

# Genetika neurodegenerativnih bolesti

---

**Gašparović, Iva; Starčević-Čizmarević, Nada; Perković, Olivio; Antončić, Igor; Kapović, Miljenko; Ristić, Smiljana**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2013, 49, 144 - 156**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:348637>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Genetika neurodegenerativnih bolesti

## Genetics of neurodegenerative diseases

Iva Gašparović<sup>1\*</sup>, Nada Starčević-Čizmarević<sup>2</sup>, Olivio Perković<sup>1</sup>, Igor Antončić<sup>1</sup>,  
Miljenko Kapović<sup>2</sup>, Smiljana Ristić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku neurologiju,  
Klinika za neurologiju, KBC Rijeka,  
Rijeka

<sup>2</sup>Zavod za biologiju i medicinsku genetiku,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,  
Rijeka

Primljeno: 4. 12. 2012.  
Prihvaćeno: 12. 2. 2013.

Adresa za dopisivanje:  
**\*Iva Gašparović, dr. med.**  
Klinika za neurologiju, KBC Rijeka  
Cambierijeva 17/8, 51 000 Rijeka  
e-mail: iva.gasparovic@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak.** Neurodegenerativne bolesti u koje ubrajamo Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, progresivnu supranuklearnu paralizu, frontotemporalnu demenciju, kortikobazalnu degeneraciju, Huntingtonovu bolest, prionsku bolest, amiotrofičnu lateralnu sklerozu i spinocerebelarne ataksije jesu bolesti nakupljanja. Njihova patologija vezuje se uz abnormalne proteine koji se međusobno povezuju i talože u središnjem živčanom sustavu uzrokujući postepeno i progredijentno propadanje živčanog tkiva i karakteristične manifestacije bolesti. U neurodegenerativne bolesti pribraja se i autoimuna demijelinizirajuća bolest multipla skleroza, koja za razliku od većine navedenih bolesti zahvaća mlađu populaciju. Neurodegenerativne bolesti najčešće nastaju pod utjecajem genetičkih, epigenetičkih i okolišnih čimbenika te ih ubrajamo u multifaktorske bolesti, premda su opisani i slučajevi monogenetskog nasljeđivanja. Utjecaj gena kao rizičnih faktora utvrđen je ne samo u nasljednih, već i u sporadičnih formi. Mnoštvo gena vezuje se uz predispoziciju za razvoj ovih bolesti, a neki od njih smatraju se odgovornim za nastup više neurodegenerativnih poremećaja. Mnogi geni još nisu otkriveni, a mnogima koji su potvrđeni nije u potpunosti objašnjena funkcija. Iako su naznake genske terapije već opisane u nekih, kao npr. Parkinsonovoj bolesti, terapija do danas nije bazirana na modifikaciji gena podložnosti. Od budućih istraživanja očekuje se otkrivanje novih genetičkih biljega i rasvjetljavanje epistatskih i epigenetičkih interakcija, koje zasigurno imaju značajnu ulogu u kompleksnoj podložnosti za neurodegenerativne bolesti.

**Ključne riječi:** bolesti nakupljanja, genetika, geni podložnosti, neurodegenerativne bolesti

**Abstract.** neurodegenerative diseases, namely Alzheimer disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, frontotemporal dementia, corticobasal degeneration, Huntington disease, prion disease, amyotrophic lateral sclerosis and spinocerebellar ataxias are storage diseases. Their pathophysiology can be linked to abnormal proteins which settle down in central nervous system causing a slow and progressive breakdown of nervous tissue and cause typical manifestations of the disease. Autoimmune demyelinating disease as multiple sclerosis is as well thought to be a neurodegenerative disease, which in difference to other diseases, occurs in younger population. Neurodegenerative diseases mostly occur as a consequence of genetic, epigenetic, and environmental factors and we think of them as multifactorial diseases; even though cases of monogenetic inheritance have been postulated. The contribution of genes as risk factors has been postulated not only in genetically inherited forms but also in sporadic forms. Many genes have been thought to be of importance for the development of disease, and some have been thought to contribute to a number of neurodegenerative diseases. Many genes have still not been discovered, and in a number of described genes no explanation was given of their function in disease development. Although gene therapy was postulated in some diseases, as in Parkinson's disease, the modification of risk genes has still not taken its turn in. Future investigations should enlighten new genetic markers and epistatic and epigenetic interactions which have an important role in complex predisposition for neurodegenerative diseases

**Key words:** genetics, neurodegenerative diseases, storage diseases, susceptibility genes

## NEURODEGENERATIVNE BOLESTI

Neurodegenerativne bolesti karakterizira postepeno i progresivno odumiranje živčanih stanica što posljedično vodi disfunkciji živčanog sustava. Iako klinički inaparentno, neurodegenerativne bolesti najčešće započinju u ranom djetinjstvu, imaju sporo progredirajući tijek te se prve manifestacije javljaju nakon četvrtog ili petog desetljeća života. Sve veći broj ljudi obolijeva od neurodegenerativnih bolesti, s obzirom na produljenje životnog vijeka, pa u razvijenom svijetu do 2 % stanovništva oboli u određenom vremenu<sup>1</sup>.

U neurodegenerativne bolesti spadaju Alzheimerova bolest (AD), Parkinsonova bolest (PD), progresivna supranuklearna paraliza (PSP), fronto-temporalna demencija (FTD), kortikobazalna degeneracija (CBD), Huntingtonova bolest (HD), prionska bolest (PD) amiotrofična lateralna skleroza (ALS) i spinocerebelarne ataksije (SCA). Poremećaj u apstraktnom razmišljanju, uvježbanim pokretima, osjećajima, kogniciji, pamćenju i drugim sposobnostima karakteristike su ovih oboljenja. Sve neurodegenerativne bolesti, osim HD-a, imaju nasljednu i sporadičnu formu. Proces degeneracije veže se i uz početne stadije multiple skleroze (MS), te se smatra da neurodegeneracija postepeno progredira tijekom bolesti<sup>2</sup>. Neurodegenerativne bolesti većinom su multifaktorijalne bolesti, no opisani su i slučajevi monogenetskog nasljeđivanja. Utjecaj gena kao rizičnih faktora utvrđen je ne samo u nasljednih već i u sporadičnih formi. Klinička prezentacija i neuropatološki nalaz nasljednih oblika bolesti ne razlikuje se od sporadičnih.

Zajednička karakteristika bolesti je stvaranje i taloženje nakupina proteina koje vjerojatno toksično djeluju na neurone. U AD-u tako dolazi do nakupljanja  $\beta$ -amiloida (A $\beta$ ), abnormalnog netopljivog proteina koji čine nakupine  $\beta$ -ploča. Mutacije u genima koji kodiraju proteinske sastavnice nakupina povezuju se s nasljednom formom neurodegenerativnih oboljenja. Tako mutacije u genima za  $\beta$ -amiloid A4 prekursorski protein (APP) uzrokuje AD koji predstavlja amiloidopatiju, potom za  $\alpha$ -sinuklein uzrokuje PD i demenciju s Levijevim tjelešcima koji se stoga ubrajaju u sinukleopatije, ili pak mutacije u genu za *tau* protein

vezan s mikrotubulima (MAPT) uzrokuje FTD s parkinsonizmom, PSP i CBD koji zajedno čine takozvane taupatije<sup>3</sup>.

Osim prisutnosti određenih genetičkih rizičnih čimbenika u pojedinca smatra se da na razvoj bolesti mogu utjecati i visoka životna dob, spol, endokrini status, oksidativni stres, upala, infarkt, hipertenzija, dijabetes, trauma glave, depresija, infekcija, tumori, nedostatak vitamina, imuno- i metaboličko stanje i izlaganje kemikalijama. Budući da je patogeneza mnogih bolesti još uvijek

Unatoč snažnom razvitku visoko probojne genomske tehnologije, etiopatogeneza većine neurodegenerativnih bolesti još je uvijek nepoznata. Svakodnevna otkrića rizičnih gena u multifaktorskim bolestima objašnjavaju samo mali dio njihove nasljednosti, ostavljajući otvorenim pitanja gen-gen i gen-okoliš interakcija. Čak i u slučajevima monogenetskih bolesti s punom penetracijom, poput Huntingtonove, upitna ostaje varijabilna klinička ekspresija.

nepoznata, pozornost se pridaje i utjecajima različitih okolišnih faktora.

### Tipovi molekularno-genetičkih istraživanja neurodegenerativnih bolesti

S obzirom na visoku učestalost neurodegenerativnih bolesti koje značajno pridonose ukupnom ljudskom morbiditetu i mortalitetu, posljednjih su desetljeća veliki naponi uloženi u identifikaciju gena podložnosti za navedene bolesti. Nekoliko je strategija bilo primjenjivano u istraživanju među kojima su funkcionalne studije gena kandidata, genomski probir vezanosti (engl. *linkage genome screen*) s kartiranjem gena kandidata te cjelogenomske studije asocijacija (engl. *Genome-Wide Association Studies*; GWAS) uz pomoć tehnologije mikročipova.

*Linkage* studije prate povezanost između genetičkog markera i bolesnog fenotipa što ukazuje na prisutnost lokusa za bolest u regiji markera. Potom valja identificirati točne gene u određenoj regiji koji utječu na predispoziciju za razvoj bolesti. Prednost ovih studija jest što regije podložnosti mogu biti detektirane prije saznanja o funkciji određenih gena. S druge pak strane ove dugotraj-

ne i skupe studije nemaju snagu otkriti lokuse s blagim utjecajem na predispoziciju za bolest.

Drugačiji pristup istraživanju daju asocijacijske studije koje traže povezanost između rizičnog čimbenika i bolesti, pri čemu genetička asocijacija postoji ako su određeni aleli/genotipovi/haplotipovi učestaliji u bolesnika negoli u zdravih osoba. Pozitivna asocijacija može biti posljedica stvarne uključenosti gena u patogenezu bolesti, ali je moguće i da se ispitivani alel nalazi u neravnoteži vezanosti (engl. *linkage disequilibrium*; LD) s nekim drugim genom koji uzrokuje bolest. Ove studije podrazumijevaju istraživanje gena čija biološka funkcija sugerira ulogu u patofiziologiji bolesti, a cijeli pristup se opisuje kao istraživanje parova slučaj-kontrola (engl. *case-control*). Molekularno-genetičke analize gena kandidata mogu detektirati različite polimorfizme koji za posljedicu imaju izostanak stvaranja funkcionalnog proteina ili promjenu genske ekspresije. Često ispitivane varijante jesu polimorfizmi jednog nukleotida (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*; SNP), potom delecije, ponavljajući sljedovi DNA i dr. Ove studije detektiraju uglavnom česte alele s blagim do umjerenim učinkom u podložnosti za bolest.

Danas je razvoj tehnologije mikročipova za detekciju SNP-ova, zajedno sa spoznajama o SNP-haplotipovima, omogućio kompleksne cjelogenomske studije na velikom broju bolesnika i kontrolnih ispitanika, pri čemu se neprestano otkrivaju novi lokusi u kojima su smještene varijante od interesa, no unatoč činjenici da su navedene studije uspješno utvrdile brojne gene koji pridonose predispoziciji za obolijevanje od različitih složenih bolesti, poput dijabetesa i nekih neurodegenerativnih bolesti, omjeri vjerojatnosti (engl. *odds ratio*; OR) koji se povezuju s rizičnim alelima ovih gena općenito su niski i odgovorni su za samo manju proporciju procijenjene nasljednosti<sup>4</sup>. Ovim analizama detektiraju se česte alelske varijante, a nove će tehnologije sljedeće generacije omogućiti identifikaciju svih varijanti u pojedinaca.

Od budućih studija također se očekuje da daju odgovore i na pitanja vezana uz *gen-gen* i *gen-okoliš* interakcije koja nesumnjivo predstavljaju značajne čimbenike u etiopatogenezi multifaktorskih neurodegenerativnih bolesti.

## AMILOIDOPATIJA ILI BOLEST NAKUPLJANJA ABNORMALNOG $\beta$ -AMILOID PROTEINA

### Alzheimerova bolest

Najčešća je neurodegenerativna bolest koja zahvaća oko 5 % populacije iznad 65 godina, pri čemu predstavlja jedan od najozbiljnijih zdravstvenih problema industrijaliziranog svijeta. AD je progresivna bolest koja je odgovorna za demenciju vezanu uz dob. Manifestira se u početku dezorijentacijom u vremenu a kasnije i u prostoru, poremećajem govora (nominalna afazija) i akalkulijom. Razvija se često i depresija, psihomotorička agitiranost, apraksija, a u kasnijoj fazi i gubitak socijalnih kontakata te psihički poremećaji<sup>5</sup>. Najveći rizični faktor, nakon dobi, prisustvo je bolesti u obitelji. Razlikujemo rijetku i visokopenetrirajući familijarni AD ranog početka (EOFAD) te AD kasnog početka (LOAD) bez očite familijarne podložnosti<sup>6</sup>.

EOFAD predstavlja samo mali dio svih slučajeva AD-a (< 5 %) te se tipično prezentira ranije od 65. godine, pokazujući autosomno-dominantno nasljeđivanje unutar aficiranih obitelji. Ovi oblici bolesti uzrokovani su mutacijama u transmembranskom APP-u lociranom na kromosomu 21, presenilin 1 genu (PSEN 1) na kromosomu 14 i presenilin 2 genu (PSEN 2) na kromosomu 17. Pregled svih mutacija koje uzrokuju bolest može se naći u bazi podataka *Alzheimer disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database*<sup>8</sup>.

Amiloidna hipoteza bolesti pretpostavlja da je duža i „ljepljivija” forma  $\beta$ -amiloid proteina koja sadržava 42 aminokiseline (A $\beta$ 42), početna molekula u Alzheimerovoj bolesti<sup>9</sup>. Zbog nakupljanja toksičnih agregata A $\beta$ 42 naspram normalnog A $\beta$ 40 koji sadrži do 40 aminokiselina, dolazi do smrti neuronalnih stanica i razvoja demencije. Mutacije u APP genu, na 21q21.2, događaju se na mjestima cijepanja APP-a, te nastaje ljepljiva forma A $\beta$ 42 koja se potom taloži i uzrokuje bolest<sup>10,11</sup>.

Mutacije gena PSEN 1 na 14q24.3 prisutne su u većini slučajeva AD-a s početkom prije pedesete godine<sup>10</sup>. Sve dijele zajednički biokemijski put, alteriranu produkciju presenilin 1 proteina koji ometa produkciju  $\beta$ -amiloid proteina iz APP. Presenilini su centralna komponenta  $\alpha$ -sekretaze,

enzima zaduženog za oslobađanje C-terminalnog fragmenta APP-a<sup>12</sup>.

PSEN 2 lociran je na 1q31-q42<sup>7</sup> te kodira presenilin 2, protein koji obrađuje proteine zadužene za transmisiju signala između membrane i jezgre vodeći do signala bitnih za rast i maturaciju<sup>10</sup>. Ujedno sudjeluje u obradi APP-a zajedno s drugim proteinima, te ga cijepa na A $\beta$  te topljivi amiloid prekursori protein (sAPP)<sup>11</sup>.

LOAD je klasično definiran kao AD s početkom u ili nakon 65 godina i predstavlja većinu svih AD slučajeva. Ova forma povezana je najvjerojatnije s određenim stilom života, utjecajem okoliša i varijacijama u više gena. Dok studije blizanaca pretpostavljaju veliku ulogu genetičkih faktora u ovoj formi AD-a, do danas je utvrđen samo  $\epsilon$ 4 alel APOE gena na kromosomu 19q13.2 kao čimbenik podložnosti<sup>10</sup>. Radi se o genu koji kodira apolipoprotein E zaslužan za izgradnju lipoproteina male gustoće (engl. *very-low density lipoproteins*; VLDLs) a čija je funkcija uklanjanje kolesterola iz krvi i njegov prijenos u jetru, stoga je ovaj protein povezan s razvojem kardiovaskularnih oboljenja, hiperlipoproteinemije 3, te s makularnom degeneracijom ovisnom o godinama. Osim povećanog rizika za bolest u nosioca  $\epsilon$ 4 alela, u mnogim je studijama prijavljen slabi, protektivni efekt alela  $\epsilon$ 2<sup>13,14</sup>. Biokemijske posljedice APOE- $\epsilon$ 4 u AD patogenezi nisu još u potpunosti razjašnjene, no pronađeno je da je ovaj alel povezan sa stvaranjem nakupina Ab proteina, a ulogu u razvoju bolesti moguće igra i poremećaj homeostaze kolesterola.

Navedena četiri gena odgovorna su za manje od 50 % genetičke varijabilnosti u AD-u, dakle brojni dodatni EOPAD i LOAD lokusi još nisu identificirani.

#### SINUKLEOPATIJE ILI BOLESTI NAKUPLJANJA ABNORMALNOG SINUKLEIN PROTEINA

##### Parkinsonova bolest

PD je multisistemska neurodegenerativna bolest s početkom u starijoj životnoj dobi između pedesete i šezdesete godine. Prevalencija iznosi 0,3 % u općoj populaciji i 1 % u ljudi iznad šezdeset godina<sup>15</sup>. Bolest je uzrokovana degeneracijom i disfunkcijom dopaminergičnog (nigralnog i ekstranigralnog) te nedopaminergičnog sustava.

Stvaranje karakterističnih citoplazmatskih inkluzija, koje se sastoje od netopljivih proteinskih agregata, dovodi do razvoja kliničke slike karakterizirane poremećajem kretanja s tremorom, rigidnosti i bradikinezijom. Oko 15 % bolesnika ima oboljelog srodnika, a najveći broj slučajeva PD-a su sporadični slučajevi<sup>15</sup>. Uzrok sporadičnih slučajeva ostaje nerazjašnjen, no najvjerojatnije su posljedica kompleksnog međudjelovanja gena i okolišnih čimbenika. PD s ranim početkom nasljeđuje se monogenski i do danas je poznato da su mutacije u šest gena vezane uz rani početak familijarnog parkinsonizma: gen za  $\alpha$ -synuclein (SNCA)<sup>16</sup>, parkin (PARK2), onkogen DJ1 (PARK7), PTEN-om induciranu putativnu kinazu 1 (PINK1), kinazu bogatu ponavljajućim slijedom leucina 2 (LRRK2) i genu za ATP-azu (ATP1A3)<sup>7</sup>.

Nije u potpunosti razjašnjeno kako navedene mutacije izazivaju bolest. Neke od njih remete normalnu staničnu mašineriju tijekom degradacije proteina, što dovodi do nakupljanja proteina i posljedično do smrti neurona koji proizvode dopamin. Dok su promjene u dva gena SNCA i LRRK2 vodeći uzroci autosomno-dominantnih formi PD-a, većina ostalih slučajeva nasljednog PD-a pokazuje autosomno-recesivni oblik nasljeđivanja<sup>7</sup>.

Brojne mutacije PARK2 gena na kromosomu 6q25-q27<sup>7</sup> uzrokuju gotovo polovicu slučajeva bolesti s ranim početkom. Produkt ovog gena, parkin je E3 protein-ubikvitin ligaza uključena u ubikvitinaciju proteina namijenjenih za razgradnju u proteasomalnom sistemu<sup>17</sup>. Mutacije PARK2 gena uključuju promjene pojedinačne baze ili kompleksne genske promjene i delecije egzona, koje vjerojatno vode gubitku funkcije ligaze. Pretpostavlja se da posljedično akumulacija glikoziliranog  $\alpha$ -sinukleina ili drugih toksičnih supstancija dovodi do smrti neurona izloženih citotoksičnim stresovima<sup>18</sup>. Također je moguće da dolazi do poremećenog transporta vezikula koje sadrže dopamin.

Dodatno PARK2 mutacijama pronađene su još recesivne mutacije u PARK7 genu na kromosomu 1p36.23, koji kodira DJ1 protein<sup>7</sup>. Mutacije u ovom genu dovode do gubitka funkcije DJ1 proteina koji je uključen u odgovor na oksidativni stres, ima ulogu poput šaperona u omatanju novoprodučenih proteina, kao i odmotavanju abnormalnih proteina, sudjeluju u dostavljanju pro-

teina u proteasome te u proizvodnji i obradi RNA<sup>19</sup>.

Nadalje, u mozgu je utvrđena povišena ekspresija PINK1 gena lociranog u kromosomskoj regiji 1p36.12<sup>7</sup>, a izgleda da mutacije ovog gena vode do gubitka funkcije enzima, što može učiniti neurone podložnijima staničnom stresu, slično mutacijama PARK2 gena<sup>19</sup>. Levijeva tjelešca (engl. *Lewy body*; LB) nisu nađena u mozgovima bolesnika s PARK2 mutacijama, pri čemu još nije utvrđeno jesu li prisutna u slučajevima PD-a s mutacijama PARK7 i PINK1 gena<sup>19</sup>.

SNCA gen na kromosomu 4q22.1<sup>7</sup> kodira protein  $\alpha$ -sinuklein koji je u sastavu Levijevih tjelešaca, jednoj od tipičnih neuropatoloških značajki bolesti<sup>16</sup>. Genske analize ukazuju na mogućnost da dominantne SNCA mutacije, uključujući duplikacije ili triplikacije gena, mogu promijeniti normalnu proteinsku funkciju kvantitativno prije negoli kvalitativno<sup>20</sup>.

Identificirane su i mutacije u genu LRRK2, smještenom u regiji 12q12<sup>7</sup>, također s dominantnim nasljeđivanjem, čije funkcionalne posljedice nisu poznate, iako bi neke od mutacija mogle interferirati s protein-kinaznom aktivnošću<sup>21</sup>.

Kliničke opservacije ukazale su na mogućnost asocijacije sporadičnog PD-a s mutacijom u  $\beta$ -glukocerebrozidaznom genu (GBA) u regiji 1q22<sup>7,22</sup> koji kodira enzim deficijantan u bolesnika s Gaucherovom bolesti. Komorbidnost ovih dviju bolesti prethodno je opisana<sup>23</sup>. Funkcionalni enzim u lizosomima razgrađuje toksične supstancije i bakterije te sudjeluje u recikliranju staničnih odjeljaka. Toksične funkcije mutiranih proteina  $\beta$ -glukocerebrozidaze, neovisno o enzimskoj aktivnosti, mogu biti uključene u patogenezu PD-a, parkinsonizma ili demencije s Levijevim tjelešcima. Sve varijante enzima uključene u patogenezu PD-a ujedno su i patološke varijante za razvoj autosomno-recesivne Gaucherove bolesti.

Opisano je još kandidatnih lokusa uključujući gen za ubikvitin karboksi-terminalnu hidrolazu (UCHL1) na kromosomu 4p13, te gen subfamilije nuklearnog receptora 4 (NR4A2) lociranog na 2q24.1, no podaci nisu potvrđeni, osim u inicijalnim radovima<sup>7</sup>.

Nasljednost PD-a s kasnim početkom niska je. Potencijalna uloga SNCA varijanta, koje se vezuju

uz rani početak PD-a, pretpostavljena je i u riziku za bolest s kasnim početkom na temelju nalaza u autosomno-dominantnoj familijarnoj formi PD-a. No GWAS studije identificirale su samo nekoliko preklapajućih genomskih intervala. Jedna od najekstenzivnije studiranih regija je 17q21, koja sadrži gene koji kodiraju tau protein vezan s mikrotubulima (engl. *microtubule-associated protein tau*; MAPT)<sup>24</sup>. Pokazano je da rijetke mutacije krivog smisla (engl. *missense mutations*) u MAPT genu vode do sindroma FTD s parkinsonizmom povezanim uz kromosom 17 (FTDP17)<sup>5</sup>, no do danas nijedna mutacija nije identificirana kao uzrok parkinsonizma bez fronto-temporalne degeneracije<sup>19</sup>. Analize haplotipa MAPT gena za tau protein otkrile su dokaz genetske asocijacije H1 haplotipa s PD i s progresivnom supranuklearnom paralizom<sup>25</sup>.

Unatoč nedostatku dokaza za genetičku vezanost na kromosomu 19q13, varijante u APOE genu također su testirane za ulogu u PD-u. Naime, ApoE je ligand u lipidnom transportu koji proizvode glia stanice, a uključen je i u normalni metabolizam neurona i u odgovor na ozljedu. Objavljeni radovi prikazali su različite rezultate, a metaanaliza o utjecaju APOE u PD-u ukazuje na  $\epsilon$ 2 alel kao rizični čimbenik u bolestima<sup>26</sup>.

### Demencija s Levijevim tjelešcima

DLB se odlikuje kognitivnim i mnestičkim poremećajem koji prethodi ili nastaje zajedno sa simptomima parkinsonizma. Karakteristične su fluktuacije pažnje i budnosti, vidne halucinacije te poremećaj sna. Osnovu razliku u odnosu na Parkinsonovu bolest čine inkluzije Levijevih tjelešaca u kortikalnim neuronima<sup>5</sup>.

Mutacije u genima za  $\alpha$ -sinuklein u regiji 4q22.1 i  $\alpha$ -sinuklein (SNCA) u regiji 5q35.2 opisane su kao uzrok familijarnog DLB-a. Mutacije  $\alpha$ -sinuklein gena, kao što su A53T mutacija koja je utvrđena u obiteljima s talijanskim i grčkim podrijetlom te A30P mutacija, uzrokuju nakupljanje proteina sinukleina. Početak parkinsonizma u ovim obiteljima javlja se između četrdesete i šezdesete godine života, varira u manifestaciji i može biti povezan s demencijom<sup>7</sup>.

Alel  $\epsilon$ 4 APOE gena također je uključen kao rizični čimbenik u razvoju DLB-a, dok su rezultati za

CYP2D6\*4 alel gena za citokrom P-450 monoksinogenu (CYP2D6) kontradiktorni<sup>27,28</sup>. Mutacije u PRNP, LRRK2 i PSN2 genima zabilježene su u pojedinačnim slučajevima. Duplikacija SCNA gena opisana je u jednoj obitelji. Takvi nalazi upućuju na postojanje većeg broja lokusa koji vode do DLB-a, što je još uvijek predmet molekularno-genetičkih istraživanja<sup>7</sup>.

#### TAUPATIJE ILI BOLESTI NAKUPLJANJA ABNORMALNOG TAU PROTEINA

##### **Progresivna supranuklearna paraliza, fronto-temporalna demencija i kortikobazalna degeneracija**

Progresivna supranuklearna paraliza (PSP; Steel-Richardson-Olszewski sindrom) drugi je najčešći uzrok degenerativnog parkinsonizma nakon PD-a. Dodatno parkinsonizmu, klinički simptomi uključuju ranu posturalnu nestabilnost i supranuklearnu paralizu pogleda<sup>29</sup>, simptome pseudobulbarne paralize te subkortikalne demencije. Neuropatološki, PSP je karakteriziran neurofibrilarnim klupkama i neurofibrilarnim koncima koje se sastoje od tau proteina s 4 ponavljajuća slijeda<sup>30</sup>, što je i karakteristika bolesti nakupljanja abnormalnih tau proteina u koje spadaju i FTD i CBD.

FTD je po učestalosti treća demencija. Pojavljuje se u osoba mlađih negoli drugi oblici demencije. Tijekom bolesti dolazi do selektivnog gubitka neurona u području frontalnog režnja (odgovornog za razlučivanje, planiranje, rješavanje problema, prosuđivanje) i temporalnog režnja (odgovornog za govor, memoriju, slušanje i emocije)<sup>5</sup>. Jedna od vrsta FTD-a je i frontotemporalna demencija s Parkinsonizmom vezana uz kromosom 17 (FTDP-17), te Pickova bolest karakterizirana nalazom Pickovih tijela (citoplazmatske inkluzije tau proteina). Kertesz je u 2003. godini pretpostavio da termin Pickov kompleks predstavlja preklapajući sindrom FTD-a, primarne progresivne afazije (PPA), CBD, PSP i FTD s bolesti motornog neurona<sup>31</sup>.

Kortikobazalna degeneracija je progresivna neurološka bolest karakterizirana atrofijom moždanih regija. Početni simptomi bolesti javljaju se oko šezdesete godine života. Uz poremećaje koordinacije, ravnoteže, akinezije, rigidnosti i distonije udova koji su slični onima nađenim u Parkin-

sonovoj bolesti, u kliničkoj su slici nerijetko prisutni i kognitivni i vidno-prostorni poremećaji, apraksija te poremećaj govora, mioklonus i disfagija<sup>15</sup>, „Alien Hand Syndrome” te poremećaj osjeta. Neuropatološki, CBD se razlikuje od PSP-a i drugih demencija s nekoliko važnih karakteristika. Neuralne i glijalne inkluzije koje se sastoje od tau proteina zamijećene su u hemisferama mozga, dok su bazalni gangliji, diencefaloni i moždani debljci većinom zahvaćeni u PSP-u<sup>15,19</sup>.

Sve navedene bolesti povezuju se uz mutacije MAPT gena za tau protein (17q21.31). Protein sudjeluje u izgradnji i stabilizaciji mikrotubula te je moguće da je uključen u održavanje polariteta neurona<sup>19</sup>. Rijetki obiteljski slučajevi PSP-a pokazuju autosomno-dominantni način nasljeđivanja s nepotpunom penetrabilnošću te prisutne mutacije MAPT gena, koje su opisane i u nekim sporadičnim slučajevima bolesti<sup>15</sup>. Dodatno se mutacije u regijama 1q31 te 11p12-11 povezuju uz nastanak bolesti, no još nije utvrđeno o kojem se genu točno radi<sup>32</sup>.

U 30 do 60 % bolesnika s FTD-om bolest je familijarna, a 20 % pokazuje mutaciju MAPT gena<sup>7</sup>. U europskoj populaciji MAPT gen dolazi u dva kompleksna haplotipa H1 i H2. Haplotip H1 povezuje se u genetičkim analizama uz taupatije PSP-a, CBD-a, Pickovu bolest tj. FTDP17, kao i uz Alzheimerovu bolest<sup>19</sup>. Moguće da je MAPT gen povezan s bolesti i u drugim populacijama, no teško je provesti analize zbog nedostatka H2 haplotipa u istim populacijama. S obzirom na to da povezanost razvoja bolesti s H1 haplotipom nije uzrokovana promjenom u kodiranju, različiti biološki efekt između ovih dvaju haplotipa mogao bi biti ili razlika u ekspresiji ili u mRNA-prekranju (engl. *splicing*)<sup>19,33</sup>. Ujedno, neravnoteža vezanosti gena objašnjava povezanost H1 haplotipa (H1c haplotipska varijanta) s razvojem PSP-a i CBD-a u bolesnika u kojih nije nađena mutacija MAPT gena, naime isto prošireno područje H1 haplotipa sadržava mnoštvo drugih gena čije mutacije mogu biti vezane uz razvoj bolesti<sup>7</sup>.

GNR-povezana fronto-temporalna demencija razvija se pak u osoba s mutacijom granulin gena (GNR) lokaliziranog na 17q21.32<sup>19</sup>. Najčešća mutacija R493X stvara prematurni stop signal u izgradnji granulina koji inače u raznim tkivima po-

maže rast, dijeljenje i preživljavanje stanica<sup>34</sup>. Ipak, malo je poznato o njegovoj funkciji u mozgu, vjerojatno je bitan za preživljenje neurona. Također, nije opisano kako smanjenje količine granulina utječe na razvoj bolesti kao ni povezanost nedostatka granulina s povišenim stvaranjem TAR DNA-povezujućeg proteina (TDP-43) u moždanim stanicama u demenciji ovoga tipa<sup>19</sup>. Nakupine TDP-43 proteina pak sprječavaju normalan rad stanice i mogu dovesti do smrti neurona, a opisana je također i mutacija TARDBP gena u regiji 1p36.22 u bolestima PSP te FTD<sup>7,35</sup>.

U miopatiji s inkluzijskim tijelima s ranim početkom Pagetove bolesti i fronto-temporalnom demencijom utvrđeno je najmanje 10 mutacija gena za protein koji sadrži valozin (engl. *valosin-containing protein*; VCP) u kromosomskoj regiji 9p13.3<sup>7</sup>. Enzim VCP uključen je u diobu stanice, fuziju membrana unutar stanice, preveniranje apoptoze stanica i popravak oštećene DNA. Dio je ubikvitin-proteosomalnog sustava koji raskida nepotrebne proteine unutar stanice<sup>19</sup>.

Mutacije gena za nabijeni protein multivezikularnih tijela 2B (engl. *charged multivesicular body protein 2B*; CHMP2B) na lokusu 3p11.2 uzrokuju rijedak progresivni CHMP2B povezanu fronto-temporalnu demenciju. CHMP geni sudjeluju u izradi dijelova skupine proteina ESCRT-III kompleksa (engl. *endosomal sorting complex required for transport III*), koji pomaže transport drugih proteina sa stanične membrane u unutrašnjost stanica endocitozom, te pomaže stvaranje multivezikularnih tijela koja ih dostavljaju lizosomima. C-terminalni kraj proteina CHMP 2B drži protein u inaktivnom stanju. Mutacije, poput onih zamijećenih u danskih ili belgijskih obitelji u kojih je bolest prisutna, uvjetovale su proizvodnju abnormalnih proteina kojima nedostaje C-terminalna domena, a bez koje je protein stalno aktiviran. Posljedično, ometanje funkcije endosoma dovodi do kontinuirane degradacije proteina sa stanične membrane te smrti neurona<sup>7</sup>.

#### OSTALE BOLESTI NAKUPLJANJA

##### Huntingtonova bolest

HD je autosomno-dominantna bolest s potpunom penetracijom koja s prevalencijom od 3 do 7 bolesnika na 100.000 stanovnika predstavlja jed-

nu od najučestalijih monogenih nasljednih bolesti živčanog sustava. To je bolest odrasle dobi u kojoj se simptomi očituju najčešće između tridesete i pedesete godine života. Rjeđe se bolest može javiti i u osoba mlađih od dvadeset godina (juvenilni oblik HD-a), pri čemu uključuje težu kliničku sliku i brži tijek<sup>15</sup>. Karakteristična je antcipacija i očekivanje ranije pojave bolesti posebno u osoba koje bolest nasljeđuju od oca. HD se manifestira abnormalnim motoričkim kretnjama – korejom, subkortikalnom demencijom sa znakovima disfunkcije fronto-strijatalnih puteva, psihičkim poremećajima koji nastaju kao posljedica smrti neurona u bazalnim ganglijima i ostalom moždanom tkivu<sup>15</sup>.

Genska osnova Huntingtonove bolesti opisana je 1993. godine, kada je ustanovljeno da zahvaćene osobe imaju produljen slijed CAG trinukleotida unutar egzona 1 HTT gena (lokus 4p16.3), koji kodira protein huntingtin<sup>36</sup>. Broj CAG tripleta u normalnim alelima varira između 6 i 36, dok je kod bolesnika između 37 i 121. Ponavljanje tripleta može ekspandirati tijekom gametogeneze, što stvara sve dulje poliglutaminske proteine<sup>15</sup>. Iako uloga huntingtina još nije poznata, smatra se da u patogenezi bolesti u procesu stvaranja staničnih nakupina mutiranog proteina vjerojatno ima ulogu i njegova interakcija s proteinima kao što su HIP1 (engl. *huntingtin-interacting protein 1*), HIP2 (engl. *huntingtin-interacting protein 2*), GAPDH (gliceraldehid-fosfat-dehidrogenaza) ili HAP1 (engl. *huntingtin associated protein 1*)<sup>7</sup>.

##### Prionske bolesti

U ovim bolestima narušena je struktura priona, najsitnijih čestica žive tvari izgrađenih od proteina bez nukleinske kiseline koji se mogu umnožavati u živim stanicama. Prion se opire djelovanju enzima koji razgrađuju RNA i DNA, ne uzrokuje imunosni odgovor, elektronsko-mikroskopski nema strukturu virusa. Prionski protein (PrP) kodiran je PRNP genom koji je lociran na 20p13<sup>7</sup>. Normalan stanični oblik proteina (PrPc) zadužen je za prijenos nabijenih bakrenih iona u stanicu, stanično signaliziranje, zaštitu stanice i formaciju sinapsi. Mutacija prionskog gena nađena je u formi bolesti koja je klinički slična Huntingtonovoj (engl. *Huntington disease like 1*; HDL1), a odliku-



je se nekontroliranim kretanjama, emocionalnim smetnjama i gubitkom mišljenja. Normalno se unutar PrP proteina oktapeptid ponavlja do pet puta, dok je u ovoj bolesti broj njegovog ponavljanja do 11 ili 13 puta<sup>19</sup>.

Subakutna spongiformna encefalopatija pojavljuje se u svim godišnjim dobima s incidencijom 1 – 2 na milijun stanovnika<sup>37</sup>. Nasljedni oblici čine 5 – 15 % slučajeva, a moguća je i mutacija *de novo*. Genska podložnost uvjetuje osjetljivost na infekciju prionom. Češći su sporadični oblici kojima se uzrok ne može utvrditi. Infekcija se može dogoditi jatrogeno ili ingestijom zaraženog mesa bolesne životinje ili čovjeka (Kuru). Inkubacija je dva do tri desetljeća. Smrt se u nasljednih oblika javlja do deset godina ranije nego u sporadičnih slučajeva bolesti<sup>37</sup>. Bolest se očituje u početku konfuzijom, promjenama ponašanja, ataksijom, vrtoglavicom, poremećajem vida i osjetnim fenomenima, a potom demencijom, poremećajem motoričkog sustava, mioklonijama, pojavom primitivnih refleksa, kome i smrti<sup>5</sup>. Gerstmann-Straussler-Scheinker sindrom smatra se familijarnom varijantom sporo progresivnog oblika koja se kao i familijarna forma subakutne spongiformne encefalopatije nasljeđuje autosomno dominantno, a počinje u srednjoj životnoj dobi<sup>5</sup>.

U ljudi s familijarnim prionskim bolestima, uključujući klasičnu Creutzfeld-Jakobovu bolest, Gerstmann-Straussler-Scheinker sindrom i porodičnu fatalnu insomniju, identificirano je i do 30 mutacija u regiji samog PRNP gena<sup>38</sup>. Nađene su mutacije gena i u osoba bez obiteljske anamneze prionskih bolesti, to jest sporadičnim oblicima bolesti. Mutirani PRNP gen kodira abnormalan protein PrP<sup>Sc</sup> koji može dalje poticati preobražaj normalnog proteina PrP<sup>C</sup> u PrP<sup>Sc</sup>. Abnormalni protein nagomilava se u mozgu čineći nakupine koje uništavaju i oštećuju neurone<sup>39</sup>. Gubitak ovih stanica stvara rupe u mozgu poput spužve, što se opisuje kao spongiformna degeneracija, promjene koje dovode do manifestacija bolesti<sup>5</sup>.

Nekoliko polimorfizama gena za PrP uzrokuju podložnost za bolest, pri čemu razvoj bolesti i njen tijek ovise o tipu mutacije. Studije su se usredotočile na Met129Val mutaciju koja je također nađena i u demenciji tipa primarne progresivne afazije<sup>7</sup>.

### Spinocerebelarne ataksije

Spinocerebelarna ataksija spada u skupinu autosomno dominantnih ataksija čija prevalencija iznosi oko 3 bolesnika na 100.000 stanovnika. Ova skupina bolesti nastaje kao manifestacija oštećenja prvenstveno malog mozga (ali i drugih dijelova mozga) te kralježničke moždine. Do danas je otkriveno 24 autosomno dominantnih SCA: 1-8, 10-19, 21-23, dentatorubralna-palidoluisianska atrofiya (DRPLA) i ataksija uzrokovana mutacijom gena za fibroblasni čimbenik rasta 14 (FGF14)<sup>7</sup>. Klasifikacija i dijagnoza bolesti temelji se na identifikaciji mutacija u pojedinim genskim lokusima (SCA 1- 6p23, SCA 2- 12q24, SCA 3- 14q24.3-q31, SCA 6- 19p3, SCA 7- 3p21.1-p12, SCA 17- 6q27)<sup>40</sup>. Najveći broj slučajeva otpada na SCA 1, 2 i 3. Prepisivanjem gena nastaju proteini koji se prema tipu SCA nazivaju ataksin -1, 2, 3 ili 7, a iznimno gen SCA6 kodira za  $\alpha$ 1A podjedinicu kalcijevog kanala ovisnog o potencijalu<sup>19</sup>, dok gen za SCA17 kodira transkripcijski inicijacijski faktor TATA-vezujući protein (TBP)<sup>41</sup>. Uzrok bolesti su dinamičke mutacije unutar ovih gena, produženje CAG slijeda koji u zdravih osoba iznosi 6 – 44, a u bolesnika 44 – 91 tripleta<sup>42</sup>. Kod SCA 7 mutirani aleli mogu sadržavati i do ~300 CAG trionukleotidnih ponavljanja.

Mutacije rezultiraju stvaranjem abnormalnih proteina koji se nagomilavaju unutar stanice (ubikvitin pozitivne nuklearne inkluzije), dovode do poremećaja funkcije ubikvitin proteasomalnog sustava, šaperona ili do represije transkripcije<sup>7</sup>. Spinocerebelarna ataksija tip 8 (SCA 8) je za razliku od ostalih uzrokovana produljenjem slijeda CTG tripleta na 3' kraju posljednjeg egzona gena ATXN8OS (lokus 13q21.33)<sup>7</sup>, a opisani su u bolesnika i (CAG)<sub>n</sub> ponavljajući sljedovi unutar ataksin gena ATXN8 (lokus 13q21)<sup>42</sup>. U SCA 8 ne dolazi do stvaranja proteina, već se pretpostavlja da glasnička RNA s produženim CUG slijedom ima toksično djelovanje<sup>43</sup>. U spinocerebelarnoj ataksiji tip 10 (SCA10) opisana su produljenja ATTCT pentanukleotida u ATXN10 genu, s opsegom abnormalnih ponavljanja većim negoli onim u bolestima s CAG ponavljanjima<sup>42</sup>. Spinocerebelarnu ataksiju tip 12 (SCA 12) uzrokuje produljenje slijeda CAG na 5' kraju gena za proteinsku fosfatazu 2 regulatorna po-

djedinica 2B (PPP2R2B; lokus 5q31-q33) koji kodira moždanu regulacijsku podjedinicu fosfataze 2A (PP2A)<sup>44</sup>. SCA 17 nastaje mutacijom u području lokusa 6q27<sup>7</sup> te se u nekih ljudi ova mutacija manifestira i bolešću sličnoj Huntingtono-

novoj (engl. *Huntington disease like 4*; HDL4). Mutacija u genu za *TATA box* vezujući protein povećava veličinu CAG/CAA trinukleotidnih ponavljanja na 43 – 66 ponavljanja, što vodi do stvaranja abnormalno velikog TBP proteina<sup>7</sup>.

**Tablica 1.** Geni koji se povezuju uz razvoj određenih neurodegenerativnih bolesti

**Table 1** Genes which have been implicated in development of specific neurodegenerative diseases

| Neurodegenerativna bolest           | Gen     | Lokus         | Protein  |
|-------------------------------------|---------|---------------|--|
| Alzheimerova bolest<br>EOFAD        | PSEN 1  | 14q24.3       | Presenilin 1                                   |
|                                     | PSEN 2  | 1q31-q42      | Presenilin 2                                   |
|                                     | b-APP   | 21q21.2       | Amiloid prekursori protein                     |
|                                     | APOE    | 19q13.2       | Apolipoprotein E                               |
| Parkinsonova bolest                 | SNCA    | 4q22.1        | a-synuclein                                    |
|                                     | PARK2   | 6q25-q27      | parkin   |
|                                     | PARK7   | 1p36.23       | DJ1  |
|                                     | PINK1   | 1p36.12       | PTEN-om inducirana putativna kinaza 1          |
|                                     | LRRK2   | 12q12         | kinaza bogata ponavljajućim slijedom leucina 2 |
|                                     | ATP1A3  | 19q13.31      | ATP-aza  |
| Demencija s Levijevim tjelešcima    | SNCA    | 4q22.1        | a-synuclein                                    |
|                                     | SNCB    | 5q35.2        | b-sinuklein                                    |
|                                     | APOE    | 19q13.2       | Apolipoprotein E                               |
| Progresivna supranuklearna paraliza | MAPT    | 17q21.11      | tau protein                                    |
|                                     | TARDBP  | 1p36.22       | TDP-43   |
| Fronto-temporalna demencija         | MAPT    | 17q21.11      | tau protein                                    |
|                                     | GNR     | 17q21.32      | granulin                                       |
|                                     | TARDBP  | 1p36.22       | TDP-43   |
|                                     | VCP     | 9p13.3        | VCP  |
|                                     | CHMP2B  | 3p11.2        | CHMP2B   |
| Kortikobazalna degeneracija         | MAPT    | 17q21.11      | tau protein                                    |
| Huntingtonova bolest                | 1 HTT   | 4p16.3        | huntingtin                                     |
| Prionske bolesti                    | PRNP    | 20p13         | PrP  |
| Spinocerebelarne ataksije           | SCA 1   | 6p23          | Ataksin -1                                     |
|                                     | SCA 2   | 12q24         | Ataksin -2                                     |
|                                     | SCA3    | 14q24.3-q31   | Ataksin -3                                     |
|                                     | SAC 6   | 19p3          | a1A podjedinica kalcijevog kanala              |
|                                     | SCA 7   | 3p21.1-p12    | Ataksin -7                                     |
|                                     | SCA 17  | 6q27          | TBP  |
| Amiotrofična lateralna skleroza     | SOD1    | 21q22.1-22.2  | bakar/cink superoksid dismutaza                |
|                                     | ALS2    | 2q33.1        | Alsin  |
|                                     | SETX    | 9q34.13       | Senataksin                                     |
|                                     | VABP    | 20q13.33      | VABP   |
|                                     | ANG     | 14q11.1-q11.2 | Angiogenin                                     |
|                                     | DCTN1   | 2p13          | Dinaktin 1                                     |
|                                     | NEFH    | 22q12.2       | Neurofilament teški protein                    |
|                                     | PRPH    | 12q12-q13     | periferin                                      |
|                                     | SMN1    | 5q13.2        | SMN1   |
|                                     | SMN2    | 5q13.2        | SMN2   |
| Multipla skleroza                   | HLA     | 6p21.1-p21.3  | MHC  |
|                                     | IL2RA   | 10p15-p14     | IL-2RA   |
|                                     | IL7R    | 5p13          | IL-7RA   |
|                                     | CYP27B1 | 12q13.1-q13.3 | Citokrom P450                                  |
|                                     | CBLB    | 3q13.11       | E3 ubiquitin protein ligaza B                  |

### Amiotrofična lateralna skleroza ili Lou Gehrigova bolest

ALS je progresivna bolest motoričkog neurona s incidencijom od 1 – 2 oboljela na 100.000 osoba<sup>45</sup>, od koje većina bolesnika umire unutar tri do pet godina od postavljene dijagnoze<sup>46</sup>. Manifestira se znakovima oštećenja donjeg motornog neurona (hipotrofija i slabost pojedinih mišićnih skupina, najčešće malih mišića šaka), te oštećenja gornjeg motornog neurona, kortikospinalnih i/ili kortikobulbarnih puteva (grčevi ili slabost u mišićima, poremećen govor, otežano gutanje ili žvakanje u sklopu bulbarne paralize) uz prisutne facilitirane miotatske reflekse i pojavu patoloških refleksa<sup>47</sup>. U daljnjem tijeku razvija se i respiratorna insuficijencija, dok osjetni poremećaji, kao i poremećaji mokraćnog mjehura, nisu u ove bolesti opisani. Bolest je najčešće sporadična, a u 10 % je familijarnog oblika<sup>48</sup>. U slučajevima sporadičnog ALS-a uzrok je nepoznat, ali vjerojatno nastaje međudjelovanjem genetičkih i okolišnih faktora.

Postoji autosomno-dominantni, autosomno-recesivni i uz X-kromosom vezan familijarni oblik bolesti. Autosomno-dominantni oblik uzrokovan je mutacijom gena koji kodira bakar/cink superoksid-dismutazu (SOD1; lokus 21q22.1-22.2), zaslužnu za uklanjanje slobodnih radikala (konverzija superoksida O<sub>2</sub>, u hidrogen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ovaj poremećaj nastaje u oko 20 % bolesnika s familijarnim oblikom ALS-a, tj. u 1 – 2 % svih bolesnika. Nastupa u juvenilnom obliku koji se javlja nakon 40. godine života<sup>47</sup>. Neuklonjeni slobodni radikali vjerojatno utječu na oštećenje i propadanje motoričkih živčanih stanica ili dolazi do nakupljanja drugih toksičnih radikala, abnormalnih mitohondrija, formiranja agregata mutantne toksične superoksid dismutaze<sup>7</sup>. Dodatno oštećenje pretpostavlja ekscitotoksično oštećenje zbog nedovoljnog izbacivanja glutamata iz područja sinapse. Još dva gena uzrokuju razvoj juvenilnog oblika bolesti: gen za alsin (ALS2) na lokusu 2q33.1, koji uzrokuje autosomno-recesivni oblik bolesti i senataksin (SETX) na lokusu 9q34.13 koji uzrokuje autosomno-dominantan oblik bolesti<sup>47</sup>.

Identificirane su mutacije koje uzrokuju različite tipove ALS-a (tip 1, 2, 4 i 8), a koji se međusobno razlikuju u dobi nastupa te brzini napredovanja

bolesti. Mutacije u genima SOD1 (tip 1), ALS2 (tip 2), SETX (tip 4) i genu za membranski protein asociiran s vezikulama (VAPB) (tip 8) uzrokuju ALS, dok varijacije u genima za angiogenin (ANG), dinaktin 1 (DCTN1), neurofilament teški protein (NEFH), periferin (PRPH), te SMN1 (engl. *survival of motor neuron*) i SMN2 povisuju rizik za razvoj bolesti. Tip 2 nasljeđuje se autosomno-recesivno, a tip 1, 4 i 8 autosomno-dominantno<sup>7</sup>.

Tri mutacije u SETX genu uzrokuju ALS tip 4 s tipičnim pojavljivanjem u ljudi mlađih od 25 godi-

Neurodegenerativne bolesti odlikuju nasljedne i sporadične forme bolesti, monogeno i poligeno nasljeđivanje, genetička heterogenost, penetrantnost ovisna o dobi, varijabilna klinička slika, dakle cijeli spektar ispoljavanja koja ih zasigurno svrstavaju među najzagonetnije bolesti u medicini.

na. Iako ove mutacije uzrokuju poremećaj u trodimenzionalnoj strukturi i funkciji proteina helikaza uključenih u popravak DNA i produkciju RNA, nejasno je kako uzrokuju bolest<sup>7</sup>.

ALS2 gen i njegov produkt protein alsin utječe na regulaciju organizacije membrane i pomicanje molekula unutar stanice te može imati ulogu u razvoju aksona i dendrita<sup>7</sup>. Iako nije jasno kako utječe na razvoj ALS-a tipa 2, moguće je da poremećaj funkcije dovodi do stanične smrti neurona. Mutacija Pro56Ser VAPB gena na lokusu 20q13.33<sup>7</sup> uključena je u razvoj ALS-a tipa 8. Produkt gena važan je u odgovoru na pogrešno smotane proteine, a u nedostatku funkcije dolazi do nagomilavanja abnormalnih proteina i smrti stanice.

ANG gen (lokus 14q11.2) kodira protein angiogenin koji je uključen u angiogenezu. Pokazano je da mutacija u ovom genu, kao i u genu za periferin PRPH (lokus 12q12-q13), povećava rizik za razvoj ALS-a. Također je kao rizični faktor za razvoj bolesti opisana mutacija u dinaktin 1 genu (DCTN1; lokus 2p13), inače bitnom tijekom diobe stanice i u unutarstaničnom transportu<sup>7</sup>. Još dva gena SMN1 i SMN2 (lokus 5q13) koji kodiraju proteine odgovorne za obradu pre-mRNA povezuju se s razvojem bolesti tako što snižena količina navedenih proteina povećava rizik obolijevanja<sup>7</sup>.

## OSTALE DEGENERATIVNE BOLESTI

### Multipla skleroza (MS)

Multipla skleroza je upalna, autoimunska, demijelinizirajuća i degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Prevalencija bolesti u Europi varira od 10-300/100.000 ovisno o području, a incidencija iznosi približno 0.1 %<sup>49</sup>. MS je dvaput češći u žena negoli u muškaraca. Može se pojaviti već u dječjoj dobi, no uglavnom se javlja između dvadesete i četrdesete godine života<sup>50</sup>. Bolest je karakterizirana diseminacijom simptoma u vremenu i prostoru zbog oštećenja središnjeg živčanog sustava. Relapsno-remitirajući simptomi su najčešće karakteristika početne faze MS-a, dok su progresivni neurološki ispadi tipični za kasniji razvoj bolesti, a rjeđe bolest može imati i primarno progresivni tijek. MS nastaje pod utjecajem genetičkih, epigenetičkih i okolišnih čimbenika, te ga ubrajamo u multifaktorske bolesti. Ulogu genetičkih čimbenika u etiologiji MS-a podupiru spoznaje o povećanom relativnom riziku braće i sestara oboljelih u usporedbi s općom populacijom, kao i povećana konkordantna stopa u monozigotnih u usporedbi s dizigotnim blizancima<sup>51</sup>.

Brojna molekularno-genetička istraživanja potvrdila su središnju ulogu imunološkog sustava u razvoju MS-a te ukazala na značaj regije glavnog sustava tkivne snošljivosti (eng. *Human Lymphocyte Antigen*; HLA) lokalizirane na 6q21.1-p21.3. Pritom je uočena iznimno čvrsta asocijacija između HLA DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 haplotipa i povećanog relativnog rizika za bolest koji iznosi 2 – 4 puta ovisno o populaciji u kojem je istraživanje provedeno<sup>51</sup>. Istraživanja mogućih gena kandidata kao što su T-stanični receptorni geni (TCR), čimbenik nekroze tumora (TNF), geni za citokine, kemokine, gen za mijelin bazični protein (MBP), mijelinski antigeni i imunoglobulinski geni, uglavnom nisu pokazala očekivani genetički utjecaj na podložnost za MS, međutim GWAS studije su identificirale više od 50 genskih varijanti izvan HLA regije koje predstavljaju rizične faktore za bolest. Od njih najznačajniji su geni za podjedinice receptora za interleukin 2 (IL2RA) i interleukin 7 (IL7RA), gen za citokrom P450 (CYP27B1) i CBLB gen (engl. *Cas-Br-M Murine Ecotropic Retroviral*

*Transforming Sequence B*)<sup>52</sup>. Iako je učinak svakog od navedenih gena skroman u odnosu na značaj gena HLA sustava, očekuje se da će ovaj popis rasti u bliskoj budućnosti, i tako definirati kompleksnu mrežu u kojoj će podložnost za bolest biti određena kombinacijom alelskih varijanti uključenih u različite patofiziološke putove, ovisno o etničkom podrijetlu, podtipu bolesti i specifičnim okolišnim okidačima bolesti. S obzirom na to da je još uvijek velik dio nasljedne komponente MS-a neotkriven, današnje studije usmjerene su prema identifikaciji uzročnih alela, epigenetskih mehanizama i gen-okoliš interakcijama.

## ZAKLJUČAK

Tijekom posljednjih tridesetak godina značajno je obogaćeno znanje o molekularnoj etiologiji nasljednih oblika neurodegenerativnih bolesti, a otkrića gena koji uzrokuju ove bolesti pridonose ne samo boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama bolesti, već i razvoju terapija koje modificiraju tijek bolesti, no značenje nekih do danas otkrivenih mutacija gena, koje se vezuju uz razvoj ili podložnost neurodegenerativnim bolestima, nije objašnjeno, kao što nije ni učinak mnogih mutiranih proteina u patofiziologiji bolesti.

Sekvenciranje humanog genoma ubrzalo je otkriće uzročnih gena, no mutacije koje uzrokuju pojedine nasljedne bolesti tek trebaju biti otkrivene. Kako bi se otkrili aleli relevantni za bolest danas se provode cjelogenomske studije asocijacija temeljene na hipotezi „česte bolesti – česte genske varijante”. Ipak, najnovija istraživanja pokazuju da je broj alela uključenih u razvoj neurodegenerativnih bolesti još veći, što govori u prilog hipotezi „česte bolesti – multiple rijetke genske varijante” u sporadičnim neurodegenerativnim bolestima.

S obzirom na tehnološki napredak, očekuje se da će nove generacije sekvenciranja (engl. *next-generation sequencing*; NGS) genoma omogućiti otkrivanje svih varijanti uzročnih gena, uključujući i klinički relevantne alele. Osim toga, rekvenciranje cijelog genoma moglo bi dovesti do prebačaja paradigme u kliničkoj praksi, gdje će dijagnoza i odluka o odgovarajućoj terapiji biti bazirane na „osobnom genomu”.

## LITERATURA

1. Hardy J, Orr H. The genetics of neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 2006;97:1690-9.
2. Moore GR. Current concepts in the neuropathology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2010;37 Suppl 2:S5-15.
3. Soto C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:49-60.
4. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9362-7.
5. Brinar V, Lušić I. Kognitivni poremećaji: akutna konfuzna ili smetena stanja, amnestički sindromi i demencije. *In: Brinar V i sur (ed.) Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada, 2009:444-62.*
6. Tanzi RE. A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders. *J Clin Invest* 1999;104:1175-9.
7. Online Mendelian Inheritance in Man. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Accessed March 12th 2013.
8. Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database. Available at: <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>. Accessed March 12th 2013.
9. Wolfe MS, Guenette SY. APP at a glance. *J Cell Sci* 2007;120:3157-61.
10. Papassotiropoulos A, Fountoulakis M, Dunckley T, Stephan DA, Reiman EM. Genetics, transcriptomics, and proteomics of Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2006;67:652-70.
11. Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull* 2003;61:1-24.
12. Wilquet V, De Strooper B. Amyloid-beta precursor protein processing in neurodegeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:582-8.
13. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278:1349-56.
14. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005;115:1449-57.
15. Brinar V i sur. Poremećaji pokreta. *In: Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada, 2009: 272-301.*
16. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-7.
17. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000;25:302-5.
18. Petrucelli L, O'Farrell C, Lockhart PJ, Baptista M, Kehoe K, Vink L et al. Parkin protects against the toxicity associated with mutant alpha-synuclein: proteasome dysfunction selectively affects catecholaminergic neurons. *Neuron* 2002;36:1007-19.
19. Genetics Home Reference. Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/>. Accessed March 12th 2013.
20. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004;364:1167-9.
21. Albrecht M. LRRK2 mutations and Parkinsonism. *Lancet* 2005;365:1230.
22. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet* 2004;41:937-40.
23. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, Aghai E et al. Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. *QJM* 1996;89:691-4.
24. Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, Lyons K et al. Complete genomic screen in Parkinson disease: evidence for multiple genes. *JAMA* 2001;286:2239-44.
25. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D et al. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997;41:277-81.
26. Huang X, Chen PC, Poole C. APOE-[epsilon]2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2198-202.
27. Huckvale C, Richardson AM, Mann DM, Pickering-Brown SM. Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism (CYP2D6\*4) in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:135-6.
28. Scordo MG, Dahl ML, Spina E, Cordici F, Arena MG. No association between CYP2D6 polymorphism and Alzheimer's disease in an Italian population. *Pharmacol Res* 2006;53:162-5.
29. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
30. Sergeant N, Delacourte A, Buee L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739:179-97.
31. Kertesz A. Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003;9:311-7.
32. Melquist S, Craig DW, Huentelman MJ, Crook R, Pearson JV, Baker M et al. Identification of a novel risk locus for progressive supranuclear palsy by a pooled genome-wide scan of 500,288 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2007;80:769-78.
33. Sergeant N, David JP, Goedert M, Jakes R, Vermersch P, Buee L et al. Two-dimensional characterization of paired helical filament-tau from Alzheimer's disease: demonstration of an additional 74-kDa component and age-related biochemical modifications. *J Neurochem* 1997;69:834-44.
34. Eriksen JL, Mackenzie IR. Progranulin: normal function and role in neurodegeneration. *J Neurochem* 2008;104:287-97.
35. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Mitsunaga MC, Chou TT et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-3.

36. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:398-403.
37. Murray K, Will RG. Prion Diseases *In: Neurology and Clinical Neuroscience*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007:1297-302.
38. Mastrianni JA. Genetic Prion Diseases. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2010.
39. Aguzzi A, Heikenwalder M. Pathogenesis of prion diseases: current status and future outlook. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:765-75.
40. Schelhaas HJ, Ippel PF, Beemer FA, Hageman G. Similarities and differences in the phenotype, genotype and pathogenesis of different spinocerebellar ataxias. *Eur J Neurol* 2000;7:309-14.
41. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001;10:1441-8.
42. Bird T. Hereditary Ataxia Overview. *In: Pagon R, Bird T, Dolan C, Stephens K (eds). GeneReviews*. Seattle: Seattle (WA): University of Washington, 1993-1998.
43. Nemes JP, Benzow KA, Moseley ML, Ranum LP, Koob MD. The SCA8 transcript is an antisense RNA to a brain-specific transcript encoding a novel actin-binding protein (KLHL1). *Hum Mol Genet* 2000;9:1543-51.
44. Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG, Gorelick-Feldman DA, Kleiderlein JJ, Callahan C et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 1999;23:391-2.
45. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001;191:3-9.
46. Cleveland DW, Rothstein JD. From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:806-19.
47. Brinar V. Neuromišićne bolesti. *In: Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada, Zagreb, 2009:372-5.
48. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:1688-700.
49. Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. *In: Compston A (ed). Multiple sclerosis: Elsevier*, 2006:71-80.
50. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS). *In: Brinar V, (ed). Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada, Zagreb, 2009:302-29.
51. Compston A, Wekerle H. The genetics of multiple sclerosis. *In: Compston A (ed.) Multiple sclerosis: Elsevier*, 2006:113-82.
52. Baranzini SE, Nickles D. Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data. *Curr Opin Neurol* 2012;25:239-45.