

alebo nechce byť o výsledku testu informovaný (právo vedieť a nevedieť). Molekulárno-genetické laboratórium realizuje vyšetrenie v rozsahu, ktoré odporúča neurológ a indikuje klinický genetik. Laboratórny diagnostik vykoná analýzu a urobí jednoznačný záver vyšetrenia s interpretáciou príslušných klinicky relevantných DNA variantov s ďalšími molekulárno-genetickými odporúčaniami, ak také existujú (presne sa určí vzťah/asociácia príslušnej zmeny na úrovni DNA k špecifickej patológii). Výsledky genetického testovania sa oznamujú dotknutým osobám pri genetickej konzultácii s lekárom atestovaným v lekárskej genetike, nakoľko výsledky môžu byť dôležité pre prevenciu alebo liečbu aj pre ďalších členov pacientovej rodiny (geneticky príbuzných). V takých situáciách sú pacienti informovaní o význame poskytnúť túto informáciu príslušným členom rodiny v riziku.

Panel génov asociovaných s demenciou

U pacientov s jasnou familiárnou Alzheimerovou chorobou s typickým vekom nástupu medzi 35. a 50. rokom života sme doteraz realizovali sekvenačnú analýzu *APP*, *PSEN1* a *PSEN2* génu. S nástupom modernejších techník týchto pacientov automaticky zaraďujeme na panel génov, v ktorom je okrem týchto troch génov vyšetrených ďalších 42 génov asociovaných s demenciami (pozri nižšie). U pacientov s vekom nástupu Alzheimerovej choroby medzi 50. a 65. rokom života (*early onset dementia – EOD*, *early onset Alzheimer's disease – EOAD*), ak nemali presvedčivý familiárny výskyt demencie, sme doteraz čakali na výsledok ApoE. V tejto kohorte sa už môže totižto prejaviť efekt ApoE4 homozygoty. V rámci nášho nového konceptu týchto pacientov už rovnako zaraďujeme na panel génov. Vychádzame z poznatku, že okrem ApoE4/4 prípadov v tejto kohorte môžu byť prítomní pacienti s mutáciami a polymorfizmami v zriedkavejších génoch susceptibility (*TREM2*, *ABCA7*, *SORL1* a podobne). Panel génov sme navrhli v spolupráci s Katarínou Kolejákovou z Oddelenia lekárskej genetiky. Vychádzali sme zo seminálnych publikácií a odporúčení veľkých centier – *Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)* a *Alzheimer's Disease Genetics Consortium*.

Metódou vyšetrenia je analýza panelu 45 génov asociovaných s ochoreniami s kog-

nitívnym deficitom: AmpliSeq On-Demand Panel for Illumina pomocou sekvenovania novej generácie použitím systému MiniSeq (Illumina). Analyzované sú celé kódujúce a relevantné zosteriové oblasti uvedených génov.

Zoznam génov: *ABCA7, ANG, APOE, APP, ATP13A2, CCNF, CSF1R, C9orf72, CHCHD10, CHMP2B, DCTN1, DNMT1, FUS, GBA, GRN, HTRA2, HNRNPA2B1, ITM2B, LRRK2, MAPT, NOTCH3, OPTN, PARK7-DJ1, PARK2, PINK1, PSEN1, PSEN2, PRNP, RNF216, SERPIN1, SIGMAR1, SNCA, SNCB, SOD1, SORL1, SQSTM1, TAF1, TARDBP, TBK1, TIA1, TREM2, TUBA4A, TYROBP, UBQLN2, VCP*.

Uvedené gény môžeme rozdeliť do štyroch skupín:

- gény asociované prevažne s Alzheimerovou chorobou (zoradené podľa frekvencie výskytu pri danom ochorení): *APOE, PSEN1, PSEN2, APP, TREM2, ABCA7, SORL1, DCTN1, LRRK2*,
- gény asociované prevažne s okruhom frontotemporálnej demencie (bv FTD, PNFA, SD) a FTD/ALS komplexom (zoradené podľa frekvencie výskytu pri daných ochoreniach): *C9orf72, APOE, MAPT, GRN, PSEN1, TARDBP, FUS, TREM2, CHMP2B, DCTN1, LRRK2, TBK1, TUBA4A, UBQLN2, VCP, SOD1, SORL1, PSEN2*,
- gény asociované prevažne s Parkinsonovou chorobou, demenciou s Lewyho telieskami (LBD), progresívnou supranukleárnou obrnou (PSP) a kortikobazálnou degeneráciou (CBD) (zoradené podľa frekvencie výskytu pri daných ochoreniach): *GBA, LRRK2, SNCA, PARK7-DJ1, PARK2, PINK1, APOE, ATP13A2, HTRA2, MAPT, APOE, SORL1*,
- gény asociované prevažne s prionózami a zriedkavými demenciami (zoradené podľa abecedy): *ANG, CCNF, CSF1R, CHCHD10, CHMP2B, DNMT1, HNRNPA2B1, ITM2B, NOTCH3, OPTN, PRNP, RNF216, SERPIN1, SIGMAR1, SNCB, SQSTM1, TAF1, TIA1, TUBA4A, TYROBP*.

V prípravnej fáze je rozšírenie panelu na 150 génov vrátane vyššie uvedených nových génov susceptibility. Rovnako je v pláne kontinuálna aktualizácia panelu. V prípade, ak panel génov neodhalí kauzálnu mutáciu a my sme presvedčení o opodstatnenosti ďalšieho testovania, pristupujeme k WES (*whole exome sequencing*).

Prelínanie klinickej a vedeckej roviny pri genetickom testovaní pacientov s Alzheimerovou chorobou a príbuznými demenciami

Genetické vyšetrenie pri AD a príbuzných demenciách a celkový koncept genetického testovania má syntetický klinicko-vedecký význam, pričom hranice medzi týmito dvomi rovinami sa ťažko stanovujú. V praxi ani nemá zmysel tieto dve zložky oddeľovať, lebo klinická rovina napomáha vedeckej a vedecká rovina zásadne posúva pochopenie komplexnosti ochorenia a posúva klinickú rovinu dopredu. V súčasnosti nie sú vypracované smernice (*guidelines*) pre genetické testovanie pri Alzheimerovej chorobe a príbuzných demenciách, ktoré by mali charakter všeobecného odporúčania na európskej alebo svetovej úrovni. Koncept genetického testovania je značne závislý od konkrétneho centra pre Alzheimerovu chorobu, jeho možností, finančnej a grantovej podpory. Vo veľkých európskych centrách pre Alzheimerovu chorobu, ako Amsterdam, Stockholm, ale aj vo väčšine centier v USA, je odber materiálu na genetiku integrálnou súčasťou protokolu minimálne dve desaťročia. Okrem diagnostiky aktuálne známych génov sa DNA uchováva v ich DNA knižnici, aby slúžila na ďalšie testovania a výskum v budúcnosti. Podobný koncept genetického testovania máme aj v Centre pre kognitívne poruchy a demencie na I. neurologickej klinike LF UK a UNB.

Význam genetického testovania pri Alzheimerovej chorobe a príbuzných demenciách pre konkrétnych pacientov

- U pacientov s familiárnou Alzheimerovou chorobou so skorým začiatkom (FAD) má odhalenie kauzálnej mutácie zásadný význam pre stanovovanie rizika rozvoja ochorenia. Ide predovšetkým o trojicu génov *APP*, *PSEN1* a *PSEN2*. V prípade odhalenia mutácie sa pacientom ponúkne multiodborové poradenstvo zahŕňajúce služby klinických genetikov, psychológov, neurológov a prípadne psychiatrov. Je potrebné mať na pamäti, že penetrancia týchto génov je 100 %. Ak ide o ľudí s potenciálom mať potomstvo, poskytnu