

Genetika frontotemporálnej demencie

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.¹, RNDr. Robert Petrovič, PhD.², RNDr. Katarína Kolejáková, PhD.²,
prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.¹

¹I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Ochorenie, ktoré dnes označujeme ako frontotemporálna demencia (FTD), prešlo od svojho prvého opisu Arnoldom Pickom a neskôr Aloisom Alzheimerom cez prvé klinicko-patologické kritériá, ktoré predstavili David Neary a David Mann, až po jeho dnešné nomenklatúrne vnímanie ako komplexnej klinicko-patologickej entity zložitým vývojom. V súčasnosti je frontotemporálna lobárna degenerácia vnímaná ako heterogénny syndróm spôsobený progresívnou degeneráciou frontálnych a temporálnych lalokov mozgu. Klinicky sa môže prejaviť ako tri syndrómy frontotemporálnej demencie (behaviorálny variant FTD, progresívna non-fluentná afázia a sémantická demencia), ale aj ako tzv. „overlap“ syndrómy zahŕňajúce kortikobazálnu degeneráciu a progresívnu supranukleárnou obrnu. Jej výskyt je asi 10 % spomedzi všetkých demencií a 40 % spomedzi demencií so začiatkom medzi 45. a 65. rokom života. Klinická manifestácia jednotlivých subtypov sa líši, spoločným menovateľom sú poruchy správania a postihnutie fatických, gnostických a exekutívnych funkcií. V porovnaní s Alzheimerovou chorobou má spravidla skorší vek nástupu, rýchlejší priebeh a devastujúcejšie postihnutie jednotlivých kognitívnych domén. Okrem toho je frontotemporálna demencia klinicky, histopatologicky aj geneticky heterogénnejšou jednotkou ako AD. FTD má podľa súčasných poznatkov 30–50 % heritabilitu. Hlavnými zúčastnenými génmi sú *MAPT*, *C9orf72* a *GRN*. Zriedkavejšie postihnutými génmi sú *VCP*, *TDP-43*, *FUS* a *CHMP2B*. Hranica medzi jasne kauzálnymi génmi (*MAPT*, *GRN*) a génmi susceptibility (*C9ORF72*, *TARDP*, *FUS*) je menej ostrá a slabšie definovaná. V našom článku sa zameriavame na genetiku FTD a klinicko-geneticko-patologické korelácie. Rovnako sa snažíme priniesť plastický obraz o tom, ako jednotlivé mutácie ovplyvňujú molekulárne mechanizmy neurodegenerácie.

Kľúčové slová: frontotemporálna demencia, progresívna non-fluentná afázia, sémantická demencia, genetika.

Genetics of frontotemporal dementia

The disease currently known as frontotemporal dementia (FTD) has undergone a complex evolution from its first description by Arnold Pick and later by Alois Alzheimer, through the first clinicopathological criteria introduced by David Neary and David Mann, to its current nomenclatural perception as a complex clinicopathological entity. Currently, Frontotemporal lobar degeneration is viewed as a heterogeneous syndrome caused by progressive degeneration of the frontal and temporal lobes of the brain. Clinically, it can manifest as three syndromes of frontotemporal dementia (behavioral variant of FTD, progressive non-fluent aphasia and semantic dementia) but also as so-called "overlap" syndromes involving corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. Its prevalence is about 10 % among all dementias and 40 % among dementias with onset between 45 and 65 years of age. The clinical manifestation of the different subtypes varies, the common denominator being behavioral

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):24-30

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.014>

Článok prijat redakci: 26. 8. 2024

Článok prijat k publikaci: 4. 2. 2025

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.
nilusuto@gmail.com

disturbances and impairment of fatig, gnostic and executive functions. Mnestic and visuo-spatial functions, although preserved for a relatively long time, are superimposed by personality disintegration, fatig, gnostic and executive dysfunction. Compared with Alzheimer's disease, it generally has an earlier age of onset, a more rapid course and more devastating impairment of individual cognitive domains. FTD has a heritability of more than 30 % according to current knowledge. The main genes involved are MAPT, C9orf72 and GRN. More rarely affected genes are VCP, TDP-43, FUS and CHMP2B. In our article, we focus on the genetics of FTD and the clinic-genetic-pathological correlations. We also aim to provide a plastic picture of how individual mutations affect the molecular mechanisms of neurodegeneration.

Key words: frontotemporal dementia, progressive non-fluent aphasia, semantic dementia, genetics.

Nomenklatura a klasifikácia frontotemporálnej lobárnej degenerácie

Frontotemporálna lobárna degenerácia je zastrešujúci termín zahŕňajúci heterogénnu skupinu ochorení, ktorých spoločným menovateľom je degenerácia frontálnych a temporálnych lalokov. V kontexte posledných objavov je možné FTLD klasifikovať do štyroch skupín na základe proteínov obsiahnutých v inklúziách: FTLT-tau, FTLT-TDP, FTLT-FUS a zriedkavý variant FTLT-UPS. Tieto patologické skupiny a ich špecifické patologické obrazy sú základom pre dobre definované klinické syndrómy vrátane troch variantov frontotemporálnej demencie: behaviorálny variant frontotemporálnej demencie (bv-FTD), progresívna non-fluentná afázia (PNFA) a sémantická demencia (SD), progresívnu supranukleárnú obrnu (PSP) a kortikobazálnu degeneráciu, resp. kortikobazálny syndróm (CBD, CBS). Progresívna supranukleárna obrna a kortikobazálna degenerácia patria do skupiny FTLT z histologického hľadiska. Z klinického hľadiska predstavujú samostatné jednotky, ktoré sú často v literatúre označované ako „overlap“ syndrómy frontotemporálnej demencie z dôvodu, že majú viaceré charakteristiky frontotemporálnej demencie (hlavne frontálny dysexekutívny syndróm), ale majú výrazne vyjadrené aj známky atypického parkinsonizmu. Termín *frontotemporálna lobárna degenerácia* označuje postihnutie frontálneho a temporálneho laloka a má hlavne histopatologický rozmer, predstavuje histopatologický termín (Josephs et al., 2011). Termín *frontotemporálna demencia* má hlavne klinický rozmer a označuje tri „klasické“ ochorenia (bv-FTD, PNFA a SD) a dva voľne asociované „overlap“ syndrómy (PSP a CBD), ktoré stoja na pomedzí medzi frontotemporálnou demenciou a atypickým parkinsonizmom (Josephs et al., 2011).

V kontexte genetiky sa budeme zaoberať hlavne syndrómami frontotemporálnej demencie (bv-FTD, PNFA a SD).

Klinická manifestácia

Behaviorálny variant FTD

Behaviorálny variant FTD (bv-FTD) je charakterizovaný výraznou alteráciou osobnosti hneď od úvodných štádií, behaviorálnymi a fatickými poruchami, postihnutím exekutívnych funkcií a rôzne rýchlo progredujúcou demenciou.

Pri postihnutí dorzo-mediálnych prefrontálnych štruktúr sa vyvíja tzv. apatický variant. V popredí je celková apatia, pasivita, strata záujmu o okolie, strata pracovných a interpersonálnych návykov a zanedbávanie osobnej hygieny. Na napomenutie reagujú postihnutí neprímerane a neadekvátne. S progresiou ochorenia sa prehlbuje necitlivosť a neohrabanosť celkového vystupovania a prejavu, v neskorších štádiách sa pridružujú najprv len sporadicky, neskôr čoraz častejšie afektívne poruchy. Na minimálny podnet pacienti nezriedka nepríčetne kričia, hrubo nadávajú a podobne. S rozvojom ochorenia sa stupňuje apatia a abúlia, chorí spravidla nečinne presedia celé hodiny na jednom mieste, pri pokuse o premiestnenie alebo usmernenie sú reakcie hrubo neadekvátne až brachiálne agresívne.

Pri postihnutí orbitofronto- a ventromediálneho frontálneho kortexu sa vyvíja tzv. desinhibovaný variant. Pacienti sa stávajú desinhibovanými, detinskými, nevhodne veselými, správajú sa euforicky, strácajú sociálnu slušnosť, majú tendenciu robiť hrubé a netaktne poznámky voči ostatným. Desinhibácia môže viesť k hľadaniu konfrontácie a časom k sociopatickému správaniu, ako napr. nevhodné sexuálne zblíženia, dopravné priestupky, kradnutie v obchodoch a fyzické útoky. Pacienti sa

môžu prejavovať psychomotorickou hyperaktivitou s tendenciou k stálemu chodeniu a blúdeniu. Rečový prejav je zvýšený a naliehavý, používajú neslušné výrazy, hovoria nevhodne nahlas, s tendenciou prerušovať ostatných a usmerňovať konverzáciu. Častý je zvýšený apetit a stúpajúca hmotnosť. Môžu byť prítomné bludy, ktoré sú často bizarné.

Delenie bv-FTD na apatický a desinhibovaný variant rozoznávajú viacerí autori (Snowden et al., 2001), vo väčšine prípadov však apatia a desinhibícia, ako jadrové príznaky bv-FTLD, koexistujú u pacientov súčasne, resp. sa v klinickom obraze striedajú alebo prelínajú (Hodges et al., 2007).

Progresívna non-fluentná afázia (PNFA)

Progresívna non-fluentná afázia je klinicky charakterizovaná progresívnym vývojom porúch reči, ktoré sú špecifické v závislosti od typu variantu PNFA. Pri agramaticko-non-fluentnom variante sú prvými príznakmi strata plynulosti reči, zárazy, občasné fonemické parafrázie. S progresiou ochorenia sa stupňujú agramatizmy, reč je produkovaná s veľkým úsilím. Pri logopenickom variante je v úvoде prítomné celkové ochudobnenie slovnej zásoby, chorý rozpráva málo a ťažko sa mu hľadajú slová. Rečový prejav je však plynulejší ako pri agramaticko-non-fluentnom variante. V priebehu ochorenia sa môžu pridružiť známky prefrontálneho syndrómu podobné behaviorálnemu variantu (iritabilita, agitovanosť, ktorá sa môže striedať s apatiou) (Šutovský et al., 2006). Ochorenie má progresívny priebeh, bez ohľadu na variant spravidla končí mutizmom a dementným syndrómom (Josephs et al., 2011; Šutovský et al., 2006; Rektorová et al., 2006). U určitého percenta pacientov sa vyvíja ochorenie motoneurónu (Josephs et al., 2011; Neary et al., 1998).

Sémantická demencia (SD) syn: sémantický variant PNFA

Sémantická demencia je charakterizovaná postupnou stratou porozumenia hovorenej reči a jednotlivých slov. Rečový prejav je v úvode fluentný, prítomná je však anomia (neschopnosť pomenovania predmetu), sémantické parafázie (zámena slov z rovnakej kategórie). Význam slov sa stráca napriek zachovanej schopnosti ich čítať a písať. S progresiou ochorenia je reč stále plynulá a bez námahy, ale obsahovo prázdna. Postupne pacient produkuje slovný šalát, ktorému ani sám nerozumie. Takisto je prítomná zraková asociačná agnózia (neschopnosť pomenovať videné predmety). V pokročilých štádiách ochorenia pacient postupne prestáva rozprávať a takisto sa môžu vyskytnúť príznaky podobné dysexekutívnemu variantu, s apatickými symptómami v popredí. Prvé komplexné diagnostické kritériá pre sémantickú demenciu vypracoval Neary v roku 1998 (Neary et al., 1998). Revidované diagnostické kritériá zahŕňajúce podporu neurozobrazovacích

Tab. 1. Nomenklatúra pre neuropatologické subtypy frontotemporálnej lobárnej degenerácie (Mackenzie et al., 2010)

Histopatologický typ	Histopatologický subtyp	Asociované gény
FTLD-tau	FTLD-tau PiD CBD PSP AGD MSTD NFT-dementia WMT-GGI unclassifiable	<i>MAPT</i>
FTLD-TDP	Typ A, B, C, D unclassifiable	<i>GRN, VCP TARDBP</i>
FTLD-UPS	FTD-3	<i>CHMP2B</i>
FTLD-FUS	aFTLD-U NIFID BIBD FTLD-ni	<i>FUS</i>

aFTLD-U – atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions; AGD – argyrophilic grain disease; BIBD – basophilic inclusion body disease; CBD – corticobasal degeneration; CHMP2B – charged multivesicular body protein 2B; FTD-3 – frontotemporal dementia linked to chromosome 3; FTLD – frontotemporal lobar degeneration; FUS – fused in sarcoma; GRN – progranulin gene; IF – intermediate filaments; MAPT – microtubule associated protein tau; MSTD – multiple system tauopathy with dementia; NFT-dementia – neurofibrillary tangle predominant dementia; ni – no inclusions; NIFID – neuronal intermediate filament inclusion disease; PiD – Pick’s disease; PSP – progressive supranuclear palsy; TARDBP – transactive response DNA binding protein – TDP, TDP-43; UPS – ubiquitin proteasome system; VCP – valosin containing

metód boli zostavené v roku 2011 (Gorno-Tempini et al., 2011).

Zobrazovacie metódy

Pri neurozobrazovacích metódach u pacientov s FTLD zisťujeme atrofiu (pri vyšetrení magnetickou rezonanciou) alebo hypometabolizmus (pri vyšetrení prostredníctvom SPECT alebo PET) frontálnych a temporálnych lalokov. Pri bv-FTD sú atrofiou a hypometabolizmom spravidla symetricky postihnuté frontálne laloky a predný pól temporálnych lalokov (Rascovsky et al., 2011). Pri progresívnej non-fluentej afázii je atrofia asymetrická s prevahou v dominantnej (najčastejšie ľavej) hemisfére. Pri agramaticko-non-fluentej variante je atrofiou a hypometabolizmom najviac postihnutá fronto-inzulárna oblasť, pri logopenickom ľavá perisylviánska oblasť (Gorno-Tempini et al., 2011). Pri sémantickej demencii zisťujeme atrofiu a hypometabolizmus predného pólu temporálneho laloka s prevahou v dominantnej hemisfére (Gorno-Tempini et al., 2011).

Histopatológia a imunohistochemia

Neuropatologické subtypy frontotemporálnej lobárnej degenerácie a ich bližšia charakteristika je zhrnutá v tabuľke 1.

Klinicko-patologické korelácie

Doteraz bolo publikovaných päť väčších štúdií zaoberajúcich sa klinicko-patologickými koreláciami v rámci syndrémov FTD, CBD a PSP (Hodges et al., 2004; Josephs et al., 2006; Kertesz et al., 2005; Snowden et al., 2007; Grossman et al., 2012). Štúdie zbierali dáta z viac ako desaťročného sledovania a korelovanie klinických syndrémov a im zodpovedajúcich histopatologických subtypov. Súhrne možno povedať, že prípady **behaviorálneho variantu FTD** vykazovali 40 % FTLD-tau, 40 % FTLD-TDP a 20 % FTLD-FUS patológiu. Prípady **PNFA** vykazovali FTLD-tau patológiu až v 70 %. Prípady **sémantickej demencie** boli asociované s FTLD-TDP patológiou až v 83 %. Logopenický variant PNFA vykazuje vo viac ako 60 % prípadov Alzheimerovskú patológiu a tvorí najvýraznejší prienik s logopenickým variantom AD. Až 90 % prípadov **PSP** malo PSP patológiu, obdobne až 90 % prípadov **CBD** malo CBD patológiu. Najvýraznejšiu asociá-

ciu vykazovali prípady **FTD-MND**, kde bola takmer výlučne FTLD-TDP patológia.

Klinicko-patologické a klinicko-genetické korelácie pri familiárnych FTLD

Prevažná väčšina prípadov FTLD je sporadická. Genetické pozadie sa predpokladá v približne 30–50 % prípadov (Sieben et al., 2012). Najdlhšie známou a najlepšie dokumentovanou príčinou familiárnych foriem FTLD sú mutácie v *MAPT* géne, kódujúcom **tau proteín**. Typickým prejavom nositeľov mutácie je bv-FTD so všetkými jadrovými znakmi, skorým začiatkom a často pridruženými príznakmi parkinsonizmu. Najčastejším histologickým prejavom je FTLD-tau patológia, konkrétne FTLD-tau PiD (Pickove telieska) (Josephs et al., 2006; Kertesz et al., 2005; Josephs et al., 2011). Ďalší gén asociovaný s familiárnou FTLD je *GRN* kódujúci **progranulín**. Klinicky sa nositelia mutácie progranulínu môžu manifestovať ako CBD, PNFA alebo bv-FTD v približne ekválnom rozložení (Sieben et al., 2012; Josephs et al., 2011). Mutácie progranulínu sú v prevažnej väčšine prípadov asociované s FTLD-TDP patológiou, konkrétne so subtypom I s intranukleárnymi inklúziami (Sieben et al., 2012; Snowden et al., 2011). Nositelia hexanukleotidovej expanzie G4C2 v *C9orf72* géne sa klinicky manifestujú ako bv-FTD, FTD-MND syndróm alebo ako PNFA. Post mortem nachádzame takmer výlučne FTLD-TDP patológiu (Josephs et al., 2011; Snowden et al., 2011). Ďalšie zriedkavejšie mutácie asociované s FTLD zahŕňajú gény *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP* a *FUS*. Mutácie vo **VCP géne**, ktorý kóduje *valosin containing protein*, sú spojené s autozomálne dominantným FTD syndrómom asociovaným s Pagetovou chorobou a myozitídou s inklúznymi telieskami (Sieben et al., 2012). Mutácie v *CHMP2B* géne boli doteraz opísané len v dvoch rodokmeňoch a prejavom bol bv-FTD (Josephs et al., 2011). Histologicky bola prítomná zriedkavá FTLD-UPS patológia. Mutácie v *TARDBP* géne a *FUS* géne sú hlavne asociované s MND, asi v 30 % ich nositelia vyvinú spravidla FTD-MND syndróm, ktorý je takmer výlučne asociovaný s FTLD-TDP patológiou (Josephs et al., 2011; Sieben et al., 2012). Takisto sú opisované prípady bv-FTD bez MND s FUS patológiou (Josephs et al., 2011). Zaujímavosťou je, že histopatolo-

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

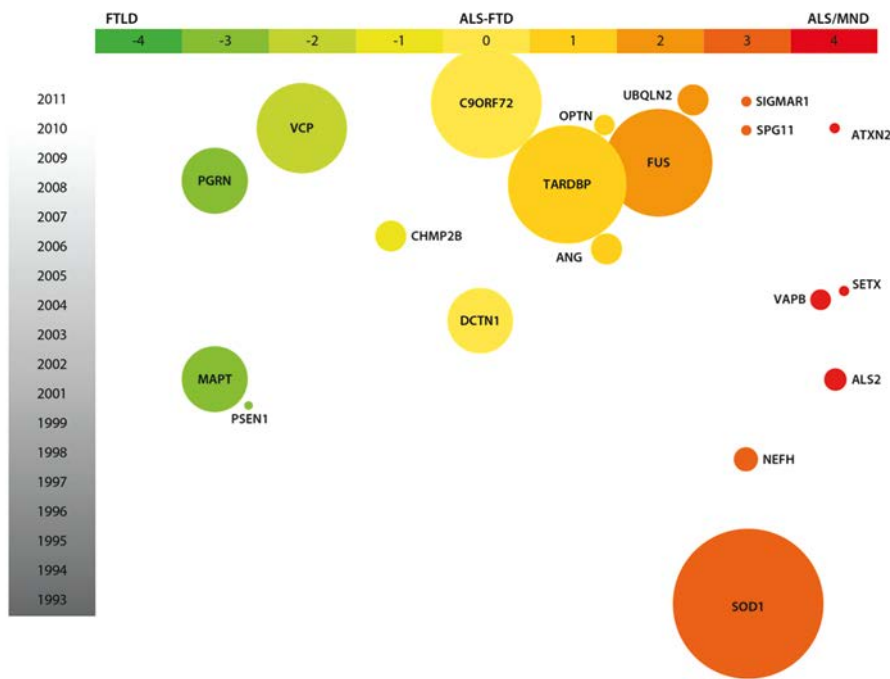
Štúdie kandidujúcich génov, ako aj asociatívne štúdie priniesli špecifikáciu ďalšieho genetického lokusu, premietajúceho sa na chromozóm 9 do pozície 9p21. Extenzívna mutačná analýza identifikovala hexanukleotidovú expanziu G4C2, ako genetický substrát familiárnych foriem ALS a FTLD. V normálnej populácii 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

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 expresie 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)



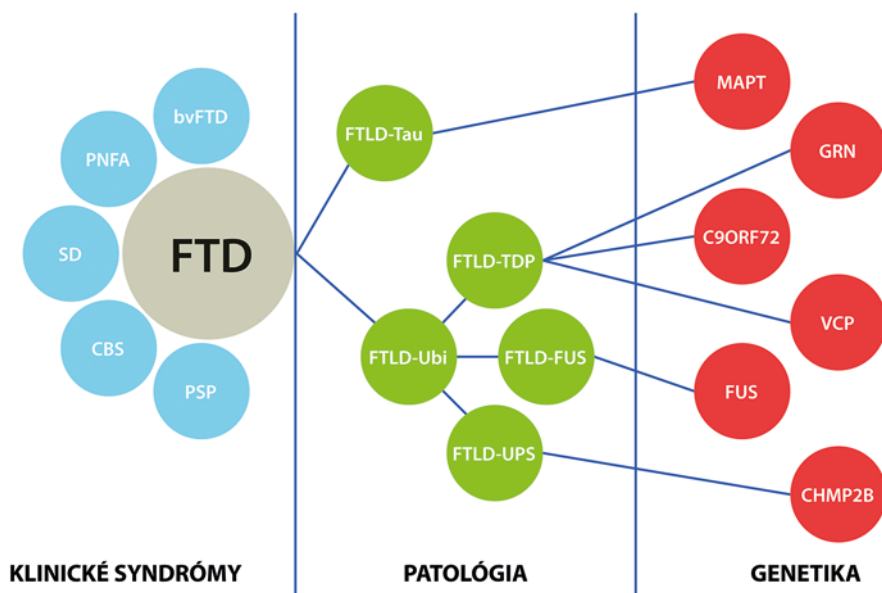
asociovaný s mutáciou v subjednotke endozomálneho ESCRTIII-komplexu na chromozóme 3 (Mackenzie et al., 2011). Mutácie v géne *VCP* kódujúcom proteín valozín sú spojené s autozomálne dominantným FTD syndrómom aso-

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-

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 diagnostikovej 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.

14. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 2011;122(2):137-53.
15. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology.* 2006;66:41-48.
16. Kashyap SN, Boyle NR, Roberson ED. Preclinical Interventions in Mouse Models of Frontotemporal Dementia Due to Progranulin Mutations. *Neurotherapeutics.* 2023;20(1):140-153. doi:10.1007/s13311-023-01348-6.
17. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et al. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain.* 2005;128:1996-2005.
18. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Hutt KR, et al. Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nat Neurosci.* 2012;15(11):1488-97.
19. Le Ber I, De Septenville A, Guerreiro R, et al. Homozygous TREM2 mutation in a family with atypical frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging.* 2014 Oct;35(10):2419.e23-2419.e25.
20. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 2010;119:1-4.
21. Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):323-30.
22. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51(6):1546-54.
23. Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat Neurosci.* 2011;14(4):459-68.
24. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2456-77.
25. Rayaprolu S, Mullen B, Baker M, et al. TREM2 in neurodegeneration: evidence for association of the p.R47H variant with frontotemporal dementia and Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2013;8:19. Published 2013 Jun 21. doi:10.1186/1750-1326-8-19.
26. Rektorová I. Frontotemporální lobární degenerace – diagnóza z neuro-psychiatrického pomezí. *Neurol. prax.* 2006;7(4):208-211.
27. Rizzu P, Van Swieten JC, Joosse M, et al. High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 1999;64(2):414-21.
28. Sanders J, Schenk V, van Veen P. A family with Pick disease. *Veerhandelingen de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen.* 1939.
29. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):353-72.
30. Silvaieh S, König T, Wurm R, et al. Comprehensive genetic screening of early-onset dementia patients in an Austrian cohort-suggesting new disease-contributing genes. *Hum Genomics.* 2023;17(1):55. Published 2023 Jun 17. doi:10.1186/s40246-023-00499-z.
31. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol.* 2007;114:31-38.
32. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, et al. Distinct behavioral profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:323-332.
33. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2478-92.
34. Šutovský S, Malík M, Traubner P, Turčáni P. Primárna progresívna afázia – zriedkavá alebo poddiagnostikovaná. *Neurol. prax.* 2007;8(3):170-173.
35. Taskesen E, Mishra A, van der Sluis S, et al. Susceptible genes and disease mechanisms identified in frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with Amyotrophic Lateral Sclerosis by DNA-methylation and GWAS. *Sci Rep.* 2017;7(1):8899. Published 2017 Aug 21. doi:10.1038/s41598-017-09320-z.
36. Ticozzi N, Silani V, LeClerc AL, et al. Analysis of FUS gene mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis within an Italian cohort. *Neurology.* 2009;73(15):1180-1185. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bbff05.
37. Winfree RL, Seto M, Dumitrescu L, et al. TREM2 gene expression associations with Alzheimer's disease neuropathology are region-specific: implications for cortical versus subcortical microglia. *Acta Neuropathol.* 2023;145(6):733-747. doi:10.1007/s00401-023-02564-2.
38. Xie M, Liu YU, Zhao S, et al. TREM2 interacts with TDP-43 and mediates microglial neuroprotection against TDP-43-related neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2022;25(1):26-38. doi:10.1038/s41593-021-00975-6.
39. Xiao X, Li M, Ye Z, et al. FUS gene mutation in amyotrophic lateral sclerosis: A new case report and systematic review. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2024;25:1-15.