

Tab. 1. Prehľad genetického pozadia Alzheimerovej choroby v kontexte súčasných informácií. Farebne je uvedená funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov (adaptované podľa Guerreiro et al., 2013; Karch et Goate, 2015)

Oficiálny symbol génu	Názov génu	Lokalizácia génu	Funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov
Gény asociované s FAD/kausálne mutácie			
APP	amyloid β (A4) precursor protein	21q21.3	hlavný účastník amyloidnej kaskády
PSEN1	presenilin 1	14q24.3	APP metabolizmus všeobecne, (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie NOTCH receptora a iných transmembránových proteínov
PSEN2	presenilin 2	1q31-q42	APP metabolizmus všeobecne, (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie NOTCH receptora a iných transmembránových proteínov
Rizikové gény			
APOE	apolipoprotein E	19q13.2	cholesterol a lipidový metabolizmus, metabolizmus APP
TREM2	triggering receptor expressed on myeloid cells 2	6p21.1	imunita; chronická inflamácia
ABCA7	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 7	19p13.3	cholesterol a lipidový metabolizmus; imunita a komplementový systém/inflamácia
SORL1	sortilin-related receptor, L(DLR class) A repeats containing	11q23.2-q24.2	endocytóza, triedenie a trafficking molekúl na export, trafficking a metabolizmus APP, transport lipidov
Rizikové lokusy			
CLU	clusterin	8p21-p12	imunita a komplementový systém/inflamácia; cholesterol a lipidový metabolizmus
PICALM	phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein	11q14	klatrinom-mediovaná endocytóza
CR1	complement component (3b/4b) receptor 1 (Knops blood group)	1q32	imunita a komplementový systém/inflamácia
BIN1	bridging integrator 1	2q14	endocytóza synaptických vezikúl
MS4A6A	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 6A	11q12.1	imunita a komplementový systém/inflamácia
MS4A4E	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 4E	11q12.2	imunita a komplementový systém/inflamácia
CD33	CD33 molecule	19q13.3	imunita a komplementový systém/inflamácia
EPHA1	EPH receptor A1	7q34	imunita a komplementový systém/inflamácia; bunková adhézia, migrácia a tvorba axónov
CD2AP	CD2-associated protein	6p12	receptorová endocytóza a cytokinéza
HLA-DRB5 and DRB1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 5 and DR beta 1	6p21.3	imunita a inflamácia
PTK2B	protein tyrosine kinase 2 beta	8p21.1	hipokampálna synaptická funkcia; bunková migrácia
SLC24A4	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 4	14q32.12	kardiovaskulárny systém, integrita iónovej rovnováhy
ZCWPW1	zinc finger, CW type with PWWP domain 1	7q22.1	epigenetická regulácia
CELF1	CUGBP, elav-like family member 1	11p11	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
FERMT2	fermitin family member 2	14q22.1	angiogenéza, tau patológia
CASS4	Cas scaffolding protein family member 4	20q13.31	APP patológia, tau patológia; fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
INPP5D	inositol polyphosphate-5-phosphatase, 145kDa	2q37.1	imunita a komplementový systém/inflamácia; APP metabolizmus
MEF2C	myocyte enhancer factor 2C	5q14.3	imunita a komplementový systém/inflamácia; hipokampálna synaptická funkcia
NME8	NME/NM23 family member 8	7p14.1	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
DCTN1	dynactin subunit 1	2p13	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2	12q12	transport vezikúl, autofágia, lyzozomálna funkcia
MME	neprilysin syn. membrane metallo-endopeptidase (MME)	3q25.2	APP metabolizmus, štiepenie APP
VPS13C	vacuolar protein sorting 13 homolog C	15q21	autofágia, mitofágia, mitochondriálna funkcia

Legenda farieb korešponduje s grafom 1.

Epigenetika Alzheimerovej choroby

Na rozvoji patologického fenotypu má vplyv okrem génovej epistázy aj epigenetika. 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.