

sa im možnosť asistovanej reprodukcie a výberu nepostihnutej blastocysty po fertilizácii in vitro.

- Pacientom s Alzheimerovou chorobou so skorým začiatkom, ale nie jasne detegovateľným familiárnym výskytom, rovnako pacientom s neskorým začiatkom ochorenia pri detekcii potenciálne kauzálnej mutácie alebo polymorfizmu (ApoE4 homozygoti aj heterozygoti, TREM mutácie, ďalšie gény susceptibility) a aj ich príbuzným sa adekvátne a zrozumiteľne vysvetlí potenciálny význam mutácie a načrtnú možnosti prevencie (zdravý životný štýl, dostatok spánku a odpočinku, fyzická aktivita, mediteránsky typ diéty, kalorická reštrikcia a mnoho ďalších odporúčaní). Na tomto mieste je potrebné povedať, že testovanie génov susceptibility (vrátane ApoE) má integratívny klinicko-vedecký význam. Klinický význam zahŕňa informáciu pre pacienta a jeho rodinných príslušníkov a vedecký význam zahŕňa zmapovanie výskytu génov susceptibility v populácii a tým lepšie stanovenie ich celkového významu.

Relativita aktuálnych poznatkov

Genetika Alzheimerovej choroby je vo svetle nových a stále pribúdajúcich objavov veľmi turbulentná téma. V tejto téme môžeme detegovať minimálne štyri roviny/množiny poznatkov:

Prvá rovina/množina obsahuje vedomosti o génoch asociovaných s familiárnou Alzheimerovou chorobou (*APP*, *PSEN1* a *PSEN2*). Informácie v tejto množine sú najviac „konzervatívne“ alebo „sedimentované“ v zmysle medicínskeho dôkazu. To znamená, že nie sú pochybnosti o detrimetálnej biologickej funkcii mutácií týchto génov v patogenéze AD.

Rovnako sa všetky štúdie zhodujú, že miera penetrancie týchto mutácií je prakticky 100 %, čo znamená, že ich nositelia majú stopercentné riziko, že do 65. roku života vyvinú AD.

Druhá rovina/množina zahŕňa vedomosti o apolipoproteíne E. Rovnako niet pochyb o významnej úlohe *APOEε4* alely v patogenéze AD. Poznatky v tejto množine sú ešte umocnené frekvenciou výskytu *APOEε4* alely u pacientov s AD, ktorá predstavuje až 65 %. S pribúdajúcimi vedomosťami o patologickú úlohu $\epsilon 4$ alely v patogenéze AD stúpa aj hodnota *odds ratio* a relatívneho rizika. Vedecká obec však stále nie je úplne jednotná v otázke, či patrí testovanie ApoE4 genotypu do rutinej diagnostiky AD, aj keď trend smeruje k takémuto testovaniu, hlavne v centrách pre demencie. Rovnako v tejto množine chýbajú esenciálne vedomosti o tom, ako ApoE a hlavne ApoE4 zasahuje do tau proteínovej patológie.

Tretia rovina/množina zahŕňa tzv. nové gény susceptibility na čele s *TREM2*. Pri rutinnom testovaní sa ukazuje, že *TREM2* môže byť druhým najvýznamnejším génom susceptibility po *APOE*, čo sa týka miery rizika, ako aj frekvencie výskytu. Pri ostatných génoch susceptibility (uvedených v Tabuľke 1) sa miera rizikovosti ešte len formuje na základe *real world data* a ich polymorfizmy ešte nemajú stanovené presné OR ani relatívne riziko. Rovnako nie je presne známa ich frekvencia u pacientov s AD ani v bežnej populácii. Niektoré z týchto génov sú známe už minimálne dve desaťročia (napr. *SORL1*), iné vyšli z GWAS ako jasné rizikové lokusy, napríklad *ABCA7*, *CLU*, *PICALM* a väčšina ďalších. Testovanie génov sa realizuje len v niektorých centrách pre demencie a v rámci multicentrických genetických projektov. Testovaním však môžeme odpovedať na ďalšie veľké otázky genetiky AD – Čo spôsobuje Alzheimerovu

chorobu u ApoE4 negatívnych pacientov? Má každý pacient s AD nejaký gén susceptibility? a mnoho ďalších, zatiaľ nezodpovedaných otázok.

Štvrtá rovina/množina predstavuje modelovanie polygénneho rizikového skóre (*polygenic risk score*) u konkrétneho pacienta s Alzheimerovou chorobou (Desikan et al. 2017). U viacerých pacientov sa môžeme stretnúť s kombináciami mnohých rizikových alel, génov susceptibility, alebo mutáciami. Rovnako sa však môžeme stretnúť s kombináciou rizikových a protektívnych alel. U každého pacienta teda prebieha špecifická epistatická interakcia, ako sme už spomenuli vyššie. Modelovanie rizika sa bude približovať predikcii vzniku ochorenia (pokiaľ sa bude vykonávať prospektívne). Na takúto predikciu však bude potrebné zozbieranie veľkého množstva genetických dát od pacientov s AD a retrospektívne vyhodnotenie ich epistatických interakcií.

Záver

Genetické testovanie je v súčasnosti integrálnou súčasťou diagnostickej batérie Alzheimerovej choroby a ostatných demencií hlavne v centrách pre Alzheimerovu chorobu. Je potrebné rozlišovať diagnostiku pacienta v bežnej neurologickej ambulancii, na neurologických oddeleniach, na neurologických klinikách a na klinikách, ktoré sú špecializované na demencie. Snažili sme sa nahliadnuť na túto problematiku najmä očami špecializovanej kliniky pre demencie a priniesť pohľad na vývoj genetického testovania demencií na I. neurologickej klinike LF UK a UNB. Veríme, že systematické genetické testovanie sa stane súčasťou diagnostických batérií v centrách pre Alzheimerovu chorobu a príbuzné demencie.

LITERATÚRA

1. Abushakra S, Porsteinsson AP, Sabbagh M, et al. APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ homozygotes with early Alzheimer's disease show accelerated hippocampal atrophy and cortical thinning that correlates with cognitive decline. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12117. Published 2020 Dec 4. doi:10.1002/trc2.12117.
2. Ali M, Archer DB, Gorijala P, et al. Large multi-ethnic genetic analyses of amyloid imaging identify new genes for Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):68. Published 2023 Apr 26. doi:10.1186/s40478-023-01563-4.
3. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022;54(4):412-436. doi:10.1038/

s41588-022-01024-z.

4. Bradshaw EM, Chibnik LB, Keenan BT, et al. CD33 Alzheimer's disease locus: Altered monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci*. 2013;343:1-19.
5. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(5):333-44.
6. Desikan RS, Fan CC, Wang Y, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002258. doi:10.1371/journal.pmed.1002258.
7. Durmanova V, Javor J, Parnicka Z, et al. TREM2 coding vari-

ants in Slovak Alzheimer's disease patients. *J Integr Neurosci*. 2022;21(4):105. doi:10.31083/jjin2104105.

8. Ebbert MT, Ridge PG, Wilson AR, et al. Population-based analysis of Alzheimer's disease risk alleles implicates genetic interactions. *Biol Psychiatry*. 2014;75(9):732-737. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.008.
9. Goate A, Hardy J. Twenty years of Alzheimer's disease-causing mutations. *J Neurochem*. 2012;120(Suppl 1):3-8. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07575.x.
10. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-