



**TURUN
YLIOPISTO**

Huntingtonin taudin mekanismi

Geenitoistot hermosolujen kohtalona

LuK-tutkielma

Turun yliopisto

Bioteknologian laitos

Biokemian tutkinto-ohjelma

Emeliina Coughlin

22.3.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Biokemia

Tekijä: Emeliina Coughlin

Otsikko: Huntingtonin taudin mekanismi: geenitoistot hermosolujen kohtalona

Ohjaaja: FT Johanna Jokinen

Sivumäärä: 23 sivua

Päivämäärä: 22.3.2026

Huntingtonin tauti on neurodegeneratiivisiin sairauksiin kuuluva tauti, joka on seurausta CAG-toistojaksojen pidentymisestä. Mutatoitunut geeni johtaa mutanttina huntingtiinä tunnetun proteiinin tuottamiseen tavallisen huntingtiiniproteiinin sijasta. Mutantti huntingtiini kertyy soluihin ja aiheuttaa siellä monien haitallisten reaktioiden tapahtumisen. Tavallisesti huntingtiiniproteiini on mukana niin neurokehityksessä kuin monissa proteiini-proteiini vuorovaikutuksissa ja useissa kuljetustehtävissä.

Huntingtonin tauti vaikuttaa eniten aivojen tyvitumakkeisiin vaikuttaen erityisesti liikkeiden ohjaamiseen ja hallitsemiseen. CAG-toistojaksojen pidentymisen seurauksena aivoissa esiintyy laajaa neuroinflammaatiota, proteiiniaggregaatiota, autofagian häiriöitä ja kuljetusjärjestelmien häiriöitä. Nämä johtavat moniin oireisiin. Niistä tunnetuin on korea-niminen liikehäiriö, mikä saa aikaan potilaissa nykiviä liikkeitä. Tämän lisäksi tautiin kuuluu monia muitakin liikehäiriöitä ja kognitiivisia sekä neuropsykiatrisia häiriöitä, jotka kaikki vaikuttavat potilaiden elämänlaatuun.

Huntingtonin taudille ei tällä hetkellä ole useista tutkimuksista huolimatta parantavaa eikä myöskään sitä merkittävästi hidastavaa hoitoa. Tämän hetkiset tarjolla olevat hoidot mahdollistavat oireiden lievittämisen ja elämänlaadun parantamisen, mutta eivät varsinaisen taudin hoitamista.

Avainsanat: Huntingtonin tauti, toistojaksot, huntingtiini, neurodegeneratiiviset sairaudet

Sisällys

1	Johdanto	4
2	Huntingtonin tauti	5
2.1	Yleistä	5
2.2	Huntingtiiniproteiini ja sen tehtävät	6
2.3	Huntingtonin taudin patogeneesi	7
2.4	Taudin yhteys neurokehitykseen	8
2.5	Diagnosointi	9
3	Geenien toistojaksot taudin taustalla	11
3.1	Trinukleotiditoistojaksot	11
3.2	Nuorten Huntingtonin tauti	12
3.3	CAG-toistojaksot ja striataaliset hermosolut	12
3.4	Taudin vaikutus silmukointiin ja geenifragmenttien syntyyn	14
3.5	Muut CAG-toistojaksosta erillään olevat tautiin vaikuttavat geenit	14
3.6	Somaattinen pidentyminen	15
3.7	CAG-toistojaksot ja älykkyys	15
4	Kehitteillä olevat hoidot	16
4.1	Glutamaatin liiallisen kertymisen vaikutukset	16
4.2	Dopaminergisten reittien toimimattomuus	16
4.3	Neuroinflammaatio	17
4.4	Kajoavat hoidot	17
4.5	Geneettiset mekanismit	18
5	Yhteenveto	20
	Kirjallisuus	21

1 Johdanto

Huntingtonin tauti on parantumaton neurodegeneratiivinen sairaus (McColgan ja Tabrizi 2018). Se aiheuttaa monia erilaisia oireita sekä vaikuttaa merkittävästi diagnoosin saaneiden ihmisten elämänlaatuun ja johtaa ennenaikaiseen kuolemaan. Taudin taustalla on mutatoituneen huntingtiinigeenin CAG-toistojaksojen pidentyminen kromosomissa 4. Mutaatio saa aikaan mutatoituneen huntingtiiniproteiinin tuottamisen tavallista huntingtiiniproteiinia enemmän, minkä seurauksena soluihin kertyy mm. aggregaatteja, jotka vuorostaan kertyvät soluihin ja aiheuttavat häiriöitä solun tavalliseen toimintaan (Tong ja muut 2024).

Huntingtonin taudin esiintyvyydessä on maantieteellisiä eroavaisuuksia ja se ilmenee keskimäärin ikävuosina 35–40 (Jiang ja muut 2023). Taudin kehitymisessä on useita eri vaiheita, joissa diagnoosi saadaan usein vasta oireiden ilmennyttyä. Diagnosointi on monivaiheista, ja siinä käytetään geenitestauksen lisäksi myös sukuhistorian selvittämistä sekä erilaisia asteikkoja (McColgan ja Tabrizi 2018; Stoker ja muut 2022). Oireisiin kuuluvat erilaiset liikehäiriöt ja neuropsykiatriset sekä kognitiiviset häiriöt (Jiang ja muut 2023). Parhaiten tunnettu taudin oire on tiedostamattomiin liikehäiriöihin kuuluva korea, jossa potilaalla esiintyy nykiviä ja tanssillisia liikkeitä. Lisäksi potilailla esiintyy usein masennusta ja ahdistuneisuutta. Oireiden alkamisen jälkeen taudin kesto on keskimäärin 15–20 vuotta.

Taudille ei tällä hetkellä ole löydetty hoitoa, joka parantaisi tai edes merkittävästi hidastaisi taudin etenemistä (McColgan ja Tabrizi 2018). Sen takia hoidot ovat nykyisin keskittyneet vain oireiden vähentämiseen ja potilaiden elämänlaadun parantamiseen. Useat tutkimukset ovat selvittäneet mahdollisuuksia vähentää taudin aikana aivoissa ilmentyvää neuroinflammaatiota (Jiang ja muut 2023). Tämän lisäksi on tutkittu mm. erilaisia kajoavia hoitoja sekä suoraan DNA:ta ja RNA:ta muokkaavia hoitoja, joilla mutantin huntingtiiniproteiinin tuotanto saataisiin lopetettua ja tauti mahdollisesti parannettua.

Tässä tutkielmassa tavoitteena on pohtia, miten geenien toistojaksot vaikuttavat Huntingtonin tautiin ja miten nämä toistojaksot ovat taudin mekanismien taustalla. Tutkielma alkaa käsittelemällä tautia yleisesti. Esittelyn jälkeen tarkastellaan taudin patogeneesiä, sen vaikutusta neurokehitykseen sekä miten diagnoosi saadaan. Tämän jälkeen keskitytään erityisesti toistojaksoihin, ja miten ne ovat sidoksissa Huntingtonin tautiin. Tutkielman lopuksi tarkastellaan vielä kehitteillä olevia hoitoja ja mitä mahdollisuuksia on löytää taudin etenemistä pysäyttäviä hoitoja.

2 Huntingtonin tauti

2.1 Yleistä

Huntingtonin tauti (engl. *Huntington's disease*, HD) on neurodegeneratiivinen sairaus, joka johtuu huntingtiinigeenin CAG-trinukleotiditoistojaksojen pidentymisestä (McColgan ja Tabrizi 2018). Tutkimuksien perusteella henkilöille, joiden CAG-trinukleotiditoistojaksojen määrä on suurempi kuin 39, kehittyy Huntingtonin tauti. Taudista on olemassa myös toinen muoto eli nuorten Huntingtonin tauti, jota esiintyy alle 20-vuotiailla ja jossa toistojaksoja on yli 60. Taudin taustalla oleva mutaatio on autosomaalisen vallitsevasti periytyvä, eli tautia sairastavan henkilön lapsella on 50 % mahdollisuus saada Huntingtonin tauti. George Huntington kuvaili Huntingtonin taudin ensimmäisen kerran vuonna 1872 (Jiang ja muut 2023).

Huntingtiinigeenin mutatoituminen aiheuttaa mutantin huntingtiiniproteiinin valmistuksen (McColgan ja Tabrizi 2018). Näillä mutantti huntingtiiniproteiineilla on poikkeuksellisen pitkä polyglutamiinotoistojakso. Mutatoitunut proteiini aiheuttaa monien mekanismien välityksellä mm. hermosolujen toimintahäiriöitä sekä niiden kuolemaa.

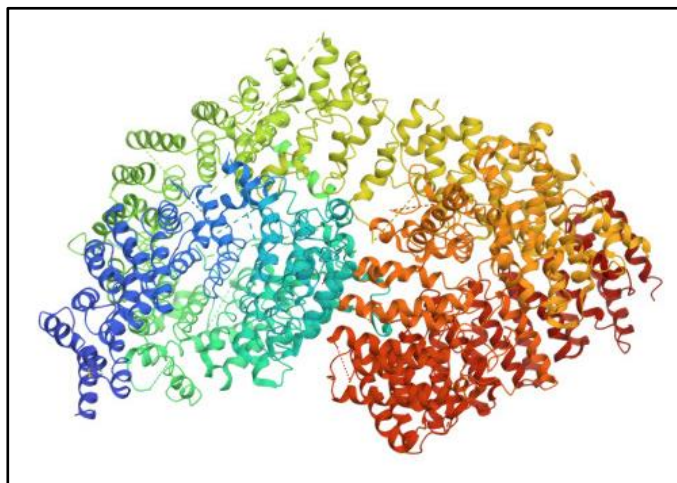
Huntingtonin tauti ilmenee liikehäiriöinä, kognitiivisina häiriöinä sekä neuropsykiatrisina häiriöinä (Jiang ja muut 2023). Liikehäiriöihin kuuluvat muun muassa tiedostamattomat liikkeet kuten korea (tahdosta riippumattomia nykiviä liikkeitä) sekä tahdonalaisten liikkeiden heikentyminen kuten akinesia (liikkeiden puute tai vaikeutuminen). Kognitiivisia häiriöitä ovat esimerkiksi päätöksenteon vaikeutuminen sekä suullisen oppimisen heikentyminen. Neuropsykiatrisia häiriöitä ovat muun muassa ahdistuneisuus, masennus sekä aggressiivisuus. Taudin oireiden ilmentyminen keskimäärin 35–40 vuoden iässä on seurausta hitaan neurodegeneraation aikaan saaman vaurion kertymisestä, jolloin vaurioiden vakavuus vaikuttaa elimistön tavalliseen toimintaan. Liikehäiriöiden ilmentyminen jälkeen tauti kestää noin 15–20 vuotta, minkä jälkeen taudin aiheuttamat vauriot ovat niin suuret, että potilas menehtyy.

Huntingtonin tautia esiintyy maailmanlaajuisesti, mutta sen esiintyvyydessä on suuria eroja eri etnisten ryhmien välillä (Jiang ja muut 2023). Taudin esiintyvyys Suomessa on 2,12 per 100 000 vuoden 2010 tutkimuksen perusteella. Vastaavasti esim. Maltalla esiintyvyys oli 11,8 per 100 000 vuonna 1994, kun taas Taiwanissa se oli 0,42 per 100 000 vuonna 2007. Esiintyvyys on yleisesti ottaen suurempaa eurooppalaista syntyperää olevilla ihmisillä kuin aasialaista tai afrikkalaista syntyperää olevilla ihmisillä. Esiintyvyyden maantieteellisiin eroavaisuuksiin vaikuttavat niin alueelliset erot eliniässä kuin muuttoliikenne.

2.2 Huntingtiiniproteiini ja sen tehtävät

Huntingtiinigeenin koodaama proteiini on kooltaan 350 kDa ja koostuu HEAT-toistojaksoista, jotka toistuvat useamman kerran, usein yli 50 kertaa (Ghosh ja Tabrizi 2018). HEAT-toistojaksojen nimi tulee neljästä proteiinista, jotka ovat huntingtiini, pidennystekijä 3, PR65/A-alayksikkö proteiinifosfataasi 2A ja lipidikinaasi TOR eli rapamysiinin kohdeproteiini (engl. *Huntingtin*, *Elongation factor 3*, *PR65/A subunit of protein phosphatase 2A*, *lipid kinase TOR*) (Li ja muut 2006). Nämä jaksot asettuvat ja vastaavat superkierteisestä rakenteesta, jossa on hydrofobinen keskiosa.

Huntingtiiniproteiini on proteiini, jota esiintyy ympäri kehoa eri soluissa ja se vastaa solujen perustoimintojen ylläpidosta. Proteiinia esiintyy eniten sytoplasmassa, mutta sitä on joissakin tapauksissa löydetty myös tuman reseptoreista, joissa sen tarkempi sijainti ja merkitys on vielä epäselvää (Schulte ja Littleton 2011). Kuvassa 1 on esitetty Huntingtiiniproteiinin rakennekuva. Proteiinista löytyy C-HEAT-domeeni ja N-HEAT-domeeni sekä niitä yhdistävä silta-domeeni (Jung ja muut 2020). Huntingtonin taudissa mutatoituneen proteiinin C-HEAT-domeenin orientaatio eli suuntautuminen on muuttunut seurauksena N-terminuksen poluglutamaattijakson pidentymisestä.



Kuva 1. Huntingtiiniproteiinin kolmiulotteinen rakenne. Proteiinista löytyy N-HEAT, silta (engl. *bridge*) ja C-HEAT domeeneja. N-HEAT-domeeni on kuvattuna sinisellä, silta-domeeni on kuvattuna vihreällä ja C-HEAT-domeeni on kuvattuna punaisella. Silta-domeeni muodostuu myös HEAT-jaksoista ja yhdistää N-HEAT- sekä C-HEAT-domeenit. Mutantissa huntingtiiniproteiinissa C-HEAT-domeenin orientaatio muuttuu muihin domeeneihin nähden N-terminuksen poluglutamaattijakson pidentymisen takia. (RCSB PDB, ID: 6RMH).

Villityypin huntingtiiniproteiinilla on lukemattomia tehtäviä elimistössä kuten osallistuminen neurokehitykseen, proteiini-proteiinivuorovaikutuksiin, apoptoosin estämiseen,

mitokondriaaliseen kuljetukseen ja transkriptiotekijöiden sitoutumiseen (Schulte ja Littleton 2011).

Proteiinilla on monia tehtäviä jo neurokehityksen aikana (Estevez-Fraga ja muut 2023). Sikiöiden striatumissa esiintyessään se säätelee lateraalisen ganglioeminentian (neurokehityksessä esiintyvä väliaikainen rakenne) muodostumista, mistä myöhemmin kehittyy striatumin keskikokoiset piikkineuronit (engl. *medium spiny neurons*).

Proteiinissa olevat HEAT-toistojaksot ovat monissa proteiini-proteiinivuorovaikutuksissa välittäjänä (Schulte ja Littleton 2011). Huntingtiiniproteiini on yli 200:n proteiinin kanssa vuorovaikutuksessa, joista monet ovat osa aksonaalista kuljetusta mikrotubuluksissa. Tämän lisäksi proteiini toimii osana endosyyttisiä kuljetusreittejä ja mitokondrioiden kuljetuksessa neuriteissa, jotka ovat neuronin soomasta lähteviä ulokkeita.

Huntingtiiniproteiini sitoutuu useisiin transkription säätelijöihin kuten RE1-hiljentävään transkriptiotekijään (engl. *Repressor Element-1 Transcription Factor*) tai toiselta nimeltään neuronien ilmentymistä rajoittavaan hiljentäjätekiijään (engl. *Neuron Restrictive Factor*), mikä mahdollistaa aivoperäisen neurotrofisen tekijän (engl. *Brain-derived neurotrophic factor*) transkription (Schulte ja Littleton 2011). Aivoperäistä neurotrofista tekijää tarvitaan erityisesti striataalisten neuronien toiminnan ja selviytymisen varmistamiseksi.

Proteiinilla on myös pro-apoptoottisten tekijöiden vaikutukselta suojaava ominaisuus, joka estää esimerkiksi ennenaikaisen neuronien apoptoosin ja neuronien vähentymisen (Schulte ja Littleton 2011). Tämän lisäksi se suojaa iskemialta eli tilanteelta, jossa paikallisen kudoksen verenkierto on vähentynyt tai estynyt. Sen seurauksena kudoksessa esiintyy hapenpuutetta. Suojaavat tekijät suojaavat myös eksitotoksisuudelta, jossa välittäjäaineiden kuten glutamaatin lisääntymisen seurauksena tapahtuu neuronien vaurioitumista tai kuolemaa.

2.3 Huntingtonin taudin patogeneesi

Huntingtonin tauti vaikuttaa eniten aivojen tyvitumakkeisiin ja erityisesti striatumin (aivojuovio) keskikokoisiin piikkineuroneihin (engl. *medium spiny neurons*) (Jiang ja muut 2023). Tyvitumakkeet ovat joukko rakenteita etuaivoissa, jotka ovat mukana mm. tahdonalaisten ja tahdosta riippumattomien liikkeiden tuottamisessa sekä estävät tarpeettomien liikkeiden tapahtumisen. Vauriot tyvitumakkeissa johtavat moniin liikehäiriöihin kuten parkinsonismiin ja dyskinesiaan (pakkoliikkeet).

Mutatoituneessa proteiinissa on pidentynyt polyglutamiinijakso, joka saa aikaan patogeenisia reaktioketjuja kuten tulehdusta, proteolyysiä ja mutantin huntingtiin fragmenttien muodostumista sekä proteiiniaggregaattien muodostumista (Ghosh ja Tabrizi 2018). Proteolyyttisen pilkkoutumisen seurauksena syntyvät fragmentit aggregoituvat, minkä seurauksena syntyy aggregaateja, jotka kertyvät hermosolujen ydinten ympärille aiheuttaen monia ongelmia solujen toimintaan (Tong ja muut 2024).

Huntingtonin taudilla on useita patogeenisia mekanismeja: poikkeavat proteiini-proteiinivuorovaikutukset sekä mitokondriaaliset ja proteasomaaliset häiriöt, että autofagian (solu hajottaa ja kierrättää omia soluelimiään) häiriöt (Tong ja muut 2024). Huntingtiiniproteiini reagoi monen eri solunsisäisen proteiinin kanssa epäsuorasti tai suorasti. Monet näistä reaktioista ovat riippuvaisia proteiinin polyglutamiinisekvensistä, joka on muuttunut mutatoituneessa proteiinissa. Tämä voi johtaa solunsisäisten signaalireittien, geeniekspression, synapsien sekä solujen toiminnan toimimattomaan säätelyyn.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että mitokondriaalisten häiriöiden taustalla arvioidaan olevan mutatoituneen huntingtiiniproteiinin aiheuttamat häiriöt transkriptionaalisissa avustajaproteiineissa, jotka ovat vastuussa useista solujen aineenvaihduntaprosesseista (Tong ja muut 2024). Häiriöt näissä voivat johtaa reaktiivisten happiradikaalien kertymiseen ja lopulta soluvaurioihin tai jopa solukuolemiin. Autofagian häiriöt voivat vastaavasti johtaa puutteelliseen proteiinien hajotukseen sekä solujätteiden kertymiseen aiheuttaen lisää vaurioita soluihin.

Huntingtonin taudin aiheuttamat proteasomaaliset häiriöt mahdollistavat taudin kehittymisen (Tong ja muut 2024). Tämä johtuu siitä, että tauti heikentää ubikitiini-proteasomijärjestelmän toimintaa. Tämä järjestelmä on niin sanottu solujen puhtaanapitojärjestelmä, joka mahdollistaa tavallisesti esimerkiksi väärin laskostuneiden proteiinien tunnistamisen ja siten poistamisen. Häiriöt tässä järjestelmässä aiheuttavat toimimattomien ja viallisten proteiinien kertymistä, mikä edesauttaa Huntingtonin taudin kehittymistä.

2.4 Taudin yhteys neurokehitykseen

Hiiri- ja aivokuvantamistutkimuksien perusteella on huomattu, että on mahdollisuus siihen, että Huntingtonin tauti vaikuttaisi jo neurokehityksen aikana (Barnat ja muut 2020). Tämän lisäksi huntingtiiniproteiinilla on merkittävä tehtävä jo alkiokehityksen aikana. Hiirikokeissa huomattiin, että mutatoituneet proteiinit häiritsivät hermoston kantasolujen jakautumista,

solujen migraatiota sekä hermosolujen kehittymistä, mikä johti siihen, että Huntingtonin tautia sairastavilla hiirillä oli ohuempi aivokuori. Aivokuvantamistutkimuksissa on huomattu, että mutaatiota kantavilla lapsilla ja nuorilla kallonsisäinen volyyymi oli pienempi. On myös huomattu, että lapsilla, joilla on riski sairastua Huntingtonin tautiin, on poikkeavan pieni pää, mikä viittaisi epätavalliseen neurokehitykseen (Ratié ja Humbert 2024).

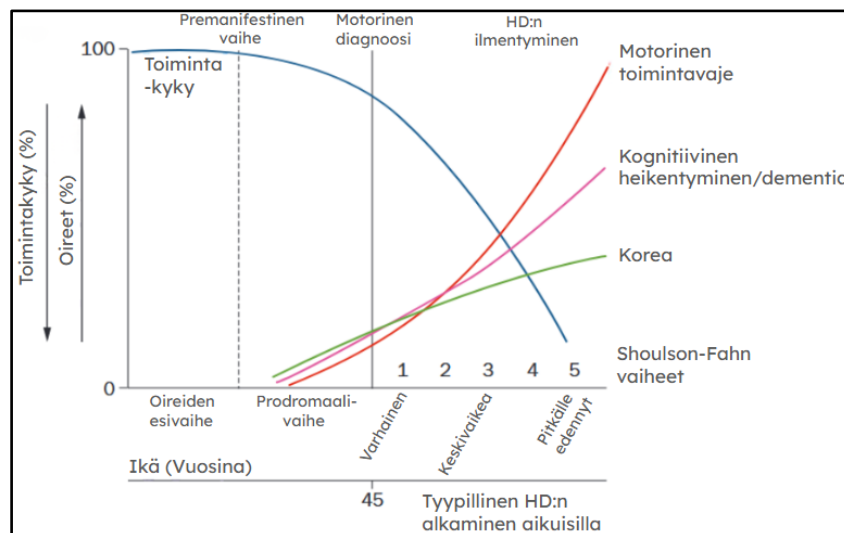
Tavallisesti vastasyntyneiden neuronit omaisivat multipolaarisen morfologian ja siirtyisivät radiaalisesti eli ulospäin pitkin aivokuoren kortikaalista kerrosta lopulliselle paikalleen (Ratié ja Humbert 2024). Huntingtonin taudissa mutatoitunut huntingtiiniproteiini aiheuttaa muutoksia kantasolujen tumien liikkumiseen ja virheisiin tumasukkulan suuntautumisessa (engl. *mitotic spindle*) aiheuttaen progenitorisolujen (esisolut) poikkeavan erilaistumisen, jolloin esimerkiksi tavallisia hermosoluja muodostuu enemmän kuin muita hermoston soluja aiheuttaen epätasapainon solujen välillä. Tämän lisäksi mutatoituneen proteiinin kantajilla esiintyi vähentyneitä määriä proliferoituvia eli lisääntyviä soluja sekä progenitorisolujen liian aikaista erilaistumista.

2.5 Diagnoosi

Huntingtonin taudin diagnosoinnissa käytetään apuna geneettistä testausta, jossa selvitetään, onko potilaalla mutatoitunut huntingtiinigeeni (Stoker ja muut 2022). Geneettisen testauksen lisäksi on tärkeää selvittää sukuanamneesi, jossa saadaan selville, onko suvussa esiintynyt Huntingtonin tautia (McColgan ja Tabrizi 2018). Sukuanamneesiaa mietittäessä pitää kuitenkin ottaa huomioon, että uuden diagnoosin saaneista potilaista n. 6–8 %:lla ei suvussa esiinny Huntingtonin tautia (Ghosh ja Tabrizi 2018). Diagnoosin tekemisessä saatetaan myös käyttää liikehäiriöiden vertaamista yhtenäiseen HD-arviointiasteikon (engl. *Unified HD Rating Scale*, UHDRS) kokonaismotorisen pistemäärän arvoihin (engl. *Total Motor Score*, TMS), jos liikehäiriöitä on jo ilmennyt ennen diagnoosin saamista (McColgan ja Tabrizi 2018).

UHDRS-asteikon TMS-arvot ovat tärkeä keino arvioida potilaan liikehäiriöiden voimakkuutta (McColgan ja Tabrizi 2018). Diagnoosin antaja arvioi TMS-arvoihin kuuluvan diagnoosivarmuuden pistemääräasteikon (engl. *Diagnostic confidence score*, DCS) mukaan potilaalle annettavan motorisiin oireisiin sopivan arvon väliltä 0–4 (Ghosh ja Tabrizi 2018). UHDRS-asteikkoon kuuluvat myös kokonaistoiminnallisen toimintakyvyn arvot (engl. *Total Functional Capacity*, TRC), jotka vastaavat Shoulsonin ja Fahnin tekemää järjestelmää (engl. *Shoulson-Fahn Staging system*), jossa jaetaan taudin varsinainen ilmentymisen viiteen

vaiheeseen. Kuvassa 1 esitetään järjestelmän vaiheet ja miten motorinen toimintavaje, kognitiivinen heikentyminen ja dementia sekä korea muuttuvat vaiheesta toiseen.



Kuva 2. Huntingtonin taudin eteneminen. Taudissa on erotettavissa oireeton vaihe, jonka päättyessä päättyy myös premanifestinen vaihe. Näiden lisäksi on prodromaalivaihe ja taudin varsinaisen ilmentymisen vaihe. Premanifestisessa vaiheessa ei oireita esiinny, ja diagnoosia ei vielä voi tämän takia tehdä. Prodromaalivaiheessa voidaan huomata pieniä merkkejä taudista ja oireita esiintyy vähäisesti. Taudin ilmentymisen tunnuspiirteitä ovat erityisesti hitaasti etenevät liikehäiriöt ja kognitiiviset häiriöt, jotka aiheuttavat toimintakyvyn menettämistä kohti lopullista toimintakyvyttömyyttä. Taudin tunnetuimpiin liikehäiriöihin kuuluva korea lisääntyy prodromaalivaiheessa, minkä jälkeen sen ilmentyminen tasaantuu. Premanifestiseksi vaiheeksi kutsuttu ajanjakso on kohta, jossa ei vielä ilmene tarpeeksi selkeitä diagnosoitavia oireita. Premanifestinen vaihe rajaa ajanjakson, jota ennen ei ilmene selkeitä diagnosoitavia oireita. Tätä edeltävää ajanjaksoa sanotaan oireiden esivaiheeksi, jolloin mitään ilmiselviä Huntingtonin tautiin liitettäviä oireita ei esiinny (Muokattu Ross ja muut 2014 artikkelin kuvasta)

Huntingtonin taudin kehitymisessä voidaan erottaa kolme eri vaihetta: oireeton vaihe, prodromaalivaihe (ennakko-oireinen vaihe) sekä oireinen vaihe (Jiang ja muut 2023). Oireettomassa vaiheessa ei voida juurikaan tunnistaa taudin piirteitä. Prodromaalivaiheessa voi ilmentyä pieniä muutoksia niin liikkumisessa kuin kognitiivisissa toiminnoissa sekä käytöksessä. Oireisessa vaiheessa voi ilmetä laajasti erilaisia oireita. Esimerkiksi Huntingtonin tautiin yleisimmin liitetty oire, korea, lisääntyy yleensä varhaisessa vaiheessa ja tasaantuu keskivaiheessa. Pidemmälle kehittyneessä Huntingtonin taudissa ei koreaa usein enää esiinny. (Reilmann 2019).

3 Geenien toistojaksot taudin taustalla

Kuten aiemmin on mainittu, Huntingtonin tauti on seurausta huntingtiinigeenin CAG-trinukleotiditoistojaksojen pidentymisestä (McColgan ja Tabrizi 2018). Normaalisti CAG:n toistojaksoja on ituradassa 15–30, mutta Huntingtonin tautia sairastavilla näitä on 36 tai enemmän (Handsaker ja muut 2025). Tutkimusten perusteella 98 % Huntingtonin tautia sairastavilla on 36–55 toistojaksoa, joista 90 %:lla potilaista on 40–49 toistojaksoa. Yleisesti ottaen mitä pidempi toistojakso on, sitä aikaisemmin tauti ilmenee.

3.1 Trinukleotiditoistojaksot

Trinukleotiditoistojaksoja (engl. *trinucleotide repeats*) on jakautuneena läpi ihmisen genomien. Niistä 20 lokusta (DNA:n sijaintipaikka kromosomissa) on sidoksissa sairauksiin kuten Huntingtonin tautiin ja fragiili-X oireyhtymään (Cho ja muut 2022). Nämä toistojaksot ovat epävakaita erityisesti solujen jakautumisen yhteydessä ja siksi alttiita muutoksille. Ääreishermoston ja keskushermoston kudoksissa nähdään toistojaksojen pidentymistä, mutta kuitenkin enemmän niiden epävakautta. Siten pidentymistä voidaan nähdä paternaalisisä isältä perityssä itusoluradassa trinukleotiditoistojaksosairauksissa kuten Huntingtonin taudissa. Ituradan soluissa tapahtuva pidentyminen johtaa jälkeläisissä aikaisemmin ilmeneviin ja voimakkaampiin oireisiin, jos jälkeläinen on perinyt pidentyneen trinukleotiditoistojakson isältään.

Ituradan soluissa tapahtuvat geenien pidentymiset ovat mahdollista spermatogeneesin luonteen takia (Cho ja muut 2022). Spermatogeneesi on pitkä tapahtumasarja, johon kuuluu muun muassa runsaasti DNA:n replikaatiota, ligaatiota, lukemista ja korjausta, jotka toistuvat useaan kertaan samassa solulinjassa. Tämä tapahtumasarja on osa tavallista sukusolujen valmistusta. Sen monien vaiheiden takia se on altis virheille, jotka siirtyvät spermatogeneesin jatkuessa aina seuraaville soluille. Esimerkiksi ligaatiossa Okazakin fragmenttien liittämisen tapahtuvat virheet lisäävät trinukleotiditoistojaksojen pidentymistä. Huntingtonin taudissa tämä virhe on CAG:n pidentyminen. Tämän lisäksi toistojaksojen epävakautta muun muassa solujen jakautumisessa yhteydessä lisää toistojaksojen määrää, minkä takia suuren polyglutamiinitoistojaksojen määrän takia Huntingtonin tauti on erittäin altis pidentymiselle solulinjojen jatkuessa.

3.2 Nuorten Huntingtonin tauti

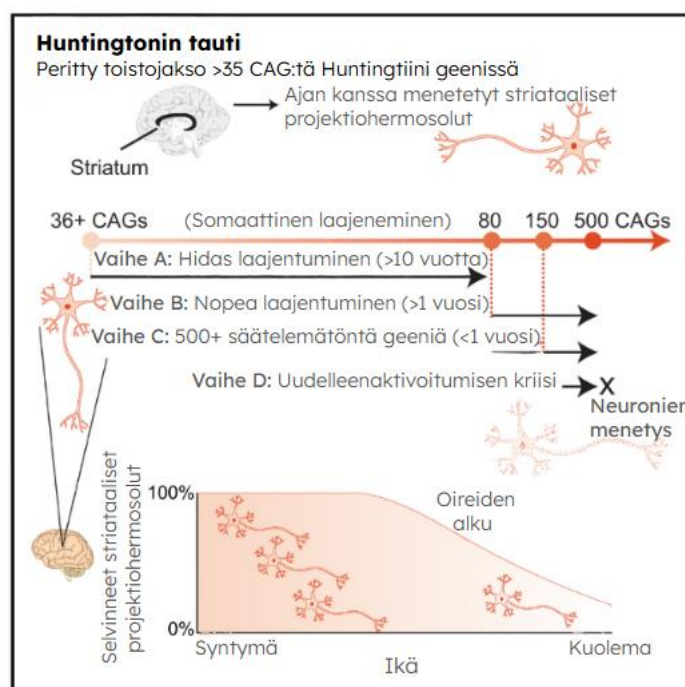
Huntingtonin taudista on olemassa versio nimeltä nuorten Huntingtonin tauti (engl. *juvenile Huntington's disease*, JHD), joka vaikuttaa lapsiin ja nuoriin ilmeten ennen 20 vuoden ikää (Jiang ja muut 2023). Tässä variaatiossa polyglutamiinitoistojaksojen pituus on enemmän kuin 60 CAG:tä ja joissakin tapauksissa noin 80 CAG:tä. Pisin löydetty toistojakso JHD:tä sairastavalla potilaalla oli 250 CAG:tä ja lyhin oli 45 CAG:tä (Oosterloo ja muut 2024). JHD-potilaita on usein vaikea diagnosoida, ja heidän Huntingtonin tautinsa etenee nopeammin kuin aikuisten variaatiossa (Bakels ja muut 2022). JHD-potilaiden aivoissa esiintyy myös vakavampia morfologisia (rakenteellisia) muutoksia aivoissa kuin aikuisten Huntingtonin taudissa. Nämä erot voisivat viitata siihen, että toistojakson pituus on vahvasti sidoksissa Huntingtonin taudin ilmenemisen alkamisikänsä sekä siihen, kuinka nopeasti tauti etenee, kuten Handsakerin ja muiden (2025) tutkimuksissa on ilmennyt.

3.3 CAG-toistojaksot ja striataaliset hermosolut

Huntingtiin CAG-toistojaksoissa esiintyy merkittäviä eroja niiden pituudessa eri solutyypin välillä (Handsaker ja muut 2025). Astroosyyteillä, mikrogliailla, oligodendrosyyteillä, polydendrosyyteillä sekä välineuroneilla esiintyy vain vähäistä toistojaksojen epävakautta. Striataalisissa projektiohermosoluissa (engl. *striatal projection neurons*) kuitenkin esiintyy merkittäviä määriä CAG:n toistojaksoja. Striataaliset projektiohermosolut ovat tyvitumakkeissa esiintyvien eri hermoston osa-alueiden välisestä viestinnästä huolehtivia hermosoluja. Näissä soluissa esiintyvät toistojaksojen pidentymiset olivat useissa tapauksissa merkittävästi suurempia kuin potilaan ituradassa esiintyvät toistojaksot. Striataalisten projektiohermosolujen toistojaksojen pituudet olivat välillä 60–73, mikä oli huomattavasti pidempi kuin potilaiden ituradan soluissa esiintyvät 40–43 toistojaksoa. Osassa soluissa toistojaksojen pituus oli 100-500+ CAG:tä, mutta niistä tuli toksisia vasta, kun CAG:tä oli yli 150.

Huntingtonin taudin taudinkulkuun liittyy pitkä ajanjakso, jossa ei esiinny vielä mitään ilmiselviä oireita. Tämän taustasyynä ovat olleet pitkään selvittämättöminä (Handsaker ja muut 2025). Handsakerin ja muiden tekemässä tutkimuksessa ilmeni, että tässä vaiheessa esiintyisi merkittävää striataalisten projektiohermosolujen toistojaksojen pidentymistä, mutta solut pysyivät silti vaiheessa A. Kuvassa 3 näytetään Huntingtonin taudin vaiheet, jotka voidaan jakaa neljään vaiheeseen ja joilla jokaisella on erilainen vaikutus striataalisiin

projektiohermosoluihin. Ensimmäinen vaihe eli vaihe A on pisimpään kestävä vaihe ja siinä somaattinen pidentyminen on hidasta. Toisessa vaiheessa eli vaiheessa B somaattinen pidentyminen kiihtyy ja kestää vuosia. Kolmannessa vaiheessa eli vaiheessa C pidentyminen kiihtyy edelleen ja on säätelemätöntä, minkä takia vaihe kestää alle vuoden. Viimeisessä vaiheessa eli vaiheessa D on riski hiljennettyjen geenien uudelleenaktivoitumisella ja neuronien menetys on runsasta, minkä takia elinaikaa on vain vähän. Kuvassa on myös esitetty CAG-toistojaksojen määrä taudin edetessä. Vaiheen A lopussa toistojaksojen pituus on keskimäärin noin 80 ja taudin lopussa pituus voi olla jopa yli 500.



Kuva 3. Huntingtonin taudin toistojaksojen määrä taudin eri vaiheissa ja striataalisten projektiohermosolujen määrä. Tauti voidaan jakaa neljään vaiheeseen, joista ensimmäinen (vaihe A) kestää vuosikymmeniä. Siinä somaattinen pidentyminen on hidasta. Toisessa vaiheessa (vaihe B) esiintyy nopeaa pidentymistä, ja sen kesto voi olla vuosia. Kolmannessa vaiheessa (vaihe C) tapahtuu säätelemätöntä pidentymistä, ja vaihe kestää tästä johtuen alle vuoden. Viimeinen vaihe (vaihe D) on uudelleenaktivoitumisen kriisi, jossa neuronien menetys on runsasta ja elinaikaa on vain vähän. Striataalisten projektiohermosolujen määrä alkaa vähenemään noin 35–40 vuoden iästä lähtien ja jatkavat tasaista vähenemistään kuolemaan saakka. Taudin loppuosassa striataalisten projektiohermosolujen määrä on enää pieni osa siitä, mitä se oli syntymän aikoihin. (Muokattu Handsaker ja muut 2025 artikkelin kuvasta).

Handsakerin ja muiden (2025) tekemässä tutkimuksessa vaihetta D kutsutaan uudelleenaktivoitumisen vaiheeksi. Tämä johtuu siitä, että tässä vaiheessa on suuri riski hiljennettyjen geenien uudelleenaktivoitumiselle, mikä johtaa taudin entistä nopeampaan etenemiseen. Tutkimuksessa huomattiin, että toistojaksojen määrän ollessa suurempi kuin 100 uudelleenaktivoitumisen riski oli merkittävä. Uudelleenaktivoituneihin geneihin kuuluivat

suurin osa HOXA:n, HOXB:n, HOXC:n ja HOXD:n lokuksissa sijaitsevat geenit sekä joukko ei-koodaavia RNA:ita. Näitä geenejä ilmennetään varhaisessa alkionkehityksessä. Ne vaikuttavat solujen erilaistumiseen niin aivoissa kuin muissakin elimissä, mutta niitä ei enää aikuisten neuroneissa ole. Kuitenkin Huntingtonin taudissa nämä geenit aktivoituvat ja voivat johtaa striataalisissa projektiohermosoluissa ilmeneviin geeneihin, joita niissä ei yleensä esiinny, mutta joita ilmennetään usein esimerkiksi välineuroneissa sekä astrozyyteissä.

3.4 Taudin vaikutus silmukointiin ja geenifragmenttien syntyyn

On huomattu, että suuret määrät CAG-toistojaksoja voivat aiheuttaa muutoksia mutatoituneen huntingtiinigeenin silmukointiin (Tong ja muut 2024). Muutokset saavat aikaan pienentyneen huntingtiini eksoni-1:nä tunnetun lähetti-RNA:n muodostumisen. Tästä lähetti-RNA:sta puuttuvat muut geenin eksonit, joita tavallisen silmukoinnin jälkeen pitäisi lähetti-RNA:ssa vielä esiintyä. Tämän seurauksena syntyy poikkeava huntingtiini eksoni-1 fragmentti, minkä seurauksena voi tapahtua muun muassa aggregaatiota sekä vakavampia soluhäiriöitä. Tutkimuksissa selvisi, että mutantin huntingtiinigeenin muuttunutta silmukointia esiintyi erityisesti fibroblasteissa ja epätavallisimmin sitä tapahtui veren mononukleaarisisissa soluissa (Sathasivam ja muut 2013).

Huntingtiinin geenifragmentteja aikaansaavat proteaasit ovat kaspasi-3, kaspasi-6, kalpaiinit ja matriksin metalloproteinaasi 10:n, jotka pilkkovat huntingtiinigeenin lähetti-RNA:ta ja siten saavat aikaan fragmentteja, jotka ovat alttiita muun muassa aggregoitumiselle (Sathasivam ja muut 2013). Huntingtonin tautia sairastaneiden kuolleiden potilaiden aivoista on löydetty N-terminaalisia fragmentteja. Näitä fragmentteja syntyy aivokudokseen muodostuneen metaanihapon liukenemisen seurauksena. Toisin sanoen N-terminaalisia fragmentteja voi syntyä niin proteaasien avulla kuin metaanihapon liukenemisen seurauksena. Solumalleissa on huomattu, että huntingtiini voi pilkkoutua pienemmiksi fragmenteiksi nimeltään cp-A ja cp-B. Poistogeenisistä hiiristä on löydetty pieni pilkkoutumisen seurauksena syntynyt fragmentti, joka on huntingtiini eksoni-1.

3.5 Muut CAG-toistojaksosta erillään olevat tautiin vaikuttavat geenit

CAG:n toistojaksojen lisäksi on löydetty muitakin CAG:stä irrallaan olevia geenejä, jotka vaikuttavat Huntingtonin tautiin (McColgan ja Tabrizi 2018). Kromosomissa 15 on kaksi geeniä FAN1 (Fanconin anemiaan FANCD2-liittyvä endonukleasi) ja MTMR10 (myotubulaariin liittyvä proteiini 10), joilla on CAG:n jälkeen suurin merkitys taudinkulkuun.

Näiden lisäksi on kromosomissa 8 olevat RRM2B (DNA-vaurion p53-indusoitavan ribonukleotidireduktaasin M2 B -alaysikkö) ja URB5 (HECT-domeeni E3-ubikitiiniligaasi). FAN1-, MTMR10-, RRM2B- ja URB5-geenit vaikuttavat Huntingtonin taudissa siihen, missä iässä liikehäiriöt alkavat ilmetä.

3.6 Somaattinen pidentyminen

Tutkimuksissa on selvinnyt, että somaattinen pidentyminen on toimimattoman korjausjärjestelmän seurausta, mikä muokkaa geenejä ja saa aikaan geenien pidentymistä (Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium 2025). Korjausjärjestelmän toiminnassa on eroja eri solutyypin välillä, ja esimerkiksi järjestelmään kuuluvia korjausgeenejä esiintyy veren DNA:ssa, mutta eniten aivoissa. Huntingtonin taudin etenemistä muokkaa huntingtiinigeenin ulkopuolisten alueiden korjausgeenit, jotka vaikuttavat eniten kognitiivisiin häiriöihin ja liikehäiriöihin. FAN1:n lisäksi MSH3 ja PMS2 ovat DNA:n korjausgeenejä, joiden toimimattomuus edistää vääränlaisten proteiinien muodostumista ja aikaistavat juuri liikehäiriöiden ilmenemistä, mutta jotka eivät aiheuta somaattista pidentymistä. Kuitenkin lähetti-RNA 5' päässä sijaitseva koodaamaton alue, joka on *cis*-vaikuttava variantti eli se vaikuttaa vain kromosomin saman alleelin toimintaan (engl. *cis-acting 5'-untranslated region variant*) lisää verisolujen toistojaksojen pidentymistä vaikuttamatta Huntingtonin tautiin. Pidentymistä esiintyy erityisesti lymfosyyttien, makrofagien ja monosyyttien DNA:ssa (Cisbani ja Cicchetti 2012).

3.7 CAG-toistojaksot ja älykkyys

On mahdollisuus, että CAG-toistojaksot olisivat sidoksissa älykkyyteen (Lee ja muut 2018). Tutkimuksessa ilmeni, että CAG-toistojaksojen ollessa alle taudin aiheuttavan määrän niillä saattoi olla aivojen neurokehitystä hyödyttävä sekä älykkyyttä parantava vaikutus. Jatkotutkimuksena tätä tutkittiin ihmisillä, joiden toistojaksojen pituudet olivat väliltä 15–58. Huomattiin, että CAG-toistojaksojen määrällä ei ollut suoraa vaikutusta yleiseen älykkyyteen, mutta kuitenkin 40–41 toistojaksoon saakka tällä oli parantava vaikutus GAI-pisteisiin (engl. *General Ability Index*), jotka mittaavat kognitiivista osaamista ja siten kertovat älykkyydestä. Jos toistojaksojen määrä ylitti tämän määrän, seurasi älykkyyden laskua, joka voisi olla sidoksissa siihen, miksi Huntingtonin taudin oireisiin kuuluvat kognitiiviset häiriöt.

4 Kehitteillä olevat hoidot

Tällä hetkellä Huntingtonin tautiin ei löydy parantavaa hoitoa, minkä takia hoito keskittyy oireiden lievittämiseen ja potilaan elämänlaadun parantamiseen (McColgan ja Tabrizi 2018). Kehitteillä on kuitenkin useita lupaavia hoitoja, joilla pyrittäisiin pysäyttämään taudin eteneminen tai jopa parantamaan potilas.

Tutkimuksien perusteella on löydetty kehitettävien hoitojen perusteeksi kaksi ydinhypoteesia (Jiang ja muut 2023). Ensimmäinen hypoteesi on, että mutantti huntingtiini saa aikaan toksisuuden lisääntymisen aivoissa. Toinen hypoteesi on, että mutantin huntingtiinin lisääntyminen saa aikaan villityypin huntingtiiniproteiinin vähentymisen.

4.1 Glutamaatin liiallisen kertymisen vaikutukset

Tutkimukset ovat esittäneet, että neurodegeneraation taustalla olisi glutamaatin ylimääräinen lisääntyminen synapseissa, mikä johtuu glutamaatin lisääntyneestä vapautumisesta ja sen vähentyneestä poistumisesta (Jiang ja muut 2023). Tavallisesti glutamaatti toimii välittäjäaineena, mutta sen ylimääräinen esiintyminen saa aikaan neuroneiden liiallisen aktivoinnin ja johtaa eksitotoksisuuteen. Tämä saattaa lopulta johtaa kalsiumionien lisääntymiseen solussa ja krooniseen solukalvon depolarisaatioon, oksidatiiviseen stressiin sekä monien solun kuolemareittien (engl. *cell death pathways*) aktivoitumiseen. Tätä varten on kehitetty monia NMDA-reseptorien (N-metyyli-D-aspartaatti) antagonisteja sekä glutamaattia vähentäviä lääkkeitä. Nämä hoidot ovat kuitenkin osoittautuneet toistaiseksi rajallisiksi usein puutteellisten tutkimusotosten takia eivätkä ole parantaneet Huntingtonin tautiin liittyviä liikehäiriöitä eivätkä kognitiivisia häiriöitä.

4.2 Dopaminergisten reittien toimimattomuus

On ajateltu, että Huntingtonin taudissa dopaminergiset reitit ovat toimintakyvyttömiä ja siten vastuussa liikehäiriöistä kuten koreasta, jäykkyydestä sekä akinesiasta (Jiang ja muut 2023). Tämän lisäksi Huntingtonin taudin potilaiden selkäydinnesteestä on löydetty viitteitä siitä, että taudin alkuvaiheessa dopamiinien tasot kasvavat, mikä olisi sidoksissa korean alkamisen kanssa. Vastaavasti dopamiinin tasot laskevat taudin edetessä. Tämä olisi sidoksissa niihin tuloksiin, että korean ilmentyminen tasaantuu keskivaiheessa ja lähtee siitä hitaasti vähenemään taudin loppuvaiheessa (Reilmann 2019). Huntingtonin tautiin liittyvän korean hoitoon on olemassa kaksi FDA:n (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto) hyväksymää lääkettä, joiden

vaikutuskohteena on dopaminergiset reitit (Jiang ja muut 2023). Nämä lääkkeet ovat tetrabenatsiini ja deutetabenatsiini, jotka inhiboivat VMAT2 (vesikulaarinen monoamiini transportteri) -inhibiittoria, mikä johtaa dopamiinin vähentymiseen synapseissa ja vähentää dopamiinin aikaansaamaa signalointia.

4.3 Neuroinflammaatio

Huntingtonin taudissa esiintyy laaja-alaista neuroinflammaatiota, jossa gliasolut aktivoituvat hermosolujen vaurioitumisen seurauksena ja poistavat haitalliset aineet fagosytoosin avulla (Jiang ja muut 2023). Taudissa esiintyvä neuroinflammaatio on kroonista ja seurausta liukoisten tulehdusta edistävien välittäjäaineiden kertymisestä. Välittäjäaineiden kertyminen taas vastaavasti lisää entisestään hermosolujen rappeutumista. Tämän lisäksi Huntingtonin taudin potilaiden aivoihin kertyy reaktiivisia astrosyyttejä sekä mikroglioja. Toistaiseksi ei ole löytynyt toimivaa lääkettä, jolla olisi tarpeeksi hidastavaa vaikutusta Huntingtonin taudin kanssa esiintyvään neuroinflammaatioon.

4.4 Kajoavat hoidot

Useita eri kajoavia hoitoja on myös tutkittu. Ensimmäinen on korean lievitykseen käytetty syväaivostimulaatio, jossa globulus pallidukseen (tyvitumakkeiden osa) kohdistetaan sähköistä stimulaatiota kalloon asetettujen elektrodien avulla (Jiang ja muut 2023). Tutkimuksessa ilmeni, että korea väheni merkittävästi syväaivostimulaation käytön seurauksena (Kinfé ja muut 2022). Johtopäätös oli, että sitä voitaisiin käyttää tapauksissa, joissa on selektiivistä koreaa. Mutta koska tämä menetelmä on vielä tutkimusvaiheessa, sitä ei voida vielä hyödyntää kliinisesti.

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin turvallisuutta ja sitä, mitä vaikutuksia on kallonulkoisella stereotaktisella radioablaatiolla Huntingtonin tautia sairastaviin potilaisiin (InSightec 2025). Stereotaktinen radioablaatio tarkoittaa paikallisen kudoksen tuhoamista sähkövirrasta aiheutuvan lämmön avulla. Tutkimuksen tulokset on määrä olla julkaistuna vuoden 2026 loppuun mennessä.

Tutkimuksia on tehty myös kantasolujen käyttämisestä taudin takia vaurioituneiden hermosolujen hoidossa (Jiang ja muut 2023). Kahdessa eri tutkimuksessa on tutkittu suonensisäisten kantasoluinjektioiden antamista potilaille kolmen kuukauden ajan (Fernandes

ja muut 2025a, 2025b). Molemmista tutkimuksista on saatu lupaavia tuloksia. Niitä on myös esitetty jatkotutkimuksia varten.

4.5 Geneettiset mekanismit

Mutatoitunut huntingtiiniproteiini sekä villityypin huntingtiiniproteiini reagoivat monien transkriptiotekijöiden, ei-koodaavan RNA:n ja kromatiinin muokausproteiinien kanssa (Jiang ja muut 2023). Mutatoitunut huntingtiiniproteiini ja villityypin huntingtiiniproteiini voivat muokata geenin ilmentymistä sitoutumalla suoraan DNA:han. Sitoutuminen on mahdollista promoottorijakson ja intronien avulla. Tämän takia mutatoituneen huntingtiiniproteiinin ja villityypin huntingtiiniproteiinin taito muokata genejä on ollut monien tutkimuksien kohteena.

Kiinnostuksen kohteena ovat myös olleet geenitranskription ja geenien käyttäminen hoitoina mutantin huntingtiin määrän vähentämiseksi (Pan ja Feigin 2021). Pan ja Feigin esittelevät katsauksessaan tutkimuksia, joita on tehty niin RNA:han kohdistuvista hoidosta kuin DNA:han kohdistuvista. RNA:ssa kiinnostusta on herättänyt erityisesti antisense-oligonukleotidien (ASO) käyttö huntingtiin RNA-transkription vähentämiseksi. Se tapahtuu siten, että antisense-oligonukleotidit kiinnittyvät jo olemassa oleviin lähetti-RNA:ihin estäen siten myöhemmän mutantin huntingtiin transkription. DNA:ssa kiinnostusta ovat herättäneet suorat DNA:n muokkaus menetelmät kuten CRISPR/Cas9 järjestelmä.

ASO:sta on olemassa kaksi eri versiota, jotka reagoivat hieman eri tavoin mutatoituneeseen ja villityypin huntingtiin (Pan ja Feigin 2021). Selektiivinen ASO kohdistuu vain mutatoituneeseen ja säästää villityypin huntingtiin, kun taas epäselektiivinen ASO kohdistuu niin mutatoituneeseen kuin villityypin. Ongelmana selektiivisessä ASO:ssa on, että sen täytyy olla spesifinen vain mutatoituneelle, jolloin se on tiettyyn alleeliin kohdistuva. ASO:t suunnitellaan kohdistumaan yhden nukleotidin polymorfismiin (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNPs), joita esiintyy mutatoituneessa geenissä. Lisää ongelmia tässä tuottavat SNP:n eroavaisuudet eri maantieteellisten alkuperän omaavien potilaiden välillä. Tämän takia selektiiviset ASO:t toimivat vain tietyn SNP:n omaavilla henkilöillä. Epäselektiivisen ASO:n etu on sen laaja-alainen kohdistettavuus eri henkilöille, mutta sen ongelmana on villityypin huntingtiin transkription vähentäminen yhdessä mutatoituneen proteiinin transkription kanssa.

Yksi epäselektiivinen ASO:n perustuva lääke on nimeltä Tominersen (RO7234292) ja se on päässyt jo kolmanteen kliiniseen vaiheeseen (Pan ja Feigin 2021). Lääke saa aikaan mutatoituneen huntingtiin vähenemisen kiinnittymällä mutatoituneesta huntingtiinistä transkriptoituun lähetti-RNA:han. Lääkkeen ensimmäinen ja toinen kliininen vaihe antoivat lupaavia tuloksia mutatoituneen huntingtiin vähentymisestä selkäydinnesteessä, mikä viittaisi siihen, että lääkkeellä voisi olla vaikutusta Huntingtonin taudin etenemisen hidastamisessa (Van de Roovaart ja muut 2023).

DNA:han kohdistuvia vaihtoehtoja on tutkittu useita erilaisia (Pan ja Feigin 2021). Näihin kuuluu sinkkisormi-nukleaasit (engl. *zinc finger nucleases*, ZFNs), TALEN-nukleaasit (engl. *transcription activator-like effector nucleases*, TALENs) ja CRISPR/Cas9 järjestelmä. Sinkkisormi-nukleaasit ovat DNA:han sitoutuvia alueita, jotka sitoutuvat suoraan mutatoituneen Huntingtonin taudin geenin alleeliin estäen siten mutantin huntingtiin transkription. Hiirikokeissa on saatu lupaavia tuloksia striatumiin laitettujen TALENS-nukleaasien ja niihin kiinnitettyjen repressori-alueiden vaikutuksesta transkription estämiseen tai DNA:n pilkkomiseen. Lisättäessä TALEN:ia Huntingtonin tautia sairastavilta potilailta otettuihin fibroblasteihin (sidekudoksen perussolukko) huomattiin, että mutantin huntingtiin ilmentyminen ja aggregaatio vähenivät. CRISPR/Cas9-järjestelmän mahdollisuuksia Huntingtonin taudin hoidossa on myös kokeiltu. CAG-toistojakson katkaisemista potilailta otetuista fibroblasteista on kokeiltu. Tästä on saatu lupaavia tuloksia mutantin huntingtiin ilmentymisen vähenemisenä.

5 Yhteenveto

Huntingtonin tauti on raskas ja vaativa neurodegeneratiivinen sairaus. Se tuo mukanaan monia erilaisia oireita, jotka lopulta vievät toimintakyvyn kokonaan ja aiheuttavat kipua sekä kärsimystä potilaalle. Sairaus on vaikea niin potilaalle kuin potilaan läheisille ja tuo mukanaan monia haasteita kuten toimintakyvyn etenevän rappeutumisen ja monia kognitiivisia häiriöitä, jotka voivat aiheuttaa esimerkiksi dementiaa.

Taudin taustalla on CAG-toistojaksojen pidentyminen ja mutatoituneen huntingtiiniproteiinin tuottaminen, mitkä saavat aikaan solun tavallisten toimintojen muuttumista ja vioittumista. Mutatoitunut geeni on autosomaalisen dominantisti periytyvä, minkä takia geenin periminen vain toiselta vanhemmalta riittää taudin saamiseksi. Tämän takia diagnoosin saaneen läheisille suositellaan geenitestausta. On tärkeää, että keskusteluapua tarjotaan myös niin itse potilaalle kuin hänen läheisilleen taudin parantumattoman luonteen ja perinnöllisyyden takia.

Huntingtonin tautia on tutkittu paljon. Tällä hetkellä tiedetään jo paljon niin sen aiheuttamista oireista ja rakenteellisista muutoksista kuin mitkä ovat sen taustalla olevat tekijät. Kuitenkaan taudista ei tiedetä vielä tarpeeksi. Olisi tärkeää, että tutkimuksia jatkettaisiin ja laajennettaisiin, jotta saataisiin tälle haastavalle sairaudelle sitä hidastavia tai jopa sen pysäyttäviä hoitoja. Haasteita tutkimuksien tekemiselle aiheuttavat rahoituksen ja tarpeeksi suurien koeryhmien saaminen. Tämän takia olisi erittäin hyvä, että tutkimusten tekemiseen panostettaisiin niin rahallisesti kuin ajallisestikin, jolloin olisi mahdollisuus löytää ratkaisuja Huntingtonin taudin etenemisen hidastamiseen tai jopa sen pysäyttämiseen ja potilaan parantamiseen.

Kirjallisuus

- Bakels, H. S., Roos, R. A. C., van Roon-Mom, W. M. C. & de Bot, S. T. (2022) Juvenile-Onset Huntington Disease Pathophysiology and Neurodevelopment: A Review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* **37**:16–24.
- Barnat, M., Capizzi, M., Aparicio, E., Boluda, S., Wennagel, D., Kacher, R., ... Humbert, S. (2020) Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science* **369**:787–793.
- Cho, I. K., Easley, C. A. & Chan, A. W. S. (2022) Suppression of trinucleotide repeat expansion in spermatogenic cells in Huntington's disease. *J Assist Reprod Genet* **39**:2413–2430.
- Cisbani, G. & Cicchetti, F. (2012) An in vitro perspective on the molecular mechanisms underlying mutant huntingtin protein toxicity. *Cell Death Dis* **3**:e382–e382.
- Estevez-Fraga, C., Altmann, A., Parker, C. S., Scahill, R. I., Costa, B., Chen, Z., ... McColgan, P. (2023) Genetic topography and cortical cell loss in Huntington's disease link development and neurodegeneration. *Brain* **146**:4532–4546.
- Fernandes, J. M. S., Pagani, E., Wenceslau, C. V., Ynoue, L. H., Ferrara, L. & Kerkis, I. (2025a) A phase I, open-label study of intravenous human dental pulp stem cells (NestaCell®) at two dose levels in patients with Huntington's disease. *Stem Cell Res Ther* **16**:611.
- Fernandes, J. M. S., Pagani, E., Wenceslau, C. V., Ynoue, L. H., Ferrara, L. & Kerkis, I. (2025b) Phase II trial of intravenous human dental pulp stem cell therapy for Huntington's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Stem Cell Res Ther* **16**:432.
- Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium (2025) Genetic modifiers of somatic expansion and clinical phenotypes in Huntington's disease highlight shared and tissue-specific effects. *Nat Genet* **57**:1426–1436.
- Ghosh, R. & Tabrizi, S. J. (2018) Clinical Features of Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol* **1049**:1–28.
- Handsaker, R. E., Kashin, S., Reed, N. M., Tan, S., Lee, W.-S., McDonald, T. M., ... McCarroll, S. A. (2025) Long somatic DNA-repeat expansion drives neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell* **188**:623–639.e19.

- InSightec (2025) *A Feasibility Clinical Trial of the Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound (MRgFUS) for the Management of Treatment-Refractory Movement Disorders* (Clinical trial registration No. NCT02252380). clinicaltrials.gov. Noudettu osoitteesta <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02252380>
- Jiang, A., Handley, R. R., Lehnert, K. & Snell, R. G. (2023) From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *Int J Mol Sci* **24**:13021.
- Jung, T., Shin, B., Tamo, G., Kim, H., Vijayvargia, R., Leitner, A., ... Song, J.-J. (2020) The Polyglutamine Expansion at the N-Terminal of Huntingtin Protein Modulates the Dynamic Configuration and Phosphorylation of the C-Terminal HEAT Domain. *Structure* **28**:1035-1050.e8.
- Kinfe, T., Del Vecchio, A., Nüssel, M., Zhao, Y., Stadlbauer, A. & Buchfelder, M. (2022) Deep brain stimulation and stereotactic-assisted brain graft injection targeting fronto-striatal circuits for Huntington's disease: An update. *Expert Rev Neurother* **22**:781–788.
- Lee, J. K., Conrad, A., Epping, E., Mathews, K., Magnotta, V., Dawson, J. D. & Nopoulos, P. (2018) Effect of Trinucleotide Repeats in the Huntington's Gene on Intelligence. *EBioMedicine* **31**:47–53.
- Li, W., Serpell, L. C., Carter, W. J., Rubinsztein, D. C. & Huntington, J. A. (2006) Expression and characterization of full-length human huntingtin, an elongated HEAT repeat protein. *J Biol Chem* **281**:15916–15922.
- McColgan, P. & Tabrizi, S. J. (2018) Huntington's disease: A clinical review. *Eur J Neurol* **25**:24–34.
- Oosterloo, M., Touze, A., Byrne, L. M., Achenbach, J., Aksoy, H., Coleman, A., ... Pediatric Huntington Disease Working Group of the European Huntington Disease Network (2024) Clinical Review of Juvenile Huntington's Disease. *J Huntingt Dis* **13**:149–161.
- Pan, L. & Feigin, A. (2021) Huntington's Disease: New Frontiers in Therapeutics. *Curr Neurol Neurosci Rep* **21**:10.
- Ratié, L. & Humbert, S. (2024) A developmental component to Huntington's disease. *Rev Neurol (Paris)* **180**:357–362.
- Reilmann, R. (2019) Parkinsonism in Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol* **149**:299–306.

Sathasivam, K., Neueder, A., Gipson, T. A., Landles, C., Benjamin, A. C., Bondulich, M. K., ...

Bates, G. P. (2013) Aberrant splicing of HTT generates the pathogenic exon 1 protein in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**:2366–2370.

Schulte, J. & Littleton, J. T. (2011) The biological function of the Huntingtin protein and its relevance to Huntington's Disease pathology. *Curr Trends Neurol* **5**:65–78.

Stoker, T. B., Mason, S. L., Greenland, J. C., Holden, S. T., Santini, H. & Barker, R. A. (2022) Huntington's disease: Diagnosis and management. *Pract Neurol* **22**:32–41.

Tong, H., Yang, T., Xu, S., Li, X., Liu, L., Zhou, G., ... Li, S. (2024) Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* **25**:3845.

Van de Roovaart, H. J., Nguyen, N. & Veenstra, T. D. (2023) Huntington's Disease Drug Development: A Phase 3 Pipeline Analysis. *Pharm Basel Switz* **16**:1513.