

mutáciami tzv. veľkých génov (*APP*, *PSEN1* a *PSEN2*). Tieto mutácie síce predstavujú len menej ako 5 % 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 prekurzorový proteín (APP) je transmembránový glykoproteín, ktorý je kódovaný génom na 21. chromozóme. Alternatívnym zostrihom vznikajú tri izoformy s dĺžkou 770, 751 a 695 aminokyselín, pričom posledná z menovaných izoformiem je najviac zastúpená v neurónoch. *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 (Obr. 1). Vek nástupu príznakov varíruje v závislosti od typu mutácie, ale aj v rámci tej istej mutácie sú prítomné inter-individuálne variability, pravdepodobne na podklade epistatickej interakcie s inými génmi, 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 16 bodových mutácií a sú zodpovedné približne za 5 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choro-

by. 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 v génoch pre Alzheimerovu chorobu so skorým začiatkom, ktoré preberáme nižšie.

Na Slovensku sme za dvadsaťročné obdobie testovania doposiaľ identifikovali dve rodiny s familiárnou Alzheimerovou chorobou spojenou s mutáciami týchto génov. Prvá rodina je zo Záhoria s familiárnym výskytom Alzheimerovej choroby v minimálne piatich generáciách s vekom začiatku medzi 35. a 50. rokom života. Sekvenčnou analýzou sme u postihnutých identifikovali mutáciu v *APP* géne s následnou zámennou p. Val717Phe. Druhá rodina je z východného Slovenska, kde sme vyšetrili pacienta, u ktorého ochorenie začalo v 37. roku života a zomrel ako 44-ročný. V rodokmeni sme identifikovali segregáciu patogénnej alely v 4 generáciách. U pacienta sme zistili mutáciu v géne pre *PSEN1* s následnou zámennou p. Thr116Asn. Histopatologickým rozborom post mortem sme identifikovali typický vzorec distribúcie tau proteínovej (6/6 štádium podľa Braaka) aj beta amyloidnej patológie (5/6 štádium podľa Thala) v mozgu pacienta (Štovský et al., 2018).

Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom (po 65. roku života) predstavuje viac ako 85 % všetkých prípadov Alzheimerovej choroby. Na jej rozvoji sa podieľajú gény, ktoré zvyšujú susceptibilitu na Alzheimerovu chorobu, hlavne $\epsilon 4$ alela apolipoproteínu E, tzv. ApoE4, a množstvo ďalších génov. Je potrebné uviesť, že delenie na AD so skorým začiatkom a AD s neskorým začiatkom sa používa do veľkej miery z didaktických dôvodov, vo svetle nových poznatkov by sa dalo skôr hovoriť o určitom kontinuu.

Gény zvyšujúce susceptibilitu (vnímavosť) na Alzheimerovu chorobu

Gény zvyšujúce susceptibilitu na 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 identifikácie sme vybrali päť najdôležitejších génov na základe robustnosti dôkazu ich zapojenia do patogenézy AD, celkového významu a frekvencie ich výskytu v rôznych monocentrických aj multicentrických genetických štúdiách (Bellenguez et al., 2022). Zo všetkých týchto génov má najvýznamnejšie postavenie gén pre apolipoproteín E.

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 $\epsilon 4$ *APOE* génu, ktorý je lokalizovaný na 19. chromozóme. V populácii sa vyskytujú tri frekventované alely apolipoproteínu E – $\epsilon 2$ s výskytom 8 %, $\epsilon 3$ vyskytujúca sa v 77 % a $\epsilon 4$ 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 (Obr. 2), (Strittmatter et al., 1993). ApoE4 dnes vnímame ako suverénne najvýznamnejší rizikový faktor (nielen genetický) pre rozvoj Alzheimerovej choroby s neskorým začiatkom, ktorá býva často označovaná aj ako sporadická. Pojem sporadická sa vo svetle dnešných poznatkov javí ako obsolentný a prekonaný. Mal by byť nahradený pojmom *Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom*, v anglickej literatúre *late onset Alzheimer's disease (LOAD)*. V ďalších dvadsiatich rokoch sa postupne hromadili dôkazy o funkcii ApoE a objasňovala sa patologická úloha 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