Genetika Alzheimerovy nemoci pro klinickou praxi

MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.[1, 2], MUDr. Emílie Vyhnálková, Ph.D.[3], doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.[1, 2]
[1]Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
[2]Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně
[3]Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější příčina demence ve stáří. Pouze malá část případů onemocnění bývá způsobena patogenní variantou v jednom z AN asociovaných genů – tzv. monogenní, autosomálně dominantní formy AN. Většina případů AN s nástupem v pozdním věku (AN s pozdním nástupem) je považována za multifaktoriálně podmíněné onemocnění s vysokým podílem dědičné složky (až 74 %). Článek shrnuje současné poznatky o genetické podstatě tohoto onemocnění včetně doporučení pro klinickou praxi.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, demence, genetika, APOE, PSEN1, PSEN2, APP.

Genetics of Alzheimer's Disease in Clinical Practice

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in elderly. Only a small proportion of cases is caused by pathogenic variants in one of the AD associated genes – monogenic forms (autosomal dominant forms of AD). Most cases of late-onset AD are considered to have multifactorial ethiology with a high contribution of hereditary component (up to 74 %). The paper summarizes current knowledge about the genetic basis of AD, including recommendations for clinical practice.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, genetics, APOE, PSEN1, PSEN2, APP.

Úvod

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější příčinou demence ve stáří. V patofyziologii tohoto neurodegenerativního onemocnění je charakteristické ukládání amyloidu beta následované intracelulární akumulací tau proteinu, přičemž oba tyto děje vedou k apoptotickému zániku nervových buněk. AN má dlouhou ***preklinickou fázi***, kdy doba od počátku patologické akumulace proteinů v mozku po vznik klinicky detekovatelného deficitu je kolem 15 až 25 let. Po ní následuje ***prodromální fáze*** (mírná kognitivní porucha), kdy pacienti mají objektivně prokazatelný kognitivní deficit, ale jsou ještě soběstačtí. Poslední fází nemoci je stadium demence, kdy pacienti již svoji soběstačnost ztratili.

Pouze malá část případů tohoto onemocnění bývá způsobena mutací v jednom genu (je monogenních), kdy se jedná většinou o ***autosomálně dominantní formy*** AN. Většina případů AN s nástupem v pozdním věku (AN s pozdním nástupem) je považována za multifaktoriálně podmíněné onemocnění s vysokým podílem dědičné složky (Hort et al., 2014).

Alzheimerova nemoc s časným nástupem

Jako AN s časným nástupem (***EOAD*** – z anglického „Early–Onset Alzheimer's Disease") bývají označovány případy AN se začátkem klinického postižení před 65. rokem věku. Od typické formy AN s pozdním nástupem se liší častějším výskytem familiárních forem a též klinickou manifestací. Pacienti s EOAD mají větší zastoupení klinicky atypických forem, jako je například ***logopenická afázie*** (forma projevující se postižením řeči s dominujícím narušením pojmenování, která je řazena do klinické skupiny primárních progresivních afázií), ***zadní kortikální atrofie*** (forma projevující se postižením zraku na podkladě narušeného zpracování zrakové informace v zadních kortikálních oblastech – okcipitálním laloku, okcipito-temporálním či okcipito-parietálním pomezí) a ***„frontální" behaviorální nebo dysexekutivní varianty*** (formy projevující se poruchou chování nebo dysexekutivním syndromem – narušením plánování, abstraktního myšlení, mentální flexibility atd. v důsledku dominujícího postižení frontálního laloku). U pacientů s EOAD se také vyskytují formy, které se manifestují kortikoba-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D., martin.vyhnalek@fnmotol.cz
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(5): 352–355
Článek přijat redakcí: 29. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 24. 6. 2019

zálním syndromem či jinými parkinsonskými syndromy (Sherva et Kowall, 2018).

Autosomálně dominantní familiární formy Alzheimerovy nemoci

Familiárně vázané formy AN s autosomálně dominantní (AD) dědičností jsou vzácnou příčinou tohoto onemocnění (méně než 5 % případů). Věk nástupu bývá před 65. rokem věku (nejčastěji mezi 30 a 60 lety), tyto formy jsou proto označovány jako EOFAD (Early-Onset Familial AD). Za 70 % případů EOFAD je zodpovědná mutace v jednom ze tří identifikovaných kauzálních genů, které hrají roli v metabolizmu amyloidu beta. I přes podrobné analýzy zůstává část případů EOFAD neobjasněna a předpokládá se úloha dalších, zatím blíže neurčených, genů (Bird et al., 1999). Nejčastěji bývají detekovány patogenní varianty v genu pro ***presenilin 1*** *(PSEN1)*, které zodpovídají za přibližně 50 % všech případů familiárně vázané AN. PSEN1 gen je uložen na 14. chromozomu a v současné době je popsáno přes 150 mutací v tomto genu. Medián nástupu klinických příznaků onemocnění je 43 let a mutace mají plnou penetranci (tedy všichni nosiči mutace onemocní).

Druhou nejčastější příčinou familiární AN jsou patogenní varianty v genu pro ***amyloidový prekurzorový protein (APP)***. V současné době je popsáno kolem 30 mutací v tomto genu, které jsou zodpovědné za 10 až 15 % EOFAD. Mutace mají plnou penetranci a medián nástupu klinických příznaků onemocnění je 49 let. *APP* gen je uložen na 21. chromozomu. Přítomnost tří kopií *APP* genu u trizomie 21. chromozomu (způsobující Downův syndrom) je příčinou časného výskytu AN (po 40. roce věku) u těchto pacientů. (Van Cauwenberghe et al., 2016)

Třetí nejčastější příčinou familiární AN je mutace v genu pro ***presenilin 2*** *(PSEN2)*. *PSEN2* gen je uložen na 1. chromozomu a v současné době je popsáno kolem 20 kauzálních mutací v tomto genu, které oproti mutacím v předchozích genech mají pozdější věk nástupu – od 45 do 88 let. Penetrance mutací v *PSEN2* genu je téměř úplná, kdy 90 % nosičů má klinicky manifestní onemocnění (Sherva et Kowall, 2018).

Vzácně bývá u pacientů, kteří klinicky imponují jako EOAD, nalezena patologická expanze v genu *C9Orf72* nebo mutace v genu *MAPT*, tedy v genech, které jsou primárně asociované s frontotemporální lobární degenerací (Van Cauwenberghe et al., 2016). Mutace v genech pro *APP, PSEN1* a *PSEN2* vysvětlují velkou část familiární AN s AD dědičností (EOFAD), avšak tyto mutace zodpovídají pouze za 10 % případů AN s časným nástupem (tedy se začátkem klinických příznaků před 65. rokem věku – EOAD). Jejich relativní zastoupení se zvyšuje se snižujícím se věkem nástupu nemoci (Sherva et Kowall, 2018).

Průběžně aktualizovaná databáze patogenních i nepatogenních variant v genech spojených s Alzheimerovou nemocí je volně dostupná na stránce **http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/**.

Všechny tři geny asociované s familiárními formami AN (APP, PSEN1 a PSEN2) lze v ČR vyšetřit na Ústavu patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice v Praze a na oddělení Lékařské genetiky, FN Ostrava. Vyšetření lze indikovat ve spolupráci s klinickým genetikem u pacientů s familiární formou AN s časným nástupem i u sporadických případů s AN s časným nástupem. Výjimečně je indikováno toto vyšetření u pacientů s AN s pozdním nástupem po 65. roce věku, např. v případě, že se AN vyskytuje v rodině pacienta ve třech generacích po sobě. Obecné zásady vyšetření se řídí doporučenými postupy Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP[1]. Presymptomatické testování indikuje vždy klinický genetik. U osob v riziku závažné neléčitelné geneticky podmíněné nemoci s vysokou penetrancí a s pozdním nástupem v dospělosti, u níž neexistují preventivní opatření, lze provést až po 18. roce věku. V těchto případech je nezbytné dodržet vícestupňový protokol přípravy k prediktivnímu testu se zapojením neurologa, klinického genetika, psychologa a event. i psychiatra s cílem posouzení psychosociálních aspektů a rizika psychotraumatizace tak, jak je zaveden např. u M. Huntington (Židovská et al., 2007).

AN s pozdním nástupem (LOAD)

Většina pacientů s AN onemocní až po 65. roce věku, kdy se jedná o AN s pozdním nástupem (***LOAD*** – z anglického „Late-Onset Alzheimer's Disease"). Prevalence demence při AN stoupá exponenciálně s věkem. V populaci mezi 80. a 90. rokem je prevalence demence při AN 15 % a nad 90. rokem věku je prevalence demence již více než 30 % (Liddell et al., 2001).

Jak již bylo zmíněno, AN je u naprosté většiny pacientů s LOAD považována za onemocnění multifaktoriální, tedy onemocnění způsobené vlivy prostředí, životním stylem a efektem více genů (polygenní). I u této formy nemoci je však podíl dědičnosti překvapivě vysoký, kdy ***heritabilita*** (podíl dědičné složky na rozvoji nemoci – obecně míra proměnlivosti znaku závislá na genetické složce) bývá na základě dat získaných na dvojčatech odhadována až na 74 %. Z těchto dat tedy vyplývá, že ***dědičná složka může zodpovídat až za tři čtvrtiny podílu na vzniku LOAD*** (Gatz et al., 1997).

Pro klinickou praxi je užitečná znalost apriorních rizik vyplývajících z počtu postižených příbuzných v rodině. ***V případě, že má pacient postiženého jednoho z přímých příbuzných (rodič či sourozenec), je jeho riziko vzniku AN více než 3× vyšší a v případě postižení více příbuzných je jeho riziko zvýšeno více než 7× ve srovnání s běžnou populací (Liddell et al., 2001). Toto riziko je dále akcentováno, jestliže příbuzný pacienta onemocněl v mladším věku (až 20× při začátku demence ve věku 50–54 let), naopak příbuzný, který onemocněl až po 90. roce věku, zvyšuje riziko vzniku AN svým příbuzným jen marginálně*** (Silverman et al., 2003).

Varianta sekvence DNA, nejvíce ovlivňující riziko vzniku AN u LOAD je v genu pro ***apolipoprotein E*** – APOE, který je uložen na 19. chromozomu. Gen APOE kóduje protein, který se v lidském těle podílí na transportu lipidů. Tento gen se vyskytuje v populaci ve třech různých variantách – alelách. Alela ***APOE E3*** je v populaci nejčastější a je s ohledem na riziko vzniku AN „neutrální", alela ***APOE E2*** je „protektivní" stran rizika vzniku AN a alela ***APOE E4*** riziko vzniku AN zvyšuje. Nosičství jedné APOE E4 alely zvyšuje riziko vzniku AN přibližně 2 až 3× a snižuje věk nástupu onemocnění o osm let ve srovnání s běžnou populací. Homozygoti APOE E4 mají riziko vzniku AN zvýšeno výrazně, až 12×, a pravděpodobnost manifestace AN je u nich v prvních 80 letech života až 80 % (Corder et al., 1993; Farrer et al., 1997; Van Cauwenberghe et al., 2016).

V posledních letech bylo realizováno několik rozsáhlých celogenomových asociačních studií (GWAS), které byly založené na zkoumání variant v celém genomu u desetitisíců jedinců

1. https://www.slg.cz/2013/doporuceni-tykajici-se-informovaneho-souhlasu-pro-geneticka-laboratorni-vysetreni

s AN a bez této nemoci. Bylo identifikováno několik variant, které dále zvyšují riziko vzniku AN, a také byla potvrzena významná role *APOE* genu mezi stávajícími polymorfizmy. Zatímco nosičství jedné alely APOE E4 je spojeno s přibližně 3x vyšším rizikem vzniku AN, většina ostatních polymorfizmů zvyšuje riziko AN „pouze" o 10 až 20 %. Varianta, která má účinek na zvýšení rizika AN srovnatelný jako alela APOE E4, se nachází v genu *TREM2*. Její frekvence v západní populaci je však velmi nízká a pohybuje se kolem 0,3 % na rozdíl od frekvence alely APOE E4, která je v běžné západní populaci zastoupena cca 20 % a u pacientů s LOAD mezi 40 a 65 % (Corbo et al., 1999; Jonsson et al., 2013; Farrer et al., 1997). Nově popsané rizikové varianty (tzv. polymorfizmy) se nacházejí převážně v genech, které kódují proteiny důležité zejména pro axonální transport, proteiny, které jsou součástí endozomu, a proteiny, které se podílejí na imunitní reakci. Jejich identifikace přinesla cenné poznatky o patofyziologii AN a další impulzy k vývoji nových léků. Některé varianty byly nalezeny i v genech pro *APP* a *PSEN1*, které jsou jinak spojovány s AD formami AN.

Recentně byly učiněny pokusy o sestavení kompozitních ***polygenních skóre rizika AN*** (matematický odhad rizik na základě kombinace výsledků více variant u jednoho pacienta) a některé jsou nabízeny i na komerční bázi. Překvapivě i po zahrnutí velkého množství známých variant nepřevyšuje jejich prediktivní hodnota významně prediktivní hodnotu samotného APOE polymorfizmu.

Od celogenomových asociačních studií GWAS se očekávalo ozřejmění příčiny dědičné složky LOAD, ale bohužel se toho nedosáhlo. I po zahrnutí všech známých lokusů vzešlých z těchto studií však výsledky vysvětlují jen kolem jedné třetiny genetické predispozice. Výsledky jsou překvapující a jednou z teorií je existence velkého množství vzácných variant v sekvenci DNA, které jsou specifické pro jednotlivé rodiny a jejichž frekvence nedosahuje dostatečné frekvence na populační úrovni. Potvrzení či vyvrácení této hypotézy by měly přinést právě probíhající výzkumy založené na celogenomovém sekvenování (WGS) na populační úrovni, tedy u mnoha jedinců.

Rutinní testování genu *APOE* ani dalších variant, asociovaných s AN se t. č. v klinické praxi nedoporučuje a je vyhrazeno pro výzkumné účely, jelikož se jedná pouze o predispoziční faktory a nikoli o markery onemocnění a výsledky jsou s ohledem na individuální prognózu AN nedostatečně senzitivní a nedostatečně specifické. ***35 až 60 % pacientů s LOAD nenese alelu APOE E4 a naopak 75 % APOE E4 heterotygotů nikdy nerozvine AN.*** Navíc je u pacientů prokázána zvýšená míra depresivity jako reakce na oznámení pozitivního výsledku APOE E4 (Mayeux, 1998; Corder et al., 1993; Farrer et al., 1997).

Změnu v doporučení netestovat polymorfizmy by mohly přinést nové poznatky ukazující rozdílný efekt léčby i režimových intervencí v závislosti na genotypu APOE, kdy pacienti s APOE E4 alelou lépe odpovídají na kalorickou restrikci a pravidelná fyzická aktivita u nich pravděpodobně snižuje riziko vzniku LOAD, naopak pilotní data ukazují, že antidiabetikum rosiglitazon pravděpodobně ovlivňuje pozitivně paměť jen u ApoE4 negativních pacientů (Head et al., 2012; Risner et al., 2006). Zahrnutí pacientů s rizikovými variantami (či s přítomností AD mutace) je i nová strategie v dlouhodobých farmakologických studiích, které cílí na presymptomatická stadia AN.

Apolipoprotein E je protein účastnící se transportu cholesterolu a lipidů v CNS i jiných částech těla. Nosičství APOE E4 alely je asociováno se sklonem k hypercholesterolémii, v CNS potom blíže neurčeným mechanizmem souvisí s neuroplasticitou a ovlivňuje též agregaci a odstraňování amyloidu beta. Nosiči APOE E4 alely mají také sníženou schopnost funkční kompenzace např. po proběhlém kraniocerebrálním traumatu. Alela APOE E4 pravděpodobně přináší funkční výhodu v prostředí s nedostatkem potravy, kdy usnadňuje efektivní ukládání a skladování energie. Z těchto důvodů je nejvyšší prevalence APOE E4 v populacích tradičních lovců (41 % u Pygmejů) a naopak nejnižší ve společenstvích s tradičním zemědělstvím a dostatkem potravy (kolem 10 % v Číně a Japonsku). V rámci Evropy existuje gradient s nejvyšší prevalencí APOE E4 alely v severských zemích (20 % ve Švédsku a Finsku) a nejnižší v oblastech jižní Evropy (pod 10 % v Itálii a Španělsku) (Corbo et al., 1999).

Možnosti prevence klinické manifestace AN u pacientů ve zvýšeném riziku

S rizikem vzniku AN úzce v klinické praxi souvisí i možnosti prevence, o které se příbuzní pacientů často zajímají. Vzhledem k dlouhé preklinické fázi AN nejsou v současné době k dispozici přesvědčivé důkazy z intervenčních studií pro žádné z farmakologických či režimových opatření. Velké množství longitudinálních observačních studií však umožnilo identifikovat jednoznačné rizikové faktory AN, při jejichž ovlivnění je pravděpodobnost rozvoje demence snížena (Press et Alexander, 2018).

Jedná se zejména o:

- ***ovlivnění a léčbu cévních rizikových faktorů ve středním věku (hypertenze, diabetes, hypercholesterolemie, nikotinizmus a obezita)***
- ***fyzickou aktivitu;*** je zajímavé, že pravidelná fyzická aktivita se zdá být ve středním a starším věku výrazně důležitější než aktivita psychická, která hraje roli spíše ve věku mladším při tvorbě kognitivní rezervy

V současnosti používaná léčba AN (inhibitory acetylcholinesterázy a memantin), která je účinná ve stadiu demence, nemá prokazatelný účinek v preklinickém stadiu a tyto léky tedy nejsou indikovány v prevenci rozvoje demence. V současné době probíhá intenzivní vývoj léků, které zasahují cíleně do metabolizmu amyloidu beta a tau proteinu a jsou určené k nasazení v časných stadiích AN.

Doporučení pro klinickou praxi

- Geny asociované s autosomálně dominantními formami AN: PSEN1, PSEN2 a APP testovat u pacientů s EOFAD, EOAD a zvažovat testování v případě většího množství rodinných příslušníků u pacientů s LOAD.
- U příbuzných pacientů s EOFAD je možné zvážit a v případě zájmu nabídnout presymptomatické testování v případě, že je známa kauzální mutace u jejich postiženého příbuzného. Testování s sebou nese výrazná psychická rizika, a podléhá proto specifickému protokolu pro prediktivní testy.
- Rutinní testování genotypu APOE, ani ostatních polymorfizmů, není v běžné klinické praxi doporučováno.
- Asymptomatickým jedincům s pozitivní rodinnou anamnézou LOAD je možné sdělit jejich empirická rizika a doporučit kontrolu, režimová opatření a intervence zaměřené na cévní rizikové faktory. Tyto intervence jsou účinné zejména ve středním věku.

Závěr

Dědičná složka hraje zásadní úlohu v patofyziologii AN, velkou část genetických příčin AN zřejmě dosud neznáme. Zatímco u EOAD je důležitá role patogenních variant v autosomálně dominantních genech, LOAD je považována za onemocnění multifaktoriální s přítomností aditivně se chovajících variant. Poznání genetických změn u AN

umožnilo cenné poznatky o patofyziologii této nemoci. Pro současnou klinickou praxi má význam možnost testování AD genů u pacientů s EOAD. Rutinní testování variant u LOAD zatím doporučeno není, ale vzhledem k narůstajícímu množství informací o jejich roli v odpovědi na různé typy intervencí se může tato situace již velmi brzy změnit.

Finančně podpořeno projektem č. LQ1605 z Národního programu udržitelnosti II (MŠMT), z grantu AZV 16–27611A a programem IPE 2. LF UK 699012.

LITERATURA

1. Bird TD. Early-Onset Familial Alzheimer Disease. 1999 Sep 24 [updated 2012 Oct 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1236/.

2. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? Ann Hum Genet 1999; 63(Pt 4): 301–310.

3. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 1993; 261(5123): 921–923.

4. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997; 278(16): 1349–1356.

5. Gatz M, Pedersen NL, Berg S, Johansson B, Johansson K, Mortimer JA, Posner SF, Viitanen M, Winblad B, Ahlbom A. Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1997 Mar; 52(2): M117–25.

6. Head D, Bugg JM, Goate AM, Fagan AM, Mintun MA, Benzinger T, Holtzman DM, Morris JC. Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition. Arch Neurol. 2012; 69(5): 636–43.

7. Hort J, Laczó J, Vyhnálek M. Alzheimerova nemoc. In: Rusina R, Matěj R, a kol. Neurodegenerativní onemocnění. Praha: Mladá fronta 2014: 100–110. ISBN 978–80–204–3300–8

8. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, Bjornsson S, Huttenlocher J, Levey AI, Lah JJ, Rujescu D, Hampel H, Giegling I, Andreassen OA, Engedal K, Ulstein I, Djurovic S, Ibrahim-Verbaas C, Hofman A, Ikram MA, van Duijn CM, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2013; 368(2): 107–116.

9. Liddell MB, Lovestone S, Owen MJ. Genetic risk of Alzheimer's disease: advising relatives. Br J Psychiatry 2001; 178(1): 7–11.

10. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, Hyman BT, Crain B, Tang MX, Phelps CH. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein Eand Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 1998; 338(8): 506–11.

11. Press D, Alexander M. Prevention of dementia, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on March 02, 2019).

12. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Pharmacogenomics J. 2006; 6(4): 246–54. Epub 2006 Jan 31.

13. Sherva R, Kowall N. Genetics of Alzheimer disease, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on March 02, 2019).

14. Silverman JM, Smith CJ, Marin DB, Mohs RC, Propper CB. Familial patterns of risk in very late-onset Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(2): 190–197.

15. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. Genet Med. 2016; 18(5): 421–430. doi: 10.1038/gim.2015.117. Epub 2015 Aug 27.

16. Wolk DA, Dickerson BC. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on March 02, 2019).

17. Zidovska J, Klempir J, Kebrdlová V, Uhrová T, Koblihová J, Anders M, Doubek P, Vevera J, Roth J. Huntington's disease: experience with genetic testing within 1994–2005. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie 2007; 70: 72–77.