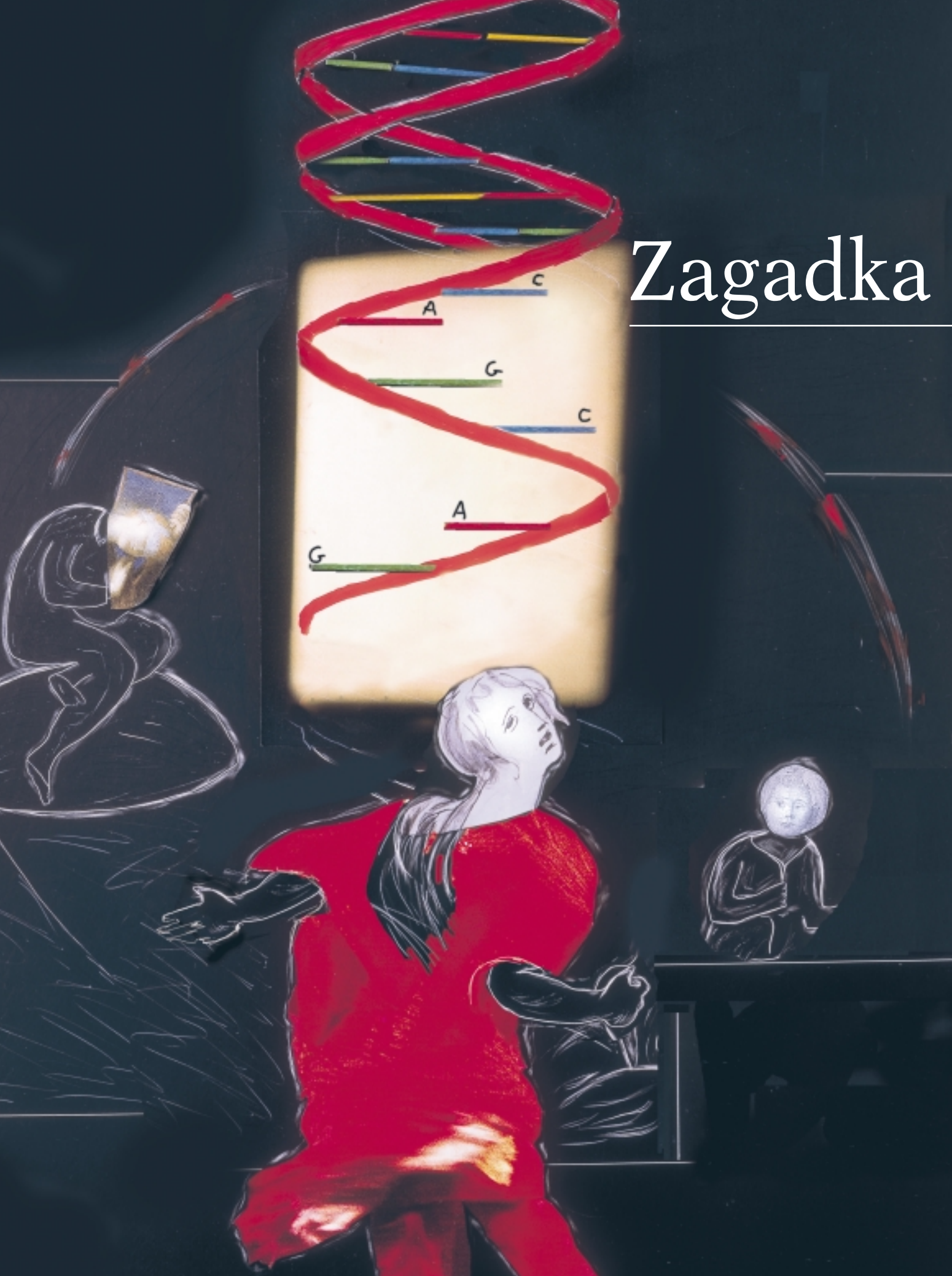


Zagadka



Choć gen odpowiedzialny za płasawicę Huntingtona odkryto już 10 lat temu, to nadal nie wiadomo, w jaki sposób przyczynia się on do rozwoju choroby

płasawicy Huntingtona

ELENA CATTANEO, DOROTEA RIGAMONTI I CHIARA ZUCCATO

NA PŁASAWICĘ HUNTINGTONA zapadają zazwyczaj osoby w średnim wieku. Choroba ta powoduje ruchy mimowolne przypominające dziwaczny taniec, pogorszenie funkcji intelektualnych i zmęczenie psychiczne, co wyłącza chorego z normalnego życia. U jej podłoża leży nadmierne zwiokrotnienie sekwencji cytozyna-adenina-guanina (CAG) w jednym z genów.

P

ierwszym objawem schorzenia są zazwyczaj niezwykle grymasy twarzy. Następnie pojawiają się narastające roztargnienie oraz ruchy mimowolne, szczególnie nasilające się pod wpływem fizycznego lub emocjonalnego stresu. Z czasem występują coraz częściej, uniemożliwiając

choremu normalne funkcjonowanie. Przypominają dziwaczny taniec (stąd polska nazwa choroby – płasawica) i mogą być mylone ze stanem upojenia alkoholowego. Osoby dotknięte chorobą nie są w stanie wykonywać codziennych czynności i wykazują upośledzenie funkcji intelektualnych, takich jak planowanie własnych działań. W późnych stadiach choroby występują depresja i zachowania agresywne, a w najcięższych przypadkach – ośpienie i objawy psychotyczne. Zaburzenia te powodują, że zdrowy i aktywny do niedawna człowiek staje się przykutym do łóżka niepełnosprawnym.

Takie są tragiczne skutki płasawicy Huntingtona – dziedzicznej choroby, na którą osoby obciążone zapadają w kwiecie wieku, po trzydziestym lub czterdziestym roku życia. Dotąd nie ma skutecznych metod jej leczenia. Rozwijają się powoli, prowadząc nieuchronnie do zniechęcenia i śmierci po 15–20 latach od pojawienia się pierwszych objawów. Chociaż płasawica Huntingtona jest schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego, większość pacjentów umiera z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i płucnych (co jest skutkiem unieruchomienia w łóżku) lub z powodu urazów głowy odnoszonych podczas częstych upadków.

Gen odpowiedzialny za tę chorobę został zidentyfikowany w 1993 roku przez międzynarodowy zespół 58 naukowców, wśród których byli James F.

Gusella z Massachusetts General Hospital i Francis S. Collins z University of Michigan w Ann Arbor. Wkrótce potem opracowano testy genetyczne umożliwiające osobom z rodzin dotkniętych chorobą sprawdzenie, czy są nosicielami zmutowanego genu. Ponieważ ma on charakter dominujący, u jego posiadaczy zawsze rozwija się płasawica. U potomstwa nosiciela zmutowanego genu występuje 50-procentowe ryzyko jego odziedziczenia, a w następstwie – zachorowania. Niektórzy decydują się na wykonanie testu, aby lepiej zaplanować swą przyszłość, inni wolą żyć w niewiedzy.

Naukowcy nie ustają w badaniach mechanizmów powstawania płasawicy Huntingtona i w poszukiwaniu sposobów jej leczenia [patrz: PANORAMA „Lek na płasawicę?”, s. 19]. To daje nadzieję rodzinom, których bliscy dotknięci są tą nieuleczalną dotąd chorobą. Z naszych prac wynika, że zmutowany gen wywołuje ją co najmniej na dwa sposoby. Kodowane przez niego nieprawidłowe białko nie tylko wywiera toksyczny wpływ na komórki nerwowe, ale hamuje także wytwarzanie w pewnej części mózgu podstawowego dla jego funkcjonowania czynnika wzrostu. Z badań na zwierzętach, a także pierwszych prób klinicznych wynika, że podawanie czynników wzrostu ma na chorych korzystny wpływ. Jednak mechanizmy rozwoju płasawicy Huntingtona są niezwykle skomplikowane, stąd potrzeba dalszych badań.

Od Huntingtona do huntingtyny

PLASAWICA HUNTINGTONA wzięła nazwę od nazwiska lekarza George'a Huntingtona z Ohio. W 1872 roku opisał on szczegółowo niezwykle chorobę dziedziczną, którą wraz ze swoim ojcem, również doktorem, zaobserwował u pewnej rodziny z Long Island w stanie Nowy Jork. Ze względu na nieskoordynowane i groteskowe ruchy wykonywane przez pacjentów nazwał ją chorea, od greckiego wyrazu „choros”, czyli taniec. Obecnie płasawica Huntingtona jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych mózgu, występującą mniej więcej u jednej osoby na 10 tys.

Jej objawy to wynik zwyrodnienia komórek nerwowych prądkowia, części mózgu wchodzącej w skład struktury zwanej zwojami podstawy [ilustracja z prawej]. Neurony prądkowia blokują pobudzenia w obszarach ruchowych kory mózgowej. Gdy giną, jest ona nadmiernie stymulowana, wskutek czego pojawiają się ruchy mimowolne (zwane płasawiczymi). Dotąd nie wiadomo, w jaki sposób uszkodzenie komórek nerwowych prądkowia przyczynia się do wystąpienia obserwowanych również w tej chorobie zaburzeń psychicznych.

Przegląd / Płasawica Huntingtona

- Płasawica Huntingtona jest dziedziczną chorobą, prowadzącą do zniechęcenia i ośpienia w średnim wieku. Powoduje ją mutacja genu *huntingtyna* zlokalizowanego na chromosomie 4.
- Opracowano testy genetyczne wykrywające chorobę, nie ma jednak skutecznych metod jej leczenia.
- Chorzy na płasawicę Huntingtona mają zwiokrotnioną sekwencję trójki nukleotydowej CAG w obrębie genu *huntingtyna*, co prowadzi do powstawania zmienionej wskutek tej mutacji postaci białka, huntingtyny, zawierającego kilkadziesiąt powtórzeń glutaminy, jednego z aminokwasów.
- Uważa się, że zmutowana huntingtyna jest toksyczna dla najważniejszych komórek nerwowych. Nie pobudza również genów kodujących wytwarzanie niezbędnych czynników wzrostu.



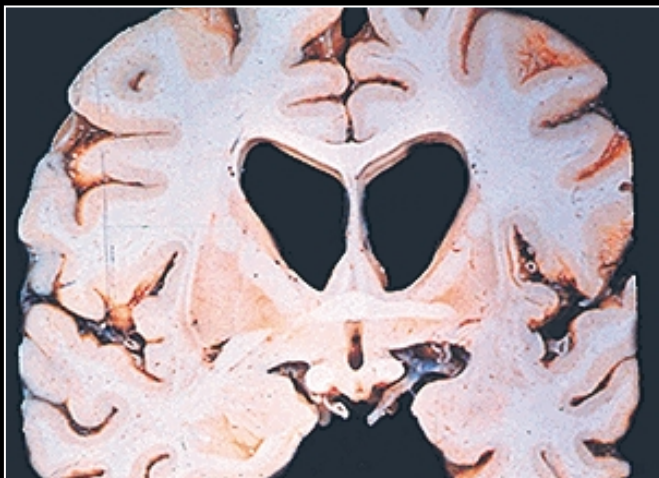
Zmutowany gen odpowiedzialny za płasawicę Huntingtona, zwany *huntingtyną*, znajduje się w końcowym odcinku chromosomu 4. Geny są fragmentami dwuniciowej helisy DNA, kodującymi informacje o budowie białek za pomocą różnych kombinacji podstawowych jednostek (nukleotydów), w skład których wchodzi zasady purynowe i pirymidynowe: adenina (A), guanina (G), cytozyna (C) i tymina (T). Łączą się one parami, tworząc szczeble spiralnej drabiny DNA. Adenina tworzy połączenie z tyminą, a cytozyna z guaniną. Gdy komórka potrzebuje nowych białek, helisa DNA się prostuje, szczeble rozszczepiają, a odpowiedni aparat komórkowy odczytuje kod i dokonuje syntezy. Każda trójka zasad odpowiada jednemu z 20 aminokwasów, które połączone ze sobą w rozmaitych zestawieniach tworzą miliony odrębnych białek.

Naukowcy odkryli, że nawet u zdrowych osób gen *huntingtyna* zawiera od 9 do 35 powtarzających się trójnukleotydowych sekwencji CAG (niewykluczone, że tego typu powtórzenia występują w wielu genach i mają związek z chorobami zwyrodnieniowymi układu nerwowego). U osób cierpiących na płasawicę Huntingtona może ich być nawet 250. Wykazano, że im więcej powtórzeń, tym wcześniej pojawiają się pierwsze objawy choroby. Nie wiadomo jednak, dlaczego w rodzinach nią dotkniętych istnieje tendencja do zwiększania się liczby powtórzeń sekwencji CAG z pokolenia na pokolenie. Zdarza się to częściej, gdy zmutowany gen pochodzi od ojca.

Hipotezy i znaki zapytania

TRÓJNUKLEOTYDOWA SEKWENCJA CAG koduje aminokwas glutaminę, oznaczany symbolem Q. Osoby ze zmutowaną kopią genu *huntingtyna* wytwarzają białko huntingtynę zawierające łańcuch złożony z co najmniej 36 tych aminokwasów. Ale dlaczego ich nadmiar powoduje chorobę?

Najprostsze wytłumaczenie to takie, że długi odcinek poliglutaminowy w cząsteczce huntingtyny uniemożliwia jej pra-



USZKODZENIE MÓZGU w przypadku płasawicy Huntingtona dotyczy głównie prążkowiec, struktury położonej w obszarach podkorowych i będącej częścią zwojów podstawy. Prążkowiec ma prawidłowy wygląd i objętość u osób zmarłych z innych przyczyn (z lewej), natomiast u chorych na płasawicę wyraźnie widoczny jest jego zanik (z prawej).

widłowe funkcjonowanie. Hipotezę tę początkowo odrzucono, gdyż wstępne badania wykazały, że białko to powstaje nie tylko w prążkowiec – obszarze dotkniętym chorobą – ale również w innych częściach mózgu, które nie zostają uszkodzone w przebiegu płasawicy Huntingtona. Ponadto u każdego człowieka występują dwie kopie każdego genu – po jednej od matki i ojca – a więc osoby chore również powinny mieć jedną prawidłową kopię *huntingtyny*, co wystarczyłoby do syntezy odpowiedniej ilości prawidłowego białka. Tak dzieje się w rzadkim zespole Wolfa związanym z delecją w obrębie chromosomu 4. Obejmuje ona również *huntingtynę*, a mimo to chorzy nie mają objawów płasawicy.

Według innej hipotezy, określanej jako „nabycie przez białko nowej funkcji”, mutacja odpowiedzialna za wystąpienie płasawicy powoduje powstanie toksycznej formy *huntingtyny*. Długi łańcuch poliglutaminowy zmienia konformację cząsteczki tego białka, umożliwiając mu wiązanie się z kilkoma innymi białkami, zwłaszcza z prawidłową *huntingtyną*, co powoduje upośledzenie jej funkcji. Tłumaczyłoby to, dlaczego płasawicę Huntingtona dziedziczy się w sposób dominujący. Max F. Perutz z Medical Research Council's Laboratory of Molecular Biology w Cambridge w Wielkiej Brytanii i jego współpracownicy stwierdzili, że reszta poliglutaminowa zmutowanej cząsteczki *huntingtyny* tworzy strukturę o konformacji β -wałdowej, która działa jak klej łączący poszczególne białka. Erich F. Wanker z Max Delbrück Center for Molecular Medicine w Berlinie, Gillian P. Bates z Guy's Hospital w Londynie oraz Marian DiFiglia z Massachusetts General Hospital i ich współpracownicy wykryli złogi zmutowanej *huntingtyny* w mózgach myszy ze zwierzęcym modelem płasawicy Huntingtona oraz w prążkowiec i korze mózgowej osób zmarłych wskutek tej choroby.

Jednak wciąż nie wyjaśniono, w jaki sposób neurony uszkodzone są przez złogi zmutowanego białka. Według jednej z hipotez, proteasomy (struktury komórkowe odpowiedzialne za

niszczenie nieprawidłowych i toksycznych protein) nie potrafią sobie z nimi poradzić z powodu ich nieprawidłowej konformacji. W rezultacie dochodzi do nagromadzenia się *huntingtyny* i śmierci komórek. Hipoteza „nabycia nowej funkcji przez białko” nie tłumaczy jednak, dlaczego proces ten nie dotyczy innych regionów mózgu, a jedynie prążkowiec.

Według innej teorii, tworzenie się złogów chroni komórkę przed toksycznym działaniem łańcuchów glutaminowych. Wydaje się, że poznanie roli tych złogów może być kluczem do wyjaśnienia patogenezy płasawicy Huntingtona. Wynalezienie metody ich rozkładania lub zapobiegania odkładaniu się doprowadziłoby do wytworzenia nowych leków. Wanker i jego współpracownicy opracowali ostatnio test laboratoryjny, pozwalający na identyfikację substancji zapobiegających tworzeniu się złogów zmutowanej *huntingtyny*.

Celem prowadzonych obecnie badań jest również wykrycie białek, potencjalnie reagujących z *huntingtyną*, których ekspresja w prążkowiec jest najsilniejsza, mogą bowiem przyczyniać się do wzrostu toksyczności złogów. Zidentyfikowano dotąd trzy grupy takich białek, nie potwierdzono jednak ich wpływu na toksyczność zmutowanej *huntingtyny* ani nie wyjaśniono, dlaczego w przypadku płasawicy Huntingtona giną wyłącznie neurony prążkowiec.

Życiodajny czynnik

CHCĄC ROZWIĄZAĆ tę zagadkę, badaliśmy wraz z innymi naukowcami, m.in. ze Scottem Zeitlinem z Columbia University, rolę prawidłowej *huntingtyny*. Na początku ocenialiśmy skutek wstawienia dodatkowej kopii prawidłowego lub zmutowanego genu *huntingtyna* do komórek nerwowych hodowanych w kulturze tkankowej. W 2000 roku wykazaliśmy, że komórki wytwarzające dostatecznie dużo prawidłowej *huntingtyny* mogą przetrwać mimo braku czynnika wzrostu lub w innych warunkach, w których zazwyczaj doszłoby do ich obumarcia. Co więcej, utrzymywała ona neurony przy życiu, hamując kaskadę procesów komórkowych prowadzących do apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki. Wyszliśmy zatem hipotezę, że prawidłowa *huntingtyna* jest białkiem przedłużającym życie komórek nerwowych.

Badania Zeitlina i jego współpracowników potwierdziły tę hipotezę. Wyhodowali oni taki szczep myszy, że obie kopie genu *huntingtyna* mogły być u osobników dorosłych wyłączane. Jego inaktywacja blokowała wytwarzanie *huntingtyny*,

O AUTORACH

ELENA CATTANEO, DOROTEA RIGAMONTI I CHIARA ZUCCATO pracują na Wydziale Farmakologii oraz w Centrum Chorób Neurodegeneracyjnych w Università degli Studi di Milano we Włoszech. Cattaneo, profesor biotechnologii farmaceutycznej, zajmuje się wykorzystaniem komórek macierzystych w leczeniu chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, takich jak płasawica Huntingtona. Od 1995 roku współpracuje z Coalition for the Cure, międzynarodowym konsorcjum badawczym powstałym z inicjatywy Huntington's Disease Society of America oraz z Cure HD Initiative, sponzorowanym przez Hereditary Disease Foundation. Od 1996 roku uczestniczy także w badaniach prowadzonych przez włoską Telethon Fondazione. Otrzymała szereg nagród, m.in. medal od prezydenta Włoch, Carlo Azeglio Ciampi, za prace nad komórkami macierzystymi i chorobą Huntingtona. Rigamonti i Zuccato są adiunktami w pracowni Cattaneo. Obie uzyskały tytuł doktora w 1988 roku – Rigamonti w Università degli Studi di Milano, a Zuccato w Università degli Studi dell'Insubria w Varese.

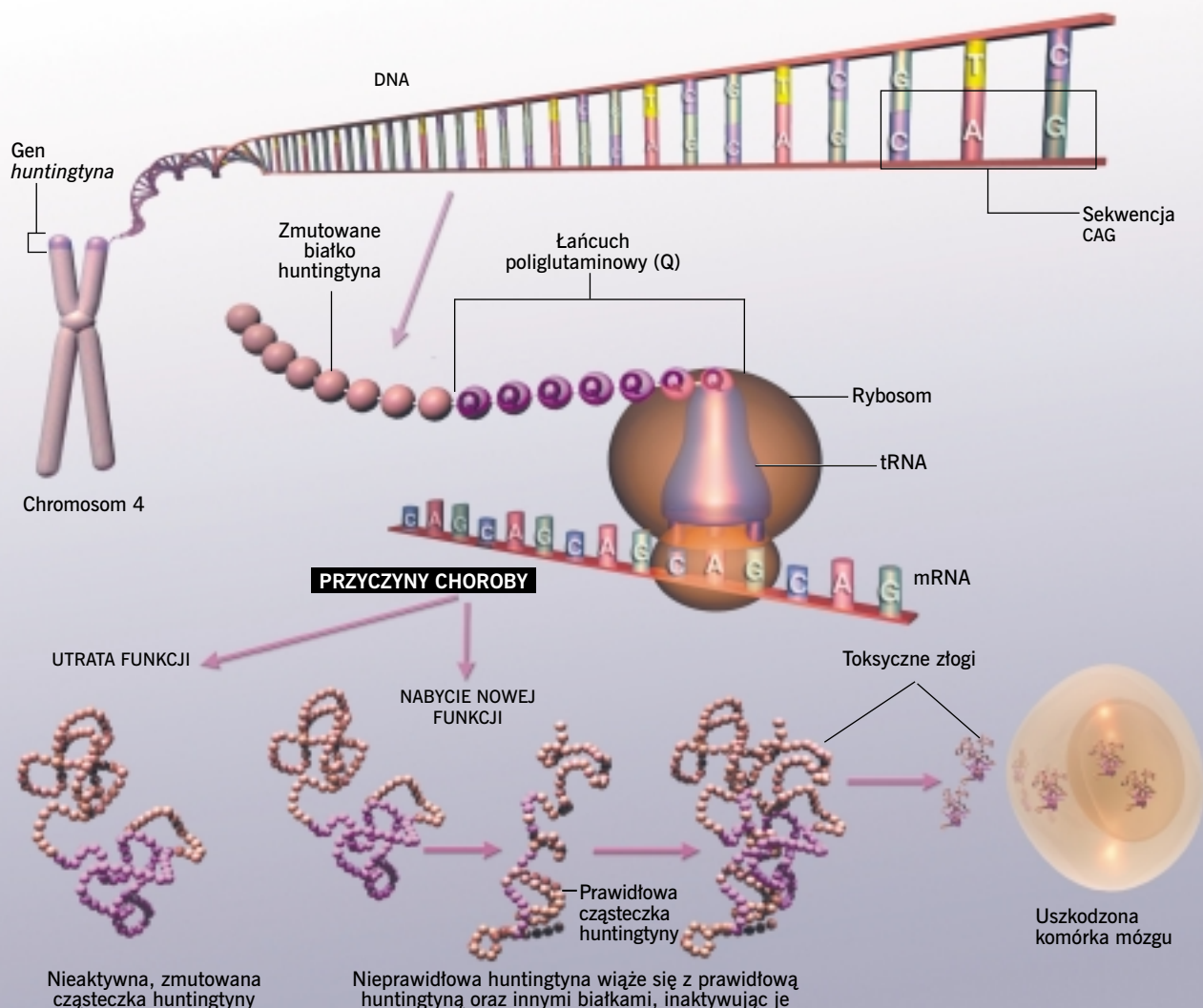
powodując w następstwie ciężkie uszkodzenie mózgu. Zaprzeszanie produkcji tego białka w różnych okresach życia myszy prowadziło do śmierci neuronów wskutek apoptozy. Badacze wykazali ponadto, że gryzonie pozbawione huntingtyny miały podobne objawy neurologiczne jak osobniki wytwarzające nieprawidłową postać tego białka. Wynikałoby z tego, że przyczyną choroby jest zarówno brak prawidłowej huntingtyny, jak i obecność w mózgu jej zmutowanej formy.

Wyniki badań na myszach nie tłumaczą jednak, dlaczego w płasawicy Huntingtona dochodzi wybiórczo do uszkodzenia neuronów prążkowania. By to wyjaśnić, zaczęto badać związki między huntingtyną a mózgowo pochodnym czynnikiem neurotroficznym (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), który jest głównym czynnikiem wzrostu odpowiedzialnym za rozwój i funkcjonowanie komórek nerwowych tej struktury mózgu. BDNF jest wytwarzany w części przyjądrowej (cie-

MOLEKULARNE PODŁOŻE PŁASAWICY

WIELE TEORII próbuje tłumaczyć powstawanie tej choroby. Gen za nią odpowiedzialny, *huntingtyna*, zlokalizowany jest na końcowym odcinku chromosomu 4. Prawidłowy zawiera 9–35 powtarzających się sekwencji cytozyna-adenina-guanina (CAG). U osób z płasawicą Huntingtona liczba tych powtórzeń wzrasta do 40–60. Kiedy gen *huntingtyna* ulega ekspresji, jego sekwencja przepisywana jest na informacyjny RNA (mRNA), który warunkuje rozpoczęcie dalszych etapów powstawania białka: uruchomienie transportowego RNA (tRNA) i rybosomów do syntezy huntingtyny na drodze kolejnego

przyłączania do powstającej cząsteczki odpowiednich aminokwasów. Ponieważ sekwencja CAG koduje aminokwas glutaminę, zmieniona wskutek mutacji huntingtyna zawiera długi odcinek poliglutaminowy. Może on spowodować chorobę wskutek uszkodzenia tego białka (teoria utraty funkcji) albo związania i inaktywacji jego prawidłowej postaci lub innych protein (teoria nabycia nowej funkcji). Tworzące się złogi białek są toksyczne dla mózgu. Niewykluczone, że przyczyną płasawicy są oba te procesy.



le) neuronów kory mózgowej i przekazywany wzdłuż włókien nerwowych do prądkowia.

Ku naszemu zaskoczeniu okazało się, że prawidłowa huntingtyna stymuluje wytwarzanie mózgowo pochodnego czynnika neurotroficznego w neuronach hodowanych w kulturze tkankowej. Wydaje się szczególnie aktywować promotora genu kodującego BDNF, powodując jego ekspresję i zwiększając produkcję tego czynnika wzrostu. Natomiast zmutowana postać genu *huntingtyna* nie jest do tego zdolna, co skutkuje zmniejszeniem syntezy mózgowo pochodnego czynnika neurotroficznego. Zaobserwowaliśmy także związek między huntingtyną a BDNF u myszy, zmodyfikowanych genetycznie przez Michaela R. Haydena i jego współpracowników z University of British Columbia. Okazało się, że większą zawartość tego czynnika miały w mózgu osobniki wytwarzające nadmiar prawidłowej huntingtyny, czego nie stwierdzono u gryzoni produkujących zmienioną wskutek mutacji postać tego białka.

Z dotychczasowych danych wynika, że płasawica Huntingtona to schorzenie bardzo złożone, którego patogeneza jest inna, niż sądziliśmy. Mutacja genu *huntingtyna* nie tylko prowadzi do powstania związków toksycznych dla komórek mózgu, ale także zmniejsza zawartość prawidłowej huntingtyny, stymulującej syntezę mózgowo pochodnego czynnika neurotroficznego. Potwierdzają to prace Roberta M. Friedlandera i jego współpracowników z Brigham and Women's Hospital w Bostonie. W 1999 roku wykazali oni, że u genetycznie zmodyfikowanej myszy zmutowana postać huntingtyny może zniszczyć jej prawidłową formę.

Na ratunek mózgowi

LEPSZE ZROZUMIENIE mechanizmów powstawania płasawicy Huntingtona stwarza szansę na opracowanie skuteczniejszych metod jej leczenia. Dostępne obecnie leki osłabiają jedynie niektóre objawy choroby, a ponadto mogą powodować poważne objawy niepożądane. Powszechnie stosowane leki uspokajające zmniejszają wprawdzie nasilenie ruchów mimowolnych, ale jednocześnie obniżają stężenie dopaminy w mózgu, co powoduje nasilenie depresji. Natomiast niektóre leki przeciwdepresyjne mogą wzmacniać płasawicę. Neuroleptyki stosowane w leczeniu halucynacji i psychoz muszą być podawane w niewielkich dawkach, aby nie powodować wzmoczonego napięcia mięśni. Od kilku lat naukowcy w Stanach Zjednoczonych i Europie testują riluzol – lek o nieznanym mechanizmie działania, ale stosowany już w leczeniu niektórych schorzeń neurologicznych, takich jak stwardnienie boczne zanikowe. W przypadku płasawicy Huntingtona środek ten nie spełnił jednak pokładanych w nim nadziei.

Wśród nowatorskich metod leczenia płasawicy Huntingtona należy wymienić zastępowanie uszkodzonych neuronów przeszczepem tkanki płodowej oraz wstrzykiwanie do prądkowia czynników neurotroficznych, takich jak BDNF. Pierwsza dała obiecujące wyniki u pacjentów we wczesnym stadium płasawicy, budzi jednak wiele kontrowersji natury etycznej, związanych z użyciem tkanek płodów pochodzących z aborcji. Marc Peschanski i jego współpracownicy z INSERM w Creteil we Francji wszczepili neurony płodowe do prądkowia pięciu pacjentów z płasawicą Huntingtona. U trzech nastąpiła poprawa funkcji motorycznych i intelektualnych. Obecnie trwają próby kliniczne z udziałem większej liczby chorych. Ze względu na ograniczoną dostępność ko-

mórek płodowych i kontrowersje związane z ich stosowaniem prowadzi się jednocześnie badania nad hodowlą neuronalnych komórek macierzystych w laboratorium. Ponieważ jednak są one mniej dojrzałe od komórek płodowych, nie wiadomo, czy będą prawidłowo się rozwijać i przejmą funkcje uszkodzonych neuronów. Nie jest również jasne, czy zmieniona wskutek mutacji forma huntingtyny, wytwarzana przez komórki nerwowe pacjenta, nie zablokuje prawidłowej postaci tego białka, produkowanej przez komórki przeszczepione.

W innym podejściu terapeutycznym wykorzystano wyniki badań na zwierzętach. Okazało się, że rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF – ciliary neurotrophic factor) zapobiega obumieraniu neuronów prądkowia. Podstawowym problemem jest jednak dostarczenie tego czynnika do mózgu w wystarczającej ilości i w aktywnej postaci. Białka takie jak BDNF i CNTF przyjmowane doustnie rozkładane są w żołądku, natomiast podane domięśniowo lub dożylnie nie mogą pokonać bariery krew–mózg. Dlatego Patrick Aebischer i jego współpracownicy z École Polytechnique Fédérale de Lausanne w Szwajcarii opracowali półprzepuszczalne kapsułki, zawierające zmodyfikowane genetycznie komórki. Po wszczepieniu do prawej komory bocznej mózgu miały wytwarzać CNTF. Gdy wykazano, że u szympansov rzęskowy czynnik neurotroficzny uwalnia się z tych kapsułek w sposób ciągły, grupa Aebischera nawiązała współpracę z zespołem Peschanskiego, aby zbadać skuteczność tej metody na małej liczbie pacjentów. Próby kliniczne z CNTF rozpoczęto wcześniej niż z BDNF, gdyż ochronne działanie tego pierwszego czynnika na prądkowie poznano już wiele lat temu. Obecnie zespoły naukowców zamierzają testować BDNF na zwierzętach, a później, zależnie od uzyskanych wyników, przeprowadzić badania z udziałem chorych cierpiących na płasawicę Huntingtona.

Promotor genu kodującego mózgowo pochodny czynnik neurotroficzny także może stać się celem dla nowych leków. Środki naśladujące naturalną funkcję huntingtyny w pobudzaniu genu BDNF mogłyby zapobiec skutkom jego zmutowania. Nie miałyby wówczas znaczenia wcześniejsze wiązanie się prawidłowego białka z jego zmienioną formą. Sądzimy, że przyszłość w leczeniu płasawicy Huntingtona będzie należeć do leków wywierających ten sam ostateczny skutek co działanie prawidłowej huntingtyny. Ale też dopiero wówczas przekonamy się, czy uda się rozwikłać wszystkie zagadki płasawicy Huntingtona i pomóc następnemu pokoleniu chorych.

Tłumaczyła
Maria Styczyńska

JEŚLI CHCESZ WIEDZIEĆ WIĘCEJ

A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group; *Cell*, tom 72, nr 6, s. 971-983, 26 III 1993.

Loss of Normal Huntingtin Function: New Developments in Huntington's Disease Research. Elena Cattaneo, Dorotea Rigamonti, Donato Goffredo, Chiara Zuccato, Ferdinando Squitieri i Simonetta Sipione; *Trends in Neurosciences*, tom 24, nr 3, s. 182-188, III/2001.

Loss of Huntingtin-Mediated BDNF Gene Transcription in Huntington's Disease. Chiara Zuccato i in.; *Science*, tom 293, s. 493-498, 20 VII 2001.

Strony internetowe stowarzyszeń: Huntington's Disease Society of America (www.hdsa.org) i Hereditary Disease Foundation (www.hdfoundation.org) zawierają zarówno dane o testach genetycznych na płasawicę Huntingtona, jak i informacje dla chorych.