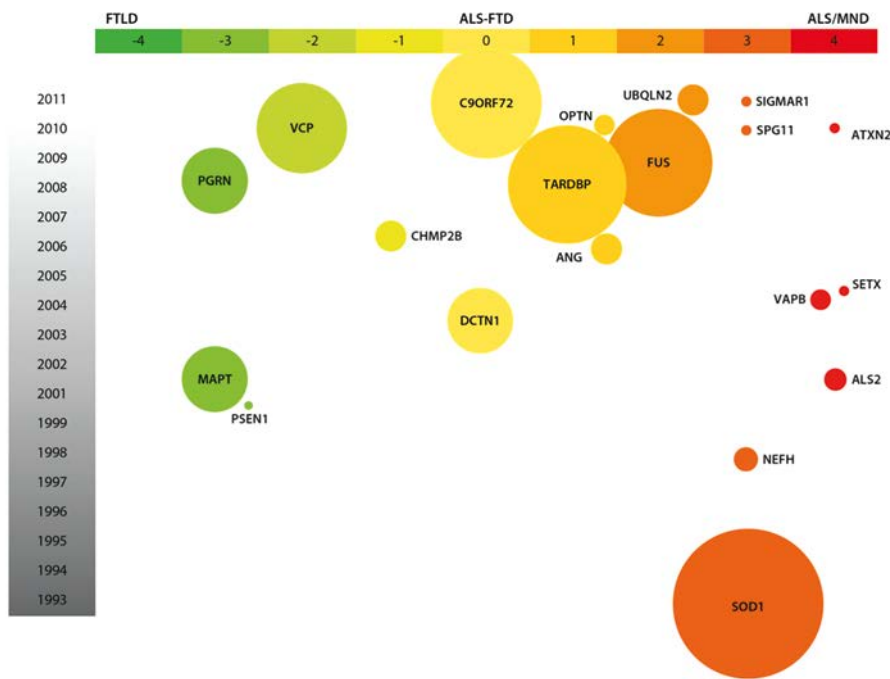


Tab. 2. Prehľad génov zapojených do patogenézy FTD a ich predpokladaná funkcia v organizme. Mutačná frekvencia hodnotí percentuálne zastúpenie mutácií konkrétneho génu v kohorte familiárnych FTD

Oficiálny symbol génu	Názov génu/proteínu	Lokus	Mutačná frekvencia (%)	Funkcia v organizme	Klinický fenotyp	Histopatológia
<i>MAPT</i>	microtubule associated protein tau	17q21.32	0–50	funkcia, stabilita a dynamické zmeny mikrotubulov	bv-FTD	FTLD-tau
<i>C9orf72</i>	C9orf72	9p21	14–8	interakcia s nukleárnou membránou, cytoskeletom, mitochondriami, podpora expície génov, podpora oxidatívnej fosforylácie	bv-FTD, PNFA, FTD-MND	FTLD-TDP
<i>GRN</i>	progranulín (PGRN)	17q21.32	3–26	široko exprimovaný rastový faktor, hrá úlohu vo vývoji, v tumorigenéze, reparácii rán, zápale a aktivácii signálnych dráh kontrolujúcich bunkový cyklus a delenie buniek kľúčová úloha vo vývoji, prežívaní, funkcii a udržiavaní neurónov a mikroglie	CBD, bv-FTD, PNFA	FTLD-TDP
<i>TARDBP</i>	TARDBP transactive response DNA binding protein, TDP-43	1p21	3–5	transkripčný faktor v neurónoch, regulácia transkripcie, alternatívneho splicingu mRNA, mRNA stability a translácie	FTD-MND	FTLD-TDP
<i>FUS</i>	FUS (fused in sarcoma)	16p13	2–5	transkripčný faktor, viaže sa na DNA aj RNA a ovplyvňuje tiež epigenetické procesy	FTD-MND	FTLD-FUS
<i>CHMP2B</i>	charged multivesicular body protein 2B	3p11.2	< 1	biogenéza multivezikulárnych teliesok a triedenie ubikvitinovaného nákladu do intraluminálnych vezikúl počas endozomálno-lyzozomálneho traffickingu	bv-FTD	FTLD-UPS
<i>VCP</i>	valosin containing protein	9p13.3	< 1	reguluje početné bunkové procesy vrátane organizácie chromatinu, membránovej fúzie, degradácie proteínov závislej od ubikvitínu a autofágie	FTLD s myozitídou s inklúznymi telieskami a s Pagetovou chorobou	FTLD-TDP

Obr. 1. Genetická mapa ALS-FTD spektra znázorňujúca rok objavenia príslušného génu a jeho relatívny význam hodnotený na základe rozsahu výskumu a množstva publikácií v PubMed (podľa Al-Chalabi et al., 2012)



asociovaný s mutáciou v subjednotke endozomálneho ESCRTIII-komplexu na chromozóme 3 (Mackenzie et al., 2011). Mutácie v géne *VCP* kódujúcom proteín valozín sú spojené s autozomálne dominantným FTD syndrómom aso-

ciovaným s Pagetovou chorobou a myozitídou s inklúznymi telieskami. Alela ApoE4, ako uznávaný rizikový faktor pre Alzheimerovu chorobu, sa nezdá byť rizikovým faktorom pre FTLD (Sieben et al., 2012).

V súčasnosti prevláda názor, že približne 30–50 % prípadov FTLD je genetického pôvodu s autozomálne dominantnou dedičnosťou, avšak variabilnou penetranciou a fenotypovou prezentáciou (Hodges, 2007; Sieben et al., 2012; Greaves et al., 2019). Bv-FTD a FTD asociovaná s MND (FTD-MND) alebo parkinsonizmom (FTDP) sa vyskytujú častejšie familiárne ako ostatné klinické syndrómy (Hodges, 2007).

Molekulárne mechanizmy neurodegenerácie pri FTLD

Mutácie tau proteínu pravdepodobne vedú k ochoreniu viacerými mechanizmami. Mutovaný proteín môže mať zvýšený sklon k agregácii do Pickových teliesok alebo iných neurofibrilárnych inklúzií zložených z rôznych druhov insolubilného tau. Mutovaný tau proteín môže takisto viesť k zníženiu mikrotubulárnej väzby, axonálneho transportu a postihnúť ďalších procesov závislých od tau proteínu. Na zvieracích modeloch tauopatií sa už preukázali oba tieto mechanizmy. Príkladom môžu byť mutácie v alternatívne procesovanej exóne 10, ktoré vedú k nadmernej tvorbe 4R izoforiem, spôsobujúcej slabú mikrotubu-