

Received: 2009.08.11
Accepted: 2009.10.27
Published: 2009.12.01

Genetyka zespołów otępiennych. Część 3: podłoże molekularne wieloczynnikowego dziedziczenia postaci sporadycznej choroby Alzheimera

The genetics of dementias, Part 3: A molecular basis for the multifactorial inheritance of sporadic Alzheimer's disease

Anna Kowalska

Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

Streszczenie

Postać sporadyczna choroby Alzheimera (bez uwarunkowań rodzinnych) dziedzicząca się wieloczynnikowo stanowi ponad 85% całej populacji chorych. Podłoże genetyczne postaci sporadycznej nadal pozostaje nieznanne, co uniemożliwia rozwój nowoczesnych strategii prognozowania, terapii i profilaktyki opartych na indywidualnym profilowaniu informacji genetycznej. Wciąż jedynym w pełni potwierdzonym czynnikiem ryzyka w AD pozostaje tylko allel APOE*4 genu *Apolipoproteiny E*. Poszukiwanie kolejnych czynników ryzyka genetycznego z zastosowaniem metody analizy asocjacji genetycznych wiąże się z wieloma trudnościami i ograniczeniami metodycznymi. Dalsze badania nad molekularnym podłożem AD wymagają wykorzystania nowych rozwiązań w zakresie: genomiki funkcjonalnej, proteogenomiki, farmakogenomiki, epigenomiki i bioinformatyki. Defekty genetyczne nie wyjaśniają w pełni złożoności mechanizmów związanych z rozwojem choroby. Najprawdopodobniej czynniki środowiskowe (poprzez modyfikacje epigenetyczne w epigenomie chorego) mają także swój udział w inicjacji procesu neurodegeneracji. Identyfikacja nowych genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka powinna zaowocować zrozumieniem podłoża procesów epistazy biologicznej, czyli interakcji między produktami poszczególnych genów (interakcje gen-gen) oraz między czynnikami środowiska a genami (interakcje środowisko-gen), warunkujących złożoną etiologię i wieloczynnikowe dziedziczenie postaci sporadycznej choroby Alzheimera.

Słowa kluczowe:

analiza asocjacji genetycznych • choroba Alzheimera • czynniki ryzyka • gen *Apolipoproteiny E* • polimorfizm genetyczny • zmienność genomu

Summary

The majority of Alzheimer's disease cases, i.e. more than 85% of the whole population of patients, can be referred to as the sporadic form of the disease, with a negative family history and complex inheritance. As the genetic background of sporadic Alzheimer's disease is still largely unknown, strategies based on individual genetic risk profiling for either early prediction of the disease or its therapy and prevention are not possible. The APOE*4 allele of the gene for apolipoprotein E is still the only completely confirmed risk factor. Screening for new genetic risk factors with the use of genetic association analysis has many methodological difficulties and limitations. New combined approaches including genomics, proteogenomics, pharmacogenomics,

epigenomics, and bioinformatics have to be applied in the future search for a molecular basis of AD. Genetic defects do not fully explain the complexity of the etiopathogenesis of this disease. It is rather certain that environmental factors (through epigenetic modifications in the patient's epigenome) also have impact on the initiation of neurodegeneration processes. The identification of new genetic and environmental risk factors would make it possible to understand epistatic processes, for example interactions between genes and between genes and environmental factors, responsible for the complex etiology and multifactorial inheritance of sporadic Alzheimer's disease.

Key words: *Apolipoprotein E gene polymorphism • Alzheimer's disease • genetic association analysis • genetic polymorphism • genome variability • risk factors*

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=899636>

Word count: 1755

Tables: –

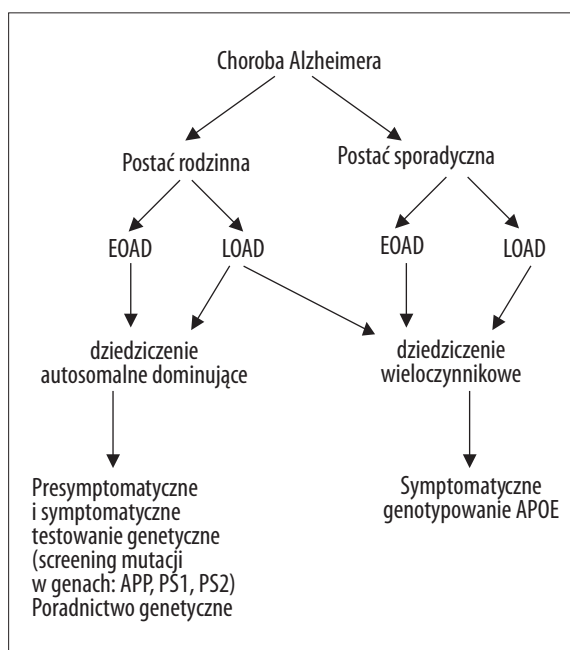
Figures: 2

References: 47

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

1. WSTĘP

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszym zespołem otępiennym; odpowiada za ponad 50% wszystkich przypadków otępień [14]. Rozpowszechnienie AD zależy od wieku populacji i wzrasta 1–5% w populacji powyżej 65 r.ż., a w populacji powyżej 80 r.ż. aż 20–25% [19]. Wśród osób w wieku 65–69 lat, rozpowszechnienie wynosi 1 na 100 osób [20]. Z każdym następnym okresem 5-letnim, częstość AD podwaja się. W populacji osób powyżej 85 r.ż. oscyluje od 20 do prawie 50% [3]. Wśród chorych przeważają kobiety, co prawdopodobnie jest spowodowane ich dłuższą, w porównaniu z mężczyznami, średnią życia [17]. Wyróżnia się kilka postaci choroby Alzheimera ze względu na uwarunkowania rodzinne oraz wiek chorego w okresie wystąpienia u niego pierwszych objawów choroby. Klasyfikacja oparta na liczbie osób dotkniętych otępieniem w rodzinie chorego wyróżnia postać rodzinną (co najmniej 2 osoby w rodzinie chorego – FAD) i postać sporadyczną (bez uwarunkowań rodzinnych – SAD). W zależności od tego czy pierwsze objawy u chorego wystąpiły przed 65 r.ż. czy po 65 r.ż. wyróżnia się postać wczesną (EOAD; ≤ 65 r.ż.) i późną (LOAD; > 65 r.ż.). EOAD charakteryzuje się upośledzoną zręcznością, uszkodzoną zdolnością interpretowania wrażeń sensorycznych, zaburzeniami pamięci oraz zwyrodnieniem w obrębie płatów czołowych i ciemieniowych. W LOAD przeważają często zaburzenia pamięci, natomiast mniej uszkodzona jest zręczność i zdolność do interpretowania wrażeń sensorycznych [44]. AD było długo uważane za otępienie o wczesnym początku. Przeprowadzone w latach 70 ub.w. szczegółowe badania patomorfologiczne wykazały brak różnic między EOAD i LOAD na poziomie zmian wewnątrzkomórkowych, co pozwoliło uznać obie postaci otępienia za tę samą chorobę [22]. Chociaż tło patologiczne poszczególnych postaci AD wydaje się jednakowe, to jednak ich podłoże genetyczne jest różne. Szacuje się, iż w 15–40% przypadków choroba może mieć uwarunkowania rodzinne. Tylko kilka procent wszystkich przypadków FAD wykazuje klarowny



Ryc. 1. Klasyfikacja poszczególnych postaci choroby Alzheimera o zróżnicowanym początku i wywiadzie rodzinnym uwarunkowanych odmiennym podłożem genetycznym i typem dziedziczenia

autosomalnie dominujący wzór dziedziczenia AD. W populacji chorych przeważa postać sporadyczna (60–85%) z bardziej złożonym typem dziedziczenia i wieloczynnikową etiologią (ryc. 1).

2. DIAGNOSTYKA KLINICZNA CHOROBY ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera rozpoczyna się zazwyczaj od utraty pamięci związanej z niedawnymi wydarzeniami w życiu chorego. Potem pamięć powoli pogarsza się i w końcu



zostają zaburzone zdolności zarówno językowe, jak i ruchowo-przestrzenne. Postęp choroby prowadzi do ogólnego uszkodzenia funkcji poznawczych. Czas trwania choroby wynosi zwykle 5–15 lat, a śmierć jest często spowodowana chorobą wtórną, taką jak zapalenie płuc czy inne infekcje. Diagnostyka kliniczna AD jest oparta na wywiadzie medycznym połączonym z wykluczeniem objawów typowych dla innych otępień, tj.: otępienie naczyniowe (VaD), otępienie czołowo-skroniowe (FTD), otępienie z ciałkami Lewy'ego czy pseudootępienie. Dotychczas opracowano co najmniej kilka zestawów kryteriów diagnostycznych. Najczęściej wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez Narodowy Instytut Chorób Neurologicznych, Komunikacyjnych i Udaru oraz Towarzystwa Choroby Alzheimer'a i Chorób Pokrewnych (kryteria NINCDS-ADRDA). Ponadto, akceptowane są także: 10 edycja kryteriów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10) oraz 4 edycja podręcznika *Metod diagnostycznych i statystycznych w chorobach psychicznych* (DSM-IV). Zgodnie z kryteriami NINCDS-ADRDA, wyróżnia się trzy postaci choroby Alzheimer'a: prawdopodobną, możliwą oraz potwierdzoną [31]. Diagnostyka postaci prawdopodobnej (probable AD) jest oparta na badaniach klinicznych obejmujących m.in.: historię choroby typową dla AD, ściśle określone wyniki badań fizycznych i psychologicznych oraz wykluczenie innych typów otępienia. Z postacią możliwą (possible AD) mamy do czynienia wtedy gdy:

- występują nietypowe dla AD objawy lub nietypowy przebieg choroby,
- współistnieje inna, nierozważana jako przyczyna otępienia, choroba mózgu.

Diagnoza postaci potwierdzonej (confirmed AD) jest możliwa dopiero po śmierci chorego, bowiem wymaga przeprowadzenia oprócz badań klinicznych także analizy neuropatologicznej w kierunku identyfikacji w mózgu chorego zmian typowych dla AD: blaszek amyloidowych i NFT opisanych po raz pierwszy przez bawarskiego psychiatrę Aloiza Alzheimer'a [1,23]. W ostatniej dekadzie diagnostyka kliniczna postaci prawdopodobnej i możliwej AD została udoskonalona dzięki wykorzystaniu technik obrazowania mózgu, tj.: tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (MR), tomografii emisji pozytronej (PET) i tomografii komputerowej emisji pojedynczego fotonu (SPECT). Jednak błędy diagnostyczne w rozpoznaniu AD, nawet w najbardziej renomowanych klinikach, wciąż dotyczą 5–20% chorych. Mimo wieloletnich intensywnych poszukiwań jeszcze nie znaleziono jednoznacznych markerów biochemicznych, które pozwalałyby przyżyciowo różnicować AD spośród wielu innych zespołów otępiennych [5,6].

Objawy kliniczne otępienia naczyniopochodnego (vascular dementia – VaD) często przypominają AD. Jednak u podstaw rozwoju VaD nie leżą ani blaszki amyloidowe ani NFT (zmiany typowe dla AD). VaD jest spowodowane przez małe lub duże obszary martwicy niedokrwiennej prowadzące do neurodegeneracji za pośrednictwem takich mechanizmów jak zakrzep, zator czy uszkodzenie ściany naczyniowej. Diagnostyka kliniczna VaD jest oparta na historii choroby układu krążenia, szczególnie w okresie pojawienia się pierwszych objawów otępienia. Wczesny początek choroby należy do rzadkości (w przeciwieństwie do AD i FTD). VaD może być także wynikiem mózgowej

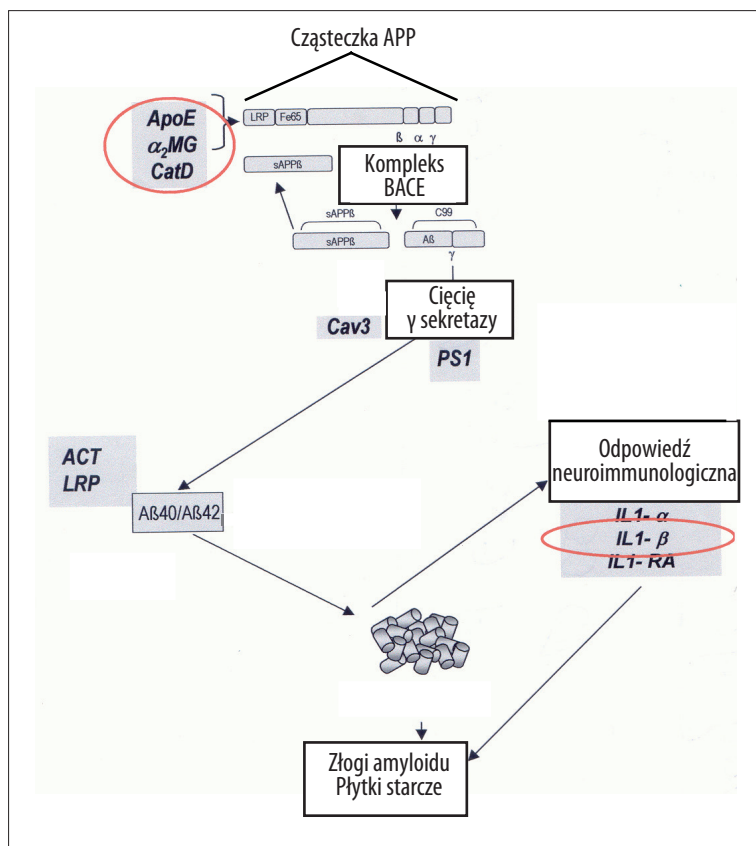
angiopatii amyloidowej (cerebral amyloid angiopathy – CAA). W CAA, amyloid odkłada się w ściankach małych włosowatych naczyń kory i opon mózgowych [42]. CAA prowadzi do krwotoków wewnątrzmoźgowych, a w naczyniach krwionośnych występują rozległe złamania z pęknięciami koncentrycznymi, mikrotętniaki i martwica włóknikowata [43]. Rozróżnienie choroby Alzheimer'a od CAA jest trudne; 60–90% osób z AD oraz zespołem Downa ujawnia także objawy CAA, niektóre z przypadków są określane jako otępienie mieszane [16,21,28]. W wielu doniesieniach wykazano, iż niektóre czynniki ryzyka w AD i VaD są takie same [15].

3. POLIMORFIZM GENU *APOLIPOPROTEINY E* – WCIAŻ JEDYNYM I NIEKWESTIONOWANYM CZYNNIKIEM RYZYKA W CHOROBIE ALZHEIMERA

Postać sporadyczna AD z negatywną historią choroby i wieloczynnikowym typem dziedziczenia stanowi ogromną większość przypadków AD (>85%). Podłoże genetyczne postaci sporadycznej nadal pozostaje nieznanne, co uniemożliwia rozwój nowoczesnych strategii prognozowania, terapii i profilaktyki choroby Alzheimer'a opartych na indywidualnym profilowaniu informacji genetycznej. W 1993 r. zidentyfikowano pierwszy czynnik ryzyka w AD – polimorfizm genu *Apolipoproteiny E* (*APOE*) [39]. W mózgu apolipoproteina E odgrywa główną rolę w metabolizmie lipoprotein i homeostazie cholesterolu [27]. ApoE jest włączona w metabolizm lipoprotein poprzez działanie w charakterze liganda swoistych receptorów komórkowych pośredniczących w wychwytywaniu przez komórki lipoprotein zawierających apoE. Trzy rozpowszechnione allele genu *APOE* (ϵ^*2 , ϵ^*3 , ϵ^*4) kodują trzy izoformy białka: E2 (Arg 158>Cys), E3 (Cys w pozycji 112) oraz E4 (Cys 112>Arg) [27]. Te substytucje aminokwasowe powodują różnice funkcjonalne w powinowactwie wiązania receptorów ApoE do isoform. Nosiciele allele *APOE* ϵ^*4 mają podwyższone ryzyko rozwoju choroby w sposób zależny od dawki genu (liczby kopii allele) [11]. AD rozwija się wcześniej u homozygot allele *APOE* ϵ^*4 niż u heterozygot [13]. Silna asocjacja między postacią rodzinną i sporadyczną AD a allelem *APOE* ϵ^*4 została znaleziona i potwierdzona w bardzo wielu dużych kohortach chorych [9,30,33,34,36,40,41,47,48], także w populacji polskiej [8,24,26,45].

4. AGREGACJA $A\beta$ I METABOLIZM CHOLESTEROLU

Badania w dziedzinie biologii i biochemii komórki wskazują na zmiany w metabolizmie cholesterolu w neuronach, które mogą leżeć u podstaw procesów neurodegeneracyjnych w AD. Istnieje wiele dowodów na to, że apolipoproteina E moduluje rozkład cholesterolu i jego metabolizm w błonach neuronów (w sposób zależny od liczby alleli). Dotychczas brak dowodu na występowanie nieprawidłowości w wytwarzaniu $A\beta$ w postaci sporadycznej późnej AD. Jest zatem uzasadnione przypuszczenie, że agregacja $A\beta$ w postaci sporadycznej AD może być indukowana przez dotąd nieznanne modyfikacje $A\beta$ i/lub zmieniony mechanizm usuwania $A\beta$ z komórki. Odkładanie $A\beta$ w mózgu może się zaczynać od jego wiązania do molekuly glikolipidu, gangliozydu GM1 [29]. Gangliozyd GM1 jest rozważany jako molekularny chaperon (białko wspomagające) w przemianach $A\beta$. Na podstawie unikatowej



Ryc. 2. Geny i ich produkty białkowe, w których zmiany wydają się szczególnie ważne w wieloczynnikowej etiologii AD są włączone m.in.: w szlak β-sekretazy w procesie proteolitycznego dojrzewania cząsteczki białka prekursora beta-amyloidu oraz procesy neuroimmunologiczne

molekularnej charakterystyki Aβ związanego z gangliozydem GM1, jego wyjątkowo dużej zdolności do agregacji i zmiennej immunoreaktywności, wysnuto hipotezę, że Aβ przybiera zmienioną konformację przez wiązanie z GM1 i na zasadzie działania o charakterze „ziarna” przyspiesza agregację rozpuszczonego Aβ [46]. Niedawno wykazano, że wiązanie Aβ do GM1 jest znacząco silniejsze w domkach komórkowych bogatych w cholesterol. Istnieje przynajmniej kilka doniesień wskazujących na to, że Aβ akumuluje się we frakcjach zawierających lipidy i podobnych do dratw lipidowych (lipid rafts) [38]. Z tego względu jest bardzo prawdopodobne, że lipidy błonowe w tym cholesterol i gangliozydy, są silnie uwikłane w proces agregacji rozpuszczalnego Aβ w mózгах osób z AD.

5. W POSZUKIWANIU NOWYCH CZYNNIKÓW RYZYKA W CHOROBI ALZHEIMERA

Wprawdzie wiadomo na pewno, że allel *APOEε*4* stanowi główny czynnik ryzyka w AD, to badania epidemiologiczne wskazują, że 42–68% chorych z postacią późną AD nie posiada allela *ε*4*. Obecność allela *APOEε*4* nie jest ani konieczna ani wystarczająca do rozwoju AD [37]. A zatem inne dodatkowe czynniki genetyczne muszą odgrywać istotną rolę w rozwoju choroby [12,18,25,29,35].

W poszukiwaniu zmian DNA w genomie człowieka, które mogłyby predysponować do rozwoju choroby Alzheimera, powszechnie stosowaną strategią jest analiza asocjacji genetycznych. Badania polegają na znalezieniu statystycznie istotnych różnic w rozkładzie częstości określonych polimorfizmów DNA (najczęściej SNP – polimorfizmy

pojedynczych nukleotydów) w grupach: chorych i osobników kontrolnych. Asocjacja istotna statystycznie między określonym polimorfizmem DNA a chorobą występuje wtedy gdy:

- dany polimorfizm ma rzeczywisty wpływ na ryzyko choroby,
- dany polimorfizm jest w nierównowadze sprzężeń (linkage disequilibrium) z „prawdziwym” polimorfizmem powodującym chorobę lub
- asocjacja jest po prostu przypadkowa.

Istnieje wiele problemów metodologicznych w badaniach asocjacji (case-control studies) prowadzących do braku powtarzalności i sprzeczności uzyskiwanych wyników. Badania z wykorzystaniem analizy asocjacji genetycznych są niedoskonałe z kilku powodów: niewystarczająco dokładnych testów statystycznych, braku związanych z chorobą biochemicznych odpowiedników genotypowanych polimorfizmów oraz nierzadko także niezgodności w diagnozach klinicznych. Często interpretacja wyników jest bardzo trudna, zwłaszcza wtedy, gdy dokładne zasady, takie jak: odpowiednia wielkość próby czy właściwa obróbka danych genetycznych i statystycznych nie są rzetelnie przestrzegane. Chociaż podwyższona liczebność badanych prób zwiększa efektywność wykrywania umiarkowanych i rzadkich alleli ryzyka, to może prowadzić do większego prawdopodobieństwa pojawienia się wyników fałszywie dodatnich z powodu nieznacznych niejednorodności w populacji, które w dużych próbach osiągają wartości statystycznie istotne. Wtedy, w niejednorodnej populacji w wyniku rozwarstwienia populacyjnego, częstość polimorfizmu może różnić się w podgrupach zebranych nielosowo osobników chorych



i kontrolnych [4,10]. Poprawkę statystyczną w celu wyeliminowania efektu wynikającego z rozwarstwienia populacji można wprowadzić przez genotypowanie wielorakich polimorfizmów i tworzenie zestawów danych. Ostatnio kilka metod analitycznych, tj.: Test Nierównowagi Przekazywania (Transmission Disequilibrium Test) czy Względne Ryzyko Haplotypu (Haplotype Relative Risk) zostało rozwiniętych w oparciu o analizę rodzin chorych z uwzględnieniem rodzeństwa i rodziców. Metody te wykrywają związek między danym polimorfizmem a chorobą tylko w obecności sprzężenia, zatem redukują rozwarstwienie populacyjne jako przyczynę występowania asocjacji [4].

Wśród setek genów i polimorfizmów DNA przeanalizowanych w wielotysięcznych kohortach chorych z chorobą Alzheimera na uwagę zasługują przede wszystkim zmiany w genach związanych bezpośrednio z metabolizmem cząsteczki białka prekursora beta amyloidu (m.in.: *Alfa1-Antychymotrypsyny*, *Alfa2-makroglobuliny*, *Katepsyny D*, *LRP* i inne) oraz odpowiedzi immunologiczną na

stan zapalny w mózgu (m.in.: *IL1-alfa*, *IL1-beta* i inne) (ryc. 2) [5,32,49].

Defekty genetyczne zidentyfikowane w chorobie Alzheimera nie wyjaśniają w pełni złożoności mechanizmów związanych z rozwojem choroby. Najprawdopodobniej czynniki środowiskowe (poprzez modyfikacje epigenetyczne w epigenomie chorego) mają także swój udział w inicjacji procesu neurodegeneracji. Badania nad molekularnym podłożem AD wymagają wykorzystania nowych rozwiązań metodycznych w dziedzinach: genomiki funkcjonalnej, proteogenomiki, farmakogenomiki, epigenomiki i bioinformatyki [7]. Identyfikacja nowych genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka powinna zaowocować zrozumieniem podłoża procesów epistazy biologicznej, czyli interakcji między produktami poszczególnych genów (interakcje gen-gen) oraz między czynnikami środowiska a genami (interakcje środowisko-gen), warunkującej złożoną etiologię i wieloczynnikowe dziedziczenie postaci sporadycznej choroby Alzheimera.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alzheimer A.: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin, 1907; 64: 146–148
- [2] Alzheimer's Disease Collaborative Group: Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. Lancet, 1993; 342: 737–738
- [3] Bachman D.L., Wolf P.A., Linn R.T., Knofel J.E., Cobb J.L., Belanger A.J., White L.R., D'Agostino R.B.: Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. Neurology, 1993; 43: 515–519
- [4] Beecham G.W., Martin E.R., Li Y.J., Slifer M.A., Gilbert J.R., Haines J.L., Pericak-Vance M.A.: Genome-wide association study implicates a chromosome 12 risk locus for late-onset Alzheimer disease. Am. J. Hum. Genet., 2009; 84: 35–43
- [5] Bertram L., Tanzi R.E.: Dancing in the dark? The status of late-onset Alzheimer's disease genetics. J. Mol. Neurosci., 2001; 17: 127–136
- [6] Bertram L., Tanzi R.E.: Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? Hum. Mol. Genet., 2004; 13(Suppl.1): R135–R141
- [7] Blennow K., Vanmechelen E., Hampel H.: CSF total tau, A β 42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. Mol. Neurobiol., 2001; 24: 87–97
- [8] Bompreszi R., Kovanen P.E., Martin R.: New approaches to investigating heterogeneity in complex traits. J. Med. Genet., 2003; 40: 553–559
- [9] Bratosiewicz-Zapart J., Kłoszewska I., Sobów T., Liberski P.P.: Distribution of apolipoprotein E4 isoform in Alzheimer's disease in Poland. Arch. Immunol. Ther. Exp., 1997; 45: 221–222
- [10] Brousseau T., Legrain S., Berr C., Gourlet V., Vidal O., Amouyel P.: Confirmation of the ϵ 4 allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease. Neurology, 1994; 44: 342–344
- [11] Combarros O., Alvarez-Arcaya A., Sánchez-Guerra M., Infante J., Berciano J.: Candidate gene association studies in sporadic Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2002; 14: 41–54
- [12] Corder E.H., Saunders A.M., Risch N.J., Strittmatter W.J., Schmechel D.E., Gaskell P.C.Jr., Rimmler J.B., Locke P.A., Conneally P.M., Schmechel K.E., Small G.W., Roses A.D., Haines J.L., Pericak-Vance M.A.: Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat. Genet., 1994; 7: 180–184
- [13] Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D.E., Gaskell P.C., Small G.W., Roses A.D., Haines J.L., Pericak-Vance M.A.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science, 1993; 261: 921–923
- [14] Finckh U.: The future of genetic association studies in Alzheimer disease. J. Neural. Transm., 2003; 110: 253–266
- [15] Fratiglioni L., De Ronchi D., Agüero-Torres H.: Worldwide prevalence and incidence of dementia. Drugs Aging, 1999; 15: 365–375
- [16] Frisoni G.B., Bianchetti A., Govoni S., Trabucchi M., Calabresi L., Franceschini G.: Association of apolipoprotein E4 with vascular dementia. JAMA, 1994; 271: 1317
- [17] Greenberg S.M.: Cerebral amyloid angiopathy and vessel dysfunction. Cerebrovasc. Dis., 2002; 13(Suppl.2): 42–47
- [18] Hebert L.E., Scherr P.A., McCann J.J., Beckett L.A., Evans D.A.: Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? Am. J. Epidemiol., 2001; 153: 132–136
- [19] Henderson A.S., Eastale S., Jorm A.F., Mackinnon A.J., Korten A.E., Christensen H., Croft L., Jacomb P.A.: Apolipoprotein E allele ϵ 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. Lancet, 1995; 346: 1387–1390
- [20] Hendrie H.C., Osuntokun B.O., Hall K.S., Ogunniyi A.O., Hui S.L., Unverzagt F.W., Gureje O., Rodenberg C.A., Baiyewu O., Musick B.S.: Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. Am. J. Psychiatry, 1995; 152: 1485–1492
- [21] Hy L.X., Keller D.M.: Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. Neurology, 2000; 55: 198–204
- [22] Kalaria R.N.: The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging, 2000; 21: 321–330
- [23] Katzman R.: Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. Arch. Neurol., 1976; 33: 217–218
- [24] Kowalska A.: Genetyka zespołów otępiennych. Część 2: Biologia choroby Alzheimera. Post. Hig. Med. Dośw., 2009; 63: 287–295
- [25] Kowalska A., Florczak J., Pruchnik-Wolińska D., Kraszewski A., Wender M.: Apolipoprotein E genotypes in sporadic early and late-onset Alzheimer's disease. Arch. Immunol. Ther. Exp., 1998; 46: 177–181
- [26] Kukull W.A., Schellenberg G.D., Bowen J.D., McCormick W.C., Yu C.E., Teri L., Thompson J.D., O'Meara E.S., Larson E.B.: Apolipoprotein E in Alzheimer's disease risk and case detection: a case control study. J. Clin. Epidemiol., 1996; 49: 1143–1148
- [27] Lalowski M.M., Czyżewski K., Pfeffer A., Barcikowska M., Kwieciński H.: ApoE polymorphism in Polish patients with Alzheimer's disease. Acta Neurobiol. Exp., 1998; 58: 65–68
- [28] Mahley R.W.: Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Neuropathol. Exp. Neurol., 1986; 45: 79–90
- [29] Martins R.N., Clarnette R., Fisher C., Broe G.A., Brooks W.S., Montgomery P., Gandy S.E.: ApoE genotypes in Australia: roles in early and late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome. Neuroreport, 1995; 6: 1513–1516
- [30] Mayeux R., Stern Y., Ottman R., Tatemichi T.K., Tang M.X., Maestre G., Ngai C., Tycko B., Ginsberg H.: The apolipoprotein ϵ 4 allele in patients with Alzheimer's disease. Ann. Neurol., 1993; 34: 752–754
- [31] McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984; 34: 939–944

- [32] Myers A.J., Goate A.M.: The genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurol.*, 2001; 14: 433–440
- [33] Noguchi S., Murakami K., Yamada H.: Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet*, 1993; 342: 737
- [34] Peacock M.L., Fink J.K.: ApoE ϵ 4 allelic association with Alzheimer's disease: independent confirmation using denaturing gradient gel electrophoresis. *Neurology*, 1994; 44: 339–341
- [35] Pericak-Vance M.A., Grubber J., Bailey L.R., Hedges D., West S., Santoro L., Kemmerer B., Hall J.L., Saunders A.M., Roses A.D., Small G.W., Scott W.K., Conneally P.M., Vance J.M., Haines J.L.: Identification of novel genes in late-onset Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.*, 2000; 35: 1343–1352
- [36] Poirier J., Davignon J., Bouthillier D., Kogan S., Bertrand P., Gauthier S.: Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 1993; 342: 697–699
- [37] Roses A.D., Strittmatter W.J., Pericak-Vance M.A., Corder E.H., Saunders A.M., Schmechel D.E.: Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Lancet*, 1994; 343: 1564–1565
- [38] Sawamura N., Morishima-Kawashima M., Waki H., Kobayashi K., Kuramochi T., Frosch M.P., Ding K., Ito M., Kim T.W., Tanzi R.E., Oyama F., Tabira T., Ando S., Ihara Y.: Mutant presenilin 2 transgenic mice. A large increase in the levels of A β 42 is presumably associated with the low density membrane domain that contains decreased levels of glycerophospholipids and sphingomyelin. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 27901–27908
- [39] Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D., Pericak-Vance M., Enghild J., Salvesen G.S., Roses A.D.: Apolipoprotein E: high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90: 1977–1981
- [40] Tsai M.S., Tangalos E.G., Petersen R.C., Smith G.E., Schaid D.J., Kokmen E., Ivnik R.J., Thibodeau S.N.: Apolipoprotein E: risk factor for Alzheimer disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1994; 54: 643–649
- [41] van Duijn C.M., de Knijff P., Cruts M., Wehnert A., Havekes L.M., Hofman A., Van Broeckhoven C.: Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat. Genet.*, 1994; 7: 74–78
- [42] Vinters H.V.: Cerebral amyloid angiopathy: a microvascular link between parenchymal and vascular dementia? *Ann. Neurol.*, 2001; 49: 691–693
- [43] Vinters H.V.: Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke*, 1987; 18: 311–324
- [44] Wallin A.: Current definition and classification of dementia diseases. *Acta Neurol. Scand.*, 1996; 168: 39–44
- [45] Wehr H., Parnowski T., Puzyński S., Bednarska-Makaruk M., Bisko M., Kotapka-Minc S., Rodo M., Wołkowska M.: Apolipoprotein E genotype and lipid and lipoprotein levels in dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2000; 11: 70–73
- [46] Yanagisawa K., Ihara Y.: GM1 ganglioside-bound amyloid β -protein in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Aging*, 1998; 19(Suppl.1): S65–S67
- [47] Yu C.E., Payami H., Olson J.M., Boehnke M., Wijsman E.M., Orr H.T., Kukull W.A., Goddard K.A., Nemens E., White J.A., Alonso M.E., Taylor T.D., Ball M.J., Kaye J., Morris J., Chui H., Sadovnick A.D., Martin G.M., Larson E.B., Heston L.L., Bird T.D., Schellenberg G.D.: The apolipoprotein E/CI/CII gene cluster and late-onset Alzheimer disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1994; 54: 631–642

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.

