

Received: 2009.04.14  
Accepted: 2009.05.18  
Published: 2009.06.15

## Genetyka zespołów otępiennych. Część 1: Podłoże molekularne otępienia czołowo-skroniowego i parkinsonizmu sprzężonego z chromosomem 17 (FTDP-17)

The genetics of dementias. Part 1: Molecular basis of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)

**Anna Kowalska**

Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

### Streszczenie

W populacji chorych z otępieniem, prawie 10–15% stanowią przypadki otępienia czołowo-skroniowego (frontotemporal dementia – FTD), w którym proces neurodegeneracji obejmuje głównie płaty czołowo-skroniowe. Pierwszy przypadek postępującego otępienia czołowo-skroniowego opisał w 1892 r. Arnold Pick, który u 71-letniego chorego cierpiącego na zaburzenia mowy i pamięci obserwował wyraźny zanik płatów czołowo-skroniowych oraz charakterystyczne złoگی, nazwane później ciałami Picka. Podłoże neuropatologiczne FTD jest bardzo zróżnicowane. W przeciwieństwie do choroby Alzheimera (AD), w mózgu chorych nie występują ani płytki starcze ani zwyrodnienia włókienkowe typu Alzheimera. Otępienia czołowo-skroniowe należą do tzw. tauopatii, grupy chorób, u podstaw powstania których leży zaburzony metabolizm białka tau z rodziny białek zasocjowanych z mikrotubulami (macro-tubule associated tau protein – MAPT). W układzie nerwowym białko tau stabilizuje mikrotubule w aksonach neuronów, stąd odpowiada za podstawowe procesy w metabolizmie komórki nerwowej, takie jak: przekazywanie sygnałów, plastyczność czy transport wewnątrzkomórkowy. W mózgu w wyniku alternatywnego składowania transkryptów RNA na matrycy genu *MAPT* (chromosom 17q21.2), jest syntetyzowanych 6 izoform białka tau. Poszczególne izoformy różnią się liczbą aminokwasów w łańcuchu, obecnością 3 (tau typu 3R) lub 4 (tau typu 4R) domen odpowiedzialnych za wiązanie się z mikrotubulami oraz 1 lub 2 insercji zawierających 29–58 aminokwasów. Izoformy podlegają licznym potranslacyjnym modyfikacjom, m.in.: hiperfosforylacji, glikacji oraz oksydacji, które zmieniają właściwości białka i zaburzają jego prawidłowe funkcjonowanie. Zmieniony metabolizm białka tau zakłóca jego interakcje z tubuliną, co destabilizuje strukturę mikrotubul i inicjuje złożony proces powstawania toksycznych dla mózgu złoży białka tau. W 1998 r. wykryto pierwsze mutacje w genie *MAPT* odpowiedzialne za rozwój otępienia czołowo-skroniowego połączonego z zespołem parkinsonowskim sprzężonym z chromosomem 17 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 – FTDP-17). Dotąd zidentyfikowano ponad 40 mutacji w genie *MAPT*, głównie w rodzinach z autosomalnie dominującą postacią FTDP-17, w pojedynczych przypadkach także w chorobie Picka i AD. Poznane zmiany DNA ze względu na ich efekty molekularne sklasyfikowano na co najmniej dwie grupy:

- 1) mutacje zmieniające właściwości biochemiczne białka tau oraz
- 2) mutacje zaburzające proces alternatywnego składowania cząsteczek mRNA i prowadzące najczęściej do nadmiernego wytwarzania izoform białka tau typu 4R.

Zachwiana równowaga w proporcji syntetyzowanych izoform typu 3R i 4R stymuluje proces agregacji białka, co inicjuje proces neurodegeneracji prowadzący do rozwoju otępienia.

**Słowa kluczowe:** alternatywne składanie transkryptów mRNA • białko tau • choroba Picka • gen *MAPT* • mutacje • neurodegeneracja • otępienie czołowo-skroniowe i parkinsonizm sprzężone z chromosomem 17 (FTDP-17) • gen *Progranuliny* • tauopatie

## Summary

Frontotemporal dementia (FTD), characterized by neurodegeneration mainly in the frontal and temporal lobes, accounts for ca. 10–15% of all dementias. In 1892 the Czech-German neuropsychiatrist Arnold Pick reported the first case of FTD in a 71-year-old patient suffering from progressive dementia, memory disturbances, and aphasia associated with frontal and temporal lobe atrophy and the presence of neuronal inclusions. Later the inclusions were named Pick bodies. The neuropathological hallmark of FTD is very differentiated. In contrast to Alzheimer's disease (AD), there are neither senile plaques nor neurofibrillary tangles in the brains of FTD patients. Frontotemporal dementias are tauopathies, a group of disorders caused by aberrant metabolism of tau protein, a family of proteins associated with microtubules (MAPT: microtubule-associated tau protein). In the nervous system the protein stabilizes microtubules in neuronal axons and is thus responsible for crucial processes in neuron metabolism, such as signal transduction, plasticity, and intracellular transport. In the human brain, six isoforms are produced from the *MAPT* gene (chromosome 17 q21.2) by alternative mRNA splicing. The isoforms differ in the number of amino acids in the protein chain, the presence of three (3R tau type) or four (4R tau type) domains responsible for binding to microtubules, and one or two inserts containing from 29 to 58 amino acids. The isoforms are modified posttranslationally by hyperphosphorylation, glycation, or oxidation, which can change the protein's properties and disturb its normal function. Altered metabolism of tau protein changes its interactions with tubulin, leading to destabilization of the microtubule structure and initiating the generation of toxic tau aggregates. The first mutations in the *MAPT* gene responsible for frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) were found in 1998. So far over 40 mutations in the *MAPT* gene have been identified, mainly in families with autosomal dominant FTDP-17 but also in sporadic families with Pick's disease and AD. The known DNA changes have been classified according to their molecular effects into at least two groups: mutations that change the biochemical properties of tau protein and mutations that alter the alternative splicing of mRNA and lead very often to the overproduction of the 4R tau isoform. The imbalance in the ratio of the synthesized 3R and 4R tau isoforms stimulates protein aggregation and initiates neurodegeneration, leading to the development of dementia.

**Key words:** alternative splicing • frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) • *MAPT* gene • mutation • neurodegeneration • Pick's disease • *Progranulin* gene • Tau protein • tauopathies

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=888261>

**Word count:** 2472

**Tables:** 2

**Figures:** 4

**References:** 75

**Adres autorki:** dr hab. n.med. Anna Kowalska, Zakład Funkcji Kwasów Nukleinowych, Instytut Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań; e-mail: annkowl@rose.man.poznan.pl

## 1. WSTĘP

W 1892 r. Arnold Pick, neuropsychiatra pochodzenia czesko-niemieckiego, opisał 71-letniego chorego cierpiącego na postępujące otępienie charakteryzujące się upośledzeniem pamięci połączonym z zanikiem płatów skroniowych [50]. Badanie neuropatologiczne tego szczególnego przypadku ujawniło obecność w neuronach inkluzji srebrno-chłonnych i eozynopozytywnych, także obecność komórek

rozdętych balonowato oraz brak zmian typowych dla choroby Alzheimera (Alzheimer's disease – AD), tj. blaszek amyloidowych i zwyrodnień włóknkowych typu Alzheimera (ryc. 1). Chorobę określono jako chorobę Picka a inkluzje z nią zasocjowane nazwano ciałami Picka. Dzisiaj choroba Picka jest znana jako jeden z wielu wariantów klinicznych otępienia czołowo-skroniowego (frontotemporal dementia – FTD) [28]. FTD charakteryzuje się osłabieniem pamięci i funkcji poznawczych oraz zaburzeniami zachowania i oso-

bowości. Zaburzenia obejmują brak zahamowań społecznych, które mogą się ujawniać jako zachowanie socjalnie niewłaściwe, nadmierne spożywanie alkoholu, słaba kontrola reakcji na bodźce oraz agresywność fizyczna i słowna. Zmiany osobowości prowadzą do apatii, nastroju depresyjnego, często są obserwowane jako zdystansowanie i wyizolowanie społeczne. We wczesnych stadiach choroby zakłócenia funkcji poznawczych są ograniczone zwykle do zaburzeń funkcji wykonawczych obejmujących błędy w pracy i utratę elastyczności umysłowej. Inną wspólną cechą są wczesne trudności w mówieniu połączone z przerwana afazją. Zaburzenia ruchowe obserwowane w FTD mogą być objawami pozapiramidowymi o parkinsonowskim charakterze, występującymi zarówno we wczesnej jak i późnej fazie choroby. FTD stanowi 10–15% wszystkich przypadków otępień [11,22].

W 1994 r. grupy Lund i Manchester zaproponowały kryteria diagnostyczne dla FTD oparte na badaniach klinicznych i analizie patomorfologicznej [10]. Zgodnie z nimi, w obrębie FTD można wyodrębnić trzy podstawowe typy zaburzeń:

- 1) zwyrodnienie płata czołowego (FLD z łagodną lub umiarkowaną ciężką glejozą w zewnętrznych warstwach kory mózgowej),
- 2) chorobę Picka (charakteryzującą się intensywną glejozą i dyskretnymi taupozytywnymi ciałami wewnątrz neuronów) oraz
- 3) chorobę neuronu ruchowego lub zespół parkinsonowski.

Chorobę Picka (PiD) sklasyfikowano jako wariant histologiczny FTD z tym samym co FTD obrazem klinicznym. Jednak większość chorych nie można zakwalifikować do niej z powodu braku ciała Picka [50]. Podstawowe zmiany neuropatologiczne u chorych z FTD charakteryzują się zanikiem czołowych i skroniowych płatów kory mózgowej, często także uszkodzeniami podkorowymi. Zanik mózgu może być zarówno dwustronny jak i jednostronny. Zmiany neuropatologiczne na poziomie mikroskopu obejmują utratę neuronów, glejozę substancji szarej i białej oraz wakuolizację komórek nerwowych w powierzchniowych warstwach kory mózgu [25]. Dodatkowo są obserwowane rozdęte (chromatolityczne) neurony. Większość przypadków nie ujawnia typowych uszkodzeń towarzyszących najczęstszym otępieniom, takim jak: AD, udar, choroba Parkinsona, otępienie z ciałami Lewy'ego [10,22,60]. Około 35% chorych (w tym PiD) posiada inkluzje komórkowe, które barwią się pozytywnie na białko tau zasocjowane z mikrotubulami. Pewną część przypadków FTD cechuje brak złogów białka tau połączony z obecnością ciał barwiących się pozytywnie na ubikwitynę, głównie w czołowym regionie kory mózgu [37,68].

## 2. OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE I PARKINSONIZM SPRZĘŻONE Z CHROMOSOMEM 17 (FTDP-17)

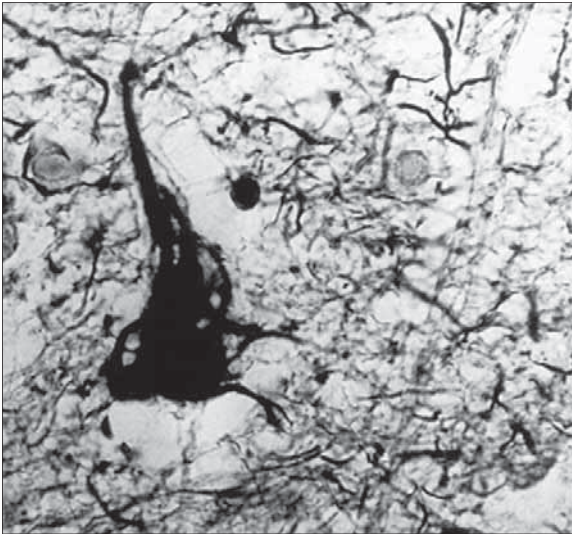
Otępienia czołowo-skroniowe występują najczęściej w postaci sporadycznej [11] bez uwarunkowań rodzinnych. Pozytywny wywiad rodzinny posiada jedynie około 40% chorych z FTD [11,67]. Większość przypadków rodzinnych (89%) cechuje autosomalny dominujący typ dziedziczenia [11]. W 1994 r. postać rodzinna otępienia czołowo-skroniowego i parkinsonizmu dziedzicząca się w sposób

autosomalny dominujący została sprzężona z regionem q21.2 chromosomu 17 (17q21.2) [41,73]. Ponadto, znaleziono kilka innych rodzin, które także wykazywały sprzężenie z chromosomem 17 połączone z różnorodnością fenotypów klinicznych i patomorfologicznych opisanych jako: zespół odhamowania-otępienia-parkinsonizmu i zaniku mięśni [12,55,72], zespół zwyrodnienia płata czołowego (frontal lobe degeneration – FLD) [5,14], wrodzone FTD [7,32,44,63,75], postępująca glejoza podkorowa [25,49], rodzinna wieloukładowa tauopatia [44,63], otępienie sprzężone z chromosomem 17 [8,18,54]. Podobieństwa między opisanymi rodzinami zostały zgłoszone jako konsensus na konferencji w 1997 r. [18]. Cechy kliniczne z początkowo nieprawidłowym zachowaniem się są takie jak w FTD. Często występują objawy parkinsonizmu, w tym spowolnienie ruchowe, sztywność, niestabilność w utrzymaniu pozycji ciała bez drżenia spoczynkowego. Zespół wszystkich opisanych cech został określony jako otępienie czołowo-skroniowe i parkinsonizm sprzężone z chromosomem 17 (FTDP-17). W 1998 r. wykryto, że gen *Białka tau zasocjowanego z mikrotubulami (MAPT)* stanowi locus FTDP-17 [19,20,36,52]. Dotychczas w rodzinach pochodzących z różnych grup etnicznych opisano ponad 40 patogennych mutacji wewnątrz genu *MAPT* odpowiedzialnych za rozwój autosomalnie dominujących przypadków FTDP-17 [1,64,65].

## 3. BIAŁKO TAU ZASOCJOWANE Z MIKROTUBULAMI

Tau jest białkiem wielofunkcyjnym o masie cząsteczkowej około 55 kDa, które zidentyfikowano jako białko zasocjowane z mikrotubulami. Tau występuje przede wszystkim w neuronach, ale jest także obecne w komórkach nieneuronalnych. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) tau jest syntetyzowane w wysokich stężeniach w neuronach, oligodendrocytach i astrocytach. Ponadto, synteza tau odbywa się w innych tkankach, m.in. w mięśniach szkieletowych, sercu, płucach, jądrze oraz w skórze [27]. Białko tau promuje przede wszystkim polimeryzację mikrotubul (MT), ale jest też włączone w takie procesy jak powstawanie wypustek neurytów czy rozwój i transport aksonalny. Jest ono ważne dla struktury komórki i jej polaryzacji. Tau jest kodowane przez pojedynczy gen umiejscowiony na chromosomie 17, który zawiera 16 eksonów (nazwanych E1-4, 4a, 5-14) spinających region powyżej 100 kbp [2,48]. W mózgu człowieka w wyniku procesu alternatywnego składowania RNA korespondującego z eksonami 2, 3 i 10 jest wytwarzanych 6 różnych izoform białka (ryc. 2).

W części C-końcowej tau, znajdują się sekwencje powtórzone 3- lub 4-krotnie (w zależności od danej izoformy) będące domenami wiążącymi tau z MT. Trzy z tych powtórzeń są kodowane przez konstytutywnie włączone eksony. Czwarte powtórzenie jest determinowane przez alternatywnie składany ekson 10 (E10). W ten sposób cząsteczki białka tau powstające z transkryptów, które zawierają E10, nazywane 4Rtau, mają cztery sekwencje powtarzające, podczas gdy cząsteczki białka tau syntetyzowane na matrycy transkryptów, które nie włączają E10, nazywane 3Rtau, mają trzy sekwencje powtarzające. Tau wiąże się z tubuliną poprzez sekwencje powtarzające się. Izoforny typu 4Rtau cechuje wyższe powinowactwo do dimerów tubuliny prowadzące do zwiększenia stabilności MT, co czyni MT bardziej sztywne, dłuższe, zdolne do modyfikowania

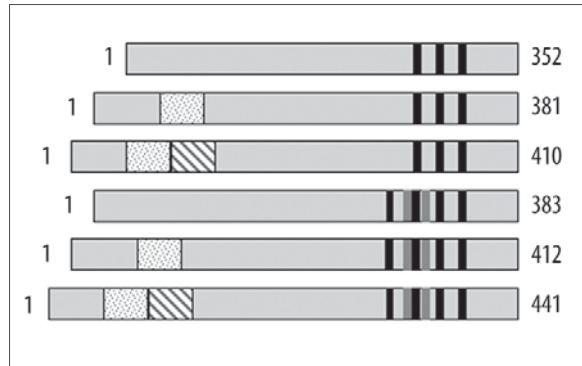


Ryc. 1. Zwyródnienie włókienkowe typu Alzheimera (neurofibrillary tangle – NFT) powstające w wyniku zaburzonego metabolizmu białka tau. Hiperfosforylacja białka tau zmienia jego właściwości biochemiczne oraz uniemożliwia prawidłowe działanie, co prowadzi do uszkodzenia cytoskieletu i śmierci komórek nerwowych. Skrawek kory mózgowej chorego z chorobą Alzheimera barwiony srebrem metodą Bielschowskiego (dzięki uprzejmości prof. dr med. Nenada Bogdanowicha z Instytutu Karolinska, Stockholm-Huddinge, Szwecja). W otępieniach czołowo-skroniowych występują złoże białka tau, przeważnie inne niż NFT

morfologii neurytów, a także kontrolowania plastyczności neuronów. Aminokwasowy koniec białka syntetyzowany na matrycy alternatywnie składanego RNA kodowanego przez eksony 2 i 3, jest silnie kwaśny i wystaje poza powierzchnię mikrotubul, gdzie może wchodzić w oddziaływanie z innymi białkami cytoskieletu lub błonami komórkowymi. Proces alternatywnego składania RNA eksonów 2 i 3 powoduje powstanie izoform tau z końcowymi insertami 0N, 1N lub 2N. Izoformy tau zawierające eksony 4A, 6 oraz 8 nie są zwykle syntetyzowane w OUN, występują głównie w obwodowym układzie nerwowym [2,21].

#### 4. TAUOPATIE – CHOROBY UWARUNKOWANE PATOLOGIĄ BIAŁKA TAU ZASOCJOWANEGO Z MIKROTUBULAMI

W mózgu dorosłego człowieka proporcja syntetyzowanych izoform typu 3R tau do 4R tau jest mniej więcej 1:1. W mózgu osoby dotkniętej FTD lub inną tauopatią dochodzi do zaburzenia równowagi w wytwarzaniu izoform typu 3R tau i 4R tau [15]. Oddziaływania między tau i tubuliną są także regulowane przez fosforylację tau w 40 poznanych miejscach. Proces ten jest kontrolowany przez kilka kinaz i fosfataz [43]. Nieprawidłowa fosforylacja tau, zwłaszcza jego hiperfosforylacja, wydaje się głównym wydarzeniem w patogenezie chorób zwyródnieniowych zwanych tauopatiami, do których należą m.in.: AD, FTDP-17, zwyródnienie korowo-podstawne (corticobasal degeneration – CBD), postępujące porażenie nadjądrowe (progressive supranuclear palsy – PSP), otępienie połączone ze stwardnieniem bocznym zanikowym i parkinsonizmem (zespół Guam) (amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism – ALS) (Guam syndrome). Nadmiernie ufosforylowane tau wykazuje mniejszą efektywność w wiązaniu się do mikro-



Ryc. 2. Sześć głównych izoform białka tau zasocjowanego z mikrotubulami o długości: 352, 381, 410, 383, 412 i 441 reszt aminokwasowych powstających w wyniku alternatywnego składania RNA z eksonów: 2, 3 oraz 10 genu *MAPT*

tubul i ich polimeryzacji niż prawidłowo ufosforylowane białko. Ponadto, hiperfosforylowane tau staje się dłuższe w porównaniu z tau prawidłowo ufosforylowanym, co może sprzyjać (podobnie jak nadmiar izoform typu 4R tau) jego fibrylogenezie. Nadmierna fosforylacja tau prowadzi do powstawania włókienkowych struktur ufosforylowanych częścieczek tau, tworzących dalej zwyródnienia włókienkowe (neurofibrillary tangles – NFT). Mikrostruktura NFT jest złożona; zawiera podwójne helikalne filamenty (paired helical filaments – PHF) jako główny składnik włókna oraz proste filamenty (straight filaments – SF) jako drugorzędny element. W różnych tauopatiach patologia tau jest różna. W chorobie Alzheimera wszystkie sześć izoform białka ulega hiperfosforylacji, podczas gdy w chorobie Picka, PHF zawierają głównie izoformy 3R tau [24]. W niektórych subpopulacjach chorych z FTD, CBD i PSP występują NFT zawierające izoformy 4R tau [3,4,59,61,62]. Z powodu tej różnorodności inkluzje tau w poszczególnych tauopatiach mają odmienne swoiste profile biochemiczne. Profile widoczne w analizie typu Western blot z użyciem przeciwciał anty-tau rozróżniają stopień fosforylacji białka zmieniają się od: głównego tripletu (tau o masie cząsteczkowej: 60, 64, 69 kDa) w AD (grupa I), do górnego dubletu (tau o masie cząsteczkowej: 64 i 69 kDa) w PSP i CBD (grupa II) do niższego dubletu (tau o masie cząsteczkowej: 60 i 64 kDa) w chorobie Picka (grupa III) (tabela 1).

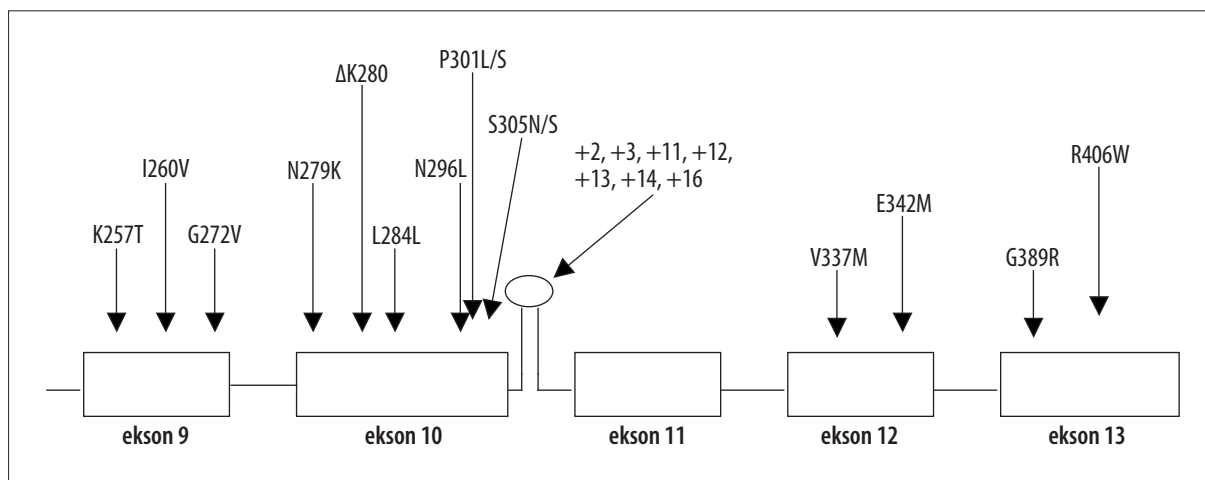
#### 5. MUTACJE GENU *MAPT* WARUNKUJĄCE FTDP-17

Rozpowszechnienie mutacji w genie *MAPT* zależy w dużym stopniu od kryteriów diagnostycznych użytych do selekcji chorych [17,34,53,57]. W ogólnej populacji chorych z otępieniem typu niealzheimerowskiego mutacje w genie *MAPT* występują wyjątkowo rzadko (ich częstość jest niższa niż 0,2%). Wśród chorych z pozytywnym wywiadem rodzinnym wyselekcjonowanych ściśle według swoistych kryteriów klinicznych i patologicznych dla FTD (grup Manchester/Lund) mutacje były obserwowane w około 12,2% przypadków [39]. W grupach z rozpoznaną klinicznie i patologicznie tauopatią, taką jak: FTD, choroba Picka, PSP, CBD, mutacje były identyfikowane tylko w 3,7% przypadków. Wśród chorych z FTD uwarunkowanych rodzinnie, Houlden i wsp. znaleźli mutacje w 13,6% przypadków [34]. W badaniu przeprowadzonym w dużej populacji holenderskich chorych z FTD, mutacje *MAPT*

Tabela 1. Klasyfikacja tauopatii w zależności od typu złogów białka tau w mózgu (według [15])

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
Choroba	AD	PSP, CBD, FTDP-17	choroba Picka	dystrofia miotoniczna
Izoformy tau	3R+4R	4R	3R	krótkie 3R
Cechy biochemiczne	triplet tau o masie cząsteczkowej 60, 64, 68/69 kDa	dublet tau o masie cząsteczkowej 64 oraz 69 kDa	dublet tau o masie cząsteczkowej 60 oraz 64 kDa	tau o masie cząsteczkowej 60 kDa
Morfologia włókien tau	PHF	SF or TF	RCF	N/A
Złogi tau	NFT	NFT	ciała Picka	NFT
Typ komórek dotkniętych patologią białka tau	neurony	neurony, komórki gleju	neurony	neurony

PHF – włókna podwójne helikalne (paired helical filaments), SF – włókna proste (straight filaments), TF – włókna skręcone (twisted filaments), RCF – włókna skręcone przypadkowo (randomcoiled filaments), N/A – nie analizowano (non/ analyzed).



Ryc. 3. Mutacje w genie *MAPT* warunkujące rozwój FTDP-17

były wykryte w 17,8% wszystkich chorych i w 43% przypadków z pozytywnym w kierunku otepienia wywiadem rodzinnym [57]. Tylko jeden przypadek sporadyczny FTD (z negatywnym wywiadem rodzinnym) uwarunkowany mutacją  $\Delta K280$  powodującą usunięcie nukleotydów AAG w eksonie 10 znaleziono w populacji holenderskiej [57].

Dotąd zidentyfikowano już ponad 40 mutacji w genie *MAPT* (ryc.3) odpowiedzialnych za FTDP-17 [1]. Wyróżnia się cztery typy mutacji *MAPT*. Są to:

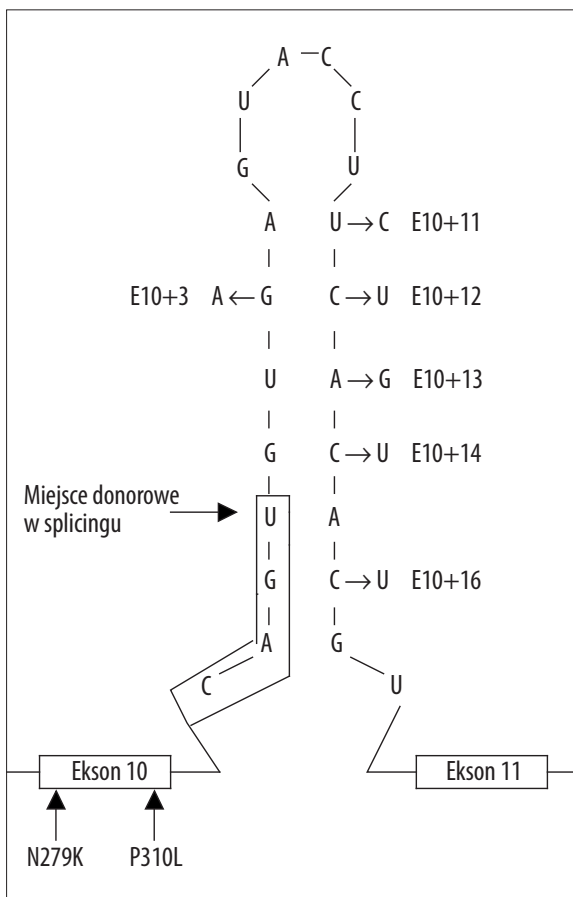
- 1) mutacje zmiany sensu, które zmieniają właściwości biochemiczne białka tau,
- 2) mutacje zmiany sensu oraz mutacje nieme, które zaburzają regulację procesu składania RNA kodowanego przez ekson 10 (E10),
- 3) 3 nukleotydowa delecja zmieniająca proces składania RNA E10 oraz
- 4) mutacje intronowe w intronie 10 (I10) zmieniające proces składania RNA kodowanego przez E10.

Poszczególne mutacje w różny sposób wpływają na biologię i funkcję białka tau (tabela 2) [45,46,51,56,66]. Mutacje typu zmiany sensu umiejscowione poza ekso-

nem 10 (V337M, E342V, R406W) prowadzą do rozległej patologii neuronów ze złogami włókien prostych zawierających wszystkie sześć izoform białka tau. Włókna te są podobne do podwójnych włókien skręconych helikalnie (paired helical filaments – PHF) oraz włókien prostych obserwowanych w AD. Przeciwnie, niektóre mutacje typu zmiany sensu umiejscowione wewnątrz eksonu 10 (P301L, N279K) oraz mutacje intronowe w miejscu składania RNA E10 powodują powstawanie w neuronach i komórkach gleju włókien tau złożonych przeważnie z izoform typu 4R tau z czterema powtórzeniami. W tych przypadkach morfologia włókien jest odmienna od PHF obserwowanych w zwyrodnieniu włókienkowym typu Alzheimerera, często włókna cechuje dłuższa cykliczność. Mutacje znalezione w intronie 10 (w pozycjach: +3, +11, +12, +14 i +16 względem miejsca donorowego) (ryc.4) oraz eksonie 10 (N279K,  $\Delta K280$ , L284L, S305S) [69] modyfikują proces alternatywnego składania RNA kodowanego przez ekson 10 genu *MAPT*. Wszystkie zmieniają prawidłowy, 1:1, stosunek cząsteczek białka tau z 3-krotnymi i 4-krotnymi powtórzeniami. Pozostałe mutacje typu zmiany sensu naruszają strukturę białka tau. Zmienione właściwości biochemiczne tau mają wpływ na proces jego oddziały-

Tabela 2. Korelacja pomiędzy mutacjami FTDP-17 i patologią tau (według [69,74])

Typ mutacji	Mutacje	Morfologia włókien tau	Stosunek 3R/ 4R	Inkluzje tau
Zmiany sensu POZA eksonem 10	R5L R5L K257T V337M E342V K369I G389R R406W	włókna proste tubule proste skręcona wstążka PHF PHF skręcona wstążka włókna proste PHF	prawidłowy	z wszystkimi 6 izoformami
Zmiany sensu WEWNĄTRZ eksonu 10	P301L P301S N296H S305N S305S	skręcona wstążka włókna proste tubule proste tubule proste włókna proste	podwyższony/ lub zredukowany	przewaga izoform z 4 powtórzeniami
Mutacje związane ze składaniem RNA	+3, +11, +12, +13, +14, +16, N279K	włókna proste/ skręcone  tubule podwójne, PHF	podwyższony/ lub zredukowany	przewaga izoform z 4 powtórzeniami



Ryc. 4. Fragment genu *MAPT* ze strukturą pętli w intronie następującym po eksonie 10. Mutacje w miejscu składania 5' eksonu 10 mogą niszczyć strukturę pętli, która reguluje proces alternatywnego składania RNA (splicing) kodowanego przez ekson 10. Zniszczenie struktury pętli może zwiększać rozpoznawalność eksonu 10 przez małe jądrowe kompleksy rybonukleoproteinowe U1 (U1 snRNP). Strzałki wskazują na mutacje zidentyfikowane w genie *MAPT*

wania z mikrotubulami (MT) i powodują zmiany w kinetyce polimeryzacji MT stymulujące powstawanie włókien białka. Mutacje te uszkadzają wiązanie się tau do mikrotubul i redukują zdolność polimeryzacji tubuliny [29,30]. Mutacje P301L oraz P301S mogą przyspieszać tworzenie się włókien tau [29]. Nieprawidłowe łączenie się mikrotubul narusza transport aksonalny w neuronie, a zmieniony stosunek izoform powoduje agregację białka w cytoplazmie. W następstwie tych zmian neuron obumiera, co w dalszej konsekwencji prowadzi do rozwoju postępującej choroby otępiennej.

Mutacje intronowe, wszystkie umiejscowione blisko miejsca składania 5' w intronie poniżej eksonu 10, zwiększają ekspresję transkryptów tau zawierających ekson 10 [16,31,36]. Mechanizm w jaki te mutacje zmieniają proces alternatywnego składania RNA nie jest jeszcze w pełni zrozumiały. Wszystkie mutacje w miejscu składania 5' (miejscu donorowym) zidentyfikowane w rodzinach z FTDP-17 występują w strukturze pętli (stem loop) ważnej dla regulacji alternatywnego składania mRNA korespondującego z eksonem 10 (ryc. 4). Skupisko mutacji w górnej części pętli sugeruje, że region ten jest podstawowy dla regulacji procesu składania RNA. Prawdopodobnie mutacje destabilizują strukturę pętli, która spina miejsca splicingowe. Pętla może współzawodniczyć o wiązanie z cząsteczkami małego jądrowego kompleksu rybonukleoproteinowego U1 (U1 snRNP). Destabilizacja struktury pociągałaby za sobą zwiększone wytwarzanie transkryptów zawierających ekson 10 [16]. Badania *in vitro* intronu następującego po eksonie 10 oraz wtórnej struktury transkrybowanych cząsteczek RNA przez Veraniego i wsp. [70] wykazały, że w tej pozycji może być tworzona stabilna pętla, a mutacje wewnątrz intronu mogą tę strukturę niszczyć. Zniszczenie pętli zwiększa rozpoznawalność eksonu 10 przez kompleksy U1 snRNP. Analiza „exon trapping” z użyciem sztucznych konstruktów eksonu 10 zawierających pętle o różnym stopniu stabilności przeprowadzona przez Grovera i wsp. [26] dostarczyła wyników potwierdzających moż-

liwość regulacji procesu alternatywnego składania RNA poprzez zmiany w strukturze pętli. Hutton i wsp. dodatkowo zaobserwowali w mózgach chorych z FTDP-17, z wykorzystaniem metody RT-PCR, podwyższenie poziomu mRNA eksonu 10 [36]. Analiza preparatów rozpuszczonego tau z mózgów chorych z mutacją w miejscu donorowym 5' także wykazała wzrost proporcji tau typu 4R do 3R korespondujący ze zmianami i wynikami uzyskanymi metodą RT-PCR [36]. Istnieje przekonanie, że nadmierne wytwarzanie tau z 4 powtórzeniami prowadzi do łączenia się czasteczek tau typu 4R w nieprawidłowe włókna zarówno w komórkach nerwowych, jak i komórkach gleju. Proces składania RNA E10 może być także modulowany przez dodatkowe nieznane dotąd elementy regulujące. Działanie tych elementów polegałoby albo na intensyfikacji (np. przez mutację N279K) albo na całkowitym zahamowaniu (np. przez mutację  $\Delta$ K280) procesu składania RNA E10, co mogłoby prowadzić bądź do ciągłej ekspresji eksonu 10, bądź do wyłączenia transkryptów zawierających ekson 10 ( $\Delta$ K280) [69].

## 6. POSZUKIWANIE INNYCH CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH ISTOTNYCH W ETIOPATOGENIEZIE FTDP-17

W przeciwieństwie do choroby Alzheimer'a nie ma dowodu na to, że genotyp ApoE wpływa na wiek wystąpienia pierwszych objawów w FTD [39]. W rodzinach z mutacjami tau wykazano, że genotyp apolipoproteiny E nie jest istotny dla rozwoju otępienia [35]. W kohorcie 58 chorych obejmującej 21 przypadków z mutacją typu zmiany sensu w eksonie 10 (P301L), 15 przypadków z mutacjami zmiany sensu poza eksonem 10 (G272V,  $\Delta$ K280, V337M, R406W) i 19 przypadków mutacji w miejscu donorowym eksonu 10, nie

było ani heterozygot APOE2/4 ani homozygot APOE4/4. W 11 przypadkach sporadycznych FTD z projektu Oxford zaprojektowanego do badań nad pamięcią oraz starzeniem (OPTIMA) obserwowano znaczący statystycznie wzrost liczby nosicieli allele APOE $\epsilon$ \*2 (częstość allele APOE $\epsilon$ \*2 wynosiła 0,32 i 0,06 odpowiednio u chorych i osobników kontrolnych) [40]. Dane te mogą sugerować, że w przeciwieństwie do choroby Alzheimer'a, apolipoproteina E nie ma bezpośredniego związku z patologią FTDP-17.

Mutacje *MAPT* są odpowiedzialne za rozwój FTD jedynie w nielicznej subpopulacji chorych (3,7–17,8% przypadków FTD w zależności od kryteriów diagnostycznych) [17,39,57]. A zatem muszą istnieć dodatkowe czynniki genetyczne istotne dla tego typu otępienia, zarówno postaci sporadycznej, jak i rodzinnej: przypadków rodzinnych FTD dziedziczących się autosomalnie dominująco sprzężonych z chromosomem 17, ale bez mutacji w genie *MAPT* [74] oraz tych przypadków rodzinnych niesprzężonych z chromosomem 17 [9,33]. W 2006 r. na łamach czasopiśma *Nature* opublikowano wyniki wieloletnich poszukiwań kolejnych defektów genetycznych odpowiedzialnych za FTDP-17 [6,13]. W genie *Progranuliny* (*PRGN*) zlokalizowanym na chromosomie 17 w pozycji q21.32 wykryto mutacje warunkujące rozwój choroby u chorych bez zmian w genie *MAPT* [6,13,23,42]. Dotąd opisano już ponad 45 mutacji w genie *PRNG* w rodzinach z FTDP-17 [1]. W ciągu ostatnich dwóch lat zidentyfikowano kolejne mutacje istotne w etiopatogenezie FTD w genach: *VCP* (*Valosin containing protein gene*) na chromosomie 9 p13 [38,47,71], *CHMP2B* (*Chromatin modifying protein 2B gene*) na chromosomie 3 p11.2 [9, 58] oraz w czynniku transkrypcyjnym TDP43 (*TAR-DNA-binding protein*) [47].

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations> (26.05.2009)
- [2] Andreadis A., Brown W.M., Kosik K.S.: Structure and novel exons of the human  $\tau$  gene. *Biochemistry*, 1992; 31: 10626–10633
- [3] Arima K., Kowalska A., Hasegawa M., Sunohara N., Nakamura M., Shimomura Y., Oya Y., Takahashi K., Iwatsubo T., Tabira T.: Sub-unit structure of tau-filaments in brains of the N279K mutation of the tau gene. *Brain Pathol.*, 2000; 10: 506(C01-02)
- [4] Arvanitakis Z., Wszolek Z.K.: Recent advances in the understanding of tau protein and movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.*, 2001; 14: 491–497
- [5] Baker M., Kwok J.B., Kucera S., Crook R., Farrer M., Houlden H., Isaacs A., Lincoln S., Onstead L., Hardy J., Wittenberg L., Dodd P., Webb S., Hayward N., Tannenber T., Andreadis A., Hallup M., Schofield P., Dark F., Hutton M.: Localization of frontotemporal dementia with parkinsonism in an Australian kindred to chromosome 17q21-22. *Ann. Neurol.*, 1997; 42: 794–798
- [6] Baker M., Mackenzie I.R., Pickering-Brown S.M., Gass J., Rademakers R., Lindholm C., Snowden J., Adamson J., Sadovnick A.D., Rollinson S., Cannon A., Dwosh E., Neary D., Melquist S., Richardson A., Dickson D., Berger Z., Eriksen J., Robinson T., Zehr C., Dickey C.A., Crook R., McGowan E., Mann D., Boeve B., Feldman H., Hutton M.: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 2006; 442: 916–919
- [7] Basun H., Almkvist O., Axelman K., Brun A., Campbell T.A., Collinge J., Forsell C., Froelich S., Wahlund L.O., Wetterberg L., Lannfelt L.: Clinical characteristics of a chromosome 17-linked rapidly progressive familial frontotemporal dementia. *Arch. Neurol.*, 1997; 54: 539–544
- [8] Bird T.D., Wijsman E.M., Nochlin D., Leehey M., Sumi S.M., Payami H., Poorkaj P., Nemens E., Rafkind M., Schellenberg G.D.: Chromosome 17 and hereditary dementia: linkage studies in three non-Alzheimer families and kindreds with late-onset FAD. *Neurology*, 1997; 48: 949–954
- [9] Brown J., Ashworth A., Gydesen S., Sorensen A., Rossor M., Hardy J., Collinge J.: Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. *Hum. Mol. Genet.*, 1995; 4: 1625–1628
- [10] Brun A., Englund B., Gustafson L., Passant U., Mann D.M., Neary D., Snowden J.S.: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994; 57: 416–418
- [11] Chow T.W., Miller B.L., Hayashi V.N., Geschwind D.H.: Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch. Neurol.*, 1999; 56: 817–822
- [12] Clark L.N., Poorkaj P., Wszolek Z., Geschwind D.H., Nasreddine Z.S., Miller B., Li D., Payami H., Awert F., Markopoulou K., Andreadis A., D'Souza I., Lee V.M., Reed L., Trojanowski J.Q., Zhukareva V., Bird T., Schellenberg G., Wilhelmsen K.C.: Pathogenic implications of mutations in the tau gene in pallido-ponto-nigral degeneration and related neurodegenerative disorders linked to chromosome 17. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 13103–13107
- [13] Cruts M., Gijssels I., van der Zee J., Engelborghs S., Wils H., Pirici D., Rademakers R., Vandenberghe R., Dermaut B., Martin J.J., van Duijn C., Peeters K., Sciot R., Santens P., De Pooter T., Mattheijssens M., Van den Broeck M., Cuijt I., Venekens K., De Deyn P.P., Kumar-Singh S., Van Broeckhoven C.: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, 2006; 442: 920–924
- [14] Dark F.: A family with autosomal dominant, non-Alzheimer's presenile dementia. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 1997; 31: 139–144
- [15] Delacourte A.: Tauopathies: recent insights into old diseases. *Folia Neuropathol.*, 2005; 43: 244–257
- [16] D'Souza I., Poorkaj P., Hong M., Nochlin D., Lee V.M., Bird T.D., Schellenberg G.D.: Missense and silent tau gene mutations cause frontotemporal dementia with parkinsonism-chromosome 17 type, by affecting multiple alternative RNA splicing regulatory elements. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 5598–5603

- [17] Dumanchin C., Camuzat A., Campion D., Verpillat P., Hannequin D., Dubois B., Saugier-Verber P., Martin C., Penet C., Charbonnier F., Agid Y., Frebourg T., Brice A.: Segregation of a missense mutation in the microtubule-associated protein tau gene with familial frontotemporal dementia and parkinsonism. *Hum. Mol. Genet.*, 1998; 7: 1825–1829
- [18] Foster N.L., Wilhelmsen K., Sima A.A., Jones M.Z., D'Amato C.J., Gilman S.: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann. Neurol.*, 1997; 41: 706–715
- [19] Froelich S., Basun H., Forsell C., Lilius L., Axelman K., Andreadis A., Lannfelt L.: Mapping of a disease locus for familial rapidly progressive frontotemporal dementia to chromosome 17q12–21. *Am. J. Med. Genet.*, 1997; 74: 380–385
- [20] Froelich S., Houlden H., Rizzu P., Chakraverty S., Baker M., Kwon J., Nowotny P., Isaacs A., Nowotny V., Wauters E., van Baren M.J., Oostra B.A., Hardy J., Lannfelt L., Goate A., Hutton M., Lendon C.L., Heutink P.: Construction of a detailed physical and transcript map of the FTDP-17 candidate region on chromosome 17q21. *Genomics*, 1999; 60: 129–136
- [21] Georgieff I.S., Liem R.K., Couchie D., Mavilia C., Nunez J., Shelanski M.L.: Expression of high molecular weight tau in the central and peripheral nervous systems. *J. Cell Sci.*, 1993; 105: 729–737
- [22] Goedert M., Crowther R.A., Spillantini M.G.: Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron*, 1998; 21: 955–958
- [23] Goedert M., Spillantini M.G.: Frontotemporal lobar degeneration through loss of progranulin function. *Brain*, 2006; 129: 2808–2810
- [24] Goedert M., Spillantini M.G., Cairns N.J., Crowther R.A.: Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron*, 1992; 8: 159–168
- [25] Goedert M., Spillantini M.G., Crowther R.A., Chen S.G., Parchi P., Tabaton M., Lanska D.J., Markesbery W.R., Wilhelmsen K.C., Dickson D.W., Petersen R.B., Gambetti P.: Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. *Nat. Med.*, 1999; 5: 454–457
- [26] Grover A., Houlden H., Baker M., Adamson J., Lewis J., Prihar G., Pickering-Brown S., Duff K., Hutton M.: 5' splice site mutations in tau associated with the inherited dementia FTDP-17 affect a stem-loop structure that regulates alternative splicing of exon 10. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 15134–15143
- [27] Gu Y., Oyama F., Ihara Y.: Tau is widely expressed in rat tissues. *J. Neurochem.*, 1996; 67: 1235–1244
- [28] Gustafson L.: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1987; 6: 209–223
- [29] Hasegawa M., Smith M.J., Goedert M.: Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. *FEBS Lett.*, 1998; 437: 207–210
- [30] Hasegawa M., Smith M.J., Iijima M., Tabira T., Goedert M.: FTDP-17 mutations N279K and S305N in tau produce increased splicing of exon 10. *FEBS Lett.*, 1999; 443: 93–96
- [31] Heutink P.: Untangling tau-related dementia. *Hum. Mol. Genet.*, 2000; 9: 979–986
- [32] Heutink P., Stevens M., Rizzu P., Bakker E., Kros J.M., Tibben A., Niermeijer M.F., van Duijn C.M., Oostra B.A., van Swieten J.C.: Hereditary frontotemporal dementia is linked to chromosome 17q21–q22: a genetic and clinicopathological study of three Dutch families. *Ann. Neurol.*, 1997; 41: 150–159
- [33] Hosler B.A., Siddique T., Sapp P.C., Sailor W., Huang M.C., Hossain A., Daube J.R., Nance M., Fan C., Kaplan J., Hung W.Y., McKenna-Yasek D., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Horvitz H.R., Brown R.H. Jr.: Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21–q22. *JAMA*, 2000; 284: 1664–1669
- [34] Houlden H., Baker M., Adamson J., Grover A., Waring S., Dickson D., Lynch T., Boeve B., Petersen R.C., Pickering-Brown S., Owen F., Neary D., Craufurd D., Snowden J., Mann D., Hutton M.: Frequency of tau mutations in three series of non-Alzheimer's degenerative dementia. *Ann. Neurol.*, 1999; 46: 243–248
- [35] Houlden H., Rizzu P., Stevens M., de Knijff P., van Duijn C.M., van Swieten J.C., Heutink P., Perez-Tur J., Thomas V., Baker M., Morris H., Rossor M., Janssen J.C., Petersen R.C., Dodd P., Dark F., Boeve B., Dickson D., Davies P., Pickering-Brown S., Mann D., Adamson J., Lynch T., Payami H., Hardy J.: Apolipoprotein E genotype does not affect the age of onset of dementia in families with defined tau mutations. *Neurosci. Lett.*, 1999; 260: 193–195
- [36] Hutton M., Lendon C.L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houlden H., Pickering-Brown S., Chakraverty S., Isaacs A., Grover A., Hackett J., Adamson J., Lincoln S., Dickson D., Davies P., Petersen R.C., Stevens M., de Graaff E., Wauters E., van Baren J., Hillebrand M., Jooose M., Kwon J.M., Nowotny P., Che L.K., Norton J., Morris J.C., Reed L.A., Trojanowski J., Basun H., Lannfelt L., Neystat M., Fahn S., Dark F., Tannenberg T., Dodd P.R., Hayward N., Kwok J.B., Schofield P.R., Andreadis A., Snowden J., Craufurd D., Neary D., Owen F., Oostra B.A., Hardy J., Goate A., van Swieten J., Mann D., Lynch T., Heutink P.: Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 1998; 393: 702–705
- [37] Kertesz A., Kawarai T., Rogaeva E., St. George-Hyslop P., Poorkaj P., Bird T.D., Munoz D.G.: Familial frontotemporal dementia with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions. *Neurology*, 2000; 54: 818–827
- [38] Kimonis V.E., Mehta S.G., Fulchiero E.C., Thomasova D., Pasquali M., Boycott K., Neilan E.G., Kartashov A., Forman M.S., Tucker S., Kimonis K., Mumm S., Whyte M.P., Smith C.D., Watts G.D.: Clinical studies in familial VCP myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Am. J. Med. Genet.*, 2008; 146A: 745–757
- [39] Kowalska A., Asada T., Arima K., Kumakiri C., Kozubski W., Takahashi K., Tabira T.: Genetic analysis in patients with familial and sporadic frontotemporal dementia: two tau mutations in only familial cases and no association with apolipoprotein e4. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2001; 12: 387–392
- [40] Lehmann D.J., Smith A.D., Combrinck M., Barnetson L., Joachim C.: Apolipoprotein E ε2 may be a risk factor for sporadic frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000; 69: 404–405
- [41] Lynch T., Sano M., Marder K.S., Bell K.L., Foster N.L., Defendini R.F., Sima A.A., Keohane C., Nygaard T.G., Fahn S.: Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology*, 1994; 44: 1878–1884
- [42] Mackenzie I.R., Baker M., Pickering-Brown S., Hsiung G.Y., Lindholm C., Dwosh E., Gass J., Cannon A., Rademakers R., Hutton M., Feldman H.H.: The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene. *Brain*, 2006; 129: 3081–3090
- [43] Mailliot C., Sergeant N., Bussiere T., Caillet-Boudin M.L., Delacourte A., Buée L.: Phosphorylation of specific sets of tau isoforms reflects different neurofibrillary degeneration processes. *FEBS Lett.*, 1998; 433: 201–204
- [44] Murrell J.R., Koller D., Foroud T., Goedert M., Spillantini M.G., Edenberg H.J., Farlow M.R., Ghetti B.: Familial multiple-system tauopathy with presenile dementia is localized to chromosome 17. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997; 61: 1131–1138
- [45] Murrell J.R., Spillantini M.G., Zolo P., Guazzelli M., Smith M.J., Hasegawa M., Redi F., Crowther R.A., Pietrini P., Ghetti B., Goedert M.: Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant pick body-like inclusions and axonal deposits. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1999; 58: 1207–1226
- [46] Nacharaju P., Lewis J., Easson C., Yen S., Hackett J., Hutton M., Yen S.H.: Accelerated filament formation from tau protein with specific FTDP-17 missense mutations. *FEBS Lett.*, 1999; 447, 2-3: 195–199
- [47] Neumann M., Mackenzie I.R., Cairns N.J., Boyer P.J., Markesbery W.R., Smith C.D., Taylor J.P., Kretschmar H.A., Kimonis V.E., Forman M.S.: TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2007; 66: 152–157
- [48] Neve R.L., Harris P., Kosik K.S., Kurnit D.M., Donlon T.A.: Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain Res.*, 1986; 387: 271–280
- [49] Petersen R.B., Tabaton M., Chen S.G., Monari L., Richardson S.L., Lynch T., Manetto V., Lanska D.J., Markesbery W.R., Lynch T.: Familial progressive subcortical gliosis: presence of prions and linkage to chromosome 17. *Neurology*, 1995; 45, 6: 1062–1067
- [50] Pick A.: Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med. Wochenschr.*, 1892; 16: 765–767
- [51] Pickering-Brown S., Baker M., Yen S.H., Liu W.K., Hasegawa M., Cairns N., Lantos P.L., Rossor M., Iwatsubo T., Davies Y., Allsop D., Furlong R., Owen F., Hardy J., Mann D., Hutton M.: Pick's disease is associated with mutations in the tau gene. *Ann. Neurol.*, 2000; 48: 859–867
- [52] Poorkaj P., Bird T.D., Wijsman E., Nemens E., Garruto R.M., Anderson L., Andreadis A., Wiederholt W.C., Raskind M., Schellenberg G.D.: Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.*, 1998; 43: 815–825



- [53] Poorkaj P., Grossman M., Steinbart E., Payami H., Sadovnick A., Nochlin D., Tabira T., Trojanowski J.Q., Borson S., Galasko D., Reich S., Quinn B., Schellenberg G., Bird T.D.: Frequency of tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Arch. Neurol.*, 2001; 58: 383–387
- [54] Reed L.A., Grabowski T.J., Schmidt M.L., Morris J.C., Goate A., Solodkin A., Van Hoesen G.W., Schelper R.L., Talbot C.J., Wragg M.A., Trojanowski J.Q.: Autosomal dominant dementia with widespread neurofibrillary tangles. *Ann. Neurol.*, 1997; 42: 564–572
- [55] Reed L.A., Schmidt M.L., Wszolek Z.K., Balin B.J., Soontornniyomkij V., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Schelper R.L.: The neuropathology of a chromosome 17-linked autosomal dominant parkinsonism and dementia ("pallido-ponto-nigral degeneration"). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1998; 57: 588–601
- [56] Rizzini C., Goedert M., Hodges J.R., Smith M.J., Jakes R., Hills R., Xuereb J.H., Crowther R.A., Spillantini M.G.: Tau gene mutation K257T causes a tauopathy similar to Pick's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2000; 59: 990–1001
- [57] Rizzo P., Van Swieten J.C., Joosse M., Hasegawa M., Stevens M., Tibben A., Niermeijer M.F., Hillebrand M., Ravid R., Oostra B.A., Goedert M., van Duijn C.M., Heutink P.: 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: 414–421
- [58] Skibinski G., Parkinson N.J., Brown J.M., Brown J.M., Chakrabarti L., Lloyd S.L., Hummerich H., Nielsen J.E., Hodges J.R., Spillantini M.G., Thusaard T., Brandner S., Brun A., Rossor M.N., Gade A., Johannsen P., Sørensen S.A., Gydesen S., Fisher E.M., Collinge J.: Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat. Genet.*, 2005; 37: 806–808
- [59] Spillantini M.G., Bird T.D., Ghetti B.: Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol.*, 1998; 8: 387–402
- [60] Spillantini M.G., Crowther R.A., Goedert M.: Comparison of the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease and familial presenile dementia with tangles. *Acta Neuropathol.*, 1996; 92: 42–48
- [61] Spillantini M.G., Crowther R.A., Kamphorst W., Heutink P., van Swieten J.C.: Tau pathology in two Dutch families with mutations in the microtubule-binding region of tau. *Am. J. Pathol.*, 1998; 153, 5: 1359–1363
- [62] Spillantini M.G., Goedert M.: Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.*, 1998; 21: 428–433
- [63] Spillantini M.G., Goedert M., Crowther R.A., Murrell J.R., Farlow M.R., Ghetti B.: Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94, 8: 4113–4118
- [64] Spillantini M.G., Murrell J.R., Goedert M., Farlow M.R., Klug A., Ghetti B.: Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 7737–7741
- [65] Spillantini M.G., Van Swieten J.C., Goedert M.: Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics*, 2000; 2: 193–205
- [66] Spillantini M.G., Yoshida H., Rizzini C., Lantos P.L., Khan N., Rossor M.N., Goedert M., Brown J.: A novel tau mutation (N296N) in familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies. *Ann. Neurol.*, 2000; 48: 939–943
- [67] Stevens M., van Duijn C.M., Kamphorst W., de Knijff P., Heutink P., van Gool W.A., Schelens P., Ravid R., Oostra B.A., Niermeijer M.F., van Swieten J.C.: Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology*, 1998; 50: 1541–1545
- [68] Tolnay M., Probst A.: Frontal lobe degeneration: novel ubiquitin-immunoreactive neurites within frontotemporal cortex. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1995; 21: 492–497
- [69] van Slegtenhorst M., Lewis J., Hutton M.: The molecular genetics of the tauopathies. *Exp. Gerontol.*, 2000; 35: 461–471
- [70] Varani L., Hasegawa M., Spillantini M.G., Smith M.J., Murrell J.R., Ghetti B., Klug A., Goedert M., Varani G.: Structure of tau exon 10 splicing regulatory element RNA and destabilization by mutations of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 8229–8234
- [71] Watts G.D., Wymmer J., Kovach M.J., Mehta S.G., Mumm S., Darvish D., Pestronk A., Whyte M.P., Kimonis V.E.: Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat. Genet.*, 2004; 36: 377–381
- [72] Wijker M., Wszolek Z.K., Wolters E.C., Rooimans M.A., Pals G., Pfeiffer R.F., Lynch T., Rodnitzky R.L., Wilhelmsen K.C., Arwert F.: Localization of the gene for rapidly progressive autosomal dominant parkinsonism and dementia with pallido-ponto-nigral degeneration to chromosome 17q21. *Hum. Mol. Genet.*, 1996; 5: 151–154
- [73] Wilhelmsen K.C., Lynch T., Pavlou E., Higgins M., Nygaard T.G.: Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am. J. Hum. Genet.*, 1994; 55: 1159–1165
- [74] Wszolek Z.K., Slowiński J., Golan M., Dickson D.W.: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Folia Neuropathol.*, 2005; 43: 258–270
- [75] Yamaoka L.H., Welsh-Bohmer K.A., Hulette C.M., Gaskell P.C. Jr., Murray M., Rimmler J.L., Helms B.R., Guerra M., Roses A.D., Schmechel D.E., Pericak-Vance M.A.: Linkage of frontotemporal dementia to chromosome 17: clinical and neuropathological characterization of phenotype. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996; 59: 1306–1312

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.