

Polygénne rizikové skóre (polygenic risk score)

Vyústením epistatickej interakcie genetických variantov, ktoré nesie každý jedinec predisponovaný na AD, a ich kooperácia s faktormi prostredia dávajú špecifický „podpis“ ich nositeľovi a súhrnne determinujú vek začiatku ochorenia, rýchlosť progresie a množstvo ďalších ukazovateľov. Dá sa povedať, že celý tento *landscape* je pre daného jedinca v danom prostredí jedinečný. Jeho jednovaječné dvojča, ktoré žije v inom prostredí, môže mať tento *landscape* už rozdielny, aj keď je geneticky identické. Pri zohľadnení všetkých genetických variantov u každého jedinca sa dá modelovať tzv. **polygénne rizikové skóre** (*polygenic risk score*). Polygénne rizikové skóre určuje pravdepodobnosť, s akou sa u konkrétneho jedinca s konkrétnou zmesou genetických variantov vyvinie Alzheimerova choroba. Na stanovenie polygénneho rizikového skóre je potrebná znalosť všetkých rizikových variantov príslušného jedinca pre dané ochorenie. Zozbieraním takéhoto množstva údajov od veľkého množstva pacientov, rádovo tisíce až desaťtisíce, sa vytvorí **matematický predikčný model pre predikciu rizika jednotlivca**. Z tohto pohľadu je potenciálna vízia budúcnosti taká, že každý jedinec bude mať vyšetrenú a známu svoju zmes polymorfizmov pre konkrétne ochorenie, ktoré sa v jeho rodine vyskytlo, čo umožní u neho predikovať nielen pravdepodobnosť rozvoja tohto ochorenia, ale aj vek jeho nástupu. Takéto predikčné modely sa už vyvíjajú pre viaceré ochorenia vrátane Alzheimerovej choroby, ale napríklad aj pre dlhovekosť. Polygénne rizikové skóre v súčasnom ponímaní však nezohľadňuje faktory prostredia (ako napríklad fyzickú aktivitu, typ stravy, kalorickú reštrikciu), ktoré môžu zásadne modifikovať epigenetiku a tým aj vek začiatku ochorenia a rýchlosť jeho priebehu.

II. Skúsenosti z jedného centra

20 rokov genetického testovania demencií na I. neurologickej klinike LF UK a UNB, DNA knižnica, mozgová a likvorová banka

Koncept genetického testovania na I. neurologickej klinike LF UK a UNB sme začali v roku 2003. Spolupracovali sme s Ústavom

lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB a s Neuroimunologickým ústavom SAV (NIU SAV). Každý pacient s kognitívnym deficitom mal realizovaný genotyp *APOE*. Pacienti mladší ako 55 rokov s klinicky diagnostikovanou FAD mali realizovaný panel génov *APP*, *PSEN1* a *PSEN2* formou sekvenáčnej analýzy. Obdobne pacienti s klinicky diagnostikovanou familiárnou FTD mali *MAPT* gén vyšetrený sekvenáčnou analýzou. Vzhľadom na počet obyvateľstva a prevalenciu týchto mutácií v populácii sme predpokladali, že na Slovensku bude približne 5 rodín, ktoré nesú tieto mutácie. Do dnešného dňa sme objavili 4 takéto rodiny: dve vyššie uvedené s *APP* a *PSEN1* mutáciou a dve nepríbuzné rodiny s tau mutáciou *MAPT* p. Gly389Arg (nepublikované dáta). V našej databáze máme približne 500 DNA vzoriek od pacientov s Alzheimerovou chorobou, 500 zdravých vekovo primeraných kontrol a viac ako 100 pacientov s inými demenciami, hlavne z okruhu FTL, ďalej LBD, PSP, CBD a množstvo zriedkavejších neurodegenerácií. Súbežne s *APOE* sme každému pacientovi realizovali profil polymorfizmov génu *MTHFR* kódujúceho enzým metyléntetrahydrofolát reduktáza, vychádzajúc z poznatku, že zvýšený homocysteín zvyšuje riziko Alzheimerovej choroby viacerými mechanizmami (priamy toxický vplyv homocysteínu na endotel a neurotoxický efekt) (Zhang et al., 2010; Mansouri et al., 2012). Súbežne s kreovaním DNA banky sme vytvárali likvorovú a mozgovú banku v spolupráci s Neuroimunologickým ústavom SAV. V súčasnosti v nej máme uložených viac ako 100 vzoriek likvorov od pacientov s demenciami a post mortem vzorky mozgového tkaniva od viac ako 50 pacientov s demenciami. Postupne sme do nášho portfólia zahrňali ďalšie novoobjavené gény, až sme dospeli do súčasného stavu genetického testovania a vytvárania databázy demencií.

Súčasný koncept diagnostiky Alzheimerovej choroby na I. neurologickej klinike LF UK a UNB a integrácia genetického vyšetrenia v diagnostickej batérii

Každý pacient zaradený do skríningu na I. neurologickej klinike pre kognitívny deficit absolvuje počas prvej návštevy po podpísaní informovaného súhlasu batériu psychomet-

rických testov (MMSE, MoCA, RBANS, CDR), odbery biologického materiálu (krv, genetica *APOE*, *TREM2*, *CD33*), ďalej odber krvi na NFL (marker poškodenia a zániku neurónov). Vyšetrenie *TREM2* a *CD33* realizujeme v spolupráci s Imunologickým ústavom LF UK s cieľom zmapovať výskyt mutácií a polymorfizmov týchto génov v slovenskej populácii a v našej kohorte pacientov s Alzheimerovou chorobou. V procese je rozšírenie panelu o GFAP (marker astrocytárnej aktivácie), neurogranín (marker synaptickej dysfunkcie) a odber krvi s následným zamrazením plazmy na ďalšie potenciálne testovanie a výskum v budúcnosti. Pacienti, u ktorých sa preukáže kognitívny deficit zodpovedajúci prodromálnej Alzheimerovej chorobe alebo demencií pri AD, prípadne inej demencii, ďalej absolvujú MR mozgu a amyloidový PET. Následne sa výsledky vyhodnotia a stanoví sa finálna klinická diagnóza. U pacientov, u ktorých vyššie uvedené vyšetrenia nie sú dostatočne konkluzívne, prípadne majú negatívny amyloidový PET napriek klinickému obrazu Alzheimerovej choroby, zvažujeme odber likvoru, kde stanovujeme štandardný alzheimerovský triplet (amyloid beta, htau, ptau).

Zásady genetického testovania pacientov na I. neurologickej klinike LF UK a UNB

Genetické testovanie sa vykonáva v súlade s odporúčaním výboru Slovenskej spoločnosti lekárskej genetiky SLS z roku 2015 a laboratórne vyšetrenie podľa aktuálnych štandardných vyšetrovacích postupov MZ SR z roku 2022. Čiže každému genetickému testovaniu predchádza nedirektívna genetická konzultácia s lekárom atestovaným v lekárskej genetike. V každom prípade sa vyžaduje predchádzajúci slobodný a informovaný súhlas testovanej osoby. Keď táto osoba nie je v pozícii taký súhlas udeliť, má to urobiť zákonný zástupca v najlepšom záujme takejto osoby. Súhlas pacienta je potrebný aj na použitie vzorky DNA na vedecké účely. Presymptomatické genetické testovanie ochorení u neplnoletých/mladistvých, pre ktoré nie je k dispozícii efektívna liečba alebo prevencia, sa odsúva do obdobia dospelosti, keď už sú sami schopní rozhodnúť, či testovanie podstúpia alebo nie. Pričom každý má právo rozhodnúť sa, či chce