

ГЕНЕТСКА ОСНОВА НА АЛЦХАЈМЕРОВАТА БОЛЕСТ***Кратка содржина***

Алцхајмеровата болест (АБ) е иреверзибилна, прогресивна, мозочна болест која споро ја нарушува меморијата, мисловните вештини и способноста да се изведуваат наједноставни задачи. Невродегенерацијата се проценува дека започнува 20-30 години пред појава на клиничките симптоми. Најчеста невропатолошка карактеристика на АБ е присуство на неврофибриларни клопчиња и амилоидни депозити кои што формираат плаки и цереброваскуларни наталожувања.

АБ може да се подели на семејна и спорадична форма. АБ се смета за семејна кога повеќе од едно лице е заболено во семејството, додека спорадичната форма се однесува на случаи каде што нема други лица заболени во потесното семејство. Речиси сите спорадични случаи на АБ се со доцна појавност, додека приближно 90% од семејната АБ се со доцна појавност. Помалку од 10% од сите случаи се семејни со рана појавност. Рано појавната семејна АБ се наследува по автосомно доминантен пат, што значи дека наследувањето на еден мутиран алел на АПП, ПСЕН1 и ПСЕН2 речиси секогаш резултира со развој на болеста. Најчест генетски ризик фактор за развој на спорадична доцна појавна АБ е наследувањето на ε4 алелот на генот за аполипопротеин Е (АПОЕ).

Повеќе од 300 генетски полиморфизми биле вклучени во појавата на АБ, покажувајќи дека ова е полигенска состојба со комплексна шема на наследување. Направени се напори да се откријат терапии кои ќе можат да ги намалат Аβ производите настанати со процесирање на АПП. Најнадежен пристап во истражувањата на третманот за АБ е откритието на хемиските соединенија што покажуваат надеж во намалувањето на амилоидните формации или редуцирањето на тау фосфорилацијата.

Постои уште долг пат меѓу големиот број податоци за комплетно разбирање на АБ, но крајна цел е развој на прецизни алатки за дијагноза и прогноза, креирање на нови стратегии за подобри третмани базирани на генетскиот профил.

Клучни зборови: АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ, ГЕНЕТИКА, ГЕНИ, СТУДИИ, АПОЕ ϵ 4 АЛЕЛ

Вовед

Алцхајмеровата болест (АБ) (ОМИМ 104300) спаѓа во групата на прогресивни генетски невропсихијатриски нарушувања. Пред 103 години Алоис Алцхајмер опишува клинички и патолошки карактеристики на 50 годишна жена со дементно заболување, која што немала семејна историја за деменција (Maurer et al., 1997). Алцхајмеровата болест е често нарушување со многу значајни генетски компоненти. Најчестата невропатолошка карактеристика е присуство на неврофбриларни клопчиња и амилоидни депозити кои формираат плаки во мозочното ткиво (Xiong et al., 2005). АБ претставува најчестата причина за деменција кај возрасните. Во последните 25 години забележани се седум нови откритија кои го карактеризираат заболувањето и кои го подобруваат нашето разбирање за ова важно нарушување. Прво, Алцхајмеровата болест е најчестата причина за деменција. Второ, главната патолошка компонента на заболувањето е акумулирање на амилоидна формација наречена А β пептид. Трето, овој пептид се добива со разложување на поголем протеин наречен амилоиден прекурсорен протеин (АПП) чиј што ген се наоѓа на 21-от хромозом. Четврто, патолошките промени кај Алцхајмеровата болест се најдени во мозоците на адултни лица со трисомија 21. Петто, многу семејства имаат голем број на членови со Алцхајмерова болест што сугерира автосомно доминантно наследување. Шесто, мутациите во било кој од трите гени се доволни да предизвикаат заболување кај било кој член во овие семејства. Седмо, епсилон 4 алелот на аполипопротеин Е е ризик фактор за најчестиот вид на Алцхајмеровата болест во општата популација (Bird, 2005).

Целта на трудот е да се направи литературен преглед на сегашните сознанија за генетската основа на Алцхајмеровата болест врз основа на достапните литературни податоци и да се направи преглед на новите третмани на нарушувањето.

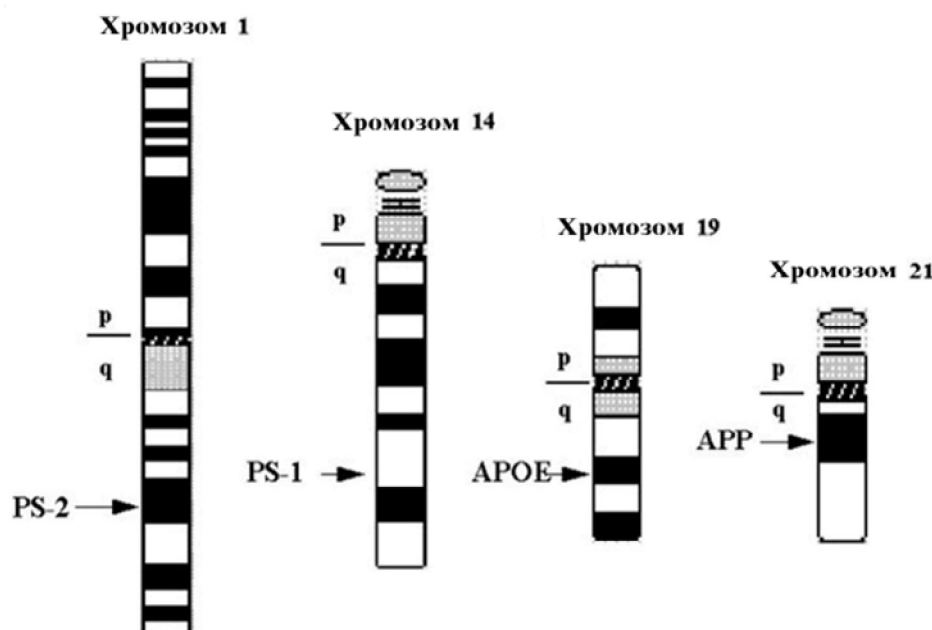
Клинички форми на Алцхајмерова болест

Во триесеттите години на минатиот век во голем број извештаи биле опишани семејни случаи на АБ каде што биле засегнати повеќе случаи во секоја генерација, што одговарало на автосомно доминантен начин на трансмисија на нарушувањето (Lowenberg & Waggoner, 1934). Тоа значи дека ако има еден родител заболел од болеста за секоја наредна бременост во семејството постојат 50% шанси да имаат заболено потомство.

Постојат две форми на Алцхајмеровата болест и тоа семејна и спорадична. Семејна форма на АБ е онаа каде што во семејството се среќава повеќе од едно лице заболено, додека спорадичната форма се однесува на оние случаи кои што во семејството немаат заболено блиски членови (Bird, 2007). Понатаму АБ може да се подели на рано појавни и доцно појавни форми. Рано појавна форма претставува форма каде што болеста се појавува пред 65 година од животот, додека доцно појавната форма се појавува по 65 година од животот. Речиси сите спорадични случаи на АБ се со доцна појавност, а пак приближно 90% од семејната АБ се со доцна појавност. Помалку од 10% од сите случаи со АБ се појавуваат порано од 65-тата година од животот (Xiong et al., 2005).

АБ е комплексно нарушување бидејќи се откриени голем број на гени што може да го зголеми ризикот за настанување на заболувањето. Најдобра поврзаност меѓу АБ и генетиката е семејната рано појавна АБ. Идентификувани се три гени кои значително земаат учество кај случаите со семејна рано појавна АБ. Генот за амилоидниот прекурсорен протеин (АПП) го кодира амилоидниот прекурсорен протеин кој нормално се разложува до бета амилоид. Мутациите во АПП резултираат со неправилно разложување на овој протеин произведувајќи една верзија на овој бета амилоид која создава повеќе плаки (Goate et al., 1991). Мутациите на АПП генот учествуваат со 10-15% кај семејните рано појавни случаи. Пресенилин гените кодираат протеини чија што функција е разложување на амилоидниот прекурсорен протеин. Мутациите во двата гена ПСЕН1 и ПСЕН2 резултираат со неправилно разложување на АПП и се асоцирани со развој на семејна рано појавна АБ (Goedert & Spillantini, 2006). Мутациите на ПСЕН1 генот се смета дека учествуваат со 30-70% од семејните рано појавни случаи, додека мутациите во ПСЕН2 генот се смета дека учествуваат со помалку од 5% (Bird, 2007). Пенетрантноста на ПСЕН1 генот е потполна на 65 годишна возраст. Пенетрантноста на ПСЕН2 генот е приближно 95% што значи дека во ретки случаи индивидуите кои имаат ПСЕН2 мутации и кои се постари од 80 години немаат клинички манифестации на Алцхајмерова болест. Важно е да се напомене дека мутациите во АПП, ПСЕН1, ПСЕН2 генот не учес-

твуваат во вкупната пропорција на семејни случаи со рано појавна АБ, туку веројатно е дека постојат и други гени кои играат важна патофизиолошка улога во настанокот на семејната рано појавна АБ.



Сл. 1 Локација на гените одговорни за настанување на одредени форми на АБ

Спорадичната доцно појавна форма на АБ е најбројна од сите случаи со АБ и овој вид може да биде предизвикан од бројни мутации комбинирани меѓу возраста и експозицијата на средински фактори. Најдобро познат генетски ризик фактор за развој на оваа форма е наследување на $\epsilon 4$ (епсилон 4) алелот на генот за аполипопротеин Е (АПОЕ) што е лоциран на 19-от хромозом. Аполипопротеинот е плазма мембрански протеин вклучен во транспортот на масните во крвта. Иако функцијата на АПОЕ за состојбата на коронарните крвни садови е добро позната, сепак останува нејасно неговото дејство во прогресијата на АБ (Goedert & Spillantini, 2006). АПОЕ $\epsilon 4$ алелот се појавува како ризик фактор за појавност на АБ во пораните години. Повеќе од 50% од луѓето со АБ имаат најмалку еден АПОЕ $\epsilon 4$ алел. Мутацијата на АПОЕ $\epsilon 4$ алелот не е комплетно пенетрантна, што значи дека присуството на мутацијата не значи секогаш зголемен ризик за развој на болеста и веројатно постојат повеќе мутации кои придонесуваат за развој на спорадичната форма на доцно појавна АБ. На тој начин, лице што ги има двете АПОЕ $\epsilon 4$ аели

има 30% шанси да развие спорадична доцно појавна АБ. Роднините од прва линија на лицето со спорадична доцно појавна АБ имаат приближно 2.5 пати зголемен ризик за развој на оваа форма, отколку тие кои не се први роднини (Bird, 2007). Лице со европско потекло што е хомозигот за $\epsilon 4$ алелот (околу 2% од популацијата) имаат животен ризик за три до четири пати повисок за разлика од лице со европско потекло кој нема $\epsilon 4$ алел. Како што беше споменато АПОЕ генот кодира протеин што го носи холестеролот во крвотокот. Покрај горенаведениот алел постојат уште два други, а тоа се: АПОЕ $\epsilon 2$ и АПОЕ $\epsilon 3$. Алелот $\epsilon 3$ е најчестата форма во општата популација и најверојатно има неутрална улога во АБ. Пореткиот $\epsilon 2$ алел најверојатно е поврзан со понизок ризик за појавување на АБ, односно има протективна улога (NIH, 2008).

АПОЕ $\epsilon 4$ алелот игра круцијална улога во холинергичната дисфункција асоцирана со АБ и може да биде прогностички индикатор на лош одговор на терапија со ацетилхолинестеразни инхибитори на пациентите со АБ (Poitigier, 1995). Корисноста на АПОЕ генотипот за предвидување или дијагноза на болеста останува контроверзна. Една студија укажува дека намалувањето на бета амилоидот во ликворот може да биде ран маркер за АБ (Sunderland, et al., 2004).

Таб. 1. Гени асоцирани со Алцхајмерова болест

Вид	Хромозом	Мутиран ген	Приближно време на јавување
АБ1 – рана појавност, семејна	21	АПП	43-62 год.
АБ2 – доцно појавна семејна и спорадична	19	АПОЕ $\epsilon 4$	Преку 55 год.
АБ3 – рана појавност, семејна	14	ПСЕН1	29-62 год.
АБ4 – рана појавност, семејна	1	ПСЕН2	40-88 год.

Анализата на генетска поврзаност и слични други студии вклучувајќи стотици семејства даваат докази за други хромозомски региони вклучени во настанокот на АБ. Тие ги вклучуваат регионите на хромозомите 6, 9, 10, 12 и 19 (Kamboh, 2004). Повеќе од 100 гени биле имплицирани преку генетските асоцијативни студии, но ниту еден наод не бил целосно повторен (Bertram & Tanzi, 2004). Потрагата продолжува водена од потребата за подобро разбирање на патогенезата на заболувањето и подобрување на дијагнозата, третманот и превенцијата. Улогата на срединските фактори не смее да биде игнорирана. Многу е јасно дека многу од болестите се причинети како комбинација на генетски и

средински фактори. Клучно прашање кај комплексните генетски болести, како што е Алцхајмеровата болест е идентификување на овие генетски и средински фактори, потребно е одредување на нивната релативна значајност, разбирање на нивните интеракции и примена на ова знаење во насока на третман и превенција на болеста.

Таб. 2. Генетска хетерогеност на Алцхајмеровата болест

Форма на АБ	ОМИМ број	Генски локус на хромозом
АБ1	104760	21q
АБ2	104310	19
АБ3	607882	14q
АБ4	606889	1q31
АБ5	602096	12p11
АБ6	605526	10q24
АБ7	606187	10p13
АБ8	607116	20p
АБ9	608907	19p13
АБ10	609636	7q36
АБ11	609790	9q22
АБ12	611073	8p12-q22
АБ13	611152	1q21
АБ14	611154	1q25
АБ15	611155	3q22-q24
АБ16	300756	Xq21.3

Преваленција

Кампион и сор. нашле преваленција на рано појавната АБ кај 41.2 на 100.000 жители од ризичната популација на возраст 40-59 години (Campion et al., 1999). Околу 61% од индивидуите со рано појавна АБ имаат позитивна семејна историја, а 13% имаат заболено индивидуи во три генерации. Рано појавната АБ учествува со помалку од 3% од сите видови АБ. Во семејствата со рано појавна АБ околу 40-80% имаат мутација на АПП, ПСЕН1 или ПСЕН2 генот. Фреквенцијата на овие мутации кај едноставните случаи на рано појавната АБ не е добро документирана, но се појавува кај помалку од 5% (Bird, 2007).

Прогрес во генетските истражувања

Од откривањето на асоцијацијата на АПОЕ со АБ во 1993 година, постојат бројни публикации на генетски асоцијативни студии кои даваат различни резултати и имаат недостаток на повторливост. Првично, голем број од студиите испитувале еден полиморфизам на еден ген и често без доказ дека полиморфизмот има некаква функционална значајност. Во тоа време во средината и кон крајот на 90-тите ова било прифатлива практика бидејќи многу малку биле познати генетските варијации, а базата на податоци за DNA полиморфизми не била достапна сè до 1998 година (Sherry, Ward, & Sirotkin, 1999). Дури подоцна станало јасно дека се потребни подлабоки истражувања на варијацијата во и околу генот. Меѓународниот ХарМар проект започнал да ги прави податоците достапни за карактеризирање на неурамнотежената поврзаност (linkage disequilibrium). Истражувачите започнале да спроведуваат поисцрпни асоцијативни анализи, да генотипизираат доволно единечни нуклеотидни полиморфизми за да ги опфатат и истражат сите познати и чести варијации на секој ген (International HarMap Consortium, 2003). Бертрам и сор. категоризирале и публикуирале асоцијативни студии за АБ во јавната база на податоци AlzGene. Во декември 2005 година AlzGene базата содржела 802 различни полиморфизми во 277 гени, додека мета анализата посочила мал број на гени со веродостојна асоцијација (Bertram, et al., 2007). Во февруари 2010 година оваа база на податоци содржи 660 гени и 2825 полиморфизми. Овој голем број на студии е корисна алатка за истражувачите кои се занимаваат со генетиката на АБ ширум светот и таа се повеќе добива на вредност бидејќи ги вклучува резултатите од последните широки геномски асоцијативни студии (genome-wide association studies - GWAS).

Во јануари 2009 година биле објавени четири извештаи на широки геномски асоцијативни студии (ШГАС) за АБ кои што ги анализирале индивидуалните генотипови. Дополнителна студија користела здружена стратегија за да ги испита потенцијално функционалните единечни нуклеотидни полиморфизми (ЕНП) во геномот. Сите студии го идентификувале АПОЕ асоцијација, докажувајќи ја моќноста на пристапот на хипотезата „чести заболувања - честа варијанта“. Ниту една од овие студии не го надминала бројот од 2500 (случаи и контроли) и заради тоа треба да се сметаат како скромни примероци во однос на целта на ШГАС. Студиите не покажале други вкрстувања освен за АПОЕ и многу од наодите не биле повторени. Но, без разлика на сè тие даваат интересни резултати (Avramopoulos, 2009).

Студијата на Групе и сор. во април 2007 година користела здружена стратегија и мултипни сетови на примероци за да испита повеќе од

17.000 претпоставени генски базирани функционални ЕНП во геномот. Иако само ЕНП околу АПОЕ ја постигнала статистичката значајност, многу други покажале послаби докази за асоцијација (Grupe et al., 2007).

Коон и сор. известиле резултати за половина милион ЕНП во геномот генотипизирани со Афиметрикс платформа кај преку 1000 хистопатолошки докажани случаи со АБ и контролни случаи. Единствениот заклучок на извештајот бил дека АПОЕ е единствениот суспенцибилен ген (Coon et al., 2007).

Во септември 2008 година, Абрахам и сор. објавиле студија со преку 1.000 здружени случаи и 1.200 здружени контроли со генотипизирани приближно 550.000 ЕНП на Илумина платформата. Авторите забележале силен сигнал преку АПОЕ генот. Следењето на послаби сигнали со индивидуална генотипизација го открила LRAT генот, чиј што производ игра улога во каскадата на витаминот А и може да биде потенцијална асоцијација со АБ (Abraham et al., 2008).

Во ноември 2008 година, Бертрам и соработниците со ШГАС анализираше 500.000 ЕНП во примерок од 410 семејства и користеле други примероци за репликации. Користејќи ги семејно базираните тестови и вклучувајќи ги информациите за време на појавност, тие идентификувале ЕНП на хромозомот 14q31 кој слично на АПОЕ може да го измени времето на појавување на болеста. Оваа студија исто така нашла поддршка за ГАБ2 генот и еден од полиморфизмите што ги нашле Групе и сор. (Bertram et al., 2008).

Во јануари 2009 година, Бихам и сор. објавуваат ШГАС на Илумина платформа анализирајќи приближно 550.000 ЕНП кај приближно 500 случаи со АБ и 500 контролни случаи. Во студијата бил откриен ЕНП на хромозомот 12q13 што го исполнува критериумот за широка-геномска значајност (Beecham et al., 2009). Оваа асоцијација била повторена во независен примерок и таа била сместена во геномска регија што претходно била посочена за значајна генетска поврзаност со болеста (Avramopoulos, 2009). Можеби најинтересно било тоа што авторите соопштиле дека од 19 најдобри различни сигнали, 12 биле во регии со претходен доказ за поврзаност.

Карасквило и сор. објавиле ШГАС за АБ кај 844 случаи и 1255 контроли користејќи Илумина платформа и испитале приближно 314.000 ЕНП. Иако во нивната прва фаза од анализата била постигната значајност само за АПОЕ сигналот, сепак забележале и силен сигнал на хромозомот X. Овој сигнал се појавил во PCDH11X генот, шти го кодира протеинот протокадхерин што претставува адхезивна молекула која се прикажува во мозокот (Carrasquillo et al., 2009).

Генетско советување

Генетското советување е процес на обезбедување информации за индивидуите и нивните семејства за природата, начинот на наследување и импликациите на генетското нарушување за да им помогне ним во донесувањето медицински и персонални одлуки. Преку советувањето семејствата ќе научат за генетиката на Алцхајмеровата болест, за можните тестирања и значењето на резултатите од тие тестови. За време на генетското советување пробандите можеби ќе бидат упатени на АПОЕ тестирање. Значењето на АПОЕ тестирањето е мошне комплексно. Бидејќи резултатите од АПОЕ тестирањето може да бидат тешки за разбирање и уште повеќе поразителни за тие кои се тестирани, Алцхајмеровите здруженија препорачуваат дека истражувачките волонтери и нивните семејства треба да добијат генетско советување пред и по тестирањето. Луѓето кои за време на тестирањето дознале дека имаат зголемен ризик за добивање на АБ можеби ќе покажат знаци за емоционален дистрес и депресија бидејќи не постои ефективен начин за превенција или третман на заболувањето.

Најголем број од индивидуите дијагностицирани со рано појавна АБ имаат еден заболел родител. Бидејќи појавноста на оваа форма е во раниот адултен период и прогресијата на болеста е брза, заболените родители обично не се живи за време на поставување на дијагноза на нивните деца. Понекогаш, родителот нема идентификувано болест, но роднини од втора линија (вујко, тетка, баба или дедо) имаат или имале рано појавна АБ. Меѓутоа, битно е да се напомене дека пробандите може да имаат заболување како резултат на нова мутација која можеби сè уште не им е откриена.

Ризикот за идните браќа и сестри зависи од генетскиот статус на родителите. Ако родителот на пробандот бил заболел или имал мутација, тогаш ризикот дека браќата или сестрите ќе ја имаат таа мутација изнесува 50%. Кога родителите се клинички незаболени, ризикот за браќата и сестрите е многу низок. Потомството на пробандот има 50% шанси да го наследи мутираниот ген. Ризикот за другите членови на семејството зависи од генетскиот статус на родителите на пробандот. Ако родителот е заболел, тогаш неговите или нејзините членови на семејството имаат ризик да заболат (Bird, 2007).

Пренатална дијагноза

Пренаталната дијагноза кај бремени жени со висок ризик за мутација на ПСЕН 1 е можна со DNA анализа на феталните клетки добиени

со амниоцентеза во 15-18 гестациска недела или со биопсија на хорионски ресички приближно во 12-тата гестациска недела. Пренатална дијагноза е достапна за семејства каде е откриена мутација за АБ. Пренатална дијагноза за доцно појавната форма на АБ не е возможна. Преимплантациона дијагноза на ембрионот била успешно спроведена кај 30 годишна жена без симптоми, но со мутација во АПП генот. Повторното враќање на ембрионот во матката резултирало со раѓање на здраво дете кое немало АПП мутација, а која била идентификувана кај неговата мајка и нејзиното семејство (Verlinsky et al., 2002).

Клинички импликации за развој на нов третман

Научниците прават напори да се изнајдат терапии што ќе ги редуцираат Аβ производите преку директно влијание врз процесирањето АПП. Најнадежен напредок во истражувањето на третманот на АБ е откритието на хемиските соединенија што ќе го редуцираат создавањето на амилоид или ќе ја редуцираат тау фосфорилацијата. Соединенијата вклучуваат инхибитори на β-секретаза или γ-секретаза, кои треба да ја редуцираат продукцијата на амилоид. Лековите треба да ја намалат фибрилиногенезата на амилоидниот пептид, што ќе ја намали неговата токсичност (Hardy, 2004).

Инхибиторите на гликоген синтаза киназа-3 (ГСК-3), можеби ја намалуваат тау агрегацијата и формирањето на клопчиња. Аβ42 имунизацијата ги намалува плаките и ја подобрува когнитивноста кај модели на трансгенични глупци со АБ. Аβ имунизацијата била првиот имунотераписки пристап за АБ (Bayer et al., 2005).

Некои антиинфламаторни лекови можеби имаат директни ефекти на растурањето на АПП. Долготрајната употреба на лекови кои го намалуваат холестеролот е асоцирана со намалена инциденција на АБ преку директен ефект на холестеролот во процесирањето на АПП (Jick et al., 2000).

Клиничките обиди со clioquinol, хелатор на Cu^{2+} и Zn^{2+} јоните успешно е користен во трансгеничен модел на АБ (Cherny et al., 2001).

Во неколку рандомизирани, плацебо-контролирани, двојно слепи студии се публикуирани ефектите на Мемантин, единствениот достапен НМДА антагонист. Тие го покажуваат ефектот врз когнитивноста и однесувањето кај лицата со умерена и тешка Алцхајмерова болест (Cummins et al., 2006).

Ретиноидите се потребни да го одржат во нормална функција имуниот систем и тие претставуваат многу моќни имуномодулатори. Тие се есенцијални во регенерацијата на нервните клетки и другите ткива.

Ретиноидите можат да се употребат во третманот на АБ и други невро-дегенеративни нарушувања (Malaspina and Michale-Titus, 2008).

Заклучок

Поминати се 103 години откако првите случаи на Алцхајмерова болест биле опишани во литературата и оттогаш наваму многу нови работи се откриени за молекуларната природа на заболувањето. Почетниот успех во однос на генетиката на Алцхајмеровата болест бил следен со фрустрација на истражувачите во однос на почестата и генетски комплексна доцна појавност на болеста. Идентификувани се четири гени во доцните 90-ти години на минатиот век и тие обезбедуваат важно знаење за патогенезата на болеста на молекуларно ниво. Постои богатство на нови податоци од потенцијално важните генетски поврзани студии и асоцијативни студии. Високо резолутивните техники за ДНА анализа стануваат достапни моќни алатки и веројатно ќе следуваат студии со големо секвенционирање на големи примероци. Овие наоди треба да водат до натамошен скок во нашето знаење за генетскиот ризик, а со тоа би се овозможил подобар генски базиран пристап за превенција и третман.

Литература

- Abraham, R., Moskvina, V., Sims, R., Hollingworth, P., Morgan, A., Georgieva, L., Dowzell, K., Cichon, S., Hillmer, A.M., O'Donovan, M.C., Williams, J., Owen, M.J., Kirov, G., 2008. A genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling. *BMC Med Genomics*, 1:44.
- Avramopoulos, D., 2009. Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. *Genome Medicine*, 1:34.
- Bayer, A.J., Bullock, R., Jones, R.W., et al., 2005. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic A β 42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology*, 64:94-101.
- Beecham, G.W., Martin, E.R., Li, Y.J., Slifer, M.A., Gilbert, J.R., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., 2009. Genome-wide association study implicates a chromosome 12 risk locus for late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 84: 35-43.
- Bertram, L., and Tanzi, R.E., 2004. Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? *Hum Mol Genet*, 13 special No.1: R135-R141.
- Bertram, L., McQueen, M.B., Mullin, K., Blacker, D., Tanzi, R.E., 2007. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the Alzgene database. *Nat Genet*, 39: 17-23.
- Bertram, L., Lange, C., Mullin, K., Parkinson, M., Hsiao, M., Hogan, M.F., Schjeide, B.M., Hooli, B., Divito, J., Ionita, I., Jiang, H., Laird, N., Moscarillo, T., Ohlsen, K.L., Elliott, K., Wang, X., Hu-Lince, D., Ryder, M., Murphy, A., Wagner, S.L., Blacker, D., Becker, K.D., Tanzi, R.E., 2008. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE. *Am J Hum Genet*, 83: 623-632.
- Bird, T.D., 2005. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 352 (9): 862-864.
- Bird, T.D., 2007. Alzheimer Disease Overview. *Gene Reviews* (available at <http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888890&key=IZppdnUOLX8d&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=20aG&filename=/profiles/alzheimer/index.html>). Accessed 04.03.2010.
- 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., 1999. Early-onset autosomal

- dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*, 65: 664–670.
- Carrasquillo, M.M., Zou, F., Pankratz, V.S., Wilcox, S.L., Ma, L., Walker, L.P., Younkin, S.G., Younkin, C.S., Younkin, L.H., Bisceglia, G.D., Ertekin-Taner, N., Crook, J.E., Dickson, D.W., Petersen, R.C., Graff-Radford, N.R., Younkin, S.G., 2009. Genetic variation in PCDH1X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 41:192-198.
- Cherny, R.A., Atwood, C.S., Xilinas, M.E., et al., 2001. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron*, 30: 665-76.
- Coon, K.D., Myers, A.J., Craig, D.W., Webster, J.A., Pearson, J.V., Lince, D.H., Zismann, V.L., Beach, T.G., Leung, D., Bryden, L., Halperin, R.F., Marlowe, L., Kaleem, M., Walker, D.G., Ravid, R., Heward, C.B., Rogers, J., Papassotiropoulos, A., Reiman, E.M., Hardy, J., Stephan, D.A., 2007. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 68:613-618.
- Cummings, J. L., Schneider, E., Tariot, P. N., Graham, S. M., & for the Memantine MEM-MD-02 Study Group., 2006. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*, 67:57-63.
- 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.D., Williamson, R., Rossor, M., Owen, M.J., Hardy, J., 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349:704-706.
- Goedert, M., and Spillantini, G., 2006. A Century of Alzheimer's disease. *Science* 314: 777-781.
- Grupe, A., Abraham, R., Li, Y., Rowland, C., Hollingworth, P., Morgan, A., Jehu, L., Segurado, R., Stone, D., Schadt, E., Karnoub, M., Nowotny, P., Tacey, K., Catanese, J., Sninsky, J., Brayne, C., Rubinsztein, D., Gill, M., Lawlor, B., Lovestone, S., Holmans, P., O'Donovan, M., Morris, J.C., Thal, L., Goate, A., Owen, M.J., Williams, J., 2007. Evidence for novel susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease from a genome-wide association study of putative functional variants. *Hum Mol Genet*, 16: 865-873.

- Hardy J., 2004. Toward Alzheimer therapies based on genetic knowledge. *Annu Rev Med*, 55:15-25.
- Jick, H., Zornberg, G.L., Jick, S.S., et al., 2000. Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 356: 1627-31.
- Kamboh, M.I., 2004. Molecular genetics of late-onset Alzheimer disease. *Ann Hum Genet*, 66: 196-204.
- Lowenberg, K., Waggoner, R.W., 1934. Familial organic psychosis (Alzheimer's type). *Arch Neurol Psychiatry*, 31: 737-754.
- Malaspina, A., Michael-Titus, A.T., 2008. Is the modulation of retinoid and retinoid-associated signaling a future therapeutic strategy in neurological trauma and neurodegeneration? *J Neurochem*, 104: 584-595.
- Maurer, K., Volk, S., Gerbaldo H., 1997. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*, 349: 1546-1549.
- NIH Publication No. 08-6424, 2008. Alzheimer's Disease Education & Referral (ADEAR) Center A Service of the National Institute on Aging National Institutes of Health U.S. Department of Health and Human Services, (available at <http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/geneticsfs.htm>). Accessed 06.03.2010.
- Poirier, J., Minnich, A., Davignon, J., et al., 1995. Synaptic plasticity and Alzheimer's disease. *Ann Med*, 27:663-70.
- Sherry, S.T., Ward, M., Sirotkin, K., 1999. dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genome Res*, 9: 677-679.
- Sunderland, T., Mirza, N., Putnam, K.T., et al., 2004. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biol Psychiatry*, 56:670-676.
- The International HapMap Consortium, 2003. The International HapMap project. *Nature*, 426: 789-796.
- Verlinsky, Y., Rechitsky, S., Verlinsky, O., Masciangelo, C., Lederer, K., Kuliev, A., 2002. Preimplantation diagnosis for early-onset Alzheimer disease caused by V717L mutation. *JAMA*, 287: 1018-21.
- Xiong, L., Gaspar, C., and Rouleau, G.A., 2005. Genetics of Alzheimer's disease and research frontiers in dementia. *Geriatrics Aging*, 8: 31-35.

Vladimir TRAJKOVSKI

GENETIC BASIS OF ALZHEIMER DISEASE

Summary

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible, progressive brain disease that slowly destroys memory and thinking skills, and eventually even the ability to carry out the simplest tasks. Neurodegeneration is estimated to start 20-30 years before clinical symptoms become apparent. The most common neuropathological feature of AD is the presence of neurofibrillary tangles and amyloid deposits that form plaques and cerebrovascular accumulations.

AD is divided into familial and sporadic forms. AD is considered familial when more than one person in a family is affected, while sporadic refers to AD cases when no other cases have been seen in close family members. Almost all cases of sporadic AD are late-onset, while approximately 90% of familial AD is late-onset. Less than 10% of all AD cases are familial early-onset. Familial early-onset AD is inherited in an autosomal dominant manner, meaning that inheritance of one mutant allele of APP, PSEN1, or PSEN2 almost always results in development of the disease. The most well established genetic risk factor for development of sporadic late-onset AD is inheritance of the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (APOE) gene.

More than 300 genetic polymorphisms have been involved with AD, demonstrating that this condition is polygenic and with a complex pattern of inheritance.

Effort has been made to seek therapies that could reduce A β products by influencing APP processing. The most hopeful advance in the research for treatment of AD is the discovery of chemical compounds that show promise in reducing amyloid formation or reducing tau phosphorylation.

There is still a long way between the huge amount of data gathered so far and the actual application toward the full understanding of AD, but the final goal is to develop precise tools for diagnosis and prognosis, creating new strategies for better treatments based on genetic profile.

Key words: ALZHEIMER DISEASE, GENETICS, GENES, STUDIES, APOE $\epsilon 4$ ALLELE