



## Genetyka choroby Alzheimera

### *Genetics of Alzheimer's disease*

HANNA WEHR

Z Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Czynniki genetyczne odgrywają ważną rolę w określaniu prawdopodobieństwa zachorowania na chorobę Alzheimera. Poznano mutacje trzech genów: białka prekursorowego amyloidu, preseniliny 1 i preseniliny 2, które mogą być przyczyną choroby rozpoczynającej się poniżej 60-tego roku życia. W postaci o późniejszym początku, która stanowi przeważającą większość wszystkich przypadków choroby, genetycznym czynnikiem sprzyjającym jest posiadanie polimorficznej odmiany  $\epsilon 4$  apolipoproteiny E. Poszukiwanie innych genów zwiększających podatność na zachorowanie jest aktualnie przedmiotem intensywnych badań. Można sądzić, że przyczyni się to do znacznie lepszego zrozumienia patogenetyki choroby i umożliwi zastosowanie środków prewencyjnych i terapeutycznych.

**SUMMARY.** Genetic factors are of importance for the incidence of Alzheimer's disease. Mutations have been discovered of three genes: precursor amyloid protein, preseniline 1 and preseniline 2. They may be the cause of Alzheimer's disease with the onset under the age of 60. In the type of the disease with a later onset (found in a vast majority of cases), the genetic facilitating factor consists in the presence of a polymorphic variant of  $\epsilon 4$  apolipoprotein E. The focus of current research is on the search for other genes increasing susceptibility to the disease. This may not only contribute to a much better understanding of the disease pathogenesis, but also allow implementing preventive and therapeutic measures.

---

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera / genetyka  
**Key words:** Alzheimer's disease / genetics

---

Choroba Alzheimera (*Alzheimer disease* – AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia starczego. Drugie miejsce pod względem częstości zajmuje otępienie pochodzenia naczyniowego (*vascular dementia* – VD). Inne rodzaje otępienia jak: zespół otępienny pochodzenia czołowego (*frontotemporal dementia* – FTD), otępienie związane z obecnością ciałek Lewy'ego (*Lewy body disease* – LBD), choroba Picka i inne występują rzadziej.

Do zachorowania na chorobę Alzheimera przyczyniają się: wiek, czynniki genetyczne oraz czynniki zewnętrzne – środowiskowe. Najlepiej zdefiniowanymi czynnikami ryzyka są: zaawansowany wiek i pozytywny wywiad rodzinny [26], co przemawia za znacznym udziałem uwarunkowania genetyczne-

go. Wielu autorów przyjmuje podział na chorobę Alzheimera o wczesnym początku (*early onset Alzheimer disease* – EOAD) i o późnym początku (*late onset Alzheimer disease* – LOAD). Granicą jest 60 lub 65 rok życia. Głównym objawem choroby jest postępujące upośledzenie intelektu, pamięci i myślenia abstrakcyjnego. W późniejszych stadiach choroby pacjenci stają się niezdolni do samodzielnego życia i wymagają stałej opieki. Leczenie, jak dotychczas, jest mało skuteczne.

Rozpoznanie choroby Alzheimera opiera się na kryteriach NINCDS-DRDA uwzględniających obraz kliniczny i wyniki neuroobrazowania – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego (NMR). Nowe techniki, jak tomografia emisyjna pozytronowa

i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu umożliwiającą ocenę metabolizmu glukozy i pomiar przepływu krwi w poszczególnych partiach mózgu. Na podstawie tych różnych metod choroba Alzheimera może być rozpoznawana z dużym prawdopodobieństwem, jednak pewnego rozpoznania dostarczyć może tylko pośmiertne badanie mózgu, w którym stwierdzi się obecność charakterystycznych dla tej choroby elementów neuropatologicznych. Są to płytki starcze (*senile plaques*) i włókna neurofibrylarne (*neurofibrillary tangles*). Płytki starcze składają się przede wszystkim ze złożeń  $\beta$ -amyloidu. Głównym składnikiem włókien neurofibrylarnych jest wysoko-ufosforylowane białko tau (należy ono do grupy białek towarzyszących mikrotubulom – składnikom szkieletu komórkowego – *microtubule associated proteins* – MAP). Zarówno w płytkach starczych, jak i we włóknach neurofibrylarnych znajduje się poza tym dość duża ilość innych białek.

Ostatnio coraz częściej można spotkać pogląd, że dwie najczęstsze formy otępienia, AD i VD, zawierają wspólne elementy, a mianowicie, że zarówno w AD ma miejsce znaczna patologia naczyniowa, jak i odwrotnie – w VD dochodzi do powstawania elementów morfologicznych charakterystycznych dla AD [12].

Wczesna postać choroby Alzheimera wykazuje występowanie rodzinne a sposób jej dziedziczenia jest autosomalny dominujący z wysoką penetracją [33]. Przyczyną choroby są mutacje określonych genów decydujące o syntezie zmienionych białek. Dotychczas zidentyfikowano mutacje trzech takich genów: białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor protein* – APP) zlokalizowanego na chromosomie 21 oraz preseniliny 1 – na chromosomie 14 i preseniliny 2 – na chromosomie 1.

Okolo 95% przypadków AD występuje u osób powyżej 60 roku życia. W tym wieku wymienione mutacje bardzo rzadko stanowią przyczynę choroby. Postać o późnym początku bywa określana jako sporadyczna jednak nie jest to ściśle, ponieważ w tej od-

mianie choroby czynniki genetyczne odgrywają również bardzo znaczącą rolę. Istnieją mianowicie geny sprzyjające powstaniu choroby. Najlepiej z nich poznana jest rola genu decydującego o posiadaniu określonej odmiany apolipoproteiny E (apoE). Polimorfizm apoE decyduje prawdopodobnie w okolo 60% o wystąpieniu LOAD (29). Aktualne są poszukiwania innych genów sprzyjających tej chorobie.

## CHOROBA ALZHEIMERA O WCZESNYM POCZĄTKU

### Mutacje genu

#### białka prekursorowego amyloidu

Białko prekursorowe amyloidu (APP) występuje w różnych komórkach ustroju. Jego rozkład prowadzący do utworzenia niskocząsteczkowych peptydów katalizuje kilka rodzajów enzymów zwanych sekretazami. W normalnych warunkach głównym powstającym peptydem jest rozpuszczalny  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) składający się z 40 reszt aminokwasowych ( $A\beta_{40}$ ) a okolo 10% stanowią peptydy zawierające 42 ( $A\beta_{42}$ ) i 43 ( $A\beta_{43}$ ) takich reszt. Struktura drugorzędowa tych dłuższych peptydów różni się od struktury rozpuszczalnego  $\beta$ -amyloidu i sprzyja ich wytrącaniu [36]. Płytki starcze występujące w mózgach osób dotkniętych chorobą Alzheimera zawierają głównie amyloid  $A\beta_{42}$ .

U rodzin dotkniętych wczesną postacią choroby Alzheimera wykryto występowanie mutacji punktowych czyli polegających na zastąpieniu jednego nukleotydu innym w genie APP – prowadzi to do zamiany aminokwasów w syntetyzowanym białku. Dotychczas u 23 rodzin z EOAD wykryto 7 różnych mutacji tego genu [9]. Stwierdzono, że jedna z poznanych mutacji powoduje równomierny wzrost produkcji obu postaci  $A\beta_{40}$  i  $A\beta_{42}$  [4], inna, zlokalizowana w pobliżu miejsca działania jednej z sekretaz katalizujących rozpad APP, prowadzi do powstawania wyższej proporcji dłuższego, łatwo wytrącającego się  $A\beta_{42}$  [34]. Obecność fibrylogenego  $\beta$ -amyloidu odgrywa ważną rolę w two-

rzeniu się płytki starczej jednak nie jest on jedynym czynnikiem decydującym o jej powstaniu [36].  $\beta$ -amyloid wywiera działanie neurotoksyczne – indukuje powstawanie wolnych rodników oraz upośledza transport glukozy w neuronach, co prowadzi do uszkodzenia i śmierci komórek [21].

Gen APP znajduje się u człowieka na chromosomie 21. W zespole Downa, w którym występuje trisomia tego chromosomu dochodzi do zwiększenia dawki niektórych genów, które są na nim zlokalizowane. Jest interesujące, że u osób dotkniętych zespołem Downa w młodym wieku (już około 35 roku życia) dochodzi do rozwoju zmian alzheimerowskich. Uważa się, że jest to spowodowane zwiększoną synteza APP [30].

### Mutacje genów presenilin

W 1995 roku po raz pierwszy opisano mutację genu na chromosomie 14 odpowiedzialną za występowanie wielu przypadków rodzinnej choroby Alzheimera (EOAD) [32]. Wkrótce potem, w populacji Niemców mieszkających w XVIII i XIX wieku w dolinie Wołgi, a obecnie w okolicy Seattle opisano mutację innego genu związanego z EOAD zlokalizowanego na chromosomie 1. Białka kodowane przez te oba geny nazwano presenilinami – odpowiednio preseniliną 1 i preseniliną 2. Geny i białka wykazują bardzo wysoką homologię. Preseniliny są białkami błonowymi. Ich rola w normalnym funkcjonowaniu komórki oraz mechanizm, za pośrednictwem którego przy ich niedoborze dochodzi do rozwoju choroby Alzheimera, nie zostały jeszcze całkowicie poznane. Zagadnienie to jest w chwili obecnej przedmiotem bardzo intensywnych badań.

Stwierdzono, że preseniliny wchodzą w skład wielkocząsteczkowych kompleksów białkowych występujących w siateczce endoplazmatycznej i w aparacie Golgiego. Sugerowano, że odgrywają rolę w regulacji poziomu wapnia [22], w przemieszczaniu się białek w komórkach w tym również w błonach neuronów [25]. Odgrywają ważną rolę w różnicowaniu się komórek nerwowych

i apoptozie przy czym role preseniliny 1 i preseniliny 2 są odmienne pod tym względem [16]. Wiele informacji na temat presenilin człowieka uzyskano dzięki obecności bardzo podobnego genu w organizmie *Caenorhabditis elegans* z grupy nicieni.

Dotychczas opisano u około 80 rodzin blisko 50 różnych mutacji genu preseniliny. Większość mutacji zlokalizowana jest w exonach 5 i 8 tego genu 1. W genie preseniliny 2 opisano tylko dwa rodzaje mutacji [26]. Początek choroby był wcześniejszy w przypadku mutacji preseniliny 1.

Preseniliny odgrywają najprawdopodobniej bezpośrednią rolę w proteolitycznym rozkładzie APP. Stwierdzono, że mutacje genu preseniliny 1 prowadzą, podobnie jak mutacje w genie APP, do zwiększonego uwalniania fibrylogennego A $\beta$ 42. Preseniliny są prawdopodobnie regulatorem proteolitycznego rozpadu APP przez  $\gamma$ -sekreazy (4), (38). Jest oczywiste, że zrozumienie mechanizmu prowadzącego do gromadzenia amyloidu w mózgu ma ogromne znaczenie dla zapobiegania i leczenia choroby Alzheimera.

W polskich rodzinach z wczesną postacią choroby Alzheimera zidentyfikowano w genie preseniliny 1 dwie nieznane poprzednio mutacje. W przypadku jednej z rodzin jest to mutacja w exonie 5 w kodonie 117 genu, prowadząca do zamiany aminokwasu proliny w leucynę [37]. W drugiej rodzinie zidentyfikowano mutację w exonie 12 w kodonie 424 powodującą zamianę leucyny w argininę w przezbłonowej domenie VIII cząsteczki preseniliny [18]. Obie mutacje charakteryzował bardzo wczesny początek choroby.

Poznane mutacje w genie białka prekursorowego amyloidu i genach presenilin odpowiadają razem za 30–50% przypadków wczesnej postaci choroby Alzheimera. Należy sądzić, że istnieją inne, nieznane jeszcze mutacje.

Wszystkie przedstawione powyżej mutacje powodujące wczesną postać choroby Alzheimera są przyczyną bardzo małej części wszystkich przypadków tej choroby (9) – zaledwie około 5%.

## CHOROBA ALZHEIMERA O PÓŹNYM POCZĄTKU

### Apolipoproteina E i podatność na zachorowanie

Apolipoproteina E występuje w dużej ilości w tkance nerwowej i odgrywa ważną, nie do końca jeszcze poznaną rolę w funkcjonowaniu obwodowego i centralnego układu nerwowego. Białko to jest również obecne w obu patologicznych strukturach charakterystycznych dla choroby Alzheimera: płytках starczych oraz włóknach neurofibrylarnych. Apolipoproteina E występuje u ludzi w trzech różnych odmianach polimorficznych E2, E3 i E4 kodowanych przez trzy allele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$   $\epsilon 4$  w tym samym *locus* genetycznym na chromosomie 19. Poszczególne osoby mogą więc być homozygotami E2/2, E3/3 i E4/4 lub heterozygotami E2/3, E2/4 i E3/4. Rozpoznanie opiera się albo na badaniu fenotypu – identyfikacji odmiany białka, albo na analizie DNA i rozpoznaniu genotypu. Najczęściej w różnych badanych populacjach występuje izoforma E3 kodowana przez allele  $\epsilon 3$  i najwięcej jest homozygot 3/3.

U nosicieli allele  $\epsilon 4$  obserwuje się wyższy poziom cholesterolu w osoczu [10] i częstszą miażdżycę, której rozwój zależy może nie tylko od podwyższenia poziomu cholesterolu [15]. Stwierdzono, że posiadanie allele  $\epsilon 4$  jest czynnikiem sprzyjającym zachorowaniu na chorobę Alzheimera [31]. Wśród pacjentów obserwuje się istotnie więcej nosicieli tego allele w porównaniu z osobami bez objawów choroby. Wpływ na zachorowanie zależy od dawki genu – jest większy u homozygot niż u osób z pojedynczym allele. Wiek zachorowania jest niższy u nosicieli allele  $\epsilon 4$  [7]. Allel  $\epsilon 2$  wywiera natomiast działanie ochronne, przeciwdziałające zachorowaniu na późną postać choroby Alzheimera [8]. W wielu publikacjach donoszono o braku wpływu postaci apolipoproteiny E na przebieg i dynamikę choroby, niektórzy autorzy stwierdzali jednak większe odkładanie amyloidu [14] oraz szybszy zanik mózgu u nosicieli  $\epsilon 4$  [35].

Należy podkreślić, że asocjacja między apolipoproteina E a chorobą Alzheimera stanowi pierwszy i dotychczas jedyny odkryty model zależności między powszechnie występującym polimorfizmem i rozpoznaną chorobą kompleksową jak np. miażdżycą, cukrzyca – do takich chorób należy również LOAD [28]. W poszukiwaniu mechanizmu, za pomocą którego apolipoproteina E4 wpływa na częstsze występowanie choroby Alzheimera, zaobserwowano *in vitro* silniejszy wpływ tej formy na tworzenie się złogów amyloidu w porównaniu z postacią E3 [3]. Odmiana ta przyczyniała się również bardziej niż inne do powstawania splotów neurofibrylarnych, ponieważ w jej obecności dochodziło do nadmiernej fosforylacji białka tau, która sprzyja powstawaniu takich włókien [13]. Zaobserwowano również różnice we wpływie poszczególnych izoform na hodowlę neuronów – w przypadku E4 komórki wykazywały mniejszą ilość neurytów [20].

Ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera o późnym początku (LOAD) związane z nosicielstwem allele  $\epsilon 4$  wynosi kilkadziesiąt procent i zależy od wieku badanej populacji. Dla osób powyżej 70 roku życia wpływ nosicielstwa tego allele obniża się [26]. Homozygoty  $\epsilon 4/4$  w wieku powyżej 85 lat mogą wykazywać dobrą sprawność umysłową. Jest oczywiste, że istnieją jeszcze inne genetyczne czynniki ryzyka i że celowe jest ich poszukiwanie.

### POSZUKIWANIE INNYCH GENÓW SPRZYJAJĄCYCH CHOROBIĘ ALZHEIMERA

Ważne znaczenie apo E w funkcjonowaniu układu nerwowego powoduje, że w poszukiwaniu czynników sprzyjających LOAD istotną pozycję zajmują białka związane metabolicznie z tą apolipoproteina. Jednym z nich jest receptor apo E zwany białkiem podobnym do receptora lipoprotein niskiej gęstości czyli LDL – w skrócie LRP (*LDL receptor related protein*). Receptor ten występuje w dużej ilości w mózgu i uważa się, że odgrywa ważną rolę w metabolizmie tkanki nerwo-

wej. Receptor ma szeroką specyficzność i jednym z jego ligandów jest białko prekursorowe amyloidu. W licznych pracach próbowano ocenić czy polimorfizm genu LRP ma związek ze skłonnością do zachorowania na LOAD. Część autorów jak Kamboh [17], Baum [1] i inni wykazywała asocjację, inni np. Clathworthy [6], Fallin [11] – jej nie stwierdzili. Kandydującym do roli czynnika ryzyka choroby Alzheimera jest gen innego liganda tego samego receptora a mianowicie  $\alpha 2$  makroglobuliny. Badania wykazały, że jedna z postaci polimorficznych genu  $\alpha 2$  makroglobuliny występuje częściej u pacjentów z LOAD [2], [19]. Zarówno LRP, jak i  $\alpha 2$  makroglobulina występują w płytkach starczych. Stwierdzono również, że  $\alpha 2$  makroglobulina tworzy kompleksy z  $\beta$ -amyloidem [24]. W chwili obecnej wydaje się prawdopodobne, że główną rolę w patogenezie choroby odgrywają cztery białka: APP, Apo E,  $\alpha 2$  makroglobulina i LRP [19].

Analizowano poza tym wpływ na wystąpienie choroby promotora genu apolipoproteiny E oraz genów innych białek, często takich, których obecność stwierdzano w płytkach starczych a mianowicie: wpływ genów  $\alpha 1$  antychymotrypsyny i innych inhibitorów enzymów proteolitycznych, genu preseniliny 1 [oprócz rzadko spotykanych mutacji tego genu powodujących wczesną rodzinną postać choroby Alzheimera poszukiwano wpływu polimorfizmu tego genu na późną postać choroby] oraz paru innych. Wyniki często nie są jednoznaczne i dalsze badania są w toku.

Do lepszego zrozumienia patogenezy choroby Alzheimera zmierzają również badania na jej modelach zwierzęcych. Skonstruowane dotychczas modele w postaci zwierząt transgenicznych nie wykazują pełnego klinicznego obrazu choroby. Usiłowania koncentrowały się przede wszystkim wokół odkładania  $\beta$ -amyloidu w mózgu ponieważ stanowi to podstawowe zjawisko we wszystkich postaciach choroby. I tak na przykład transgeniczna mysz Minnesota produkuje 14-krotnie zwiększoną ilość amyloidu  $\beta 42$  i 5-krotnie zwiększoną ilość amy-

loidu  $\beta 40$  [27]. Wciąż bardzo potrzebne są modele, które pozwoliłyby poznać mechanizmy doprowadzające do nieprawidłowego rozpadu białka prekursorowego amyloidu, do nieprawidłowej fosforylacji białka tau i do deficytu neuroreceptorów, który wynika z powyższych nieprawidłowości i powoduje główne objawy kliniczne choroby [27].

## ZAKOŃCZENIE

Choroba Alzheimera, zwłaszcza jej postać o późnym początku, stanowi ogromny problem społeczny. Wiele osób powyżej 60 roku życia dotknięta jest tą chorobą i częstość jej podwaja się z każdą następną dekadą wieku. Leczenie i zapobieganie przynoszą dotychczas mało efektów.

Jakie wnioski praktyczne wynikają dla lekarza klinicysty z wiedzy o czynnikach genetycznych wpływających na rozwój choroby Alzheimera?

Choroba występująca rodzinie, zwłaszcza gdy jej początek jest wczesny powinna nasuwać przypuszczenie o mutacji jednego ze znanych genów i poszukiwania powinny iść w kierunku jej identyfikacji. W późnej postaci nie wykazującej wyraźnego skupienia rodzinnego mutacja genu prekursora amyloidu lub jednej z presenilin jest mało prawdopodobna.

Rozpoznanie genotypu (lub fenotypu) apolipoproteiny E może pomóc w rozpoznaniu, nie jest jednak decydujące. Nosicielstwo allelu  $\epsilon 4$  nie jest bowiem dowodem istnienia choroby i, odwrotnie, nieposiadanie go wcale jej nie wyklucza. Jest również istotne, że w innych postaciach otępienia, np. w otępieniu naczyniopochodnym, obserwuje się też dość częste występowanie allelu  $\epsilon 4$  lub fenotypu E4.

Z tych samych powodów dyskusyjna jest celowość identyfikacji genotypu apo E w celach prognostycznych. Nawet jeżeli okaże się, że badana osoba jest homozygotą E4/4 to nie musi ona zachorować, zaś nieposiadanie tej odmiany zmniejsza prawdopodobieństwo, ale nie zabezpiecza przed zachorowaniem. Należy spodziewać się, że już w bliskiej przyszłości

poznanych będzie więcej czynników sprzyjających LOAD i prawdopodobieństwo zachorowania będzie można ocenić znacznie trafniej.

Najważniejsze jednak, żeby w takich sytuacjach zwiększonego zagrożenia można było zastosować środki zapobiegawcze. Do tego celu zmierzają przede wszystkim bardzo intensywnie prowadzone badania nad mechanizmem powstawania choroby i czynnikami sprzyjającymi jej. Prawdopodobnie przyczynią się one niedługo do lepszego zrozumienia jej przyczyn i patogenezy i umożliwią zastosowanie środków hamujących jej rozwój.

## PIŚMIENNICTWO

- Baum L., Chen L., Ng H.K., Cha Y.S., Mak Y.T., Woo J., Chiu H.F., Pang C.P.: Low density lipoprotein related protein gene exon 3 polymorphism association with Alzheimer's disease in Chinese. *Neurosci. Lett.* 1998, 247, 33–36.
- Blacker D., Wilcox M.A., Laird N.M., Rodes L., Horvath S.M., Go R.C.P., Perry R., Watson B., Bassatt S.S., McInnis M.G., Albert M.S., Hyman B.T., Tanzi R.E.: Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genetics* 1998, 19, 357–360.
- Castano E.M., Prelli F., Wisniewski T., Gołągek A., Kumar A., Soto C., Frangione B.: Fibrillogenesis in Alzheimer disease of amyloid  $\beta$  peptides and apolipoprotein E. *Biochem. J.* 1995, 306, 599–604.
- Citron M., Eckman C.B., Diehl T.S., Corcoran C., Ostaszewski B.L., Xia W., Levesque G., St.-George-Hyslop P., Younkin S.G., Selkoe D.J.: Additive effects of PS1 and APP mutations on secretion of the 42-residue amyloid beta-protein. *Neurobiol. Dis.* 1998, 5, 107–116.
- Citron M., Oltersdorf T., Haass C., McConlogue L., Hung A.H., Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Lieberburg I., Selkoe D.J.: Mutation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in familial Alzheimer disease increases  $\beta$ -protein production. *Nature* 1992, 360, 672–674.
- Clathworthy A.E., Gomezisla T., Rebeck G.W., Wallace R.B., Hyman B.T.: Lack of association of a polymorphism in the low density lipoprotein receptor related protein gene with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1997, 54, 1289–1292.
- 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 disease in late onset families. *Science* 1993, 261, 921–923.
- Corder E.H., Saunders A.M., Risch N.J., Strittmatter W.J., Schmechel D.E., Gaskell P.C., 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. *Nature Genetics* 1994, 7, 180–184.
- Cruts M., Van Broeckhoven C.: Molecular genetics of Alzheimer disease. *Ann. Med.* 1998, 30, 560–565.
- Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F.: Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscl.* 1988, 8, 1–21.
- Fallin D., Kundtz A., Town T., Gauntlett A.C., Duara R., Barker W., Crawford F., Mullan M.: No association between the low density lipoprotein receptor related protein [LRP] gene and late-onset Alzheimer disease in a community based sample. *Neurosci. Lett.* 1997, 233, 145–147.
- Fifth International Conference on Alzheimer Disease and Related Disorders, Osaka 1996: Alzheimer disease and vascular dementia: Is there a link? *The News* 1996.
- Fleming L.M., Weisgraber K.H., Strittmatter W.J., Troncoso J.C., Johnson G.V.: Differential binding of apolipoprotein E isoforms to Tau and other cytoskeletal proteins. *Exp. Neurol.* 1996, 138, 252–260.
- Gomez-Isla T., West H.L., Rebeck G.W., Harr S.D., Growdon J.H., Locascio J.J., Perls T.T., Lipsitz L.A., Hyman B.T.: Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 in Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 1996, 39, 62–70.
- Hixson J.E.: Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. *Arterioscl. Thromb.* 1991, 11, 1237–1244.
- Hong C.S., Caromile L., Nomata Y., Mori H., Bredesen D.E., Koo E.H.: Contrasting role of presenilin-1 and presenilin-2 in neuronal differentiation in vitro. *J. Neurosci.* 1999, 19, 637–643.
- Kamboh M.I., Ferrell R.E., DeKosky S.T.: Genetic association studies between Alzheimer's disease and two polymorphisms in the low density lipoprotein receptor-related protein gene. *Neurosci. Lett.* 1998, 244, 65–68.
- 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 mu-

- tation in exon 12 of the presenilin 1 gene: clinical and molecular characterization. *Folia Neuro-pathol.* 1999, 37, 57–61.
19. Liao A., Nitsch R.M., Grenberg S.M., Finckh U., Blacker D., Albert M., Rebeck G.W., Gomez-Isla T., Clathworthy A., Binetti G., Hock C., Mueller-Thomsen T., Mann U., Zuchowski K., Beisiegel U., Staehelin H., Growdon J.H., Tanzi R.E., Hyman B.T.: Genetic association of an  $\alpha 2$ -macroglobulin [Val1000Ile] polymorphism and Alzheimer disease. *Hum. Mol. Gen.* 1998, 7, 1953–1956.
  20. Mahley R.W., Nathan B.P., Bellosta S., Pitas R.E.: Apolipoprotein E: impact of cytoskeletal stability in neurons and the relationship to Alzheimer disease. *Curr. Opinions in Lipidol.* 1995, 6, 86–91.
  21. Mattson M.P.: Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol. Rev.* 1997, 77, 1081–1132
  22. Mattson M.P., Guo Q., Furukawa K., Pedersen W.A.: Presenilins, the endoplasmic reticulum and neuronal apoptosis in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1998, 70, 1–14.
  23. Myers R.H., Schaefer E.J., Wilson P.W.F., D'Agostino R., Ordovas J.M., Espino A., Au R., White R.F., Knoefel J.E., Cobb J.L., McNulty K.A., Beiser A., Wolf P.A.: Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology* 1996, 46, 673–677.
  24. Narita M., Holtzman D.M., Schwartz A.L.:  $\alpha 2$ -macroglobulin complexes with and mediates the endocytosis of beta-amyloid peptide via cell surface low-density lipoprotein receptor-related protein. *J. Neurochem.* 1997, 69, 1904–1915.
  25. Naruse S., Thinakaran G., Luo J.J., Kusiak J.W., Tomita T., Iwatsubo T., Quian X., Ginty D.D., Price D.L., Borchelt D.R., Wong P.C., Sisodia S.S.: Effects of PS1 deficiency on membrane protein trafficking in neurons. *Neuron* 1998, 21, 1213–1221.
  26. Price D.L., Tanzi R.E., Borchelt D.R., Sisodia S.S.: Alzheimer Disease: genetic studies and transgenic models. *Ann. Rev. Genet.* 1998, 32, 461–493.
  27. Riekkinen P., Schmidt B.H., van der Staay F.J.: Animal models in the development of symptomatic and preventive drug therapies for Alzheimer disease. *Ann. Med.* 1998, 30, 566–576.
  28. Roses A.D.: A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics* 1997, 1, 3–11.
  29. Rubinsztein D.C., Easton F.E.: Apolipoprotein E variation and Alzheimer disease. A meta-analysis. *Dementia Ger. Cogn. Disord.* 1999, 10, 199–209.
  30. Rumble B., Retallack R., Hilbich C., Simms G., Multhaup G., Martins R., Hockey A., Montgomery P., Beyreuther K., Masters C.L.: Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer disease. *New Engl. J. Med.* 1989, 320, 1446–1452.
  31. Saunders A.M., Strittmatter W.J. Schmechel D., George-Hyslop St., Pericak-Vance M.A., Joo S.H., Rosi B.L., Gusella J.F., Crapper-MacLachlan D.R., Alberts M.J., Hulette C., Crain B., Goldgaber D., Roses A.D.: Association of apolipoprotein E allele  $\epsilon 4$  with late-onset familial and sporadic Alzheimer disease. *Neurology* 1993, 43, 43, 1467–1472.
  32. Selkoe D.J.: Missense on the membrane. *Nature* 1995, 375, 734–735.
  33. Selkoe D.J.: Alzheimer disease: genotypes, phenotypes and treatments. *Science.* 1997, 275, 630–631.
  34. Suzuki N, Cheung T.T., Xai X.D., Odaka A., Otvos L., Eckman C., Golde T.E., Younkin S.G.: An increased percentage of long amyloid  $\beta$  protein secreted by familial amyloid  $\beta$  protein precursor [ $\beta$ APP<sub>717</sub>] mutants. *Science* 1994, 264, 1336–1340.
  35. Wahlund L.O., Julin P., Lannfelt L., Lindqvist J., Svennson L.: Inheritance of the ApoE  $\epsilon 4$  allele increases the rate of brain atrophy in Dementia patients. *Dementia Ger. Cogn. Disord.* 1999, 10, 262–268.
  36. Wiśniewski T., Ghiso J., Frangione B.: Biology of A $\beta$  amyloid in Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease* 1997, 4, 313–328.
  37. Wiśniewski T., Dowjat K., Buxbaum J., Khorakova O., Kulczycki J., Węgiel J., Wiśniewski H.M., Frangione B.: A novel presenilin-1 gene 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.
  38. Xia W., Zhang J., Ostaszewski B.L., Kimberly W.T., Seubert P., Koo E.H., Shen J., Selkoe D.J.: Presenilin 1 regulates the processing of beta-amyloid precursor protein C-terminal fragments and the generation of amyloid beta-protein in endoplasmic reticulum and Golgi. *Biochemistry* 1998, 37, 16465–16471.