

gický typ FTD-TDP-C nie je doposiaľ asociovaný so žiadnym génom napriek dokumentovanému familiárnemu výskytu tejto demencie (Al Chalabi et al., 2012).

Genetika

Tau proteín (MAPT)

Skutočnosť, že frontotemporálna lobárna degenerácia môže mať familiárny výskyt, bola známa už od dvadsiatych rokov minulého storočia. Prvý veľký dokumentovaný rodokmeň s familiárnym výskytom „Pickovej choroby“ publikoval v roku 1939 Sanders (Sanders et al., 1939). V súčasnosti je tento rodokmeň známy ako „Dutch family 2“. Postihnutí členovia mali v popredí behaviorálne príznaky, hlavne desinhibíciu, agresivitu, obsesívne správanie a hyperoralitu. Postihnutie pamäti bolo veľmi mierne v kontraste s progresívnou rečovou poruchou spejúcou k mutizmu. Postihnutí zomierali do ôsmich rokov od výskytu prvých klinických príznakov. Prvý veľký posun v porozumení familiárnej podstaty FTLD bol zaznamenaný v roku 1994 a v roku 1996, keď v dvoch veľkých rodokmeňoch postihnutých FTLD bola dokázaná väzba na lokus na chromozóme 17 v pozícii 17q21-22, ktorý zodpovedá génu pre tau proteín (Rizzu et al., 1999). Následne bola táto väzba dokázaná aj u žijúcich členov „Dutch family 2“. V priebehu troch rokov bola mutácia tau proteínu potvrdená vo viac ako trinástich rodinách s familiárnym výskytom FTLD. Postihnutí pacienti mali okrem príznakov prefrontálneho syndrómu a demencie prítomný parkinsonizmus, čo následne viedlo k etablovaniu názvu „FTD s parkinsonizmom s väzbou na chromozóm 17“, v skratke FTDP-17. Doteraz bolo objavených viac ako 35 mutácií tau proteínového génu. Najčastejším histopatologickým obrazom u nositeľov tau proteínovej mutácie sú Pickovetelieska s obsahom trojrepeatových izoforiem tau proteínu, úbytok neurónov vo frontálnom a temporálnom kortexe, glióza a spongiformné zmeny v druhej vrstve kortexu.

Progranulín (GRN)

Napriek objavu mutácií tau proteínu, ako príčiny familiárnych foriem FTLD, nebola pri viac ako polovici familiárnych prípadov identifikovaná žiadna mutácia alebo iná genetická

porucha na tau proteínovom géne. Hľadanie nových lokusov zapojených do patogenézy FTLD však opätovne poukazovalo na chromozóm 17, na lokus v blízkosti tau lokusu, ktorého proteínový produkt dostal názov progranulín (Gass et al., 2006). Progranulínový gén kóduje 68,5 kDa prekurzorový glykoproteín, ktorý je elastázami štiepený na 6kDa finálne peptidy – granulíny. Progranulín je široko exprimovaný rastový faktor, ktorý hrá úlohu vo vývoji, tumorigenéze, reparácii rán, zápale a aktivácii signálnych dráh kontrolujúcich bunkový cyklus a delenie buniek. Progranulín hrá ďalej kľúčovú úlohu vo vývoji, prežívaní a udržiavaní funkcie neurónov a mikroglie. Doposiaľ bolo identifikovaných viac ako 25 mutácií progranulínového génu pri familiárnych formách FTLD (Greaves et al., 2019). Génová terapia v oblasti mutácií progranulínu je najpokročilejšou spomedzi všetkých ostatných génov FTD komplexu. V preklinických štúdiách vrátane zvieracích modelov je 7 rôznych terapeutických stratégií. Sumárne sú tieto stratégie zamerané na zvýšenie koncentrácie normálneho progranulínu a zníženie koncentrácie patologického progranulínu (Kashyap et al., 2023; Arrant et al., 2018).

TREM2

TREM2 (*triggering receptors expressed on myeloid cells* – TREMs receptory) 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. Mutácie v TREM2 géne sú asociované s rizikom Alzheimerovej choroby, ale aj s rizikom FTD/ALS komplexu (Winfree et al., 2023). Mutácie v TREM2 boli identifikované v niekoľkých rodinách s FTD (Le Ber et al., 2014; Gurreiro et al., 2013; Giraldo et al., 2013). Štúdiá zahŕňajúca 609 pacientov s FTD a 1957 kontrol zistila, že variant TREM2 p.R47H je rizikovým faktorom pre FTD (OR = 5,06; p-value = 0,001) (Rayaprolu et al., 2013). Homozygotná mutácia TREM2 p.T66M tiež spôsobuje syndróm podobný FTD (Giraldo et al., 2013). Xie et al. (2021) nedávno zistili, že TDP-43 interaguje s mikroglialnými receptorami TREM2 a indukuje „TREM2-dependentnú“

mikroglia s fagocytárnou schopnosťou, ktorá uľahčuje klírens TDP-43. U myši s nedostatkom TREM2 bola mikroglia zablokovaná v homeostatickom stave a klírens TDP-43 mikrogliou bol znížený, čo viedlo k zvýšenému poškodeniu neurónov a motorickým poruchám. Toto zistenie môže čiastočne vysvetliť spojenie medzi mutáciou TREM2 a syndrómami FTD.

TDP-43 a FUS proteín

TARDBP (transactive response DNA binding protein – TDP, TDP-43), FUS (fused in sarcoma) – mutácie *TARDBP* a *FUS* génu sú zriedkavejšou príčinou familiárnych foriem ALS a FTLD. Približne 5 % familiárnych foriem ALS a rovnaké percento familiárnych foriem FTLD je nositeľom mutácie *TARDBP* génu. *TARDBP* kóduje TDP-43 proteín, ktorý patrí do rodiny RNA viazucich proteínov a vytvára jadrové ribonukleoproteínové komplexy (hnRNP komplexy) (Gass et al., 2006). hnRNP komplexy majú úlohu v transkripcii, v alternatívnom splicingu RNA a v produkcii mikroRNA. Podobnú biologickú funkciu má aj *FUS* proteín. Doteraz je známych viac ako 170 genetických variantov *FUS* génu (Ivantsik et al., 2024; Xiao et al., 2024). Fenotypovým prejavom sú familiárne formy ALS a FTLD (Ivantsik et al., 2024; Xiao et al., 2024; Sieben et al., 2012).

C9orf72

Štúdie kandidujúcich génov, ako aj asociatívne štúdie priniesli špecifikáciu ďalšieho genetického lokusu, premietajúceho sa na chromozóm 9 do pozície 9p21. Extenzívna mutačná analýza identifikovala hexanukleotidovú expanziu G4C2, ako genetický substrát familiárnych foriem ALS a FTLD. V normálnej populácii varíruje počet repetícií od 3 do 25. U postihnutých sa počet repetícií zvyšuje nad 60 (Sieben et al., 2012). Southern blot analýza pacientov s *C9orf72* expanziou preukázala 700–1 600 repetícií. V rozsiahlej štúdii bolo zistených 11,4 % výskyt *C9orf72* repetícií na vzorke 1 381 pacientov (Majounie et al., 2012). Pri prepočte na familiárne prípady FTLD z uvedenej štúdie pripadalo až 24,8 % na nositeľov *C9orf72* expanzie. Tieto údaje posúvajú *C9orf72* gén na najfrekvencovanejšie postihnutý gén u pacientov s FTLD (Majounie et al., 2012).

Familiárna FTLD môže byť takisto asociovaná s inými zriedkavými mutáciami. V jednej holandskej rodine bol fenotyp podobný FTD