

mer's disease and related dementias. In the first part of the article, we summarize current knowledge about the genetic background of neurodegenerative dementias, with the main focus on Alzheimer's disease. In addition to "classic" causal genes and susceptibility genes, we provide an overview of selected "new" genes whose polymorphisms can increase susceptibility to Alzheimer's disease. In the second part – Experience from one center – we present an insight into the development and current concept of genetic testing at the I. Neurological Clinic. We present a dementia gene panel that currently includes 45 genes involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease, Frontotemporal dementia, Parkinson's disease and rare dementias. In the near future, we plan to expand it to a 150 gene panel and gradually update it continuously. The scope of genetic testing that we present in this manuscript mainly applies to dementia clinics and dementia centers. We outline the concept of how testing should proceed in the future using the example of the testing concept at our I. Neurological Clinic. In any case, we are trying to bring this issue closer to other neurological clinics, departments and outpatient clinics, which can also join this system if they have suitable patients. We conclude the article with a chapter on the relativity of current knowledge, which reflects the turbulent topic of the genetics of Alzheimer's disease, which is constantly changing, expanding and updating, and may bring answers to a number of currently unanswered questions.

Key words: Alzheimer's disease, apolipoprotein E4, genetic testing, gene panel.

I. Genetika Alzheimerovej choroby

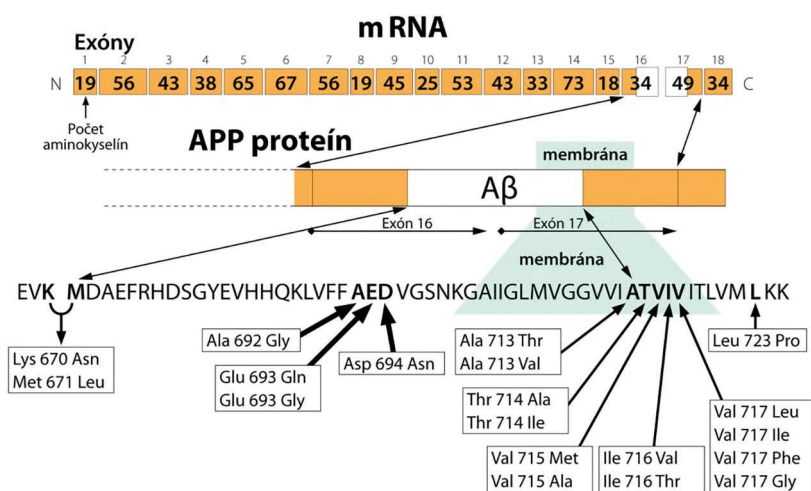
Od Aloisa Alzheimerova po súčasnosť

Neurodegeneratívne ochorenia predstavujú unikátnu skupinu ochorení, pri ktorých degenerujú špecifické populácie neurónov, charakteristické pre konkrétne ochorenie, s postupným rozšírením podmieňujúcej patológie do väčšiny mozgových teritórií. Až do 80. rokov 20. storočia vychádzala histológia neurodegeneratívnych

ochorení z klasických histopatologických farbení (H & E, Bielschowského impregnácia striebrom a podobne), ktoré pri Alzheimerovej chorobe detegovali neurofibrilárne kľbká a senilné plaky, pri Pickovej chorobe Pickove telieska, pri Parkinsonovej chorobe Lewyho telieska, a mohli by sme pokračovať ďalšími neurodegeneratívnymi ochoreniami. Patológie, ktoré neboli identifikovateľné týmito farbeniami, ostávali nerozpoznané a dokonca bol pre ne rezervovaný názov *dementia lacking distinctive histopathology*. Až rozvoj poznania na konci ose-

mdesiatych rokov odhalil proteíny, z ktorých sú tieto histopatologické morfy zložené. Boli vytvorené protilátky proti patologickým formám proteínov, ktoré omnoho presnejšie detegovali molekulárnu patológiu v post mortem vzorkách. V priebehu ďalších piatich rokov boli objavené a osekvenované ich kódujúce gény – gén pre amyloidový prekurzorový proteín (APP), tau proteín (MAPT) a neskôr presenilín 1 a 2 (PSEN1 a PSEN2). Familiárne prípady Alzheimerovej a Pickovej choroby boli známe už od tridsiatych rokov minulého storočia. Až v roku 1991 sa tímu okolo Alison Goate podarilo preukázať prvú mutáciu APP génu vo veľkej rodine s familiárnym výskytom Alzheimerovej choroby (Goate, 1991). Týmto seminálnym objavom bola odštartovaná éra genetiky Alzheimerovej choroby a neurodegeneratívnych demencií.

Obr. 1. Mutácie amyloidového prekurzorového proteínu (APP)



Variácie histopatologického obrazu pri jednotlivých mutáciách APP

- Ala692Gly (Flemish) veľké denzné plaky
- Glu693Gly (Arctic) prstencovité plaky
- Asp694Asn (Iowa); Ala 713 Thr výrazná CAA
- Glu693Gln (Dutch) CAA, minimálne plaky a kľbká, len CAA
- Val717Ile, Phe, Gly Leu najčastejšia mutácia, k histopatologickému obrazu patria aj Lewyho telieska

Didaktické rozdelenie Alzheimerovej choroby na základe veku nástupu ochorenia a genetiky

Alzheimerova choroba so skorým začiatkom (do 65. roku života) zahŕňa familiárnu autozomálne dominantnú Alzheimerovu chorobu a takisto sporadické prípady, ktoré sa vyskytujú do 65. roku života.

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba (FAD)

Amyloidový prekurzorový proteín (APP), tau proteín, presenilín 1 (PS1) a presenilín 2 (PS2)

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba je spôsobená