

Genetika Alzheimerovej choroby a demencie s Lewyho telieskami

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.¹, RNDr. Robert Petrovič, PhD.², RNDr. Katarína Kolejáková, PhD.²,
prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.¹

¹I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Genetika neurodegeneratívnych demencií je turbulentnou témou súčasnosti. Na jednej strane sa postupne zvyšuje množstvo génov zapojených do patogenézy neurodegeneratívnych procesov, na druhej strane vystupuje problém s interpretáciou dosiahnutých výsledkov. Alzheimerova choroba (AD) a demencia s Lewyho telieskami (DLB) predstavujú v súčasnosti dobre definované klinické jednotky. Alzheimerova choroba má jasne určené kauzálne gény (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*) a významný gén susceptibility (*APOE*). Popri nich sa postupne objavujú nové gény susceptibility, ktoré modifikujú klinický obraz, vek nástupu ochorenia a spolu s *APOE* vytvárajú komplikované genetické pozadie. Demencia s Lewyho telieskami je heterogénnejšou entitou ako Alzheimerova choroba z klinického aj genetického hľadiska. Génmi susceptibility DLB sú viaceré gény zdieľané s Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou (PD), frontotemporálnou demenciou (FTD) a inými neurodegeneráciami. V našom príspevku sa snažíme sumarizovať genetické pozadie AD a DLB, charakterizovať ich podobnosti a rozdiely a poukázať na komplexnosť neurodegeneratívneho ekosystému („*neurodegeneratému*“).

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba, apolipoprotein E, demencia s Lewyho telieskami.

The genetics of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies

The genetics of neurodegenerative dementias is a turbulent topic. On the one hand, the number of genes involved in the pathogenesis of neurodegenerative processes is gradually increasing, on the other hand, the problem of interpretation of the results is emerging. Alzheimer's disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) represent currently well-defined clinical entities. AD has clearly defined causal genes (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*) and a major susceptibility gene (*APOE*). In addition to these, new susceptibility genes are gradually emerging that modify the clinical picture, the age of onset and, together with *APOE*, create a complicated genetic background. Dementia with Lewy bodies (DLB) is a more heterogeneous entity than Alzheimer's disease, both clinically and genetically. DLB susceptibility genes are multiple genes shared with Alzheimer's disease, Parkinson disease, frontotemporal dementia (FTD) and other neurodegenerations. In our paper, we aim to summarize the genetic background of both AD and DLB, to characterize their similarities and differences, and to highlight the complexity of the neurodegenerative ecosystem („*neurodegeneratome*“).

Key words: Alzheimer's disease, apolipoprotein E, dementia with Lewy bodies.

Úvod

Alzheimerova choroba a demencia s Lewyho telieskami sú dve najčastejšie neu-

rodegeneratívne demencie. Alzheimerova choroba predstavuje približne 50–60 % všetkých demencií a demencia s Lewyho telieska-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):17-23

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.012>

Článok prijat redakci: 26. 8. 2024

Článok prijat k publikaci: 4. 2. 2025

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.

nilusuto@gmail.com

mi 15–20 % (Rongve et al., 2019). Relatívne široké rozpätie prevalencie DLB je dané heterogenitou klinického obrazu, nejednotnosťou epidemiologických štúdií, ako aj prekryvaním sa oboch entít. Podľa viacerých zdrojov 20 % pacientov primárne diagnostikovaných ako AD vyvinie v priebehu ochorenia príznaky parkinsonizmu a majú konkomitantnú Lewy body patológiu. Ešte výraznejšie prekrytie medzi oboma entitami existuje v prípade primárne diagnostikovaných DLB pacientov, pričom až 50 % z nich má konkomitantnú AD patológiu (Rongve et al., 2019; McKeith et al., 2017). Tieto skutočnosti poukazujú na možné spoločné genetické a etiologické faktory, ako aj patofyziologické mechanizmy oboch ochorení. V našom príspevku sa zameriame na genetické pozadie oboch entít a preberieme gény, ktoré sú špecifické pre jedno alebo druhé ochorenie, ale aj gény, ktorých mutácie alebo polymorfizmy sú spoločné pre viaceré neurodegeneratívne ochorenia.

Alzheimerova choroba

Didaktické rozdelenie Alzheimerovej choroby na základe veku nástupu ochorenia a genetiky

A. Alzheimerova choroba so skorým začiatkom (EOAD – early onset Alzheimer’s disease) (do 65. roku života)

Zahŕňa familiárnu autozomálne dominantnú Alzheimerovu chorobu a takisto sporadické prípady, ktoré sa vyskytujú do 65. roku života.

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba (FAD)

Amyloidový prekursorový proteín (APP), tau proteín, presenilín 1 (PS1) a presenilín 2 (PS2)

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba je spôsobená mutáciami tzv. veľkých génov (APP, PSEN1 a PSEN2). Tieto mutácie síce predstavujú len menej ako 1 % všetkých prípadov AD, avšak priniesli okno do patogenézy ochorenia. Slúžili ako nástroje na produkciu transgénnych zvierat, hlavne myší, ako animálnych modelov pre Alzheimerovu chorobu.

Amyloidový prekursorový proteín (APP) je transmembránový glykoproteín, ktorý je kódovaný génom na 21. chromozóme. APP

gén pozostáva z 18. exónov, pričom exón 16 a 17 zodpovedá úseku beta amyloidu, je najčastejšie postihnutý bodovými mutáciami, ktoré sú vo väčšine prípadov asociované s patologickým fenotypom. Vek nástupu príznakov varíruje v závislosti od typu mutácie, ale aj v rámci tej istej mutácie sú prítomné interindividuálne variability, pravdepodobne na podklade epistatickej interakcie s inými génmi a ich génovými produktami, napr. ApoE4 (Bu, 2009). Napríklad nositelia mutácie p.Val717Ile vyvíjajú prvé príznaky ochorenia vo veku okolo 35–40 rokov, ochorenie má rýchlu progresiu a v priebehu 5 rokov končí letálne alebo vedie do stavu akinetického mutizmu. Mutácie APP predstavujú približne 10 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby (Goate et Hardy, 2011).

Mutácie presenilínu 1 a presenilínu 2 majú podobnú fenotypovú prezentáciu ako v prípade APP, ochorenie však spravidla začína neskôr a priebeh je benígnejší. Presenilín 1 a 2 sú transmembránové glykoproteíny s enzymatickou aktivitou proteáz. Lokalizované sú v membráne endoplazmatického retikula a sú hlavnými jednotkami gama-sekretázového komplexu, ktorý štiepi APP za vzniku patologického amyloidu beta. Mutácie presenilínu sú spojené s nadprodukciou amyloidu beta (Herz, 2000). V géne pre presenilín 1 bolo doposiaľ identifikovaných vyše 180 bodových mutácií a defektný presenilín 1 je zodpovedný až za 69 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby (Schelenberg et Montine, 2012; Ali et al., 2023). Pri presenilíne 2 je známych viac ako 20 bodových mutácií a sú zodpovedné približne za 5 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby. Penetrancia APP, PSEN1 a PSEN2 mutácií je prakticky 100 %, to znamená že do 65. roku života každý nositeľ patologickej mutácie rozvinie patologický fenotyp. Približne u 15 % pacientov s FAD neboli zistené mutácie v žiadnom z vyššie uvedených troch génov. V týchto prípadoch prichádzajú do úvahy zriedkavejšie mutácie alebo polymorfizmy v génoch pre Alzheimerovu chorobu so skorým začiatkom, ktoré rozoberáme nižšie.

B. Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom (LOAD – late onset Alzheimer’s disease) (po 65. roku života)

Predstavuje viac ako 85 % všetkých prípadov Alzheimerovej choroby. Na jej rozvoji sa

podieľajú gény, ktoré zvyšujú susceptibilitu pre Alzheimerovu chorobu, hlavne ε4 alela apolipoproteínu E, tzv. ApoE4, a množstvo ďalších génov. Je potrebné uviesť, že delenie na AD so skorým začiatkom a AD s neskorým začiatkom má význam skôr z didaktických dôvodov, pretože vo svetle nových poznatkov by sa viac dalo hovoriť o určitom kontinuu.

Gény zvyšujúce susceptibilitu (vnímavosť) pre Alzheimerovu chorobu

Gény zvyšujúce susceptibilitu pre Alzheimerovu chorobu predstavujú veľkú skupinu génov, ktorých génové produkty sú zapojené do molekulárnych dráh Alzheimerovej choroby. Dodnes ich bolo opísaných okolo sto, avšak väčšiu klinickú relevanciu má približne dvadsať z nich. S cieľom bližšej charakteristiky sme vybrali len apolipoproteín E a TREM2, ostatné gény susceptibilitu uvádzame v tabuľke 1.

Apolipoproteín E (APOE)

Tím Alana Rosesa v roku 1993 preukázal, že u pacientov s Alzheimerovou chorobou s neskorým začiatkom je signifikantne výraznejšie zastúpená izoforma 4 apolipoproteínu E, neskôr skrátene označovaná ako ApoE4 (Strittmatter et al., 1993), ktorá je kódovaná alelou ε4 APOE génu, ktorý je lokalizovaný na 19. chromozóme. V populácii sa vyskytujú tri frekventované alely apolipoproteínu E – ε2 s výskytom 8 %, ε3 vyskytujúca sa v 77 % a ε4 s výskytom 15 %, ktoré kódujú príslušné izoformy apolipoproteínu E, označované ako ApoE2, ApoE3 a ApoE4. Syntetizované izoformy sa rozlišujú na základe prítomnosti cysteínu alebo arginínu na 112. a 158. pozícii v poradí polypeptidového reťazca (Strittmatter et al., 1993). ApoE4 dnes vnímame ako suverénne najvýznamnejší rizikový faktor pre rozvoj Alzheimerovej choroby s neskorým začiatkom. V ďalších dvadsiatich rokoch sa postupne hromadili dôkazy o funkcii ApoE a objasnenia patologickej úlohy ApoE4. Zistilo sa, že ApoE4 podporuje tvorbu a ukladanie amyloidu beta viacerými spôsobmi, pričom kľúčovú úlohu zohráva pravdepodobne nízka lipidizácia molekuly ApoE4 a slabá väzba na lipidy (Huang et al., 2016). ApoE4 znižuje klírens, podporuje agregáciu a ukladanie amyloidu beta. ApoE4 tiež prispieva k patogenéze AD mechanizmami

nezávislými od amyloidu beta, ktoré zahŕňajú synaptickú plasticitu, homeostázu cholesterolu, neurovaskulárne funkcie a neurozápal (Liu et al., 2013). Liečba AD cieleňá na ApoE by sa mala zamerať na obnovenie fyziologického stavu funkcie ApoE prostredníctvom zvýšenia expresie protektívnej izoformy ApoE2 a/alebo znížením expresie ApoE4 (Liu et al., 2013). Rovnako sa skúmané stratégie zameriavajú na zvýšenie lipidizácie molekuly ApoE4 a tým inhibíciou jej škodlivých účinkov (Noveir et al., 2022). Stále však neexistuje jednoznačný dôkaz o prepojení amyloidovej a tau proteínovej patológie v mozgu, ako ani presný mechanizmus, akým ApoE4 stimuluje rozvoj tau proteínovej patológie. Ďalšou prominujúcou otázkou stále ostáva, čo spôsobuje neurodegeneráciu u ApoE4 nenositelov, ktorých je minimálne 30% spomedzi LOAD. V kontexte novej éry v terapii Alzheimerovej choroby monoklonálnymi protilátkami proti beta amyloidu je potrebné uviesť, že pacienti s genotypom *APOE4/4* by mali byť vylúčení z tejto liečby vzhľadom na vysoké riziko fenoménu ARIA (*amyloid related imaging abnormality*). *APOE4/4* homozygoti majú spravidla skorší nástup ochorenia, rýchlejší priebeh a výraznejšiu cerebrálnu amyloidnú angiopatiu (CAA) v porovnaní s heterozygotmi alebo nenositelmi $\epsilon 4$ alely (Abushakra et al., 2020). Od roku 2005 prebieha intenzívne hľadanie ďalších kauzálnych génov pre Alzheimerovu chorobu s neskorým začiatkom, ale aj iné demencie so skorým začiatkom. Postupne boli zistené ďalšie gény.

TREM2

TREM2 (*triggering receptors expressed on myeloid cells – TREMs receptors*) predstavujú receptorovú rodinu modulujúcu nešpecifickú imunitu. Sú exprimované na mnohých bunkách imunitného systému vrátane neutrofilov, monocytov, mikroglie a osteoklastov. Napomáhajú odstraňovaniu bunkového debrisu a opotrebovaných proteínov bez aktivácie excesívneho zápalu. Zriedkavé mutácie v *TREM2* géne sú asociované s rizikom Alzheimerovej choroby, ale aj s rizikom FTD/ALS komplexu (Winfree et al., 2023). Hoci mutácie *TREM2* ani zďaleka nedosahujú význam ApoE, ukázali však doteraz neznáme prepojenie Alzheimerovej choroby s mikrogliou a zápalom a tým aj novú cestu výskumu.

Deceleračné alebo protektívne gény pre Alzheimerovu chorobu a ďalšie demencie CD33

Zaujímavým objavom je zapojenie polymorfizmu v géne *CD33*, SNP rs3865444, do patogenézy Alzheimerovej choroby. *CD33*, tiež známy ako imunoglobulín viažuci kyselinu sialovú lektín-3 (SIGLEC-3), transmembránový receptor, ktorý hrá dôležitú úlohu v patogeneze AD inhibíciou absorpcie amyloidu beta mikrogliau. Prvotné štúdie preukázali, že rs3865444 polymorfizmus mierne zvyšuje riziko AD (Hollingworth et al., 2011; Naj et al., 2011), ďalšie štúdie a metaanalýzy však zdokumentovali, že znižuje riziko AD, OR (odds ratio) 0,80 a predlžuje vek začiatku ochorenia (Ebbert et al., 2014; Lambert et al., 2013). Tento efekt je však prítomný len u ApoE4 nositeľov. V multicentrickej slovenskej štúdii, v ktorej sme vyšetrili vzorky 206 LOAD pacientov a 487 kontrol, sme potvrdili deceleračný efekt *CD33* rs3865444 polymorfizmu na rozvoj AD u ApoE4 nositeľov (Javor et al., 2020).

PLCG2

Špecifický variant *PLCG2* génu rs72824905-G, kódujúci fosfolipázu $\text{C}\gamma 2$, je podľa rozsiahlej multicentrickej štúdie (Van der Lee et al., 2019) asociovaný so znížením rizika pre AD (OR = 0,57) aj DLB (OR = 0,54) a FTD (OR = 0,61). Fosfolipáza $\text{C}\gamma 2$ je zapojená do signálnych dráh imunitných procesov a je vysoko exprimovaná v mikroglia. Van der Lee a kolektív na vzorke 53 627 pacientov s neurodegeneráciami, 3 516 dlhovekých ľudí bez kognitívneho deficitu a 149 290 kontrol preukázali, že uvedený variant okrem zníženia rizika pre demencie je spojený so signifikantným predĺžením života. Efekt sa pripisuje hlavne down-regulácii prozápalových génov mikroglie a imunitných buniek.

Každoročne sú publikované ďalšie gény susceptibility pre Alzheimerovu chorobu na základe multicentrických projektov WES (*whole exome sequencing*), WGS (*whole genome sequencing*), resp. GWAS (*genome wide association studies*). V súčasnosti je ich známych viac ako 100. V ďalšom slede sme vybrali 23 génov na základe ich dôkazu zapojenia sa do patogenézy Alzheimerovej choroby a relatívneho rizika. Prehľad týchto génov uvádzame

v tabuľke 1 a pre lepšiu ilustráciu ich významu aj na grafe 1. Pri týchto „nových“ génoch susceptibility sa miera ich rizikovosti ešte len formuje na základe *real world data* a ich polymorfizmy ešte nemajú stanovené presné OR (*odds ratio*) ani relatívne riziko. Rovnako nie je presne známa ich frekvencia u pacientov s AD ani v bežnej populácii.

Funkcia génov zapojených do patogenézy Alzheimerovej choroby

Gény zapojené do patogenézy Alzheimerovej choroby môžeme rozdeliť do siedmych hlavných kategórií na základe funkcie proteínov, ktoré tieto gény kódujú:

- 1APP metabolizmus (APP, PSEN1, PSEN2, APOE, SORL1, CASS4, INPP5D, MME),
- tau metabolizmus (FERMT2, CASS4),
- cholesterol a lipidový metabolizmus (APOE, SORL1, ABCA7, CLU),
- imunita, komplementový systém, inflamácia (TREM2, ABCA7, CLU, CR1, CD33, EPHA1, MEF2C, INPP5D, MS4A6A, MS4A4E, HLA-DRB5 a DRB1),
- endocytóza (SORL1, PICALM, BIN1, CD2AP, LRRK),
- cytoskelet a vývoj axónov, axonálny transport (EPHA1, NME8, MEF2C, BIN1, DCTN1, CELF1),
- epigenetika (ZCWPW1).

Epistatická interakcia genetických variantov pri Alzheimerovej chorobe

Epistáza je fenomén v genetike, pri ktorom je účinok génovej mutácie závislý od prítomnosti alebo neprítomnosti mutácií v jednom alebo viacerých iných génoch, označovaných ako modifikačné gény. Inými slovami, účinok mutácie je závislý od genetického pozadia, v ktorom sa vyskytne. Ako príklad možno uviesť už spomínaný rs3865444 polymorfizmus génu *CD33*, ktorého mierny deceleračný efekt na rozvoj AD sa uplatňuje, len ak je jediniec nositeľom ApoE4. Rovnako však efekt dvoch mutácií u jedného jedinca môže byť akceleračný, napr. výskyt ApoE4 a *TREM2* mutácie, ktorý skraca vek nástupu AD. Súbežné mutácie u jedného jedinca môžu mať preto nielen sumačný, ale až znásobujúci efekt na rozvoj patologického fenotypu. Koncept epistázy vznikol v genetike už v roku 1907, ale jeho význam vo svetle nových poznatkov neustále narastá.

Tab. 1. Prehľad genetického pozadia Alzheimerovej choroby v kontexte súčasných informácií. Farebne je uvedená funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov (adaptované podľa Guerreiro et al., 2013; Karch et Goate, 2015)

Oficiálny symbol génu	Názov génu	Lokalizácia génu	Funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov
Gény asociované s FAD/kausálne mutácie			
APP	amyloid β (A4) precursor protein	21q21.3	hlavný účastník amyloidnej kaskády
PSEN1	presenilin 1	14q24.3	APP metabolizmus všeobecne, (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie NOTCH receptora a iných transmembránových proteínov
PSEN2	presenilin 2	1q31-q42	APP metabolizmus všeobecne, (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie NOTCH receptora a iných transmembránových proteínov
Rizikové gény			
APOE	apolipoprotein E	19q13.2	cholesterol a lipidový metabolizmus, metabolizmus APP
TREM2	triggering receptor expressed on myeloid cells 2	6p21.1	imunita; chronická inflamácia
ABCA7	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 7	19p13.3	cholesterol a lipidový metabolizmus; imunita a komplementový systém/inflamácia
SORL1	sortilin-related receptor, L(DLR class) A repeats containing	11q23.2-q24.2	endocytóza, triedenie a trafficking molekúl na export, trafficking a metabolizmus APP, transport lipidov
Rizikové lokusy			
CLU	clusterin	8p21-p12	imunita a komplementový systém/inflamácia; cholesterol a lipidový metabolizmus
PICALM	phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein	11q14	klatrinom-mediovaná endocytóza
CR1	complement component (3b/4b) receptor 1 (Knops blood group)	1q32	imunita a komplementový systém/inflamácia
BIN1	bridging integrator 1	2q14	endocytóza synaptických vezikúl
MS4A6A	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 6A	11q12.1	imunita a komplementový systém/inflamácia
MS4A4E	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 4E	11q12.2	imunita a komplementový systém/inflamácia
CD33	CD33 molecule	19q13.3	imunita a komplementový systém/inflamácia
EPHA1	EPH receptor A1	7q34	imunita a komplementový systém/inflamácia; bunková adhézia, migrácia a tvorba axónov
CD2AP	CD2-associated protein	6p12	receptorová endocytóza a cytokinéza
HLA-DRB5 and DRB1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 5 and DR beta 1	6p21.3	imunita a inflamácia
PTK2B	protein tyrosine kinase 2 beta	8p21.1	hipokampálna synaptická funkcia; bunková migrácia
SLC24A4	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 4	14q32.12	kardiovaskulárny systém, integrita iónovej rovnováhy
ZCWPW1	zinc finger, CW type with PWWP domain 1	7q22.1	epigenetická regulácia
CELF1	CUGBP, elav-like family member 1	11p11	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
FERMT2	fermitin family member 2	14q22.1	angiogenéza, tau patológia
CASS4	Cas scaffolding protein family member 4	20q13.31	APP patológia, tau patológia; fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
INPP5D	inositol polyphosphate-5-phosphatase, 145kDa	2q37.1	imunita a komplementový systém/inflamácia; APP metabolizmus
MEF2C	myocyte enhancer factor 2C	5q14.3	imunita a komplementový systém/inflamácia; hipokampálna synaptická funkcia
NME8	NME/NM23 family member 8	7p14.1	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
DCTN1	dynactin subunit 1	2p13	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2	12q12	transport vezikúl, autofágia, lyzozomálna funkcia
MME	nepriľysin syn. membrane metallo-endopeptidase (MME)	3q25.2	APP metabolizmus, štiepenie APP
VPS13C	vacuolar protein sorting 13 homolog C	15q21	autofágia, mitofágia, mitochondriálna funkcia

Legenda farieb korešponduje s grafom 1.

Epigenetika Alzheimerovej choroby

Na rozvoji patologického fenotypu má vplyv okrem génovej epistázy aj epigenetika. V literatúre je množstvo prípadov monozygotných, dizygotných dvojčiat a súrodeneckých párov, z ktorých obaja súrodenci mali ApoE4 izoformu, pričom u jedného z nich sa rozvinula Alzheimerova choroba a u druhého nie, prípadne rozdiel vo veku nástupu ochorenia bol až do

20 rokov. To znamená, že existujú ďalšie faktory, ktoré ovplyvňujú fenotypovú prezentáciu ochorenia. Týmito faktormi sú epigenetické a environmentálne faktory. Pojmom epigenetika sa rozumie súbor zmien génovej expresie, ku ktorým dochádza v priebehu ontogenézy. Majú za následok dlhodobé zmeny v syntéze proteínov, zmeny regulácie bunkového cyklu, ktoré môžu viesť k rozdielnym fenotypom.

Ide spravidla o kovalentné modifikácie DNA a histónov, na základe ktorých sa mení expresia génov. K epigenetickým faktorom sa radí metylácia DNA, acetylácia histónov a účinok transkripčných faktorov. Všetky tieto procesy vedú k rozdielnemu vzorcu „zapínania a vypínania“ našich génov. Jedným z génov, ktorého génový produkt sa podieľa na epigenetických reguláciách, je ZCWPW1.

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
Gény asociované s DLB/kausálne mutácie			
DLB nemá evidentné kausálne mutácie			
Rizikové lokusy			
<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 expzie
<i>PARK2</i>	parkin	6q25-27	ubikvitín proteazómový systém komponent E3 ubiquitín ligázového komplexu, zodpovedného za ubiquitín-proteazóm-mediovanú degradáciu α -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 morfogenézy 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 morfogenézy 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 siedmych 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 expzie (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.

Praktické odporúčania genetického testovania vo vzťahu k antiamyloidnej terapii

Monoklonálne protilátky proti beta amyloidu (lecanemab a donanemab) otvárajú novú éru v terapii Alzheimerovej choroby. Napriek množstvu kontroverzií, s ktorými sú spojené, predstavujú zásadný míľnik, ktorý má celospoločenský presah. Genetické testovanie APOE genotypu bude mandatórnou podmienkou indikovania liečby. V prípade lecanemabu je liek indikovaný u ApoE4 nenasiteľov a ApoE4 heterozygotov. ApoE4 homozgoti by mali byť z liečby vylúčení pre vysoké riziko ARIA fenoménu. V prípade donanemabu sa uvažuje o vylúčení akýchkoľvek nositeľov

ε4 alely, takže je možné, že bude indikovaný len pre relatívne úzku kohortu pacientov. Každopádne genetické testovanie APOE genotypu bude musieť byť dostupné v každom centre, ktoré bude indikovať liečbu.

Záver

Alzheimerova choroba a demencia s Lewyho telieskami sú dve najfrekvencovanejšie neurodegeneratívne demencie. Sú to prekrývajúce sa množiny, pričom platí, že čím viac patológií v mozgu konkomitantne prebieha, tým je klinický priebeh rýchlejší. Každá z týchto demencií má svoje špecifické genetické pozadie, pričom niektoré gény sú vysoko špecifické pre dané ochorenie, iné sú zdieľa-

né medzi oboma entitami. Je predpoklad, že v budúcnosti sa na základe vedomostí z GWAS a MPS (*massive parallel sequencing*) rozšíri repertoár génov zapojených do patogenézy oboch neurodegeneratívnych demencií. Význam genetiky nespočíva len v identifikácii príčiny ochorenia, ale stáva sa podkladom na triedenie pacientov na špecifickú terapiu. Napríklad lecanemab aj donanemab (monoklonálne protilátky na liečbu AD), ako už bolo spomenuté, sa ukazujú ako nevhodné pre ApoE4/4 homozgotov. Víziou budúcnosti je personalizovaná medicína, ktorá bude pri výbere terapie zohľadňovať genotyp, fenotyp a množstvo ďalších faktorov s cieľom dosiahnuť optimálny efekt.

LITERATÚRA

- Abushakra S, Porsteinsson AP, Sabbagh M, et al. APOE ε4/ε4 homozgoty with early Alzheimer's disease show accelerated hippocampal atrophy and cortical thinning that correlates with cognitive decline. *Alzheimers Dement* (N Y). 2020;6(1):e12117. Published 2020 Dec 4. doi:10.1002/trc2.12117.
- Ali M, Archer DB, Gorijala P, et al. Large multi-ethnic genetic analyses of amyloid imaging identify new genes for Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):68. Published 2023 Apr 26. doi:10.1186/s40478-023-01563-4.
- Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022;54(4):412-436. doi:10.1038/s41588-022-01024-z.
- Bentivenga GM, Baiardi S, Mastrangelo S, et al. Clinical, neuropathological, and molecular characteristics of rapidly progressive dementia with Lewy bodies: a distinct clinicopathological entity? *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024; in press.
- Bradshaw EM, Chibnik LB, Keenan BT, et al. CD33 Alzheimer's disease locus: Altered monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci*. 2013; 343:1-19.
- Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(5):333-44.
- Desikan RS, Fan CC, Wang Y, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002258. doi:10.1371/journal.pmed.1002258.
- Durmanova V, Javor J, Parnicka Z, et al. TREM2 coding variants in Slovak Alzheimer's disease patients. *J Integr Neurosci*. 2022;21(4):105. doi:10.31083/jjin2104105.
- Ebbert MT, Ridge PG, Wilson AR, et al. Population-based analysis of Alzheimer's disease risk alleles implicates genetic interactions. *Biol Psychiatry*. 2014;75(9):732-737. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.008.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-706. doi:10.1038/349704a0.
- Goate A, Hardy J. Twenty years of Alzheimer's disease-causing mutations. *J Neurochem*. 2012;120 Suppl 1:3-8. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07575.x.
- Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors [published correction appears in *Genet Med*. 2011 Aug;13(8):749]. *Genet Med*. 2011;13(6):597-605.
- Guerreiro R, Brás J, Hardy J. SnapShot: genetics of Alzheimer's disease. *Cell*. 2013;155(4):968-968.e1. doi:10.1016/j.cell.2013.10.037.
- Herz J, Beffert U. Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(1):51-8.
- Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43(5):429-435. doi:10.1038/ng.803.
- Holstege H, Hulsman M, Charbonnier C, et al. Exome sequencing identifies rare damaging variants in ATP8B4 and ABCA1 as risk factors for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2022;54(12):1786-1794. doi:10.1038/s41588-022-01208-7.
- Huang YA, Zhou B, Wernig M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and Aβ Secretion. *Cell*. 2017;168(3):427-441.e21. doi:10.1016/j.cell.2016.12.044.
- Inguanzo A, Poulikis K, Mohanty R, et al. MRI data-driven clustering reveals different subtypes of Dementia with Lewy bodies. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023;9(1):5. Published 2023 Jan 20. doi:10.1038/s41531-023-00448-6.
- Javor J, Ďurmanová V, Párnická Z, et al. Association of CD33 rs3865444:C>A polymorphism with a reduced risk of late-onset Alzheimer's disease in Slovaks is limited to subjects carrying the APOE ε4 allele. *Int J Immunogenet*. 2020;47(5):397-405. doi:10.1111/iji.12489.
- Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015;77(1):43-51. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.006.
- Keogh MJ, Kurzawa-Akanbi M, Griffin H, et al. Exome sequencing in dementia with Lewy bodies. *Transl Psychiatry*. 2016;6(2):e728. Published 2016 Feb 2. doi:10.1038/tp.2015.220.
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013;45(12):1452-1458. doi:10.1038/ng.2802.
- Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
- Naj AC, Schellenberg GD; Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: An overview. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(1):5-26. doi:10.1002/ajmg.b.32499.
- Noveir SD, Kerman BE, Xian H, et al. Effect of the ABCA1 agonist CS-6253 on amyloid-β and lipoprotein metabolism in cynomolgus monkeys. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):87. doi:10.1186/s13195-022-01028-1.
- Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):5. Published 2019 Jan 21. doi:10.1186/s13024-019-0306-8.
- Reiman EM. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozgoty from a 5,000-person neuropathological study. *Nature Communications*. 2020;11:667. https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8.
- Reitz C, Jun G, Naj A, et al. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E ε4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *JAMA*. 2013;309(14):1483-1492. doi:10.1001/jama.2013.2973.
- Rongve A, Witoelar A, Ruiz A, et al. GBA and APOE ε4 associate with sporadic dementia with Lewy bodies in European genome wide association study *Sci Rep*. 2019;9(1):7013. doi:10.1038/s41598-019-43458-2.
- Sanders J, Schenk V, van Veen P. A family with Pick disease. *Veerhandelingen de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen*, 1939.
- Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):305-323. doi:10.1007/s00401-012-0996-2.
- Silvaieh S, König T, Wurm R, et al. Comprehensive genetic screening of early-onset dementia patients in an Austrian cohort-suggesting new disease-contributing genes. *Hum Genomics*. 2023;17(1):55. Published 2023 Jun 17. doi:10.1186/s40246-023-00499-z.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1977-81.
- van der Lee SJ, Conway OJ, Jansen I, et al. A nonsynonymous mutation in PLCG2 reduces the risk of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, and increases the likelihood of longevity. *Acta Neuropathol*. 2019;138(2):237-250. doi:10.1007/s00401-019-02026-8.
- Winfree RL, Seto M, Dumitrescu L, et al. TREM2 gene expression associations with Alzheimer's disease neuropathology are region-specific: implications for cortical versus subcortical microglia. *Acta Neuropathol*. 2023;145(6):733-747. doi:10.1007/s00401-023-02564-2.