

Proteinopatie TDP-43 – od zwyrodnienia czołowo-skroniowego do wtęretowego zapalenia mięśni

TDP-43 proteinopathies – from frontotemporal lobar degeneration to inclusion body myositis

Biruta Kierdaszuk¹, Mariusz Berdyński², Cezary Żekanowski², Anna Kamińska¹

¹Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, CMDiK PAN w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 4: 384-391

DOI: 10.5114/ninp.2012.30271

Streszczenie

W ostatnich latach szczególne zainteresowanie zarówno neurologów, jak i genetyków wzbudza białko TDP-43. Zaburzenia jego funkcji wiązano początkowo z postacią sporadyczną stwardnienia bocznego zanikowego i zwyrodnienia czołowo-skroniowego z wtętami ubikwitynowanymi oraz postaciami mieszanymi zwyrodnienia czołowo-skroniowego. Udowodniono jednak, że do gromadzenia złożeń złożonych z TDP-43 dochodzi również w innych chorobach, m.in. we wtętowym zapaleniu mięśni. Wykazano, że mogą za to odpowiadać mutacje w kilku genach i loci: w genie *TARDBP*, genie progranuliny (*PGRN*) czy genie białka zawierającego walozynę (*valosin-containing protein, VCP*), a także w niezidentyfikowanym genie położonym na chromosomie 9p. Niniejsza praca stanowi podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat roli TDP-43 w procesach neurodegeneracyjnych.

Słowa kluczowe: TDP-43, stwardnienie boczne zanikowe, zwyrodnienie czołowo-skroniowe, proteinopatie TDP-43, wtęretowe zapalenie mięśni.

Wstęp

Gen *TARDBP* (*transactive response (TAR)-DNA-binding protein gene*) zlokalizowany na chromosomie 1p36

Abstract

TDP-43, a newly described neurodegenerative protein, is of great interest to both neurologists and geneticists. At the beginning, its dysfunction was recognized in sporadic amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions and in mixed forms. However, it was also proved that TDP-43 inclusions are in addition present in many other diseases, for example in inclusion body myositis. Furthermore, many genes and different loci may be involved in pathological TDP-43 accumulation in cells and tissues. Mutations in the *TARDBP* gene, progranulin gene (*PGRN*) and valosin-containing protein gene (*VCP*) as well as a gene on chromosome 9p were found. The present paper is a summary on possible involvement of TDP-43 in various neurodegenerative disorders.

Key words: TDP-43, amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal lobar degeneration, inclusion body myositis.

koduje liczące 414 reszt aminokwasowych białko wiążące DNA i RNA (TAR DNA-binding protein 43, TARDBP, TDP-43) [1]. TDP-43 zostało po raz pierwszy zidentyfikowane jako białko ludzkie wiążące się

Adres do korespondencji: dr Biruta Kierdaszuk, Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, e-mail: bkierdaszuk@gmail.com

Pracę otrzymano: 10.02.2011; przyjęto do druku: 5.01.2012

z sekwencją TAR DNA wirusa HIV-1. Jako białko jądrowe pełni ono szereg funkcji, m.in. reguluje transkrypcję oraz alternatywne składanie transkryptów wielu genów [2].

Zaburzenia funkcji TDP-43 wiązano początkowo z postacią sporadyczną stwardnienia bocznego zanikowego (*sporadic amyotrophic lateral sclerosis – sALS*) i zwyrodnienia czołowo-skroniowego z wtrętami ubikwitynowanymi (*frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions – FTLD-U*) oraz postaciami mieszanymi zwyrodnienia czołowo-skroniowego (*frontotemporal lobar degeneration – FTLD*) [1]. Kolejne lata badań przyniosły jednak dowody na patologicznie zwiększoną ekspresję TDP-43 także w innych jednostkach chorobowych, m.in. we wtrętowym zapaleniu mięśni (*inclusion body myositis – IBM*) i w miopatiach miofibrylarnych [1]. Z czasem powstało pojęcie „proteinopatii TDP-43” (*TDP-43 proteinopathies*) obejmujące choroby zwyrodnieniowe układu nerwowego charakteryzujące się obecnością wtrętów składających się głównie z TDP-43.

Budowa i funkcje TDP-43 w warunkach prawidłowych

TDP-43 w warunkach prawidłowych występuje w wielu różnych tkankach, zwłaszcza w tkance nerwowej, lokalizując się głównie w jądrze komórek nerwowych i glejowych oraz w mniejszej ilości w ich cytoplazmie. Należy do rodziny hnRNP A/B i – podobnie jak inne białka z tej rodziny – zawiera dwa motywy rozpoznające RNA (RRM1 i RRM2) położone na końcu N oraz domenę bogatą w glicynę na końcu C. RRM1 i RRM2 uczestniczą w wiązaniu się z dwu- i jednoniciowym DNA oraz z RNA, jak również w alternatywnym splicingu. Natomiast fragment bogaty w glicynę bierze udział w przyłączaniu innych białek [3]. TDP-43 w sposób ciągły przemieszcza się pomiędzy jądrem i cytoplazmą dzięki obecności specyficznych motywów (*nuclear localization signal – NLS; nuclear export signal – NES*) w obrębie cząsteczki.

Znana jest rola TDP-43 jako czynnika hamującego procesy transkrypcji, wiadomo również, że pełni funkcję regulatora aktywności neuronów, bierze udział w transporcie i translacji RNA, reguluje splicing RNA oraz jest zaangażowane w procesy apoptozy, podziałów komórkowych i neuroplastyczności [3].

Gen *TARDBP* jest stosunkowo silnie konserwowany ewolucyjnie. U człowieka składa się z 7 eksonów (oznaczonych cyframi od 0 do 6), z czego dwa eksony położone na końcu 5' nie kodują produktu białkowego.

Domena bogata w glicynę w całości kodowana jest przez ekson szósty.

TDP-43 w stanach patologicznych

Pierwsze szczegółowe badania nad rolą TDP-43 w chorobach neurologicznych rozpoczęły się w 2006 r., kiedy wykazano, że stanowi ono zasadniczy składnik wtrętów w mózgach osób z FTLD-U, w postaci FTLD z chorobą neuronu ruchowego (*frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease – FTLD-MND*), oraz w stwardnieniu bocznym zanikowym (*amyotrophic lateral sclerosis – ALS*).

W następnych latach wykazano, że wtręty złożone z TDP-43 są obecne także w wielu innych jednostkach chorobowych, np. w chorobie Alzheimera, zwyrodnieniu korowo-podstawnym, otępieniu z ciałami Lewy'ego, zespole parkinsonizm-otępienie z wyspy Guam, stwardnieniu hipokampa i otępieniu z ziarnami argylofilnymi (*argyrophilic grain disease*) [4–8]. W chorobach tych TDP-43 podlega procesom, w wyniku których tworzy nieprawidłowe C-końcowe fragmenty, które następnie agregują w nierozpuszczalne wtręty obecne w cytoplazmie [9]. W postaci patologicznych wtrętów białko TDP-43 ulega hiperfosforylacji, głównie w pozycjach 379, 403, 404, 409 i 410, co stwierdzono w niektórych przypadkach FTLD-U i ALS. Kolejne badania pokazały, że fosforylacja w miejscu S409/410 jest często spotykana we wtrętach w ALS i FTLD-U oraz może być obecna także w innych postaciach proteinopatii TDP-43 [10]. Jednakże wiadomo też, że forma białka TDP-43 różni się w zależności od lokalizacji w rdzeniu kręgowym lub w korze mózgu. Wtręty TDP-43 o średnicy 15 nm występują w postaci ziarnistej lub w formie filamentów i w stanach patologicznych mogą być zlokalizowane zarówno wewnątrz jądra, jak i w obrębie cytoplazmy. Uważa się, że rozmieszczenie głównie w cytoplazmie pośrednio wskazuje na zaburzenie procesów transportu TDP-43 do jądra komórkowego [11].

Za patologiczne gromadzenie TDP-43 mogą odpowiadać mutacje w kilku genach i *loci*: w genie *TARDBP*, genie progranuliny (*PGRN*) czy genie białka zawierającego walozynę (*valosin-containing protein – VCP*), a także w niezidentyfikowanym genie położonym na chromosomie 9p [12]. Mutacje *VCP* są odpowiedzialne m.in. za miopatię wtrętową (*inclusion body myopathy – IBM*) związaną z chorobą Pageta kości (*Paget disease of the bone – PBD*) i otępieniem czołowo-skroniowym (*frontotemporal dementia – FTD*), czyli IBM/FTD [13]. Odkrycie udziału TDP-43 w procesach neurodegeneracyjnych spo-

wodowało zainteresowanie badaczy zmianami sekwencji genu *TARDBP* także w innych jednostkach chorobowych. Dla przykładu u pacjentów z rodzinną i sporadyczną postacią ALS, a także z ALS/FTLD znaleziono ponad 30 mutacji *TARDBP* typu zmiany sensu (z jednym wyjątkiem: T374X). Znakomita ich większość zlokalizowana jest w eksonie 6 kodującym bogaty w glicynę koniec C białka, odpowiedzialny za oddziaływania międzybiałkowe [14–16]. W chorobie Alzheimera opisano złogi TDP-43 w układzie limbicznym, w strukturach płata skroniowego środkowego. Nadal trwają próby określenia roli TDP-43 w takich zespołach, jak zwyrodnienie korowo-podstawne, postępujące porażenie nadjądrowe i w wielu innych [17].

Z badań *in vitro* wynika, że obniżenie poziomu progranuliny prowadzi do zwiększenia aktywności kaspazy-3, która powoduje nieprawidłowe dojrzewanie TDP-43 [18]. Powstające fragmenty TDP-43 są następnie transportowane z jądra do cytoplazmy, ubikwitynowane i tworzą nierozpuszczalne złogi białkowe [18]. Większość patogennych mutacji *PGRN* to mutacje prowadzące do degradacji niosącego je mRNA (*nonsense-mediated decay*). W ich rezultacie białko, które powstaje na matrycy niezmutowanego allelu, nie wystarcza do zapewnienia funkcji fizjologicznej TDP-43 (haploinsuficjencja). Przypuszcza się, że rezultatem może być nieprawidłowe powstawanie i dojrzewanie transkryptów genów ulegających ekspresji w regionach mózgu związanych z patologią FTLD, a także szereg patologicznych efektów na poziomie komórkowym [19]. Niezależnie od wspomnianych mechanizmów, neurodegeneracja może być także wynikiem gromadzenia się nierozpuszczalnych złogów TDP-43 [20]. Mutacje genu *PGRN* położonego na chromosomie 17q21 są główną przyczyną FTLD i odpowiadają za 5–10% sporadycznych przypadków FTLD na świecie, a wśród chorych na rodzinną postać choroby ich częstość sięga nawet 26% [21]. Mutacje *PGRN* są powiązane także z różnorodnymi fenotypowo chorobami, takimi jak zwyrodnienie korowo-podstawne, ALS i choroba Parkinsona [22–24]. Wszystkie zidentyfikowane mutacje sprawcze dla chorób neurodegeneracyjnych innych niż ALS rozmieszczone są w 13 eksonach genu i dziedziczą się w sposób dominujący.

TDP-43 a stwardnienie boczne zanikowe

Stwardnienie boczne zanikowe to jednostka o niewyjaśnionej etiologii i patogenezie, w której proces cho-

robowy dotyczy zarówno górnego, jak i dolnego motoneuronu. Rozwija się głównie w wieku średnim i starszym, prowadząc nieuchronnie do śmierci w ciągu kilku lat. Jedynie ok. 5% przypadków ALS występuje w postaci rodzinnej, dziedziczonej głównie w sposób autosomalnie dominujący, z tego u ok. 20% pacjentów udaje się potwierdzić mutacje w genie dysmutazy nadmanganowej (*SOD-1*). W badaniach histopatologicznych wykazano obecność w motoneuronach wtrętów ubikwitynowanych (ale pozbawionych białka tau i α -synukleiny) oraz obecność struktur na wzór ciał Lewy'ego i ciałek Buniny [25]. W przypadku ALS opisano mutacje w wielu różnych genach [26], jednak tylko w postaci rodzinnej ALS związanej z mutacjami w genie *SOD-1* przeprowadzono ściślejsze korelacje kliniczno-morfologiczno-genetyczne.

Rola TDP-43 w przypadkach sporadycznych ALS i w postaci rodzinnej była badana w licznych pracach. W przypadku rodzinnej postaci ALS (*familial ALS* – *fALS*) odkryto ok. 25 wariantów mutacji w genie *TARDBP* dziedziczonych głównie autosomalnie dominująco, z których większość występuje w domenie bogatej w glicynę (G290A i G298S). Odkrycie obecności TDP-43 we wtrętach w ALS dało nadzieję na opracowanie przyzyciowego znacznika dla rozpoznawania i różnicowania ALS z innymi chorobami neuronu ruchowego. Dickson i wsp. opisali obecność wtrętów TDP-43 o różnej morfologii, obecnych w cytoplazmie motoneuronów we wszystkich badanych przypadkach ALS [27]. Interesujący jest fakt, że nie stwierdzono agregatów TDP-43 w przypadkach *fALS* z mutacjami w genie *SOD-1* oraz u transgenicznych myszy *SOD-1*. Wskazuje to na przypuszczalnie inny patomechanizm tej postaci choroby.

Niedawno odkryto również inne białko, wykazujące strukturalne podobieństwo do TDP-43 i tworzące patologiczne złogi w cytoplazmie neuronów pacjentów z postacią rodzinną ALS bez mutacji w genie *SOD1*. Mowa tu o białku nazywanym FUS (*fused in sarcoma*) lub TLS (*translocation in liposarcoma*), w skrócie FUS/TLS, kodowanym na chromosomie 16. Wzajemne interakcje TDP-43 i FUS/TLS są przedmiotem badań, które mogą w przyszłości przyczynić się do bliższego poznania procesów neurodegeneracyjnych [28].

TDP-43 a zwyrodnienie czołowo-skroniowe z chorobą neuronu ruchowego

Zwyrodnienie czołowo-skroniowe obejmuje tzw. niealzheimerowskie formy otępienia, którym może towa-

rzyszyć występowanie złożeń białka tau lub obecność wtrętów ubikwitynowanych [27]. W obszarze kory okolicy czołowej i skroniowej występuje zanik neuronów, glejoza i zwyrodnienie gąbczaste. W przypadku, gdy zmiany te obejmują również pierwotną korę ruchową, schorzenie jest nazywane FTLD-MND [27]. Z neuropatologicznego punktu widzenia do niedawna wtręty w FTLD i ALS były określane jako nieamyloidowe wtręty ubikwitynowane. Istotną rolę odegrało odkrycie w nich obecności TDP-43, tym samym podkreślające wspólne cechy tych schorzeń. Po pierwsze, wielu chorych na ALS prezentuje również zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych, po drugie zaś część pacjentów z FTLD, oprócz charakterystycznych zaburzeń mowy, osobowości i uwagi, cierpi na różnego rodzaju zaburzenia ruchowe [29]. Patologiczne złoże TDP-43 występuje głównie w cytoplazmie neuronów i wiąże się ze znaczną redukcją ilości TDP-43 w obrębie jądra komórkowego [29]. Pacjenci cierpiący na FTLD-U są dzieleni ze względu na cechy kliniczne i neuropatologiczne na cztery podgrupy (1–4). Wykazano, że w 4. podtypie FTLD-U wtręty złożone z TDP-43 są obecne głównie w obrębie jądra komórkowego, natomiast w innych podtypach i w ALS zlokalizowane głównie w cytoplazmie. W związku z tym, że patologiczne formy TDP-43 są przeważnie obecne w cytoplazmie, prawdziwa może być hipoteza o upośledzonym procesie degradacji białek i transportu białek do jądra komórkowego.

Jak wspomniano, zidentyfikowano 29 mutacji sprawczych w genie *TARDBP* w przypadkach fALS dziedzicznego autosomalnie dominująco i w rzadkich przypadkach sporadycznego ALS. Wspomniane mutacje odpowiadają za ok. 2–3% przypadków ALS [30]. Nie opisano natomiast mutacji w genie *TARDBP* w rodzinnej lub sporadycznej postaci FTLD-U. Opisano również dwie mutacje *TARDBP* u osób z FTLD-MND oraz jedną u osoby z behawioralnym wariantem FTLD (*apathetic syndrome*) bez objawów MND [31,32]. Większość mutacji zakłóca procesy składania pierwotnego transkryptu (splicing) oraz zjawiska pomijania eksonów (*exon skipping*), regulowane przez TDP-43 [17].

TDP-43 a miopatia wtrętowa związana z chorobą Pageta kości i z otępieniem czołowo-skroniowym

Miopatia wtrętowa związana z chorobą Pageta kości i z otępieniem czołowo-skroniowym, czyli IBMPFD,

jest dziedzicznym autosomalnie dominująco zespołem chorobowym o trzech głównych cechach klinicznych. U większości (ok. 90%) pacjentów występuje osłabienie siły mięśniowej w wieku ok. 45 lat, u około połowy chorych można stwierdzić zmiany osteolityczne w kościach związane z chorobą Pageta, a ok. 1/3 chorych rozwija typowy obraz otępienia czołowo-skroniowego z upośledzeniem głównie zdolności językowych i zaburzeń zachowania. Ponadto w obrazie klinicznym występują kardiomiopatia, włóknienie wątroby, zaćma i czuciowo-ruchowa neuropatia aksonalna [13]. W obrazie histopatologicznym z biopsji mięśnia od chorych na IBMPFD są stwierdzane cechy miopatyczne, a w części przypadków obserwowano wiele włókien zawierających wodniczki (*rimmed vacuoles*) położone zarówno w obrębie sarkoplazmy, jak i pod sarkolemmą, z obecnością wtrętów ubikwitynowanych i wtrętów złożonych z VCP oraz z TDP-43. Białko zawierające walozynę jest wielofunkcyjnym, ubikwitynowanym białkiem należącym do rodziny białek AAA+ (*ATPase associated with various activities*). Jakkolwiek rola VCP w chorobach mięśni pozostaje nadal niejasna, wiadomo, że mutacje w genie *VCP* prowadzą do gromadzenia ubikwitynowanych wtrętów i złożeń białek w tkankach pacjentów z zespołem IBMPFD, a także u zwierząt transgenicznych będących modelami ALS i jednostek pokrewnych oraz w badaniach *in vitro* [13].

W prawidłowym mięśniu obecność VCP można stwierdzić w formie rozproszonej w obrębie sarkoplazmy oraz dokoła jąder komórkowych. W IBMPFD złoże VCP występuje w obrębie sarkoplazmy i w jądrach komórkowych. Z kolei w większości przypadków IBM wtręty TDP-43 tworzą niewielkie skupiska w obrębie sarkoplazmy, głównie w małych, wielokątnych włóknach [10]. Natomiast w IBMPFD w tkance nerwowej znaleziono skupiska TDP-43 wykazujące kolokalizację z ubikwityną i położone zarówno w obrębie jądra, jak i w cytoplazmie [13]. W tkance mięśniowej wtręty TDP-43 były rozmieszczone pod sarkolemmą i w cytoplazmie. Dotychczas opisano kilkanaście mutacji w genie *VCP* związanych z występowaniem IBMPFD. Fizjologiczna rola VCP polega głównie na utrzymywaniu równowagi pomiędzy procesami syntezy i degradacji białek komórkowych, jest ono związane z wieloma białkami kompleksu ubikwityna–proteasom (*ubiquitin-proteasome system* – UPS). Zakłócenie procesów niszczenia białek komórkowych prowadzi do nagromadzenia ubikwitynowanych protein o dużej masie cząsteczkowej, m.in. TDP-43 [13].

TDP-43 a wtretowe zapalenie mięśni

Mimo wielu lat badań patogeneza IBM pozostaje niejasna. Wydaje się, że istotną rolę odgrywa tu proces degeneracyjny oraz autoimmunologiczny. Weihl i wsp. opisali obecność wtretów TDP-43 zarówno w jądrach komórek mięśniowych, jak i w obrębie ich cytoplazmy u 78% pacjentów ze sporadyczną postacią IBM (sIBM) [33]. W innej pracy Olivé i wsp. opisali pojedyncze, mnogie lub rozproszone agregaty TDP-43, które występowały w cytoplazmie komórek mięśniowych pacjentów z desminopatią, miotylinopatią, sIBM i IBMPFD [34]. Podobne wyniki dla IBM przyniosły badania Salajegheh i wsp. [11]. Wykazały obecność złogów TDP-43 w sarkoplazmie niemartwiczych włókien mięśniowych. Podobnie jak u chorych na ALS z mutacjami w genie *TARDBP*, również w mięśniach chorych na IBM wykazano złogi białka FUS/TLS [35].

Opisano również wtretę złożoną z TDP-43 w mięśniach chorych na sIBM i w postaci IBM związanej z mutacjami w genie *VCP*. Dodatkowo w obrazie morfologicznym mięśnia w wyżej wymienionych jednostkach chorobowych oraz w dystrofii oczno-gardłowej (*oculopharyngeal muscular dystrophy* – OPMD) i miopatiach dystalnych widoczne są zasadochłonne wodniczki, tzw. *rimmed vacuoles*. Termin „miopatie dystalne z wodniczkami zasadochłonnymi” (*distal myopathies with rimmed vacuoles* – DMRV), mimo że odnosi się do różnorodnego podłoża molekularnego, w większości przypadków jest wiązany z mutacjami w genie UDP-*N*-acetyloglukozamino-2-epimerazy/*N*-acetylomanno-*z*oaminowej kinazy (*GNE*). Küsters i wsp. opisali wyniki analizy obecności wtretów TDP-43 w mięśniach pacjentów z sIBM, OPMD, DMRV i z miopatiami bez wodniczek [36]. Złogi TDP-43 były obecne w 77,8% biopsji od chorych na sIBM oraz w 83,3% biopsji od chorych na OPMD i we wszystkich badanych mięśniach pacjentów z DMRV. Nie stwierdzono występowania TDP-43 w biopsjach chorych na miopatie bez obecności wodniczek. Rozkład wtretów z TDP-43 w badanych biopsjach był różny – od pojedynczych złogów do rozsianych w wielu miejscach we włóknie mięśniowym wtretów ziarnistych. Nie wykazano, aby morfologia wtretów różniła się w poszczególnych przypadkach sIBM, OPMD i DMRV. Ponadto badane wtretę barwiły się pozytywnie w reakcji z ubikwityną. Według Küsters i wsp. wtretę TDP-43 są charakterystyczne dla miopatii z obecnością tzw. *rimmed vacuoles*, a patologiczne nagromadzenie TDP-43

jest raczej wynikiem końcowym procesów degradacji komórki mięśniowej, a nie ich pierwotną przyczyną [36].

Proteinopatie TDP-43

Cechą charakterystyczną wielu chorób neurodegeneracyjnych jest patologiczne gromadzenie się różnych białek. Jest to również patognomoniczne w przypadku części chorób mięśni, a w związku z tym powstało niedawno określenie „miopatii z gromadzeniem białek” (*protein aggregate myopathies* – PAM) [37]. Zaliczane są do nich m.in. miotylinopatie i desminopatie. Badania immunohistochemiczne pokazują obecność złogów takich białek, jak desmina, miotyлина czy dystrofina. Istnieje jednak grupa białek obecnych tylko w przypadku pewnych szczególnych chorób mięśni, a których ekspresja normalnie zachodzi w komórkach spoza układu mięśniowego. Dla przykładu IBM stanowi chorobę pierwotnie mięśniową związaną z nagromadzeniem takich białek, jak α -synukleina, β -amyloid, apolipoproteina E i fosforylowane białko tau.

Ostatnio zaproponowano podział chorób neurodegeneracyjnych na te, w których złogi TDP-43 stanowią główną cechę charakterystyczną i wynikającą z mutacji w genie, oraz na te, gdzie patologiczne gromadzenie TDP-43 jest zjawiskiem wtórnym do innego procesu patologicznego [17]. Pierwszą z tych grup nazwano „proteinopatie TDP-43” lub „wieloukładowe choroby z TDP-43”, a zalicza się do nich FTL-D-U, FTL-D-MND, IBMPFD i ALS. Druga grupa obejmowała choroby z wtórną patologią w postaci gromadzenia złogów TDP-43 i innych białek. Natomiast do trzeciej kategorii zaliczono te jednostki chorobowe, gdzie stwierdzono tylko nieznaczne gromadzenie TDP-43 (tab. 1.).

TDP-43 jako wskaźnik biologiczny choroby

W 2008 r. ukazała się praca Fouldsa i wsp., w której analizowano możliwość użycia TDP-43 jako przyżyciowego wskaźnika służącego do różnicowania poszczególnych form otępienia [38]. Wykazano, że stężenie TDP-43 można oznaczyć nie tylko w surowicy, lecz także, że koreluje ono z istniejącym patologicznym nagromadzeniem TDP-43 w tkance nerwowej. Zwiększone stężenie TDP-43 w surowicy stwierdzono u 46% pacjentów z FTL-D i u 22% z chorobą Alzheimera oraz u 8% osób z grupy kontrolnej. Jednocześnie

Tabela 1. TDP-43 w chorobach neurologicznych (zaadaptowano z [17])**Table 1.** TDP-43 in neurological disorders (adapted from [17])

Istotna patologia TDP-43	stwardnienie boczne zanikowe z otępieniem lub bez otępienia
	zwyrodnienie czołowo-skroniowe z chorobą neuronu ruchowego
	zwyrodnienie czołowo-skroniowe z wtrętami ubikwitynowanymi, bez wtrętów z białka tau lub α -synukleiny
	otępienie czołowo-skroniowe z miopatią wtrętową i chorobą kości Pageta
	zespół Perry'ego
Wtórna patologia TDP-43	zespoły parkinsonizm-otępienie/stwardnienie zanikowe boczne w regionach endemicznych
	choroba Alzheimera/stwardnienie hipokampa
	choroba Picka
	zwyrodnienie korowo-podstawne
	choroba Parkinsona, otępienie z ciałami Lewy'ego, choroba Parkinsona z otępieniem
	choroba Huntingtona
	miopatie (wtrętowe zapalenie mięśni, dystrofia oczno-gardłowa, miopatie dystalne z zasadochłonnymi wodniczkami, zapalenie wielomięśniowe z patologią mitochondriów, zapalenie wielomięśniowe)
Związek z TDP-43 niepewny	stwardnienie boczne zanikowe z mutacją w genie <i>SOD-1</i>
	pierwotne stwardnienie boczne
	zwyrodnienie czołowo-skroniowe z wtrętami ubikwitynowanymi, bez złogów TDP-43
	postępujące porażenie nadjądrowe
	zanik wieloukładowy
	wtrętowe zapalenie mięśni/choroba neuronu ruchowego z wtrętami zasadochłonnymi
	schizofrenia
	starzenie się
	niedotlenienie/choroba nowotworowa

w badaniach autopsyjnych TDP-43 immunoreaktywne wtręty obserwowano u ok. 55% chorych na FTLD i u 22% osób z chorobą Alzheimera. Tym samym obecność TDP-43 w surowicy może pomóc odróżnić m.in. pacjentów z FTLD związanym z wtrętami ubikwitynowanymi lub wtrętami TDP-43 od chorych z tauopatią [38].

W innym badaniu wykazano, że zwiększone stężenie TDP-43 w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na ALS koreluje ze stadium choroby [38]. W grupie 30 pacjentów z ALS stężenie TDP-43 w płynie mózgowo-rdzeniowym było znacząco większe niż w grupie kontrolnej. Ponadto u kilkorga pacjentów z ALS po 10 miesiącach ponownie oznaczono stężenie TDP-43 i stwierdzono, że w miarę czasu trwania choroby ulega ono zmniejszeniu. Tym samym wysunięto hipotezę, że stężenie TDP-43 w płynie mózgowo-rdzeniowym może

być swoistym wskaźnikiem biologicznym wczesnego stadium ALS [39].

Podsumowanie

TDP-43 jest białkiem jądrowym, które pełni regulatorową funkcję w ekspresji genów. W postaci ubikwitynowanej fragmenty TDP-43 występują jako wtręty cytoplazmatyczne w chorobie neuronu ruchowego, w FTLD i w postaci FTLD-MND. Do grupy proteinopatii TDP-43 zalicza się obecnie takie choroby neurodegeneracyjne, jak FTLD-U z lub bez choroby neuronu ruchowego, rodzinne przypadki FTLD-U z mutacjami w genie progranuliny (*GRN*), walozyny (*VCP*), związane z chromosomem 9p, a także większość przypadków ALS z wyłączeniem postaci rodzinnych ALS z mutacjami w genie *SOD1*. Dodatkowo patologiczne

gromadzenie TDP-43 wykazano w wielu innych jednostkach chorobowych, m.in. w chorobie Alzheimer'a, zwyrodnieniu korowo-podstawnym, otępieniu z ciałami Lewy'ego, zespole parkinsonizm-otępienie z wyspy Guam, jak również w IBM i IBMPFD [10,17].

Mimo kilkuletnich szczegółowych analiz, dokładna rola TDP-43 pozostaje nieznana. Niewątpliwie lepsze zrozumienie znaczenia TDP-43 w warunkach fizjologicznych oraz w licznych chorobach neurodegeneracyjnych i nerwowo-mięśniowych dałoby w przyszłości możliwość zaprojektowania terapii celowanych [3].

Oświadczenie

Autorzy artykułu są współwykonawcami projektu badawczego „Charakterystyka kliniczno-genetyczna wtępowego zapalenia mięśni ze złoгами TDP-43” (MNIŚW, N N402 434 238).

Piśmiennictwo

1. Verma A., Tandan R. TDP-43: A reliable immunohistochemistry marker for inclusion body myositis? *Muscle Nerve* 2009; 40: 8-9.
2. Mercado P.A., Ayala Y.M., Romano M. i wsp. Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 6000-6010.
3. Wang I-F, Wu L-Sz., Shen C-K.J. TDP-43: an emerging new player in neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 2008; 14: 479-485.
4. Amador-Ortiz C., Lin W.L., Ahmed Z. i wsp. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2007; 61: 435-445.
5. Uryu K., Nakashima-Yasuda H., Forman M.S. i wsp. Concomitant TAR-DNA-binding protein 43 pathology is present in Alzheimer disease and corticobasal degeneration but not in other tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67: 555-564.
6. Higashi S., Iseki E., Yamamoto R. i wsp. Concurrence of TDP-43, tau and alpha-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res* 2007; 1184: 284-294.
7. Geser F., Winton M.J., Kwong L.K. i wsp. Pathological TDP-43 in parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 133-145.
8. Fujishiro H., Uchikado H., Arai T. i wsp. Accumulation of phosphorylated TDP-43 in brains of patients with argyrophilic grain disease. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 151-158.
9. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. i wsp. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130-133.
10. Neumann M., Kwong L.K., Lee E.B. i wsp. Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all sporadic forms of TDP-43 proteinopathies. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 137-149.
11. Salajegheh M., Pinkus J.L., Taylor J.P. i wsp. Sarcoplasmic redistribution of nuclear TDP-43 in inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2009; 40: 19-31.
12. Morita M., Al-Chalabi A., Andersen P.M. i wsp. A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66: 839-844.
13. Weihl C.C., Pestronk A., Kimonis V.E. Valosin-containing protein disease: Inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto temporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 308-315.
14. Pesiridis G.S., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Mutations in TDP-43 link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R156-162.
15. Pinto S., Vlahoviček K., Buratti E. PRO-MINE: A bioinformatics repository and analytical tool for TARDBP mutations. *Hum Mutat* 2011; 32: E1948-1958.
16. Chen-Plotkin A.S., Xiao J., Geser F. i wsp. Brain progranulin expression in GRN-associated frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 111-122.
17. Geser F., Martinez-Lage M., Kwong L.K. i wsp. Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: the TDP-43 diseases. *J Neurol* 2009; 256: 1205-1214.
18. Zhang Y.J., Xu Y.F., Dickey C.A. i wsp. Progranulin mediates caspase-dependent cleavage of TAR DNA binding protein-43. *J Neurosci* 2007; 27: 10530-10534.
19. Kelley B.J., Haidar W., Boeve B.F. i wsp. Prominent phenotypic variability associated with mutations in Progranulin. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 739-751.
20. Kirby J., Goodall E.F., Smith W. i wsp. Broad clinical phenotypes associated with TAR-DNA binding protein (TARDBP) mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 2010; 11: 217-225.
21. Gijssels I., Van Broeckhoven C., Cruts M. Granulin mutations associated with frontotemporal lobar degeneration and related disorders: an update. *Hum Mutat* 2008; 29: 1373-1386.
22. Masellis M., Momeni P., Meschino W. i wsp. Novel splicing mutation in the progranulin gene causing familial corticobasal syndrome. *Brain* 2006; 129: 3115-3123.
23. Brouwers N., Sleegers K., Engelborghs S. i wsp. Genetic variability in progranulin contributes to risk for clinically diagnosed Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71: 656-664.
24. Rovelet-Lecrux A., Deramecourt V., Legallic S. i wsp. Deletion of the progranulin gene in patients with frontotemporal lobar degeneration or Parkinson disease. *Neurobiol Dis* 2008; 31: 41-45.
25. Rowland L.P., Mitsumoto H., Przedborski S. Amyotrophic lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, and primary lateral sclerosis. W: Rowland L.P., Pedley T.A. [red.]. *Merritt's Neurology*. 12 ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010, ss. 802-808.
26. Kuźma-Kozakiewicz M., Kwiciński H. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2009; 43: 538-549.
27. Dickson D.W., Josephs K.A., Amador-Ortiz C. TDP-43 in differential diagnosis of motor neuron disorders. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 71-79.

28. Lagier-Tourenne C., Cleveland D.W. Rethinking ALS: The FUS about TDP-43. *Cell* 2009; 136: 1001-1004.
29. Forman M.S., Trojanowski J.Q. M-Y Lee V. TDP-43: a novel neurodegenerative proteinopathy. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 548-555.
30. Corrado L., Ratti A., Gellera C. i wsp. High frequency of TARDBP gene mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 2009; 30: 688-694.
31. Benajiba L., Le Ber I., Camuzat A. i wsp. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2009; 65: 470-473.
32. Borroni B., Bonvicini C., Alberici A. i wsp. Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease. *Hum Mutat* 2009; 30: E974-983.
33. Wehl C.C., Temiz P., Miller S.E. i wsp. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1186-1189.
34. Olivé M., Janué A., Moreno D. i wsp. TAR DNA-Binding Protein 43 accumulation in protein aggregate myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68: 262-273.
35. Hernandez Lain A., Millecamps S., Dubourg O. i wsp. Abnormal TDP-43 and FUS proteins in muscles of sporadic IBM: similarities in a TARDBP-linked ALS patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; doi: 10.1136/jnmp.2010.208868.
36. Küsters B., Van Hoeve B.J.A., Schelhaas H.J. i wsp. TDP-43 accumulation is common in myopathies with rimmed vacuoles. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 209-211.
37. Goebel H.H., Müller H.D. Protein aggregate myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 96-103.
38. Foulds P., McAuley E., Gibbons L. i wsp. TDP-43 protein in plasma may index TDP-43 brain pathology in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 141-146.
39. Kasai T., Tokuda T., Ishigami N. i wsp. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 55-62.