

Prognostinių tyrimų apžvalga, orientuota į šoninę amiotrofinę sklerozę ir frontotemporalinę demenciją

Donata Pakeltytė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Birutė Burnytė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Biomedicinos mokslų institutas
Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Vilnius, Lithuania

Santrauka. Frontotemporalinė demencija ir šoninė amiotrofinė sklerozė – tai neurodegeneracinės ligos, kurios pasireiškia skirtingai, tačiau tarpusavyje yra susijusios. Frontotemporalinei demencijai dažniausiai būdingi elgesio ar kalbos sutrikimai, o šoninei amiotrofinei sklerozei – progresuojantis valingų raumenų silpnumas. Dažniausiai abi ligas lemia *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas, tačiau yra nustatyta ir kitų, kiekvienai ligai būdingų genų. Daugėjant žinių apie šias ligas, vis daugiau sergančiųjų giminaičių domisi prognostiniais genetiniais tyrimais. Deja, nėra bendro sutarimo dėl tokių tyrimų atlikimo, sudėtingas ir jų klinikinis interpretavimas dėl neviseiško genų penetrantiškumo ir didelio skaičiaus atvejų, kai sergantiesiems nenustatomas ligą lemiantis patogeninis variantas.

Šioje literatūros apžvalgoje aptariamos prognostinių tyrimų dėl frontotemporalinės demencijos ir šoninės amiotrofinės sklerozės rekomendacijos ir trūkumai.

Raktažodžiai: prognostinis genetinis tyrimas, šoninė amiotrofinė sklerozė, frontotemporalinė demencija, *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas.

Review of Prognostic Testing for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia

Summary. Frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis are neurodegenerative diseases with distinct clinical presentation, but interconnected with each other. Frontotemporal dementia most often presents as behavioural or speech impairment, whereas amyotrophic lateral sclerosis presents as progressive weakness of voluntary muscles. *C9orf72* repeat expansion is the most common genetic cause of both diseases although there are more causative genes for these diseases separately. As the knowledge of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis is expanding, more relatives of affected patients inquire about prognostic testing. Unfortunately, there are no definitive recommendations for prognostic

* **Adresas:** Donata Pakeltytė, Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius.
El. paštas donata.pakeltyte@gmail.com

Received: 17/04/2025. **Accepted:** 08/05/2025

Copyright © Donata Pakeltytė, Birutė Burnytė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

testing and because of partial penetrance of causative gene variants and unknown genetic cause of high number of cases, clinical interpretation of prognostic testing is complicated.

This article provides review of recommendations and limitations of prognostic testing for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis.

Keywords: prognostic genetic testing, amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, *C9orf72* repeat expansion.

Ivadas

Frontotemporalinė demencija (FTD) – palaipsniui progresuojančių, heterogeninių neurodegeneracinių ligų grupė, pasireiškianti elgsenos, kalbos ir asmenybės sutrikimais. FTD skirstoma į kelis pagrindinius klinikinius variantus – FTD elgesio variantas (angl. *behavioural variant* FTD, bvFTD), semantinio varianto pirminė progresuojanti afazija (Sv-PPA), nesklandi agramatinė pirminė progresuojanti afazija (NA-PPA), FTD, susijusi su motorinio neurono liga, kortikobazalinė degeneracija, progresuojantis supranuklearinis paralyžius [1], [2]. Skaičiuojama, kad sergamumas FTD yra 1,61–4,1 atvejo 100 tūkst. žmonių per metus. FTD yra antra dažniausia demencija, kuri išsivysto asmenims iki 65 metų amžiaus. Liga vidutiniškai pasireiškia 45–65 metų žmonėms, tačiau yra aprašytų atvejų ir jaunesniems nei 30 metų ar senyviems asmenims [3]. Nors dažniausiai pasireiškia elgsenos ar kalbos sutrikimai, FTD reikšmingai susijusi su motorinio neurono liga, šonine amiotrofine skleroze (ŠAS) [4].

Šoninė amiotrofinė sklerozė pasireiškia progresuojančiu valingų raumenų silpnumu, kuris plinta į gretimus kūno segmentus ir progresuojant kvėpavimo nepakankamumui lemia mirtį per 2–4 metus nuo diagnozės patvirtinimo [5]. Dėl ankstyvos ligos pradžios (vidurkis 55 metai) ir greito progresavimo nuo sunkios negalios iki mirties ji reikšmingai paveikia asmenis, jų artimuosius ir visuomenę. Sergamumas ŠAS pasaulyje yra apie 2 atvejai 100 tūkst. žmonių per metus [6]. *C9orf72* geno heksanukleotido (GGGGCC)_n pasikartojimų išsiplėtimas pirmajame introne yra dažniausia genetinė ŠAS ir FTD priežastis, kuriai būdingas didelis klinikinis heterogeniškumas tarp pacientų net toje pačioje šeimoje [7]. Skirtingai nuo kitų ligų, kurias lemia pasikartojančių sekų išsiplėtimas, aiškos ribos tarp normalaus ir patogeninio pasikartojimų skaičiaus nėra [8].

Sveiki ŠAS ir FTD sergančiųjų giminaičiai dažnai domisi, kokia jiems yra rizika susirgti viena iš šių ligų [9]. Nors nė vienos ligos atveju etiologinio gydymo dar nėra, yra vaistų, modifikuojančių ligos eigą [10], [3], atliekami vaistų klinikiniai tyrimai, į kuriuos įtraukiami ir sveiki patogeninį geno variantą turintys asmenys. Prognostinis (ikisimptomis) genetinis tyrimas – tai asmens, kuriam nepasireiškia simptomai, tačiau yra rizika paveldėti tam tikrą ligą, genotipo tyrimas [11]. Sprendimas atlikti prognostinį genetinį tyrimą dėl ŠAS ir FTD turi daug ypatumų ir yra asmeninis, tačiau prieš jį atliekant turi būti įvertintas psichosocialinis, etinis, teisinis ir kitoks poveikis žmogui [9]. Pacientai periodiškai lankosi neurologijos klinikose, todėl neurologai yra įtraukiami į genetinį konsultavimą. Dažnai gydytojas neurologas pradeda genetinę konsultaciją, o gydytojas genetikas ją užbaigia įvertindamas riziką, paskirdamas tyrimą ir aptardamas rezultatus ir jų prietaikymą [12].

Šioje apžvalgoje aptariamos prognostinių tyrimų dėl FTD ir ŠAS rekomendacijos ir trūkumai.

Frontotemporalinės demencijos genetika

Dauguma frontotemporalinės demencijos atvejų yra atsitiktiniai, tačiau iki 40 proc. pacientų nurodo demenciją, psichiatrines ligas ar motorinius simptomus šeimoje. Bent 10 proc. atvejų

būdingas autosominio dominantinio paveldėjimo dėsningumas [3]. Patogeninis pokytis *C9orf72* gene yra dažniausia priežastis, rečiau nustatomi patogeniniai variantai *GRN* ir *MAPT* genuose. Mažiau nei 5 proc. ligos atvejų lemia patogeniniai pokyčiai kituose genuose: *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *SQSTM1*, *CHCHD10*, *TBK1*, *OPTN*, *CCNF*, *TIA1* [13].

C9orf72 geno heksanukleotido (GGGGCC)_n pasikartojimų išsiplėtimas – dažniausia genetinė FTD ir ŠAS priežastis [3]. *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimo sukeliama ligų klinikinio pasireiškinio įvairovė siejama su pasikartojimų skaičiumi, tačiau skirtingi autoriai šį skaičių interpretuoja skirtingai [8]. Nepaisant to, laikoma, kad mažesnis nei 30 pasikartojimų skaičius yra fiziologinis, nuo 30 iki 200 pasikartojimų – tarpinis skaičius, kai ne visiems pacientams pasireiškia simptomai, o šimtai ir daugiau pasikartojimų – patogeninis [1]. Skirtinguose to paties žmogaus audiniuose gali būti nustatomas nevienodas *C9orf72* pasikartojimų skaičius, būdingas ir somatinis nestabilumas kraujyje, todėl pasikartojimų skaičiaus tyrimų rezultatus reikėtų vertinti atsargiai. Tikėtina, kad amžius, kada pasireiškia liga, gali būti susijęs su pasikartojimų skaičiumi, tačiau kol kas nėra aišku, ar daugiau pasikartojimų lemia, kad simptomai pasirodo vėliau, ar pasikartojimų daugėja žmogui senstant [8]. Kliniškai patogeninis *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas pasireiškia FTD elgesio variantu arba PPA [14]. Taip pat gali pasireikšti frontotemporalinė demencija kartu su šonine amiotrofinė skleroze ar tik ŠAS. Kartais liga gali pasireikšti ir parkinsonizmu ar hiperkinetinėmis sutrikimais. *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimo pasireiškimas gali būti ir netipinis FTD elgesio variantas, kai pasireiškia neuropsichiatriniai simptomai su haliucinacijomis ir klaidėmis [13].

GRN gene nustatyta daugiau nei 70 patogeninių variantų, daugelis jų lemia nenormalią transkripciją arba transliacijos blokavimą, kurio rezultatas yra *GRN* haplonepakankamumas. Daugeliui asmenų, kuriems nustatytas *GRN* geno patogeninis variantas, liga pasireiškia FTD elgesio variantu [14], bet gali pasireikšti ir PPA su kortikobazaline degeneracija ar be jos, tačiau beveik niekada nebūna frontotemporalinės demencijos su šonine amiotrofinė skleroze [13]. Šie pacientai dažniausiai būna vyresni, vidutinis amžius, kai pasireiškia demencija, yra 60 metų. Šeimos anamnezėje neurodegeneracines ligas nurodo apie 70–90 proc. sergančiųjų, todėl galima manyti, kad *GRN* geno variantams būdingas nevysiškas penetrantiškumas [3].

MAPT geno patogeniniai variantai lemia nenormalią tau baltymo morfologiją. Dažniausias *MAPT* geno patogeninių variantų klinikinis pasireiškimas – FTD elgesio variantas ir PPA [14], tačiau gali pasireikšti ir kortikobazalinė degeneracija ar progresuojantis supranuklearinis paralyžius, retais atvejais semantinio varianto ar kita PPA [13]. Motorinio neurono ligos simptomai retai susiję su *MAPT* genu [3].

Šoninės amiotrofinės sklerozės genetika

Daugelis ŠAS atvejų yra atsitiktiniai, tačiau iki 10 proc. pacientų turi artimųjų, sergančių ŠAS ar FTD. Sudėtinga ŠAS genetinė struktūra pasižymi monogeniniu, oligogeniniu ir poligeniniu paveldėjimo būdu, taip pat genų penetrantiškumu. Žinoma daugiau nei 40 genų, atsakingų už ŠAS išsivystymą [10]. Europos populiacijoje vidutiniškai 48 proc. šeiminių ir apie 5 proc. atsitiktinių ŠAS atvejų lemia patogeniniai pokyčiai keturiuose genuose *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* ir *FUS* [5]. Apie 40 proc. šeiminių ir apie 7 proc. atsitiktinių ŠAS atvejų europiečių kilmės asmenims lemia *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas [6]. Kiti ŠAS patogenezėje svarbūs genai – *TBK1*, *NEK1*, *CCNF*, *C21orf2*, *ANXA11*, *TIA1*, *KIF5A*, *GLT8D1*, *LGALS* ir *DNAJC7*. Genai skirstomi į lemiančius ligą, pavyzdžiui, *TARDBP*, *SOD1*, *FUS*, ir didinančius riziką, pavyzdžiui, *ANG*, *ATXN2*, *DCTN1* [5]. Įdomu, kad tie patys patogeniniai variantai gali sukelti skirtingą kli-

nikinį fenotipą [15], dėl to genotipo nustatymas turi mažą prognostinę vertę [16]. Tarp genetinių ir aplinkos veiksnių išsivystant ligai yra glaudus ryšys, įskaitant ir pacientus, kuriems nustatytas visiško penetrantiškumo genetinis variantas [5].

Pacientams, kuriems nustatytas *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas, liga pasireiškia anksčiau (apie 50-us gyvenimo metus), būdinga greitesnė ligos eiga [16].

Patogeniniai variantai *SOD1* gene lemia 12–23 proc. šeiminių ŠAS atvejų [15]. Ligos fenotipo eiga, esant *SOD1* variantams, kinta nuo greitai progresuojančios iki lėtesnės [6]. *SOD1* p.Ala5Val variantas dažniausiai lemia greitai progresuojančią ligą, o p.Asp91Ala – lėtai progresuojančią ligą [16].

FUS ir *TARDBP* genų variantai lemia iki 4 proc. šeiminių ir iki 1 proc. atsitiktinių ŠAS atvejų. Daugeliu atvejų *FUS* geno variantai yra paveldimi autosominiu dominantiniu būdu, tačiau nustatoma ir *de novo* kilmė. *FUS* variantai gali lemti ligą, kuri pasireiškia jauniems asmenims ir jos eiga bus agresyvi [6].

Veiksniai, svarbūs genetinio tyrimo rezultatų klinikinei interpretacijai ir išvadoms

Asmenų, sergančių atsitiktine ŠAS, pirmos eilės giminaičiai turi 5–8 kartus didesnę riziką susirgti ŠAS, palyginti su bendrąja populiacija, o sergančiųjų šeimine ŠAS rizika dar didesnė [9]. Kitų autorių nurodoma, kad rizika per gyvenimą susirgti ŠAS bendrojoje populiacijoje yra 1 iš 400, o turint pirmos eilės giminaitį, sergantį, tikėtina, atsitiktine ŠAS, rizika yra mažesnė nei 3 proc., ji dar mažesnė antros eilės giminaičiams ir be reikšmingo padidėjimo tolimesnės eilės giminaičiams. Jei ŠAS paveldima dominantiniu būdu (įskaitant FTD), yra 50 proc. tikimybė, kad pirmos eilės giminaitis yra patogeninio varianto nešiotojas ir turi reikšmingai didesnę tikimybę susirgti ŠAS ar FTD. Nepaisant to, iki 30 proc. neaiškios klinikinės reikšmės variantų nustatoma pacientams, kurių giminėje yra ŠAS atvejų [16]. Olandijoje atliktame tyrime apskaičiuota, kad ŠAS ir FTD rizika asmenims, kuriems nustatytas *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas, yra atitinkamai 18,4 proc., 9,4 proc. ir 28,7 proc. – bendra abiem ligoms. Sergančiojo asmens pirmos eilės giminaičiams, kuriems nustatytas *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas, ŠAS pasireiškimo esant 80 metų amžiaus tikimybė yra 24,1 proc. Penetrantiškumas šeimose nėra vienodas [7].

Su ŠAS ir FTD susijusių genų penetrantiškumą įvertinti sudėtinga dėl įvairių priežasčių, pavyzdžiui, neįmanoma pasakyti, ar liga būtų išsivysčiusi anksti mirusiems sveikiems šeimos nariams, kurie, tikėtina, turėjo patogeninį variantą [17], nes vertinant ankstesnių kartų istoriją, kai buvo trumpesnė tikėtina gyvenimo trukmė, rizika mirti nuo kitų ligų esant jaunesnio amžiaus galėjo būti lygi rizikai mirti dėl motorinio neurono ligos. Kitas svarbus veiksnys – vieta, kur pasireiškė simptomai, pavyzdžiui, didesnis penetrantiškumas būdingas galūnėse prasidedančiai ligai, nei bulbarinei, be to, svarbi ir lytis – penetrantiškumas didesnis vyrams. Taip pat reikia atsižvelgti į epigenetinius ir gyvensenos veiksnius [16]. Nevisiškas penetrantiškumas gali apsunkinti apsisprendimą dėl prognostinių tyrimų, todėl turėtų būti suprantamai paaiškintas tiriamam asmeniui genetinės konsultacijos metu [18]. Įdomu, kad 30–40 proc. žmonių, kuriems diagnozuota ŠAS, nenustatoma genetinė priežastis, tačiau negalima atmesti galimybės, kad tirtam asmeniui nėra dar neidentifikuoto su liga susijusio geno [19].

MAPT geno variantai yra visiško penetrantiškumo, tačiau *GRN* ir *C9orf72* būdingas su amžiumi susijęs penetrantiškumas, kai mažai daliai pacientų simptomai pasireiškia esant vyresniems nei 80 ar net 90 metų [13]. Skirtingų tyrimų rezultatai skiriasi. Didžiosios Britanijos motorinio neurono ligos kohorteje aprašomas visiškas *SOD1* ir *FUS* genų variantų penetrantiškumas, tačiau nevisiškas *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimo penetrantiškumas [16]. Remiantis vieno tyri-

mo duomenimis, didžiausias galimas *SOD1* geno variantų penetrantiškumas – 54 proc., *C9orf72* apie 33 proc., *TARDBP* 38 proc., o *FUS* – 19 proc. [17], tačiau kitų autorių duomenimis, *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas laikomas santykinai visiško penetrantiškumo, nustatomas 5–10 proc. pacientų, sergančių FTD ar ŠAS, ir net 30 proc. sergančiųjų abiem ligomis [1].

Sveikiems asmenims, kuriems nustatyti *GRN* ir *C9orf72* patogeniniai pokyčiai, *TMEM106B* genas yra genetinis modifikatorius, kuris labiau susijęs su *GRN* nei su *C9orf72* ir gali lemti ankstesnį ligos pasireiškimą [13]. *TMEM106B* yra stipriausias ligos rizikos modifikatorius turintiems *GRN* geno variantą, rizikos haplotipas susijęs su padidėjusia *TMEM106B* raiška, o apsauginiam haplotipui būdinga 50 proc. mažesnė ligos išsivystymo rizika, palyginti su rizikos haplotipo asmenimis. Šie radiniai kelia diskusiją, ar *TMEM106B* genotipavimas turėtų būti atliktas visiems asmenims, kuriems atliekamas *GRN* geno tyrimas [20].

Besimptominių pirmos eilės giminaičių genetinio tyrimo rekomendacijos

ŠAS ir demencijų genetinio konsultavimo gairės paremtos genetinio tyrimo dėl Huntingtono ligos protokolu. Nors paskelbtos rekomendacijos asmenims, kuriems diagnozuota ŠAS, dėl prognostinių tyrimų tvirto sutarimo nėra [21]. ŠAS, palyginti su Huntingtono liga, yra greitos eigos, todėl sumažėja laikas pacientui susitaikyti su diagnoze ir aptarti paveldimumą bei genetinio tyrimo galimybes [11]. Gydytojai turėtų aptarti ligą ir su paciento šeima, pavyzdžiui, pakviesti artimuosius pasikalbėti arba suteikti rašytinę informaciją. Nustačius genetinę priežastį ar rizikos veiksnius, artimieji galėtų svarstyti dėl prognostinių tyrimų [9]. Viena naujausių tyrimų pateiktų rekomendacijų, kurios nurodo, kad visiems sergantiesiems turėtų būti galimybė aptarti genetinį tyrimą. Pageidautina, kad būtų užtikrintas palaikymas, suteikta papildoma informacija ir sudarytos lanksčios sąlygos atlikti tyrimą šeimos nariams [12]. Kanadoje atliktas tyrimas parodė, kad kiek daugiau nei trečdalyje klinikų atliekami prognostiniai genetiniai tyrimai ŠAS sergantiems pacientams ir besimptomiems giminaičiams, tačiau 95 proc. klinikų juos atlieka tik artimųjų pageidavimu ar esant kitų aplinkybių [22].

Tik žinant sergančiojo genotipą, pirmos eilės giminaičiai gali kreiptis dėl genetinio tyrimo ir, jei prognostinis tyrimas neigiamas, tikėtis, kad jų rizika per gyvenimą susirgti ŠAS tokia pati kaip ir bendrosios populiacijos. Jei nežinomas tikslus genotipas net ir esant teigiamai šeiminei anamnezei, prognostinio besimptominių asmenų tyrimo reikšmė ribota, nes yra 30 proc. galimybė, kad nebus identifiкуotas ligą lemiantis variantas [16]. Nežinant sergančio asmens genotipo, tiriamą daug ŠAS ir demencijos genų, dėl to padidėja tikimybė nustatyti neaiškos klinikinės reikšmės variantus [19]. Neaiškos klinikinės reikšmės variantai taip pat gali sukelti nežinomą ir stresą tirtam asmeniui, todėl nerekomenduojama jo giminaičių tirti dėl neaiškos klinikinės reikšmės variantų, nebent būtų tvirtų įrodymų, kad šie variantai galėtų būti patogeniniai [18].

Motyvacija pasirinkti prognostinį genetinį tyrimą

Besimptomi asmenys kaip didžiausią prognostinio tyrimo pranašumą nurodo nusiramimą, jei paaiškėja, kad padidėjusios rizikos susirgti nėra [23]. Viena iš priežasčių, kodėl riziką patiriantys žmonės renkasi prognostinį tyrimą, – kad galėtų priimti sprendimus dėl šeimos planavimo [24]. Priežastis atlikti genetinį tyrimą dėl motorinio neurono ligos galėtų būti ir galimybė dalyvauti naujų ligą modifikuojančių vaistų klinikiniuose tyrimuose [11]. Nepaisant to, apie 70–80 proc. asmenų, patiriančių riziką susirgti FTD, neatlieka prognostinio genetinio tyrimo [13]. Pagrindinė priežastis, kodėl sergančiųjų artimieji nenori atlikti prognostinio tyrimo, – kad nėra efektyvaus gydymo [23].

Teigiami rezultatai (nustatytas ligą lemiantis genetinis variantas) gali sukelti rimtų psichinės sveikatos problemų, įskaitant bandymus nusizudyti, o ilgesnėje perspektyvoje – neužtikrintumo jausmą, nerimą, perdėtą simptomų pastebėjimą, gedėjimą dėl ateities, izoliaciją ir kt. Kita vertus, žinojimas apie nustatytą patogeninį genetinį variantą leidžia pacientams persvarstyti gyvenimo tikslus, prioritetus ir perspektyvas, pakeisti požiūrį į gyvenimą ir sveikatą. Normalius prognostinių tyrimų rezultatus gavę žmonės taip pat patiria įvairių emocijų, teigiamų – įskaitant palengvėjimą ir dėkingumą, galimybės jausmą, ir neigiamų – kaltę ir susirūpinimą dėl rezultatų atskleidimo šeimai [18]. Daugelis tyrimų, skirtų ŠAS ir FTD prognostiniams tyrimams, nustatė, kad žmonės, nesvarbu, ar rezultatai teigiami, ar neigiami, su gautais rezultatais susitaiko gerai, todėl daro išvadą, kad prognostiniai tyrimai saugūs, tačiau svarbu paminėti, jog šie tyrimai asmenis vertino laikotarpiu iki trejų metų, o patirtis, susijusi su Hantingtono liga, rodo, kad neigiamos tyrimo pasekmės gali pasireikšti ir vėliau, pavyzdžiui, atsiradus pirmiesiems simptomams [21].

Išvados

Apibendrinant – dažniausia genetinė ŠAS ir FTD priežastis yra *C9orf72* pasikartojimų išsiplėtimas. Genų, susijusių su ŠAS ir FTD, penetrantiškumą įvertinti sunku, tačiau laikoma, kad *MAPT* patogeniniai variantai yra visiško penetrantiškumo, o *GRN*, *SOD1*, *C9orf72*, *TARDBP* ir *FUS* būdingas nevisiškas penetrantiškumas. Nevisiškas penetrantiškumas turi įtakos prognostinių tyrimų klinikiniam įvertinimui ir gali apsunkinti apsisprendimą juos atlikti. Trūksta aiškių rekomendacijų, koks variantų penetrantiškumas turėtų būti priskiriamas prie svarbių variantų konsultuojant besimptomius asmenis.

Šiuo metu nėra bendro sutarimo dėl FTD ir ŠAS prognostinių tyrimų. Atlikti prognostinius tyrimus tikslinga tik ŠAS sergančiųjų, kuriems nustatytas patogeninis variantas, pirmos eilės giminaičiams, o nežinant tikslaus genotipo yra rizika, kad nebus identifikuotas ligą lemiantis variantas arba gali būti nustatyti neaiškos klinikinės reikšmės variantai, kurie sukelia papildomo nerimo besitiriantiesiems.

Besimptomiai asmenys ryžtasi atlikti prognostinius tyrimus dėl ŠAS ir FTD skatinami įvairių priežasčių. Svarbiausios iš jų būtų siekis nusiraminti ir šeimos planavimas žinant savo genetinę riziką. Svarbiausia priežastis susilaikyti nuo tyrimų yra ribotos profilaktikos ir gydymo galimybės.

Literatūra

1. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Galimberti D. Frontotemporal dementia: From genetics to therapeutic approaches. *Expert Opin Investig Drugs* 2024 Jun 2; 33(6): 561–73.
2. Mollah SA, Nayak A, Barhai S, Maity U. A comprehensive review on frontotemporal dementia: Its impact on language, speech and behavior. *Dement Neuropsychol* 18: e20230072.
3. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2017 May; 35(2): 339–74.
4. Rohrer JD, Warren JD, Fox NC, Rossor MN. Presymptomatic studies in genetic frontotemporal dementia. *Rev Neurol (Paris)* 2013 Oct; 169(10): 820–4.
5. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of ALS. *Lancet Neurol* 2022 May; 21(5): 465–79.
6. Akçimen F, Lopez ER, Landers JE, Nath A, Chiò A, Chia R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Translating genetic discoveries into therapies. *Nat Rev Genet* 2023 Sep; 24(9): 642–58.
7. Van Wijk IF, Van Eijk, Ruben PA, Van Boxmeer, Loes, Westeneng, Henk-Jan, Van Es, Michael A, Van Rheenen, Wouter, et al. Assessment of risk of ALS conferred by the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in *C9orf72* among first-degree relatives of patients with ALS carrying the repeat expansion. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2024 Jan 2; 25(1–2): 188–96.

8. Ende EL van der, Jackson JL, White A, Seelaar H, Blitterswijk M van, Swieten JCV. Unravelling the clinical spectrum and the role of repeat length in C9ORF72 repeat expansions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 May 1; 92(5): 502–9.
9. Benatar M, Heiman-Patterson TD, Cooper-Knock J, Brickman D, Casaletto KB, Goutman SA, et al. Guidance for clinical management of pathogenic variant carriers at elevated genetic risk for ALS/FTD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025 Mar 1; 96(3): 209–18.
10. Ilieva H, Vullaganti M, Kwan J. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *The BMJ* 2023 Oct 27; 383: e075037.
11. McNeill A, Amador M del M, Bekker H, Clarke A, Crook A, Cummings C, et al. Predictive genetic testing for motor neuron disease: Time for a guideline? *Eur J Hum Genet* 2022 Jun; 30(6): 635–6.
12. Crook A, Jacobs C, Newton-John T, McEwen A. Toward genetic counseling practice standards for diagnostic testing in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2022 Oct 2; 23(7–8): 562–74.
13. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol* 2019; 266(8): 2075–86.
14. Wang J, Wang B, Zhou T. The advance on frontotemporal dementia (FTD)’s neuropathology and molecular genetics. *Mediators Inflamm* 2022 Oct 13; 2022: 5003902.
15. Benatar M, Stanislaw C, Reyes E, Hussain S, Cooley A, Fernandez MC, et al. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing. *Neurology* 2016 Jun 14; 86(24): 2295–302.
16. Dharmadasa T, Scaber J, Edmond E, Marsden R, Thompson A, Talbot K, et al. Genetic testing in motor neurone disease. *Pract Neurol* 2022 Apr; 22(2): 107–16.
17. Douglas AGL, Baralle D. Reduced penetrance of gene variants causing amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 2024 Mar 1; 61(3): 294–7.
18. Howard J, Chaouch A, Douglas AGL, MacLeod R, Roggenbuck J, McNeill A. Genetic testing for monogenic forms of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis in unaffected family members. *Eur J Hum Genet* 2025 Jan; 33(1): 7–13.
19. Goldman JS. Predictive genetic counseling for neurodegenerative diseases: Past, present, and future. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020 Jul; 10(7): a036525.
20. Pottier C, Zhou X, Perkerson RB, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, et al. Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal dementia and GRN mutations: A genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2018 Jun; 17(6): 548–58.
21. Crook A, Williams K, Adams L, Blair I, Rowe DB. Predictive genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Genetic counselling considerations. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2017 Nov; 18(7–8): 475–85.
22. Salmon K, Anoja N, Breiner A, Chum M, Dionne A, Dupré N, et al. Genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis in Canada – an assessment of current practices. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2022 Apr 3; 23(3–4): 305–12.
23. Steigerwald CG, Bertolini C, McElhiney M, Bergner AL, Harms MB, Harrington EA. Individuals’ experiences in genetic counseling and predictive testing for familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Genet Couns* 2025; 34(1): e1890.
24. Fahy N, Hayes OS, Greaves CV, Goldsmith SE, Brotherhood EV, Rohrer JD, et al. The experience of “at-risk” status for familial frontotemporal dementia (fFTD) and its impact on reproductive decision-making: A qualitative study. *J Genet Couns*. 2025 Feb; 34(1): e2000.