

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