Archive of SID

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی
دوره ۱٤، شماره ۳: از ٦۱-٦۸
پاییز ۱۳۹۰

بررسی نقش چندریختی C766T در ژن LRP در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر در سن بالا

آزاده صیاد[۱]، مهرداد نوروزی‌نیا[۲*]، مهدی زمانی[۳]، محمدحسین حریرچیان[٤]، انوشیروان کاظم‌نژاد[٥]

۱-دانشجوی دکتری تخصصی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳- دانشیار، گروه نوروژنتیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴- دانشیار، مرکز بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۵- استاد، گروه آمار حیاتی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۰/۰۲/۰۳ پذیرش مقاله: ۹۰/۰۵/۰۲

چکیده

هدف: پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین (LRP) مهم‌ترین گیرنده کلسترول درون نورون‌هاست و نقش گیرنده برای آپولیپوپروتئین E که مهم‌ترین فاکتور خطر بیماری آلزایمر است را بر عهده دارد. همچنین در اتصال لیپوپروتئین‌ها به آپولیپوپروتئین E در نورون‌ها نیز شرکت می‌کند. در این مطالعه وجود پیوستگی بین چندریختی LRP C766T و بیماری آلزایمر در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر دیررس بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۱۰۰ بیمار که براساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR و NINCDS-ADRDA مبتلا به بیماری آلزایمر در سن بالا بودند و ۱۰۰ فرد به‌عنوان گروه شاهد که سابقه شخصی و خانوادگی از بیماری آلزایمر یا جنون نداشتند وارد این مطالعه مورد- شاهدی شدند. گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه بیمار هماهنگ بودند. برای بررسی وجود چندریختی از روش PCR-RFLP استفاده شد.

نتایج: فراوانی ژنوتیپ C/C و همچنین فراوانی آلل C در بیماران مبتلا به آلزایمر نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. البته این اختلاف به سطح معنی‌دار از نظر آماری نرسیده است. به‌علاوه هنگامی که این پیوستگی بر حسب جنس محاسبه شد، در هیچ‌کدام از دو گروه مرد و زن نیز، بین بیماران و افراد سالم اختلاف معنی‌داری در فراوانی‌ها وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر در سن بالا، چندریختی C766T ژن LRP موجب افزایش خطر توسعه بیماری نمی‌شود. بررسی‌های علل‌شناسی و شناخت فاکتورهای خطر می‌باید روی فاکتورهای ژنتیکی دیگر یا فاکتورهای محیطی متمرکز شود.

کلیدواژگان: بیماری آلزایمر، ژنتیک چندریختی، پیوستگی

۱- مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease) نوعی بیماری کشندهٔ از بین برنده سلول‌های عصبی (نورودژنراتیو:

*نشانی مکاتبه: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، کدپستی: ۱٤۱۱۷۱۳۱۱٦
Email: noruzinia@modares.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

Neurodegenerative) است که متداول‌ترین شکل جنون (Dementia) دوره میان‌سالی و پیری است و در حال حاضر بیش از ۱/۵ درصد افراد در کشورهای پیشرفته به این بیماری مبتلا هستند، بیماران طی این بیماری دچار کاهش پیشرونده و مزمن حافظه و تحلیل سایر کارکردهای هوشی و شناختی عالی‌تر مانند قدرت استدلال می‌شوند که همراه با مرگ نورون‌ها و پیدایش تجمعات پروتئینی خارج سلولی به نام پلاک‌های آمیلوئید یا پلاک‌های پیری در سراسر قشر مخ است [۱، ۲]. آلزایمر عموماً در دهه‌های هفتم تا نهم عمر تظاهر می‌کند. تقریباً ده درصد بیماران در سنین پایین‌تر حتی گاهی در دهۀ سوم عمر علامت‌دار می‌شوند، این بیماران اغلب دچار شکل تک‌ژنی بیمارند و ژن‌های مشخصی [ژن مربوط به پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (Amyloid Precursor Protein: APP) و ژن‌های پرسنیلاین ۱و ۲ (Presenilin 1, 2: PSEN1, PSEN2)] در بروز بیماری در سنین پایین دخالت دارد. توارث پیچیده و الگوی چند فاکتوری ایجاد بیماری آلزایمر در سن بالا (Late-Onset Alzheimer's Disease: LOAD) و نیز هتروژنی آن به‌صورتی است که در جمعیت‌های متفاوت علل بیماری و ژن‌های مستعد کننده می‌تواند متفاوت باشد. در مطالعات مولکولی که در مورد بیماری آلزایمر سن بالا در کشورهای مختلف انجام شده، به‌جز آپولیپوپروتئین E (Apolipoprotein E: APOE) که در حال حاضر تنها ژن قطعی شناخته شده جهانی مرتبط با این بیماری است، دیگر ژن‌ها به‌صورت وابسته به قومیت یا ملیت در افزایش خطر بیماری نقش داشته است [۳، ٤].

APOE نقش مؤثری در مکانیسم جابه‌جایی کلسترول خارج سلولی دارد و از مهم‌ترین گیرنده‌ها در نقل و انتقال کلسترول و ذرات مشابه لیپوپروتئین با چگالی بالا است [۵]. مقادیر مختلفی از کلسترول می‌تواند تجمع پروتئین بتا- آمیلوئید (Beta-Amyloid Protein) که جزو اصلی پلاک‌های پیری را تشکیل می‌دهد، در شرایط آزمایشگاهی تغییر دهد [٦]. پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین (Low Density Lipo-Protein Receptor- Related Protein: LRP) مهم‌ترین گیرنده کلسترول درون نورون‌هاست، همچنین نقش گیرنده برای APOE را دارد و در اتصال لیپوپروتئین‌ها به این پروتئین درون نورون‌ها شرکت دارد. پروتئین LRP در متابولیسم نورونی APP نیز نقش دارد و همراه با پروتئین آلفا ۲ ماکروگلوبین (Alpha 2 Macroglubolin: α2M) در پاک‌سازی پپتیدهای بتا- آمیلوئید شرکت می‌کند [۷، ۸]. ژن LRP روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد، ناگفته نماند محل تعدادی از ژن‌های مستعد کننده ابتلا به آلزایمر در این کروموزوم قرار دارد [۹].

تعداد اندکی مطالعات نشان داده است که تکرار چهار نوکلئوتیدی (TTTC)n در انتهای ′۵ ژن LRP ممکن است با افزایش خطر توسعه بیماری در ارتباط باشد [۱۰، ۱۱]، در حالی‌که دیگر مطالعات چنین مشاهده‌ای را تأیید نمی‌کند [۱۲-۱٤]. چندریختی (Polymorphism) دیگر ژن LRP که در اگزون سوم این ژن قرار دارد، یک چندریختی تک نوکلئوتیدی C→T است (C766T)، بررسی پیوستگی این چندریختی و بیماری آلزایمر در سن بالا در مطالعات متعددی صورت گرفته است. در اکثر مطالعاتی که پیوستگی بین این چندریختی در ژن LRP و بیماری را نشان داده؛ آلل C با افزایش احتمالی خطر توسعه بیماری همراه بوده است، در حالی که مطالعه‌ای آلل C را به‌عنوان فاکتور حمایتی از ابتلا به بیماری گزارش کرد [۱۰، ۱۵-۲۲]. بنابراین، در مطالعه حاضر وجود یا عدم وجود پیوستگی بین این چندریختی و خطر ابتلا به آلزایمر در سن بالا در گروهی از بیماران ایرانی بررسی شد.

۲- مواد و روش‌ها

ارتباط بین چندریختی C766T در ژن LRP و خطر توسعه بیماری آلزایمر، در یک مطالعه مورد- شاهدی در ۱۰۰ بیمار ایرانی مبتلا به آلزایمر در سن بالا بررسی شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس تأیید شد. نمونه‌گیری انجام شده پس از مشاوره و رضایت بیماران انجام شد.

نمونه‌های خون مربوط به ۵۰ مرد و ۵۰ زن غیرخویشاوند

www.SID.ir

Archive of SID

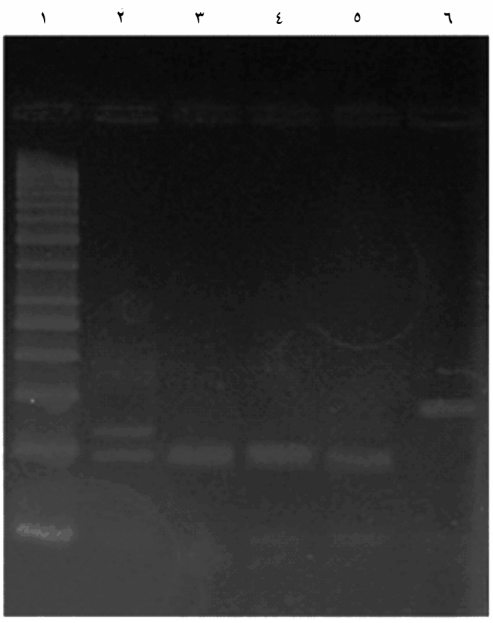
مبتلا به بیماری آلزایمر در سن بالا (سن شروع بیماری بالای ٦٥ سال) جمع‌آوری شد. تشخیص بیماری این بیماران براساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-IR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth edition, Text Revision) [٢٣] و NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [٢٤] توسط دو نورولوژیست با تجربه در مراکز انجمن آلزایمر ایران و بیمارستان امام خمینی تأیید شد. این معیارهای تشخیصی به‌طور خلاصه شامل معاینات عصبی، آزمون‌های نوروفیزیولوژی و تصاویر مغزی است. گروه کنترل شامل ١٠٠ فرد غیرخویشاوند بالای ٦٥ سال سن بود که هیچ‌گونه سابقه شخصی و خانوادگی جنون از جمله بیماری آلزایمر یا اختلال نورودژنراتیو دیگری نداشتند. از طرفی دیگر برای اطمینان از وضعیت ذهنی، تحت آزمون ٣٠ نمره‌ای MMSE (Mini Mental Status Examination) قرار گرفتند و افراد واجد نمره بالای ٢٨ به مطالعه وارد شدند. در ضمن گروه شاهد از نظر سن و جنس، با گروه بیمار همخوان بودند. ماده ژنتیکی از لنفوسیت‌های خون محیطی طبق برنامه استاندارد استخراج شد [٢٥].

برای بررسی چندریختی C→T در اگزون ٣ ژن LRP از روش PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism) استفاده شد. ناحیه اطراف این چندریختی توسط آغازگرهای (Primers) زیر تکثیر شد [١٧، ٢٦]:

(LRPF: 5′-GGGGT CCAG G A CTGCATGTA-3′)
(LRPR: 5′-CCAGGACAGTACTCGGAAGGT-3′)

طراحی آغازگر ٥′ به گونه‌ایست که وجود آلل C موجب القای سایت برش آنزیم *Rsa*I (GT↓AC) در انتهای این آغازگر شده و در نتیجه منجر به افتراق آلل‌های C و T می‌شود. چنانچه پس از هضم آنزیمی، ژنوتیپ C/C با باند ٩٠ جفت‌بازی و ژنوتیپ T/T توسط باند ١١٠ جفت‌بازی شناسایی می‌شود و ستون‌های حاوی هر دو باند ٩٠ و ١١٠ جفت‌بازی نیز نمایانگر ژنوتیپ C/T است.

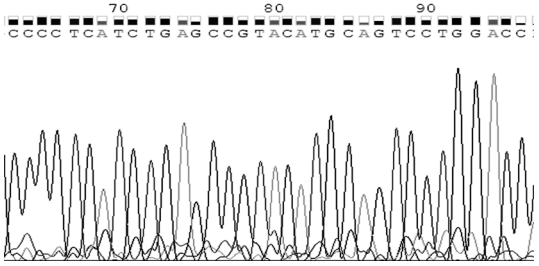
مخلوط واکنش تکثیر حاوی ٥٠ نانوگرم (١٠ پیکامولی) از هر آغازگر، ١/٥ واحد از آنزیم *Taq* پلیمراز، دزوکسی نوکلئیک اسید تری فسفات (٢٠٠ میکرومولار) و کلرید منیزیوم (٢/٥ میلی‌مولار) بود. نمونه‌ها در شرایط زیر تکثیر شد: مرحله اول شامل شرایط ٤ دقیقه در دمای ٩٤ درجه سانتی‌گراد، مرحله دوم شامل ٣٥ دوره شرایط ٠/٥ دقیقه در ٩٤ درجه سانتی‌گراد، ٠/٥ دقیقه در ٥٨ درجه سانتی‌گراد و ١ دقیقه در ٧٢ درجه سانتی‌گراد و مرحله آخر شامل تکثیر نهایی در شرایط ٥ دقیقه در ٧٢ درجه سانتی‌گراد. محصول PCR حدود ٢ ساعت توسط هضم آنزیمی *Rsa*I برش داده شد و در آگارز ٣/٥ درصد جداسازی شد. همان‌گونه که ذکر شد وجود آلل T توسط باند ١١٠ جفت‌بازی و آلل C با باند ٩٠ جفت‌بازی شناسایی شد (شکل ١). برای تأیید نتایج، تعیین توالی مستقیم نمونه ماده ژنتیکی واجد ژنوتیپ C/C توسط تعیین توالی کننده خودکار XL3031ABI انجام شد (شکل ٢).



شکل ١ طرح الکتروفورز شده چندریختی مطالعه شده؛ **١)** نشانگر (٥٠ جفت‌بازی)، **٢)** ژنوتیپ C/T (١١٠ و ٩٠ جفت‌باز)، **٣، ٤)** ژنوتیپ C/C (٩٠ جفت‌باز)، **٥)** کنترل مثبت (٩٠ جفت‌باز)، **٦)** کنترل منفی (١٢٠ جفت‌باز)

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۲ توالی نوکلئوتیدهای مربوط به نمونه ماده ژنتیکی واجد ژنوتیپ C/C

مقایسه گروه‌های بیمار و شاهد با در نظر گرفتن میزان خطای نوع اول قابل پذیرش معادل ۰/۰۵ (α= ۰/۰۵) با استفاده از آزمون مجذور کای (Chi-square) و در صورت نیاز آزمون فیشر (Fisher Test) توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و نسبت خطر (Odds Ratio: OR) با محدوده اطمینان (Confidence Interval: CI) ۹۵ درصد و همچنین مقدار P (P value) برای برآورد میزان پیوستگی بین چندریختی و خطر توسعه بیماری محاسبه شد، همچنین این بررسی به تفکیک در گروه مردان و زنان نیز صورت گرفت.

به‌علاوه سن شروع بیماری، برحسب زمان اولین نشانه‌های افت شناخت و حافظه و تداخل آن با فعالیت‌های روزانه که طی مصاحبه با همراه بیمار به‌دست آمد، در دو گروه بیماران دارای ژنوتیپ C/C و C/T توسط آزمون T غیروابسته مقایسه شد.

جدول ۱ فراوانی ژنوتیپی و آللی چندریختی LRP C766T و همچنین اندازه خطر و مقدار P مربوط به پیوستگی بین این چندریختی و توسعه بیماری آلزایمر در کل افراد مورد مطالعه و به تفکیک در گروه مردان و زنان

	شاهد	بیمار	OR	CI (۹۵ درصد)	مقدار P
فراوانی ژنوتیپی در کل					
CC	۷۵ درصد	۷۸ درصد	۱/۱۳	۰/۵۸–۲/۱۹	۰/۷۰۸
CT	۲۴ درصد	۲۲ درصد			
TT	۱ درصد	۰ درصد			
فراوانی آللی در کل					
C	۷۸ درصد	۸۹ درصد	۱/۲۰	۰/۵۱–۲/۸۴	۰/۶۶۳
T	۱۳ درصد	۱۱ درصد			
فراوانی ژنوتیپی در مردان					
CC	۶۸ درصد	۷۰ درصد	۱/۰۲	۰/۵۶–۱/۸۸	۰/۹۲۵
CT	۳۰ درصد	۳۰ درصد			
TT	۲ درصد	۰ درصد			
فراوانی آللی در مردان					
C	۸۵ درصد	۸۳ درصد	۱/۱۶	۰/۵۴–۲/۴۷	۰/۷۰۰
T	۱۵ درصد	۱۷ درصد			
فراوانی ژنوتیپی در زنان					
CC	۸۲ درصد	۸۲ درصد	۱/۰۰	۰/۴۸–۲/۰۵	۱/۰۰۰
CT	۱۸ درصد	۱۸ درصد			
TT	۰ درصد	۰ درصد			
فراوانی آللی در زنان					
CC	۹۱ درصد	۹۱ درصد	۱/۰۰	۰/۳۸–۲/۶۳	۱/۰۰۰
CT	۹ درصد	۹ درصد			

www.SID.ir

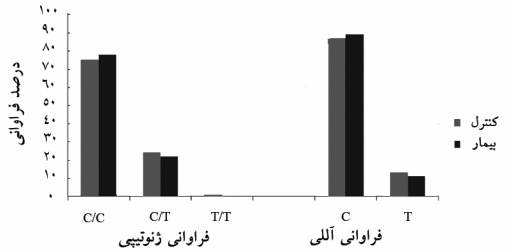
Archive of SID

۳- نتایج

نمونه‌ای از ژل مربوط به PCR-RFLP بیماران و کنترل در شکل ۱ نشان داده شده است.

فراوانی ژنوتیپ و آلل چندریختی LRP C766T و همچنین اندازه خطر و مقدار P مربوط به پیوستگی بین این چندریختی و توسعه بیماری آلزایمر در کل افراد مورد مطالعه و به تفکیک در گروه مردان و زنان در جدول ۱ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل داده‌ها اختلاف معنی‌داری در فراوانی وجود چندریختی مذکور بین گروه بیمار و سالم نشان نداد؛ هرچند فراوانی ژنوتایپ C/C و همچنین فراوانی آلل C در بیماران مبتلا به آلزایمر نسبت به گروه کنترل کمی بیشتر بود: فراوانی ژنوتیپی در گروه بیمار و کنترل به‌ترتیب ۷۸ درصد نسبت به ۷۵ درصد و فراوانی آللی در این دو گروه به ترتیب: ۸۹ درصد نسبت به ۸۷ درصد (نمودار ۱) بود. ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (مقدار P مربوط به فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی در بیماران نسبت به افراد شاهد به‌ترتیب از راست P= ۰/۷۰۸ و P= ۰/٦٦٣) بود. همچنین میزان افزایش خطر توسعه بیماری در افراد دارای ژنوتیپ C/C در مقایسه با حاملان ژنوتیپ C/T، ۱/۱۳ بود (OR=۱/۱۳) (جدول ۱).



نمودار ۱ فراوانی ژنوتیپی و آللی چندریختی LRP C766T در ۱۰۰ فرد بیمار و ۱۰۰ فرد شاهد

به‌علاوه هنگامی‌که پیوستگی بین ژنوتیپ C/C و بیماری آلزایمر برحسب جنس محاسبه شد؛ در هیچ‌کدام از دو گروه مردان و زنان، بین بیماران و افراد سالم، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱). در بررسی تأثیر این ژنوتایپ بر سن شروع بیماری نیز اختلاف معنی‌داری در سن شروع بیماری بین حاملان ژنوتیپ C/C (۷۸/۲±۵/۸ =میانگین سن شروع بیماری) و ژنوتیپ C/T (۷۵/۹±۵/٤ =میانگین سن شروع بیماری) وجود نداشت (P=۰/٤۹).

٤- بحث

ژن LRP در مغز بیان می‌شود. پروتئینLRP به‌عنوان یک لیگاند گیرنده با عملکرد چندگانه، در نورون‌ها فعالیت دارد. این پروتئین همچنین نقش گیرنده برای APOE که مهم‌ترین فاکتور خطر برای بیماری آلزایمر است را دارد [۷]، به‌علاوه لیگاندهای مختلفی نیز در کمپلکس با LRP از جمله APOE، α2M و APP در بیماری‌زایی آلزایمر شرکت دارد [۸]. بنابراین به‌نظر می‌رسد که این پروتئین می‌تواند یکی از ژن‌های کاندید در مورد مطالعات آلزایمر باشد [۲۷]. مشخص شده که مقادیر سنتز شده آنتی‌ژن LRP در بیماران مبتلا به آلزایمر با ژنوتیپ C/T یا T/T به اندازه معنی‌داری در مقایسه با حاملان ژنوتیپ C/C بالاتر است [۲۰]. با این‌حال در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی از وجود پیوستگی چندریختی C766T در ژن LRP و بیماری آلزایمر گزارش شده است. برخی مطالعات پیوستگی معنی‌داری بین این چندریختی و توسعه بیماری نشان داده است، در حالی‌که مطالعات دیگر چنین یافته‌ای را تأیید نمی‌کند [۲۷-۳۲].

در این مطالعه اگرچه ژنوتیپ C/C ژن LRP در بیماران نسبت به گروه کنترل فراوانی بیشتری داشت اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. این یافته با بعضی مطالعات که نشان داده است چندریختی این ژن در افزایش خطر بیماری آلزایمر در سن بالا نقش دارد؛ همخوانی ندارد. هرچند در یک بررسی معتبر که روی ۲۷٤ بیمار فرانسوی مبتلا به آلزایمر سن بالا در مقایسه با ۲۹۰ فرد سالم انجام شده است، نتایج همانند مطالعه حاضر تأیید کنندهٔ عدم نقش این چندریختی در بیماری آلزایمر سن بالا بوده است [۲۱].

از طرف دیگر؛ نشان داده شده است که در چین بررسی

www.SID.ir

Archive of SID

جمعیت‌های مختلف در مورد این چندریختی نتایج متفاوتی داشته است که به‌نظر نویسندگان مقاله ناشی از انتخاب جمعیت و ناهمگنی جمعیت مورد مطالعه است [۲۲].

مطالعه حاضرنشان داد که چندریختی C766T می‌تواند فاکتوری با اثر کم حمایتی در توسعه بیماری باشد ولی اثر آن از نظر آماری معنی‌دار نیست. علل پیدا نکردن ارتباط این چندریختی با بیماری در این مطالعه می‌تواند ناشی از نقش کوچک این چندریختی در توسعه بیماری در بیماران ایرانی باشد. با این‌حال، با توجه به فراوانی پایین آلل T در جمعیت، ممکن است به اندازه نمونه بزرگ‌تری برای تجزیه و تحلیل نیاز باشد. یکی از علل دیگر با توجه به تعدد ژن‌های کاندید مستعد کننده بیماری آلزایمر در نزدیکی ژن LRP روی کروموزوم ۱۲، مانند α2M، می‌تواند عدم تعادل ارتباطی (Linkage Disequilibrium) این ژن‌ها یا چندریختی‌های مربوط باشد. بررسی‌های هاپلوتایپی روی جامعه بزرگ‌تر و همگن‌تر می‌تواند در شناخت بهتر نقش این چندریختی در جامعه ایرانی کمک کند.

۵- تشکر و قدردانی

این تحقیق قسمتی از رساله دکتری تخصصی است و با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

٦- منابع

[1] Bacskai BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hyman BT. Imaging amyloid-beta deposits in vivo. J Cereb Blood Flow Metab 2000; 22(9): 1035-41.

[2] Mori H. Untangling Alzheimer's disease from fibrous lesions of neurofibrillary tangles and senile plaques. Neuropathology 2000; 20 Suppl: S55-60.

[3] Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. Brain Res Bull 2003; 61(1): 1-24.

[4] Pastor P, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. Curr Psychiatry Rep 2004; 6(2): 125-33.

[5] Wollmer MA. Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease Biochim Biophys Acta 2010; 1801(8): 762-73.

[6] Crameri A, Biondi E, Kuehnle K, Lütjohann D, Thelen KM, Perga S, Dotti CG, Nitsch RM, Ledesma MD, Mohajeri MH. The role of seladin-1/DHCR24 in cholesterol biosynthesis, APP processing and Abeta generation in vivo. EMBO J 2006; 25(2): 432-43.

[7] Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, Holtzman DM, Miller CA, Strickland DK, Ghiso J, Zlokovic BV. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. J Clin Invest 2000; 106(12): 1489-99.

[8] Bullido MJ, Guallar-Castillón P, Artiga MJ, Ramos MC, Sastre I, Aldudo J, Frank A, Coria F, Rodríguez-Artalejo F, Valdivieso F. Alzheimer's risk associated with human apolipoprotein E, alpha-2 macroglobulin and lipoprotein receptor related protein polymorphisms: absence of genetic interactions, and modulation by gender. Neurosci Lett 2000; 289(3): 213-6.

[9] D'Introno A, Solfrizzi V, Colacicco AM, Capurso C, Amodio M, Todarello O, Capurso A, Kehoe PG, Panza F. Current knowledge of

www.SID.ir

Archive of SID

chromosome 12 susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2006; 27(11): 1537-53.

[10] Lambert JC, Wavrant-De Vrièze F, Amouyel P, Chartier-Harlin MC. Association at LRP gene locus with sporadic late-onset Alzheimer's disease. Lancet 1998; 315(9118): 1787-8.

[11] Lendon C, Craddock N. Is LBP-1c/CP2/LSF a disease-modifying gene for Alzheimer's disease? Lancet 2001; 358(9287): 1029-30.

[12] Clatworthy AE, Gomez-Isla T, Rebeck GW, Wallace RB, Hyman BT. Lack of association of a polymorphism in the low-density lipoprotein receptor-related protein gene with Alzheimer disease. Arch Neurol 1997; 54(10): 1289-92.

[13] Luedecking-Zimmer E, DeKosky ST, Nebes R, Kamboh MI. Association of the 3' UTR transcription factor LBP-1c/CP2/LSF polymorphism with late-onset Alzheimer's disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003; 117B(1): 114-7.

[14] 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 J Med Genet 2001; 105(6): 502-6.

[15] Bi S, Zhang Y, Wu J, Wang D, Zhao Q. Association between low-density lipoprotein receptor-related protein gene, butyryl-cholinesterase gene and Alzheimer's disease in Chinese. Chin Med Sci J 2001; 16(2): 71-5.

[16] Hatanaka Y, Kamino K, Fukuo K, Mitsuda N, Nishiwaki-Ueda Y, Sato N, Satoh T, Yamamoto H, Yoneda H, Imagawa M, Miki T, Ohta S, Ogihara T. Low density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and risk for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. Clin Genet 2000; 58(4): 319-23.

[17] 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(6): 1905-7.

[18] Kang DE, Saitoh T, Chen X, Xia Y, Masliah E, Hansen LA, Thomas RG, Thal LJ, Katzman R. 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(1): 56-61.

[19] Kölsch H, Ptok U, Mohamed I, Schmitz S, Rao ML, Maier W, Heun R. Association of the C766T polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene with Alzheimer's disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003; 121B(1): 128-30.

[20] Deng Y, Sun Y, Shi JJ, Zhang SZ. Meta-analysis of the association of the LRP C766T polymorphism with the risk of Alzheimer's disease. Yi Chuan 2006; 28(4):393–8.

[21] Verpillat P, Bouley S, Campion D, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas-Antérion C, Agid Y, Brice A, Clerget-Darpoux F. Use of haplotype information to test involvement of the LRP gene in Alzheimer's disease in the French population. Eur J Hum

www.SID.ir

Archive of SID

Genet 2001; 9(6): 464-8.

[22] Zhou YT, Zhang ZX, Chan P, He XM, Tang MN, Wu CB, Hong Z. Genetic association between low-density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and Alzheimer's disease in Chinese Han population. Neurosci Lett 2008; 444(1): 109-11.

[23] American Psychiatric. WGo. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association. WGo 1995.

[24] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34(7): 939-44.

[25] Josef S, David W, Nina I, Kaaren A. Molecular Cloning: Rapid Isolation Of Mammalian DNA. Cold Spring Harb 2002; p: 628-30.

[26] Van Leuven F, Stas L, Thiry E, Nelissen B, Miyake Y. Strategy to sequence the 89 exons of the human LRP1 gene coding for the lipoprotein receptor related protein: identification of one expressed mutation among 48 polymorphisms. Genomics 1998; 52(2): 138-44.

[27] Bian L, Yang JD, Guo TW, Duan Y, Qin W, Sun Y, Feng GY, He L. Association study of the A2M and LRP1 Genes with Alzheimer disease in the Han Chinese. Biol Psychiatry 2005; 58(9): 731-7.

[28] Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Cottel D, Richard F, Neuman E, Guez D, Legrain S, Berr C, Amouyel P, Helbecque N. Is the LDL receptor-related protein involved in Alzheimer's disease? Neurogenetics 1999; 2(2): 109-13.

[29] Kamboh MI, Ferrell RE, DeKosky ST. Genetic association studies between Alzheimer's disease and two polymorphisms in the low density lipoprotein receptor-related protein gene. Neurosci Lett 1998; 244(2): 65-8.

[30] Beffert U, Arguin C, Poirier J. The polymorphism in exon 3 of the low density lipoprotein receptor-related protein gene is weakly associated with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1999; 259(1): 29-32.

[31] Woodward R, Singleton AB, Gibson AM, Edwardson JA, Morris CM. LRP gene and late-onset Alzheimer's disease. Lancet 1998; 352(9123): 239-40.

[32] Pritchard A, Harris J, Pritchard CW, St Clair D, Lemmon H, Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Hayes A, Thaker U, Iwatsubo T, Mann DM, Lendon C. Association study and meta-analysis of low-density lipoprotein receptor related protein in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2005; 382(3): 221-6.

www.SID.ir