

Tab. 2. Prehľad genetického pozadia demencie s Lewyho telieskami v kontexte súčasných informácií

Oficiálny symbol génu	Názov génu/proteínu	Lokalizácia génu	Funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov
<b>Gény asociované s DLB/kausálne mutácie</b>			
DLB nemá evidentné kausálne mutácie			
<b>Rizikové lokusy</b>			
<i>APOE</i>	apolipoprotein E	19q13.2	cholesterol a lipidový metabolizmus, metabolizmus APP
<i>GBA</i>	glucocerebrosidase	1q21	lyzozomálna hydroláza, metabolizuje glykosfingolipid-glukosylceramid (GlcCer) na ceramid a glukózu
<i>SNCA</i>	synuclein alfa	4q22.1	synaptická transmisia, kolokalizuje v blízkosti synaptických vezikúl; kontrola uvoľňovania neurotransmiterov prostredníctvom SNARE komplexu
<i>SCARB2</i>	lysosomal integral membrane protein 2 (LIMP-2)	4q21.1	lyzozomálne procesy, lyzozomálny a endozomálny transport
<i>ZFPM1</i>	zinc finger protein, FOG family member 1	16q24.2	epigenetické procesy; regulátor génovej expresie
<i>PARK2</i>	parkin	6q25-27	ubikvitín proteazómový systém komponent E3 ubiquitín ligázového komplexu, zodpovedného za ubiquitín-proteazóm-mediovanú degradáciu $\alpha$ -synukleínu
<i>SQSTM1</i>	sequestosome-1	5q35.3	signálny hub pre viaceré signálne dráhy, autofágiu, mitochondriálne procesy, mitochondriálnu biogénu a metabolický reprogramming
<i>EIF4G1</i>	mRNA translation initiation factor eIF4G1	19q13.3	umožňuje iniciáciu translácie, je zapojený do mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie, axonálnej morfogénézy a do mechanizmov pamäti
<i>NOTCH3</i>	neurogenic locus NOTCH homolog protein 3 (NOTCH 3)	19p13.12	sprostredkovanie komunikácie medzi bunkami hladkej svaloviny ciev, modifikácia transmembránových proteínov

DLB. Rodiny s mutáciou alfa synukleínu majú často reportovaných jedincov s prejavmi PD, ale aj DLB (Outeiro et al., 2016). Vieme, že mutácie SNCA sú kausálne pre PD. Je to teda fenotypová variabilita u konkrétneho jedinca, ktorý vyvinie DLB, alebo je to PD so skorým prejavom demencie? To sú všetko nezodpovedané otázky. Ďalší gén, ktorého mutácie sú kausálne pre PD a sporadicky je detegovaný pri familiárnej aj sporadickej DLB, je *EIF4G1*. *EIF4G1* kóduje mRNA translation initiation factor eIF4G1, ktorý umožňuje iniciáciu translácie, je zapojený do mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie, axonálnej morfogénézy a do mechanizmov pamäti (Bentivenga et al., 2024; Keogh et al., 2016). Rovnako u pacientov s DLB boli zistené potenciálne kausálne mutácie v niektorých autozomálne dominantných alebo recesívnych génoch spojených s inými neurodegeneratívnymi ochoreniami, napr. *PARK2*, *CHMP2B*, *PSEN2*, *SQSTM1*, *EIF4G1* a *GIGYF2* (Keogh et al., 2016). Recentne publikovaná komprehensívna štúdia talianskych autorov, ktorá zahŕňala 22 pacientov s rýchle progredujúcou DLB, identifikovala ApoE4 genotyp u 43 % pacientov, pričom u siedmich pacientov bola identifikovaná mutácia, resp.

polymorfizmus génov *GBA*, *EIF4G1*, *VPS13C*, *GRN*, *SYNJ1*, *NOTCH3* a *MYORG* (Bentivenga et al., 2024). Z tohto ďalej vyplýva, že DLB je veľmi heterogénnou entitou spomedzi neurodegenerácií a nemá gén, ktorého mutácie by ju špecificky spôsobili. ApoE4 je prítomný približne v 45 – 50 % prípadov, spravidla u tých, ktorí majú súbežnú alzheimerovskú patológiu. Druhým najvýznamnejším génom, ktorého polymorfizmy, resp. mutácie sú asociované s DLB, je *GBA* gén (kódujúci enzým glukocerebrosidázu). Pri PD sa nájde približne v 7 % prípadov (OR ~8), pri DLB približne u 10 % postihnutých (Rongve et al., 2019). V súvislosti s *GBA* je potrebné spomenúť gén *SCARB2*, kódujúci lysosomal integral membrane protein 2 (LIMP-2), ktorý je zapojený do lyzozomálnych procesov, lyzozomálneho a endozomálneho transportu a je kľúčový pre správne fungovanie glukocerebrosidázy v lyzozóme. Ďalším génom, ktorý v komprehensívnej GWAS európskeho DLB konzorcia vykazoval nadprahový signál, bol *ZFPM1*. Jeho génový produkt zinc finger protein je zapojený do epigenetických procesov a regulácie génovej expresie (Keogh et al., 2016). Najčastejším genetickým nálezom pri DLB je teda prítomnosť mutácií

alebo polymorfizmov génov zapojených do patogenézy Alzheimerovej a Parkinsonovej choroby alebo iných neurodegeneratívnych ochorení. Možno teda konštatovať, že DLB nemá unikátne genetické pozadie, ale je kombináciou genetiky AD, PD a iných neurodegenerácií. Inými slovami, mohlo by to znamenať, že jedinec, ktorý ochorie na DLB, spravidla nesie kombináciu génov susceptibility pre Alzheimerovu chorobu, najmä ApoE4, Parkinsonovu chorobu (najmä *GBA*) a iné neurodegenerácie. DLB je teda veľmi heterogénnou neurodegeneratívnou entitou a až ďalší systematický výskum odhalí jej etiologické a patogenetické mechanizmy.

Prehľad génov susceptibility pre DLB pri naša tabuľka 2.

### 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 časti 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, Štokholm, 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 v rámci I. neurologickej kliniky LF UK v Bratislave.