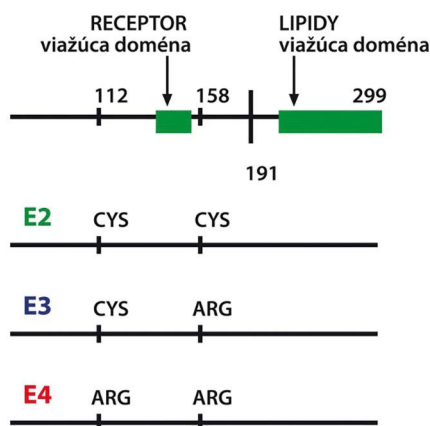


a neurozápal (Liu et al., 2013). Liečba AD zameraná na ApoE by sa mala orientovať na obnovenie fyziologického stavu funkcie ApoE prostredníctvom zvýšenia expresie protektívnej izoformy ApoE2 a/alebo znížením expresie ApoE4 (Liu et al., 2013). Rovnako sú skúmané stratégie zamerané na zvýšenie lipidizácie molekuly ApoE4 a tým inhibíciu 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 naďalej ostáva, čo spôsobuje neurodegeneráciu u ApoE4 nositeľov, ktorých je minimálne 30 % spomedzi LOAD. Od roku 2005 prebieha intenzívne hľadanie ďalších kauzálnych génov pre Alzheimerovu chorobu s neskorým začiatkom, ale aj iné demencie so skorým začiatkom. Postupne boli objavované ďalšie gény.

**Obr. 2.** Tri izoformy apolipoproteínu E líšia sa v prítomnosti cysteínu alebo arginínu na 112. a 158. pozícii



### Ďalšie významné gény susceptability na Alzheimerovu chorobu

V ďalšom texte opisujeme tri gény susceptability na Alzheimerovu chorobu. V literatúre sa uvádzajú ako gény susceptability na AD so skorým aj neskorým začiatkom. Individuálna vnímavosť a potenciálna interakcia s inými génmi, hlavne s *APOE*, bude pravdepodobne hrať zásadnú úlohu pri vytváraní individuálneho rizika. Gény *TREM2*, *ABCA7* a *SORL1* majú ako „nové“ gény susceptability najrobustnejšiu podporu významu prostredníctvom celogenómových asoci-

ačných štúdií (GWAS) a metaanalýz (okrem ApoE) (Holstege et al., 2022). Samozrejme je potrebné povedať, že pri porovnaní s významom ApoE predstavujú len menej ako 5 % prípadov LOAD, ich význam však narástá v kategórii EOAD či už s familiárnym, alebo sporadickým výskytom.

### 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 detritu a opotrebovaných proteínov bez aktívacie excesívneho zápalu. Zriedkavé mutácie v *TREM2* géne sú asociované s rizikom Alzheimerovej choroby, ale aj s rizikom FTD/ALS komplexu (Winfree et al., 2023). V našej kohorte 100 pacientov sme identifikovali zatiaľ troch s mutáciou *TREM2* p. R62H, všetci traja boli zároveň nositeľmi ApoE4/3, takže posúdiť mieru patologického efektu je zložité (Ďurmanová et al., 2022). Hoci mutácie *TREM2* ani zďaleka nedosahujú význam ApoE, ukázali však dovtedy neznáme prepojenie Alzheimerovej choroby s mikrogliou a zápalom a tým aj novú cestu výskumu.

### ABCA7

V roku 2011 dve celogenómové asocičné štúdie identifikovali gén *ABCA7* (*ATP binding cassette subfamily A member 7*) ako nový lokus náchylnosti na Alzheimerovu chorobu s neskorým začiatkom (Reitz et al., 2013). Zistenie potvrdili aj ďalšie metaanalýzy (Lambert et al., 2013). V súčasnosti vieme, že *ABCA7* kóduje proteín, ktorý patrí do rodiny ABC transportérov. Podieľa sa na metabolizme fosfolipidov a cholesterolu a pravdepodobne zasahuje do *traffickingu* amyloidu beta. *ABCA7* knock-outované myši akumulovali Aβ40 a Aβ42 omnoho rýchlejšie ako kontroly. *ABCA7* proteín sa tiež podieľa na mikroglialnej fagocytóze a imunitných procesoch (Schelenberg et Montine, 2012). Na I. neurologickej klinike v Bratislave *ABCA7* mutácie testujeme v rámci panelu génov, ktorý uvádzame nižšie. V našej kohorte sme zatiaľ mutáciu *ABCA7* neodhalili.

V rakúskej kohorte šesťdesiatich pacientov s demenciou so skorým začiatkom identifikovali jedného pacienta s patogénnym variantom v géne *ABCA7* s vekom začiatku v 47. roku života, ktorý však mal zároveň duplikáciu génu pre APP, takže posúdiť mieru patologického efektu je rovnako ťažké (Silvaieh et al., 2023).

### SORL1

*SORL1* (*sortilin related receptor 1*) patrí medzi kandidátne gény pre EOAD a čiastočne LOAD od roku 2004. Jeho génový produkt je transmembránový receptor, ktorý participuje na transporte vezikúl z bunkovej membrány do Golgiho aparátu a zároveň sa podieľa na *traffickingu* beta amyloidu. Mutácie *SORL1* sú zriedkavou príčinou Alzheimerovej choroby so skorým začiatkom (Schelenberg et Montine 2012). Rovnako aj *SORL1* mutácie testujeme v rámci spomínaného panelu génov. V rakúskej kohorte šesťdesiatich pacientov s demenciou so skorým začiatkom identifikovali dvoch pacientov so *SORL1* mutáciou. Jeden z pacientov mal fenotyp logopenickej AD s vekom začiatku v 58. roku života a druhý fenotyp kortikobazálnej degenerácie (CBD) s vekom začiatku v 51. roku života (Silvaieh et al., 2023). V našej kohorte sme zatiaľ mutáciu *SORL1* neodhalili.

### Deceleračný alebo protektívny gén pre Alzheimerovu chorobu

#### CD33

Zaujímavým objavom je zapojenie polymorfizmu v géne *CD33*, SNP rs3865444, do patogenezy Alzheimerovej choroby. *CD33*, tiež známy ako imunoglobulín viažuci kyselinu sialovú lektín-3 (Siglec-3), je transmembránový receptor, ktorý hrá dôležitú úlohu v patogeneze AD inhibíciou absorpcie amyloidu beta mikrogliou. Prvotné štúdie preukázali, že rs3865444 polymorfizmus mierne zvyšuje riziko AD (Hollingworth et al., 2011; Naj et al., 2011), ďalšie štúdie a metaanalýzy však preukázali, že znižuje riziko AD, OR 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 štúdií, v ktorej sme vyšetrili vzorky 206 LOAD pa-