

DMP je najčastejšie autozomálne recesívna, ale môžu mať aj dominantný, X-viazaný alebo mitochondriálny typ dedičnosti. DMP sa delia na skupiny podľa rôznych kritérií, podľa priebehu (akútne, subakútne a chronické), podľa veku manifestácie (neonátálne, detské a adultné). Podľa úrovne poruchy metabolizmu ich delíme na tri veľké skupiny:

- poruchy intermediárneho metabolizmu,
- poruchy biosyntézy a degradácie komplexných makromolekúl
- poruchy neurotransmiterov (Fabriciová, 2006).

Metodické prístupy používané v laboratórnej genetickej diagnostike ochorení

Odhaľovanie patogénnych variantov je možné pomocou DNA techník využívajúcich princíp komplementarity nukleových kyselín. V laboratórnej praxi je prvým krokom izolácia DNA z buniek pacienta, následne prebieha selektívna amplifikácia vyšetrovanej oblasti DNA pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Sekvenovanie nukleových kyselín, zlatý štandard pri analýze DNA, umožňuje identifikáciu presnej sekvencie – poradia jednotlivých nukleotidov v DNA pacienta. Metódou MLPA (Multiple Ligation Probe Assay) je možné detegovať delécie a duplikácie vyšetrovaných oblastí jednotlivých génov.

V posledných 10 rokoch priniesli doslova revolučné zmeny v diagnostike a objavovaní nových príčin a typov neurogenetických ochorení nové genetické a genomické technológie, a to najmä masívne paralelné sekvenovanie (MPS), známe ako sekvenovanie novej generácie (NGS). Uvedené metódy umožňujú vyšetriť a zachytiť všetky odchýlky v sekvencii celého humánneho genómu u pacientov. Týmto spôsobom je možné vyšetriť všetky 20 000 génov v ľudskom genóme. V praxi sa používa najmä panelové sekvenovanie vybraných génov (vyšetrenie desiatok až stoviek génov relevantných k fenotypu pacienta), sekvenovanie klinického exómu (CES – vyšetrenie všetkých klinicky relevantných génov), sekvenovanie exómu (WES – vyšetrenie všetkých kódujúcich častí genómu) alebo aj vyšetrenie kompletného genómu (WGS).

Výsledkom MPS je identifikácia obrovského množstva sekvenčných variantov (odchý-

lok od referenčnej sekvencie), ktoré je potrebné vyhodnotiť z pohľadu ich závažnosti. Väčšina pracovísk reportuje tieto identifikované varianty podľa odporúčaní, ktoré boli vydané American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; Richards et al., 2015). Tieto ACMG kritériá klasifikujú sekvenčné varianty do piatich tried (patogénne, pravdepodobne patogénne, nejasného klinického významu – VUS, pravdepodobne benígne a benígne). Na označovanie a zápis identifikovaných sekvenčných variantov existujú celosvetovo uznávané štandardy vydané Human Genome Variation Society (HGVS, <http://varnomen.hgvs.org>).

Genetická konzultácia

Genetické vyšetrenia vzhľadom na to, že môžu potenciálne odhaliť kauzálnu dedičnú podstatu ochorení a majú vysokú prediktívnu hodnotu, sú eticky veľmi háklivé. Preto je ešte pred vykonaním takéhoto vyšetrenia nevyhnutná genetická konzultácia a informovaný súhlas pacienta. Pozitívny výsledok vyšetrenia závažných genetických ochorení nastoluje požiadavku vyšetriť aj pokrvných príbuzných v riziku. Genetická konzultácia má pacientovi a príbuzným poskytnúť informácie o povahe ochorenia, dôsledkoch genetickej poruchy, pravdepodobnosti prenosu a preventívnych možnostiach z hľadiska plánovania ich reprodukcie. Súčasne musí upozorniť aj na limity vykonaných laboratórných testov. Lekárska genetika sa od iných odborov medicíny odlišuje tým, že starostlivosť je zameraná na viacerých členov rodiny, budúcich partnerov a nerieši iba konkrétneho pacienta, ktorý má klinické príznaky.

Vybrané, terapeuticky ovplyvniteľné adultné neurometabolické ochorenia

Neurometabolické ochorenia sú skupinou individuálne zriedkavých, ale sumárne početných a heterogénnych genetických ochorení, ktoré boli v minulosti doménou pediatrov. Adultné formy sa môžu fenotypovo výrazne odlišovať od detských foriem a ich manifestácia sa niekedy podobá na iné, bežnejšie neurologické poruchy u dospelých. Na rozdiel od väčšiny neurogenetických ochorení sú mnohé neurometabolické ochorenia liečiteľné konzervatívnymi alebo aj novšími inovátnymi

terapeutickými prístupmi. Fenotypová zložitost' tejto skupiny chorôb spôsobuje značné diagnostické oneskorenie a poddiagnostikovanie. Rastúci počet špecializovaných biochemických a genetických laboratórných vyšetrení však poskytuje pozitívne vyhliadky do budúcnosti.

Na základe literárnych údajov a preskúmaní internetovej databázy Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) je v tejto práci prezentovaných 35 liečiteľných chorobných jednotiek patriacich do skupiny DMP s prvými prejavmi ochorenia v dospelom veku (Pollak et Lachmann, 2016; Fernández-Eulate, 2022). V tabuľke 1 sú uvedené ochorenia kategorizované podľa subtypu metabolickej poruchy, názvu zodpovedného génu, dedičnosti ochorenia a čísla fenotypu podľa databázy OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

Pre všetky uvedené ochorenia sú k dispozícii laboratórne genetické vyšetrenia, ktoré odhalia patogénne varianty v príslušných génoch. Dostupné sú aj špeciálne biochemické vyšetrenia metabolitov z moču a krvi pacientov, vyšetrenia enzýmových aktivít či iných biomarkerov. Plynovou chromatografiou spriahnutou s hmotnostnou spektrometriou je možné realizovať: vyšetrenie organických kyselín z moču (deteguje sa zvýšená exkrécia špecifických metabolitov – laktátová acidémia, Leberova hereditárna optická neuropatia – LHON, deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre dlhé reťazce – LCHAD, deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre stredne dlhé reťazce – MCAD, fenylylketonúria, metylmalonová acidúria, glutárová acidúria typu I a typu II), vyšetrenie karboxylových kyselín s veľmi dlhým reťazcom zo séra – VLCFA a kyseliny fytánovej (X-viazaná adrenoleukodystrofia a adrenomyeloneuropatia, Refsumova choroba, deficit 2-methylacyl-CoA racemázy – AMACR), vyšetrenie cholestanolu zo séra (cerebrotendomatózna xantomatóza – CTX). Vyšetrenie aminokyselín z krvi a moču odhalí fenylylketonúriu, deficit ornitíntranskarbamoylázy (OTC), HHH syndróm (hyperornitinémia-hyperamonémia-homocitrulinémia) a homocystinúriu. Stanovenie enzýmovej aktivity zo suchej kvapky krvi alebo leukocytov sa využíva v diagnostike niektorých lyzozomálnych teaurizmóz (Fabryho choroba, Gaucherova choroba, Krabbeho choroba, metachromatická