

Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio

Genetic influence on late onset Alzheimer's disease

ALESSANDRA CHIELE BARROS¹, JULIANA FAGGION LUCATELLI¹, SHARBEL WEIDNER MALUF², FABIANA MICHELSEN DE ANDRADE¹

¹ Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, RS.

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

Recebido: 16/4/2008 – Aceito: 22/7/2008

RESUMO

Contexto: A doença de Alzheimer de início tardio (DAIT) representa a maior parte dos casos de doença de Alzheimer (DA). **Objetivo:** Revisar resultados relevantes para genes candidatos e de suscetibilidade para a DAIT. **Métodos:** Revisão bibliográfica, a partir de 1990, empregando os bancos de dados PubMed e SciELO. **Resultados:** Polimorfismos genéticos são mais relevantes para a DAIT que mutações, sendo que o alelo *E*4* do gene APOE é o maior fator de risco conhecido até o momento. No entanto, outros genes vêm sendo investigados e existem dados disponíveis sobre a relação com DAIT para os genes da apolipoproteína CI, alfa-1-antiquimiotripsina, receptor sigma tipo 1, enzima conversora de angiotensina, alfa 2-macroglobulina, proteína relacionada ao receptor de LDL, interleucina 1 alfa e beta, paraoxonase, transportador de serotonina e receptores de serotonina. **Conclusões:** A DAIT tem etiologia multifatorial e um grande número de marcadores genéticos influencia em seu desenvolvimento. Essas variantes precisam ser investigadas na população brasileira, cuja formação étnica é distinta daquela de populações norte-americanas e europeias. Somente assim será possível a determinação do perfil genético de risco, que facilitará a detecção de indivíduos com maior probabilidade de desenvolver a doença.

Barros AC, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(1):16-24

Palavras-chave: Doença de Alzheimer de início tardio, polimorfismos, estudos de associação.

ABSTRACT

Background: Late Onset Alzheimer's disease (LOAD) represents the majority of cases of Alzheimer's disease. **Objectives:** To review relevant results to candidate and susceptibility genes related to LOAD. **Methods:** Bibliographic review, starting from 1990, utilizing PubMed and SciELO data banks. **Results:** Genetic polymorphisms are more relevant for LOAD than mutations, and *E*4* allele of APOE gene is the major risk factor known until now. Nevertheless, other genes are being investigated and data are available about the relation with LOAD to the genes coding for apolipoprotein CI, antichymotrypsin, sigma receptor type 1, angiotensin converting enzyme, alfa 2-macroglobulin, LDL receptor related protein, interleucin 1 alfa and beta, paraoxonase, serotonin transporter and serotonin receptors. **Conclusions:** LOAD presents multifactorial etiology, and a broad number of genetic markers interferes with its development. They should be further pursued in the Brazilian population, in which ethnic background is distinct from North-american and European populations. Only with this data, a determination of the genetic risk profile will be feasible, and will improve the detection of the individuals at greater probability of developing the disease.

Barros AC, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(1):16-24

Key-words: Late onset Alzheimer's disease, polymorphisms, association studies.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível, de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos¹. É caracterizada por um progressivo declínio da memória, do raciocínio, da compreensão, da capacidade de realizar cálculos, da linguagem, da capacidade de aprendizagem e de julgamento que acabam por impedir o afetado de realizar sem auxílio as suas atividades diárias^{2,3}.

Uma importante divisão clínica que impulsionou as descobertas na área de genética molecular da DA foi a classificação de acordo com a idade de aparecimento dos sintomas, que se baseou no fato de a doença apresentar uma grande correlação entre os membros afetados de uma mesma família⁴. Foram divididas então em DA de início precoce (com manifestação antes dos 60 anos e rápido curso clínico) e DA de início tardio (na qual os sintomas clínicos podem ser observados após os 60 anos e com duração que pode superar os dez anos)⁵. Em geral, a DA de início tardio (DAIT) ocorre de forma esporádica, enquanto a DA de início precoce (DAIP) mostra recorrência familiar. Ainda assim, tanto a DAIT quanto a DAIP são uma mesma e indistinguível unidade clínica e neurológica¹.

Na década de 1960, com o advento da microscopia eletrônica, foi possível descrever as duas principais lesões cerebrais encontradas nos pacientes com DA: as placas neuríticas (ou senis), que contêm depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide (A β), originados da clivagem anormal do precursor beta-amiloide (APP); e os emaranhados neurofibrilares localizados normalmente no citoplasma perinuclear e composto de proteínas "tau" anormalmente fosforiladas⁶.

Em 1984, o grupo de trabalho do National Institute of Communicative Disease and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA⁷) publicou os critérios para o diagnóstico clínico da DA, baseados na história clínica, no exame físico e neurológico e na investigação por imagem. Entre esses exames, cada paciente responde a um teste chamado de Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)⁸, que fornece uma pontuação que deve ser superior a 24 pontos, para pacientes sem declínio cognitivo; abaixo desse valor se sugere a realização de testes de imagem, em razão de a demência estar diagnosticada. Quando os testes de imagem detectarem hematoma subdural, tumor cerebral, hidrocefalia e demência associada à doença vascular, será feita a exclusão do diagnóstico de DA. Segundo esses critérios, outras características dos pacientes que provocam a exclusão do diagnóstico de DA são distúrbios maníaco-depressivos, doença de Parkinson, demência por múltiplos infartos e intoxicação por drogas e tumores cerebrais.

Em razão das características da DA, de sua grande influência genética e do grande número de estudos que

têm sido feitos sobre os genes relacionados à fisiopatologia da doença, é imprescindível fazer uma revisão dos conceitos e dos últimos estudos para auxiliar a situar os pesquisadores sobre a evolução das descobertas relacionadas à genética da DA. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica, por meio da revisão da literatura a partir do banco de dados PubMed e SciELO, usando artigos de estudos de associação disponíveis desde 1990 para resumir conceitos e trabalhos realizados sobre os genes candidatos e de suscetibilidade para a DA de início tardio, visando facilitar trabalhos futuros.

Método

A compilação dos dados foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, a partir dos bancos de dados PubMed e SciELO, utilizando artigos disponíveis desde 1990.

Polimorfismos e doença de Alzheimer de início tardio

O termo "**polimorfismo**" descreve uma variação na sequência alélica, na qual mais do que uma variante (alelo) em um locus ocorra em uma população humana com uma frequência maior do que 1%. No nível molecular, essas variações são comumente trocas de somente um nucleotídeo, também denominados polimorfismos de nucleotídeos simples, ou SNPs, mas também podem ser inserções ou deleções de partes do DNA. Justamente por terem, em geral, um menor efeito sobre a proteína, são variações que levam a patologias mais leves ou que dependem de outros polimorfismos para desenvolver a patogenia. Dessa forma, os polimorfismos estão mais relacionados com o início tardio do desenvolvimento da doença, mas dependendo do polimorfismo também pode haver sua relação com o início precoce. Portanto, a seguir estão demonstrados os dados com relação à DA de início tardio e polimorfismos nos seguintes genes: apolipoproteína E; apolipoproteína CI; α 1-antiquimiotripsina; receptor sigma tipo 1; enzima conversora de angiotensina; α -2-macroglobulina; proteína relacionada ao receptor de LDL; interleucina 1; paraoxonase; transportador de serotonina; receptores de serotonina.

Gene da apolipoproteína E (APOE)

A apolipoproteína E (apo E) é uma proteína plasmática constituinte de algumas lipoproteínas que tem como função manter a estrutura e regular o metabolismo destas, além de participar no transporte, na absorção e na redistribuição do colesterol entre os tecidos e órgãos. A apo E apresenta uma importante função no reparo de danos excessivos aos neurônios, por meio da redistribuição dos lipídios aos axônios e regenerando as células de Schwann, restabelecendo novamente as conexões sináptico-dendríticas¹⁰.

O gene codificante dessa proteína situa-se no cromossomo 19 e apresenta três alelos principais, relacionados com a síntese de três proteínas diferentes, denominadas isoformas E2, E3 e E4^{11,12}. Aparentemente, a isoforma *E*4* é ineficaz na mediação do processo de reparo celular (revisado por Mahley e Rall¹⁰). O alelo *E*4* é o maior fator de risco genético conhecido para o desenvolvimento da DAIT, conforme discutido a seguir. Várias investigações já encontraram a associação entre a presença do alelo *E*4* e a suscetibilidade à DA, conforme revisado por Laws *et al.*¹³ e Bertram *et al.*¹⁴, inclusive em população brasileira¹⁵.

Estudos *in vitro* mostraram algumas diferenças entre as várias isoformas da apo E. No primeiro deles, Rubinsztein¹⁶ demonstrou que a apoE3 tem afinidade com a proteína tau e que a ligação entre elas previne a sua fosforilação e, conseqüentemente, a formação de enovelados neurofibrilares, compostos por proteína tau fosforilada. Por outro lado, Strittmater e Roses¹⁷ demonstraram que a isoforma apoE4 não tem afinidade por essa proteína, o que não impediria a formação dos enovelados neurofibrilares. Além disso, a apoE4 se liga mais facilmente ao precursor β amiloide, reduzindo sua solubilidade e propiciando a formação das placas senis¹⁶.

A etnicidade tem papel importante na modulação do risco da DA, por isso, a importância de realizar estudos nas diferentes populações. Farrer *et al.*⁴ e Bertram *et al.*¹⁴ realizaram metanálises com diferentes etnias. Os primeiros autores obtiveram ORs para o genótipo *E*4/E*4* de 14,9 e 33,1 nas populações caucasianas e japonesas, respectivamente. Bertram *et al.*¹⁴ obtiveram ORs para o genótipo *E*3/E*4* versus *E*3/E*3* de 2,8 e 3,9 (populações caucasianas e asiáticas, respectivamente). Nas mesmas populações, a presença do genótipo *E*4/E*4* leva a riscos de desenvolvimento de DA de 11,8 e 21,8 maiores, quando comparados com o genótipo *E*3/E*3* (populações caucasianas e asiáticas, respectivamente). Esses dados demonstram a aditividade de risco para cada alelo *E*4*, além de demonstrarem a modulação do risco de acordo com o grupo étnico.

O risco de desenvolvimento de Alzheimer não está relacionado unicamente à presença do alelo *E*4*, mas também com os níveis elevados de APOE no plasma, o que é independente do genótipo da APOE (revisado por Laws *et al.*¹³). Embora a presença do alelo *E*4* seja reconhecidamente um fator de risco para a doença, como ocorre com qualquer doença complexa, outros genes participam da suscetibilidade individual para a patologia, o que é demonstrado pelo fato de somente 50% dos casos de DA serem portadores do alelo *E*4*¹⁸. Investigações recentes demonstram a existência de múltiplos genes envolvidos com DA em vários cromossomos, com evidências mais fortes nos cromossomos 6, 9, 10 e 12 (revisado por Kamboh¹⁹).

Dessa maneira, embora o maior gene de suscetibilidade para DAIT seja o gene *APOE*, outros genes can-

didatos para essa classe de DA vêm sendo amplamente investigados nos últimos anos. Uma vez que a DAIT apresenta etiologia claramente multifatorial, os dados disponíveis sobre a influência de outros genes, mesmo que algumas vezes controversos, não podem ter seu papel sobre a patologia negligenciado. Assim, esses dados serão resumidos e discutidos a seguir.

Gene da apolipoproteína C1 (*APOC1*)

A apolipoproteína C1 (*APOC1*) tem a capacidade de remover a APOE de emulsões ricas em triglicerídeos e lipoproteínas, além de interferir na depuração hepática da APOE²⁰. Sugere-se que a interação entre a *APOC1* e a APOE no metabolismo das lipoproteínas também ocorra no nível cerebral²¹, e um dado que demonstra a sua importância neurológica é o fato de a *APOC1* encontrar-se em níveis elevados na região do hipocampo em portadores de Alzheimer²².

O gene *APOC1* apresenta quatro polimorfismos em éxons e nove na região promotora e, entre esses, o polimorfismo de inserção/deleção (*ins/del*) de 4 pb (CGTT) já foi associado com DA em alguns estudos^{21,23,24}, sendo que o alelo de risco é o alelo de inserção (também denominado *I, ins, A, A₂, H2* ou *HpaI+*)^{21,24-27}.

Retz *et al.*²⁶ detectaram uma diferença de frequência do alelo *ins* entre pacientes e controles (61,9% versus 42,6%, respectivamente) e Poduslo *et al.*²³ constataram que a probabilidade de desenvolver a doença aumenta em quatro a cinco vezes em homocigotos para este alelo, enquanto os heterocigotos têm um risco duas vezes maior, quando comparados a homocigotos para o alelo *del*. Uma vez que os genes *APOC1* e *APOE* estão localizados em regiões bastante próximas, a investigação da ligação entre eles e a influência sobre a DA foi realizada em diferentes populações^{21,23,24,27,28}, para tentar determinar se existe uma influência real do gene *APOC1* ou se a esta é devida à proximidade com o gene *APOE*. Nos estudos de Ki *et al.*²¹ e Shi *et al.*²⁴, a associação entre o alelo *ins* da *APOC1* e DA permaneceu significativa mesmo após o ajuste do efeito da *APOE*4* sobre a amostra. Tais resultados mostram que o gene *APOC1* pode ser um gene adicional para a suscetibilidade à DA, o que foi confirmado em um estudo em italianos²⁸, no qual se encontrou uma alta frequência do alelo *ins* da *APOC1* nos pacientes, não somente quando ligado ao *E*4*, mas também quando ligado ao *E*3*, sugerindo que esse alelo poderia representar um risco para a evolução da DA. Somente em hispânicos (população da América Central, miscigenada com nativos americanos) a influência da *APOC1* é mais fraca, parecendo ser modificada pela presença do alelo *APOE*4*²⁷.

Gene da α 1-antiquimiotripsina (*SERPINA3*)

Os processos inflamatórios contribuem na patogenia da DA, já que muitas proteínas envolvidas em reações

inflamatórias estão associadas a lesões no cérebro de um paciente com Alzheimer²⁹. A α 1-antiquimiotripsina (AACT) está presente nas placas senis fazendo uma ligação de alta afinidade com a β -amiloide (revisado por Rocchi *et al.*³⁰).

O gene *SERPINA3*, codificante da AACT, apresenta cinco mutações, além de 15 polimorfismos em éxons e 14 polimorfismos na região promotora. Destes, dois SNPs já foram associados com o risco de desenvolvimento da DA: a variante a-17t, cujo alelo -17a parece estar associado com a DA, modulando a suscetibilidade à patologia³¹, e o SNP a-15t, principalmente quando o alelo -15a está combinado com o alelo *E*4* da *APOE*³².

O efeito do polimorfismo a-17t parece agir de forma independente do polimorfismo da *APOE*, embora ambos se somem na determinação da suscetibilidade à DA, por meio da interação que ocorre entre os dois *locus*^{31,33}. Tal polimorfismo encontra-se ligado a outras mutações próximas e algumas delas podem modular o efeito do SNP a-17t sobre a DA^{31,34}. Wang *et al.*³⁴ detectaram nesse gene vários SNPs relacionados tanto com proteção quanto com aumento de risco para DA.

Gene do receptor sigma tipo 1 (*OPRS1*)

O receptor sigma-1 é uma proteína intraneuronal que modula extra e intracelularmente o papel do íon Ca^{2+} , conduzindo a um amplo espectro de atividades neuromodulatórias³⁵. O receptor sigma-1 (*SIGMAR1*) é implicado nas numerosas funções relacionadas com a doença de Alzheimer³⁶, uma vez que realiza importantes papéis no aprendizado e na memória³⁷.

O gene desse receptor (*OPRS1*) apresenta 12 polimorfismos em éxons e cinco em íntrons. As variantes g-241t/c-240t e Q2P (ou a61c) encontram-se em desequilíbrio de ligação e, ao serem estudadas de acordo com a estratificação da amostra pelo alelo *E*4*, observou-se um efeito protetor do haplótipo -241t/-240t/61c para a DA, uma vez que sua presença reduziu o risco do desenvolvimento de DA em três a quatro vezes nos portadores do alelo *APOE*4*³⁷. Porém, Maruszak *et al.*³⁶ não detectaram esse efeito quando a relação entre os genes foi investigada em poloneses, demonstrando mais uma vez a importância da etnia sobre a influência de um ou poucos genes na DA.

Gene da enzima conversora de angiotensina (ECA)

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é um componente do sistema renina-angiotensina. A renina, uma enzima produzida no rim, age sobre o angiotensinogênio, uma alfa-2-globulina produzida pelo fígado, formando a angiotensina I. A enzima conversora contida no pulmão age sobre a angiotensina I no plasma, convertendo-a em angiotensina II, uma proteína com função pressora direta, responsável pela contração do músculo liso das

arteríolas, tendo ainda outras ações indiretas mediadas pelo córtex adrenal³⁸.

Um polimorfismo no íntron 16 do gene da ECA consiste em uma inserção/deleção (*ins/del*) de uma sequência de 287 pares de base, que está associado com as concentrações de ECA no sangue. Os indivíduos que apresentam o genótipo homocigoto para o alelo *del* têm maior atividade da ECA no plasma e uma maior prevalência de hipertensão, de isquemia cardíaca e de infarto lacunar. No cérebro, a ECA tem a função central de modular o *turnover* da dopamina, sugerindo um possível envolvimento na doença de Parkinson por meio da diminuição da síntese de dopamina pelos neurônios³⁹. Além disso, em estudos brasileiros^{40,41} foi observado que a angiotensina II age bloqueando a consolidação da memória em modelos animais por meio de um mecanismo de ativação dos receptores tipo II da angiotensina II. De acordo com o papel desempenhado pelo sistema renina-angiotensina no cérebro, o gene da ECA tornou-se um gene candidato a ser estudado para avaliar o seu papel como fator de risco para a DA. Alguns estudos como esse já foram realizados em outras populações, entretanto, o papel dessa variante continua controverso, pois alguns autores, como Kölsch *et al.*⁴², relatam que esse polimorfismo está envolvido na suscetibilidade à DA em uma população germânica e outros, como Monastero *et al.*⁴³, investigando a população italiana, não detectaram associação.

Gene da alfa-2-macroglobulina (A2M)

A alfa-2-macroglobulina (A2M) é, assim como a alfa-1-antitripsina, a alfa-2-antiplasmina e a antitrombina III, uma inibidora de proteases⁴⁴. A proteína A2M parece ter algum papel na DA, já que apresenta a habilidade de mediar o *clearance* e a degradação da A-beta, o maior componente dos depósitos beta-amiloides, uma das mais importantes características patológicas da DA⁴⁵. Assim sendo, Blacker *et al.*⁴⁵ analisaram o polimorfismo de inserção/deleção (*ins/del*) no éxon 18 do gene da A2M em uma amostra da população norte-americana e constataram que a presença do alelo *del* confere um aumento no risco de desenvolver DA. Esses valores também podem ser comparados aos obtidos para o alelo *APOE*4* na mesma amostra, mas, ao contrário da *APOE*4*, a variante *del* do gene *A2M* não afetou a idade de desenvolvimento da DA. Apesar disso, Dow *et al.*⁴⁶, Rudrasingham *et al.*⁴⁷ e Rogueva *et al.*⁴⁸ não conseguiram replicar a associação entre *A2M* e DA em populações da Inglaterra e dos Estados Unidos.

Em um novo sequenciamento do *locus* *A2M*, Saunders *et al.*⁴⁹ identificaram sete novos polimorfismos e avaliaram sua influência com DA. Usando todas as amostras do NIMH (1.439 indivíduos de 437 famílias norte-americanas), eles encontraram uma associação significativa entre a inserção/deleção no éxon 18, os polimorfismos novos V1000I e a substituição de t/a no éxon 21 e a doença de Alzheimer. O SNP V1000I tam-

bém foi associado com DA em italianos⁵⁰, mas, quando uma população chinesa foi investigada, Bian *et al.*⁵¹ não detectaram influência de 6 SNPs desse gene.

Gene da proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP)

Kounnas *et al.*⁵² demonstraram que a LRP (proteína relacionada ao receptor de LDL) medeia a endocitose e a degradação da proteína precursora amiloide (APP), sugerindo que uma única rota metabólica conecta essas duas moléculas implicadas na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Narita *et al.*⁵³ demonstraram que a A2M medeia a *clearance* e a degradação da APP que dá origem à proteína beta-amiloide, via LRP. Por meio da análise de tecido cerebral humano *postmortem*, Kang *et al.*⁵⁴ demonstraram que a expressão da LRP é inversamente proporcional à idade e que a expressão da LRP no cérebro de pacientes com DA era significativamente mais baixa que nos controles. No grupo com DA, níveis mais altos de LRP puderam ser correlacionados com um acometimento mais tardio de DA e de óbito. Assim, esses autores concluíram que a expressão reduzida de LRP é um fator de risco que contribui para o desenvolvimento de DA, possivelmente impedindo o *clearance* de beta-amiloide solúvel. Outro motivo para o gene LRP ser um candidato atrativo para ser estudado em relação à DA é o fato de que a LRP funciona como um receptor para a captação de apolipoproteína E, contida em partículas lipoproteicas⁵⁵.

Um polimorfismo de repetição de quatro pares de bases de DNA está presente na região 5' desse gene, ocasionando a presença de quatro alelos comuns, denominados alelos 83, 87, 91 e 95. Essa variação foi investigada por Lendon *et al.*⁵⁵, que encontraram uma associação moderada entre DA e o alelo 87 em uma população caucasiana norte-americana.

Outra variante nesse gene já investigada para DA é o SNP c766t no éxon 3. Alguns autores detectaram uma frequência aumentada do alelo 766c em pacientes norte-americanos^{54,56} e chineses⁵⁷. Por outro lado, esses dados não foram confirmados por Mcilroy *et al.*⁵⁸, que não encontraram diferença de frequências alélicas entre pacientes e controles irlandeses. Em outro estudo, Kang *et al.*⁵⁴ observaram que a LRP, a A2M e a APOE eram geneticamente associadas com a DA em norte-americanos.

Além disso, em uma investigação genômica de 54 pacientes norte-americanos com DAIT, Pericak-Vance *et al.*⁵⁹ encontraram quatro regiões potencialmente importantes para a DA; uma dessas regiões, no cromossomo 12, estava localizada a 10 cM do gene LRP. Por outro lado, Scott *et al.*⁶⁰ examinaram famílias dos Estados Unidos e não encontraram evidências de ligação ou associação entre o gene LRP e DA.

Genes da interleucina I (IL1A e IL1B)

Existem duas formas estruturais diferentes de interleucina 1 (IL1), denominadas IL1A (alfa), que é a forma

ácida com pH 5,0 e IL1B (beta), a forma neutra com pH 7,0. Ambas são proteínas com 17kD, mas são codificadas por genes diferentes. As proteínas IL1A e IL1B, que são sintetizadas por uma variedade de células, são mediadores potentes de inflamação e imunidade. Ambas as formas são liberadas como consequência de dano celular, por qualquer forma de injúria, e estão relacionadas à apoptose⁶¹. Em 2000, Rogers⁶² relatou que a inflamação pode ser um fator contribuinte ao desenvolvimento de DA e que mediadores potencialmente neurotóxicos, como a IL-1, são expressas em níveis anormalmente altos pelas células gliais na DA, podendo levar a um dano neuronal.

Alguns estudos já foram realizados para tentar relacionar polimorfismos da IL-1 com a DA, entretanto, a influência desse gene ainda não foi completamente definida em relação à patologia. Du *et al.*⁶³, Grimaldi *et al.*⁶⁴ e Nicoll *et al.*⁶⁵ observaram que os polimorfismos da IL1A aumentavam o risco para DA em norte-americanos, italianos e escoceses, especialmente o polimorfismo (c-889t) da região promotora. Murphy *et al.*⁶⁶ observaram em uma amostra dos EUA que os indivíduos homocigotos para o alelo -889c tiveram um declínio significativamente mais rápido nos resultados do MMSE do que os demais indivíduos, uma influência que foi independente da presença do alelo *APOE**4. Esses resultados contribuíram com a hipótese de McGeer e McGeer⁶⁷, que sugeriram que a suscetibilidade à DA está fortemente associada a polimorfismos em genes relacionados a agentes inflamatórios, como IL1A, IL1B, IL-6, TNF, A2M e AACT.

Por outro lado, em pacientes alemães com DA, Kolsch *et al.*⁶⁸ observaram que homocigotos para o alelo -889t do promotor do gene IL1A tinham uma antecipação de dez anos no desenvolvimento da DA quando comparados a portadores dos genótipos ct ou cc. Entretanto, nesse estudo foi observado que o alelo -889t, por si só, não aumentava o risco de desenvolvimento da DA, isto é, não poderia ser considerado um fator de risco individual, porém, era um alelo modificador dessa doença (alterando seu modo de evolução). Ainda assim, outros autores⁶⁹⁻⁷¹ não observaram associação entre os polimorfismos c-889t do gene IL1A e c-511t da região promotora do gene IL1B e a DA em populações da Coreia, Reino Unido e Finlândia.

Gene da paraoxonase (PON)

A paraoxonase é um componente do sistema transportador de lipídios. Está fisicamente associado à apoA-1 e ao HDL *in vivo*⁷² e previne o acúmulo de lipídios aterogênicos oxidados no LDL *in vivo*⁷³. Os polimorfismos regulatórios do loco *PON*, assim como diferentes níveis de deficiência de atividade da enzima no soro, estão associados com uma variedade de desordens vasculares, resultado de aterosclerose nos vasos sanguíneos. A família de genes da paraoxonase é composta por, no

mínimo, três membros, PON1, PON2 e PON3. A PON1 e a PON3 são expressas primariamente no fígado, já a PON2 é amplamente expressa no cérebro, no coração, nos rins, no fígado e no trato gastrointestinal⁷⁴. Vários estudos recentes observaram a associação de polimorfismos da PON com a DA e com demência vascular, entretanto, a interpretação dos resultados ainda não está clara, já que existem vários relatos contraditórios.

Investigações realizadas em diferentes etnias⁷⁴⁻⁷⁷ estudaram 29 polimorfismos dessa família de genes e dividiram a amostra entre caucasianos e afro-americanos. Nos afro-americanos, foram observados oito polimorfismos nos três genes, que estão relacionados com a DA; já em caucasianos, somente dois SNPs foram associados com a DA, ambos localizados no gene *PON1* e diferentes daqueles associados com a doença em afro-americanos. Além destes, alguns outros polimorfismos foram observados e relacionados com a DA em ambas as etnias e em diferentes populações estudadas, entre estes as trocas de aminoácidos C311S no gene *PON2* e R192Q no gene *PON1*.

Entretanto, nos trabalhos de Cellini *et al.*⁷⁸, que estudaram o polimorfismo c-161t do promotor do *PON1* na população italiana, e de Sodeyama *et al.*⁷⁹, que estudaram o polimorfismo R192Q do mesmo gene em japoneses, não foi observada associação com a DA, discordando dos trabalhos anteriormente citados.

Gene do transportador da serotonina (5HTT)

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor importante para o sistema nervoso central e periférico e está implicado no controle do humor, do sono, do apetite e de uma variedade de características pessoais e comportamentos. O sistema neurotransmissor serotoninérgico vem sendo implicado como fator de risco para a DA, já que o receptor da 5-HT é o mais expresso nas áreas do cérebro envolvidas no desempenho cognitivo⁸⁰. O transportador de 5-HT (5-HTT) age regulando a magnitude e a duração da neurotransmissão serotoninérgica e as ações periféricas da 5-HT. O 5-HTT pode, dessa forma, estar envolvido com a patogênese de vários transtornos psiquiátricos e neurológicos, como a DA.

O gene desse transportador apresenta 14 éxons, nos quais já foram relatados polimorfismos⁸¹. A variante “longa” e “curta” (polimorfismo de inserção/deleção de 44 pb) do gene da 5-HTT, presente na região promotora, provoca diferenças na eficiência da transcrição do gene e resulta em redução da expressão da 5-HTT de modo geral. Por tudo isso, seu papel potencial na DA é o objeto de alguns estudos, uma vez que ainda não foi bem esclarecido.

Foi observado por Li *et al.*⁸² e confirmado por Oliveira *et al.*⁸³ e Hu *et al.*⁸⁴ que o alelo “curto” (deleção, ou *del*) foi encontrado com frequência diminuída em pacientes brasileiros e alemães com DA e que essa influência foi independente do genótipo da *APOE*.

Entretanto, Kunugi *et al.*⁸⁵, ao estudarem a população japonesa, não encontraram associação da inserção/deleção desse gene com a DA. Além deste, estudos na população coreana⁸⁶ e tailandesa⁸⁷ também não encontraram associação entre esse polimorfismo e a DA.

Genes dos receptores da serotonina

Na mesma linha sobre a importância da via serotoninérgica para a DA, estão os genes dos receptores de 5-HT. Dois polimorfismos de receptores da 5-HT são os mais estudados: o SNP t102c no gene 5HT-2A e a variante c267t no receptor 5-HT-6.

O polimorfismo no gene 5HT-2A já foi estudado em diferentes populações para verificar a sua associação com a DA, já que se sabe que a serotonina aumenta a secreção de APP por meio da ativação de receptores 5HT-2A⁸⁸, entretanto, os resultados são controversos. Craig *et al.*⁸⁹ não encontraram associação entre esse polimorfismo e a DA em uma população do norte da Irlanda e Thome *et al.*⁹⁰ não observaram associação ao estudarem a população alemã. Entretanto, Holmes *et al.*⁹¹ encontraram associação entre esse polimorfismo e a DA e também entre o polimorfismo C23S do receptor 5HT-2C e a DA em uma população do Reino Unido.

O polimorfismo c267t no gene receptor 5HT-6 também foi bastante investigado, entretanto, os resultados são controversos quanto à sua associação com a DA. Associações com DA foram observadas em chineses⁹² e taiwaneses⁹³, sendo que essa influência foi independente do genótipo da *APOE*. Apesar disso, Thome *et al.*⁹⁰ não observaram a influência desse polimorfismo ao analisarem uma população de alemães.

Discussão e conclusão

Esta revisão demonstra um panorama geral da influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio, uma patologia de etiologia multifatorial. A complexidade dessa doença é em parte demonstrada pelo grande número de genes identificados como tendo alguma influência no desenvolvimento da DA. Embora vários genes já tenham sido identificados em diferentes investigações, a utilidade desse tipo de conhecimento para a saúde pública só poderá ser vislumbrada no momento em que essas investigações forem ampliadas de diferentes maneiras.

Em primeiro lugar, uma população para a qual se deseja no futuro aplicar o conhecimento genético na saúde pública deve necessariamente ser investigada para todos os genes candidatos, uma vez que a influência detectada em uma população pode ser diferente em outra de origem étnica distinta, conforme demonstrado em vários pontos nesta revisão. Essa necessidade de investigações em populações de composição genética distinta é especialmente importante em populações brasileiras, que apresentam uma formação étnica única

no mundo e, portanto, de maneira nenhuma comparada com populações norte-americanas ou europeias, que são objeto da maioria dos estudos já publicados.

Outro desafio para os estudos futuros está na elucidação dos fatores ambientais com potencial para alterar o risco de desenvolvimento de DA. A suscetibilidade relacionada a um determinado perfil genético pode ser independente do ambiente, ou sofrer uma influência deste, de maneira que algum fator externo proteja uma pessoa geneticamente suscetível de desenvolver a patologia. Estudos de interação entre gene e ambiente estão começando a ser realizados para outras características multifatoriais, no entanto, para DA não existe até o momento nenhum trabalho publicado na literatura.

Por último, mas não menos importante, é a potencialidade de aplicação desse tipo de conhecimento para a saúde da população na qual ele foi descoberto. Conceitualmente, doenças multifatoriais são causadas pelo somatório de um perfil genético de risco e de fatores ambientais relacionados. Dessa maneira, é imprescindível ter em mente que, para a doença de Alzheimer de início tardio, jamais será possível um diagnóstico genético, uma vez que ela não é causada por um ou alguns genes, mas sim influenciada por um grande número de marcadores genéticos. Dessa maneira, no futuro será possível a determinação do perfil genético de risco, o que auxiliará na detecção do indivíduo com maior probabilidade de desenvolver a doença. Esse conhecimento auxiliará na prevenção primária da doença, uma vez que os fatores ambientais, que ao interagirem com o perfil genético levariam à doença, podem ser modificados. Obviamente, para que possamos chegar a esse ponto em populações brasileiras, um grande número de investigações e de investimentos nesta área ainda são necessários.

Referências

- Smith M de AC. Doença de Alzheimer. Rev Br Psiq. 1999;21(s.2):3-7.
- Organização Mundial da Saúde. Alzheimer's disease. In: Mental health, related diseases. [acessado em 16 mar 2007a]. Disponível em: http://www.afro.who.int/mentalhealth/related_diseases/alzheimer_disease.html
- Organização Mundial da Saúde. Alzheimer's disease. In: Alzheimer's disease: The Brain Killer. [acessado em 16 mar 2007b]. Disponível em: http://www.afro.who.int/en/Section1174/Section1199/Section1567_6740.html
- Farrer LA, Myers RH, Cupples LA, St George-Hyslop PH, Bird TD, Rossor MN et al. Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. Neurology. 1990;40:395-403.
- Cacabelos R. Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). Acta Neurol Scand. 1996;165:72-84.
- Fridman C, Gregório CP, Neto ED, Ojopi EPB. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. Rev Psiq Clín. 2004;31:19-25.
- Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRA Work Group under the auspices of Departments of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology. 1984;34:939-44.
- Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive of patients for the clinician. J Psych Res 1975;12:189-98.
- Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. 3.ed. New York: Garland Science, 2004.
- Mahley RW, Rall S Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genom Hum Genet. 2000;1:507-37.
- Rall S Jr, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E: the complete amino acid sequence. J Biol Chem. 1982;257:4171-8.
- Weisgraber KH, Rall S Jr, 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.
- Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. J Neurochem. 2003;84:1215-36.
- Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi R. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet. 2007;39:17-23.
- de Andrade FM, Larrandaburu M, Callegari-Jacques SM, Gastaldo G, Hutz MH. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. Br J Med Biol Res. 2000;33:529-37.
- Rubinsztein DC. Apolipoprotein E: a review of its roles in lipoprotein metabolism, neuronal growth and repair and as a risk factor for Alzheimer's disease. Psychol Med. 1995;2:223-9.
- Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. Annu Ver Neurosci. 1996;19:53-77.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science. 1993;261:921-3.
- Kamboh MI. Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease. Ann Hum Genet. 2004;68:381-404.
- Windler E, Chao Y, Havel RJ. Regulation of the hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins in the rat. Opposing effects of homologous apolipoprotein E and individual C apolipoproteins. J Biol Chem. 1980;255:8303-7.
- Ki CS, Na DL, Kim DK, Kim HJ, Kim JW. Genetic association of an apolipoprotein C-I (APOC1) gene polymorphism with late-onset Alzheimer's disease. Neurosci Letters. 2002;319:75-8.
- Petit-Turcotte C, Stohl SM, Beffert U, Cohn JS, Aumont N, Tremblay M et al. Apolipoprotein C-I expression in the brain in Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2001;8:953-63.
- Poduslo SE, Neal M, Schwankhaus J. A closely linked gene to apolipoprotein E may serve as an additional risk factor for Alzheimer's disease. Neurosci Letters. 1995;201:81-3.
- Shi J, Zhang S, Ma C, Liu X, Li T, Tang M, et al. Association between apolipoprotein C-I HpaI polymorphism and sporadic Alzheimer's disease in Chinese. Acta Neurol Scand. 2004;109:140-5.
- Xu Y, Berglund L, Ramakrishnan R, Mayeux R, Ngai C, Holleran S, et al. A common Hpa I RFLP of apolipoprotein C-I increases gene transcription and exhibits an ethnically distinct pattern of linkage disequilibrium with the alleles of apolipoprotein E. J Lipid Res. 1999;40:50-8.
- Retz W, Thome J, Durany N, Harsányi A, Retz Junginger P, Komhuber J, et al. Potential genetic markers of sporadic Alzheimer's dementia. Psych Genet. 2001;11:115-22.
- Tycko B, Lee JH, Cciappa A, Saxena A, Li CM, Feng L, et al. APOE and APOC1 Promoter polymorphisms and the risk of Alzheimer disease in African American and Caribbean Hispanic individuals. Arch Neurol. 2004;61:1434-9.
- Scacchi R, Gambina G, Ruggeri M, Martini MC, Ferrari G, Silvestri M, et al. Plasma levels of apolipoprotein E and genetic markers in elderly patients with Alzheimer's disease. Neurosci Letters. 1999;259:33-6.
- Hull M, Strauss S, Berger M, Volk B, Bauer J. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. Eur Arch Psych Clin Neurosci. 1996;246:124-8.
- Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. Brain Res Bulletin. 2003;61:1-24.
- Wang X, Dekosky ST, Ikonovic MD, Kamboh MI. Distribution of plasma alpha-1-antichymotrypsin levels in Alzheimer disease patients and controls and their genetic controls. Neurobiol Aging. 2002b;23:377-82.
- Kamboh MI, Sanghera DK, Ferrell RE, Dekosky ST. APOE*4-associated Alzheimer's disease risk is modified by alpha-1-antichymotrypsin polymorphism. Nature Genet. 1995;10:486-8.

33. Dekosky ST, Aston CE, Kambou MI. Polygenic determinants of Alzheimer's disease: modulation of the risk by alpha-1-antichymotrypsin. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;802:27-34.
34. Wang X, Dekosky ST, Luedeking-Zimmer E, Ganguli M, Kambou IM. Genetic variation in alpha(1)-antichymotrypsin and its association with Alzheimer's disease. *Hum Genet.* 2002a;110:356-65.
35. Maurice T. Neuro(steroid) actions at the neuromodulatory sigma1 (sigma1) receptor: biochemical and physiological evidences, consequences in neuroprotection. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006; 84:581-97.
36. Maruszak A, Safranow K, Gacia M, Gabryelewicz T, Slowik A, Styczynska M et al. Sigma receptor type 1 gene variation in a group of polish patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23:332-8.
37. Uchida N, Ujike H, Tanaka Y, Sakai A, Yamamoto M, Fujisawa Y, et al. A variant of the sigma receptor type-1 gene is a protective factor for Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psych.* 2005;13:1062-6.
38. Mattila KM, Rinne JO, R oytt  M, Laippala P, Pietil  T, Kalimo H, et al. Dipeptidyl carboxypeptidase 1 (DCP1) and butyrylcholinesterase (BCHE) gene interactions with the apolipoprotein E*4 allele as risk factors in Alzheimer's disease and in Parkinson's disease with coexisting Alzheimer pathology. *J Med Genet.* 2000;37:766-70.
39. Alvarez R, Alvarez V, Lahoz CH, Martínez C, Peña J, Sánchez JM, et al. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphism and late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psych.* 1999;67:733-6.
40. Kerr DS, Bevilaqua LR, Bonini JS, Rossato JI, K hler CA, Medina JH, et al. Angiotensin II blocks memory consolidation through an AT2 receptor-dependent mechanism. *Psychopharmacol (Berl).* 2005;179:529-35.
41. Bonini JS, Bevilaqua LR, Zinn CG, Kerr DS, Medina JH, Izquierdo I, et al. Angiotensin II disrupts inhibitory avoidance memory retrieval. *Horm Behav.* 2006;50:308-13.
42. Kölsch H, Jessen F, Freymann N, Kreys M, Hentschel F, Maier W, et al. ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of vascular dementia. *Neurosci Letters.* 2005;377:37-9.
43. Monastero R, Caldarella R, Mannino M, Cefal  AB, Lopez G, Noto D, et al. Lack of association between angiotensin converting enzyme polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Letters.* 2002;335:147-9.
44. Bergqvist D, Nilsson IM. Hereditary alpha-2-macroglobulin deficiency. *Scand J Haemat.* 1979;23:433-6.
45. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RCP, et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genet.* 1998;19:357-60.
46. Dow DJ, Lindsey N, Cairns NJ, Brayne C, Robinson D, Huppert FA, et al. Alpha-2 macroglobulin polymorphism and Alzheimer disease risk in the UK. (Letter) *Nature Genet.* 1999;22:16-7.
47. Rudrasingham V, Wavrant-de-Vrieze F, Lambert JC, Chakraverty S, Kehoe P, Crook R, et al. Alpha-2 macroglobulin gene and Alzheimer disease. (Letter) *Nature Genet.* 1999;22:17-9.
48. Rogava EA, Premkumar S, Grubber J, Serneels L, Scott WK, Kawarai T, et al. An alpha-2-macroglobulin insertion-deletion polymorphism in Alzheimer disease. (Letter) *Nature Genet.* 1999;22:19-21.
49. Saunders AJ, Bertram L, Mullin K, Sampson AJ, Latifzai K, Basu S, et al. Genetic association of Alzheimer's disease with multiple polymorphisms in alpha-2-macroglobulin. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2765-76.
50. Zappia M, Manna I, Serra P, Cittadella R, Andreoli V, La Russa A, et al. Increased risk for Alzheimer disease with the interaction of MPO and A2M polymorphisms. *Arch Neurol.* 2004;61:341-4.
51. Bian L, Yang JD, Guo TW, Duan Y, Qin W, Sun Y, et al. Association study of the A2M and LRP1 genes with Alzheimer disease in the Han Chinese. *Biol Psych.* 2005;58:731-7.
52. Kounnas MZ, Moir RD, Rebeck GW, Bush AI, Argraves WS, Tanzi RE, et al. LDL receptor-related protein, a multifunctional ApoE receptor, binds secreted beta-amyloid precursor protein and mediates its degradation. *Cell.* 1995;82:331-40.
53. Narita M, Holtzman DM, Schwartz AL, Bu G. 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;69:1904-11.
54. Kang DE, Saitoh T, Chen X, Xia Y, Masliah E, Hansen LA, et al. Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997;49:56-61.
55. Lendon CL, Talbot CJ, Craddock NJ, Han SW, Wragg M, Morris JC, et al. Genetic association studies between dementia of the Alzheimer's type and three receptors for apolipoprotein E in a caucasian population. *Neurosci Lett.* 1997;222:187-90.
56. Hollenbach E, Ackermann S, Hyman BT, Rebeck GW. Confirmation of an association between a polymorphism in exon 3 of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;50:1905-7.
57. Baum L, Chen L, Ng HK, Chan YS, Mak YT, Woo J, et al. Low density lipoprotein receptor related protein gene exon 3 polymorphism association with Alzheimer's disease in Chinese. *Neurosci Lett.* 1998;247:33-6.
58. McIlroy SP, Dynan KB, Vahidassr DJ, Lawson JT, Patterson CC, Passmore P. Common polymorphisms in LRP and A2M do not affect genetic risk for Alzheimer disease in Northern Ireland. *Am Med Genet.* 2001;105:502-6.
59. Pericak-Vance MA, Bass MP, Yamaoka LH, Gaskell PC, Scott WK, Terwedow HA, et al. Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease: evidence for a new locus on chromosome 12. *JAMA.* 1997;278:1237-41.
60. Scott WK, Yamaoka LH, Bass MP, Gaskell PC, Conneally PM, Small GW, et al. No genetic association between the LRP receptor and sporadic or late-onset familial Alzheimer disease. *Neurogenetics.* 1998;1:179-83.
61. Hogquist KA, Nett MA, Unanue ER, Chaplin DD. Interleukin 1 is processed and released during apoptosis. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88:8485-9.
62. Rogers J. An IL-1-alpha susceptibility polymorphism in Alzheimer's disease: new fuel for the inflammation hypothesis. (Editorial) *Neurology.* 2000;55:464-5.
63. Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ, Bales KR, Gao F, Lohmuller F, et al. Association of an interleukin 1-alpha polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurology.* 2000;55:480-4.
64. Grimaldi LME, Casadei VM, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G, et al. Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1-alpha gene polymorphism. *Ann Neurol.* 2000;47:361-5.
65. Nicoll JAR, Mrak RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, Macgowan S, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000;47:365-8.
66. Murphy GM Jr, Claassen JD, Devoss JJ, Pascoe N, Taylor J, Tinklenberg JR, et al. Rate of cognitive decline in AD is accelerated by the interleukin-1-alpha -889 *1 allele. *Neurology.* 2001;56:1595-7.
67. McGeer PL, McGeer EG. Polymorphisms in inflammatory genes and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1790-2.
68. Kolsch H, Ptok U, Bagli M, Papassotiropoulos A, Schmitz S, Barkow K, et al. Gene polymorphisms of interleukin-1-alpha influence the course of Alzheimer's disease. (Letter) *Ann Neurol.* 2001;49:818-9.
69. Ki CS, Na DL, Kim DK, Kim HJ, Kim JW. Lack of association of the interleukin-1-alpha gene polymorphism with Alzheimer's disease in a Korean population. (Letter) *Ann Neurol.* 2002;49:817.
70. Green EK, Harris JM, Lemmon H, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, St. Clair D, et al. Are interleukin-1 gene polymorphisms risk factors or disease modifiers in AD? *Neurology.* 2002;58:1566-8.
71. Mattila KM, Rinne JO, Lehtimaki T, Roytta M, Ahonen JP, Hurme M. Association of an interleukin 1B gene polymorphism (-511) with Parkinson's disease in finnish patients. *J Med Genet.* 2002;39:400-2.
72. La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact.* 1995;87:25-34.
73. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991;286:152-4.
74. Porat ME, Lunetta LK, Cupples A, Huyck M, Green RC, Baldwin CT, et al. Mirage Study Group. *Hum Mol Genet.* 2006;15:77-85.
75. Scacchi R, Gambina G, Martini MC, Broggio E, Vilaro T, Corbo RM. Different pattern of association of paraoxonase Gln192!Arg polymorphism with sporadic late-onset Alzheimer's disease and coronary artery disease. *Neurosci Lett.* 2003;339:17-20.
76. Janka Z, Juhasz A, Rimanoczy AA, Boda K, Marki-Zay J, Kalman J. Codon 311 (Cys!Ser) polymorphism of paraoxonase-2 gene is associated with apolipoprotein E4 allele in both Alzheimer's and vascular dementias. *Mol Psych.* 2002;7:110-2.

77. Pola R, Gaetani E, Flex A, Gerardino L, Aloï F, Flore R, et al. Lack of association between Alzheimer's disease and Gln-Arg 192 Q/R polymorphism of the PON-1 gene in an Italian population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:88-91.
78. Cellini E, Tedde A, Bagnoli S, Nacmias B, Piacentini S, Bessi V, et al. Association analysis of the paraoxonase-1 gene with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2006;408:199-202.
79. Sodeyama N, Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, et al. No association of paraoxonase gene polymorphism with atherosclerosis or Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;53:1146-8.
80. Kan R, Wang B, Zhang C, Yang Z, Ji S, Lu Z, et al. Association of the HTR6 polymorphism C267T with late-onset Alzheimer's disease in Chinese. *Neurosci Lett*. 2004;372:27-9.
81. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect*. 1994;95:157-62.
82. Li T, Holmes C, Sham PC, Vallada H, Birkett J, Kirov G, et al. Allelic functional variation of serotonin transporter expression is a susceptibility factor for late onset Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1997;8:683-6.
83. Oliveira JR, Zatz M. The study of genetic polymorphisms related to serotonin in Alzheimer's disease: a new perspective in a heterogenic disorder. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32:463-7.
84. Hu M, Retz W, Baader M, Pesold B, Adler G, Henn FA, et al. Promoter polymorphism of the 5-HT transporter and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2000; 294:63-5.
85. Kunugi H, Ueki A, Otsuka M, Isse K, Hirasawa H, Kato N, et al. Alzheimer's disease and 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene: no evidence for an association. *Am J Med Genet*. 2000;96:307-9.
86. Ha TM, Cho DM, Park SW, Joo MJ, Lee BJ, Kong BG, et al. Evaluating associations between 5-HTTLPR polymorphism and Alzheimer's disease for Korean patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:31-4.
87. Tsai SJ, Hong CJ, Liu TY, Cheng CY, Liu HC. Association study for a functional serotonin transporter gene polymorphism and late-onset Alzheimer's disease for Chinese patients. *Neuropsychobiology*. 2001;44:27-30.
88. Nitsch RM, Deng M, Growdon JH, Wurtman RJ. Serotonin 5-HT2a and 5-HT2c receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J Biol Chem*. 1996;271:4188-94.
89. Craig D, Donnelly C, Hart D, Carson R, Passmore P. Analysis of the 5HT-2A T102C receptor polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144:126-8.
90. Thome J, Retz W, Baader M, Pesold B, Hu M, Cowen M, et al. Association analysis of HTR6 and HTR2A polymorphisms in sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2001;108:1175-80.
91. Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 5-HT2A and 5-HT2C receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 1998;7:1507-9.
92. Kan R, Wang B, Zhang C, Yang Z, Ji S, Lu Z, et al. Association of the HTR6 polymorphism C267T with late-onset Alzheimer's disease in Chinese. *Neurosci Lett*. 2004;372:27-9.
93. Tsai SJ, Liu HC, Liu TY, Wang YC, Hong CJ. Association analysis of the 5-HT6 receptor polymorphism C267T in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1999;276:138-9.