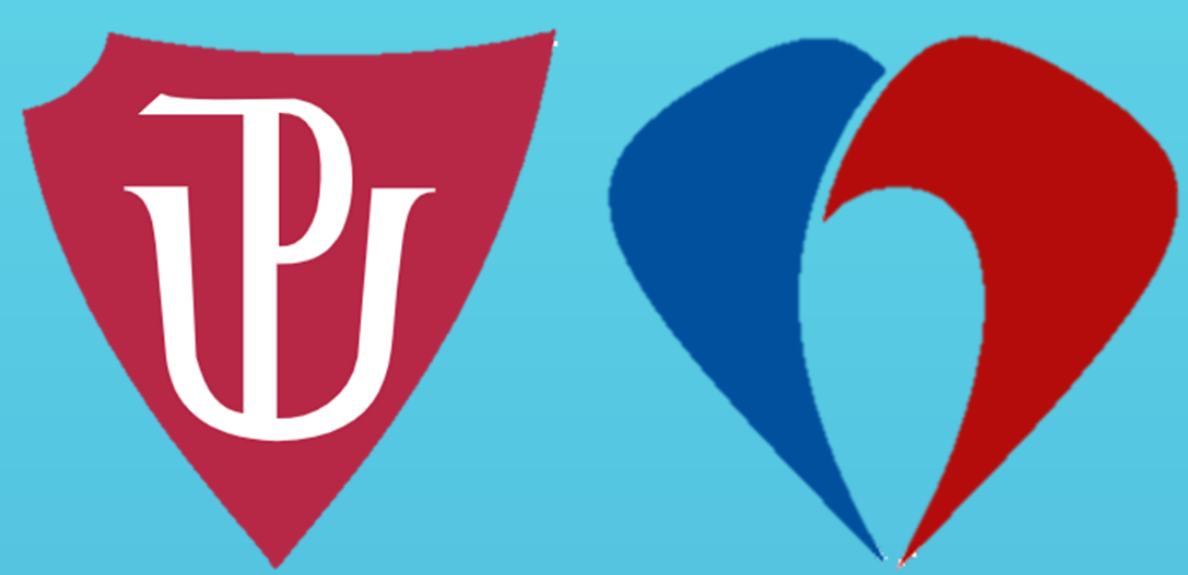




ENDEMICKÝ PARKINSONISMUS- TERÉNNÍ STUDIE

Autor: Heiníková L., Škulová V.

Školitel: Menšíková K., prof. MUDr. Ph.D.

Neurologická klinika, LF UP v Olomouci

ÚVOD

Neobvykle zvýšená prevalence neurodegenerativního parkinsonismu (4.06%; 95% CI: 2.9-5.1 v populaci >65 let) byla zjištěna v izolovaném regionu jihovýchodní Moravy zvaném „Hornácko“ (Obr. 1), současně byl zaznamenán jeho familiární výskyt. Tento je dokumentován velkým rodokmenem, který má původ v jedné z vesnic, Javorník nad Veličkou (Obr.1,2). Vzhledem k historickým charakteristikám regionu, je přepokládán genetický původ tohoto onemocnění. Genetická izolovanost regionu, konkrétně obce Javorník, od okolí úzce souvisí s dodržováním specifických tradic souvisejících zejména s náboženským vyznáním, jejím výsledkem je předpokládána vyšší míra inbreedingu. Dosud provedenými molekulárně-genetickými analýzami nebyla nalezena zatím žádná, jednoznačně kauzální patogenní genetická varianta.

CÍLE

Pokračování v mapování genetického pozadí tohoto familiárně vázaného neurodegenerativního parkinsonismu a potvrzení hypotézy, že příčina jeho vysoké prevalence je primárně genetická.

METODIKA

Ve spolupráci s ordinací místně příslušného praktického lékaře bylo uskutečněno několik interview s probandy, kteří souhlasili se zapojením do genealogického šetření. Byly shromažďovány údaje o výskytu parkinsonismu v rodinách, mapovány rodinné vztahy a zjišťovány historické vazby rodin na obec Javorník. Současně byla provedena analýza dat získaných celogenomovým sekvenováním DNA symptomatických i asymptomatických probandů z regionu, anotace nalezených variant byla provedena pomocí webové platformy Varsome Clinical; jako referenční genom byl určen hg38.

VÝSLEDKY

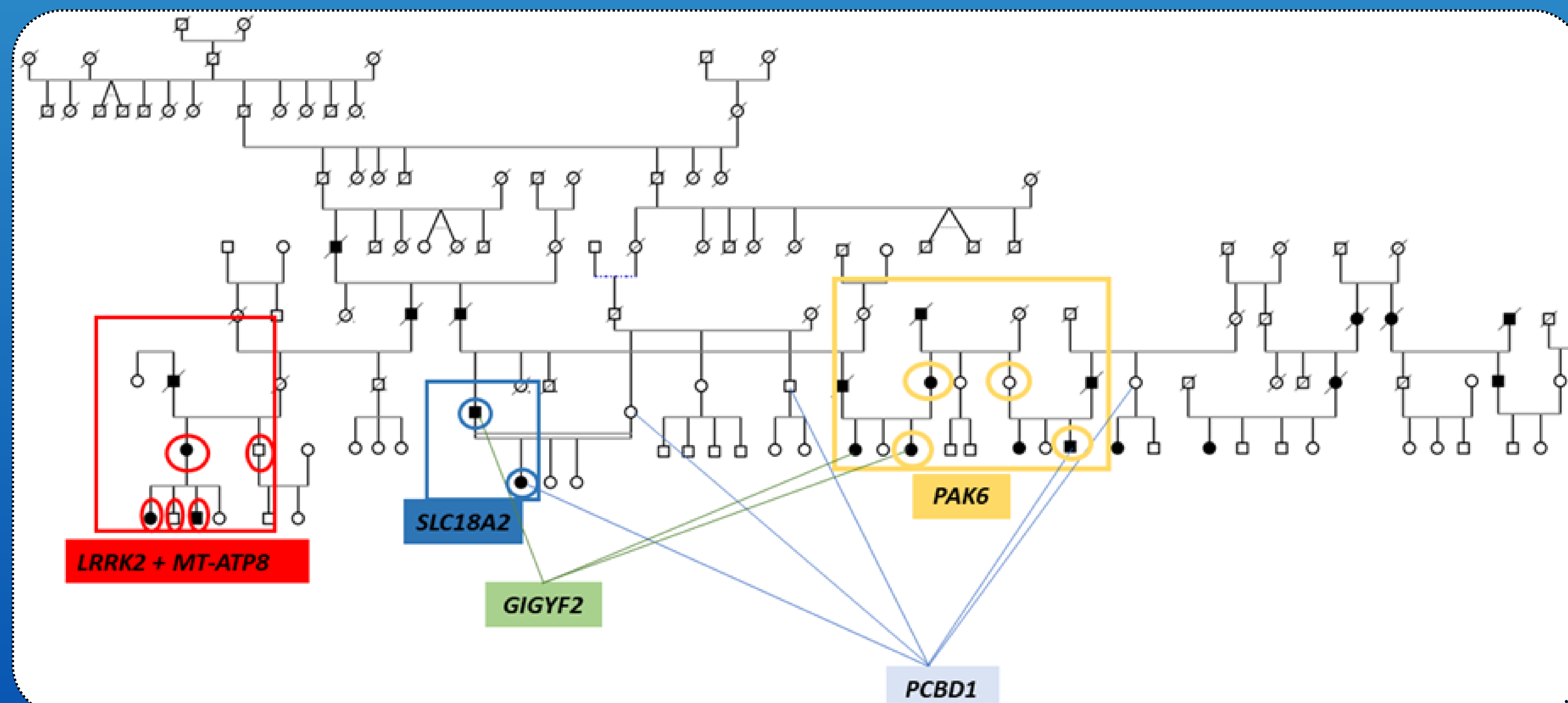
Došlo k rozšíření stávajícího rodokmenu o další části rodin s výskytem parkinsonismu a jejich historickou vazbou na obec Javorník. Z celogenomové analýzy byly po nastavených filtracích identifikovány varianty v genech *LRRK2*, *MT-ATP8*, *SLC18A2*, *GIGYF2*, *PAK6*, *PCBD1*, které byly vyhodnoceny in silico predikčními nástroji jako patogenní nebo potenciálně patogenní, u tří z nich byla současně zaznamenána jejich segregace v rodinách (Obr. 2).

ZÁVĚR

Současné nálezy podporují hypotézu původu endemického parkinsonismu v obci Javorník. Výskyt onemocnění je pravděpodobně způsoben vlivem několika genetických variant, které se nahromadily v populaci s dlouhodobým inbreedingem. Dalším plánovaným krokem k potvrzení hypotézy bude provedení celogenomové analýzy u dalších probandů z rodokmenu a realizace „cross-sectional“ studie v obdobném regionu přibližně stejné geografické velikosti a s obdobným množstvím populace, který nemá vztah ke studované oblasti.



Obrázek 1. Mapa České republiky s hranicemi okresů. Tmavě šedá oblast vpravo dole je zkoumaný region s 10 vesnicemi; zvýrazněna je vesnice, odkud zkoumaný rodokmen pochází (Javorník).



Obrázek 2. Varianty v genech vyhodnocené v rámci celogenomového sekvenování jako patogenní nebo potenciálně patogenní a segregace některých z nich v rodinách