


Trinükleotid tekrar hastalıklarının muhteşem beşlisi: Spinal bulbar musküler atrofi, Huntington hastalığı, Friedreich ataksisi, miyotonik distrofi ve fragil X sendromu

The magnificent quintet of trinucleotid repeat disorders:
Spinal and bulbar muscular atrophy, Huntington's disease,
Friedreich ataxia, myotonic dystrophy, and fragile X syndrome

Muhammet Fatih Ekşi¹, Melisa İdil Bilgin¹, Ali Kaan Akyüz¹, Hatice Karaca¹,
Oğuz Kaan Bozo¹, Oytun Erbaş² 

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İnsanoğlu kültürel ve bilimsel miraslarının dışında trinükleotid tekrar hastalıklar gibi genetik sorunlarını da miras bırakabilmektedir. Bu bozukluk tekrar dizilerinin birikimiyle birlikte gelecek kuşaklarda hastalıklar oluşturabilmekte ve sonraki kuşaklarda daha ağır tablolara yol açabilmektedir. Birçoğunun oluşum mekanizması bilinse de tedavileri hakkında semptomları gidermek dışında bulunabilmiş bir sonuç mevcut değildir. Bu derlemeyle trinükleotid tekrar hastalıklarının bazılarını genel ve güncel bir bakış sağlanabilecektir.

Anahtar sözcükler: Fragil X sendromu; Friedreich ataksisi; Huntington hastalığı; miyotonik distrofi; spinal bulbar musküler atrofi.

ABSTRACT

Apart from cultural and scientific heritage, human beings can also inherit genetic disorders, such as trinucleotide repeat disorders. These disorders, with the genetic accumulation of repeat sequences, may cause disease in following generation and may lead to even more severe diseases in future generations. Although the formation mechanisms of many of these disorders are known, there are no findings on treatment aside from eliminating symptoms. This review will provide a general and up-to-date overview of some of the trinucleotide repeat diseases.

Keywords: Fragile X syndrome; Friedreich ataxia; Huntington's disease; myotonic dystrophy; spinal and bulbar muscular atrophy.

Trinükleotit Tekrar Hastalıkları

Trinükleotit tekrar hastalıklarında bugüne kadar 15 hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar, kodlayan ve kodlamayan gen hastalıkları olarak iki grupta incelenebilir. Gen kodlamayan bölgedeki CGG, GCC, GAA, CAG ve CTG sayılarındaki artış çeşitli bozukluklara yol açabilmektedir. Trinükleotid tekrar hastalıklarının iki ortak özelliği

vardır. Birincisi instabilite tekrar sayılarındaki kararsızlığı ifade eder. Sayılar artabilir de azalabilir de ancak genellikle artma gözlenir. İkincisi ise antispayondur ki bu hastalığın seyrinin genetik materyalin uzunluğunun, hangi ebeveynden geçtiğinin etkilemesidir. Tekrar dizilerinin uzamasıyla hastalığın başlama yaşı arasında ters bir orantı vardır.^[1]

Geliş tarihi: 03 Kasım 2018 **Kabul tarihi:** 28 Kasım 2018

İletişim adresi: Oytun Erbaş, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34394 Şişli, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0212 - 213 64 87 e-posta: oytunerbas2012@gmail.com

Atf:

Ekşi MF, İdil Bilgin M, Akyüz AK, Karaca H, Bozo OK, Erbaş O. Trinükleotid tekrar hastalıklarının muhteşem beşlisi: Spinal bulbar musküler atrofi, Huntington, Friedreich ataksisi, miyotonik distrofi, fragil X. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2018;4(4):219-224.

SPİNAL-BULBAR MUSKÜLER ATROFİ (SBMA) (KENNEDY HASTALIĞI)

Kennedy hastalığı olarak da bilinen, spinal bulbar kaslar atrofisi, 1966'da Dr. William R. Kennedy tarafından tanımlanan X'e bağlı resesif kalıtılan bir alt motor nöron hastalığıdır.^[2] SBMA, X kromozomunda yerleşik (Xq11-q12) androjen reseptöründeki CAG geninin ekson 1'deki tekrardan dolayı görülen nadir bir hastalıktır.^[3] CAG tekrarı hasta olmayan bireylerde 10-36 arasındadır ancak hasta olan bireylerde 39'dan fazla tekrar görülmektedir.^[4] Androjen reseptörü etkilendiği için endokrinolojik değişiklikler hastalarda görülebilir.

Epidemiyoloji, Kennedy hastalığı sadece X kromozomunu etkileyen ve tam fenotipi sadece erkeklerde görülen bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcı 18-64 yaşlarıdır ve çoğunlukla 4. dekatta alt motor dejenerasyonuna bağlı semptomlarla kendini gösterir. Erkek hastalar bu geni oğullarına geçiremez ancak kız çocukları taşıyıcıdır. Taşıyıcı kadınların erkek çocukları %50 oranında bu hastalığa yakalanabilirler, kız çocukları ise taşıyıcı olmakta %50 oranında risk altındadır. Uluslararası görülme sıklığı bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erkekler için 1/40.000 gibi bir orandan söz edilmektedir. Finlandiya ve Japonya'da görülme sıklığının fazla olduğu düşünülmektedir.^[5,6] 1997'de İtalya'da yapılan bir araştırma sonucunda total nüfustaki insidansı 0.09/100.000 ve erkeklerde görülme insidansı 0.19/100.000 bulunmuştur.^[7]

Klinik bulgular, SBMA, androjen insensitivitesi ile birlikte yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğünün olduğu bir hastalıktır. Nörolojik semptomlar 30-50 yaşlarında başlar. Çocuklukta ve ergen dönemde bu semptomlar görülmez. Erken bulgular, yürümede zorluk ve düşmeye meyildir. Çoğu birey kas kramplarından ve kinetik tremordan şikayetçidir. Derin tendon refleksi azalır.^[8] Semptomları zamanla artar ve hastalar ikinci dekatta merdiven çıkmakta zorlanmaya başlar. Zamanla proksimal ve distal kaslarda atrofi belirginleşir. Hastaların üçte biri, semptomların görülmeye başlamasından 20 yıl sonra tekerlekli sandalyeye gereksinim duyar.

Bulbar kasların da etkilenmesiyle artikülasyon bozukluğu (dizartri) ve yutma güçlüğü (disfaji)

gelişir. Solunum ve bulbar kasları yüksek oranda etkilenen bireyler, aspirasyon pnömonisi ve ventilasyon bozukluğu riski altındadır. Artikülasyon bozukluğu ve yutma güçlüğü, 50'li yaşların başında görülür. Bu risk SBMA'daki hayatı tehdit eden ana problemdir ve az hastada görülür. Kennedy hastası olan bireyler bu yüzden normal yaşam süresine sahiptir.^[9,10] Perioral fasikülasyonlar, hipernazal konuşma görülür. Çiğnerken yorulma, masseter ve pterygoid kasların zayıflamasıyla çene düşmesi de görülür.^[11]

Alt motor nöron hastalığı olduğu için; kas atrofi, yüzde ve ekstremitelerde fasikülasyonlar ve derin tendon reflekslerinde azalma ortaya çıkar. Asimetrik zayıflık görülür.

Etkilenen erkeklerde dorsal kök ganglionunda dejenerasyon görülebilir. Bu da distal ekstremitelerde duyu fonksiyon bozukluklarına yol açar.

Androjen insensitivitesi semptomları, ergen dönemde jinekomasti ile başlar.^[12] Testiküler atrofi, oligospermi/azospermiden dolayı infertilite görülebilir. Sakal bırakmada zorluk ve erektil disfonksiyon da görülür.

Hastaların %40'ında alt üriner sistem hastalıkları semptomları vardır. En yaygın sorun benign prostat hiperplazisi olmamasına rağmen üretra darlığı görülmesidir. Şu an alt üriner yol sorunlarının androjen insensitivitesinden mi yoksa toksik androjen reseptör (AR) ekspansiyonundan mı olduğu bilinmemektedir.^[13]

Birçok genetik miyopatide kalbin morfolojik ve yapısal anomalileri görülsede SBMA'da bu görülmemektedir. Ancak immünohistokimyasal çalışmalarda kalpte biriken nükleer AR bulunmuştur ve bu ritim bozukluklarının nedeni olabilir.^[13]

Laboratuvar bulguları; SBMA tanısı genetik test ile konur. Bunun yanında hastalarda artmış kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz görülmektedir. Bu belirteçlerin artması kas iskelet patolojisini işaret eder. Kreatin ölçümleri hastalığın ilerlemesini gösteren faydalı bir belirteçtir. Hastalarda insülin direnci görülebilir.

Androjen reseptörünün etkilendiği bu hastalıkta androjen seviyeleri yüksek, normal ya da düşük çıkabilir ancak çoğu zaman total testosteronun, serbest testosteronun ve dihidrotestosteron'un artmış olduğu görülür.

Normal vücut kütle indeksi (VKİ) olmasına rağmen manyetik rezonans spektroskopisi ile hastalarda non-alkolik steatohepatite rastlanmıştır. Daha sonra bu karaciğer biyopsisiyle desteklenmiştir.^[14]

Elektromiyografi (EMG)'de düşük bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) görülür. İğne EMG'de çoklu motor unit potansiyel deşarjları ve kronik parsiyel denervasyon bulguları saptanır.

Kennedy hastalığının kanıtlanmış ve etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalık androjen reseptöründeki mutasyondan dolayı olduğu için anti-androjen ilaçlar tedavide tercih edilebilir. LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) agonisti olan löprolin 48 haftalık kullanımda AR akümülyasyonunu azaltan etki göstermiştir.^[15] Tedavide rehabilitasyonun yanında tremoru ve kas kramplarını azaltan ilaçlar kullanılmaktadır. Çoğu hasta SMBD tanısı konmadan postpubertal dönemde jinekoma için ameliyat olur.

HUNTINGTON HASTALIĞI

Huntington hastalığı 1/10.000 görülen otozomal dominant bir hastalıktır.^[1] Huntington hastalığı patogeneğinde ise 4p16.3 kromozomun kısa kolunda bulunan CAG geninin tekrarı yol oynar. IT-15 olarak isimlendirilen genin 1. ekzonunda bulunan ve glutamin kodlayan CAG (sitozin-adenin-guanin) dizisi tekrarının 36-40'den fazla olmasıyla GABAerjik nöronlar hasar görmeye başlar.^[11,16] Bu hasarın oluşumunda mutant Huntington proteininin konformasyonu, protein yıkımı ve übikülin-proteozom sistemi (UPS), gen yazılımı düzenlemelerindeki değişim mekanizmaları rol oynamaktadır. Ayrıca uyarıcı kimyasalların aşırı miktarda bulunmaları hücreleri sürekli uyarak hassas hücrelerin eksitotoksik ölümüne neden olurlar. Glutamat da bazal gangliyondan salınan uyarıcı nörotransmitterlerden biridir. Huntington hastalığında striyatal nöronların kaybedilmesi glutamat reseptörü aracılı eksitotoksitenin patogeneğinde etkili olabileceğine işaret eder.^[11] Bu tekrar dizisinin 60'dan fazla tekrarıyla hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve Juvenil tip Huntington gözlenir.^[17]

Klinik bulgular genel anlamda kognitif, hareket bozukluğu ve davranışsal anormallikler etrafında toplanır. Kognitif olarak plan, organizasyon ve muhakeme yapmada bozulma, demans

iken; hareket bozukluğu olarak sık olarak kore daha seyrek olarak sendeleme, sakarlık ve geveleyerek konuşma; davranışsal olarak da psikomotor yavaşlamayı gösterebiliriz.^[18] Huntington genelde 30-50 yaşlar arasında gözlenir.^[11] Ailesel kalıtım gösterdiğinden aile öyküsü iyi sorgulanmalıdır.

Tanı, klinik bulgulara ek olarak MRG ve gen testi ile konulur.^[18]

Tedavide kullanılan tetrabenazinin kore için faydalı olduğu bulunmuş, akinetik rijit hareket değişimlerinde amantadin kullanılmasında da fayda tespit edilmiştir.^[19] Huntington hastalığında yeni denenen ilaçlardan biri de azadirodione'dur. Azadirodione verilen fareler üzerinde yapılan çalışmalarda strial patolojide ve kilo, motor bozukluklarda gelişme gözlenmiştir ayrıca yaşam süresinde de uzama görülmüştür.^[20]

FREIDREICH ATAKSİSİ

Friedreich ataksisi Güney Batı Avrupa'da da her 1/20.000 kişide görülmesiyle yüksek bir orana sahiptir.^[21] Hastalığın ortalama başlama ve ölüm yaşları 10.52±7.4 - 37.54±14.35 aralığında bulunmuştur. Hastalığa neden olan bozukluk FXN geninin 1. intronundaki 9p13 kromozomunda GAA segmenti tekrarlarıdır. Ayrıca GAA segmenti tekrar sayısı ile hastalığın başlama, ölüm ve kardiyomiyopatinin görülme yaşları arasında da ilişki tespit edilmiştir. Friedreich ataksisinde GAA segmentinde tekrarlanma genellikle 600-900 arasında görülür.^[22] Bu tekrarlanmayla birlikte FXN geni fraxin proteini yapımını baskılamaya başlar.^[21]

Hastalığın karakteristik bulguları anormal göz hareketleri (%90.5), skolyoz (%73.5), ayak deformiteleri (%58.8), üriner disfonksiyon (%42.8), kardiyak miyopati ve kardiyak hipertrofi (%40.3), azalmış görme keskinliği (%36.8); daha az olarak da depresyon (%14.1) ve diyabet (%7.1)'dir.^[23]

Hastalığın kesin bir tedavisi olmamakla birlikte evrelendirilmesine göre belirli tavsiyeler bulunmaktadır.^[24] İdebenone adlı bir ilacın ise Friedreich ataksisinin neden olduğu kardiyak hipertrofiyi %20 oranında azalttığı tespit edilmiştir.^[25] Ayrıca bir mitokondriyal protein olan fraxinin hücrede birikimini sağlayan RNF126'nın yeni tedavi hedeflerinden olduğu da belirlenmiştir.^[26]

MIYOTONİK DİSTROFİ (STEINERT HASTALIĞI)

Erişkin yaşlarda en sık görülen kas hastalığı miyotonik distrofi (MD)'dir. Miyotonik distrofi, miyotonik distrofi 1 (MD-1) ve proksimal MD olmak üzere ikiye ayrılır. Miyotonik distrofi 1, MD'lerin en sık görülen tipidir.^[27] Miyotonik distrofi, CTG (sitozin-timin-guanin) trinükleotit gen tekrarından dolayı yeni nesillerde daha ağır belirti ve bulgularla (antisipasyon) seyretmektedir ve otozomal dominant bir hastalıktır. Buna ek olarak hastalık anneden geçtiğinde daha ağır olur ve doğumdan itibaren bulgu verdiği görülebilir.^[27-30]

Miyotonik distrofi 1'de defektif gen 19. kromozomun uzun kolunda q13.3 bölgesinde yer alan miyotonik distrofi protein kinaz (DMPK)'dir. Bu proteinde CTG tekrar sayısı normalde 5-37 arasında olup MD'de tekrar sayısı 100'ün üstündedir.^[28,29]

Miyotonik distrofinin klinik bulguları arasında uzamış kas kontraksiyonları mevcuttur ve kasın gevşemesi zordur (miyotoni), kas güçsüzlüğüyle birlikte katarakt, başın ön bölgesinde kelleşme, kalp ritim bozuklukları, hormonal düzensizlikler, aşırı uyku durumu, hamilelikte çeşitli sorunlar görülebilir. Yeni doğanlarda ise iki taraflı fasyal dipleji ve "tentet mouth" (çadır ağız) spesifiktir.^[31,32]

Öykü ve nörolojik muayeneden sonra bakılacak olan iğne EMG'si, serum kreatin kinaz gerekirse kas biyopsisidir. Ayrıca klinik bulgulara göre tetkikler yapılır. Hastalıkta genetik çalışmalarda üçlü CTG tekrarı gösterilmesi tanıya destek olur.^[32]

Hastalığın yüzde yüz tedavisi bulunmamakla birlikte belirtilere yönelik tedavi ve izlem uygulanır. Buna ek olarak MD tedavisinde genetik danışmanlık önemli bir yer tutar.^[32]

FRAGİL X

Trinükleotid tekrar sendromunun görüldüğü bir diğer hastalık olan Fragil X sendromu (FXS) en yaygın kalıtsal bilişsel bozukluk ve eşlik eden otizmin de en yaygın ikinci nedenidir. Mental retardasyonla ilişkilendirilen bir gen olan FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) geninde normal şartlar altında 55 ile 200 arasında görülen CGG trinükleotidinin, genin tam bir mutasyona uğraması sonucu CGG'nin 200'den fazla

kez tekrarlanan bir trinükleotid haline gelmesiyle oluşur. FMR1 denilen ve beyin gelişimi için gerekli olan bir proteinin kaybı sonucu FMR1 transkripsiyonunda azalma görülür.^[33]

Fragil X sendromu CGG'nin tekrarlandığında, tam bir mutasyon aline (CGG >200) kadar kuşaklar boyunca genişlediğinde ortaya çıkar. Bu genişleme, FMG1 promotörünün CGG tekrarının ve çevredeki düzenleyici bölgelerin DNA metilasyonunu içeren bir epigenetik mekanizma yoluyla susturulmasıyla ilgilidir. Geçtiğimiz on yıl, FXS'in altında yatan genetik ve epigenetik süreçleri anlamamızda büyük ilerlemeler kaydetmiştir.^[33]

FMR1 ve kinetik tremor, yürüme ataksisi, parkinsonizm, yönetici disfonksiyon ve nöropati ile karakterizedir. Ayrıca Fragil X ilişkili primer yumurtalık yetmezliği, başlangıçta taşıyıcı kadınlarda ve infertilite ve erken menopoz ile ortaya çıkmaktadır.^[34] Bazı yaklaşımlar FXS'in tedavisi konusunda yol gösterici olma niteliği taşımaktadırlar.

İnsan sinir progenitör hücrelerini (NPC), kırılğan X mental retardasyon proteininin (FMRP) fonksiyonlarını ve FXS patolojisini incelemek için bir model olarak tanımlarız. Bu konuda yapılan deneysel çalışmalar insan nörojenezinde FMRP'nin modülatör rollerinin altını çizmekte ve ayrıca, FXS'nin hatalı fenotipinin, en azından kısmen küçük molekül kinaz inhibitörleri tarafından tersine çevrilebileceğini göstermektedir.^[35]

N⁶-metiladenozin (m⁶A), memeli mesajcı RNA (mRNA)'ların ve uzun kodlayıcı olmayan RNA'ların en yaygın iç modifikasyonudur. Bu tersine çevrilebilir RNA modifikasyonunun biyolojik fonksiyonları, mRNA bozunması ve transkripsiyon başlatma gibi gen ekspresyonunu ince ayarlamak için sitoplazmik ve nükleer "m⁶A okuyucu" proteinleri ile yorumlanabilir. Bu çalışmada,^[6] m⁶A'nın beyinde yaygın bir epitranscriptomik modifikasyon olduğunun altını çizerek, yetişkin fare serebral korteksinde transkriptome çapında m⁶A bölgelerini belirlenmiştir. İlginç bir şekilde, seçici bir RNA bağlayıcı protein olan FMRP, mRNA hedefleri ve m⁶A işaretleri için zenginleştirilmiştir. Fonksiyonel FMRP kaybı Fragile X'e yol açtığı gözlemlenmiştir.^[36]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ersoy N, Pirkevi C. Trinükleotid tekrar hastalıkları ve nörodejenerasyonun moleküler temeli. *Parkinson Hast Harek Boz Derg* 2004;27:34-62.
2. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968;18:671-80.
3. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A* 2004;129:136-43.
4. Rhodes LE, Freeman BK, Auh S, Kokkinis AD, La Pean A, Chen C, et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009;132:3242-51.
5. Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, Meininger V, Azad NA, Newmat DS, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology* 1997;49:568-72.
6. Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, Schreiber H, Häussler J, Ludolph AC, et al. X-linked bulbospinal neuropathy: Kennedy disease. *Arch Neurol* 2002;59:1921-6.
7. Guidetti D, Sabadini R, Ferlini A, Torrente I. Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:587-91.
8. Grunseich C, Rinaldi C, Fischbeck KH. Spinal and bulbar muscular atrophy: pathogenesis and clinical management. *Oral Dis* 2014;20:6-9.
9. Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, Testa D, Eoli M, Antozzi C, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul Disord* 2000;10:391-7.
10. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*. 2006;129:1446-55.
11. Sumner CJ, Fischbeck KH. Jaw drop in Kennedy's disease. *Neurology* 2002;59:1471-2.
12. Sinnreich M, Sorenson EJ, Klein CJ. Neurologic course, endocrine dysfunction and triplet repeat size in spinal bulbar muscular atrophy. *Can J Neurol Sci* 2004;31:378-82.
13. Querin G, Bertolin C, Da Re E, Volpe M, Zara G, Pegoraro E, et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:810-6.
14. Guber RD, Takyar V, Kokkinis A, Fox DA, Alao H, Kats I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2017;89:2481-90.
15. Jokela ME, Udd B. Diagnostic Clinical, Electrodiagnostic and Muscle Pathology Features of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *J Mol Neurosci* 2016;58:330-4.
16. Bates G, Tabrizi S, Jones L. Huntington's disease. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.
17. Tüfekçi MA, Ersoy Tunalı N. Huntington hastalığında toksisite mekanizmaları ve nmdar-aracılı eksitotoksistide poliaminlerin rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32:201-13.
18. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Identification of genetic factors that modify clinical onset of Huntington's disease. *Cell* 2015;162:516-26.
19. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:40.
20. Désaméricq G, Youssov K, Charles P, Saleh N, Olivier A, Sherer-Gagou C, et al. Guidelines for clinical pharmacological practices in Huntington's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:423-432.
21. Singh BK, Vatsa N, Nelson VK, Kumar V, Kumar SS, Mandal SC, et al. Azadiradione Restores Protein Quality Control and Ameliorates the Disease Pathogenesis in a Mouse Model of Huntington's Disease. *Mol Neurobiol* 2018;55:6337-6346.
22. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull* 2017;124:19-30.
23. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011;303:1-12.
24. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, Didszun C, Giunti P, Mariotti C, et al. Nonataxia symptoms in Friedreich Ataxia: Report from the Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). *Neurology* 2018;91:917-30.
25. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:184.
26. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rötig A, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002;87:346-9.
27. Jiang H, Mankodi A, Swanson MS, Moxley RT, Thornton CA. Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons. *Hum Mol Genet* 2004;13:3079-88.
28. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992;255:1253-5.

29. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:594-606.
30. Miller JW, Urbinati CR, Teng-Umnuay P, Stenberg MG, Byrne BJ, Thornton CA, et al. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J* 2000;19:4439-48.
31. Koç F. Erişkinlerde erken dönemde veya selektif olarak solunum yetmezliğine neden olan nöromusküler hastalıklar. *Arşiv* 2007;16:245.
32. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. 1999 Sep 17 [updated 2018 Jul 12].
33. Kraan CM, Godler DE, Amor DJ. Epigenetics of fragile X syndrome and fragile X-related disorders. *Dev Med Child Neurol* 2018 Aug 7.
34. Hall DA, Berry-Kravis E. Fragile X syndrome and fragile X-associated tremor ataxia syndrome. *Handb Clin Neurol* 2018;147:377-391.
35. Sunamura N, Iwashita S, Enomoto K, Kadoshima T, Isono F. Loss of the fragile X mental retardation protein causes aberrant differentiation in human neural progenitor cells. *Sci Rep* 2018;8:11585.
36. Zhang F, Kang Y, Wang M, Li Y, Xu T, Yang W, et al. Fragile X mental retardation protein modulates the stability of its m6A-marked messenger RNA targets. *Hum Mol Genet* 2018;27:3936-3950.