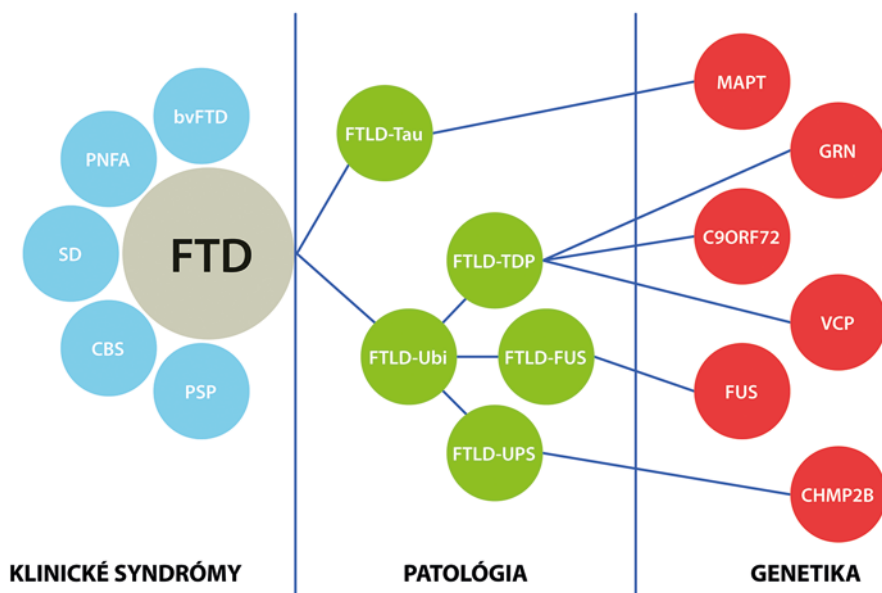


Obr. 2. Klinicko-patologické a klinicko-genetické korelácie pri familiárnych FTLD

lárnú väzbu, následnej dysfunkcii a agregácii 4R insolubilného tau. Presymptomatickí nosiči mutácií tau proteínu majú frontálny exekutívny deficit pri neuropsychologických testoch aj desať rokov pred predpokladaným nástupom demencie (Snowden et al., 2011).

Progranulín a jeho koncové metabolity s biologickou aktivitou – granulíny – sú zapojené do veľkého počtu provitálnych procesov vrátane rastu a diferenciácie, reparačných a regeneračných procesov a regulácie bunkového cyklu. Fenotypová prezentácia mutácií je väčšinou autozomálne dominantná, patogenetický mechanizmus zahŕňa stratu funkcie s nedostatočnou podporou rastových faktorov a následnú neurodegeneráciu. Okrem toho, progranulínové mutácie vedú k intraneuronálnym a cytoplazmatickým inklúziám zloženým z DNA viažuceho proteínu TDP-43 (Snowden et al., 2011; Sieben et al., 2012).

LITERATÚRA

- Al Chalabi, Jones A, Troakes C, et al. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):339-52.
- Arrant AE, Onyilo VC, Unger DE, Roberson ED. Progranulin Gene Therapy Improves Lysosomal Dysfunction and Microglial Pathology Associated with Frontotemporal Dementia and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *J Neurosci.* 2018;38(9):2341-2358. doi:10.1523/JNEUROSCI.3081-17.2018.
- Cohen TJ, Lee VM, Trojanowski JQ. TDP-43 functions and pathogenic mechanisms implicated in TDP-43 proteinopathies. *Trends Mol Med.* 2011;17(11):659-667. doi:10.1016/j.molmed.2011.06.004.
- Durmanova V, Javor J, Parnicka Z, et al. TREM2 coding variants in Slovak Alzheimer's disease patients. *J Integr Neurosci.* 2022;21(4):105. doi:10.31083/jjin2104105.

TDP-43 a FUS proteín patria medzi RNA viažuce proteíny a majú úlohu v transkripcii, v alternatívnom splicingu RNA a v produkcii mikroRNA (Polymenidou et al., 2011; Lagier-Tourenne et al., 2012). V prípade ich mutácií dochádza k poruchám na epigenetickej úrovni (procesovanie RNA, produkcia mikro-RNA) a zásadným spôsobom sa naruša expresia génov. TDP-43 sa v rámci svojej biologickej funkcie podieľa na up-regulácii 362 génov a down-regulácii 239 génov (Polymenidou et al., 2011; Lagier-Tourenne et al., 2012).

Epigenetika frontotemporálnej demencie

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. Recentná štúdia holandských

- Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(20):2988-3001.
- Giraldo M, Lopera F, Siniard AL, et al. Variants in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 are associated with both behavioral variant frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34(8):2077.e11-2077.e18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.016.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.
- Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol.* 2019;266(8):2075-2086. doi: 10.1007/s00415-019-09363-4.

autorov preukázala, že v pacienti s FTD mali 14 rozdielne metylovaných génov a pacienti ALS-FTD spektrom až 224 rozdielne metylovaných génov. Metylačný vzorec týchto génov jednoznačne odlišoval pacientov s FTD alebo ALS-FTD od zdravých kontrol (Taskesen et al., 2017).

Genetické testovanie u pacientov s FTD v praxi

FTD a jej syndrómy sú typickým príkladom ochorenia, ktorého manažment patrí do centier pre kognitívne poruchy a demencie. Odber krvi na genetické vyšetrenie je spravidla štandardnou súčasťou diagnostickej batérie v centrách. U pacientov s jasným familiárnym výskytom FTD s vekom začiatku medzi 30. – 50. rokom života je vysoká pravdepodobnosť odhalenia genetickej poruchy. Preto by u týchto pacientov malo byť genetické vyšetrenie indikované automaticky. U pacientov bez familiárneho výskytu FTD sa genetické vyšetrenie tiež odporúča. Genetické testovanie má význam z diagnostického hľadiska, hľadiska predikcie rizika pre rodinných príslušníkov, ako aj z vedeckého hľadiska. Význam genetického vyšetrenia spočíva aj v indikácii pacienta na liečbu v rámci nových klinických štúdií, ako napr. v prípade nositeľov progranulínovej mutácie. Pri familiárnej FTD a identifikovanej mutácii alebo expanzii je možné vyšetrenie realizovať aj u potomkov pacienta. V prípade odhalenia kauzálnej mutácie je možné metódami asistovanej reprodukcie zastaviť šírenie patologického variantu v populácii a asymptomatických nositeľov evidovať pre budúce klinické skúšky inovatívnych terapií.

- Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):545-55.
- Guerreiro RJ, Lohmann E, Brás JM, et al. Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement. *JAMA Neurol.* 2013;70(1):78-84. doi:10.1001/jamaneurol.2013.579.
- Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 2004; 56(3):399-406.
- Hodges JR. Clinical presentation of Frontotemporal dementia. In: Hodges JR. (ed.) Frontotemporal dementia syndromes. Cambridge University Press. 2007; 38-79.
- Ivantsik O, John A, Kydonopoulou K, et al. Novel Pathogenic Variants Leading to Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis in Greek Patients. *Genes (Basel).* 2024;15(3):309. Published 2024 Feb 28. doi:10.3390/genes15030309.