

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER: ΑΠΟ ΤΟ ΠΑΛΙΟ (ΑΡΟΕ) ΕΩΣ ΤΟ ΝΕΟ (TREM2)

Τσολλάκη Α.^{1,3}, Γκατζήμα Ο.², Μπαμίδης Π.³, Κιμισκίδης Β.⁴, Ιακωβίδου-Κρίτσι Ζ.⁵, Τσολλάκη Μ.^{2,6}

¹ Νευρολογική Κλινική, Γ. Ν. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

² Πανελλήνιο Ινστιτούτο Νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

³ Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

⁴ Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

⁵ Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

⁶ 3η Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

Περίληψη

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος που ταλαιπωρεί ιδιαίτερα τις δυτικές κοινωνίες. Η έρευνα για την παθογένεια και τα αίτια της νόσου δεν θα μπορούσε να αφήσει στο περιθώριο το γενετικό της προφίλ. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα γονίδια αλληλεπιδρούν με επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ώστε εκφραζόμενα να συμβάλλουν στην εμφάνιση της κλινικής εικόνας της νόσου. Ωστόσο, με εξαίρεση λίγες περιπτώσεις, τα γονίδια από μόνα τους, δεν μπορούν να αποτελέσουν την αιτία εμφάνισης της NA. Μέσα στην τελευταία 20ετία έχουν περιγραφεί πολυάριθμοι επιβαρυντικοί ή προστατευτικοί πολυμορφισμοί. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει παρουσίαση των γνωστότερων πολυμορφισμών του γονιδιώματος που έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης της NA. Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στον πιο γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα, αυτόν της Απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE ε4), καθώς επίσης και στον πολυμορφισμό TREM2 (rs75932628) ο οποίος αν και σπανιότερος, είναι εξίσου επιβαρυντικός με το αλληλόμορφο ε4 της APOE.

Λέξεις ευρετηρίου: Απολιποπρωτεΐνη Ε, TREM2, Νόσος Alzheimer, γονίδια

GENETIC RISK FACTORS OF ALZHEIMER'S DISEASE: FROM THE WELL KNOWN (APOE) TO THE CURRENTLY DESCRIBED (TREM2)

Tsolaki A.^{1,3}, Gkatzima O.², Bamidis P.³, Kimiskidis V.⁴, Iakovidou-Kritsi Z.⁵, Tsolaki M.^{2,6}

¹ Neurology Clinic, "Agios Pavlos" General Hospital, Thessaloniki Greece

² Panhellenic Institute of Neurodegenerative Diseases, Thessaloniki, Greece

³ Medical Physics Laboratory, Medical school, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

⁴ Laboratory of Clinical Neurophysiology, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki,

⁵ Biology Laboratory, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

⁶ 3rd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease met more often in western societies. Research on the pathogenesis and the cause of the disease includes its genetic background. In most cases the genetic, epigenetic and environmental factors affect its clinical manifestation. Therefore it is safe to assume that except for a few cases, genes cannot be causative risk factors. In the last 20 years multiple polymorphisms have been described, either protective or risk-related. This review presents all the latest and mostly studied polymorphisms related to the risk of Alzheimer's disease. Two factors will be presented in more detail: ApoE (APOE ε4), which is the oldest and most studied genetic risk factor and TREM2 (rs75932628), which is a currently described polymorphism which although more rare, it is with similar risk related.

Key words: Apolipoprotein E, TREM2, Alzheimer's Disease, genes

Εισαγωγή

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος, κυρίως της τρίτης ηλικίας, που ταλαιπωρεί τις

σύγχρονες κοινωνίες καθώς ο μέσος όρος ζωής των ανθρώπων αυξάνεται. Χαρακτηρίζεται από την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, με προεξάρχουσα τη

μήμη στις περισσότερες μορφές άνοιας, διαταραχές συμπεριφοράς, αλλοιότητα στην προσωπικότητα και έκπτωση της καθημερινής λειτουργικότητας του ατόμου. Αποτέλεσμα αυτών είναι ο ασθενής να είναι ανάκανος να ζει μόνος και να αυτοεξυπηρετείται. Ο επιπολασμός της ΝΑ στο δυτικό κόσμο για ηλικίες άνω των 60 ετών υπολογίζεται μεγαλύτερος του 5%, διπλασιάζεται στα 70 έτη, και τείνει να πενταπλασιαστεί στην ηλικία των 85 ετών [1].

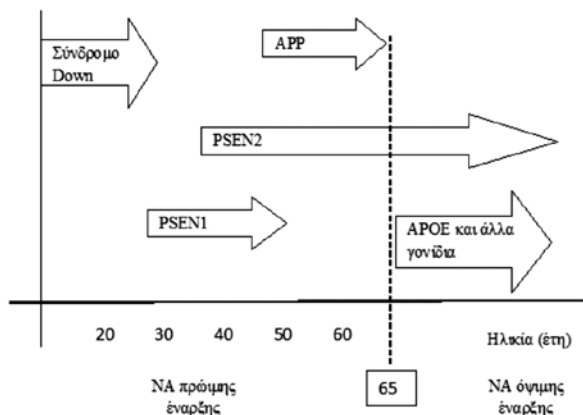
Η ΝΑ αποτελεί την πιο κοινή αιτία άνοιας (65-80%) [2-4], είναι ανάμεσα στα πιο συνηθισμένα νοσήματα των ηλικιωμένων, και η συχνότητά της αναμένεται να τετραπλασιαστεί το 2047 [5]. Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως καταγράφονται 4,6 εκατομμύρια νέα περιστατικά κάθε χρόνο [6]. Στην Ελλάδα, για την περίοδο 1994-96 από μια επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Πυλαία της Θεσσαλονίκης (αστική περιοχή) προέκυψε πως ο επιπολασμός της άνοιας είναι 9% και η επίπτωση της ΝΑ είναι 0,42%, σε ηλικίες άνω των 70 ετών [7], ενώ σε μια πιο πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη που διενεργήθηκε στην αγροτική περιοχή του Ν. Πέλλας, ο επιπολασμός της άνοιας βρέθηκε 3,6% σε ηλικίες άνω των 65 ετών (χωρίς της Πέλλας) [8].

Η αυξανόμενη επίπτωση της νόσου κάνει επιτακτική την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση, κατανόηση της παθογένειας και εν τέλει τη θεραπεία της νόσου. Η διάγνωση παραμένει κλινική με χρήση κριτηρίων τα οποία και αναθεωρήθηκαν πρόσφατα όπως τα NINCDS-ADRDA [9,10] και τα DSM V [11].

Έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί μη γενετικοί παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου, όπως η ηλικία [12,13], το φύλο [14], το κάπνισμα [15], το αλκοόλ [16,17], η κατάθλιψη [18,19], καρδιαγγειακά συμβάματα [20-24] και μεταβολικές διαταραχές [25-30].

Η κατανόηση της παθογένειας της νόσου θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρωιμότερη διάγνωση ακόμη και στη θεραπεία. Ωστόσο στον τομέα αυτό υπάρχουν προς το παρόν μόνο υποθέσεις, κάποιες ευρύτερα αποδεκτές και άλλες λιγότερο. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η υπόθεση της εναπόθεσης του β

Εικόνα 1: Η ηλικία εμφάνισης της νόσου Alzheimer, υπό την επίδραση διάφορων προδιαθεσικών γονιδίων [115]



αμυλοειδούς [31] και η υπόθεση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας [32].

Υπάρχουν δύο μορφές της νόσου ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης. Η μία αποκαλείται πρώιμης έναρξης (Early Onset AD- EOAD), και η δεύτερη όψιμης έναρξης (Late Onset AD- LOAD). Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτή η κατηγοριοποίηση είναι μάλλον απλοϊκή, δεδομένου ότι υπάρχουν περιπτώσεις πρώιμης έναρξης ΝΑ χωρίς καμία αποδειξη μετάλλαξης κληρονομώμενης σύμφωνα με τους νόμους του Mendel, ενώ παράλληλα συχνά παρατηρούνται όψιμης έναρξης περιπτώσεις με ένα ισχυρό οικογενές πρότυπο κληρονομικότητας που προσομοιάζει με το μενδελικό [33]. Κάθε μία από τις παραπάνω σχετίζεται με ένα διαφορετικό γενετικό προφίλ (Εικόνα 1). Στην περίπτωση της πρώτης τα γονίδια έχουν συσχετιστεί αιτιολογικά με την έναρξη της νόσου, σε αντίθεση με τη δεύτερη που τα γονίδια αποτελούν απλά ένα προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου [34]. Εκτός από την ηλικία, το είδος της κληρονομικότητας θα μπορούσε να αποτελέσει μια άλλη μεταβλητή κατηγοριοποίησης σε αυτοσωμικό επικρατητικό τύπο, σε οικογενή και σποραδική ΝΑ [35] (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση της νόσου Alzheimer ανάλογα με την ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό [159]

Χαρακτηριστικά		Περιγραφή
Ηλικία Εμφάνισης	Πρώιμης έναρξης (~ 6-7%)	<60-65 έτη
	Όψιμης έναρξης (~ 93-94%)	>60-65 έτη
Οικογενειακό Ιστορικό	Αυτοσωμικός επικρατής τύπος (5%)	Εμφάνιση νόσου σε τουλάχιστον 3 μέλη μιας οικογένειας, σε 2 ή περισσότερες γενεές με 2 από τα μέλη να έχουν 1ου βαθμού συγγένεια με το 3ο.
	Οικογενής (15-25%)	Εμφάνιση νόσου σε >1 μέλη μιας οικογένειας και τουλάχιστον 2 από αυτούς να έχουν ≤ 3ου βαθμού συγγένεια
	Σποραδική (~ 75%)	Μεμονωμένα περιστατικά σε μια οικογένεια, ή ξεχωριστές περιπτώσεις ασθενών με > 3ου βαθμού συγγένεια

Νόσος Alzheimer πρώιμης έναρξης

Εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 65 χρόνων, η επίπτωσή της είναι 0-1% και ο επιπολασμός 6-7% επί του συνόλου των περιπτώσεων της Νόσου [36,37]. Παρά την κυρίαρχη άποψη ότι η ΕΟΑΔ συνδέεται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα κληρονομικότητας, αυτό δεν είναι απόλυτο. Στην πραγματικότητα, λιγότερες από το 13% των περιπτώσεων παρουσιάζουν ένα επικρατή τύπο κληρονομικότητας που εμφανίζεται σε πολυάριθμες γενιές [37]. Έχουν προταθεί πάνω από 200 μεταλλάξεις που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της οικογενούς ΝΑ σε τρία γονίδια: της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) στο χρωμόσωμα 21 (21q21.2-21q21.3), της πρεσενιλίνης 1 (PSEN1 14q24.3) στο χρωμόσωμα 14 και της πρεσενιλίνης 2 (PSEN2 1q31-q42) στο χρωμόσωμα 1. Η πλειοψηφία των πολυμορφισμών των παραπάνω γονιδίων, έχουν προσδιορισθεί κατά την αλληλοδούχιση του γονιδιώματος και παρουσιάζουν επικρατή χαρακτήρα κληρονομότητας [38]. Ωστόσο η κλινική και η παθολογοανατομική εικόνα μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την ακριβή θέση της μετάλλαξης μέσα στο ίδιο γονίδιο [34].

APP (γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς)

Το γονίδιο της APP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 (21q21.2-21q21.3). Αποτελεί έναν από τους πρώτους γενετικούς αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου που ταυτοποιήθηκαν. Έχει τουλάχιστον 10 ισομορφές και η ακριβής λειτουργία της πρωτεΐνης δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για τον τρόπο δράσης της [39,40]. Το σίγουρο είναι πως από αυτήν, με πρωτεολυτική δράση προκύπτουν τα μόρια του β αμυλοειδούς (Αβ), συμπεριλαμβανομένου του Αβ42, το οποίο αφού παραχθεί συσσωρεύεται και δημιουργεί τις νευρικές ή γεροντικές πλάκες. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 25 μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο, μέσα ή δίπλα στο τμήμα που εκφράζει το Αβ (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>). Ανάλογα με τη μετάλλαξη τα επίπεδα του Αβ 42 μπορεί να αυξάνονται, παράλληλα ή μη με τα επίπεδα του Αβ40 ή να μειώνεται η συνολική παραγωγή του Αβ, όπως στην περίπτωση της «Αρκτικής μετάλλαξης» [41-44]. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της APP ευθύνονται για το 13-16% των περιπτώσεων της πρώιμης μορφής της ΝΑ.

PSEN1 (Το γονίδιο της Πρεσενιλίνης 1)

Το γονίδιο της πρεσενιλίνης 1 εδράζεται στο χρωμόσωμα 14 (14q24.3) και έχει 2 τουλάχιστον ισομορφές. Η πρεσενιλίνη 1 αποτελεί υπομονάδα της γ-σεκρετάσης, ένα από τα υπεύθυνα ένζυμα για το «κόψιμο» της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της ενοχοποιούνται για

τις περισσότερες περιπτώσεις πρώιμης έναρξης της νόσου (18-50%) [45-47]. Συμβάλλουν στην εκδήλωση της νόσου τροποποιώντας τον τρόπο δράσης της γ-σεκρετάσης, αυξάνοντας τόσο τα επίπεδα του Αβ42 όσο και το λόγο Αβ42/Αβ40 [48]. Σήμερα είναι γνωστές τουλάχιστον 185 μεταλλάξεις [49]. Παρά το γεγονός όμως ότι κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, εμφανίζουν ποικιλία στην ηλικία εμφάνισης, το ρυθμό εξέλιξης, τη σοβαρότητα της νόσου και την επιβίωση [34]. Οι μεταλλάξεις της PSEN 1 χωρίζονται σε δυο ομάδες. Αυτές που βρίσκονται πριν τη θέση 200 της πρωτεΐνης και αυτές μετά. Έχει παρατηρηθεί πως αυτές που βρίσκονται πριν τη θέση 200 έχουν παρόμοια κλινική εικόνα με τη σποραδική μορφή της ΝΑ. Αντίθετα όσες έπονται έχουν βαρύτερη πρόγνωση [50].

PSEN2 (Το γονίδιο της Πρεσενιλίνης 2)

Το γονίδιο της πρεσενιλίνης 2 εδράζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q31-q42) και έχει 2 γνωστές ισομορφές. Αποτελεί σχετικά σπάνιο αιτιολογικό γενετικό παράγοντα της ΝΑ πρώιμης έναρξης. Ενοχοποιείται για μορφές της νόσου με έναρξη σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία (μέσος όρος 53,7 έτη) συγκριτικά με τις περιπτώσεις που οφείλονται στη PSEN 1 και με μακρύτερη επιβίωση [51,52]. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί 12 μεταλλάξεις του γονιδίου. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ωστόσο πως είναι παρόμοιος με αυτόν της PSEN 1 και ως εκ τούτου συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου αυξάνοντας τα επίπεδα του Αβ42.

Νόσος Alzheimer όψιμης έναρξης

Πολλά γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθετικοί παράγοντες κινδύνου: APOEε4, BIN1, EPHA1, CD33, ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, CD2AP, CLU, PICALM, EXOC3L2, και CR1 [53-55]. Από αυτά μόλις 10 πληρούν τα κριτήρια που όρισε η ερευνητική επιτροπή ALZGENE [56], συσχετίζοντάς τα θετικά ή αρνητικά με τη νόσο. Από αυτά το αλληλόμορφο ε4 της απολιπορωτεΐνης Ε (APOE) παραμένει ο πιο σημαντικός πολυμορφισμός που προδιαθέτει στην ανάπτυξη της ΝΑ [33].

Τα γονίδια αυτά μπορούν να ομαδοποιηθούν ανάλογα με τη λειτουργία των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν ή την οικογένεια στην οποία ανήκουν.

Απολιπορωτεΐνες και Ομοιόσταση των λιπιδίων

APOE ε4

Το κυριότερο από τα προδιαθετικά γονίδια είναι αυτό της απολιπορωτεΐνης Ε (APOE) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει τρία αλληλόμορφα (ε2,ε3,ε4). Η συχνότητα των τριών αλληλόμορφων στον γενικό

πληθυσμό είναι περίπου 10% για το ε2 που θεωρείται πως έχει προστατευτική δράση, 70% για το ε3 που έχει ουδέτερο ρόλο και 20% για το ε4 που αποτελεί παράγοντα κινδύνου [57–59]. Πιο συγκεκριμένα τα αλληλομόρφα ε2 και ε3 έχουν συσχετιστεί με τη νευρωνική συντήρηση και επανόρθωση [57]. Εκφράζεται σε διάφορους περιφερικούς ιστούς με υψηλότερο ποσοστό έκφρασης στο ήπαρ και τον εγκέφαλο [60]. Το προϊόν έκφρασης του γονιδίου είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 34kDA, 317 αμινοξέων [34]. Οι τρεις ισομορφές της διαφέρουν μόνον ως προς δύο αμινοξέα. Η ισομορφή ε2 έχει κυστεΐνη στις θέσεις 112 και 158, η ε3 έχει κυστεΐνη στην 112 αλληλ αργινίνη στην 158 και η ε4 έχει αργινίνη και στις θέσεις 112 και 158 [61].

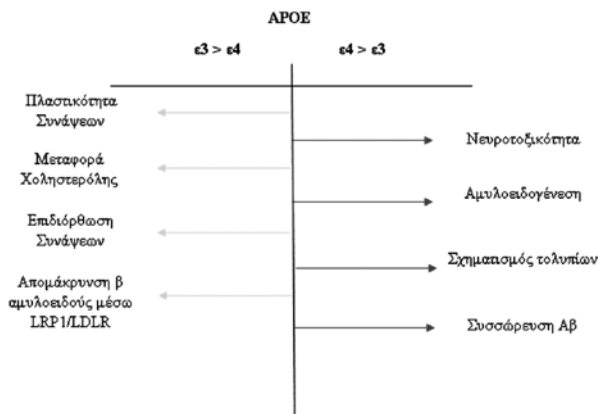
Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) σχετίζεται με τη μεταφορά της χοληστερόλης και το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα [62]. Στον εγκέφαλο συμμετέχει στη συναπτογένεση [63] και τη ρύθμιση της πλαστικότητας των συνάψεων [64,65], όπως επίσης στη νευρογένεση [66,67] και την ανάπτυξη των δενδριτών [68]. Τέλος παίρνει μέρος και στη διαδικασία της φλεγμονής στο νευρικό σύστημα [69]. Η σύνθεσή της μάλιστα, αυξάνεται μετά τον τραυματισμό προάγοντας την επιδιόρθωση και την αναδιοργάνωση του νευρικού συστήματος [70].

Το αλληλομόρφο ε4 (APOE ε4) αρχικά, το 1993 χαρακτηρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης NA [71,72]. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει, το APOE ε4 σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της NA, και μάλιστα εξαρτώμενο ποσοτικά από την ύπαρξη του αλληλομόρφου ε4. Συγκεκριμένα οι ομοζυγώτες για το ε4 (ε4ε4) παρουσίασαν 15 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της NA, ενώ οι ετεροζυγώτες ε4 (ε4ε3/ε4ε2) 2–4 φορές συγκρινόμενοι με ομοζυγώτες για το ε3 (ε3ε3) που θεωρητικά έχει ουδέτερο ρόλο. Το APOE ε4 έχει επίσης συσχετισθεί με τους βιολογικούς δείκτες της νόσου όπως η εναπόθεση του αμυλοειδούς Αβ [73–76], με μεγαλύτερου βαθμού και ταχύτερη νευροεκφύλιση [77–79], με αλληλαγή στη λειτουργία του εγκέφαλου και το μεταβολισμό της γλυκόζης [80–82], με μεταβολές στους βιολογικούς δείκτες του ENY (τ πρωτεΐνη και Αβ-42) [76,83,84] και τέλος με αλληλαγές στην νοητική κατάσταση τόσο υγιών, όσο και ατόμων με ΗΝΔ και NA [76,85–88] (Εικόνα 2).

Η αδυναμία κατανόησης του ακριβούς μηχανισμού δράσης και συσχέτισης της APOE με τη NA οδήγησε κάποιους ερευνητές να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι αυτή καθαυτή η γονιδιακή προδιάθεση μπορεί να οφείλεται σε άλλα γονίδια/πρωτεΐνες εντός του ίδιου χρωμοσώματος που πιθανά να συμπεριλαμβάνουν την APOE [89].

Η συχνότητα εμφάνισης των αλληλομόρφων στον ελληνικό πληθυσμό είναι: ε2: 5.3%, ε3: 88.2% και ε4: 6.5%. Η συχνότητα του ε4 στον ελληνικό πληθυσμό και η όμοια συχνότητα του στην Κίνα, συμπεριλαμβάνονται στις χαμηλότερες συχνότητες εμφάνισης παγκοσμίως

Εικόνα 2: Λειτουργίες των ισομορφών της Απολιποπρωτεΐνης E, στον υγίη εγκέφαλο (ΑΡ) και στη ΝΑ (ΔΕ) [59]



[90]. Μια πιο πρόσφατη μελέτη παρουσίασε επίσης την κατανομή των αλληλομόρφων της APOE σε ασθενείς με ΝΑ και σε φυσιολογικούς ηλικιωμένους στον ελληνικό πληθυσμό. Βάσει αυτής της μελέτης το ε4 βρέθηκε σε ποσοστό 32,4% στην ομάδα των ασθενών ενώ σε ποσοστό 11,1% στην ομάδα των φυσιολογικών ηλικιωμένων. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως η συχνότητα εμφάνισης του «προστατευτικού» ε2 αλληλομόρφου ήταν πολύ χαμηλή στους ασθενείς (3,3%) και λίγο υψηλότερη στους μάρτυρες (5,5%) [91].

CLU (κλαστερίνη, Clusterin)

Το γονίδιο της κλαστερίνης (Clusterin CLU), η οποία ονομάζεται επίσης απολιποπρωτεΐνη J, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8. Η Κλαστερίνη αποτελεί ένα βασικό αντιφλεγμονώδη παράγοντα που εκφράζεται σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών. Σε φυσιολογικές συνθήκες προστατεύει τα κύτταρα από βλάβες και το οξειδωτικό στρες αποτρέποντας την απόπτωσή τους [92]. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η πρόσληψη και η αποδόμηση του Αβ γίνεται με τη βοήθεια της κλαστερίνης [93]. Έχει εμπλακεί στη ΝΑ καθώς η έκφρασή της είναι αυξημένη στις προσβεβλημένες φλοιϊκές περιοχές και ανιχνεύεται τόσο στις αμυλοειδικές πλάκες όσο και στο ENY [94–97]. Φαίνεται πως ελέγχει την τοξικότητα του Αβ ρυθμίζοντας την απομάκρυνση του μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, διατηρώντας το στην διαλυτή του μορφή [98,99]. Σε ασθενείς με ΝΑ τα αυξημένα επίπεδα της CLU στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη εναπόθεση Αβ [100], εγκεφαλική ατροφία, καθώς επίσης και με τη σοβαρότητα- πρόγνωση της νόσου [101]. Τέλος φαίνεται να σχετίζεται και με το σύστημα του συμπληρώματος. Σε φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλει φλεγμονώδεις διεργασίες στις οποίες εμπλέκεται το συμπλήρωμα. Συνεπώς η αλληλαγή στην έκφραση ή τη λειτουργία της προάγει τη φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος και την παθογένεση της ΝΑ [101].

ABCA7

Το γονίδιο ABCA7 ανήκει στην οικογένεια των ATP-binding cassette transporter (ABC) που ως κύρια λειτουργία έχουν την διαμεμβρανική μεταφορά διαφόρων μορίων μεταξύ των οποίων και λιπίδια [102,103]. Η μέγιστη έκφρασή του στον εγκέφαλο παρουσιάζεται στη μικρογλοία και σχετίζεται με την απομάκρυνση των προϊόντων της νευρωνικής απόπτωσης [103–105]. Παράλληλα ο ρόλος του στη σύνδεση της χοληστερόλης με την απολιποπρωτεΐνη Ε και η δράση του στη λειτουργία της APP, αναστέλλοντας την παραγωγή του Αβ [106], το συνέδεσαν στενά με την εμφάνιση της ΝΑ [54,101]. Συνεπώς παρά το γεγονός ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης των προϊόντων του ABCA7 είναι ελάχιστα κατανοητός αποτελεί παράγοντα κινδύνου της ΝΑ. Φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθογένεια της ΝΑ είτε μέσω του μηχανισμού μεταφοράς χοληστερόλης στην APOE, είτε μέσω της μειωμένης κάθαρσης του Αβ. Τέλος έχει συσχετισθεί με το φορτίο των νευρικών πλάκων καθώς και την προϊούσα νοητική έκπτωση [101].

LRP6

Το συγκεκριμένο γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 12, και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 6 που σχετίζεται με τον υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein receptor-related protein 6). Γενετικές μελέτες υποστηρίζουν συσχέτιση με τη ΝΑ. Η μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε δυσλειτουργία της APOE στο πλάσμα και της σηματοδοτικής οδού Wnt [107].

Γονίδια που συμμετέχουν στην ενδοκύττωση

CR1 (υποδοχέας του συμπληρώματος 1, Complement Receptor 1)

Ο υποδοχέας του συμπληρώματος 1 (Complement Receptor 1 CR1) εδρεύει στο χρωμόσωμα 1 (1q32) και είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος. Έχει βρεθεί ότι μπορεί να μεταβάλλει την απομάκρυνση του Αβ και συνεπώς αποτρέπει τη συσσώρευσή του [95,108], μια διαδικασία που είναι μειωμένη σε ασθενείς με ΝΑ [109,110]. Η παρουσία του έχει συσχετισθεί με τη ΝΑ [95,111], τα νευροαπεικονιστικά ευρήματά της, το φορτίο των νευρικών πλάκων και την προϊούσα νοητική έκπτωση [101]. Τέλος η μετάλλαξη (rs3818361) στο γονίδιο του έχει συσχετισθεί με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, καθιστώντας τον έτσι προγνωστικό δείκτη της ΝΑ [112].

PICALM

Το γονίδιο της PICALM (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein) προκύπτει από μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 10 και 11

που παρατηρείται σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία καθώς και οξεία μυελοειδή λευχαιμία και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11 [113]. Η δράση της πρωτεΐνης έχει συσχετιστεί με την ενδοκυττάρωση της APP και τη ρύθμιση της παραγωγής του Αβ [114,115], καθώς και με τη λειτουργία των νευρώνων γενικότερα [116]. Συνεπώς αποτελεί ένα παράγοντα ρύθμισης της τοξικότητας και της κάθαρσης του Αβ [101]. Το PICALM αποτελεί ένα ακόμη προδιαθεσικό γονίδιο για την όψιμη μορφή της ΝΑ [94,111].

BIN1 (αμφιφυσίνη 2)

Το BIN1 (Bridging integrator 1) είναι μια ογκοκαταστατική πρωτεΐνη και είναι γνωστή και ως αμφιφυσίνη 2. Εμπλέκεται στην οργάνωση των μεμβρανών των νευρώνων και στη ενδοκύττωση συναπτικών κυστιδίων, στην ομοιοστάση του ασβεστίου, την ανοσοποιητική απόκριση και τέλος στην απόπτωση των νευρικών κυττάρων [101]. Διαφοροποιημένη εμφανίζεται η έκφραση του γονιδίου σε διαγονιδιακά ποντίκια με ΝΑ [55]. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός δράσης του γονιδίου στη ΝΑ [117–119] ωστόσο συσχέτιση του γονιδίου αυτού με την εμφάνιση της νόσου έχει υποστηριχθεί από πολλές μελέτες [54,55,120,121]. Έχει συσχετιστεί με την πυκνότητα του ενδορρινικού φλοιού καθώς και του κροταφικού λοβού. Τέλος, η μελέτη εγκεφάλων ασθενών με ΝΑ κατέδειξε ότι η αυξημένη έκφρασή του BIN1 σχετίζεται με όψιμη έναρξη της νόσου καθώς επίσης και με μικρή διάρκεια αυτής [101].

CD2AP

Η πρωτεΐνη CD2AP (CD2 Adhesion Protein) εκφράζεται στην επιφάνεια των NK-κυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων, για την σωστή διαμόρφωση (πόληση) των οποίων θεωρείται απαραίτητη, ρυθμίζει την ενδοκύττωση και τη μεταφορά κυστιδίων [122,123] καθώς επίσης και την οργάνωση του κυτταροσκελετού [101]. Η φυσιολογική πρωτεΐνη συμβάλλει στην κάθαρση του Αβ δρώντας προστατευτικά έναντι της ΝΑ. Το 2011 επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση μετάλλαξης του γονιδίου CD2AP με την αύξηση της εναπόθεσης του Αβ και με την όψιμη μορφή της ΝΑ [54,118,124].

EPHA1

Είναι το γονίδιο ενός υποδοχέα κινάσης τυροσίνης που ανήκει στους υποδοχείς εφρίνης (ephrin type-A receptor 1) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 (7q34) [125]. Το σύστημα των ephrin-ephrin υποδοχέων εμπλέκεται στην κυτταρική μορφολογία, την μετανάστευση και στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού των νευρώνων καθώς επίσης και στην πλαστικότητα των συνάψεων [101]. Εκφράζεται στα λεμφοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα [118]. Το γονίδιο της EPHA1 συνδέθηκε με την εμφάνιση της ΝΑ [53–55,124]. Ωστόσο

δεν υπάρχουν αποδείξεις μεταβολής του mRNA του γονιδίου στον εγκέφαλο. Πιθανολογείται λοιπόν ότι μια μετάλλαξη αυτού ίσως επηρεάζει έμμεσα μέσω της αλληλαγής της έκφρασης γειτονικών γονιδίων [101].

SORL1 (sortilin related gene)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 11 (11q23-24) και κωδικοποιεί ένα νευρωνικό υποδοχέα για τη σορτιλίνη που σχετίζεται με την ενδοκυττάρια κυκλοφορία της APP. Έχει συσχετισθεί με την παθολογία της ΝΑ, πιθανά μέσω της ρύθμισης των επιπέδων του Αβ, καθώς η υπό-έκφρασή του αυξάνει τα επίπεδα του Αβ [101,126,127]. Ωστόσο η επίδρασή του στον κίνδυνο εκδήλωσης ΝΑ φαίνεται να είναι μέτρια [126].

Γονίδια που σχετίζονται με την ανοσοποιητική απάντηση

MS4A4/MS4A6E

Η οικογένεια membrane-spanning 4-domain A (MS4A) έχει πάνω από 26 μέλη και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Οι πρωτεΐνες αυτές κατά βάση εκφράζονται από κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος και ειδικότερα τα γονίδια MS4A4E και MS4A6E εκφράζονται κυρίως κατά την εμβρυογένεση και την ογκογένεση [128]. Η έκφρασή τους φάνηκε να σχετίζεται με το κατά «Braak» σκορ της ΝΑ. Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός του γονιδίου (rs670139) που φάνηκε να σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ, αυξάνει την έκφραση της MS4A4A [118]. Το 2011, τα MS4A4/MS4A6E χαρακτηρίστηκαν ως προδιαθεσικά γονίδια στη ΝΑ [54,124]. Η ακριβής λειτουργία του γονιδίου τόσο σε φυσιολογικές όσο και στη ΝΑ παραμένει άγνωστη, ωστόσο μάλλον σχετίζεται με την φλεγμονώδη απόκριση του ΚΝΣ [101].

CD33

Το CD33 ή αλλιώς SIGLEC3 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας που εκφράζεται σε κύτταρα της μυελικής αλφά και λεμφικής σειράς, του οποίου το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 [129]. Πυροδοτεί μια σειρά κυτταρικών αλληλεπιδράσεων με σκοπό την ενδοκύτωση. Στη ΝΑ η έκφρασή του εμφανίζεται αυξημένη στα κύτταρα της μικρογλοίας [118]. Αποτελεί προδιαθεσικό γονίδιο για την ΝΑ, δεδομένου ότι η μετάλλαξή του αναστέλλει την πρόσληψη του Αβ από τα κύτταρα της μικρογλοίας και εμποδίζει έτσι την απομάκρυνσή του [53,54,118]. Επιπλέον φαίνεται να επηρεάζει και τους μηχανισμούς της φλεγμονής που διενεργούνται μέσω της μικρογλοίας [101].

TREM2

Το γονίδιο TREM2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 (6p21.1) και κωδικοποιεί τον υποδοχέα ενεργοποίησης-2 των μυελοειδών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα

ενεργοποιεί μία μονής διόδου διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου 1. Η πρωτεΐνη αυτή συνδεόμενη με μια πρωτεΐνη σύνδεσης τυροσινικής κινάσης (TYROBP) σχηματίζει ένα σύμπλοκο ενεργοποίησης των μακροφάγων και των δενδριτών [130]. Το TREM2 εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη πολλών ανοσοποιητικών κυττάρων όπως τα μακροφάγα, οι δενδρίτες, οι οστεοκλάστες και η μικρογλοία [131]. Εκφράζεται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις εντοπίζονται στη λευκή ουσία [132].

Έχουν παρατηρηθεί πολλές μεταλλάξεις του γονιδίου. Ομοζυγες μεταλλάξεις που οδηγούν στην απενεργοποίηση του γονιδίου έχουν ήδη συσχετιστεί με την εμφάνιση μιας πρώιμης μορφής άνοιας που εμφανίζεται παράλληλα με μια οστική νόσο που ονομάζεται «πολυκυστική λιπομεμβρανώδης οστεοδυσπλασία ή νόσος Nasu- Hakola» [130]. Σε πρόσφατη μελέτη πολυμορφισμών του γονιδίου σε ασθενείς με ΝΑ και φυσιολογικά άτομα βρέθηκε ότι κάποιοι πολυμορφισμοί εμφανίζονται μόνο στους ασθενείς (π.χ. H157Y, R98W, D87N), ενώ κάποιοι άλλοι μόνο στα φυσιολογικά άτομα (π.χ. N68K, L211P). Πολυμορφισμός με την ισχυρότερη συσχέτιση με τη ΝΑ διαπιστώθηκε ο rs75932628 (R47H). Ο πολυμορφισμός αυτός οφείλεται στην αντικατάσταση μια ιστιδίνης από μια αργινίνη στη θέση 47 [132,133]. Ο πολυμορφισμός rs75932628 του TREM2 έχει προταθεί ως ισχυρός γενετικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της ΝΑ [134] και εμπλέκεται τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη μορφή της ΝΑ [135]. Σε μια πρόσφατη μελέτη μάλιστα σε ισπανικό πληθυσμό βρέθηκε πως ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός εμφανίζεται σε εξαπλάσια συχνότητα σε άτομα με ΝΑ (0.6%) από ότι σε φυσιολογικά (0.1%) [134]. Παρόμοια ήταν και η συχνότητα εμφάνισης στον ισλανδικό πληθυσμό (0.63%) [133].

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι μόνο ετεροζυγώτες του TREM2 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ. Οι ομοζυγώτες, των αυτοσωματικών υπολειπόμενων μεταλλάξεων στο TREM2 αναπτύσσουν τη νόσο Nasu- Hakola [130], ενώ σε μερικούς μπορεί να εμφανιστεί και ως μετωποκροταφική άνοια χωρίς οστική νόσο [136]. Ωστόσο και οι ετεροζυγώτες φορείς της υπεύθυνης μετάλλαξης για τη νόσο Nasu- Hakola παρουσίασαν έκπτωση στη οπτικοχωρική μνήμη καθώς και μειωμένη αιματική ροή στα βασικά γάγγλια, σε λειτουργική νευροαπεικόνιση (99mTc-ECD SPECT) [137].

Σύμφωνα με τη μελέτη των Jonsson και συν. στον ισλανδικό πληθυσμό, η συχνότητα του παραπάνω πολυμορφισμού σε υγιείς άνω των 85 ετών χωρίς ιστορικό ΝΑ (0.46%) ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτήν των υγιών κάτω των 85 ετών (0.64% $p=0,0007$). Αυτή η διαφορά που παρατηρείται θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως αναμενόμενη για αλληλομόρφο που σχετίζονται με τη συχνότερη, όψιμη έναρξης, μορφή της ΝΑ.

Η ισλανδική μελέτη υποστηρίζει επίσης πως ο κίνδυ-

νος ανάπτυξης ΝΑ στους φορείς του πολυμορφισμού rs75932628 είναι παρόμοιος με αυτόν στους φορείς του APOE ε4. Μεταξύ υγιών ατόμων άνω των 85 ετών ο κίνδυνος ανάπτυξης ΝΑ βρέθηκε 2.92 για τον rs75932628 και 3.08 για το APOE ε4, παρά το γεγονός ότι διαφέρουν αισθητά στη συχνότητα εμφάνισης τους στον ισλανδικό πληθυσμό (0.63% rs75932628 και 17.3% APOE ε4) σε σχέση με τον Ισπανικό [133]. Υπάρχει, ωστόσο μια διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το βαθμό γενετικής επιβάρυνσης των φορέων του TREM2 ως προς την εμφάνιση της ΝΑ. Οι ήδη υπάρχουσες μελέτες παρουσιάζουν παρουσιάζουν από 1,7 έως 3,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ [101].

Ο πολυμορφισμός rs75932628 συσχετίστηκε επίσης με την ηλικία έναρξης της ΝΑ, που ήταν κατά μέσο όρο 3.18 έτη μικρότερη από την ηλικία υγιών μη φορέων. Αυτή η συσχέτιση είναι παρόμοια με την σχέση του APOE ε4 με την ηλικία, δεν ήταν όμως στατιστικά σημαντική λόγω της χαμηλής συχνότητας του πολυμορφισμού στον ισλανδικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά παρόμοια ήταν και η συσχέτιση σε δείγμα γερμανικού πληθυσμού με μέσο όρο επίδρασης στην ηλικία έναρξης τα 3.4 έτη / αλληλομόρφο [133].

Αξίζει να αναφερθεί επίσης η επίδραση του rs75932628 στη νοτική κατάσταση του ατόμου. Φάνηκε λοιπόν πως οι φορείς του rs75932628 είχαν χειρότερη επίδοση στις νοτικές δοκιμασίες [133]. Η ΝΑ χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση των νοτικών λειτουργιών προϊόντος του χρόνου. Συνεπώς η έκπτωση που παρατηρείται στους φορείς rs75932628 μπορεί να σηματοδοτεί την πρώιμη νοτική έκπτωση που θα οδηγήσει στην ΝΑ. Εναλλακτικά θα μπορούσε απλά να είναι αποτέλεσμα του γήρατος χωρίς να σχετίζεται με τη ΝΑ, άποψη που συνάδει με τη θεωρία πως η ΝΑ δεν είναι κάτι άλλο παρά η ακραία νοτική έκπτωση λόγω γήρατος, έχοντας τον ίδιο βιοχημικό μηχανισμό [138].

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα του TREM2 στη μικρογλοία έχει δύο σημαντικές συνέπειες. 1) ενεργοποιεί τη διαδικασία της φαγοκύτωσης [139] και 2) μειώνει την προφλεγμονώδη απάντηση, περιορίζοντας την παραγωγή και έκκριση κυτοκινών [132, 133, 140, 141]. Με άλλα λόγια το TREM2 θεωρείται μια πύλη ελέγχου των μικρογλοϊακών απαντήσεων.

Σε φυσιολογικές συνθήκες η έκφραση του TREM2 αυξάνει παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκεφαλικό φλοιό [142]. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου που μειώνουν τη δράση του προϊόντος έκφρασής του, πιθανά να επηρεάζουν την εκκαθάριση των κυτταρικών «απορριμμάτων» και την απομάκρυνση των εναποθέσεων του Αβ στην ΝΑ. Παράλληλα, η απώλεια ελέγχου των επιπέδων των κυτοκινών, συνέπεια των μεταλλάξεων του γονιδίου, πυροδοτεί καταρράκτες φλεγμονωδών αντιδράσεων που οδηγούν σε συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και νευρωνικό κυτταρικό θάνατο [136]. Μέσω αυτών των μηχανισμών

αιτιολογείται η συσχέτιση των πολυμορφισμών του TREM2 με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ. Το γονίδιο του TREM2 έχει εμπλακεί και στην ΝΑ μετά από μελέτες που υποδεικνύουν συσχετισμό μεταλλάξεων του γονιδίου με την εμφάνιση της νόσου [132, 133].

Η επιβεβαίωση των παραπάνω υποθέσεων, επήλθε όταν εξετάστηκαν 5 εγκεφαλικά παρασκευάσματα ασθενών με ΝΑ, οι οποίοι έφεραν πολυμορφισμούς σχετιζόμενους με την παθογένεια της νόσου όπως :Q33X, R47H, D87N. Όλοι οι εγκεφαλοι ήταν σταδίου 6 κατά Braak (πλήρους αναπτυγμένης ΝΑ) [132].

Σε μια ακόμη μεγάλη μελέτη συσχέτισης του γονιδιώματος (Genome Wide Association study) με τους βιολογικούς δείκτες του ENY, την τ πρωτεΐνη και τη φωσφορυλιωμένη-τ πρωτεΐνη, βρέθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6922617 ($p = 3.58 \times 10^{-8}$ για ENY φωσφορυλιωμένη- τ) στο χρωμόσωμα 6 (6p21.1), μέσα δηλαδή στο γονίδιο TREM2, με την φωσφορυλιωμένη τ πρωτεΐνη. [143].

Παρόλα αυτά, επειδή ο μηχανισμός δράσης του TREM2 είναι ακόμη ελάχιστα κατανοητός, είναι δύσκολο να αποσαφηνίσουμε με ποιο μηχανισμό εμπλέκεται στην εξέλιξη της ΝΑ. Υπάρχει ανάγκη λοιπόν περαιτέρω διερεύνησης των μηχανισμών δράσης του γονιδίου TREM2 [144].

Άλλα γονίδια

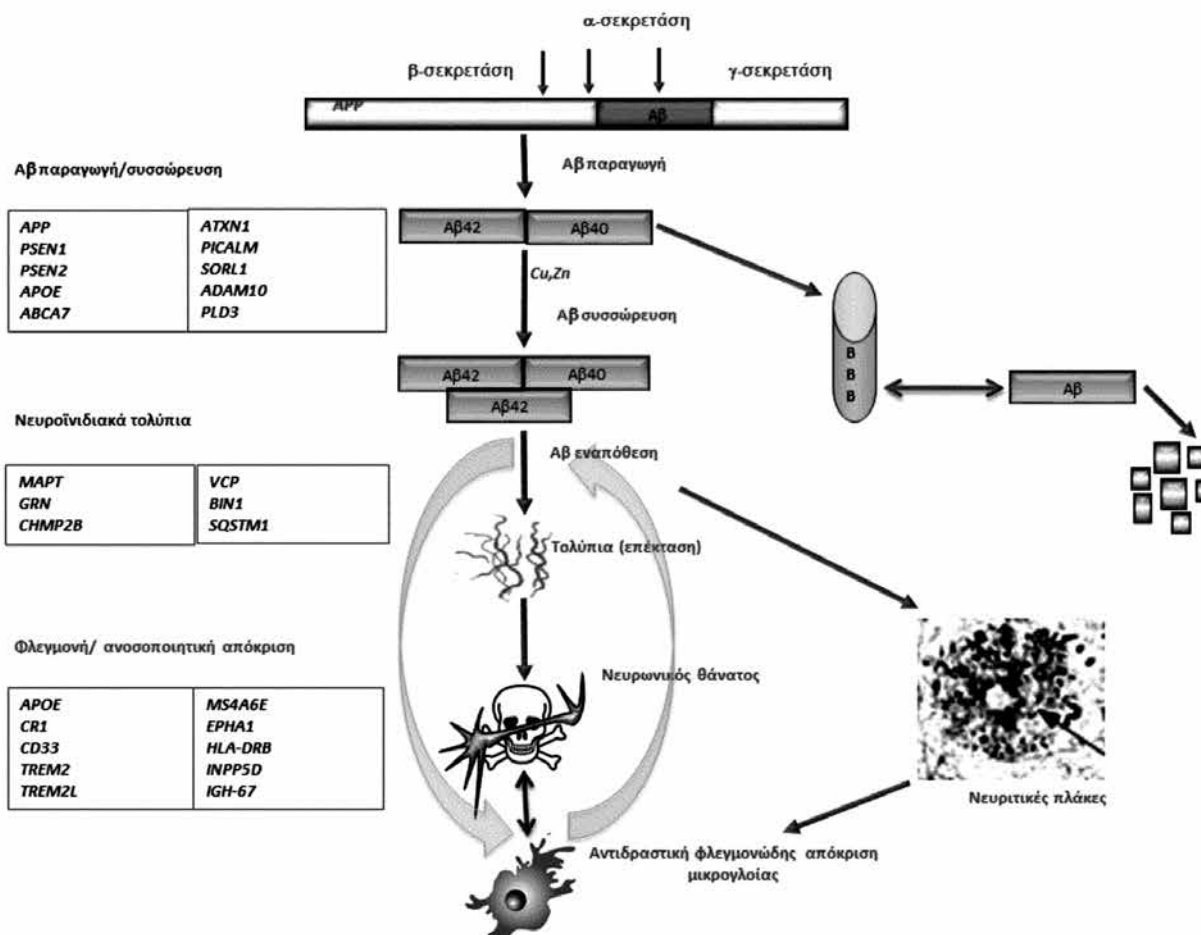
TOMM40 (A poly-T repeat gene loci = γονιδιακός τόπος πολυ-T επαναλήψεων)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει συσχετισθεί με την πρώιμη εμφάνιση της ΝΑ όψιμης έναρξης σε ασθενείς με APOE γονότυπο ε3/ε3 και ε3/ε4. Ο πολυμορφισμός rs10524523 απομονώθηκε στο εξώνιο 6 της τρανσλοκάσης (exon 6 of the translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog) της εξωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων. [34, 143]. Η θεωρία της συμμετοχής των μιτοχονδριακών ενζύμων στην παθογένεια της νόσου, έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών και πιθανά να εμπλέκεται στην εμφάνιση ΝΑ όψιμης έναρξης [34].

CTNNA3 (cadherin associated protein alpha 3 = πρωτεΐνη άλφα 3 συνδεδεμένη με καντερίνη)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 10 και κωδικοποιεί την α-T κατενίνη. Είναι μια πρωτεΐνη κλειδί στην προσκόλληση συμπλόκων στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων και την κυτταρική «σύνδεση-επικοινωνία». Είναι ένα εξαιρετικά σύνθετο γονίδιο [145]. Έχουν βρεθεί 7 πολυμορφισμοί στο εσώνιο 9 του CTNNA3 που σχετίστηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ όψιμης μορφής στις γυναίκες που ήταν φορείς του APOE γονότυπου ε3 και όχι ε4 [146].

Εικόνα 3: Ομαδοποίηση παλαιών και νέων προδιαθεσικών γονιδίων για τη ΝΑ, ανάλογα με το παθογενετικό μηχανισμό στον οποίο συμμετέχουν [158]



GAB2 (growth factor receptor- bound protein 2 - associated - binding protein 2 = συνδεδεμένη στον υποδοχέα αυξητικού παράγοντα δεσμεύουσα πρωτεΐνη 2)

Το γονίδιο του GAB2 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11. Είναι πιθανό να σχετίζεται με την παθογένεια της νόσου καθώς φαίνεται να σχετίζεται με τον έλεγχο-περιορισμό της φωσφορυλίωσης της τ πρωτεΐνης και τη σύσταση των νευροϊνιδιακών τολυπίων. Έχει βρεθεί συσχέτιση με απλότυπους του GAB2 και του αλληλομόρφου ε4 της APOE [147–149]. Φαίνεται να υπερεκφράζεται σε προσβεβλημένους από τη ΝΑ νευρώνες. Έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου για τη ΝΑ όψιμης έναρξης στους φορείς του APOE ε4 [148,150]

DNMBP

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 10 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη σύνδεσης της δυναμίνης (ή Tubα πρωτεΐνη). Είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά της δυναμίνης σε άλλες ενεργοποιημένες ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Δύο μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί του DNMBP έχουν συσχετιστεί με την ΝΑ όψιμης έναρξης [151]

PLD3 (Φωσφολιπάση D3)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 (19q13,2) και σε μεγάλες μελέτες αλληλοτύχησης των εξονίων του γονιδιώματος σε οικογένειες με ΝΑ όψιμης έναρξης προσδιορίστηκε ο πολυμορφισμός του γονιδίου V232M ως παράγοντας κινδύνου για τη νόσο. Δεδομένου ότι οι φωσφολιπάσες υδρολύουν την φωσφατιδυλοχολίνη σε φωσφατιδικό οξύ, το οποίο αποτελεί διαμεσοληβητή της ενδοκύττωσης, πιθανά η συσχέτισή του με τη νόσο να είναι μέσω της διατάραξης αυτού του μηχανισμού. Φαίνεται να εκφράζεται στον ενδορρινικό φλοιό, τον ιππόκαμπο και το μετωπιαίο φλοιό [101].

Συζήτηση

Στην προσπάθεια διεύρυνσης των γνώσεων μας για τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στη νευροεκφύλιση και την άνοια, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην έρευνα σχετικά με τα γενετικά αίτια της ΝΑ. Πρόσφατες γονιδιακές μελέτες προτείνουν πληθώρα πιθανών προδιαθεσικών πολυμορφισμών για τη ΝΑ, οι οποίες είναι συχνές στο γενικό πληθυσμό, σχετίζονται όμως με ένα πολύ μικρό κίνδυνο [33]. Παράλληλα, μεγάλες

μελέτες GWAS (Genome Wide Association Studies) περιγράφουν νέους πολυμορφισμούς. Παρά το γεγονός ότι γνωρίζουμε ελάχιστα για το ρόλο αυτών των γονιδίων, φαίνεται ότι αρκετά από αυτά ταιριάζουν σε κάποιον από τους ήδη γνωστούς παθογενετικούς μηχανισμούς της ΝΑ, όπως για παράδειγμα στο μεταβολισμό της πρωτεΐνης, την ανοποιητική απόκριση ή τη λειτουργικότητα της νευρικής σύναψης.

Η ΝΑ είναι ένα ιδιαίτερα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, επομένως αρκετά γονίδια σε διαφορετικά χρωμοσωμάτων σχετίζονται με την εμφάνισή του [152]. Οι γονιδιακές μελέτες, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με τους ειδικούς για τη ΝΑ βιοηολογικούς δείκτες, συνεισφέρουν ιδιαίτερος στην κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στη νευροεκφύλιση και στα συμπτώματα της νόσου, ενώ παράλληλα συνεισφέρουν στη διαφοροδιάγνωση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων [34,115,153]. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι μη γενετικοί παράγοντες παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου [154], όπως αποδεικνύουν οι μελέτες σε δίδυμα αδέρφια, ομοζυγωτικά ή διζυγωτικά. Την υπεροχή όμως του γενετικού παράγοντα αποδεικνύει το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της νόσου στους μονοζυγωτικούς διδύμους σε σύγκριση με τους διζυγωτικούς. Εν τούτοις το γεγονός ότι το ποσοστό αυτό δεν φτάνει στο 100% φανερώνει τη σημασία της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων [155].

Η τεχνολογική πρόοδος που έχει σημειωθεί την τελευταία τριετία διευκολύνει αυτές τις μελέτες. Οι τεχνολογίες αλληλοδύχησης νέας γενιάς μάλιστα, μπορούν να προσφέρουν ταχύτερα, φθηνότερα και με μεγαλύτερο εύρος αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα μπορούν να δώσουν στοιχεία όχι μόνο για τη θέση της μετάλλαξης αλλά και για την ανάλυση του μεταγραφόμενου RNA (transcriptome analysis) και των επιγενετικών παραγόντων [156,157].

Τέλος, το επόμενο βήμα είναι ο σχεδιασμός γενετικών θεραπειών της νόσου. Πιστεύεται πως αυτού του είδους οι θεραπείες θα είναι αποτελεσματικότερες σε πρώιμα στάδια της νόσου ή ακόμη καλύτερα σε προκλινικά στάδια [115].

Βιβλιογραφία

1. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:111–28.
2. Plassman BL, Langa KM, McCammon RJ, Fisher GG, Potter GG, Burke JR, et al. Incidence of dementia and cognitive impairment, not dementia in the United States. *Ann Neurol* 2011;70:418–26.
3. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007;29:125–32.
4. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54:S10–5.
5. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2012;8:131–68.
6. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112–7.
7. Tsolaki M, Fountoulakis C, Pavlopoulos I, Chatzi E, Kazis A. Prevalence and incidence of Alzheimers disease and other dementing disorders in Pylea, Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 1999;14:138–48.
8. Tsolaki M, Kakoudaki T, Tsolaki A, Verykoui E, Pattakou V. Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Individuals Aged over 65 in a Rural Area in North Greece. *Adv Alzheimer's Dis* 2014;3:11–9.
9. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263–9.
10. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257–62.
11. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
12. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology* 2008;71:337–43.
13. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:728–33.
14. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *EURODEM Incidence Research Group. Neurology* 1999;53:1992–7.
15. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15–28.
16. Gupta S, Warner J. Alcohol-related dementia:

- a 21st-century silent epidemic? *Br J Psychiatry* 2008;193:351–3.
17. Anttila T, Helkala E-L, Viitanen M, Kåreholt I, Fratiglioni L, Winblad B, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004;329:539.
 18. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:776–81.
 19. Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. *Int Psychogeriatr* 1997;9:327–41.
 20. Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues J-F, Richard-Harston S, et al. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement* 2013.
 21. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011;77:461–8.
 22. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. *Neurology* 2001;56:1683–9.
 23. Xiong GL, Plassman BL, Helms MJ, Steffens DC. Vascular risk factors and cognitive decline among elderly male twins. *Neurology* 2006;67:1586–91.
 24. Naço D, Dobi D, Zekja I, Mijo S, Kapiszyi M, Kruja J. Factors influencing mini-mental state (MMSE) score in stroke patients. *Med Arh* 2013;67:171–3.
 25. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540–8.
 26. Zilkens RR, Davis WA, Spilsbury K, Semmens JB, Bruce DG. Earlier age of dementia onset and shorter survival times in dementia patients with diabetes. *Am J Epidemiol* 2013;177:1246–54.
 27. Park SH, Kim JH, Choi KH, Jang YJ, Bae SS, Choi BT, et al. Hypercholesterolemia accelerates amyloid β -induced cognitive deficits. *Int J Mol Med* 2013;31:577–82.
 28. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2011;12:e426–37.
 29. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476–83.
 30. Agarwal R. Vitamin B deficiency & cognitive impairment in elderly population. *Indian J Med Res* 2011;134:410–2.
 31. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184–5.
 32. Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2010;20 Suppl 2:S265–79.
 33. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron* 2010;68:270–81.
 34. Ridge PG, Ebbert MTW, Kauwe JSK. Genetics of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:254954.
 35. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* 2011;13:597–605.
 36. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387–403.
 37. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung G-YR, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178:548–56.
 38. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 2012;33:1340–4.
 39. Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretschmar HA, Herms J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J Neurosci* 2006;26:7212–21.
 40. Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ. A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. *J Neurosci* 2007;27:14459–69.
 41. Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB. Mutations associated with a locus for familial Alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid beta-protein precursor. *J Biol Chem* 1994;269:17741–8.
 42. Citron M, Vigo-Pelfrey C, Teplow DB, Miller C, Schenk D, Johnston J, et al. Excessive production of amyloid beta-protein by peripheral cells of symptomatic and presymptomatic patients carrying the Swedish familial Alzheimer disease mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11993–7.
 43. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The "Arctic" APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nat Neurosci* 2001;4:887–93.

44. Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, et al. Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature* 1992;360:672-4.
45. Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert A, Serneels S, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:43-51.
46. Hutton M, Busfield F, Wragg M, Crook R, Perez-Tur J, Clark RF, et al. Complete analysis of the presenilin 1 gene in early onset Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1996;7:801-5.
47. Campion D, Flaman JM, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Martin C, et al. Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:2373-7.
48. Citron M, Westaway D, Xia W, Carlson G, Diehl T, Levesque G, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med* 1997;3:67-72.
49. Cruts M, Van Broeckhoven C. Presenilin mutations in Alzheimer's disease. *Hum Mutat* 1998;11:183-90.
50. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 2010;4:99-112.
51. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu C-E, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain* 2010;133:1143-54.
52. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA, et al. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet* 1996;5:985-8.
53. Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, Ma L, Bisceglia GD, Zou F, et al. Replication of EPHA1 and CD33 associations with late-onset Alzheimer's disease: a multi-centre case-control study. *Mol Neurodegener* 2011;6:54.
54. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011;43:429-35.
55. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 2010;303:1832-40.
56. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39:17-23.
57. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5644-51.
58. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:768-78.
59. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:333-44.
60. Elshourbagy NA, Liao WS, Mahley RW, Taylor JM. Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:203-7.
61. Weisgraber KH, Rall SC, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem* 1981;256:9077-83.
62. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-30.
63. Mauch DH, Nägler K, Schumacher S, Göritz C, Müller EC, Otto A, et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001;294:1354-7.
64. Klein RC, Mace BE, Moore SD, Sullivan PM. Progressive loss of synaptic integrity in human apolipoprotein E4 targeted replacement mice and attenuation by apolipoprotein E2. *Neuroscience* 2010;171:1265-72.
65. Korwek KM, Trotter JH, Ladu MJ, Sullivan PM, Weeber EJ. ApoE isoform-dependent changes in hippocampal synaptic function. *Mol Neurodegener* 2009;4:21.
66. Yang C-P, Gilley JA, Zhang G, Kernie SG. ApoE is required for maintenance of the dentate gyrus neural progenitor pool. *Development* 2011;138:4351-62.
67. Li G, Bien-Ly N, Andrews-Zwilling Y, Xu Q, Bernardo A, Ring K, et al. GABAergic interneuron dysfunction impairs hippocampal neurogenesis in adult apolipoprotein E4 knockin mice. *Cell Stem Cell* 2009;5:634-45.
68. Dumanis SB, Tesoriero JA, Babus LW, Nguyen MT, Trotter JH, Ladu MJ, et al. ApoE4 decreases spine density and dendritic complexity in cortical neurons in vivo. *J Neurosci* 2009;29:15317-22.
69. Bales KR, Du Y, Holtzman D, Cordell B, Paul SM. Neuroinflammation and Alzheimer's disease: critical roles for cytokine/Abeta-induced glial activation, NF-kappaB, and apolipoprotein E. *Neurobiol Aging* 2000;21:427-32; discussion 451-3.

70. Ignatius MJ, Gebicke-Härter PJ, Skene JH, Schilling JW, Weisgraber KH, Mahley RW, et al. Expression of apolipoprotein E during nerve degeneration and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1125–9.
71. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1977–81.
72. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467–72.
73. Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Mühlau M, Perneczky R, Miederer I, et al. Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72:1487–94.
74. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 2010;67:122–31.
75. Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:1404–11.
76. Risacher SL, Kim S, Shen L, Nho K, Foroud T, Green RC, et al. The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Front Aging Neurosci* 2013;5:11.
77. Moffat SD, Szekely CA, Zonderman AB, Kabani NJ, Resnick SM. Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. *Neurology* 2000;55:134–6.
78. Caroli A, Frisoni GB. The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Neurobiol Aging* 2010;31:1263–74.
79. Samaranch L, Cervantes S, Barabash A, Alonso A, Cabranes JA, Lamet I, et al. The effect of MAPT H1 and APOE ε4 on transition from mild cognitive impairment to dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;22:1065–71.
80. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000;343:450–6.
81. Bondi MW, Houston WS, Eyler LT, Brown GG. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:501–8.
82. Langbaum JBS, Chen K, Lee W, Reschke C, Bandy D, Fleisher AS, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage* 2009;45:1107–16.
83. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:308–16.
84. Tosun D, Schuff N, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW. Relationship between CSF biomarkers of Alzheimer's disease and rates of regional cortical thinning in ADNI data. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:77–90.
85. Mayeux R, Small SA, Tang M, Tycko B, Stern Y. Memory performance in healthy elderly without Alzheimer's disease: effects of time and apolipoprotein-E. *Neurobiol Aging* 2001;22:683–9.
86. Farlow MR, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, Charles HC. Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:1898–901.
87. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DEC, Hoffman-Snyder CR, Woodruff BK, Rapcsak SZ, et al. Longitudinal modeling of frontal cognition in APOE ε4 homozygotes, heterozygotes, and noncarriers. *Neurology* 2011;76:1383–8.
88. Ramakers IHGB, Visser PJ, Aalten P, Bekers O, Sleegers K, van Broeckhoven CL, et al. The association between APOE genotype and memory dysfunction in subjects with mild cognitive impairment is related to age and Alzheimer pathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:101–8.
89. Roses AD. An inherited variable poly-T repeat genotype in TOMM40 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010;67:536–41.
90. Sklavounou E, Economou-Petersen E, Karadima G, Panas M, Avramopoulos D, Varsou A, et al. Apolipoprotein E polymorphism in the Greek population. *Clin Genet* 1997;52:216–8.
91. Τσοῦλάκη Μ, Μποζίκη Μ, Μοῦθυβὰ Δ, Πιτσαλίδης Χ, Κάζης Δ, Παπασωτηρόπουλος Α. Κατανομή αλληληλιών απολιποπρωτεΐνης Ε σε ασθενείς με νόσο Alzheimer και σε φυσιολογικούς ηλικιωμένους σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού. *Νευρολογία* 2006;15:96–108.
92. Calero M, Rostagno A, Matsubara E, Zlokovic B, Frangione B, Ghiso J. Apolipoprotein J (clusterin) and Alzheimer's disease. *Microsc Res Tech* 2000;50:305–15.
93. Hammad SM, Ranganathan S, Loukinova E, Twal WO, Argraves WS. Interaction of apolipoprotein

- J-amyloid beta-peptide complex with low density lipoprotein receptor-related protein-2/ megalin. A mechanism to prevent pathological accumulation of amyloid beta-peptide. *J Biol Chem* 1997;272:18644–9.
94. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1088–93.
 95. Lambert J-C, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1094–9.
 96. Lord J, Turton J, Medway C, Shi H, Brown K, Lowe J, et al. Next generation sequencing of CLU, PICALM and CR1: pitfalls and potential solutions. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012;3:262–75.
 97. Ferrari R, Moreno JH, Minhajuddin AT, O'Bryant SE, Reisch JS, Barber RC, et al. Implication of common and disease specific variants in CLU, CR1, and PICALM. *Neurobiol Aging* 2012;33:1846.e7–18.
 98. Yerbury JJ, Poon S, Meehan S, Thompson B, Kumita JR, Dobson CM, et al. The extracellular chaperone clusterin influences amyloid formation and toxicity by interacting with prefibrillar structures. *FASEB J* 2007;21:2312–22.
 99. Zlokovic B V, Martel CL, Mackic JB, Matsubara E, Wisniewski T, McComb JG, et al. Brain uptake of circulating apolipoproteins J and E complexed to Alzheimer's amyloid beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:1431–7.
 100. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L, Hye A, Campbell J, Zhang Y, et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:739–48.
 101. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2014.
 102. Kelly BL, Ferreira A. Beta-amyloid disrupted synaptic vesicle endocytosis in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience* 2007;147:60–70.
 103. Kim WS, Weickert CS, Garner B. Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease. *J Neurochem* 2008;104:1145–66.
 104. Kim WS, Guillemin GJ, Glaros EN, Lim CK, Garner B. Quantitation of ATP-binding cassette subfamily-A transporter gene expression in primary human brain cells. *Neuroreport* 2006;17:891–6.
 105. Kim WS, Fitzgerald ML, Kang K, Okuhira K, Bell SA, Manning JJ, et al. Abca7 null mice retain normal macrophage phosphatidylcholine and cholesterol efflux activity despite alterations in adipose mass and serum cholesterol levels. *J Biol Chem* 2005;280:3989–95.
 106. Chan SL, Kim WS, Kwok JB, Hill AF, Cappai R, Rye K-A, et al. ATP-binding cassette transporter A7 regulates processing of amyloid precursor protein in vitro. *J Neurochem* 2008;106:793–804.
 107. De Ferrari G V, Papassotiropoulos A, Biechele T, Wavrant De-Vrieze F, Avila ME, Major MB, et al. Common genetic variation within the low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and late-onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:9434–9.
 108. Crehan H, Holton P, Wray S, Pocock J, Guerreiro R, Hardy J. Complement receptor 1 (CR1) and Alzheimer's disease. *Immunobiology* 2012;217:244–50.
 109. Rogers J, Li R, Mastroeni D, Grover A, Leonard B, Ahern G, et al. Peripheral clearance of amyloid beta peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes. *Neurobiol Aging* 2006;27:1733–9.
 110. Rogers J, Strohmeyer R, Kovelowski CJ, Li R. Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid beta peptide. *Glia* 2002;40:260–9.
 111. Corneveaux JJ, Myers AJ, Allen AN, Pruzin JJ, Ramirez M, Engel A, et al. Association of CR1, CLU and PICALM with Alzheimer's disease in a cohort of clinically characterized and neuropathologically verified individuals. *Hum Mol Genet* 2010;19:3295–301.
 112. Schmidt C, Wolff M, von Ahnen N, Lange K, Friede T, Zerr I. CR1 is potentially associated with rate of decline in sporadic Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* 2014.
 113. Carey RM, Balcz BA, Lopez-Coviella I, Slack BE. Inhibition of dynamin-dependent endocytosis increases shedding of the amyloid precursor protein ectodomain and reduces generation of amyloid beta protein. *BMC Cell Biol* 2005;6:30.
 114. Tebar F, Bohlander SK, Sorkin A. Clathrin assembly lymphoid myeloid leukemia (CALM) protein: localization in endocytic-coated pits, interactions with clathrin, and the impact of overexpression on clathrin-mediated traffic. *Mol Biol Cell* 1999;10:2687–702.
 115. Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2014;9:535–51.
 116. Harel A, Wu F, Mattson MP, Morris CM, Yao PJ. Evidence for CALM in directing VAMP2 trafficking. *Traffic* 2008;9:417–29.
 117. Holler CJ, Davis PR, Beckett TL, Platt TL, Webb RL, Head E, et al. Bridging Integrator 1 (BIN1)

- Protein Expression Increases in the Alzheimer's Disease Brain and Correlates with Neurofibrillary Tangle Pathology. *J Alzheimers Dis* 2014.
118. Rosenthal SL, Kamboh MI. Late-Onset Alzheimer's Disease Genes and the Potentially Implicated Pathways. *Curr Genet Med Rep* 2014;2:85–101.
 119. Tan L, Yu J-T, Zhang W, Wu Z-C, Zhang Q, Liu Q-Y, et al. Association of GWAS-linked loci with late-onset Alzheimer's disease in a northern Han Chinese population. *Alzheimers Dement* 2013;9:546–53.
 120. Wechsler-Reya R, Sakamuro D, Zhang J, Duhadaway J, Prendergast GC. Structural analysis of the human BIN1 gene. Evidence for tissue-specific transcriptional regulation and alternate RNA splicing. *J Biol Chem* 1997;272:31453–8.
 121. Wigge P, Köhler K, Vallis Y, Doyle CA, Owen D, Hunt SP, et al. Amphiphysin heterodimers: potential role in clathrin-mediated endocytosis. *Mol Biol Cell* 1997;8:2003–15.
 122. Lynch DK, Winata SC, Lyons RJ, Hughes WE, Lehrbach GM, Wasinger V, et al. A Cortactin-CD2-associated protein (CD2AP) complex provides a novel link between epidermal growth factor receptor endocytosis and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 2003;278:21805–13.
 123. Dustin ML, Olszowy MW, Holdorf AD, Li J, Bromley S, Desai N, et al. A novel adaptor protein orchestrates receptor patterning and cytoskeletal polarity in T-cell contacts. *Cell* 1998;94:667–77.
 124. Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang L-S, Vardarajan BN, Buross J, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011;43:436–41.
 125. Hirai H, Maru Y, Hagiwara K, Nishida J, Takaku F. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene. *Science* 1987;238:1717–20.
 126. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007;39:168–77.
 127. Reitz C, Tokuhiro S, Clark LN, Conrad C, Vonsattel J-P, Hazrati L-N, et al. SORCS1 alters amyloid precursor protein processing and variants may increase Alzheimer's disease risk. *Ann Neurol* 2011;69:47–64.
 128. Liang Y, Buckley TR, Tu L, Langdon SD, Tedder TF. Structural organization of the human MS4A gene cluster on Chromosome 11q12. *Immunogenetics* 2001;53:357–68.
 129. Peiper SC, Ashmun RA, Look AT. Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a human gene encoding the CD33 myeloid differentiation antigen. *Blood* 1988;72:314–21.
 130. Paloneva J, Manninen T, Christman G, Hovanes K, Mandelin J, Adolfsson R, et al. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. *Am J Hum Genet* 2002;71:656–62.
 131. Colonna M. TREMs in the immune system and beyond. *Nat Rev Immunol* 2003;3:445–53.
 132. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:117–27.
 133. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson P V, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:107–16.
 134. Ruiz A, Dols-Icardo O, Bullido MJ, Pastor P, Rodríguez-Rodríguez E, López de Munain A, et al. Assessing the role of the TREM2 p.R47H variant as a risk factor for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging* 2013.
 135. Pottier C, Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Richard A-C, Rollin-Sillaire A, et al. TREM2 R47H variant as a risk factor for early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;35:45–9.
 136. Guerreiro RJ, Lohmann E, Brás JM, Gibbs JR, Rohrer JD, Gurunlian N, et al. Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement. *JAMA Neurol* 2013;70:78–84.
 137. Montalbetti L, Ratti MT, Greco B, Aprile C, Moglia A, Soragna D. Neuropsychological tests and functional nuclear neuroimaging provide evidence of subclinical impairment in Nasu-Hakola disease heterozygotes. *Funct Neurol* 2005;20:71–5.
 138. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson P V, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012;488:96–9.
 139. Hsieh CL, Koike M, Spusta SC, Niemi EC, Yenari M, Nakamura MC, et al. A role for TREM2 ligands in the phagocytosis of apoptotic neuronal cells by microglia. *J Neurochem* 2009;109:1144–56.
 140. Takahashi K, Rochford CDP, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med* 2005;201:647–57.

141. Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol* 2006;7:1266–73.
142. Neumann H, Takahashi K. Essential role of the microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) for central nervous tissue immune homeostasis. *J Neuroimmunol* 2007;184:92–9.
143. Cruchaga C, Kauwe JSK, Harari O, Jin SC, Cai Y, Karch CM, et al. GWAS of cerebrospinal fluid tau levels identifies risk variants for Alzheimer's disease. *Neuron* 2013;78:256–68.
144. Rohn TT. The triggering receptor expressed on myeloid cells 2: "TREM-ming" the inflammatory component associated with Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:860959.
145. Smith JD, Meehan MH, Crean J, McCann A. Alpha T-catenin (CTNNA3): a gene in the hand is worth two in the nest. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:2493–8.
146. Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, et al. Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet* 2007;16:2854–69.
147. Pan X-L, Ren R-J, Wang G, Tang H-D, Chen S-D. The Gab2 in signal transduction and its potential role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2010;26:241–6.
148. Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, Hardy J, Dunckley T, Zismann VL, et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron* 2007;54:713–20.
149. Liang WS, Chen K, Lee W, Sidhar K, Corneveaux JJ, Allen AN, et al. Association between GAB2 haplotype and higher glucose metabolism in Alzheimer's disease-affected brain regions in cognitively normal APOEε4 carriers. *Neuroimage* 2011;54:1896–902.
150. Jin C, Wu C-Z, Liu X, Zhang F, Tian L, Yuan J, et al. GAB2 polymorphism rs2373115 confers susceptibility to sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2013;556:216–20.
151. Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, De Pooter T, De Deyn PP, Sleegers K, et al. DNMBP is genetically associated with Alzheimer dementia in the Belgian population. *Neurobiol Aging* 2009;30:2000–9.
152. Russell MB. Genetics of dementia. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010;58–61.
153. Aisen PS, Vellas B, Hampel H. Moving towards early clinical trials for amyloid-targeted therapy in Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:324.
154. Traynor BJ, Singleton AB. Nature versus nurture: death of a dogma, and the road ahead. *Neuron* 2010;68:196–200.
155. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:168–74.
156. Marguerat S, Wilhelm BT, Bähler J. Next-generation sequencing: applications beyond genomes. *Biochem Soc Trans* 2008;36:1091–6.
157. Lill CM, Bertram L. Towards unveiling the genetics of neurodegenerative diseases. *Semin Neurol* 2011;31:531–41.
158. Tanzi RE. Alzheimer's Disease: From Genes to Therapies in the Whole Genome Era. 13th Int. Geneva/springf. Symp. Adv. Alzheimer's Ther., 2014.
159. Alves L, Correia ASA, Miguel R, Alegria P, Bugalho P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Front Neurol* 2012;3:63.