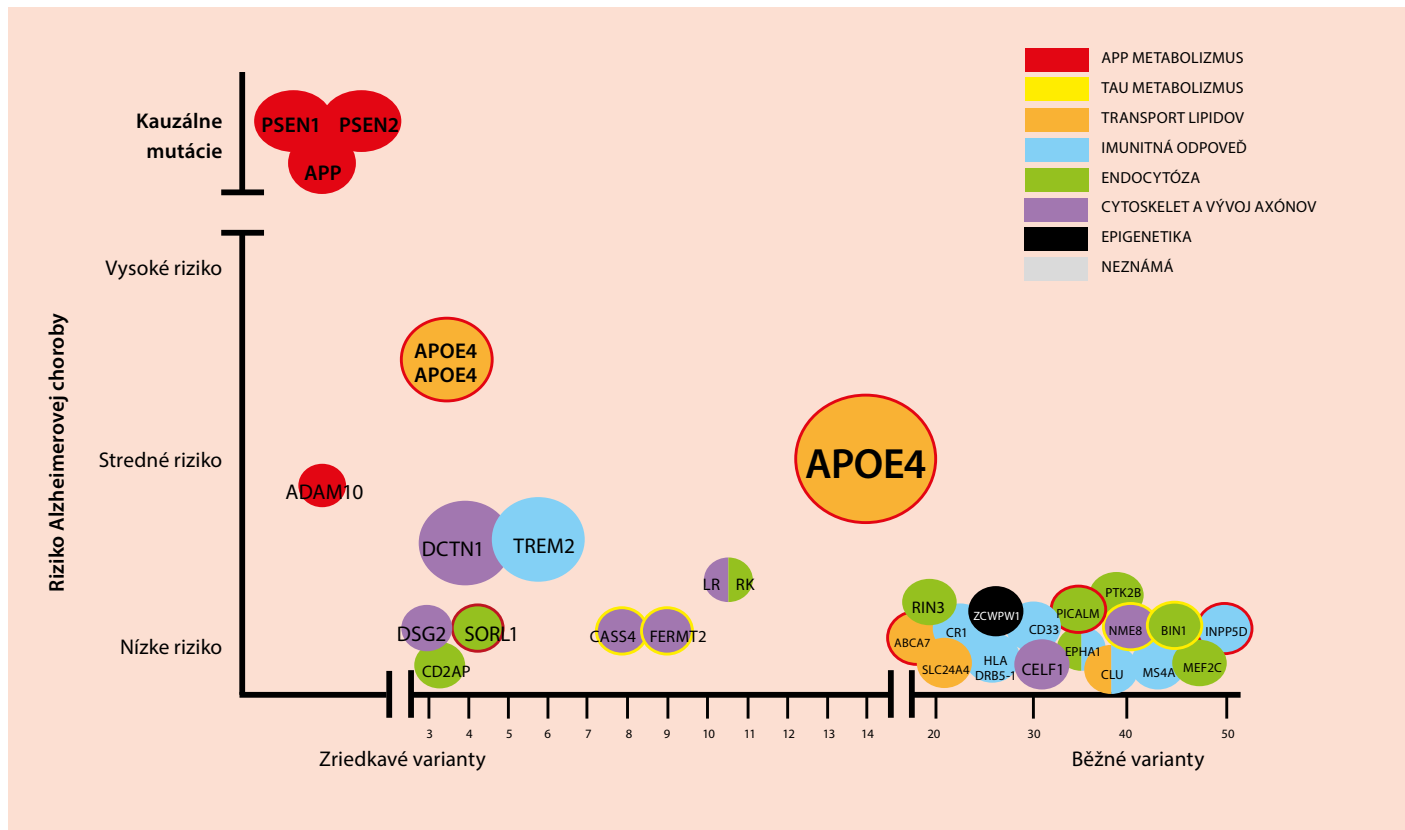


Graf 1. Schematické znázornenie frekvencie jednotlivých variantov v populácii a im prislúchajúce riziko Alzheimerovej choroby (adaptované podľa Guerreiro et al., 2013; Karch et Goate, 2015)



ešte nemajú stanovené presné OR 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:

- APP 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 and 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 vyskytuje. Ako príklad možno uviesť už spomínaný rs3865444 polymorfizmus génu *CD33*, ktorého mierny deceleračný efekt na rozvoj AD sa uplatňuje, len ak je jedinec nositeľom ApoE4. Rovnako však efekt dvoch mutácií u jedného jedinca môže byť akceleračný, napríklad výskyt ApoE4 a *TREM2* mutácie, ktorý skracuje vek nástupu AD. Súbežné mutácie u jedného jedinca môžu mať preto nielen sumačný, ale až znásobujúci sa efekt na rozvoj patologického fenotypu. Koncept epistázy vznikol v genetike už v roku 1907, ale jeho význam vo svetle nových poznatkov neustále narastá.

Epigenetika Alzheimerovej choroby

Na rozvoj patologického fenotypu má vplyv okrem génovej epistázy aj epigeneti-

ka. 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*.