal lipoprotein elektroforez bulguları varlığında PKAN'ın öncelikle düşünülmesini önermekteyiz.

ÖZET

Huntington Genokopi Hastalıklarında *ATN1* ve *TBP* Mutasyonları

Huntington hastalığı, istemsiz hareket bozuklukları, davranışsal problemler, demans ve psikiyatrik bozukluklar ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Huntington hastalığından sorumlu mutasyon, *HTT* genindeki CAG tekrar bölgesinde tekrar sayısının artışıdır ve bu durum huntingtin proteininde uzamış bir poliglutamin zinciri oluşmasına neden olmaktadır. Genel görüş olarak, bu tekrar artışı, Huntington fenotipi olan hastaların yaklaşık % 99'unda bulunmaktadır. Başka bir deyişle, hastalığın klinik özelliklerine sahip olan hastaların yaklaşık % 1'inde *HTT* geninde CAG tekrar artışı saptanmamaktadır. Bu klinik duruma HDL (Huntington Disease Like) sendromları denir. HDL sendromları kavramı, SCA17 (spinocerebellar ataksi tip 17), DRPLA (Dentatorubral-pallidoluysian atrofi), HDL1 (Huntington Disease Like-1), HDL2 (Huntington Disease Like-2) gibi Huntington genokopi hastalıklarını da kapsamaktadır.

SCA17 ataksi, demans, istemsiz hareketler, distoni, psikiyatrik semptomlarla karakterize otozomal dominant geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Beyaz ırk popülasyonunda en sık görülen HDL sendromudur. Hastalığın tanısı *TBP* geninin 3. ekzonundaki CAG/CAA tekrar bölgesi artışının gösterilmesi ile konulmaktadır. Etkilenen bireylerde 43 ve üzerinde tekrar vardır. CAA ve CAG kodonları glutamin kodladığından, bu tekrar artışı *TBP* proteininde uzamış bir poliglutamin zincire neden olmakta ve böylelikle proteinin fonksiyonlarını bozmaktadır.

DRPLA ataksi, myoklonus, epilepsi, demans, kişilik değişiklikleri, istemsiz hareketlerle karakterize otozomal dominant geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık Asya popülasyonlarının dışında nadir görülmektedir. Hastalığın tanısı, *ATN1* geninin 5. ekzonundaki CAG tekrar bölgesindeki tekrar artışının gösterilmesi ile konulmaktadır. Etkilenen bireylerde bu bölgede 48'den fazla tekrar vardır.

SCA17 ve DRPLA, en sık rastlanan HDL sendromları içinde yer aldığından, HDL hastalarımızda *TBP* ve *ATN1* geni mutasyonları araştırılmıştır. Çalışmamızda, 2001 ve 2019 yılları arasında Huntington hastalığından şüphelenilerek genetik servisimize yönlendirilen ve semptomatik olan 90 hastanın periferik kan örneklerinden elde edilen DNA örnekleri kullanılmıştır. Hepsisi *HTT* gen mutasyonu için analiz edilmiş ve *HTT* mutasyonu açısından negatif bulunmuştur. *TBP* ve *ATN1* geninin tekrar bölgeleri fragman analizi ile değerlendirilmiş ve tekrar sayıları belirlenmiştir. Sonuç olarak 2 hastada SCA17, 2 hastada DRPLA tanısı konulmuştur. Böylece HDL hastalarının % 4,4'üne genetik olarak tanı konulmuştur. Bu oranın, konu ile ilişkili pek çok yayındakinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde HDL hastalarının genetik tanılarını koymaya çalışan birçok çalışma olduğu ancak bu çalışmaların çoğunda sınırlı sayıda hastada inceleme yapıldığı görülmüştür. Ayrıca yapılan genetik analizler arasında ortak bir yaklaşım gözlenmemiştir. Bu nedenle geniş çaplı, çok merkezli çalışmalara ve iyi düzenlenmiş genetik test stratejilerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: DRPLA, HDL, Huntington genokopi hastalıkları, Huntington hastalığı, SCA17

SUMMARY

***ATN1* and *TBP* Mutations in Huntington Genocopy Diseases**

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by involuntary movement disorders, behavioral problems, dementia and psychiatric disorders. The underlying mutation of HD is CAG repeat expansion in the *HTT* gene resulting in an expanded polyglutamine chain in the huntingtin protein. This repeat expansion is found in about 99 % of clinically diagnosed Huntington Disease patients. In other words, there is no CAG repeat expansion in *HTT* gene in approximately 1 % of patients with clinical features of the disease. These clinical conditions are called HDL (Huntington disease-like) syndromes. HDL syndromes include Huntington genocopy diseases such as SCA17 (spinocerebellar ataxia type 17), DRPLA (Dentatorubral-pallidoluysian atrophy), HDL1 (Huntington Disease Like-1), HDL2 (Huntington Disease Like-2).

SCA17 is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by ataxia, dementia, involuntary movements, dystonia and psychiatric symptoms. It is the most common HDL syndrome in the Caucasian population. The diagnosis of the disease is made by demonstrating the expansion of the CAG/CAA repeat region in exon 3 of the *TBP* gene. Affected individuals have greater than 43 repeats. As CAA and CAG codons encode glutamine, pathogenic polyglutamine tract expands in TBP protein and corrupts its functions.

DRPLA is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by progressive ataxia, myoclonus, epilepsy, dementia, personality changes and involuntary movements. The disease is rare outside of Asian populations. The diagnosis of the disease is made by demonstrating the expansion of the CAG repeat region in exon 5 of the *ATN1* gene. Affected individuals have greater than 48 repeats. Since SCA17 and DRPLA are one of the most frequent HDL syndromes, we investigated *TBP* and *ATN1* gene mutations in our HDL patients. In our study, DNA samples obtained from peripheral blood samples of 90 symptomatic patients who were referred to our genetic services for suspicion of Huntington's disease between 2001 and 2019 were used. All of them have been analyzed for *HTT* gene mutation and have been negative for *HTT* mutation. Repeat expansion regions of *TBP* and *ATN1* gene were analyzed by fragment analysis and repeat numbers were determined. In conclusion, we diagnosed SCA17 in 2 patients and DRPLA in 2 patients. Thus, 4.4 % of HDL patients were genetically diagnosed. This rate is higher than in many publications in the literature. In the majority of these studies, limited number of individuals had been investigated. There is also no consensus on genetic testing algorithm. Therefore, we believe that large scale, multicentre studies and well-established genetic testing strategies are needed.

Keywords: DRPLA, HDL, Huntington genocopy diseases, Huntington Disease, SCA17

KAYNAKLAR

1. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*. 2018;25(1):24-34.
2. Morrison P, Harding-Lester S, Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clinical genetics*. 2011;80(3):281-6.
3. Ho AK, Robbins AO, Barker RA. Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Movement Disorders*. 2006;21(3):385-9.
4. Gültekin M, Ekin A. Huntington Hastalığında Dikkat Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2017;44(4):365-71.
5. Warby SC, Graham R, Hayden M. Huntington disease. *GeneReviews Seattle: University of Washington*. 1993.
6. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15005.
7. Squitieri F, Cannella M, Simonelli M. CAG mutation effect on rate of progression in Huntington's disease. *Neurological Sciences*. 2002;23(2):s107-s8.
8. Keum JW, Shin A, Gillis T, Mysore JS, Elneel KA, Lucente D, et al. The HTT CAG-expansion mutation determines age at death but not disease duration in Huntington disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;98(2):287-98.
9. Komurcu-Bayrak E, Poda M, Güven G, Güçlü-Geyik F, Çoban N, Güleç Ç, et al. 15 Yıllık Huntington Hastalığı Genetik Test Sonuçları ve Literatürdeki HH Test Kılavuzları. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 5(10):10-6.
10. Akbas F, Erginel-Unaltuna N. DNA testing for Huntington disease in the Turkish population. *European neurology*. 2003;50(1):20-4.
11. Leavitt BR, Guttman JA, Hodgson JG, Kimel GH, Singaraja R, Vogl AW, et al. Wild-type huntingtin reduces the cellular toxicity of mutant huntingtin in vivo. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(2):313-24.
12. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72(6):971-83.
13. Labbadia J, Morimoto RI. Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts. *Trends in biochemical sciences*. 2013;38(8):378-85.

14. Ersoy N, Başak AN. Huntington Hastalığı'nın Moleküler Biyolojisi. 2005.
15. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):83-98.
16. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, Davies SW, Bates GP, Vonsattel J, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science*. 1997;277(5334):1990-3.
17. Gil JM, Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2008;27(11):2803-20.
18. Yadav S, Tapadia MG. Neurodegeneration caused by polyglutamine expansion is regulated by P-glycoprotein in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 2013;195(3):857-70.
19. Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, Schneider SA, Beck J, Bhatia KP, et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Movement Disorders*. 2008;23(5):716-20.
20. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation: the sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(20):1401-6.
21. Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Current opinion in neurology*. 2007;20(6):681-7.
22. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Squitieri F, Theilmann J, Zeisler J, et al. Huntington disease without CAG expansion: phenocopies or errors in assignment? *American journal of human genetics*. 1994;54(5):852.
23. Laplanche J-L, Hachimi KHE, Durieux I, Thuillet P, Defebvre L, Delasnerie-Lauprêtre N, et al. Prominent psychiatric features and early onset in an inherited prion disease with a new insertional mutation in the prion protein gene. *Brain*. 1999;122(12):2375-86.
24. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: 'red flags' for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):650-6.
25. Xiang F, Almqvist EW, Huq M, Lundin A, Hayden MR, Edström L, et al. A Huntington disease-like neurodegenerative disorder maps to chromosome 20p. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(5):1431-8.
26. Moore RC, Xiang F, Monaghan J, Han D, Zhang Z, Edström L, et al. Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;69(6):1385-8.

27. Lewis V, Collins S, Hill A, Boyd A, McLean C, Smith M, et al. Novel prion protein insert mutation associated with prolonged neurodegenerative illness. *Neurology*. 2003;60(10):1620-4.
28. Margolis RL, Rudnicki DD, Holmes SE. Huntington's disease like-2: review and update. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14(1):1-8.
29. Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nature Reviews Neurology*. 2007;3(9):517.
30. Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A, Callahan C, Hwang HS, Ingersoll-Ashworth RG, et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nature genetics*. 2001;29(4):377.
31. Stevanin G, Fujigasaki H, Lebre AS, Camuzat A, Jeannequin C, Dodé C, et al. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain*. 2003;126(7):1599-603.
32. Anderson DG, Walker RH, Connor M, Carr J, Margolis RL, Krause A. A systematic review of the Huntington disease-like 2 phenotype. *Journal of Huntington's disease*. 2017;6(1):37-46.
33. Teive H, Becker N, Munhoz R, Raskin S, Werneck L, Cazeneuve C, et al. huntington's disease-like 2: The first case report in Latin America in a patient without African ethnic origin: 85. *Movement Disorders*. 2007;22:S27.
34. Greenstein PE, Vonsattel JPG, Margolis RL, Joseph JT. Huntington's disease like-2 neuropathology. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(10):1416-23.
35. Takeshima H, Komazaki S, Nishi M, Iino M, Kangawa K. Junctophilins: a novel family of junctional membrane complex proteins. *Molecular cell*. 2000;6(1):11-22.
36. Al-Tahan AY, Divakaran MP, Kambouris M, Bohlega S, Salih M, Ogunniyi A, et al. A novel autosomal recessive" Huntington's disease-like" neurodegenerative disorder in a Saudi family. *Saudi medical journal*. 1999;20(1):85-9.
37. Kambouris M, Bohlega S, Al-Tahan A, Meyer B. Localization of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington-like disorder to 4p15.3. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;66(2):445-52.
38. Lesperance MM, Burmeister M. Interpretation of linkage data for a Huntington-like disorder mapping to 4p15.3. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;67(1):262-3.
39. HARDIE RJ. Acanthocytosis and neurological impairment—a review. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1989;71(1):291-306.

40. Schneider SA, Lang AE, Moro E, Bader B, Danek A, Bhatia KP. Characteristic head drops and axial extension in advanced chorea-acanthocytosis. *Movement Disorders*. 2010;25(10):1487-91.
41. Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis. *Current opinion in neurology*. 2005;18(4):386-92.
42. Walker RH, Gatto EM, Bustamante ML, Bernal-Pacheco O, Cardoso F, Castilhos RM, et al. Huntington's disease-like disorders in Latin America and the Caribbean. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;53:10-20.
43. Ueno S-i, Maruki Y, Nakamura M, Tomemori Y, Kamae K, Tanabe H, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nature genetics*. 2001;28(2):121.
44. Velayos-Baeza A, Vettori A, Copley RR, Dobson-Stone C, Monaco A. Analysis of the human VPS13 gene family. *Genomics*. 2004;84(3):536-49.
45. Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):68.
46. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, Ho M, Dobson-Stone C, Tison F, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Annals of neurology*. 2001;50(6):755-64.
47. Allen Jr FH, Krabbe SM, Corcoran PA. A new phenotype (McLeod) in the Kell blood-group system. *Vox sanguinis*. 1961;6(5):555-60.
48. Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nature genetics*. 2001;28(4):350.
49. Chinnery P, Curtis A, Fey C, Coulthard A, Crompton D, Curtis A, et al. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *Journal of medical genetics*. 2003;40(5):e69-e.
50. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A, Lombes A, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain*. 2006;130(1):110-9.
51. Hayflick SJ, editor *Neurodegeneration with brain iron accumulation: from genes to pathogenesis*. *Seminars in pediatric neurology*; 2006: Elsevier.
52. Sethi KD, Adams R, Loring D, El Gammal T. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Annals of neurology*. 1988;24(5):692-4.
53. Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, Yang S, Atkinson RA, Levina V, et al. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal

- dementia, regulates endosomal trafficking. *Human molecular genetics*. 2014;23(13):3579-95.
54. Ciura S, Sellier C, Campanari M-L, Charlet-Berguerand N, Kabashi E. The most prevalent genetic cause of ALS-FTD, C9orf72 synergizes the toxicity of ATXN2 intermediate polyglutamine repeats through the autophagy pathway. *Autophagy*. 2016;12(8):1406-8.
 55. Yang M, Liang C, Swaminathan K, Herrlinger S, Lai F, Shiekhata R, et al. A C9ORF72/SMCR8-containing complex regulates ULK1 and plays a dual role in autophagy. *Science advances*. 2016;2(9):e1601167.
 56. Chadi G, Maximino JR, Jorge FMdH, Borba FCd, Gilio JM, Callegaro D, et al. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2017;18(3-4):249-55.
 57. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56.
 58. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72(2):257-68.
 59. Moss DJH, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*. 2014;82(4):292-9.
 60. Kostić VS, Dobričić V, Stanković I, Ralić V, Stefanova E. C9orf72 expansion as a possible genetic cause of Huntington disease phenocopy syndrome. *Journal of neurology*. 2014;261(10):1917-21.
 61. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, Ikeuchi T, Maruyama M, Saito M, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Human molecular genetics*. 1999;8(11):2047-53.
 62. Koutsis G, Karadima G, Pandraud A, Sweeney M, Paudel R, Houlden H, et al. Genetic screening of Greek patients with Huntington's disease phenocopies identifies an SCA8 expansion. *Journal of neurology*. 2012;259(9):1874-8.
 63. Bauer P, Laccone F, Rolfs A, Wüllner U, Bösch S, Peters H, et al. Trinucleotide repeat expansion in SCA17/TBP in white patients with Huntington's disease-like phenotype. *Journal of medical genetics*. 2004;41(3):230-2.

64. Craig K, Keers SM, Walls TJ, Curtis A, Chinnery PF. Minimum prevalence of spinocerebellar ataxia 17 in the north east of England. *Journal of the neurological sciences*. 2005;239(1):105-9.
65. Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, Bauer P, Buhlmann S, Topka H, et al. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Annals of neurology*. 2003;54(3):367-75.
66. Zühlke C, Gehlken U, Hellenbroich Y, Schwinger E, Bürk K. Phenotypical variability of expanded alleles in the TATA-binding protein gene. *Journal of neurology*. 2003;250(2):161-3.
67. Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O, Shimohata M, Inenaga C, Fujita N, et al. SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;55(2):281-6.
68. Toyoshima Y, Onodera O, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H. Spinocerebellar ataxia type 17. *GeneReviews®*[Internet]: University of Washington, Seattle; 2012.
69. Nakamura K, Jeong S-Y, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Human molecular genetics*. 2001;10(14):1441-8.
70. Maltecca F, Filla A, Castaldo I, Coppola G, Fragassi N, Carella M, et al. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17. *Neurology*. 2003;61(10):1441-3.
71. Lieberman AP, Shakkottai VG, Albin RL. Polyglutamine repeats in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2019;14:1-27.
72. van Roon-Mom W, Reid S, Faull R, Snell R. TATA-binding protein in neurodegenerative disease. *Neuroscience*. 2005;133(4):863-72.
73. Fujigasaki H, Martin J-J, De Deyn PP, Camuzat A, Deffond D, Stevanin G, et al. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain*. 2001;124(10):1939-47.
74. Günther P, Storch A, Schwarz J, Sabri O, Steinbach P, Wagner A, et al. Basal ganglia involvement of a patient with SCA 17. *Journal of neurology*. 2004;251(7):896-7.
75. Nikolov DB, Burley SK. 2.1 Å resolution refined structure of a TATA box-binding protein (TBP). *Nature structural biology*. 1994;1(9):621.
76. Lee TI, Young RA. Transcription of eukaryotic protein-coding genes. *Annual review of genetics*. 2000;34(1):77-137.

77. Burley S, Roeder R. Biochemistry and structural biology of transcription factor IID (TFIID). *Annual review of biochemistry*. 1996;65(1):769-99.
78. Sharp PA. TATA-binding protein is a classless factor. *Cell*. 1992;68(5):819-21.
79. Shimohata T, Nakajima T, Yamada M, Uchida C, Onodera O, Naruse S, et al. Expanded polyglutamine stretches interact with TAF II 130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nature genetics*. 2000;26(1):29.
80. Martianov I, Viville S, Davidson I. RNA polymerase II transcription in murine cells lacking the TATA binding protein. *Science*. 2002;298(5595):1036-9.
81. Friedman MJ, Shah AG, Fang Z-H, Ward EG, Warren ST, Li S, et al. Polyglutamine domain modulates the TBP-TFIIB interaction: implications for its normal function and neurodegeneration. *Nature neuroscience*. 2007;10(12):1519.
82. Shah AG, Friedman MJ, Huang S, Roberts M, Li X-J, Li S. Transcriptional dysregulation of TrkA associates with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 17. *Human molecular genetics*. 2009;18(21):4141-52.
83. Ren J, Jegga AG, Zhang M, Deng J, Liu J, Gordon CB, et al. A Drosophila model of the neurodegenerative disease SCA17 reveals a role of RBP-J/Su (H) in modulating the pathological outcome. *Human molecular genetics*. 2011;20(17):3424-36.
84. Lescure A, Lutz Y, Eberhard D, Jacq X, Krol A, Grummt I, et al. The N-terminal domain of the human TATA-binding protein plays a role in transcription from TATA-containing RNA polymerase II and III promoters. *The EMBO journal*. 1994;13(5):1166-75.
85. Kuddus R, Schmidt MC. Effect of the non-conserved N-terminus on the DNA binding activity of the yeast TATA binding protein. *Nucleic acids research*. 1993;21(8):1789-96.
86. Le Ber I, Camuzat A, Castelnovo G, Azulay J-P, Genton P, Gastaut J-L, et al. Prevalence of dentatorubral-pallidoluysian atrophy in a large series of white patients with cerebellar ataxia. *Archives of neurology*. 2003;60(8):1097-9.
87. Lee I-H, Soong B-W, Lu Y-C, Chang Y-C. Dentatorubropallidoluysian atrophy in Chinese. *Archives of neurology*. 2001;58(11):1905-8.
88. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Handbook of clinical neurology*. 103: Elsevier; 2012. p. 587-94.
89. Becher M, Rubinsztein D, Leggo J, Wagster M, Stine O, Ranen N, et al. Dentatorubral and pallidoluysian atrophy (DRPLA) Clinical and neuropathological findings in genetically confirmed north american and european pedigrees. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1997;12(4):519-30.

90. Veneziano L, Frontali M. Drpla. GeneReviews®[Internet]: University of Washington, Seattle; 2016.
91. Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neurology*. 1982;32(8):798-.
92. Maruyama S, Saito Y, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Sugai K, et al. Importance of CAG repeat length in childhood-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Journal of neurology*. 2012;259(11):2329-34.
93. Komure O, Sano A, Nishino N, Yamauchi N, Ueno S, Kondoh K, et al. DNA analysis in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy: correlation between CAG repeat length and phenotypic variation and the molecular basis of anticipation. *Neurology*. 1995;45(1):143-9.
94. Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H, Onodera O, Igarashi S, Takahashi H, et al. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1995;37(6):769-75.
95. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*. 2004;3(5):291-304.
96. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nature genetics*. 1994;6(1):9.
97. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Ohsaki E, Shirayama T, Tadokoro K, Inoue T, et al. Structure and expression of the gene responsible for the triplet repeat disorder, dentatorubral and pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nature genetics*. 1994;8(2):177.
98. Takano H, Cancel G, Ikeuchi T, Lorenzetti D, Mawad R, Stevanin G, et al. Close associations between prevalences of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG-repeat expansions and frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(4):1060-6.
99. Hannan AJ. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2018;19(5):286.
100. Mori F, Tanji K, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, et al. Optineurin immunoreactivity in neuronal nuclear inclusions of polyglutamine diseases (Huntington's, DRPLA, SCA2, SCA3) and intranuclear inclusion body disease. *Acta neuropathologica*. 2012;123(5):747-9.
101. Igarashi S, Koide R, Shimohata T, Yamada M, Hayashi Y, Takano H, et al. Suppression of aggregate formation and apoptosis by transglutaminase

- inhibitors in cells expressing truncated DRPLA protein with an expanded polyglutamine stretch. *Nature genetics*. 1998;18(2):111.
102. Schilling G, Wood JD, Duan K, Slunt HH, Gonzales V, Yamada M, et al. Nuclear accumulation of truncated atrophin-1 fragments in a transgenic mouse model of DRPLA. *Neuron*. 1999;24(1):275-86.
 103. Wood JD, Nucifora FC, Duan K, Zhang C, Wang J, Kim Y, et al. Atrophin-1, the dentato-rubral and pallido-luysian atrophy gene product, interacts with ETO/MTG8 in the nuclear matrix and represses transcription. *The Journal of cell biology*. 2000;150(5):939-48.
 104. Shen Y, Lee G, Choe Y, Zoltewicz JS, Peterson AS. Functional architecture of atrophins. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(7):5037-44.
 105. Ying M, Xu R, Wu X, Zhu H, Zhuang Y, Han M, et al. Sodium butyrate ameliorates histone hypoacetylation and neurodegenerative phenotypes in a mouse model for DRPLA. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(18):12580-6.
 106. Wang J, Hoshino T, Redner RL, Kajigaya S, Liu JM. ETO, fusion partner in t (8; 21) acute myeloid leukemia, represses transcription by interaction with the human N-CoR/mSin3/HDAC1 complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(18):10860-5.
 107. Zhang S, Xu L, Lee J, Xu T. Drosophila atrophin homolog functions as a transcriptional corepressor in multiple developmental processes. *Cell*. 2002;108(1):45-56.
 108. Wang L, Rajan H, Pitman JL, McKeown M, Tsai C-C. Histone deacetylase-associating Atrophin proteins are nuclear receptor corepressors. *Genes & development*. 2006;20(5):525-30.
 109. Shimohata M, Shimohata T, Igarashi S, Naruse S, Tsuji S. Interference of CREB-dependent transcriptional activation by expanded polyglutamine stretches—augmentation of transcriptional activation as a potential therapeutic strategy for polyglutamine diseases. *Journal of neurochemistry*. 2005;93(3):654-63.
 110. Nucifora FC, Sasaki M, Peters MF, Huang H, Cooper JK, Yamada M, et al. Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science*. 2001;291(5512):2423-8.
 111. Rodrigues GR, Walker RH, Bader B, Danek A, Brice A, Cazeneuve C, et al. Clinical and genetic analysis of 29 Brazilian patients with Huntington's disease-like phenotype. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011;69(3):419-23.
 112. do Carmo Costa M, Teixeira-Castro A, Constante M, Magalhães M, Magalhães P, Cerqueira J, et al. Exclusion of mutations in the PRNP, JPH3, TBP, ATN1,

- CREBBP, POU3F2 and FTL genes as a cause of disease in Portuguese patients with a Huntington-like phenotype. *Journal of human genetics*. 2006;51(8):645.
113. KECKAREVIĆ M, SAVIĆ D, Svetel M, KOSTIĆ V, VUKOSAVIĆ S, Romac S. Yugoslav HD phenocopies analyzed on the presence of mutations in PrP, ferritin, and Jp-3 genes. *International journal of neuroscience*. 2005;115(2):299-301.
 114. Cellini E, Forleo P, Nacmias B, Tedde A, Bagnoli S, Piacentini S, et al. Spinocerebellar ataxia type 17 repeat in patients with Huntington's disease-like and ataxia. *Annals of neurology*. 2004;56(1):163-.
 115. Bauer I, Gencik M, Laccone F, Peters H, Weber BH, Feder EH, et al. Trinucleotide repeat expansions in the junctophilin-3 gene are not found in caucasian patients with a huntington's disease-like phenotype. *Annals of neurology*. 2002;51(5):662-.
 116. Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A, Gourley L, O'Hearn E, Ross CA, et al. Huntington's disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;56(5):670-4.
 117. Sułek-Piatkowska A, Krysa W, Zdzienicka E, Szirkowiec W, Hoffman-Zacharska D, Rajkiewicz M, et al. Searching for mutation in the JPH3, ATN1 and TBP genes in Polish patients suspected of Huntington's disease and without mutation in the IT15 gene. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2008;42(3):203-9.
 118. Koutsis G, Karadima G, Kartanou C, Kladi A, Panas M. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. *Neurobiology of aging*. 2015;36(1):547.e13-. e16.
 119. Martins J, Damásio J, Mendes A, Vila-Chã N, Alves JE, Ramos C, et al. Clinical spectrum of C9orf72 expansion in a cohort of Huntington's disease phenocopies. *Neurological Sciences*. 2018;39(4):741-4.
 120. Baine FK, Peerbhai N, Krause A. A study of Huntington disease-like syndromes in black South African patients reveals a single SCA2 mutation and a unique distribution of normal alleles across five repeat loci. *Journal of the neurological sciences*. 2018;390:200-4.
 121. Mariani L-L, Tesson C, Charles P, Cazeneuve C, Hahn V, Youssov K, et al. Expanding the spectrum of genes involved in Huntington disease using a combined clinical and genetic approach. *JAMA neurology*. 2016;73(9):1105-14.
 122. Nolte D, Sobanski E, Wissen A, Regula J, Lichy C, Müller U. Spinocerebellar ataxia type 17 associated with an expansion of 42 glutamine residues in TATA-

box binding protein gene. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2010;81(12):1396-9.

123. Burke JR, Wingfield MS, Lewis KE, Roses AD, Lee JE, Hulette C, et al. The Haw River syndrome: dentatorubropallidoluyasian atrophy (DRPLA) in an African–American family. Nature genetics. 1994;7(4):521.

