

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Makovec Kryštof

Role mitofagie v patofyziologii frontotemporální lobární degeneraci

The role of mitophagy in the pathophysiology of frontotempolar lobar degeneration

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Mgr. Kateřina Veverová Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování:

Rád bych poděkoval svojí školitelce RNDr. Mgr. Kateřině Čechové, Ph.D. za vedení a konzultace při zpracování mé bakalářské práce a zejména pak za cenné rady, podnětné připomínky, a čas, který mi věnovala při psaní mé bakalářské práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 6.8.2024

Makovec Kryštof

Abstrakt

Mitofagie je selektivní typ autofagie, při kterém dochází k odstraňování a recyklaci poškozených nebo stárnoucích mitochondrií. V posledních letech se intenzivně zkoumá role mitofagie v patofyziologii neurodegenerativních onemocnění, mezi které patří i frontotemporální lobární degenerace (FTLD). Ukazuje se, že na počátku neurodegenerativní kaskády dochází k narušení procesu mitofagie, což vede k akumulaci poškozených mitochondrií, zvýšenému oxidativnímu stresu, spuštění zánětlivé odpovědi a snížené produkci ATP, což má negativní dopad na energetickou bilanci a synaptickou transmissi a v konečném důsledku odumírání neuronů. Recentní studie naznačují, že narušená mitofagie u FTLD má odlišný molekulární mechanismus ve srovnání s ostatními neurodegenerativními onemocněními. Bakalářská práce se zabývala poznatky o mitofagii u animálních a buněčných modelů onemocnění z okruhu FTLD, zejména podtypů s mutací TDP-43 (FTLD-TDP), MAPT (FTLD-tau), GRN (FTLD-GRN), dále shrnuje poznatky o patofyziologii FTLD, o klinických projevech a aktuálních diagnostických kritériích.

Klíčová slova: frontotemporální lobární degenerace, GRN, MAPT, mitofagie, neurodegenerativní onemocnění, TDP-43

Abstract

Mitophagy is a selective type of autophagy in which damaged or senescent mitochondria are removed and recycled. In recent years, the role of mitophagy in the pathophysiology of neurodegenerative diseases, including frontotemporal lobar degeneration (FTLD), has been intensively investigated. It has been shown that mitophagy is impaired at the onset of the neurodegenerative cascade, leading to the accumulation of damaged mitochondria, increased oxidative stress, triggering an inflammatory response, and reduced ATP production, which has a negative impact on energy balance and synaptic transmission ultimately leading to the neuronal death. However, some studies suggest that compromised mitophagy has a different molecular mechanism in FTLD than other neurodegenerative diseases. This bachelor thesis dealt with knowledge about mitophagy in animal and cell models of FTLD disease, especially subtypes with TDP-43 mutation (FTLD-TDP), MAPT (FTLD-tau), GRN (FTLD-GRN), and also summarizes knowledge about the pathophysiology of FTLD, clinical manifestation and current diagnostic criteria.

Keywords: frontotemporal lobar degeneration, GRN, MAPT, mitophagy, neurodegenerative disease, TDP-43

Seznam zkratek

ALP	Autofagická-lysosomální dráha
ALS	Amyotrofická laterální skleróza
AN	Alzheimerova nemoc
ARIH1	Ariadne RBR E3 ubiquitinová protein ligása 1
<i>ATG</i>	Gen spojený s autofagii
ATP	Adenintrifosfát
BNIP3	BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interagující protein
bvFTD	Behaviorální varianta frontotemporální demence
<i>C9orf72</i>	Chromozom 9 otevřený čtecí rámeček 72
CBS	Kortikobazální syndrom
CNS	Centrální nervová soustava
Drp1	Protein související s dynaminem 1
FIP200	Protein interagující s kinásou rodiny FAK o velikosti 200 kDa
FTLD	Frontotemporální lobární degenerace
FUNDC1	FUN14 obsahující doménu 1
GABARAP	Protein spojený s receptorem gama-aminomáselné kyseliny
<i>GRN</i>	Gen granulinu
HUWE1	Domén HECT, UBA a HWW1 obsahující E3 ubiquitin protein ligázu 1
LC3	Mikrotubul-asociovaného proteinu 1 lehkého řetězce 3
LonP1	Lon peptidáza 1
lvPPA	Logopedická variant primární progresivní afázie
<i>MAPT</i>	Tau protein asociovaný s mikrotubulem
MR	Magnetická rezonance
mtDNA	Mitochondriální DNA
mTorC1	Mechanický cíl pro rampycin komplexu 1
NDP52	Jaderný dot protein 52
nfnPPA	Non-fluentní primární progresivní afázie
NIX	Nix-tyt proteinu 1
OMM	Vnější membrána mitochondrie

Opa1	Protein optické atrofie 1
OPTN	Optineurin
p62	Sequestostomu 1
PARL	poly(ADP-ribosyl) polymeráza 1
PGAM5	Enzym fosfoglycerátmutáza rodiny 5, mitochondriální serin/threonin protein fosfatázy
PGRN	Progranulin
PHB2	Prohibitin 2
PiD	Pickova nemoc
PINK1	PTEN-indukovaná kináza 1
PPA	Progresivní primární afázie
PSP	Progresivní supranukleární paralýza
RAB11A	Ras-příbuzný proteinu Rab-11A
ROS	Reaktivní forma kyslíku
svPPA	Sémantická varianta primární progresivní afázie
<i>TARDBP</i>	Transaktivní odpověď DNA vazebný protein
TBK1	TANK-vazebná kináza 1
TDP-43	TAR DNA vazebný protein kDa 43tf
TFEB	Transkripční faktor EB
TIM	Protein translokace vnitřní membrány
TOM	Protein translokace vnější membrány
UBL	Doména podobná ubiquitinu
ULK1	Unc-51 jako autofagii aktivující kináza 1
UPRmt	Mitochondriální odpověď na nesložený protein
<i>VCP</i>	Protein obsahující valosin

OBSAH

1. ÚVOD	1
2. FTDL – KLINICKÉ SUBTYPY.....	2
3. FTLD– NEUROPATHOLOGICKÉ SUBTYPY	3
3.1. FTLD – TAU.....	4
3.2. FTLD – TDP	6
3.3. FTLD – FUS.....	8
4. AUTOFAGIE.....	8
5. MITOFAGIE	9
5.1. PARKIN ZÁVISLÁ MITOFAGIE	10
5.2. PARKIN NEZÁVISLÁ CESTA	12
5.3. RECEPTOR ZPROSTŘEDKOVÁVJÍCÍ MITOFAGII.....	13
6. ROLE MITOFAGIE V PATOFYZIOLOGII FTLD	15
6.1. MUTACE V GENU <i>MAPT</i> A VLIV NA MITOFAGII	15
6.2. MUTACE V GENU <i>TARDBP</i> A VLIV NA MITOFAGII	15
6.3. MUTACE V GENU <i>GRN</i> A JEHO VLIV NA MITOFAGII	16
6.4. MUTACE V GENU <i>C9ORF72</i> A JEHO VLIV NA MITOFAGII.....	17
7. ZÁVĚR.....	19
SEZNAM LITERATURY.....	20

1. Úvod

Neurodegenerativní onemocnění představují významnou zdravotní výzvu vzhledem k jejich rostoucí prevalenci a složité patogenezi. Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) je specifickou skupinou těchto onemocnění, která vede k demenci u osob mladších 65 let. FTLD se projevuje degenerací frontálních a temporálních laloků mozku, což způsobuje výrazné změny v chování, jazyce a kognitivních funkcích.

V posledních letech se výzkum zaměřil na mitofagii – proces selektivního odstraňování poškozených mitochondrií. Mitochondrie jsou klíčové pro produkci energie v buňkách, a jejich dysfunkce může vést k závažným následkům pro neuronální zdraví. Narušení mitofagie je spojováno s akumulací poškozených mitochondrií, zvýšením oxidativního stresu a spuštěním zánětlivé odpovědi, což přispívá k neurodegeneraci.

Tato práce se soustředí na přehled současných poznatků o roli mitofagie v patofyziologii FTLD, přičemž se zaměřuje na subtypy spojené s mutacemi *TDP-43*, *MAPT*, *GRN* a *C9orf72*. Cílem je prozkoumat, jak narušená mitofagie přispívá k rozvoji tohoto onemocnění.

2. FTDL – klinické subtypy

FTLD je skupina několika různorodých neurodegenerativních onemocnění, které zasahuje převážně frontální a temporální lalok, insulární kortex a podkorové struktury. Charakteristickými časnými symptomy jsou narušení chování a prožívání nebo poruchy řeči a jazyka, které odrážejí změny ve výše zmíněných strukturách mozku. FTLD je nejčastější typ neurodegenerativního onemocnění, které postihuje lidi do 65. roku života, častěji muže (Erkkinen et al., 2018). Incidence této skupiny onemocnění se celosvětově pohybuje kolem 0,11 na 1000 obyvatel (Hogan et al., 2016). FTLD se dá rozdělit mnohými způsoby, jedním z nich je dle klinické manifestace onemocnění. Mezi klinicky definované subtypy řadíme behaviorální variantu FTLD (bvFTD) a skupinu primárních progresivních afázi (PPA), které dále můžeme rozdělit dle poruchy řeči na sémantickou variantu (svPPA), non-fluentní variantu progresivní afázie (nfvPPA) a logopedickou variantu primární progresivní afázie (lvPPA) (Gorno-Tempini et al., 2011).

Až 80 % všech případů připadá na variantu bvFTD (Hogan et al., 2016). Toto onemocnění se primárně vyznačuje změnami v oblasti chování a prožívání. Mezi takové změny se řadí sociálně nevhodné chování, impulzivní jednání, ztráta empatie, kompulzivní chování a změna stravovacích návyků. V oblasti kognice jsou narušeny zejména exekutivní funkce. Postihuje prefrontální kortex, temporální anteriorní lalok, hipokampus a prelimbický systém (Rascovsky et al., 2011). Tyto příznaky by mohly odpovídat i Alzheimerově nemoci (AN), proto je důležitá komplexní diagnostika zahrnující důkladné klinické vyšetření, zobrazení mozku a vyšetření specifických biomarkerů.

Varianta svPPA postihuje 10 % pacientů s onemocněním FTLD (Hogan et al., 2016). Symptomy svPPA zahrnují ztrátu porozumění významu slov a vět, pojmenování předmětu, přítomnost sémantických parafází, dyslexii a dysgrafii a nemožnost rozpoznání známých tváří a objektů. Postihuje levý anteriorní temporální lalok a spojení s ním (Gorno-Tempini et al., 2011). Pokud onemocnění zasáhne pravý anteriorní temporální lalok, budou převažovat nejazykové postižení, např. neschopnost rozeznávat obličeje, agresivní chování nebo porucha prožívání. U pravostranného svPPA se behaviorální příznaky objevují v ranných fázích onemocnění (Chan et al., 2009).

Zbýlých 10 % pacientů trpí variantou nfvPPA (Hogan et al., 2016). Tato varianta se vyznačuje těžkopádnou pomalou mluvou s velkým množstvím chyb, chybovostí ve čtení a psaní,

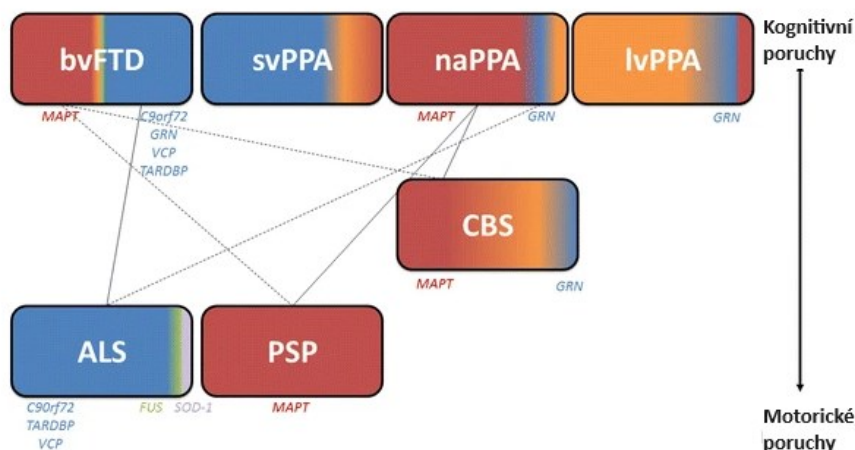
naopak porozumění řeči a textu je z relativně zachováno. Magnetická rezonance (MR) ukazuje levou posteriorní frontoinsulární atrofii (Gorno-Tempini et al., 2011).

U pacientů s lvPPA je jejich řečový projev nazýván logopedický, což znamená, že je gramaticky správný, ale je velmi pomalý s častými pauzami způsobenými hledáním správného výrazu a s využitím jednoduchého syntaxu. Porozumění řeči a rozpoznávání objektů je nezasáženo. Na MR je atrofována levá temporoparietální oblast (Gorno-Tempini et al., 2011). Tato varianta vykazuje rychlejší progres než sémantická varianta (Leyton et al., 2013)

3. FTLD– neuropatologické subtypy

FTLD se dá kromě klinických subtypů rozdělit i podle proteinových intracelulárních inkluzí v mozku. Jedná se o FTLD-tau, kde se nachází tau inkluze a FTLD-TDP, kde se nachází TAR DNA vazebný protein kDa 43 (TDP-43) inkluze (MacKenzie et al., 2010). Pacienti s bvFTD mají se stejnou frekvencí, patologii FTLD-tau nebo FTLD-TDP. Rozdíl v proteinopatiích nastává až u PPA. FTLD-tau se vyskytuje u většiny pacientů s nvPPA a jen u minoritně u pacientů se svPPA u FTLD-TDP můžeme najít pravý opak (Giannini et al., 2021).

Obrázek 1. Asociace klinických variant FTLD a genetických mutací



Mutace v genech a varianty FTLD, které způsobují a propojení mezi onemocněními rozlišené od kognitivních poruch po motorické. Behaviorální varianta FTLD (bvFTD), Sémantická varianta primární progresivní afázie (svPPA), non-fluentní varianta primární progresivní afázie (naPPA), logopedická varianta

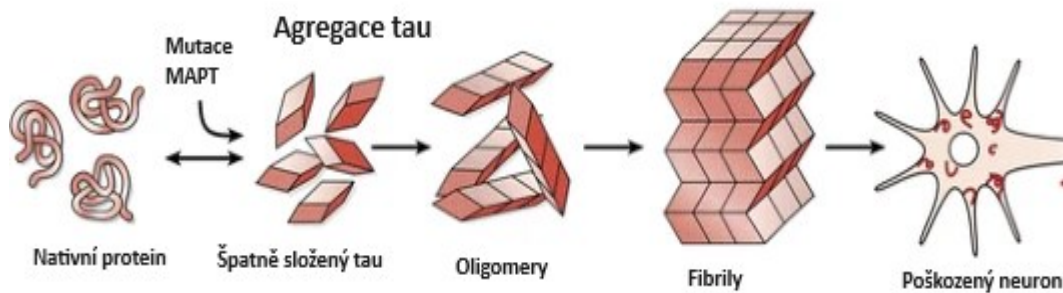
primární progresivní afázie (lvPPA), Kortikobazální syndrom (CBS), amyotrofická laterální skleróza (ALS), progresivní supranukleární paralýza (PSP). Převzato z Irwin et al., 2015.

3.1. FTL D – tau

FTLD-tau je způsobeno různými mutacemi v genu Microtubule Associated Protein Tau (*MAPT*), který se nachází na chromozomu 17. Tato heterogenita mutací vede k různým klinickým projevům. Protein tau je exprimován v šesti různých izomorfách proteinů, vznikající alternativním splicingem z genu *MAPT*. Mutace v genu *MAPT* je zodpovědná za přibližně 25 % případů familiárních případů FTL D (Moore et al., 2020). Tau proteiny jsou nízkomolekulární a vyskytují se v centrální nervové soustavě (CNS). Jsou exprimovány převážně v axonech, ale v malém množství i v astrocytech a oligodendrocytech (Gustke et al., 1994). Přichycení tau proteinů k mikrotubulům a jejich stabilizaci reguluje fosforylace. Patologickým stavem je hyperfosforylace, která snižuje afinitu a schopnost interagovat tau s mikrotubuly (Lindwall & Cole, 1984). V této studii bylo zjištěno, že kromě fosforylace může roli hrát i acetylace na lysinu 280 (Cohen et al., 2011). K FTL D-tau může vést hyperfosforylace a acetylace tau, která narušuje jeho normální funkci a vede k patologické agregaci.

Hyperfosforylace tau může působit dvěma způsoby, přímo nebo nepřímo. Přímo hyperfosforylovaný tau protein ztrácí schopnost stabilizovat mikrotubuly, což vede k narušení cytoskeletární sítě a jejich funkce při axonálním a organelovém transportu a k jejich smrti. Nepřímo se hyperfosforylovaný tau protein může vázat i na zdravý tau protein a znemožňovat mu vazbu na mikrotubuly (Del Alonso et al., 1994). Během hyperfosforylace se v raných fázích inkubace objevují oligomery tau. Během delší inkubace a po dosažení 20 nm oligomerů jejich vazba umožní vytvoření tau fibril (Obrázek 2) (Maeda et al., 2007).

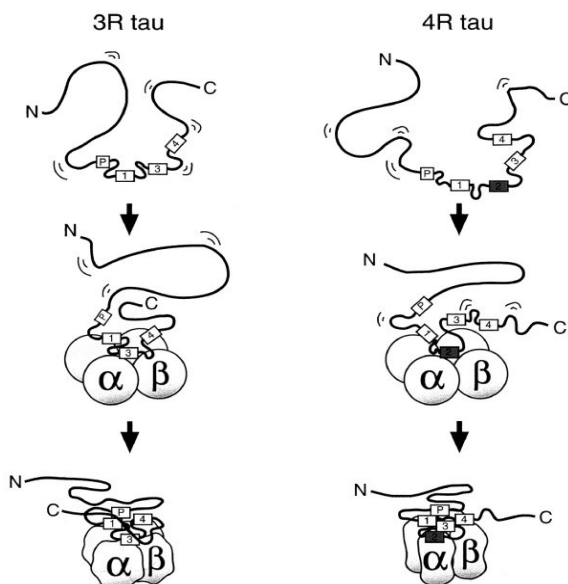
Obrázek 2. Patologická agregace tau proteinu



Nativní tau protein a jeho chybné skládání v případě mutace v genu MAPT. Od tau oligomerů až po fibrily tau, které vede k poškození neuronu. Převzato z Irwin et al., 2015.

FTLD-tau lze rozdělit do různých neuropatologických skupin, podle isoformy tau, podle jejich opakovanému navázání na mikrotubuly se dělí na: 3-repeat (3R), 4-repeat (4R) nebo jejich kombinacemi (3R a 4R) (Obrázek 3) (Hutton et al., 1998). 4R isoforma stabilizuje mikrotubuly výrazně účinněji než 3R isoforma. Změna 4R/3R poměru vede k neurodegeneracím (Panda et al., 2003).

Obrázek 3. Interakce různých isoform tau proteinu s mikrotubuly



Rozdílná asociaci 3R a 4R isoformy tau proteinu a jeho odlišné navázání na podjednotky mikrotubulů. Převzato z Goode et al., 2000.

Klinický subtyp, u kterého se nejčastěji vyskytuje FTLD-tau je nfvPPA a to u okolo 88 % případů. Nejčastější isoforma tau je 4R a to v 78 % případů a jen 18 % případů vykazovalo 3R-tautopatii. Klinickými příznaky se nijak neodlišovaly (Spinelli et al., 2017). Druhým poměrně častým klinickým subtypem FTLD-tau je bvFTD a to u 36 % případů bvFTD (Giannini et al., 2021).

Hlavním zástupce 3R tauopatie je Pickova nemoc (PiD; z angl. Pick's disease), nyní se užívá výhradně pro neuropatologickou definici. Může se vyskytnout klinický subtyp bvFTD nebo varianta nfvPPA (Kovacs et al., 2013). Přímá tau imunohistochemická vyšetření prokazují výskyt Pickových tělísek, které narušují axonální transport, což vede k neurotoxicitě (Nakamura et al., 1994). Pickova tělíška jsou ohraničená, sférická, argyrofilní, intracytoplazmatické inkluze (de Silva et al., 2006). Pickova tělíška se nejčastěji nachází v granulárních buňkách gyrus dentate, ale mohou se vyskytovat i v pyramidálních neuronech frontálního temporálního neokortexu nebo v Pickových buňkách. Pomocí isoform-specifických protilátek a western blotu bylo prokázáno, že PiD je způsobena výlučně 3R isoformou (Bronner et al., 2005).

3.2. FTLD – TDP

Druhou velkou skupinou FTLD je FTLD-TDP. Je způsobeno agregací hyperfosforylovaného TDP-43 (Hasegawa *et al.*, 2008). Také se můžou tvořit ubiquitin-pozitivní inkluze, které neobsahují ani tau ani α -synuclein (Arai *et al.*, 2006). Velká genetická heterogenita FTLD-TDP vede ke čtyřem hlavním mutacím v genech: progranulinu (*GRN*), transactive response DNA binding protein (*TARDBP*), chromozomu 9 open reading frame 72 (*C9orf72*), a valosin-containing protein (*VCP*) (Neumann & Mackenzie, 2019).

TDP-43 je kódován na genu *TARDBP*, který se nachází na chromozomu 1. TDP-43 interaguje se širokým spektrem RNA v našem mozku. Váže se na nekódující RNA, introny a 3' UTR mRNA, což ukazuje roli v genové expresi (Tollervey *et al.*, 2011). Další z funkcí TDP-43 je jeho účast v transportních granulích v neuronech včetně těch motorických. Tyto granule mají za úkol transport mRNA ze soma neuronů do axonů včetně nervosvalové spojení a jeho mutace narušuje tuto funkci a vede ke vzniku amyolaterální sklerózy (ALS) a FTLD (Alami *et al.*, 2014). TDP-43 hraje důležitou roli v odpovědi na akutní buněčný stres. Shromažďuje se ve stresových granulích, které jsou klíčové pro ochranu buňky před stresem. Aktivně se podílí na regulaci stresových granulí, protože pokud je z buňky odstraněno, tvorba a slučování stresových granulí se

zpomalí, což vede k oslabení buněčné odpovědi na stres a k oslabení neuronů až k jejich smrti (McDonald *et al.*, 2011).

Jedním z mechanismů, který může vést k agregaci a akumulaci TDP-43 je v případě mutace v něm samotném. Je schopen seberegulace navázáním se na mRNA 3'UTR, k čemuž v případě mutace nedojde a dojde k jeho akumulaci a oligomerizaci (Koehler *et al.*, 2022). Dalším mechanismem je štěpení TDP-43 na menší fragmenty o velikosti 25 kDa, který má zvýšenou náchylnost k agregaci (Brady *et al.*, 2011).

Klinický subtyp, který se nejčastěji vyskytuje u FTLD-TDP je svPPA a to v 90 % případů (Spinelli *et al.*, 2017). Druhý nejčastější klinický subtyp je bvFTD a to v 60 % případů (Giannini *et al.*, 2021).

Mutace v *GRN* na chromozomu 17q21 je nejčastější genetická forma FTLD-TDP. Patogenetická mutace je způsobena delecí jedné z alel, což vede ke sníženému přežití neuronů (Cruts *et al.*, 2006). Během mutace *GRN* je exprese mRNA z funkční alely zvýšená v korových oblastech mozku, a to vede ke zvýšené expresi progranulinu (PGRN). PGRN se v těle uplatňuje jako významný protizánětlivý faktor. Jeho nepřítomnost v důsledku snížené exprese vede k vyšší aktivitě mikroglíí a zánětu (Chen-Plotkin *et al.*, 2010). Je prokázáno, že zvýšená aktivita mikroglíí vede k AN a FTLD (Venneti *et al.*, 2008). V séru pacientů s *GRN* mutací je nízké množství PGRN, a to by mohl být dobrý biomarker k odhalení FTLD-TDP, ale i možný terapeutický směr k léčbě této varianty (Boxer *et al.*, 2013).

Nekódující sekvence hexanukleotidu GGGGCC na genu *C9orf72* jednou z nejčastějších příčin dědičně vázaných FTLD-TDP a FTLD-ALS. Tento gen kóduje neznámý protein, který je silně konzervován napříč druhy. V normálních alelách neobsahuje více než 23-30 repetitivních hexanukleotidů, ale u patologických případů jich může být až 300. Nejčastější klinickou variantou je bvFTD a ALS (DeJesus-Hernandez *et al.*, 2011). *C9orf72* má kromě běžných patologií spojených s TDP-43, ještě unikátní ubiquitin pozitivní patologii v mozečku a hipokampu (Brettschneider *et al.*, 2012). V těchto oblastech jsou také agregáty RNA v neuronových jádrech (DeJesus-Hernandez *et al.*, 2011). Nedávná studie naznačuje, že defekt v tomto genu by mohl mít vliv na autofagii. Jeho deplece vede k nahromadění shluků proteinů TDP-43 a sequestostomu 1 (p62) v neuronech (Sellier *et al.*, 2016).

Posledním genem zodpovědným za FTLD-TDP je *VCP/p97*. Nachází se na chromozomu 9. Tato mutace se projevuje myozitidou s inkluzními tělísky, Pagetovou nemocí kostí a FTLD-TDP (Watts *et al.*, 2004). *VCP* je ubiquitin-proteáza, která je ve velké skupině AAA-ATPáz a má za úkol

degradaci intracelulárních proteinů (Beskow *et al.*, 2009). Jedním z těchto proteinů je i cytotoxický TDP-43. Lepší porozumění mechanismu, kterým funguje *VCP*, může vést k cílené terapii a zlepšení autofagie a zabránění hromadění cytotoxických proteinů (Vij, 2008). Ztráta funkce *VCP* může zhoršovat zrání autofagosomů na kyselé autolysosomy a může hrát roli ve zhoršené fúzi autofagosomu s lyzozomem (Ju *et al.*, 2009).

3.3. FTLD – FUS

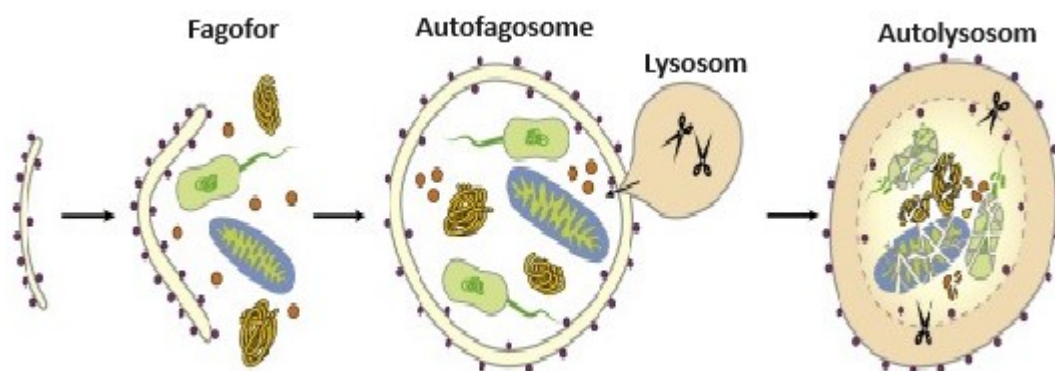
FTLD-FUS je velmi vzácná forma FTLD, která se vyznačuje nápadnou atrofií cauda nuclei a ubiquitin FUS-pozitivními inkluzemi bez TDP-43 či tau (Seelaar *et al.*, 2010). Patogenetická mutace *FUS* genu se nachází na chromozomu 16. *FUS* gen je RNA-binding protein, který má klíčovou roli v metabolismu RNA, translaci mRNA a opravě DNA. V případě mutace genu se protein hromadí v cytoplazmě ve formě inkluzí (Kwiatkowski *et al.*, 2009). U myších modelů inkluze v cytoplazmě spouští apoptózu motorických neuronů a jejich úbytku (Scekic-Zahirovic *et al.*, 2016). U dalšího myšího modelu deplece FUS/TLS způsobila změny na hipokampu a změny chování zahrnující úzkostného chování (Kino *et al.*, 2015).

4. Autofagie

Autofagie je evolučně velice konzervovaný intracelulární proces, který se zaměřuje na degradaci proteinů, cukrů, nukleotidů, lipidů až po celé organely či patogeny. Odstraňuje poškozené proteiny a organely, tak přispívá k jejich recyklaci a kontroluje jejich kvalitu. Během hladovění buňky může použít intracelulární materiál k dodání energie (Sridhar *et al.*, 2012). Makroautofagie (autofagie) může být selektivní i neselektivní. Dá se rozdělit na dvě hlavní části: počáteční a pozdní. V rané fázi se začíná formovat fagofor nebo izolační membrány a poté začíná nukleace a elongace. Pozdní fáze neboli fáze zrání zahrnuje fúzi mezi autofagosomem a endosom-lysosomem, což vede ke tvorbě amfiosomu a v něm je obsah autofagosomu pomocí lysosomálních proteáz degradován (Obrázek 4) (Shen and Mizushima, 2014). Bylo identifikováno více než 40 genů spojených s autofagií (*ATG*, z angl. autophagy-related genes), které regulují makroautofagii v různých fázích (Mizushima, Yoshimori and Ohsumi, 2011). Nejdůležitějším procesem k vytvoření fagoforu je splynutí membrán ubiquitinovaného ATG8, který zahrnuje L3 a protein spojený s receptorem gama-aminomáselné kyseliny (GABARAP; z angl. gamma-aminobutyric-

acid-receptor-associated protein) s fosfatidyletanolaminem v prekurzoru membrány. V primárních neuronech k tomu dochází na Ras-příbuzném proteinu Rab-11A (RAB11A; z angl. Ras-related protein Rab-11A) pozitivních membránách endosomů (Puri *et al.*, 2018). V selektivní autofagii se uplatňuje receptor Optineurin (OPTN) a je pro něj typický ubiquitinace a LIR motiv. Tyto receptory se mohou zaměřit na specifický náklad nebo pro smíšený náklad. Mezi smíšený náklad se dá zařadit poškozené mitochondrie nebo akumulované proteiny (Rogov *et al.*, 2014).

Obrázek. 4. Vznik autolysosomu



Postupný vznik fagoforu přes autofagosomu a jeho fúzi s lysosomem až po vznik autolysosomu. Převzato z Khaminets, Behl and Dikic, 2016.

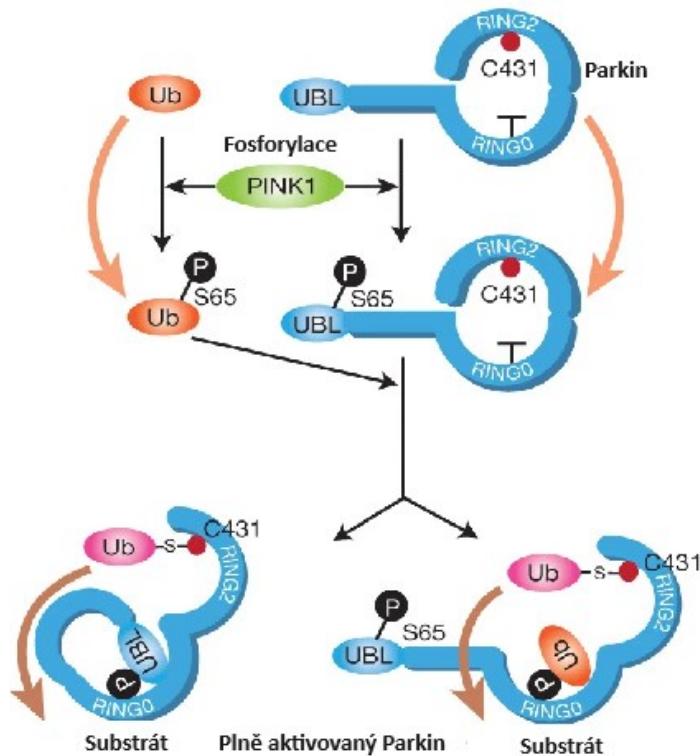
5. Mitofagie

Mitochondrie je důležitá organela, která zodpovídá za produkci adenosin trifosfátu (ATP), podílí se na Ca^{2+} buněčné signalizaci, udržuje redoxní homeostázu, kontroluje metabolismus železa, vrozenou imunitu a buněčnou smrt (Ma *et al.*, 2020). Mitochondrie jsou také významným zdrojem reaktivních forem kyslíku (ROS; z angl. reactive oxygen species). Produkty ROS přispívají poškození mitochondrií, a to vede k různým patologickým stavům, ale taky v malém množství slouží ke komunikaci mezi organelou a zbytkem buňky (Murphy, 2009). Poškozené mitochondrie může produkovat ještě více ROS prostřednictvím tzv. začarovaného kruhu a tím uvolňovat do cytosolu ještě více ROS a mitochondriální DNA (mtDNA) a způsobovat zánět, což může vést k neurodegeneraci (Zhou *et al.*, 2011). Mrtvé nebo velmi poškozené mitochondrie uvolňují z mezi membránového prostoru do cytosolu cytochrom c a další proapoptické faktory, které způsobí apoptózu buňky (Sinha *et al.*, 2013).

5.1. Parkin závislá mitofagie

PTEN-indukovaná kináza 1 (PINK1) je kináza, která se nachází na povrchu mitochondrií (Valente *et al.*, 2004). Zatímco Parkin je E3 ubiquitinová ligáza, která se nachází v cytosolu (Shimura *et al.*, 2000). Ve zdravých mitochondriích se pomocí komplexu proteinů translokace vnější membrány (TOM; z angl. translocase of the outer membrane) a komplexu proteinů translokace vnitřní membrány (TIM; z angl. translocase of the inner membrane) dostává malé množství PINK1 do mitochondrií, kde je ihned odbouráván pomocí poly(ADP-ribosyl) polymerázy 1 (PARL) a tak se PINK1 nemůže akumulovat na vnější membráně. Pokud je ovšem mitochondrie poškozena, ztrácí vnější membrána svůj potenciál a import prostřednictvím TIM je narušen a PINK1 se nedostane na vnitřní membránu, kde se k němu nedostane PARL, aby PINK 1 odboural a ten se začne hromadit na vnější membráně mitochondrie (OMM; z angl. outer mitochondrial membrane) (Jin *et al.*, 2010). V dalším kroku je potřeba, aby se navázal Parkin. Ten je ovšem je ovšem potlačen autoinhibicí (Trempe *et al.*, 2013). PINK1, ale umí Parkin uvolňovat dvou krokovým způsobem. V prvním kroku je fosforylována doména podobná ubiquitinu (UBL; z angl. ubiquitin-like domain) na Ser65 (Shiba-Fukushima *et al.*, 2012). Ve druhém kroku je fosforylován také Ser65 ubiquitin, který se naváže na Parkin (Obrázek 5) (Koyano *et al.*, 2014). Jakmile je Parkin na mitochondrii, ubiquitínuje celou řadu proteinů, které se nachází na OMM (Sarraf *et al.*, 2013). Tím vznikají ubiquitinové řetězce, které jsou dále fosforylovány pomocí PINK1, což vede ještě k větší vazbě a aktivitě Parkinu na OMM (Koyano *et al.*, 2014). Jak řetězce rostou mohou se navazovat další kriticky důležité proteiny, které jsou nezbytné pro pokračování mitofagie, jako je např. Rab GTPáza. RAB 7 reguluje vznik a vývoj membrán mikrotubul-asociovaného proteinu 1 lehkého řetězce 3 (LC3), která je potřeba pro vznik autofagosomu (Yamano *et al.*, 2018). Fosfo-ubiquitinované vznikající díky systému PINK1/Parkin přitahují důležité autofagické receptory, které jsou jaderný dot protein 52 (NDP52; z angl. Nuclear dot protein 52) a OPTN (Lazarou *et al.*, 2015).

Obrázek 5. Aktivace Parkinu

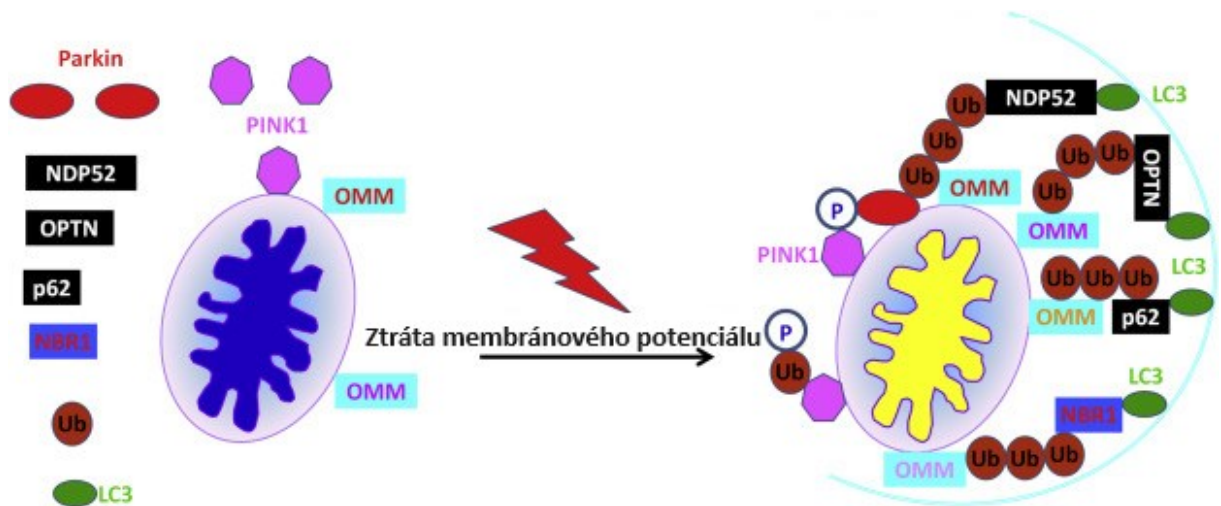


Postupná aktivaci Parkinu pomocí fosforylace PINK1. PINK1 fosforyluje ubiquitin-like doménu na Ser 65 a poté je fosforylován ubiquitin na Ser 65, který se váže na Parkin. Ubiquitin (Ub), ubiquitin-like doména (UBL), PTEN-indukovaná kináza 1 (PINK1), Serin 65 (S65), fosfát (P). Převzato z Koyano et al., 2014.

Oba tyto receptory poté reagují s TANK-vazebná kináza 1 (TBK1), která je fosforyluje a tím pomáhá jejich udržení na mitochondriích. Receptory poté mohou lépe vázat ubiquitinované řetězce, a tak posiluje mitofagii (Richter *et al.*, 2016). NDP52 interaguje s proteinem interagujícím s kinásou rodiny FAK o velikosti 200 kDa (FIP200; z angl. FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa), který je klíčovým komponentem Unc-51 jako autofagii aktivující kináza 1 (ULK1; z angl. Unc-51 like autophagy activating kinase 1). Tato reakce je nezbytná pro tvorbu izolační membrány. Toho je dosaženo fosforylací ULK1 na povrchu substrátu, jako jsou poškozené mitochondrie (Fu *et al.*, 2021). OPTN kooperuje s proteinem souvisejícím s autofagií 9A (ATG9A; z angl. autophagy-related protein 9A) váčky a navést je k mitochondriím (M. Nakamura et al., 2020). OPTN váže i další proteiny z rodiny ATG, které řídí lipadizaci LC3 (Bansal *et al.*, 2018). Ačkoliv vazba domén LIR autofagických receptorů na LC3/GARAB není nezbytná pro iniciaci mitofagie, hraje důležitou roli v dalším průběhu. Jakmile

se na mitochondrii formuje vznikající autofagosom, lipidovaný LC3 může dále získávat proteiny NDP52 a OPTN prostřednictvím LIR domény nezávisle na ubiquitinu. Tento mechanismus usnadňuje zrání autofagosomu a jeho rychlejší expanzi (Padman *et al.*, 2019). Po uzavření autofagosomu nastává fúze s autolysosomem a degradace mitochondrie (Obrázek 6).

Obrázek 6. Mitofagie zprostředkovaná PINK1/Parkin



Aktivaci Parkinu a vytvoření ubiquitinových řetězců, které pomáhají k navázání důležitých proteinů pro mitofagii a vznik autofagosomu. Nuclear dot protein 52 (NDP52), optineurin (OPTN), Ubiquitin (Ub), sequestosome 1 (p62), mikrotubul-asociovaná protein 1 lehký řetězec 3 (LC3), PTEN-indukovaná kináza 1 (PINK1), vnější membránové proteiny (OMM), fosfát (P). Převzato z W. Zhang, 2021.

5.2. Parkin nezávislá cesta

Tutu variantu využívají buňky, které jsou poškozené a nedokážou syntetizovat Parkin. Jednou z možností je Ariadne RBR E3 ubiquitinová protein ligáza 1 (ARIH1; z angl. Ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1), která se řadí do stejné skupiny proteinů jako Parkin. ARIH1 potřebuje ke své aktivitě PINK1 a ubiquitované mitochondriální proteiny. Sám, ale neubiquitínuje žádné známé proteiny, které využívá Parkin jako jsou NDP52 nebo OPTN, což naznačuje, že ARIH 1 má jiné cíle (Villa *et al.*, 2017).

Další z možností je využití domén HECT, UBA a HWW1 obsahující E3 ubiquitin protein ligázu 1 (HUWE1). Podobně jako Parkin může HUWE1 ubiquitinovat proteiny spojené s mitofágií, a tím se podílet na mitofagii (Michel *et al.*, 2017). HUWE1 je kritickou ligázou pro ATG101, která podporuje jeho degradaci. ATG101 je prvkem komplexu ULK1. Jeho degradace

potlačuje mitofagii a inhibuje přežití rakovinných buněk (Lee *et al.*, 2021). Toto naznačuje, že role HUWE1 v mitofagii je dána substrátem, který ubiquitínuje.

5.3. Receptor zprostředkávající mitofagii

K důležitým mitofagickým receptorům patří BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interagující protein (BNIP3) a Nix-type protein 1 (NIX). BNIP3 se řadí do Bcl-2 rodiny proteinů (Chen *et al.*, 1999). Jednou z jeho mnoha funkcí je podpora mitofagie. Obsahuje charakteristickou C-terminální transmembránovou (TM) doménu a velkou komplexní N-terminální oblast (Chen *et al.*, 1997). Za fyziologických podmínek se BNIP3 vyskytuje v cytosolu jako neaktivní monomer. V reakci na stresové signály dochází k jeho aktivaci a transformaci na funkční homodimer prostřednictvím své domény C-TM a ukotvuje se na OMM mitochondrie (Hanna *et al.*, 2012). Delece C-TM domény narušuje tvorbu dimerů BNIP3, čímž znemožňuje mitofagii (Chen *et al.*, 1999). ULK1 fosforyluje BNIP3 na Ser17 a stabilizací BNIP3 snižuje jeho proteasomální degradaci (Poole *et al.*, 2021). N-terminální oblast BNIP3 obsahuje motiv LIR, kde je fosforylovaný Ser17 a Ser24. Tyto serinové fosforylované zbytky pomáhají zprostředkovat vazbu BNIP3 na GABARAPL2 a LC3B (Zhu *et al.*, 2013). BNIP3 interaguje s kinázou PINK1, čímž zabraňuje proteolytickému štěpení PINK1 a podporuje jeho akumulaci na OMM. Akumulace PINK1 na OMM vede k náboru Parkinu, což poté spouští mitofagii (Zhang *et al.*, 2016).

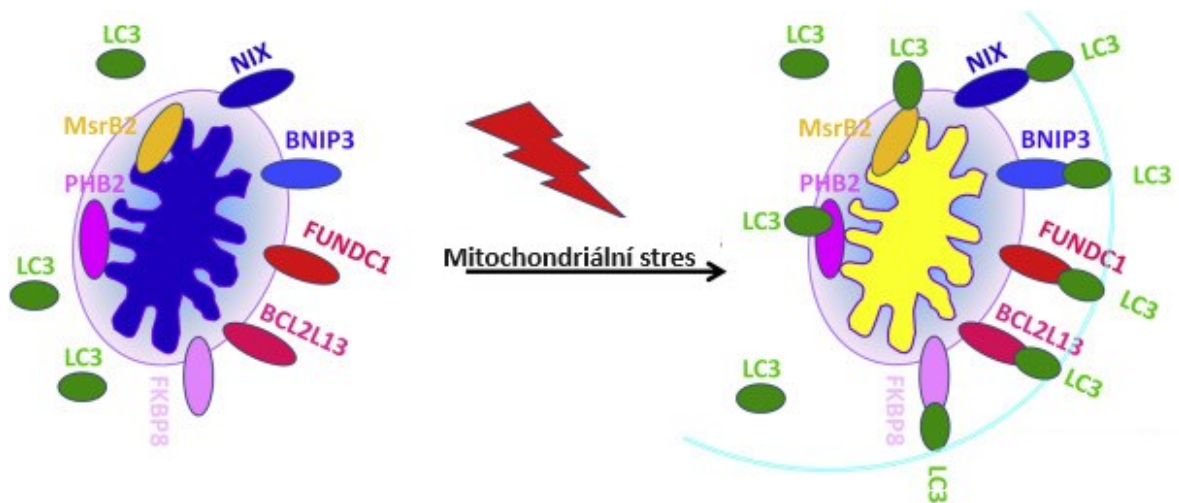
NIX je protein s vysokou homologií k BNIP3 a řadí se do stejné rodiny Bcl-2 proteinů. Také obsahuje C-TM doménu a LIR motiv. Mutace Ser212 na C-TM doméně narušuje tvorbu homodimerů snižuje rozpoznání LCA3-NIX a tím mitofagii (Marinković, Šprung and Novak, 2021). Naopak fosforylace na Ser34/35 motivu LIR na NIX zvyšuje jeho afinitu a zvyšuje nábor autofagosomů na mitochondrii (Rogov *et al.*, 2017). NIX je substrátem Parkinu. Po jeho ubiquitinaci Parkinem, NIX přivádí NBR1 k mitochondrii (Gao *et al.*, 2015).

FUN14 obsahující doménu 1 (FUNDC1) je OMM protein, který je exprimován všude přítomně. Obsahuje cytosolický N-konec, transmembránovou OMM oblast a C-terminální oblast (Liu *et al.*, 2012). Při buněčném stresu FUNDC1 se váže na protein LCB3 pomocí svého LIR motivu N-koncové oblasti, která je exponována v cytoplazmě. Tato interakce umožňuje FUNDC1 fungovat jako receptor pro mitofagii. Mutace nebo delece v jeho LIR motivu snižuje nebo zcela inhibuje FUNDC1 zprostředkovanou mitofagii (Lv *et al.*, 2017). ULK1 se na mitochondrii váže na protein FUNDC1, fosforyluje ho na Ser17. Tato fosforylace posiluje vazbu FUNDC1 na LC3 (Wu *et al.*, 2014). FUNDC1 hraje klíčovou roli v regulaci mitochondriálního štěpení, mitofagie a fúze.

Dysfunkční mitochondrie musí být odděleny od zdravé mitochondriální sítě, prostřednictvím štěpení zprostředkované proteinem souvisejícím s dynaminem 1 (Drp1; z angl. Dynamin-related protein 1). Fosforylační stav FUNDC1 ovlivňuje jeho interakci s proteinem souvisejícím s Drp1 a proteinem optické atrofie (Opa1; z angl. Optic atrophy 1). Fosforylace FUNDC1 na Ser13 posiluje jeho vazbu na Opa1 a oslabuje vazbu na Drp1, čímž brání štěpení mitochondrií. Enzym fosfoglycerátmutáza rodiny 5, mitochondriální serin/threonin protein fosfatázy (PGAM5; z angl. phosphoglycerate mutase family member 5, mitochondrial serine/threonine protein phosphatase) defosforyluje Ser13 na FUNDC1, čímž oslabuje jeho vazbu na Opa1, a naopak posiluje vazbu na Drp1. Defosforylace FUNDC1 a jeho vazby na Drp1 spouští štěpení mitochondrií (Chen *et al.*, 2016).

Prohibitin 2 (PHB2) je protein nacházející se na vnitřní mitochondriální membráně, hraje důležitou roli při mitofagii. PHB2 funguje jako receptor, který rozpozná poškození mitochondrie a aktivuje mitofagii. Po mitochondriální depolarizaci a ruptuře vnější membrány, závislé na proteasomu, se PHB2 váže na protein LC3. Tato vazba probíhá prostřednictvím LIR motivu v PHB2 (Wei *et al.*, 2017). Pomocí těchto receptorů dochází k mitofagii (Obrázek 7).

Obrázek 7. Receptorem zprostředkovaná mitofagie



Membránové proteiny, které po poškození mitochondrie pomáhají s mitofagii a zprostředkovávají tvorbu autofagosomu. Mikrotubul-asociovaná protein 1 lehký řetězec 3 (LC3), methionin sulfoxid reductáza B2 (MsrB2), Prohibitin 2 (PHB2), FK506 vazebný protein 8 (FKBP8), nix-type protein 1 (NIX), BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interagující protein (BNIP3), FUN14 obsahující doménu 1 (FUNDC1), BCL12-like 13 (BCL2L13). Převzato z Zhang, 2021.

6. Role mitofagie v patofyziologii FTLD

Mutace v genech *MAPT*, *TARDBP*, *GRN* a *C9orf72* mají významný vliv na proces mitofagie. Tyto mutace vedou k narušení různých aspektů mitofagie, včetně transportu proteinů nezbytných pro tento proces, regulace lysosomální biogeneze a aktivity mechanického cíle pro rampyrcin komplexu 1 (mTORC1; z angl. mechanistic target of rapamycin complex 1) signální dráhy. Celkově lze říct, že mutace v těchto genech mají za následek dysfunkci mitofagie, což přispívá k akumulaci poškozených mitochondrií a může být jedním z faktorů vedoucích k rozvoji FTLD.

6.1. Mutace v genu *MAPT* a vliv na mitofagii

Pokud je mutace v genu *MAPT*, tau protein nedokáže správně regulovat dynamiku mikrotubulů (LeBoeuf *et al.*, 2008). Ke správné funkci mitofagie je potřeba neporušený mikrotubulární systém, který dopravuje k poškozeným mitochondriím nezbytné proteiny k mitofagii a autozomální váčky, které pomáhají tvořit autofagosom. Jestliže je mikrotubulární síť poškozená, výrazně klesá rychlost tvorby autofagosomů (Köchler *et al.*, 2006). Při poškození mikrotubulů nedochází k efektivnímu transportu maturovaných autofagosomů z axonů do soma neuronů, kde by docházelo k recyklaci mitochondrií (Maday, Wallace and Holzbaur, 2012).

FTD mutantní tau (hP301L) může snižovat mitofagii translokací Parkinu. Tau sekvstruje Parkin v cytosolu a tím narušuje jeho nábor na poškozenou mitochondrii. Blokací Parkinu tau znemožňuje mitofagii. V důsledku toho dysfunkční mitochondrie není degradována a může dále produkovat ROS a přispívat k neurodegeneraci (Cummins *et al.*, 2019).

Exogenní exprese translokací transkripčního faktoru EB (TFEB) v primárních astrocytech signifikantně zvyšuje fagocytózu tau fibril a aktivitu lysozomů, zatímco knockout tohoto faktoru vykazuje opačný fenotyp. In vivo indukovaná astrocytární exprese TFEB v myším modelu tauopatie PS19 vede ke snížení patologie v hipokampu a výrazně inhibuje interhemisférické šíření tau. To dokládá, že astrocytární TFEB hraje klíčovou roli v modulaci extracelulárního tau a progresi neuronální patologie v kontextu tauopatií (Martini-Stoica *et al.*, 2018).

6.2. Mutace v genu *TARDBP* a vliv na mitofagii

Mutace nebo porucha regulace *TARDBP* a tím zvýšená exprese TDP-43 může způsobovat mitochondriální dysfunkci, včetně sníženého potenciálu mitochondriální membrány a zvýšené

produkce ROS. Zvýšená exprese TDP-43 aktivuje mitochondriální odpověď na nesložený protein (UPRmt; z angl. mitochondrial unfolded protein response). Snížená exprese mitochondriální proteázy Lon peptidázy 1 (LonP1) zvyšuje hladinu TDP-43 v mitochondriích a zvětšuje poškození mitochondrií způsobené TDP-43 (Wang et al., 2019). LonP1 kontroluje kvalitu proteinů a mtDNA v matrix mitochondrií (Lu et al., 2007). Dále může zvýšená exprese TDP-43 a jeho C-terminálních fragmentů vést k poškození mitochondrií. Akumulace TDP-43 plné délky i jeho zkrácená varianta byly nalezeny v mitochondriích u kterých byla aktivována mitofagie. Změny v hladinách proteinů LC3-II a p62, naznačují, že TDP-43 a jeho fragmenty mohou spouštět mitofagii (Hong et al., 2012). Při zvýšené expresy TDP-43 může také interagovat s receptorem PHB2. Pokud je exprese zvýšená vede ke zvýšení PHB2, což vede ke zvýšení mitofagie. Pokud je TDP-43 vypnut vede to ke snížení PHB2, a tím i ke snížení mitofagie (Davis et al., 2018).

Ztráta funkce TDP-43 silně indukuje jadernou translokaci TFEB. TFEB je aktivován cílením na mTORC1 na jeho specifickou složku nazývaný raptor (Xia et al., 2016). TFEB řídí expresi autofagických a lysosomálních genů (Settembre et al., 2011). Pokud buňka nečelí žádným stresovým podmínkám, tak mTORC1 tlumí aktivitu TFEB jeho fosforylací na Ser211. Během buněčného stresu je mTORC1 inhibován, a to způsobí defosforylaci TFEB a jeho aktivitu (Martina et al., 2012). Odblokováním TFEB se zvýší genová exprese na autofagické-lysosomální dráze (ALP; z angl. autophagy-lysosome pathway) a zvýší se autofagosomální biogeneze. Na druhou stranu ztráta funkce TDP-43 narušuje fúzi autofagosomu s lysosomem. Toto narušení je způsobeno snížením exprese dynaktinu 1. V důsledku toho se hromadí nezralé autofagosomy a dochází k přetížení ALP, což přispívá k neurodegeneraci způsobené TDP-43 (Xia et al., 2016). Dynaktin 1 je klíčovou proteinovou součástí komplexu dynein-dinaktin, který hraje nezbytnou roli v transportu lysosomů a jejich fúzi s autofagosomy (Jahreiss, Menzies and Rubinsztein, 2008).

6.3. Mutace v genu *GRN* a jeho vliv na mitofagii

Expresí *GRN* je regulována TFEB, což znamená, že PGRN je zapojen do ALP (Belcastro et al., 2011). Deficit PGRN snižuje fosforylaci TBK1. Přibližně 50% nižší hladina fosforylovaného TBK1 u buněk s deficitem PGRN postačuje k udržení normální bazální úrovně autofagie v běžných podmínkách. V podmínkách akutního buněčného stresu se ovšem stává limitující. Dlouhodobý mírný nedostatek autofagické signalizace může vést ke zvýšenému riziku neurodegenerativních onemocnění (Chang et al., 2017). Nedostatek PGRN může také vést ke

snížení aktivity mTORC1 s následným zvýšením lysosomální biogeneze (Tanaka et al., 2013). Deficit PGRN může také vést k zvýšené akumulaci p62 a ubiquitinu (Tanaka et al., 2014). Tato akumulace naznačuje, že může být narušena tvorba autolysosomu (Ferguson, Lenk and Meisler, 2009).

Deficit PGRN indukuje mitochondriální depolarizaci, zvýšenou produkci ROS a sníženou hladinu ATP. Také vede ke zvýšení mitochondriální hmoty a autofagickou dysfunkci, což znamená že nedostatek PGRN vede k akumulaci poškozených mitochondrií a brání jejich degradaci v lysozomech. Působením inhibitorů CK-1δ, které se používají proti fosforylaci a cytosolické akumulaci TDP-43 byla částečně obnovena mitochondriální funkce (Rodríguez-Periñán et al., 2023).

Protein PGRN, působí jako klíčový regulátor lysosomální funkce a biogeneze prostřednictvím řízení acidifikace lysosomálních kompartmentů. Exprese genu *GRN* a hladiny PGRN se pozitivně koreluje s lysosomální biogenezí indukovanou alkalizací lysosomů. Nedostatek PGRN vede k hyperaktivaci lysosomální transkripce a proteosyntézy, zatímco nadměrná exprese PGRN ji potlačuje. Zvláště hladiny zralého kathepsinu D byly výrazně ovlivněny změnami hladin PGRN. (Tanaka et al., 2017) . Kathepsin D je lysosomální aspartyl proteáza, která uvnitř lysosomů štěpí proteiny, ale pouze v kyselém prostředí (Gieselmann, Hasilik and Von Figura, 1985). PGRN usnadnil acidifikaci lysosomů. Navíc, změny hladin PGRN vedly ke zvýšení buněčně specifického nerozpustného TDP-43. V mozkové tkáni pacientů s FTLD-TDP s deficitem PGRN byla pozorována neuronální akumulaci fosforylovaného TDP-43. Nezralost lysosomů vede ke snížení jejich funkce a snižuje mitofagii (Tanaka et al., 2017).

6.4. Mutace v genu *C9orf72* a jeho vliv na mitofagii

Neurony s vyřazeným genem *C9orf72* vykazují snížený počet LC3-II míst, což je marker autofagosomů, a snížené hladiny ULK1 kinasy, klíčového regulátoru indukce mitofagie. Exprese dlouhé izoformy lidského *C9orf72*, která interaguje s komplexem ULK1, ale ne krátká izoformy, zachránila mitofagii a dendritické fenotypy knockoutovaných neuronů. *C9orf72* má buněčně autonomní funkci v regulaci neuronální a dendritické morfogeneze prostřednictvím podpory ULK1-zprostředkované mitofagie (Ho et al., 2019).

C9orf72 může regulovat lysosomální biogenezi a mitofagii na transkripční úrovni. Ztráta *C9orf72* vede k akumulaci lysosomů, autofagosomů a autolysosomů a k potlačení aktivity mTORC1, což souvisí se zvýšenou jadernou translokací transkripčního faktoru TFEB. *C9orf72* se specificky

váže na neaktivní Rag GTPázy a ovlivňuje tak funkci komplexu Rag/raptor/mTOR a aktivitu mTORC1. Aktivní Rag GTPázy zachránily zhoršenou aktivitu a lysosomální lokalizaci mTORC1 v buňkách s deficitem *C9orf72*. *C9orf72* hraje klíčovou roli v lysosomální a autofagosomální regulaci a že Rag GTPázy a mTORC1 se podílejí na mitofagii zprostředkované *C9orf72* (Wang et al., 2020).

7. Závěr

Závěrem lze konstatovat, že mitofagie hraje klíčovou roli v patogenezi FTLD, zejména v souvislosti s mutacemi v genech TDP-43, MAPT, GRN a C9orf72. Dysfunkce mitofagie, která vede k akumulaci poškozených mitochondrií a následným patologickým procesům, byla identifikována jako významný faktor přispívající k neurodegeneraci u FTLD. Tento proces není jen důsledkem samotného onemocnění, ale může také fungovat jako spouštěč kaskádových reakcí, které vedou k dalšímu poškození neuronů.

Na základě analýzy současné literatury a výsledků experimentálních studií lze říct, že narušená mitofagie má specifické molekulární mechanismy, které se liší od jiných neurodegenerativních onemocnění. To naznačuje, že léčebné intervence zaměřené na obnovení normální funkce mitofagie by mohly být slibnou cestou ke zmírnění progresu FTLD nebo dokonce k prevenci jejího vzniku.

I přes pokroky v porozumění mechanismům FTLD zůstává mnoho otázek nevyřešených. Například, je stále potřeba lépe pochopit, jaké jsou specifické signální dráhy vedoucí k dysfunkci mitofagie u různých subtypů FTLD a jaké jsou jejich důsledky pro jednotlivé buněčné typy v mozku. Další výzkum by měl být zaměřen na identifikaci biomarkerů, které by umožnily včasnou diagnózu a monitorování účinnosti terapeutických zásahů.

Závěrem lze konstatovat, že mitofagie představuje nejen klíčový faktor v patofyziologii FTLD, ale také perspektivní cíl pro vývoj nových terapeutických strategií. Úspěch v této oblasti by mohl výrazně přispět ke zlepšení kvality života pacientů s FTLD a jejich rodin a otevřít nové cesty v léčbě dalších neurodegenerativních onemocnění.

Seznam literatury

- Alami, N.H. et al. (2014) 'Axonal Transport of TDP-43 mRNA Granules Is Impaired by ALS-Causing Mutations', *Neuron*, 81(3), pp. 536–543. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.018>.
- Del Alonso, A.C. et al. (1994) Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease (microtubule assembly/ associated proteins/cytoskeletal protein pathology/dephosphorylation/paired helical filaments), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Available at: <https://www.pnas.org>.
- Arai, T. et al. (2006) 'TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 351(3), pp. 602–611. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.10.093>.
- Bansal, M. et al. (2018) 'Optineurin promotes autophagosome formation by recruiting the autophagy-related Atg12-5-16L1 complex to phagophores containing the Wipi2 protein', *Journal of Biological Chemistry*, 293(1), pp. 132–147. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.801944>.
- Belcastro, V. et al. (2011) 'Transcriptional gene network inference from a massive dataset elucidates transcriptome organization and gene function', *Nucleic Acids Research*, 39(20), pp. 8677–8688. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr593>.
- Beskow, A. et al. (2009) 'A Conserved Unfoldase Activity for the p97 AAA-ATPase in Proteasomal Degradation', *Journal of Molecular Biology*, 394(4), pp. 732–746. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.09.050>.
- Borroni, B. et al. (2009) 'Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease', *Human Mutation*, 30(11). Available at: <https://doi.org/10.1002/humu.21100>.
- Boxer, A.L. et al. (2013) 'The advantages of frontotemporal degeneration drug development (part 2 of frontotemporal degeneration: The next therapeutic frontier)', *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Inc., pp. 189–198. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.03.003>.
- Braak, H. and Braak, E. (1998) 'Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria', *Journal of Neural Transmission*, 105(8–9), pp. 801–819. Available at: <https://doi.org/10.1007/s007020050096>.
- Brady, O.A. et al. (2011) 'Regulation of TDP-43 aggregation by phosphorylation and p62/SQSTM1', *Journal of Neurochemistry*, 116(2), pp. 248–259. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07098.x>.
- Brettschneider, J. et al. (2012) 'Pattern of ubiquitin pathology in ALS and FTLD indicates presence of C9ORF72 hexanucleotide expansion', *Acta Neuropathologica*, 123(6), pp. 825–839. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0970-z>.
- Bronner, I.F. et al. (2005) 'Hereditary Pick's disease with the G272V tau mutation shows predominant three-repeat tau pathology', *Brain*, 128(11), pp. 2645–2653. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awh591>.
- Buratti, E. and Baralle, F.E. (2001) 'Characterization and Functional Implications of the RNA Binding Properties of Nuclear Factor TDP-43, a Novel Splicing Regulator of CFTR Exon 9', *Journal of Biological Chemistry*, 276(39), pp. 36337–36343. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M104236200>.

- Chan, D. et al. (2009) 'The clinical profile of right temporal lobe atrophy', *Brain*, 132(5), pp. 1287–1298. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awp037>.
- Chang, M.C. et al. (2017) 'Progranulin deficiency causes impairment of autophagy and TDP-43 accumulation', *Journal of Experimental Medicine*, 214(9), pp. 2611–2628. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20160999>.
- Chen, G. et al. (1997) The E1B 19K/Bcl-2-binding Protein Nip3 is a Dimeric Mitochondrial Protein that Activates Apoptosis, *J. Exp. Med.* Available at: <http://www.jem.org>.
- Chen, G. et al. (1999) 'Nix and Nip3 Form a Subfamily of Pro-apoptotic Mitochondrial Proteins', *Journal of Biological Chemistry*, 274(1), pp. 7–10. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.1.7>.
- Chen, M. et al. (2016) 'Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy', *Autophagy*, 12(4), pp. 689–702. Available at: <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1151580>.
- Chen-Plotkin, A.S. et al. (2010) 'Brain progranulin expression in GRN-associated frontotemporal lobar degeneration', *Acta Neuropathologica*, 119(1), pp. 111–122. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0576-2>.
- Cohen, T.J. et al. (2011) 'The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation', *Nature Communications*, 2(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/ncomms1255>.
- Crary, J.F. et al. (2014) 'Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging', *Acta Neuropathologica*, 128(6), pp. 755–766. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>.
- Cruts, M. et al. (2006) 'Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21', *Nature*, 442(7105), pp. 920–924. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature05017>.
- Cummins, N. et al. (2019) 'Disease-associated tau impairs mitophagy by inhibiting Parkin translocation to mitochondria', *The EMBO Journal*, 38(3). Available at: <https://doi.org/10.15252/embj.201899360>.
- Davis, S.A. et al. (2018) 'TDP-43 interacts with mitochondrial proteins critical for mitophagy and mitochondrial dynamics', *Neuroscience Letters*, 678, pp. 8–15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.04.053>.
- DeJesus-Hernandez, M. et al. (2011) 'Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS', *Neuron*, 72(2), pp. 245–256. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>.
- Dewey, C.M. et al. (2012) 'TDP-43 aggregation in neurodegeneration: Are stress granules the key?', *Brain Research*, pp. 16–25. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.032>.
- Dickson, D.W. et al. (2002) Office of Rare Diseases Neuropathologic Criteria for Corticobasal Degeneration, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. Available at: <https://academic.oup.com/jnen/article/61/11/935/2916267>.
- Erkkinen, M.G., Kim, M.O. and Geschwind, M.D. (2018) 'Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(4). Available at: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>.

- Ferguson, C.J., Lenk, G.M. and Meisler, M.H. (2009) 'Defective autophagy in neurons and astrocytes from mice deficient in PI(3,5)P₂', *Human Molecular Genetics*, 18(24), pp. 4868–4878. Available at: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp460>.
- Fu, T. et al. (2021) Structural and biochemical advances on the recruitment of the autophagy-initiating ULK and TBK1 complexes by autophagy receptor NDP52, *Sci. Adv.* Available at: <https://www.science.org>.
- Gao, F. et al. (2015) 'The mitochondrial protein BNIP3L is the substrate of PARK2 and mediates mitophagy in PINK1/PARK2 pathway', *Human Molecular Genetics*, 24(9), pp. 2528–2538. Available at: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv017>.
- Giannini, L.A.A. et al. (2021) 'Frontotemporal lobar degeneration proteinopathies have disparate microscopic patterns of white and grey matter pathology', *Acta Neuropathologica Communications*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01129-2>.
- Gieselmann, V., Hasilik, A. and Von Figura, K. (1985) 'Processing of human cathepsin D in lysosomes in vitro', *Journal of Biological Chemistry*, 260(5), pp. 3215–3220. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)89493-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)89493-5).
- Goode, B.L. et al. (2000) 'Structural and functional differences between 3-repeat and 4-repeat tau isoforms: Implications for normal tau function and the onset of neurodegenerative disease', *Journal of Biological Chemistry*, 275(49), pp. 38182–38189. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M007489200>.
- Gorno-Tempini, M.L. et al. (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. Available at: www.neurology.org.
- Graziani Povoas Barsottini, O. et al. (2010) View and review Progressive supranuclear palsy New concepts, *Arq Neuropsiquiatr.*
- Grinberg, L.T. et al. (2013) 'Argyrophilic grain disease differs from other tauopathies by lacking tau acetylation', *Acta Neuropathologica*, 125(4), pp. 581–593. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1080-2>.
- Guillozet-Bongaarts, A.L. et al. (2007) 'Phosphorylation and cleavage of tau in non-AD tauopathies', *Acta Neuropathologica*, 113(5), pp. 513–520. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0209-6>.
- Gustke, N. et al. (1994) Domains of τ Protein and Interactions with Microtubules* *, *Biochemistry*. UTC. Available at: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- Hanna, R.A. et al. (2012) 'Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy', *Journal of Biological Chemistry*, 287(23), pp. 19094–19104. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.322933>.
- Hasegawa, M. et al. (2008) 'Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis', *Annals of Neurology*, 64(1), pp. 60–70. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.21425>.
- Ho, W.Y. et al. (2019) 'The ALS-FTD-linked gene product, C9orf72, regulates neuronal morphogenesis via autophagy', *Autophagy*, 15(5), pp. 827–842. Available at: <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569441>.
- Hodges, J.R. et al. (2004) 'Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia', *Annals of Neurology*, 56(3), pp. 399–406. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.20203>.

- Hogan, D.B. et al. (2016) 'The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review', *Canadian Journal of Neurological Sciences*. Cambridge University Press, pp. S96–S109. Available at: <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.25>.
- Hong, K. et al. (2012) 'Full-length TDP-43 and its C-terminal fragments activate mitophagy in NSC34 cell line', *Neuroscience Letters*, 530(2), pp. 144–149. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.10.003>.
- Hutton, M. et al. (1998) Association of missense and 5-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17.
- Irwin, D.J. et al. (2015) 'Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine', *Acta Neuropathologica*. Springer Verlag, pp. 469–491. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1380-1>.
- Jahreiss, L., Menzies, F.M. and Rubinsztein, D.C. (2008) 'The itinerary of autophagosomes: From peripheral formation to kiss-and-run fusion with lysosomes', *Traffic*, 9(4), pp. 574–587. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2008.00701.x>.
- Jin, S.M. et al. (2010) 'Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL', *Journal of Cell Biology*, 191(5), pp. 933–942. Available at: <https://doi.org/10.1083/jcb.201008084>.
- Josephs, K.A. et al. (2008) 'Argyrophilic grains: A distinct disease or an additive pathology?', *Neurobiology of Aging*, 29(4), pp. 566–573. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.032>.
- Ju, J.S. et al. (2009) 'Valosin-containing protein (VCP) is required for autophagy and is disrupted in VCP disease', *Journal of Cell Biology*, 187(6), pp. 875–888. Available at: <https://doi.org/10.1083/jcb.200908115>.
- Khaminets, A., Behl, C. and Dikic, I. (2016) 'Ubiquitin-Dependent And Independent Signals In Selective Autophagy', *Trends in Cell Biology*. Elsevier Ltd, pp. 6–16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.08.010>.
- Kino, Y. et al. (2015) 'FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis', *Acta neuropathologica communications*, 3, p. 24. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0202-6>.
- Köchli, R. et al. (2006) 'Microtubules facilitate autophagosome formation and fusion of autophagosomes with endosomes', *Traffic*, 7(2), pp. 129–145. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2005.00368.x>.
- Koehler, L.C. et al. (2022) 'TDP-43 Oligomerization and Phase Separation Properties Are Necessary for Autoregulation', *Frontiers in Neuroscience*, 16. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.818655>.
- Kovacs, G.G. et al. (2013) 'Neuropathology of the hippocampus in FTLD-Tau with Pick bodies: A study of the BrainNet Europe Consortium', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 39(2), pp. 166–178. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01272.x>.
- Koyano, F. et al. (2014) 'Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin', *Nature*, 510(7503), pp. 162–166. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature13392>.

- Kwiatkowski, T.J. et al. (2009) 'Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis', *Science*, 323(5918), pp. 1205–1208. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1166066>.
- Lazarou, M. et al. (2015) 'The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy', *Nature*, 524(7565), pp. 309–314. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature14893>.
- LeBoeuf, A.C. et al. (2008) 'FTDP-17 mutations in tau alter the regulation of microtubule dynamics: An "alternative core" model for normal and pathological tau action', *Journal of Biological Chemistry*, 283(52), pp. 36406–36415. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M803519200>.
- Lee, J. et al. (2021) 'ATG101 degradation by HUWE1-mediated ubiquitination impairs autophagy and reduces survival in cancer cells', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22179182>.
- Leyton, C.E. et al. (2013) 'Cognitive decline in logopenic aphasia', *Neurology*, 80(10), pp. 897–903. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318285c15b>.
- Lindwall, G. and Cole, R.D. (1984) 'Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly', *Journal of Biological Chemistry*, 259(8), pp. 5301–5305. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)42989-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)42989-9).
- Ling, H. et al. (2016) 'Astroglipathy predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology', *Brain*, 139(12), pp. 3237–3252. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/aww256>.
- Liu, L. et al. (2012) 'Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells', *Nature Cell Biology*, 14(2), pp. 177–185. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncb2422>.
- Lu, B. et al. (2007) 'Roles for the human ATP-dependent Lon protease in mitochondrial DNA maintenance', *Journal of Biological Chemistry*, 282(24), pp. 17363–17374. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M611540200>.
- Lv, M. et al. (2017) 'Structural insights into the recognition of phosphorylated FUNDC1 by LC3B in mitophagy', *Protein and Cell*, 8(1), pp. 25–38. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0328-8>.
- Ma, K. et al. (2020) 'Mitophagy, Mitochondrial Homeostasis, and Cell Fate', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00467>.
- MacKenzie, I.R.A. et al. (2010) 'Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: An update', in *Acta Neuropathologica*, pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0612-2>.
- MacLaren, D.A.A. et al. (2018) 'Pedunculopontine tegmentum cholinergic loss leads to a progressive decline in motor abilities and neuropathological changes resembling progressive supranuclear palsy', *European Journal of Neuroscience*, 48(12), pp. 3477–3497. Available at: <https://doi.org/10.1111/ejn.14212>.
- Maday, S., Wallace, K.E. and Holzbaur, E.L.F. (2012) 'Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons', *Journal of Cell Biology*, 196(4), pp. 407–417. Available at: <https://doi.org/10.1083/jcb.201106120>.

- Maeda, S. et al. (2007) 'Granular tau oligomers as intermediates of tau filaments', *Biochemistry*, 46(12), pp. 3856–3861. Available at: <https://doi.org/10.1021/bi061359o>.
- Marinković, M., Šprung, M. and Novak, I. (2021) 'Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery', *Autophagy*, 17(5), pp. 1232–1243. Available at: <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1755120>.
- Martina, J.A. et al. (2012) 'MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB', *Autophagy*, 8(6), pp. 903–914. Available at: <https://doi.org/10.4161/auto.19653>.
- Martini-Stoica, H. et al. (2018) 'TFEB enhances astroglial uptake of extracellular tau species and reduces tau spreading', *Journal of Experimental Medicine*, 215(9), pp. 2355–2377. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20172158>.
- McDonald, K.K. et al. (2011) 'TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) regulates stress granule dynamics via differential regulation of G3BP and TIA-1', *Human Molecular Genetics*, 20(7), pp. 1400–1410. Available at: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr021>.
- Michel, M.A. et al. (2017) 'Ubiquitin Linkage-Specific Affimers Reveal Insights into K6-Linked Ubiquitin Signaling', *Molecular Cell*, 68(1), pp. 233–246.e5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.08.020>.
- Mizushima, N., Yoshimori, T. and Ohsumi, Y. (2011) 'The role of atg proteins in autophagosome formation', *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 27, pp. 107–132. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154005>.
- Moore, K.M. et al. (2020) 'Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study', *The Lancet Neurology*, 19(2), pp. 145–156. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30394-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30394-1).
- Murphy, M.P. (2009) 'How mitochondria produce reactive oxygen species', *Biochemical Journal*, pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>.
- Nakamura, M. et al. (2020) 'The kinesin-like protein Pavarotti functions noncanonically to regulate actin dynamics', *Journal of Cell Biology*, 219(9). Available at: <https://doi.org/10.1083/jcb.201912144>.
- Nakamura, Y. et al. (1994) HEUROSCIENC[LETTERS Involvement of clathrin light chains in the pathology of Pick's disease; implication for impairment of axonal transport, *Neuroscience Letters*.
- Nelson, P.T. et al. (2009) 'Brains With Medial Temporal Lobe Neurofibrillary Tangles But No Neuritic Amyloid Plaques Are a Diagnostic Dilemma But May Have Pathogenetic Aspects Distinct From Alzheimer Disease', *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68(7), pp. 774–784. Available at: <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181aacbe9>.
- Neumann, M. (2013) 'Frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis: Molecular similarities and differences', in *Revue Neurologique*, pp. 793–798. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.019>.
- Neumann, M. and Mackenzie, I.R.A. (2019) 'Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration', *Neuropathology and Applied Neurobiology*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 19–40. Available at: <https://doi.org/10.1111/nan.12526>.

- Noda, K. et al. (2006) 'Quantitative analysis of neurofibrillary pathology in a general population to reappraise neuropathological criteria for senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): The Hisayama study', *Neuropathology*, 26(6), pp. 508–518. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2006.00722.x>.
- Padman, B.S. et al. (2019) 'LC3/GABARAPs drive ubiquitin-independent recruitment of Optineurin and NDP52 to amplify mitophagy', *Nature Communications*, 10(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08335-6>.
- Panda, D. et al. (no date) Differential regulation of microtubule dynamics by three-and four-repeat tau: Implications for the onset of neurodegenerative disease. Available at: <https://doi.org/www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.1633508100>.
- Poole, L.P. et al. (2021) 'ULK1 promotes mitophagy via phosphorylation and stabilization of BNIP3', *Scientific Reports*, 11(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00170-4>.
- Puri, C. et al. (2018) 'The RAB11A-Positive Compartment Is a Primary Platform for Autophagosome Assembly Mediated by WIPI2 Recognition of PI3P-RAB11A', *Developmental Cell*, 45(1), pp. 114-131.e8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.03.008>.
- Rascovsky, K. et al. (2011) 'Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia', *Brain*, 134(9), pp. 2456–2477. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
- Respondek, G. and Hoglinger, G.U. (2016) 'The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy', *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, pp. S34–S36. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.041>.
- Richter, B. et al. (2016) 'Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(15), pp. 4039–4044. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1523926113>.
- Rodríguez-Periñán, G. et al. (2023) 'Progranulin Deficiency Induces Mitochondrial Dysfunction in Frontotemporal Lobar Degeneration with TDP-43 Inclusions', *Antioxidants*, 12(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox12030581>.
- Rogov, V. et al. (2014) 'Interactions between Autophagy Receptors and Ubiquitin-like Proteins Form the Molecular Basis for Selective Autophagy', *Molecular Cell*, pp. 167–178. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.12.014>.
- Rogov, V. V. et al. (2017) 'Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins', *Scientific Reports*, 7(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01258-6>.
- Sarraf, S.A. et al. (2013) 'Landscape of the PARKIN-dependent ubiquitylome in response to mitochondrial depolarization', *Nature*, 496(7445), pp. 372–376. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature12043>.
- Scekic-Zahirovic, J. et al. (2016) 'Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss', *The EMBO Journal*, 35(10), pp. 1077–1097. Available at: <https://doi.org/10.15252/embj.201592559>.

- Seelaar, H. et al. (2010) 'Frequency of ubiquitin and FUS-positive, TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration', *Journal of Neurology*, 257(5), pp. 747–753. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5404-z>.
- Sellier, C. et al. (2016) 'Loss of C9 ORF 72 impairs autophagy and synergizes with polyQ Ataxin-2 to induce motor neuron dysfunction and cell death ', *The EMBO Journal*, 35(12), pp. 1276–1297. Available at: <https://doi.org/10.15252/embj.201593350>.
- Settembre, C. et al. (2011) 'TFEB Links Autophagy to Lysosomal Biogenesis', *Science*, 332(6036), pp. 1429–1433. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1204592>.
- Shen, H.M. and Mizushima, N. (2014) 'At the end of the autophagic road: An emerging understanding of lysosomal functions in autophagy', *Trends in Biochemical Sciences*, pp. 61–71. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.001>.
- Shiba-Fukushima, K. et al. (2012) 'PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy', *Scientific Reports*, 2. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep01002>.
- Shimura, H. et al. (2000) 'Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase', *Nature Genetics*, 25(3), pp. 302–305. Available at: <https://doi.org/10.1038/77060>.
- de Silva, R. et al. (2006) 'An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies', *Acta Neuropathologica*, 111(4), pp. 329–340. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0048-x>.
- Sinha, K. et al. (2013) 'Oxidative stress: The mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis', *Archives of Toxicology*, pp. 1157–1180. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1034-4>.
- Spinelli, E.G. et al. (2017) 'Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants', *Annals of Neurology*, 81(3), pp. 430–443. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.24885>.
- Sridhar, S. et al. (2012) 'Autophagy and disease: Always two sides to a problem', *Journal of Pathology*, pp. 255–273. Available at: <https://doi.org/10.1002/path.3025>.
- Tanaka, Y. et al. (2013) 'Increased lysosomal biogenesis in activated microglia and exacerbated neuronal damage after traumatic brain injury in progranulin-deficient mice', *Neuroscience*, 250, pp. 8–19. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.06.049>.
- Tanaka, Y. et al. (2014) 'Possible involvement of lysosomal dysfunction in pathological changes of the brain in aged progranulin-deficient mice', *Acta Neuropathologica Communications*, 2(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0078-x>.
- Tanaka, Y. et al. (2017) 'Progranulin regulates lysosomal function and biogenesis through acidification of lysosomes', *Human Molecular Genetics*, 26(5), pp. 969–988. Available at: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx011>.
- Tollervey, J.R. et al. (2011) 'Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43', *Nature Neuroscience*, 14(4), pp. 452–458. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.2778>.

- Trempe, J.-F. et al. (2013) 'Structure of Parkin Reveals Mechanisms for Ubiquitin Ligase Activation', *Science*, 340(6139), pp. 1451–1455. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1237908>.
- Valente, E.M. et al. (2004) 'Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1', *Science*, 304(5674), pp. 1158–1160. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1096284>.
- Venneti, S. et al. (2008) 'The Positron Emission Tomography Ligand DAA1106 Binds With High Affinity to Activated Microglia in Human Neurological Disorders', *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 67(10), pp. 1001–1010. Available at: <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318188b204>.
- Vij, N. (2008) 'AAA ATPase p97/VCP: Cellular functions, disease and therapeutic potential: Point of View', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12(6A), pp. 2511–2518. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00462.x>.
- Villa, E. et al. (2017) 'Parkin-Independent Mitophagy Controls Chemotherapeutic Response in Cancer Cells', *Cell Reports*, 20(12), pp. 2846–2859. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.087>.
- Wang, M. et al. (2020) 'C9orf72 associates with inactive Rag GTPases and regulates mTORC1-mediated autophagosomal and lysosomal biogenesis', *Aging Cell*, 19(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/acel.13126>.
- Wang, P. et al. (2019) 'TDP-43 induces mitochondrial damage and activates the mitochondrial unfolded protein response', *PLoS Genetics*, 15(5). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007947>.
- Watts, G.D.J. et al. (2004) 'Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein', *Nature Genetics*, 36(4), pp. 377–381. Available at: <https://doi.org/10.1038/ng1332>.
- Wei, Y. et al. (2017) 'Prohibitin 2 Is an Inner Mitochondrial Membrane Mitophagy Receptor', *Cell*, 168(1–2), pp. 224–238.e10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.042>.
- Wu, W. et al. (2014) 'ULK1 translocates to mitochondria and phosphorylates FUNDC1 to regulate mitophagy', *EMBO Reports*, 15(5), pp. 566–575. Available at: <https://doi.org/10.1002/embr.201438501>.
- Xia, Q. et al. (2016) 'TDP-43 loss of function increases TFEB activity and blocks autophagosome–lysosome fusion', *The EMBO Journal*, 35(2), pp. 121–142. Available at: <https://doi.org/10.15252/embj.201591998>.
- Yamano, K. et al. (2018) 'Endosomal Rab cycles regulate Parkin-mediated mitophagy', *eLife*, 7. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.31326>.
- Zhang, T. et al. (2016) 'BNIP3 protein suppresses PINK1 kinase proteolytic cleavage to promote mitophagy', *Journal of Biological Chemistry*, 291(41), pp. 21616–21629. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.733410>.
- Zhang, W. (2021) 'The mitophagy receptor FUN14 domain-containing 1 (FUNDC1): A promising biomarker and potential therapeutic target of human diseases', *Genes and Diseases*. Chongqing University, pp. 640–654. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.08.011>.
- Zhou, R. et al. (2011) 'A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation', *Nature*, 469(7329), pp. 221–226. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature09663>.

Zhu, Y. et al. (2013) 'Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis', *Journal of Biological Chemistry*, 288(2), pp. 1099–1113. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.399345>.