

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 nositeľov, 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 nositeľmi  $\epsilon 4$  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 siedmich 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.