

Received: 2009.08.11
Accepted: 2009.10.27
Published: 2009.12.01

Genetyka zespołów otępiennych. Część 4: spektrum mutacji odpowiedzialnych za rozwój rodzinnej autosomalnie dominującej postaci choroby Alzheimerera

Genetics of dementias, Part 4: A spectrum of mutations responsible for the familial autosomal dominant form of Alzheimer's disease

Anna Kowalska

Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

Streszczenie

Już 50 lat temu zaobserwowano, że choroba Alzheimerera (AD) dziedziczy się w niektórych rodzinach w sposób autosomalny dominujący według praw Mendla. Przypadki AD o wczesnym początku uwarunkowane rodzinnie (familial Alzheimer's disease – FAD) są jednak rzadkie i stanowią zaledwie kilka procent populacji chorych. Mutacje w trzech następujących genach: *Białka prekursora amyloidu (APP)*, *Preseniliny 1 (PSEN1)* oraz *Preseniliny 2 (PSEN2)* są odpowiedzialne za rozwój choroby w 50% wszystkich chorych z FAD. Wykrycie ponad 200 mutacji w genach warunkujących FAD pozwoliło lepiej zrozumieć podłoże molekularne procesów komórkowych prowadzących do neurodegeneracji. Wraz z identyfikacją defektów genetycznych odpowiedzialnych za FAD, wzrasta zainteresowanie wykorzystaniem informacji genetycznej w praktyce medycznej poprzez testowanie i poradnictwo genetyczne rodzinom z chorobą Alzheimerera.

Słowa kluczowe:

badanie przesiewowe mutacji • gen *APP* • gen *PSEN1* • gen *PSEN2* • mutacja • neurodegeneracja • postać rodzinna choroby Alzheimerera • testowanie genetyczne

Summary

Fifty years ago it was demonstrated that some patients with Alzheimer's disease (AD) had an autosomal dominant Mendelian pattern of disease inheritance. Familial and early-onset cases (familial Alzheimer's disease, FAD) are rather rare and account for only a few percent of the total population of patients. Mutations of the genes for amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), and presenilin 2 (PSEN2) are responsible for development of the disease in 50 percent of patients with FAD. The identification of mutations in FAD genes leads to a better understand of the molecular basis of the cellular pathways leading to neurodegeneration. With the detection of genetic defects responsible for FAD, there is considerable interest in the application of this genetic information in medical practice through genetic testing and counseling for families with Alzheimer's disease.

Key words:

***APP* gene • familial Alzheimer's disease • genetic testing • mutation • mutational screening • neurodegeneration • *PSEN1* gene • *PSEN2* gene**

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=899650>

Word count: 2082

Tables: 3

Figures: 4

References: 76

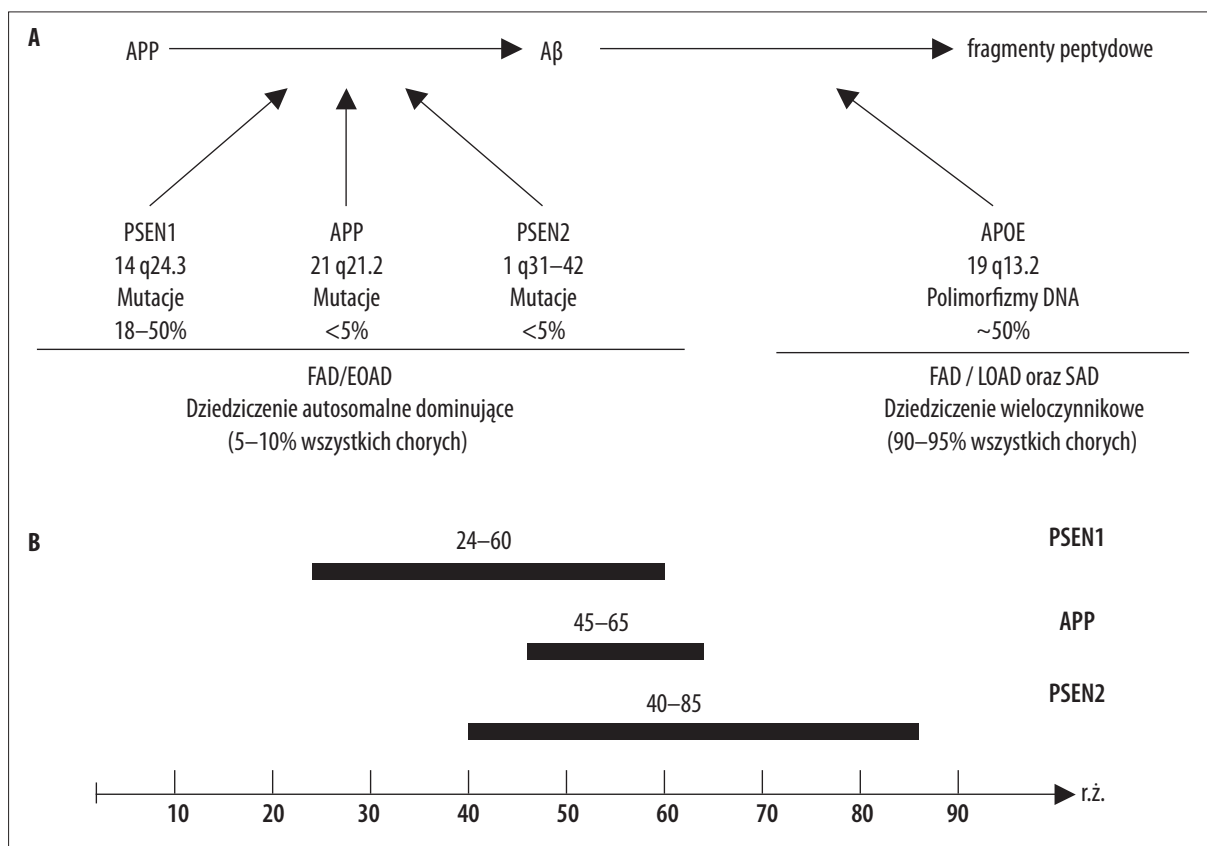
Adres autorki: dr hab. n.med. Anna Kowalska, Zakład Funkcji Kwasów Nukleinowych, Instytut Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań; e-mail: annkowl@rose.man.poznan.pl

1. GENY FAD ZWIĄZANE Z ROZWOJEM CHOROBY W RODZINNYCH AUTOSOMALNYCH PRZYPADKACH AD

Już pięćdziesiąt lat temu, Sjögren i wsp. wykazali, że niektóre przypadki choroby Alzheimera (Alzheimer’s disease – AD) dziedziczą się w sposób mendelowski autosomalny dominujący [67]. Obserwacja, iż zespół Downa, uwarunkowany dodatkową kopią chromosomu 21 prowadzi do otępienia, którego podłoże neuropatologiczne jest bardzo podobne do tego obserwowanego w chorobie Alzheimera, wskazywała na chromosom 21 jako na ewentualne umiejscowienie genu odpowiedzialnego za rozwój zarówno zespołu Downa jak i AD [58]. Częściową sekwencję głównego składnika płytek starczych, peptydu zwanego β-amyloidem (Aβ), poznano dopiero w 1984 r. [20]. Znajomość sekwencji Aβ umożliwiła późniejsze sklonowanie i zlokalizowanie na chromosomie 21q21.2 genu *Białka Prekursora β Amyloidu* [71]. Dopiero w 1995 r. zidentyfikowano następną

gen warunkujący postać rodzinną AD, *gen Preseniliny 1 (PSEN1)* na chromosomie 14q24.3 [65]. Przez porównanie sekwencji genu *PSEN1* z sekwencjami DNA w bazie danych bibliotek genomowych wykryto kolejny gen związany z AD, umiejscowiony na chromosomie 1q42.1 *gen Preseniliny 2 (PSEN2)* [46]. Dzisiaj już wiadomo, że mutacje patogenne w trzech wymienionych genach warunkują prawie 50% wszystkich przypadków rodzinnych AD (familial Alzheimer’s disease – FAD) o wczesnym początku (przed 65 r.ż.) oraz autosomalnie dominującym trybie dziedziczenia (ryc. 1).

Dotąd opisano ponad 208 defektów w genach FAD: 29 mutacji w genie *APP*, 166 mutacje w genie *PSEN1* oraz 13 mutacji w genie *PSEN2* (tab. 1) [2]. Znakomitą większością mutacji genów FAD cechuje 100% penetracja. Jeżeli jeden z genów FAD zawiera mutację, to zmutowany produkt genu prowadzi prawie zawsze do rozwoju AD. Należy



Ryc. 1. (A) Defekty genetyczne determinujące chorobę Alzheimera: postać rodzinną (FAD) o wczesnym (EOAD) i późnym (LOAD) początku oraz postać sporadyczną (SAD) bez uwarunkowań rodzinnych. (B) Wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby w przypadkach AD uwarunkowanych mutacjami w genach FAD (familial Alzheimer’s disease – FAD)

Tabela 1. Geny warunkujące rodzinną autosomalnie dominującą postać choroby Alzheimera (rok życia - r.ż.)

Gen	Chromosom	Liczba wykrytych mutacji	Częstość mutacji w rodzinach z EOAD	Wiek chorych (początek choroby)
Białka prekursora β -amyloidu (APP)	21q21.1	29	<5%	45–66 r.ż.
Preseniliny 1 (PSEN1)	14q24.3	166	18–50%	28–62 r.ż.
Preseniliny 2 (PSEN2)	1q42.1	13	<5%	40–85 r.ż.

jednak zaznaczyć, że w całej populacji chorych, przypadki rodzinne z autosomalnie dominującym typem dziedziczenia są nieliczne i stanowią zaledwie kilka procent wszystkich osób z AD (tab.1).

2. MUTACJE W GENIE BIAŁKA PREKURSORA β AMYLOIDU (APP)

Pierwszą mutację patogenną w genie *APP* wykryto w 1990 r. [45]. Była to substytucja kwasu glutaminowego w glutaminę w kodonie 693 znaleziona w dwóch rodzinach żyjących w Holandii i dlatego nazwana mutacją holenderską (the Dutch mutation). U nosicieli tej mutacji obserwowano m.in.: angiopatię amyloidową (cerebral amyloid angiopathy – CAA) oraz nawracające krwotoki wewnątrzmożgowe (hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis of the Dutch type – HCHWA-D, czyli wrodzony krwotok z amyloidozą typu holenderskiego) prowadzące do śmierci w wieku 40–60 lat. Następnie znaleziono 4 różne mutacje w kodonie 717 genu *APP*, wszystkie odpowiedzialne za rozwój AD w piątej dekadzie życia [8,21,52,53,55]. U nosicieli mutacji E693K zwanej włoską (the Italian mutation) prawie zawsze dochodzi do udaru i uszkodzenia istoty białej oraz rozwoju ostrej amyloidowej angiopatii (CAA) mózgu [70]. Mutację flamandzką A692G (the Flemish mutation) charakteryzuje m.in.: obecność CAA, występowanie dużych blaszek amyloidowych oraz zwyrodnień włóknkowych typu Alzheimera (neurofibrillary tangles – NFT). U nosicieli tej zmiany, choroba przebiega albo jako postępujące otępienie typowe dla AD albo jako otępienie naczyniowe z uszkodzeniem wywołanym udarem [10,27]. Nosiciele kolejnej mutacji *APP*, mutacji Iowa (D694N), cierpią na postępujące otępienie połączone z afazją. Badanie neuropatologiczne mózgu u nosicieli tej mutacji, ujawniło obecność zarówno złogów $A\beta$ jak i rozległych NFT, oprócz silnej CAA z licznymi krwotokami korowymi i obszarami martwicy niedokrwiennej [24]. W genie *APP* znaleziono także podwójną mutację *APP* w kodonach 670/671 w jednej z rodzin szwedzkich z typowymi objawami AD (the Swedish mutation) [51] (tab. 2).

Wszystkie zidentyfikowane mutacje w genie *APP* występowały w pobliżu miejsc rozpoznawanych przez α -, β -, γ -sekreazy, wskazując tym samym, że mają one bezpośredni wpływ na proces dojrzewania cząsteczki białka prekursora β -amyloidu i tym samym tworzenie się $A\beta$ [6,30,43] (ryc. 2). Poznane mutacje skupiają się wokół miejsc rozpoznawanych przez β -sekreazę po Met671 (K/M670/671N/L), α -sekreazę po Lys687 (A692G i E693Q) oraz γ -sekreazę po Thr714 (I716V i V717I) [3,11,17,28,29,44,59,60]. Większość z mutacji zaburza aktywność sekretaz prowadząc do nadmiernego wytwarzania amyloidogennej i toksycznej dla neuronów aloformy peptydu $A\alpha\beta$, $A\beta$ 42 [9]. Mutacje w kodonach 716 oraz 717 prowadzą do selektywnego wzrostu

wytwarzania peptydów $A\beta$ zakończonych resztami aminokwasowymi w pozycjach 42/43. Mutacja szwedzka w N końcu $A\beta$ wzmacnia cięcie β -sekreazy, powodując prawie 10-krotny wzrost wytwarzania zarówno aloformy $A\beta$ 40 jak i aloform $A\beta$ 42/43. Mutacje *APP* wewnątrz kodonów 692-694 genu *APP* powodują substytucje aminokwasowe, które zmieniają właściwości biofizyczne peptydu $A\beta$, przez co mogą modulować proces fibrylogenezy $A\beta$, a co za tym idzie wpływać na tworzenie się i rozmieszczenie blaszek amyloidowych w mózgu chorego [33,34,57].

3. MUTACJE W GENACH PRESENLIN: PSEN1 I PSEN2

Rola presenilin w metabolizmie komórki wciąż pozostaje nie w pełni poznana. Wiadomo, że białka te wchodziły w skład dużego kompleksu białkowego odpowiedzialnego za aktywność γ -sekreazy. Ponadto biorą udział w przekazywaniu sygnałów molekularnych w co najmniej kilku systemach komórkowych m.in.: Notch czy Wnt/ β -kateniny. Mutacje w genach *PSEN1* i *PSEN2* zaburzą proces prawidłowego dojrzewania cząsteczki App, co prowadzi do nadmiernego wytwarzania amyloidogennej i toksycznej $A\beta$ 42 [40,63,64]. Wprawdzie dokładna rola presenilin w cięciu App jest niepewna, wiele dowodów wskazuje, że białka te są zasadnicze dla aktywności γ -sekreazy. Oprócz presenilin, składnikami dużego kompleksu białkowego odpowiedzialnego za dojrzewanie białka App z udziałem γ -sekreazy są ponadto: nikastryna, APH-1 i PEN-2. Prawdopodobnie preseniliny stanowią część centrum aktywnego tego multibiałkowego kompleksu. Ekspresja poszczególnych składników kompleksu γ -sekreazy jest ściśle regulowana, chociaż mechanizm jego tworzenia nadal nie jest dokładnie poznany. Zmutowane preseniliny poprzez subtelne zmiany konformacyjne mogą zakłócać oddziaływanie między białkami tworzącymi kompleks [18]. Mogą one także osłabiać odpowiedź komórki na nieprawidłowo pofałdowane białka (UPR), odpowiedź stanowiącą wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnałów kontrolujących transkrypcję genów białek wspomagających (chaperonów) i zapobiegających powstawaniu UPR [68].

Rozpowszechnienie mutacji *PSEN1* wśród chorych z wczesną autosomalnie dominującą postacią AD w badaniach różnych autorów oszacowano na 18% [13] do powyżej 50% [5,19,38,39,41]. Badanie przesiewowe mutacji w kohorcie 414 chorych z wysokim współczynnikiem prawdopodobieństwa występowania postaci rodzinnej AD ujawniło mutacje *PSEN1* w 11% przypadków [62]. Mutacje wewnątrz genów *PSEN2* oraz *APP* są odpowiedzialne za bardzo nieliczną (<1%) część przypadków postaci rodzinnej AD dziedziczącej się autosomalnie dominująco. Ich częstość wśród chorych jest znacznie niższa niż mutacji w genie *PSEN1*.

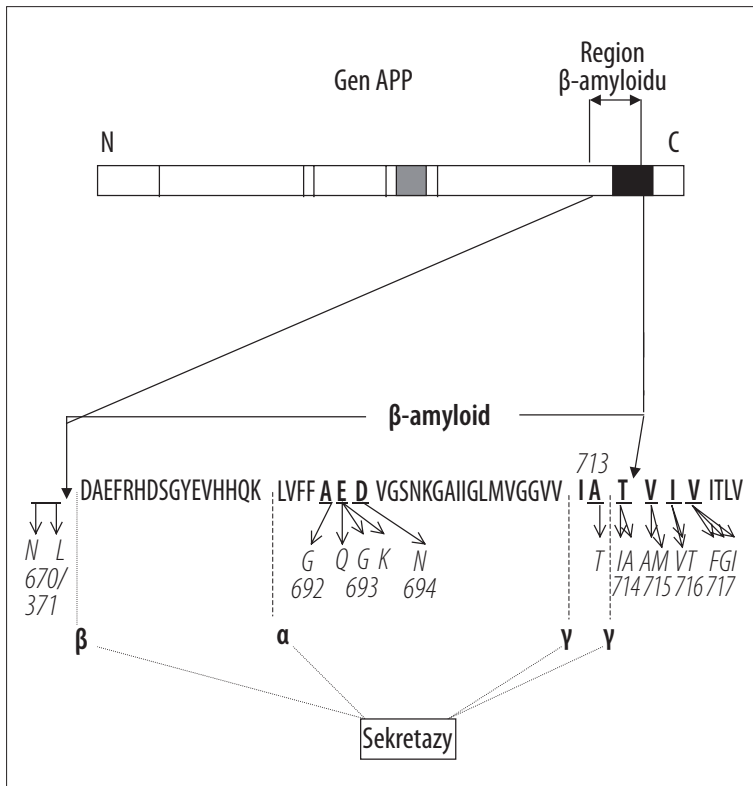
Tabela 2. Mutacje w genie APP warunkujące FAD (rok życia – r.ż.)

Mutacja (kodon)	Substytucja aminokwasów	Fenotyp kliniczny (początek choroby)	
N665D	Gln → Asp	LOAD (86 r.ż.)	[59]
K/M670/671N/L (Swedish)	Lys-Met → Asn-Leu	FAD (52: 44–59 r.ż.); wzrost wytwarzania A	[50]
A673T	Ala → Thr	prawidłowy fenotyp (zdrowy)	[60]
H677R	His → Arg	55 (55–56 r.ż.)	[2]
D678N	Asp → Asn	FAD (60 r.ż.)	[2]
A692G (Flandria)	Ala → Gly	FAD + CAA (40–60 r.ż.)	[26]
E693G	Glu → Gly	FAD (58 r.ż.), czy patogenna?	[28]
E693G (Arktyka)	Glu → Gly	FAD	[56]
E693Q (Holandia)	Glu → Gln	HCHWA-D, udar	[44]
E693K (Włochy)	Glu → Lys	CAA, udar	[69]
D694N (Iowa)	Asp → Asn	CAA	[23]
A713T	Ala → Thr	FAD (78 r.ż.)	[6]
A713V	Ala → Val	schizofrenia	[27]
T714I (Austria)	Thr → Ile	FAD (40 r.ż.)	[42]
T714A (Iran)	Thr → Ala	FAD	[58]
V715A (Niemcy)	Val → Ala	FAD (48 r.ż.)	[11]
V715M (Francja)	Val → Met	FAD (52: 40–60 r.ż.)	[3]
I716V (Floryda)	Ile → Val	FAD (55 r.ż.)	[17]
I716T	Ile → Thr		[2]
V717F	Val → Phe	FAD (47:42–52 r.ż.)	[51]
V717I (Londyn)	Val → Ile	FAD (55:50–60 r.ż.)	[21]
V717G	Val → Gly	FAD (55:45–62 r.ż.)	[8]
V717L	Val → Leu	EOAD (4 dekada ż.)	[52]
L723P (Australia)	Leu → Pro	FAD	[43]

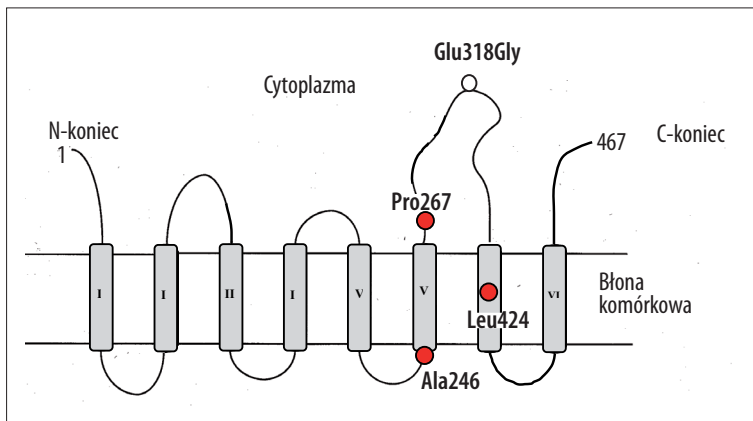
Większość opisanych dotychczas mutacji presenilin zidentyfikowano w obrębie (bądź w bezpośrednim sąsiedztwie) wysoce konserwatywnych regionów międzybłonowych białka (TM) oraz pętli hydrofilnej (HL VI) zlokalizowanej po TM VI. W genie *PSEN1* występują dwa skupiska mutacji (ryc. 3).

Jedno z nich znajduje się w domenie TM II kodowanej przez ekson 8, a drugie rozciąga się od domeny TM VI (eksony 7/8) przez HL VI (eksony 8/11) do TM VII (ekson 11). Mutacje mogą wpływać na α -helikalną strukturę TM II oraz proces proteolitycznego dojrzewania presenilin odbywający się wewnątrz pętli hydrofilnej między resztami aminokwasowymi 290-300. Poszczególne mutacje cechuje ogromna zmienność efektów fenotypowych związanych z wiekiem pojawienia się pierwszych objawów choroby u nosicieli, ich objawów klinicznych i cech neuropatologicznych. Mimo to, prawie zawsze mutacje *PSEN1* są połączone ze szczególnie agresywną postacią przedstarczego otępienia. Wcześniej sugerowano, iż natura mutacji oraz jej

pozycja w genie determinuje wiek wystąpienia pierwszych objawów AD [12]. Rzeczywiście, rodziny z różnych grup etnicznych z tymi samymi mutacjami cechuje bardzo podobny wiek początku choroby [4,12,39]. Sugerowano, że mutacje umiejscowione w regionie od N-końca do kodonu 200 genu *PS1* prowadzą do wcześniejszego początku choroby, krótszego jej trwania oraz intensywniejszego odkładania się złogów dłuższej postaci $A\beta$ ($A\beta_{42}$), podczas gdy mutacje występujące poniżej kodonu 200 powodują bardziej rozległą amyloidową angiopatię [47]. Z powodu silnej zmienności osobniczej trudno jest ustalić consensus dotyczący korelacji fenotypu z lokalizacją mutacji [50]. Możliwe, że początek choroby jest modulowany przez dodatkowe czynniki genetyczne i/lub środowiskowe wpływające na ekspresję zmutowanej preseniliny 1 (np. zmienność DNA genu *APOE*) [61]. Nie ma jednak pewnego dowodu na wpływ genotypu *APOE* na wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby u chorych z mutacjami [48]. Ostatnie badania przeprowadzone w kilku dużych populacjach chorych potwierdziły, iż status alleli *APOE* nie wpływa na wiek początku



Ryc. 2. Struktura genu *APP*. Przedstawiono sekwencję aminokwasów regionu A β z numeracją odpowiadającą izoformie APP 770. Mutacje odpowiedzialne za AD i choroby pokrewne zaznaczono strzałkami. Miejsca nacięć APP przez α -, β - i γ - sekretazy wskazują kropkowane linie



Ryc. 3. Przepuszczalna struktura produktu białkowego genu *Preseniliny 1*: białka błonowego z ośmioma domenami międzybłonowymi TM oraz pętlą hydrofilną (HL). Lokalizację mutacji PSEN1: A246E, L424R, P267L oraz E318G w odpowiednio TMVI, TMVII i HLVI wskazano kropkami czarnymi (mutacje patogenne) oraz kropką białą (niepatogeny polimorfizm)

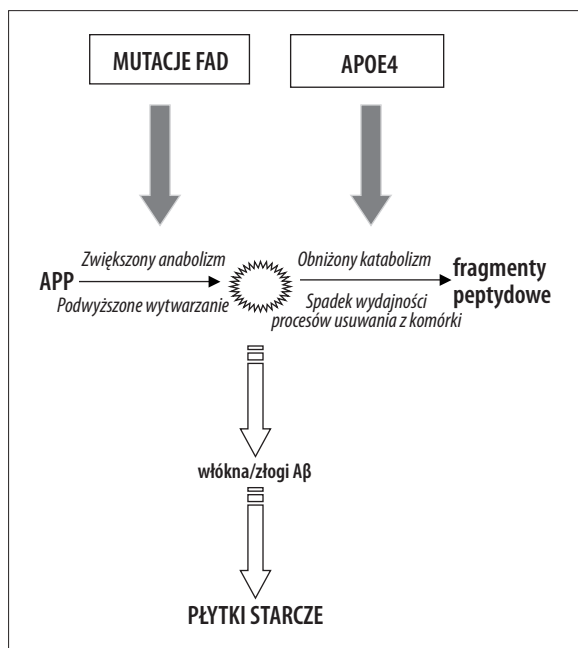
choroby w przypadkach FAD uwarunkowanych mutacjami *PSEN1*, w przeciwieństwie do przypadków uwarunkowanych mutacjami *APP* [38]. Mutacje *PSEN1* prowadzą do nadmiernego wytwarzania A β 42, co zostało uznane w ostatnich latach za jeden z czynników patogenicznych w FAD [9]. To właśnie proces powstawania A β 42 mógłby determinować średni wiek początku choroby [16,66]. Sugerowano, że czynnikiem decydującym o wieku wystąpienia pierwszych objawów FAD może być proporcja A β 40/42 (ryc. 4).

Większość mutacji presenilin cechuje 100% penetracja. Jest jeden wyjątek od tej reguły, mutacja E318G, która była zaproponowana jako rzadki polimorfizm DNA z częściową penetracją niezwiązaną z patologią AD [14,49]. Rola tranzykcji A na G powodującej substytucję Glu318Gly w regionie HL VI w patologii AD przez dłuższy czas pozostawała niewyjaśniona. Mutacja była opisana po raz pierwszy

w przypadku EOAD z nieznaną historią choroby [49] oraz w postaci rodzinnej EOAD, chociaż jej współsegregacja z chorobą w rodzinach probandów nie została potwierdzona [14]. Poźniejsze badania wśród fińskich i hiszpańskich chorych wykazały, że częstość mutacji E318G jest podwyższona u chorych z FAD, sugerując potencjalną rolę tej zmiany DNA jako czynnika ryzyka genetycznego mającego swój udział w patogenezie postaci rodzinnej AD [1,26]. Ostatnio sugerowano, że mutacja ta niekoniecznie powoduje EOAD i może być rozważana jako rzadki polimorfizm DNA [41,75].

4. MUTACJE W GENACH FAD WYKRYTE W POLSKICH RODZINACH Z CHOROBA ALZHEIMERA

Pierwszą „polską mutacją FAD” warunkującą postać rodzinną choroby Alzheimera była substytucja P117L w genie *PSEN1* zidentyfikowana [73] w dużym rodowodzie



Ryc. 4. Wpływ defektów genetycznych (mutacji i polimorfizmów DNA odpowiedzialnych za rozwój choroby Alzheimera) na metabolizm cząsteczki białka prekursora amyloidu (amyloid precursor protein – APP)

z potwierdzoną postacią choroby (confirmed AD) [42]. Badanie mózgu *post mortem* probanta ujawniło silną atrofię płatów skroniowych oraz obecność złogów blaszek amyloidowych o wyjątkowo dużej gęstości. Ogniska amyloidu w korze mózgowej były 2–6 razy bardziej intensywne od typowych zmian obserwowanych w mózgu chorych z postacią sporadyczną AD [73]. W komórkach neuroblastoma N2a po transfekcji genem *PSEN1* zawierającym mutację P117L obserwowano istotny wzrost proporcji aloform $A\beta_{42/40}$ w porównaniu z komórkami N2a po transfekcji genem *PSEN1* typu dzikiego (bez mutacji) [15]. Kolejną „nową mutacją” warunkującą FAD (wcześniej nieopisaną) była zmiana L424R znaleziona u 30-letniego mężczyzny z okolic Poznania [37,74]. W tym przypadku proces otępienny był połączony z postępującymi drgawkami mioklonicznymi, które często występują u młodych chorych z rodzin z AD. Objawy te wyraźnie wskazywały, że mutacje *PSEN1* mogą zmieniać homeostazę wapnia. Faktycznie, presenilina 1 jest obecna w błonach reticulum endoplazmatycznego – miejscu przechowywania wapnia w komórce [25]. Mutacje P117L oraz L424R warunkują przypadki FAD o bardzo wczesnym początku choroby. U nosiciela mutacji P117L pierwsze objawy wystąpiły już w 25 r.ż., a jego śmierć w 28 r.ż. [73]. Podobnie mutacja L424R warunkowała rozwój choroby w wieku 30 lat i śmierć chorego w 38 r.ż. [37]. Inna bardzo wczesna mutacja L235P odpowiedzialna za wystąpienie pierwszych objawów choroby w 29 r.ż. chorego była zidentyfikowana w rodowodzie francuskim ze szczególnym fenotypem charakteryzującym się uogólnionym toniczno-klonicznym uszkodzeniem występującym na kilka lat przed pojawieniem się otępienia [4]. Inną zmianą zidentyfikowaną w genie *PSEN1* była mutacja A246E znaleziona nie tylko w polskiej rodzinie, ale także u chorego pochodzenia kanadyjskiego. Co ciekawe, w obu przypadkach wiek pojawienia się pierwszych objawów

Tabela 3. Mutacje w genach *APP*, *PSEN1* i *PSEN2* wykryte w polskich rodzinach z chorobą Alzheimera

Mutacja (kodon)	Substytucja aminokwasów	Piśmiennictwo
<i>Gen APP</i>		
T714A	Thr → Ala	[75]
T715A	Thr → Ala	[75]
<i>Gen PSEN1</i>		
P117L (nowa)	Pro → Leu	[72]
P117R (nowa)	Pro → Arg	[75]
M139V	Met → Val	[75]
H163R	His → Arg	[75]
S170F	Ser → Phe	[76]
I213F (nowa)	Ile → Phe	[75]
A246E	Ala → Glu	[37]
P267L	Pro → Leu	[37]
L424R (nowa)	Leu → Arg	[36]
L424H	Leu → His	[73]
<i>Gen PSEN2</i>		
Q228L (nowa)	Gln → Leu	[75]

był taki sam (53 r.ż.), a przebieg choroby bardzo podobny [41,56]. Obserwowana substytucja aminokwasowa warunkowała typowy fenotyp kliniczny zarówno w polskim jak i kanadyjskim rodowodzie. Ponadto, w polskich rodzinach z AD wykryto jeszcze 5 innych mutacji *PSEN1*, tylko 1 mutację *PSEN2* oraz 2 mutacje w genie *APP*. W kohorcie 40 chorych z EOAD znaleziono trzy nowe (P117R, I213F, L424H) i dwie wcześniej już opisane (M139V i H163R) mutacje w genie *PSEN1* [74,76]. W tym samym badaniu rozpoznano nową Q228L mutację w genie *PSEN2* i dwie mutacje *APP*: T714A oraz V715A. Niedawno wykryto kolejną zmianę S170F w genie *PSEN1* [22]. Dotychczas w polskich rodzinach z chorobą Alzheimera zidentyfikowano 13 mutacji, w tym 5 nowych obserwowanych po raz pierwszy (tab. 3). Bardziej szczegółowe poznanie podłoża genetycznego FAD w polskiej populacji chorych wymaga dalszej analizy znacznie większej kohorty rodzin z osobnikami dostępnymi do analizy genetycznej, najlepiej z kilku pokoleń.

5. TESTOWANIE GENETYCZNE W RODZINACH Z AD

Nawet jeśli nasza wiedza na temat podłoża molekularnego FAD w Polsce pozostaje nadal raczej ograniczona, to istnieje już możliwość zastosowania analizy mutacji genów FAD do testowania genetycznego w poradnictwie dla rodzin z AD. Celem analizy molekularnej jest identyfikacja osób podwyższonego ryzyka i udostępnienie im wczesnego i efektywnego leczenia opartego na indywidualnym genotypie, a u bezobjawowych nosicieli mutacji opóźnienie

początku choroby [31,32,35,36]. Jednak istnieje wiele problemów natury etycznej połączonych z testowaniem genetycznym u osób bez objawów choroby w rodzinach dotkniętych chorobą o późnym początku [7]. Odpowiedzi na te i wiele innych pytań powinny zostać znalezione w najbliższych latach, kiedy dla wszystkich mutacji będzie znana ich patogenność, stopień penetracji oraz możliwy wpływ na przyspieszenie procesu chorobowego [23,72]. Niedawno z użyciem mikromacierzy DNA przeprowadzono profilowanie całkowitej ekspresji mRNA uzyskanego z fibroblastów skóry hodowanych od osób będących nosicielami

jednej z trzech mutacji FAD (APP K/M670/671N/L, APP E693G lub PSEN1 H163Y) oraz ich krewnych typu dzikiego, niebędących nosicielami mutacji [54]. Nosiciele mutacji z objawami i bez objawów otępienia cechował wspólny profil ekspresji, znacząco odmienny od krewnych typu dzikiego. Wyniki te wskazują, że proces chorobowy zaczyna się wiele lat przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych i już w bliskiej przyszłości może być dostępna diagnostyka AD oparta nie tylko na badaniu przesiewowym mutacji, ale także na profilowaniu ekspresji genów FAD u osób bez objawów choroby.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aldudo J., Bullido M.J., Frank A., Valdivieso F.: Missense mutation E318G of the presenilin-1 gene appears to be a nonpathogenic polymorphism. *Ann. Neurol.*, 1998; 44: 985–986
- [2] Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/default.cfm?MT=1&ML=0&Page=ADMDB> (04.11.2009)
- [3] Ancolio K., Dumanchin C., Barelli H., Warter J.M., Brice A., Campion D., Frébourg T., Checler F.: Unusual phenotypic alteration of β amyloid precursor protein (β APP) maturation by a new Val-715→Met β APP-770 mutation responsible for probable early-onset Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 4119–4124
- [4] Campion D., Brice A., Hannequin D., Tardieu S., Dubois B., Calenda A., Brun E., Penet C., Tayot J., Martinez M. et al.: A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease. Clinical, neuropathological, and genetic characterization. *Neurology*, 1995; 45: 80–85
- [5] Campion D., Dumanchin C., Hannequin D., Dubois B., Belliard S., Puel M., Thomas-Anterion C., Michon A., Martin C., Charbonnier F., Raux G., Camuzat A., Penet C., Mesnage V., Martinez M., Clerget-Darpoux F., Brice A., Frebourg T. et al.: Early-onset autosomal dominant Alzheimer's disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999; 65: 664–670
- [6] Carter D.A., Desmarais E., Bellis M., Campion D., Clerget-Darpoux F., Brice A., Agid Y., Jaillard-Serradit A., Mallet J.: More missense in amyloid gene. *Nat. Genet.*, 1992; 2, 4: 255–256
- [7] Chapman E.: Ethical dilemmas in testing for late onset conditions: reactions to testing and perceived impact on other family members. *J. Genet. Couns.*, 2002, 11: 351–367
- [8] Chartier-Harlin M.C., Crawford F., Houlden H., Warren A., Hughes D., Fidani L., Goate A., Rossor M., Roques P., Hardy J., Mullan M.: Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the β -amyloid precursor protein gene. *Nature*, 1991; 353: 844–846
- [9] Citron M., Oltersdorf T., Haass C., McConlogue L., Hung A.Y., Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Lieberburg I., Selkoe D.J.: Mutation of the β -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases β -protein production. *Nature*, 1992; 360: 672–674
- [10] Cras P., van Harskamp F., Hendriks L., Ceuterick C., van Duijn C.M., Stefanko S.Z., Hofman A., Kros J.M., Van Broeckhoven C., Martin J.J.: Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692 Ala→Gly mutation. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1998; 96: 253–260
- [11] Cruts M., Dermaut B., Kumar-Singh S.: Novel German APP V715A mutation associated with presenile Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2002; 23: S327
- [12] Cruts M., Van Broeckhoven C.: Presenilin mutations in Alzheimer's disease. *Hum. Mutat.*, 1998; 11: 183–190
- [13] Cruts M., van Duijn C.M., Backhovens H., Van den Broeck M., Wehnert A., Serneels S., Sherrington R., Hutton M., Hardy J., St George-Hyslop P.H., Hofman A., Van Broeckhoven C.: Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenilin Alzheimer disease. *Hum. Mol. Genet.*, 1998; 7: 43–51
- [14] Dermaut B., Cruts M., Slooter A.J., Van Gestel S., De Jonghe C., Vanderstichele H., Vanmechelen E., Breteler M.M., Hofman A., van Duijn C.M., Van Broeckhoven C.: The Glu318Gly substitution in presenilin 1 is not causally related to Alzheimer's disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999; 64: 290–292
- [15] Dowjat W.K., Kuchna I., Wisniewski T., Wegiel J.: A novel highly pathogenic Alzheimer presenilin-1 mutation in codon 117 (Pro117Ser): comparison of clinical, neuropathological and cell culture phenotypes of Pro117Leu and Pro117Ser mutations. *J. Alzheimers Dis.*, 2004; 6: 31–43
- [16] Duering M., Grimm M.O., Grimm H.S., Schröder J., Hartmann T.: Mean age of onset in familial Alzheimer's disease is determined by amyloid beta 42. *Neurobiol. Aging*, 2005; 26: 785–788
- [17] Eckman C.B., Mehta N.D., Crook R., Perez-tur J., Prihar G., Pfeiffer E., Graff-Radford N., Hinder P., Yager D., Zenk B., Refolo L.M., Prada C.M., Younkin S.G., Hutton M., Hardy J.: A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of A β 42 (43). *Hum. Mol. Genet.*, 1997; 6: 2087–2089
- [18] Esler W.P., Wolfe M.S.: A portrait of Alzheimer secretases-new features and familiar faces. *Science*, 2001; 293: 1449–1454
- [19] Finckh U., Muller-Thomsen T., Mann U., Eggers C., Marksteiner J., Meins W., Binetti G., Alberici A., Hock C., Nitsch R.M., Gal A.: High prevalence of pathogenic mutations in patients with early-onset dementia detected by sequence analyses of four different genes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 66: 110–117
- [20] Glenner G., Wong C.W.: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984; 120: 885–890
- [21] Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L., Mant R., Newton P., Rooke K., Roques P., Talbot C., Pericak-Vance M., Roses A., Williamson R., Rossor M., Owen M., Hardy J.: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1991; 349: 704–706
- [22] Golan M.P., Styczyńska M., Józwiak K., Walecki J., Maruszak A., Pniewski J., Lugiewicz R., Filipek S., Zekanowski C., Barcikowska M.: Early-onset Alzheimer's disease with a *de novo* mutation in the presenilin 1 gene. *Exp. Neurol.*, 2007; 208: 2
- [23] Goldman J.S., Hou C.E.: Early-onset Alzheimer's disease: when is genetic testing appropriate? *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2004; 18: 65–67
- [24] Grabowski T.J., Cho H.S., Vonsattel J.P., Vonsattel J.P., Rebeck G.W., Greenberg S.M.: Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.*, 2001; 49: 697–705
- [25] Guo Q., Furukawa K., Sopher B.L., Pham D.G., Xie J., Robinson N., Martin G.M., Mattson M.P.: Alzheimer's PS1 mutation perturbs calcium homeostasis and sensitizes PC12 cells to death induced by amyloid beta-peptide. *Neuroreport*, 1996; 8: 379–383
- [26] Helisalmi S., Hiltunen M., Mannermaa A., Koivisto A.M., Lehtovirta M., Alafuzoff I., Rynnänen M., Soininen H.: Is the presenilin-1 E318G missense mutation a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 2000; 278: 65–68
- [27] Hendriks L., van Duijn C.M., Cras P., Cruts M., Van Hul W., van Harskamp F., Warren A., McInnis M.G., Antonarakis S.E., Martin J.J., Hofman A., Van Broeckhoven C.: Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the β -amyloid precursor protein gene. *Nat. Genet.*, 1992; 1: 218–221
- [28] Jones C.T., Morris S., Yates C.M., Moffoot A., Sharpe C., Brock D.J., St Clair D.: Mutation in codon 713 of the β amyloid precursor protein gene presenting with schizophrenia. *Nat. Genet.*, 1992; 1: 306–309

- [29] Kamino K., Orr H.T., Payami H., Wijisman E.M., Alonso M.E., Pulst S.M., Anderson L., O'dahl S., Nemens E., White J.A., Sadovnick A.D., Ball M.J., Kaye J., Warren A., McInnis M., Antonarakis S.E., Korenberg J.R., Sharma V., Kukull W., Larson E., Heston L.L., Martin G.M., Bird T.D., Schellenberg G.D.: Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer's disease kindreds for the APP gene region. *Am. J. Hum. Genet.*, 1992; 51: 998–1014
- [30] Kowalska A.: Amyloid precursor protein gene mutations responsible for early-onset autosomal dominant Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.*, 2003; 41: 35–40
- [31] Kowalska A.: Defekty genetyczne w chorobie Alzheimer. *Medycyna po Dyplomie*, 2004; 13: 46–53
- [32] Kowalska A.: Diagnostyka molekularna choroby Alzheimer. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 2001; 37(Supp.1): 129–134
- [33] Kowalska A.: Genetic aspects of amyloid β -protein fibrillogenesis in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.*, 2004; 42: 235–237
- [34] Kowalska A.: Genetic basis of neurodegeneration in familial Alzheimer's disease. *Pol. J. Pharmacol.*, 2004; 56: 171–178
- [35] Kowalska A.: Poradnictwo i testowanie genetyczne dla rodzin z chorobą Alzheimer. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2004; 38: 495–501
- [36] Kowalska A., Florczak J., Pruchnik-Wolińska D., Hertmanowska H., Wender M.: Screening for presenilin 1 gene mutations by PCR-SSCP analysis in patients with early-onset Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.*, 1998; 36: 32–37
- [37] Kowalska A., Forsell C., Florczak J., Pruchnik-Wolińska D., Modestowicz R., Paprzycki W., Wender M., Lannfelt L.: A Polish pedigree with Alzheimer's disease determined by a novel mutation in exon 12 of the presenilin 1 gene: clinical and molecular characterization. *Folia Neuropathol.* 1999; 37: 57–61
- [38] Kowalska A., Pruchnik-Wolińska D., Florczak J., Modestowicz R., Szczech J., Kozubski W., Rossa G., Wender M.: Genetic study of familial cases of Alzheimer's disease. *Acta Biochim. Pol.*, 2004; 51: 245–252
- [39] Kowalska A., Pruchnik-Wolińska D., Florczak J., Szczech J., Kozubski W., Rossa G., Wender M.: Presenilin 1 mutations in Polish families with early-onset Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.*, 2004; 42: 9–14
- [40] Kowalska A., Wender M.: Mutacje w genach presenilin 1 ich rola w patogenezie choroby Alzheimer. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1998; 32: 1207–1217
- [41] Kowalska A., Wender M., Florczak J., Pruchnik-Wolińska D., Modestowicz R., Szczech J., Rossa G., Kozubski W.: Molecular genetics of Alzheimer's disease: Presenilin 1 gene analysis in a cohort of patients from the Poznan region. *J. Appl. Genet.*, 2003; 44: 231–234
- [42] Kulczycki J., Bertrand E., Lojkowska W., Dowjat W., Wiśniewski T., Łyczywek-Zwierż M.: Rodzinna choroba Alzheimer związana z mutacją w genie preseniliny 1 (P117L). *Neurol. Neurochir. Pol.* 2001; 35: 213–224
- [43] Kumar-Singh S., De Jonghe C., Cruts M., Cruts M., Kleinert R., Wang R., Mercken M., De Strooper B., Vanderstichele H., Löffgren A., Vanderhoeven I., Backhovens H., Vanmechelen E., Kroeis P.M., Van Broeckhoven C.: Nonfibrillar diffuse amyloid deposition due to a γ (42)-secretase site mutation points to an essential role for N-truncated A β (42) in Alzheimer's disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2000; 9: 2589–2598
- [44] Kwok J.B., Li Q.X., Hallupp M., Whyte S., Ames D., Beyreuther K., Masters C.L., Schofield P.R.: Novel Leu723Pro amyloid precursor protein mutation increases amyloid beta42(43) peptide levels and induces apoptosis. *Ann. Neurol.*, 2000; 47: 249–253
- [45] Levy E., Carman M.D., Fernandez-Madrid I.J., Power M.D., Lieberburg I., van Duinen S.G., Bots G.T., Luyendijk W., Frangione B.: Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in a hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science*, 1990; 248: 1124–1126
- [46] Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P., Romano D.M., Oshima J., Pettingell W.H., Yu C.E., Jondro P.D., Schmidt S.D., Wang K., et al.: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 1995; 269: 973–977
- [47] Mann D.M., Pickering-Brown S.M., Takeuchi A., Iwatsubo T., Members of the Familial Alzheimer's Disease Pathology Study Group: Amyloid angiopathy and variability in amyloid β deposition is determined by mutation position in presenilin 1-linked Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 2001; 158: 2165–2175
- [48] Martínez M., Campion D., Brice A., Hannequin D., Dubois B., Didierjean O., Michon A., Thomas-Anterion C., Puel M., Frebourg T., Agid Y., Clerget-Darpoux F.: Apolipoprotein E ϵ 4 allele and familial aggregation of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 1998; 55: 810–816
- [49] Mattila K.M., Forsell C., Pirttilä T., Rinne J.O., Lehtimäki T., Røyttä M., Lilius L., Eerola A., St George-Hyslop P.H., Frey H., Lannfelt L.: The Glu318Gly mutation of the presenilin 1 gene does not necessarily cause Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1998; 44: 965–967
- [50] Menendez M.: Pathological and clinical heterogeneity of presenilin 1 gene mutations. *J. Alzheimers Dis.*, 2002; 6: 475–482
- [51] Mullan M., Crawford F., Axelman K., Houlden H., Lilius L., Winblad B., Lannfelt L.: A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nat. Genet.*, 1992; 1: 345–347
- [52] Murrell J., Farlow M., Ghetti B., Benson M.D.: A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science*, 1991; 254: 97–99
- [53] Murrell J.R., Hake A.M., Quaid K.A., Farlow M.R., Ghetti B.: Early-onset Alzheimer's disease caused by a new mutation (V717L) in the amyloid precursor protein gene. *Arch. Neurol.*, 2000; 57: 885–887
- [54] Nagasaka Y., Dillner K., Ebise H., Teramoto R., Nakagawa H., Lilius L., Axelman K., Forsell C., Ito A., Winblad B., Kimura T., Graff C.: A unique gene expression signature discriminates familial Alzheimer's disease mutation carriers from their wild-type siblings. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 14854–14859
- [55] Naruse S., Igarashi S., Aoki K., Kaneko K., Iihara K., Miyatake T., Kobayashi H., Inuzuka T., Shimizu T., Kojima T., Tsuji S.: Missense mutation Val \rightarrow Ile in exon 17 of amyloid precursor protein gene in Japanese familial Alzheimer's disease. *Lancet*, 1991; 337: 978–979
- [56] Nee L.E., Polinsky R.J., Eldridge R., Weingartner H., Smallberg S., Ebert M.: A family with histologically confirmed Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1983; 40: 203–208
- [57] Nilsberth C., Westlind-Danielsson A., Eckman C.B., Condron M.M., Axelman K., Forsell C., Stenh C., Luthman J., Teplow D.B., Younkin S.G., Näslund J., Lannfelt L.: The "Arctic" APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhancing A β protofibril formation. *Nat. Neurosci.*, 2001; 4: 887–893
- [58] Olson M.I., Shaw C.M.: Presenile dementia and Alzheimer's disease in mongolism. *Brain*, 1969; 92: 147–156
- [59] Pasalar P., Najmabadi H., Noorian A.R., Moghimi B., Jannati A., Soltanzadeh A., Krefft T., Crook R., Hardy J.: An Iranian family with Alzheimer's disease caused by a novel APP mutation (Thr714Ala). *Neurology*, 2002; 58: 1574–1575
- [60] Peacock M.L., Murman D.L., Sima A.A., Warren J.T.Jr, Roses A.D., Fink J.K.: Novel amyloid precursor protein gene mutation (codon 665Asp) in a patient with late-onset Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1992; 36: 432–438
- [61] Peacock M.L., Warren J.T.Jr, Roses A.D., Fink J.K.: Novel polymorphism in the A4 region of the amyloid precursor protein gene in a patient without Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993; 43: 1254–1256
- [62] Rogaeva E.A., Fafel K.C., Song Y.Q., Song Y.Q., Medeiros H., Sato C., Liang Y., Richard E., Rogaev E.I., Frommelt P., Sadovnick A.D., Meschino W., Rockwood K., Boss M.A., Mayeux R., St George-Hyslop P.: Screening for P1S1 mutations in a referral-based series of AD cases. 21 novel mutations. *Neurology*, 2001; 57: 621–625
- [63] Sandbrink R., Zhang D., Schaeffer S., Masters C.L., Bauer J., Förstl H., Beyreuther K.: Missense mutations of the PS-1/S182 gene in German early-onset Alzheimer's disease patients. *Ann. Neurol.*, 1996; 40: 265–266
- [64] Selkoe D.J., Podlisny M.B.: Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2002; 3: 67–99
- [65] Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y., Rogaeva E.A., Levesque G., Ikeda M., Chi H., Lin C., Li G., Holman K., Tsuda T., Mar L., Foncin J.F., Bruni A.C., Montesi M.P., Sorbi S., Rainero I., Pinessi L., Nee L., Chumakov I., Pollen D., Brookes A., Sanseau P., Polinsky R.J., Wasco W., Da Silva H.A., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Tanzi R.E., Roses A.D., Fraser P.E., Rommens J.M., St. George-Hyslop P.H.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1995; 375: 754–760
- [66] Siman R., Reaume A.G., Savage M.J., Trusko S., Lin Y.G., Scott R.W., Flood D.G.: Presenilin-1 P264L knock-in mutation: differential effects on A β production, amyloid deposition, and neuronal vulnerability. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 8717–8726
- [67] Sjögren T., Sjögren H., Lindgren A.: Morbus Alzheimer and Morbus Pick: A genetic, clinical and pathoanatomical study. *Acta Psych. Neurol. Scand. Suppl.*, 1952; 82: 1–152
- [68] Steiner H., Haass C.: Intramembrane proteolysis by presenilins. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2000; 1: 217–224

- [69] Taddei K., Fisher C., Laws S.M., Martins G., Paton A., Clarnette R.M., Chung C., Brooks W.S., Hallmayer J., Miklossy J., Relkin N., St George-Hyslop P.H., Gandy S.E., Martins R.N.: Association between presenilin-1 Glu318Gly mutation and familial Alzheimer's disease in Australian population. *Mol Psychiatry*, 2002; 7: 776–781
- [70] Tagliavini F., Rossi G., Padovani A.: A new β APP mutation related to hereditary cerebral haemorrhage. *Alzheimer's Rep.*, 1999; 2: S28
- [71] Tanzi R.E., Gusella J.F., Walkins P.C., Bruns G.A., St George-Hyslop P., Van Keuren M.L., Patterson D., Pagan S., Kurnit D.M., Neve R.L.: Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*, 1987; 235: 880–884
- [72] Van der Cammen T.J., Croes E.A., Dermaut B., de Jager M.C., Cruts M., Van Broeckhoven C., van Duijn C.M.: Genetic testing has no place as a routine diagnostic test in sporadic and familial cases of Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2004; 52: 2110–2113
- [73] Wiśniewski T., Dowjat W.K., Buxbaum J.D., Khorkova O., Efthimiopoulos S., Kulczycki J., Lojkowska W., Węgiel J., Wisniewski H.M., Frangione B.: A novel Polish presenilin-1 mutation (P117L) is associated with familial Alzheimer's disease and leads to death as early as the age of 28 years. *NeuroReport*, 1998; 9: 217–221
- [74] Zekanowski C., Golan M.P., Krzyśko K.A., Lipczyńska-Łojkowska W., Filipek S., Kowalska A., Rossa G., Peptońska B., Styczyńska M., Maruszak A., Religa D., Wender M., Kulczycki J., Barcikowska M., Kuźnicki J.: Two novel presenilin 1 gene mutations connected with frontotemporal dementia-like clinical phenotype: genetic and bioinformatic assessment. *Exp Neurol.*, 2006, 200: 82–88
- [75] Zekanowski C., Peplonska B., Styczynska M., Religa D., Pfeffer A., Czyzewski K., Gabryelewicz T., Szybińska A., Kijanowska-Haładyna B., Kotapka-Minc S., Łuczywek E., Barczak A., Wasiak B., Chodakowska-Zebrowska M., Przekop I., Kuźnicki J., Barcikowska M.: The E318G substitution in PSEN 1 gene is not connected with Alzheimer's disease in a large Polish cohort. *Neurosci. Lett.*, 2004; 357: 167–170
- [76] Zekanowski C., Styczynska M., Peplonska B., Peptońska B., Gabryelewicz T., Religa D., Ilkowski J., Kijanowska-Haładyna B., Kotapka-Minc S., Mikkelsen S., Pfeffer A., Barczak A., Łuczywek E., Wasiak B., Chodakowska-Zebrowska M., Gustaw K., Łączkowski J., Sobów T., Kuźnicki J., Barcikowska M.: Mutations in presenilin1, presenilin 2 and amyloid precursor protein genes in patients with early-onset Alzheimer's disease in Poland. *Exp. Neurol.*, 2003; 184: 991–996

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.