

# Patologie – Frontotemporální degenerace

Prof. James Vickers

Anno, jednou z těch dalších chorob, které mohou vést k demenci je frontotemporální degenerace (*pozn.překl.: v posledních letech se používá i termín frontotemporální lobární degenerace – poškození funkce čelného a spánkového laloku mozku*). Ty jsi v této oblasti odbornice, zabýváš se touto problematikou i ve výzkumu. Mohla bys nám říci něco více o frontotemporální degeneraci a demenci (FTD).

Prof. Anna King

Jistě, Jamesi. O frontotemporální demenci se často přemýšlí v kontextu demence s časným nástupem, která se objevuje u osob před dosažením věku 65 let, i když je možný nástup i později. Frontotemporální demenci může způsobit řada různých onemocnění, ale budeme o nich mluvit jako o skupině – frontotemporální degeneraci, protože mají velmi podobné soubory příznaků a zasahují podobné části mozku.

Prof. James Vickers

Které části mozku vidíme zasažené u frontotemporální degenerace?

Prof. Anna King

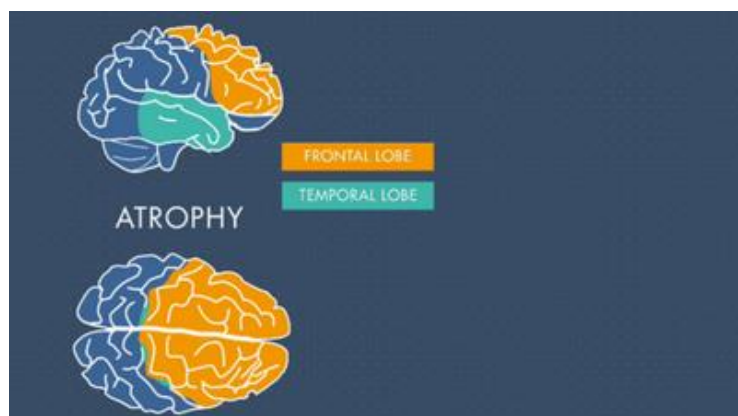
U frontotemporální degenerace vidíme atrofii podobně jako u Alzheimerovy choroby, ale ve velmi specifických místech. Jde o dvě oblasti. Za prvé je to čelní (frontální) lalok, jak vidíš zde.

Prof. James Vickers

To je zde?

Prof. Anna King

Ano, je to tato část. A za druhé je to spánkový (temporální) lalok tady po stranách mozku. Odtud pochází název frontotemporální degenerace a frontotemporální demence.



## Prof. James Vickers

Jaké jsou nejběžnější příznaky frontotemporální demence, Anno?

## Prof. Anna King

Příznaky jsou způsobeny atrofií (zmenšení normálně vyvinutého orgánu, tkáně, buňky) těch specifických oblastí. Příznaky tak odrážejí část mozku, která je postižena. Po klinické stránce existují dva hlavní typy dělení frontotemporální demence. První je behaviorální varianta frontotemporální demence, u které dochází ke změnám v chování. Druhá je jazyková (řečová) varianta. Nejdříve se podívejme na tu behaviorální variantu. U ní dochází k zásadním změnám v osobnosti člověka. To znamená, že lidé změňjí své chování a reakce. A podobně jako u Alzheimerovy choroby se objevuje i porucha plánování a úsudku, protože právě čelní lalok je významný pro plánování a úsudek. To jsou naše klíčové kognitivní (poznávací) funkce. Můžete tedy například vidět, jak lidé dělají velmi špatná obchodní rozhodnutí nebo si nejsou schopni promyslet, co budou dělat, jak postupovat. U frontotemporální demence bývá také výrazná apatie, takže lidé nemají motivaci něco dělat. Můžou chtít jen zůstat doma a nic nedělat. Značná bývá i ztráta empatie (pozn. schopnost vcítění se, viz dále), což může být obzvláště stresující. A obzvláště pro pečující, protože empatie je schopnost chápat, jak se někdo cítí, a když tuto schopnost člověk s frontotemporální demencí ztratí, nechápe, jak se cítí lidé kolem něj, jaké pocity v nich třeba vzbuzuje. Také můžeme být svědky dezinhibovaného chování. To se může projevat tak, že člověk, který byl obvykle tichý a rezervovaný, říká nebo dělá věci, které jsou v danou chvíli v nějaké společenské situaci dost nevhodné. To může být také velmi stresující. A poslední věcí, kterou můžeme u frontotemporální demence vidět, je změna ve stravování. Často vidíme, že lidé začnou mnohem více jíst, přejídají se, a mají hodně chuť na sladké, takže snědí mnohem více sladkého.

### **FTD: Behaviorální varianta (změny chování)**

- Změny v osobnosti a chování
- Porucha plánování a úsudku
- Apatie
- Ztráta empatie
- Dezinhibice (odbržděnost)
- Strava

## Prof. James Vickers

Je tedy zajímavé, jak tyto příznaky odpovídají místům poškození v mozku.

## Prof. Anna King

Přesně tak.

## Prof. James Vickers

V tomto případě se mnohé z těch rysů vztahují k poškození čelního laloku, který je z evolučního (vývojového) pohledu nejpokročilejší částí mozku. Je to část, která se v evoluci člověka vyvinula nejvíce. A o všechny ty báječné věci, které umí, kvůli této formě degenerace pomalu přijdeš.

## Prof. Anna King

Máš pravdu, zmíněné problémy jsou hlavně spojeny s degenerací čelního laloku. Oproti tomu druhý typ frontotemporální demence, jazyková (řečová) varianta, souvisí více s degenerací ve spánkových lalocích. Tento typ frontotemporální degenerace se obvykle nazývá primární progresivní afázie. Afázie je získaná porucha komunikace, řeči. Může jít o dva typy poruchy řeči. Buď můžeš mít potíže porozumět řeči, takže nechápeš slova, která bys normálně chápal. Anebo můžeš mít problém s produkcí řeči, máš potíže se vyjádřit. Obojí patří pod frontotemporální degeneraci.

## Prof. James Vickers

A toto také nastává kvůli změnám v nervových buňkách?

## Prof. Anna King

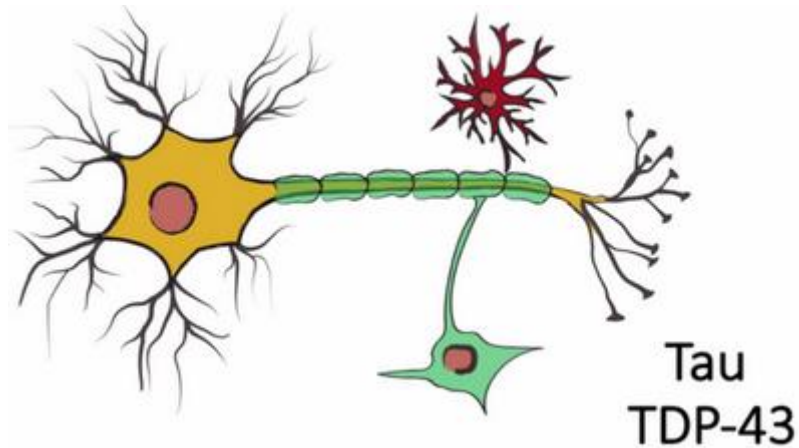
Ano. Atrofie, kterou vidíme u Alzheimerovy choroby, je způsobena ztrátou mozkové tkáně, ale máme také velmi specifické patologie. Každá tato nemoc je spojena s určitým typem patologie. U Alzheimerovy choroby máme plaky a klubka, a u frontotemporální degenerace máme také shluky proteinů.

## Prof. James Vickers

Zdá se tedy, že přinejmenším některá neurodegenerativní onemocnění mají společné právě nějaké hromadění – agregáty normálních proteinů uvnitř nervových buněk nebo možná i jiných buněk. Proteiny se změň na abnormální a začnou tvořit shluky.

## Prof. Anna King

Máš pravdu. Jak jsem říkala, u frontotemporální demence je více onemocnění, které k ní vedou, a ta mohou souviset s různými agregovanými strukturami v různých částech mozku. Ale když se podíváme po celém širokém spektru frontotemporální degenerace, tak vidíme, že se shlukují hlavně dva klíčové proteiny. Přestože i pár dalších může vést k frontotemporální demenci. K těm dvěma klíčovým patří tau, tedy stejný protein, o kterém jsme mluvili v souvislosti s Alzheimerovou chorobou.



## Prof. James Vickers

To je zajímavé, že?

## Prof. Anna King

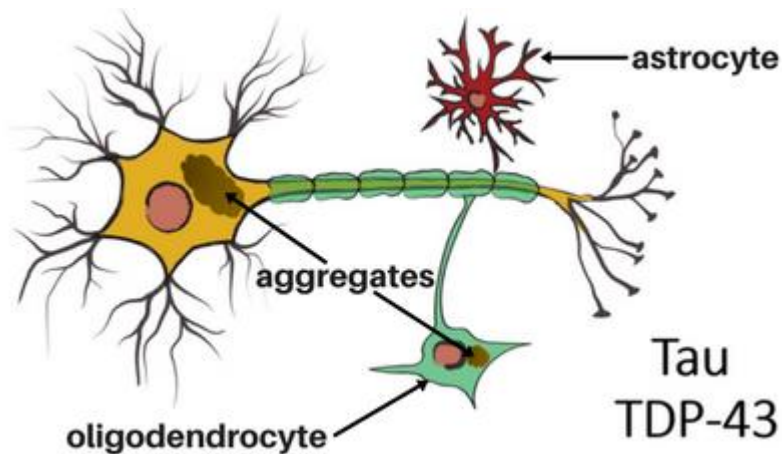
Toto je součást cytoskeletu buňky. U frontotemporální degenerace se agregované struktury (agregáty) liší, takže nevidíme klubka jako u Alzheimerovy choroby. Ten druhý protein je TDP-43, který hraje roli v kontrolování a řízení našeho genetického materiálu, řídí naše geny.

## Prof. James Vickers

Takže kromě atrofie, úbytku tkáně, které vidíme v čelních a spánkových lalocích, tak se dějí i zajímavé věci uvnitř nervových a dalších buněk mozku, že?

## Prof. Anna King

Ano. Podobně jako máme plaky a klubka u Alzheimerovy choroby, máme proteinové agregáty, které se tvoří v buňkách u frontotemporální degenerace. Není to jen jedna nemoc, jak už jsem říkala. Frontotemporální demenci může způsobit několik onemocnění, různé druhy frontotemporální degenerace. A ty se liší v proteinech, které tvoří ty agregáty. U frontotemporální degenerace tedy můžeme mít agregáty uvnitř buněk jako to vidíme u Alzheimerovy choroby, ale můžeme je najít i uvnitř neuritů neboli axonů. A můžeme najít agregáty i v jiných buňkách v mozku. Kromě nervových buněk máme v mozku mnoho buněk, které mají podpůrnou funkci pro ty nervové. Například tato buňka se nazývá oligodendrocyt.



Prof. James Vickers

To je trochu jazykolam, oligodendrocyt (v angl. oligodendrocyte – viz obrázek).

Prof. Anna King

Máš pravdu, špatně se to vyslovuje. Je to buňka, která je zodpovědná za tvorbu myelinové pochvy kolem axonu. To je taková mastná vrstva, která chrání axon a pomáhá s vedením vzruchů axonem. V oligodendrocytech můžeme tedy také nalézt agregáty, a pak též v dalších buňkách nazývaných astrocyty (v angl. astrocyte – viz obrázek), jejichž úkolem je podpora nervové buňky.

Prof. James Vickers

A jaký typ proteinu se v tomto případě mění v abnormální?

Prof. Anna King

U frontotemporální degenerace je to několik typů proteinu, které se mohou agregovat, ale jsou dva hlavní typy, které vidíme v mozcích lidí s těmito chorobami. U někoho se agreguje jeden protein, a u někoho jiného zas ten druhý. O jednom z nich jsme již hovořili před chvílí, tau protein, který také vytváří agregáty u Alzheimerovy choroby.

Prof. James Vickers

Klubka?

Prof. Anna King

Ano, klubka. Ale u frontotemporální degenerace vypadají trochu jinak, nejsou úplně stejné jako u Alzheimerovy choroby. Ten druhý protein, který může agregovat, je TDP-43 regulující genetický materiál. Má v buňce řadu rolí, což může dost komplikovat jeho studium.

## Prof. James Vickers

U neurodegenerativních onemocnění vidíme tedy společné téma. Vidíme normální proteiny, které mají svou normální funkci, jak se s nimi něco stane v rámci procesu daného onemocnění, změní se v abnormální, a začnou se agregovat do shluků nejrůznějších tvarů a stavby uvnitř různých typů buněk v mozku.

## Prof. Anna King

Je to tak. Zatím nevíme, jakou roli přesně hrají tyto agregáty proteinů v onemocnění, zda ji způsobují anebo jsou symptomem onemocnění. TDP-43 je docela zajímavý protein, protože se objevuje nejen u frontotemporální degenerace, ale i u jiného onemocnění, a to nemoci motoneuronu (*pozn.překl.: Amyotrofická laterální skleróza, ALS*). Při nemoci motoneuronu přicházíme o schopnost pohybu, protože nám degenerují nervové buňky ovládající svaly. Agregáty TDP-43 nalézáme u některých případů frontotemporální degenerace a u většiny případů nemoci motoneuronu.

## Prof. James Vickers

Možná jsou tedy za oběma typy nemocí stejné patologické mechanismy.

## Prof. Anna King

Možná ano. Domníváme se, že existuje těsné spojení mezi těmito onemocněními a že tam bude hrát roli i genetika, takže někteří lidé mohou mít mutaci genu, která buď způsobí frontotemporální degeneraci nebo nemoc motoneuronu.

## Prof. James Vickers

To je velmi zajímavé.

## Prof. Anna King

Dokonce je to tak, že se u přibližně 15 % osob, které mají nemoc motoneuronu, rozvine i frontotemporální demence. A u malého procenta lidí s frontotemporální demencí pak vidíme i nemoc motoneuronu. Takže je tam nějaká spojitost. Oproti Alzheimerově chorobě je u frontotemporální degenerace mnohem větší genetická složka.

## Prof. James Vickers

Myslím, že má dokonce ze všech onemocnění, které vedou k demenci, největší podíl vlivu genetiky.

Okolo 30 – 40 % případů je na základě genetických předpokladů. To neznamena, že to přímo spouští určitá genetická mutace, ale že u těchto onemocnění existují genetické rizikové faktory, které jsou dost silné. Existuje více genetických mutací, které mohou vést k rozvoji frontotemporální demence, ale my si povíme jen o dvou. U těchto onemocnění se tedy agregují převážně dva proteiny, tau a TDP-43. Geny, které kódují tyto proteiny, mohou nést mutace, které způsobí ono onemocnění. Ale zejména, co se týče TDP-43, tak to je opravdu ve velmi málo případech. Těch moc není. Pak existuje genetická mutace u proteinu progranulinu, který je pravděpodobně významnějším zdrojem frontotemporální demence, a to její behaviorální varianty (s poruchami chování). O tomto proteinu se toho zatím moc neví. Pořád se snažíme zjistit, co dělá. C9ORF72 je další protein, který mutuje, a to je největší genetická příčina frontotemporální demence, což z ní dělá velmi důležitou mutaci. Byla objevena až v roce 2011, takže je v současné době předmětem mnoha výzkumů.

## Genetika frontotemporální degenerace (FTD)

- Silné genetické predispozice (předpoklady) (30-40 % případů)
- Geny pro Tau a TDP-43
- Gen pro progranulin
- Gen C9ARF72

### Prof. James Vickers

Vím, že o genetiku je velký zájem, protože nám může poskytnout zásadní vhled do příčin degenerace nervových buněk i abnormální akumulace (nahromadění) proteinů.

Máš úplnou pravdu. Mnoho modelů, které ve výzkumu používáme, je založených právě na těchto mutacích.

### Shrnutí

- Frontotemporální degenerace je charakterizována poškozením a atrofií kůry čelních a předních částí spánkových laloků.
- Frontotemporální demenci způsobuje několik onemocnění spadajících mezi frontotemporální degenerace. Klinicky jde o dvě hlavní varianty demence – „behaviorální“ (poruchy chování) a „jazyková“ (řečová) varianta FTD.
- U frontotemporální degenerace jsou zasaženy dva klíčové proteiny – tau a TDP-43, které se abnormálně akumulují (hromadí) v nervových buňkách.

- Přibližně 30–40 % případů frontotemporální demence je na základě významné genetické predispozice, a lze je přímo spojit s mutacemi specifických genů.
- Je možné, že existuje vztah mezi patologií frontotemporální degenerace a patologií nemoci motoneuronu.