بررسی پلی مورفیسم ژن APOE در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر

طاهره ناجی[1]، احمد ابراهیمی[2]، مرضیه اناری[3]، حجت اله مباشری دمنه[4]*

۱-دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲-دکترای ژنتیک مولکولی، کلینیک تخصصی مشاوره پزشکی ژنتیک پارسه، تهران، ایران.

۳-دانشجوی کارشناسی ارشد سلولی و مولکولی، گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۴-دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه پرستاری بهداشت روان، دانشکده پرستاری و مامائی، واحد تهران پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

یافته / دوره بیستم / شماره ۳ / پاییز ۹۷ / مسلسل ۷۷

چکیده

دریافت مقاله: ۹۶/۱/۱۴ پذیرش مقاله: ۹۶/۲/۲۷

مقدمه: بیماری آلزایمر یک اختلال چند عاملی است. ژنهای دخیل در آلزایمر به صورت یک ریسک فاکتور عمل می کنند. هدف از این مطالعه بررسی پلی مورفیسم ژن APOE در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر می باشد.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۵۰ بیمار مبتلا به آلزایمر مورد بررسی قرار گرفتند. پلی مورفیسم ژن APOE در افراد سالم و بیماران مبتلا به آلزایمر به روش Tetra Arms PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ ε۴/ε۴ و الل ε۴ در افراد بیمار به طور معنا داری از افراد سالم بیشتر بود (به ترتیب ۳۸/۴٪ و ۵۷٪/۷ در برابر ۳٪/۸ و ۲۸/۸٪ (P≤۰/۰۰۹).

بحث و نتیجه گیری: در پلی مورفیسم ژن APOE در جمعیت ایرانی، ژنوتیپ ε۴/ε۴ و الل ε۴ دارای نقش ریسک فاکتوری برای بیماری آلزایمر در جمعیت ایران است.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، ژن APOE، جمعیت ایرانی.

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران پزشکی، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه پرستاریی.

پست الکترونیک: Mahyademneh7000@gmail.com

مقدمه

بیماری آلزایمر بیماری پیچیده و از نظر ژنتیکی هتروژن می باشد. پیچیدگی این بیماری به دلیل فقدان الگوی توارثی خاص می باشد. از طرفی، هتروژن بودن آلزایمر بیانگر دخالت پلی مورفیسم ژنی در این بیماری است (۱،۲). این بیماری شایعترین بیماری تخریب کننده دستگاه عصبی است (۳). مطالعات بیانگر آنند که بیش از ۲۶ میلیون نفر از جمعیت جهان به آلزایمر مبتلا می‌باشند (۲،۴). بیماری آلزایمر از نظر بالینی با اختلالات شناختی، اختلالات زبانی و مهارتهای حرکتی و تغیرات رفتاری همراه است (۲). پژوهشها نشان می دهند که مناطق خاصی از مغز، از جمله لوب گیجگاهی، هیپو کامپ، بخشی از کورتکس و بخش کوچکی از لوب پیشانی با پیدایش این بیماری در ارتباط می‌باشند (۵). پدید آمدن پلاک‌های خارج سلولی وگره‌های داخل سلولی نوروفیبریلاری و فقدان ارتباطات سیناپسی در کورتکس، از عوامل مهم پاتولوژیک در ایجاد آلزایمر می‌باشند (۶). پلاک‌های مرتبط با آلزایمر از رشته‌های ۸ نانومتری از پپتیدهای ۴۲-۴۰ اسید آمینه ای به نام آمیلوئید بتا درست شده اند (۶،۷).

بیماری آلزایمر بر اساس سن شروع بیماری به انواع زودرس و دیرس تقسیم می‌شود. در نوع زودرس (آلزایمر خانوادگی)، سن شروع بیماری پایین‌تر از ۶۵ سال است؛ در حالی که در شکل دیررس، سن شروع بیماری بالاتر از ۶۵ سال می باشد (۸). عمده موارد بیماری از نوع دیررس می باشد (۹). در این راستا، تحقیقات نشانگر آنند که بیش از ۹۷٪ موارد ابتلا به آلزایمر از نوع دیررس بوده و تنها ۳٪ از موارد ابتلا از نوع زودرس می‌باشد (۱۰). چندین ژن دخیل در ایجاد بیماری آزایمر زودرس شناسایی شده‌اند که از مهمترین آنها می‌توان به پرسنیل ۱ (بر روی کروموزوم ۱۴)، پرسنیل ۲ (بر روی کروموزوم ۱ و پروتئین پیش ساز بتا آمیلوییید (بر روی کروموزوم ۲۱) اشاره کرد. جهش در این سه ژن مسئول ۴۰٪ از موارد زودرس بیماری آلزایمر است. ژنهای دخیل در آلزایمر دیررس به صورت یک ریسک فاکتور عمل می-کنند. ژنهای بسیاری در این خصوص به عنوان ریسک فاکتور مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در این راستا، ژن آپولیپوپروتیین (بر روی کروموزوم ۱۹) از مشهورترین ژنهای مورد مطالعه بوده و می‌باشد (۱۳-۱۱). آپولیپوپروتئین E (APOE)، لیپوپروتئین اصلی مغز است که در نقل و انتقال لیپیدها، به ویژه کلسترول، دخیل می باشد. ژن کد کننده این لیپوپروتیین سه الل دارد و از بین این الل‌ها توارث الل APOEε4 قویترین فاکتور خطر برای بیمار آلزایمر تک‌گیر می‌باشد (۱۴).

در انسان، سه ایزوفرم عمده APOE شامل، APOε2، APOε3 و APOε4 وجود دارد. از این سه ایزوفرم، APOε3 شایعترین ایزوفرم است (۱۵). اندامها و بافتهای مختلف، به ویژه بافت مغز، دارای میزان قابل توجهی از APOE می‌باشند (۱۸-۱۶). APOE در سوخت و ساز چربی و تنظیم غلظت کلسترل نقش داشته، دارای خواص آنتی اکسیدانی نیز می‌باشد (۲۱-۱۹). مطالعات نشان می دهند که بیماری آلزایمر در جهان و همچنین ایران رو به گسترش است (۲۴-۲۲). از سویی، جمعیت ایران در چند سال آینده به سمت پیری رفته و احتمال شیوع آلزایمر در جامعه ایران قابل توجه خواهد بود. عوارض بالینی و هزینه‌های مربوط به ابتلا به آلزایمر و اثرات آن بر خانواده-های درگیر نیز از مباحث بسیار مهم می‌باشد. همچنین، مطالعات در خصوص مبانی ژنتیکی بیماری آلزایمر به ویژه در ایران بسیار محدود است. بر این مبنا، پژوهش حاضر به بررسی پلی مورفیسم ژن APOE در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر دیررس پرداخته، نتایج حاصل از این پژوهش در حوزه تشخیص سریع بیماری آلزایمر دیررس حائز اهمیت خواهد بود.

مواد و روشها

طی این تحقیق توصیفی تحلیلی، نمونه‌ها بـه صـورت گزارش موردی (Case Series) صورت گرفته و با توجـه به مطالعـات قبلـی و حـداقل امکـان موجـود و جامعـه در دسترس، ۵۰ بیمـار بـر مبنـای معیارهـای ورود و خـروج، انتخاب شدند. در این مطالعه ۵۰ بیمار مبـتلا بـه آلزایمـر، بستری در مرکز نگهداری (نورسته) و سایر مراکـز همکـار مورد ارزیابی اولیه قرارگرفته و پس از بیماری یابی و تائیـد بیماری توسط متخصـص اعصـاب و روان، مشـاوره و ثبـت اطلاعات پرسشنامه طرح تحقیقاتی از طریـق مصـاحبه بـا خانواده بیمار و مطالعه پرونده‌ی بیمار انجام یافتـه و افـراد کاندید برای بررسی انتخاب گردیدند. پس از کسب رضایت اولیاء و همراهان، با نمونه‌گیری از افراد مبتلا و خـانواده‌ی آنان بـه عنـوان گـروه سـالم و کنتـرل، اسـتخراج DNA صورت پذیرفته و با استفاده از دسـتگاه نـانودراپ کیفیـت سنجی نمونه‌ها انجام گرفت. در معیار تشخیصی آلزایمر از معیار DSM-VI استفاده گردید کـه طـی آن معیارهـای بروز نقص‌های شناختی مشتمل بر نقص حافظه مبنـی بـر نقص در یادگیری اطلاعات جدید و یادآوری اطلاعات یـاد گرفته قبلی، عدم توانایی در سخن گفتن، عـدم تشـخیص افراد و اشیاء و عـدم انجـام فعالیتهـای حرکتـی بـا وجـود سیستم حرکتی سالم، مـورد ارزیـابی قـرار گرفتنـد. سـن بالای ۶۵ سال و امضای فرم رضایت نامه توسـط بیمـار یـا قیم وی به عنوان معیار ورود مطالعه محسـوب شـد. سـن کمتر از ۶۵ سال، وجـود هرگونـه بیمـاری نورولوژیـک یـا روانپزشکی همراه، وجود سابقه خانوادگی و عدم تمایل بـه همکاری از طرف بیمار و یا قیم وی به عنوان معیار خـروج برای انتخاب بیماران در نظر گرفته شدند. داده‌های حاصل از آزمون‌های مولکولی نیز در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. جهت اسـتخراج DNA در ایـن تحقیـق بـا توجـه بـه کمیت و کیفیت مناسب DNA حاصله برای انجـام PCR و همچنین نسبتاً بی‌ضرر بودن محلول‌های مورد استفاده در این روش‌ها، DNA بیماران با استفاده از روش نمک اشباع شده و کلروفرم استخراج گردید. سنجش کمیت و کیفیـت تمـام نمونـه‌هـای DNA اسـتخراج شـده توسـط دسـتگاه نانودراپ انجام شد. اعداد کمتر از ۱/۸ آلودگی پروتئین یـا فنلی را نشان داده و اعداد بالاتر از ۲ نشان دهنده آلـودگی RNA بودند. برای بیان ژن و بر مبنای مطالعات پیشین، از روش Real time-PCR استفاده شد (۴۶). همچنین، بـرای شناسـایی پلـی مورفیسـم rs۲۴۲۵۵۷ از ژن MAMT, تکنیک Tetra ARMS/PCR استفاده شد. از طـرف دیگـر، ۴ پرایمـر EPCR-A3 مـورد اسـتفاده قـرار گرفتنـد کـه خصوصیات کلی آنها در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱. مشخصات کلی پراپمرها

Primers name	Volume of DW adding to ml of each primers	Volume of primer	sequence	Tm	Femal concentration
EPCR-A3-FC	350µL	/3	TAGAGCAACAAGAGGCCCACAG	68	**100nmol**
EPCR-A3-FM	190µL	/6	CACACCAGCAATGATGATACC	62	**100nmol**
EPCR-A3-TFN	230µL	/6	CCTGGGGGTCCTGGTGTGCA	68	**100nmol**
EPCR-A3-RC	230µL	/3	TGCCAGCCTCCATCCATCCAG	64	**100nmol**

نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری مربع کای و در صورت نیاز آزمون Odd Ratio مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته‌ها

جدول ۲ نشانگر آلل‌هـای مربـوط بـه پلـی مورفیسـم (rs۴۲۹۳۵۸) و (rs۷۴۱۲) در ۵۰ نفـر بیمـار مبـتلا بـه آلزایمر و ۵۷ نفر فرد سالم است. مطابق جدول ۲، از میـان ۵۰ نفر مبتلا به آلزایمر، وجود ژنوتیپ‌های نرمال، هتروژن و موتانت بـه ترتیـب در ۲۳٪، ۳۸٪ و ۳۸٪ از بیمـاران بـه

اثبات رسید. همچنین، وجود ژنوتیپ‌های نرمال، هتروژن و موتانت بـه ترتیـب در ۴۲٪، ۵۳٪ و ۳٪ از افـراد سـالم بـه اثبات رسید. با توجه به نتایج این جدول، آلل ε۴ می‌توانـد بـه عنـوان یـک ریسـک فـاکتور بـرای بیمـاری آلزایمـر اسپورادیک عمل کند. در این راستا، از مقـدار OR چنـین نتیجه گرفته می‌شود که افراد دارای آلل ε۴ در مقایسه بـا افردای که این آلل را ندارند ۳/۰۶۸ بار بیشتر بـه بیمـاری آلزایمـر اسـپورادیک مبـتلا مـی‌شـوند. مقایسـه فراوانـی ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمـار و سـالم نشـان مـی‌دهـد کـه تفاوت ژنوتیپ هموزیگوت موتان در دو گروه بیمار و سـالم معنادار بوده و بنابراین می‌توان گفت دارای نقـش ریسـک فاکتوری می‌باشد (P=۰/۰۰۹).

جدول ۲. بررسی توزیع ژنوتیپ های APOE در دو گروه بیمار و سالم (کنترل).

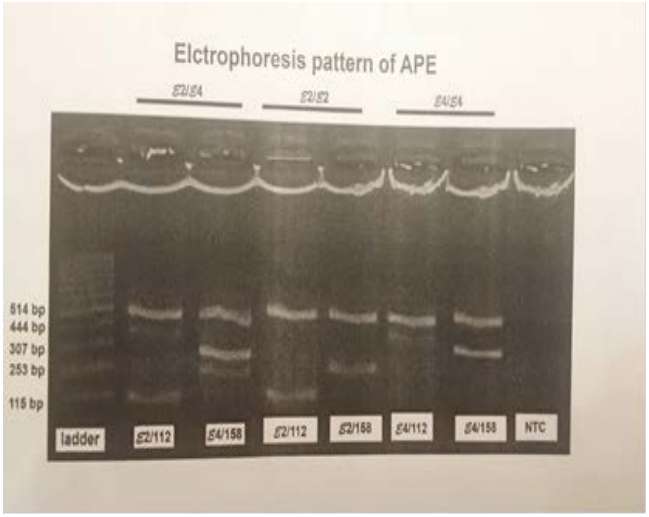
ژنوتیپ	بیمار	سالم (کنترل)	کل	OR	95%CI	P-Value
E۲/۲ε (نرمال)	۳(۰۲۳%)	۱۱(۴۲%)	۱۴	رفرانس		
E۴ /۲ε (هتروژن)	۵(۳۸%)	۱۴(۵۳%)	۱۹	۱/۳۱۰	۶/۷۱۵-۰/۲۵۵	۰/۷۴۶
E۴ /۴ε (موتانت)	۵(۳۸%)	۱(۳%)	۶	۱۸/۳۳۳	۲۲۲/۸۷-۱/۵۰۸	۰/۰۰۹
	۱۳	۲۶	۳۹			

از سویی، جدول ۳ نشانگر بررسی همسانی توزیع آلل های ε۲ و ε۴ در افراد بیمار و سالم است.

جدول ۳. بررسی همسانی‌توزیع الل‌ها در دو گروه بیمار و سالم

آلل	بیمار	کنترل	کل	OR	۹۵% CI	P-value
۲ε	۱۱(۴۲%)	۳۶(۶۹%)	۴۷	رفرانس		
۴ε	۱۵(۵۷%)	۱۵(۲۸%)	۳۰	۰۶۸/۳	۱۴۰/۸-۱۵۶/۱	۰۲۱/0
	۲۶	۵۱	۷۷			

از طرفی، شکل۱ نشانگر نتایج مربـوط بـه الکتروفـورز محصول PCR مربوط بـه ژن APOE در دو جایگـاه ۱۱۲و ۱۵۸ است. همانگونه که مشـاهده مـی‌شـود، طـول قطعـه کنترل (bp 514)، دو باند مشـخص موتانـت (444bp و bp 307) و دو باند مشخص نرمال (115 bp,253bp) در نتـایج الکتروفورز کاملا" مشخص می‌باشد. نتایج مویـد آن اسـت که پس از اپتیمایز کردن شرایط PCR، کلیه قطعات مـورد نظر بدون هرگونه قطعه اضافی تکثیر شده انـد. از سـویی، جهـت تاییـد طـول قطعـات، بـا داده‌هـای پایگـاه NCBI مقایسه شدند.



شکل۱. محصول PCR مربوط به ژن APOE در دو جایگاه ۱۱۲و۱۵۸.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که آلل ε۴ مـی-تواند به عنوان یک ریسک فـاکتور بـرای بیمـاری آلزایمـر اسپورادیک در بیماران ایرانی مطرح باشد. بیماری آلزایمر، شایع‌ترین علت زوال عقل در دوران میانسالی و پیری است که با نقص در فعالیت‌های شناختی، از دست دادن حافظه، از دست دادن توانایی انجام حرکات هـدف دار و تغییـرات شخصیتی همراه است (۲،۳). این بیماری از نظـر ژنتیکـی هتروژن بوده و تحت تاثیر محیط و ژنتیک است که شیوع آن از حدود ۳ ٪ در میان افراد ۶۵ ساله تا حدود ۵۰ ٪ در میان افراد ۸۵ ساله تغییر می‌کند و در فهرست ده بیماری کشـنده در کشـورهای در حـال توسـعه جـای دارد (۲۲). همراستا با نتایج حاصـل از ایـن تحقیـق، مطالعـات نشـان می‌دهند که حضور آلل ε4 با افزایش خطر ابتلا به بیماری

آلزایمر (۲۶)، آسیب‌های مغزی (۲۷) و خونریزی داخل مغزی (۲۸) همراه است. همچنین، تحقیقات نشان می‌دهند که پلی مورفیسم‌های APOE باعث پیشرفت اختلالات در سیستمهای فیزیولوژیک مختلفی از انسان می‌گردد (۲۹). APOE نقش مهمی در حفظ هموستاز چربی در سیستم عصبی مرکزی (۳۰)، ترمیم عصبی (۳۱)، حفظ شکل پذیری سیناپسی (۳۲)، آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو (۳۳)، و متابولیسم گلوکزمغزی (۳۴) بازی می کند. بر این مبنا، ژن‌های مربوط به این لیپوپروتیین می‌توانند در پاتولوژی آلزایمر نقش ایفا نمایند. از سویی، تحقیقات نشان می‌دهند که ژن پلی مورفیسم APOE با خطر پیشرفت اختلالات سیستم عصبی مرکزی مرتبط می‌باشد. پلی مورفیسم APOE به عنوان یک عامل خطر ژنتیکی برای توسعه بیماری آلزایمر در جمعیت‌های مختلف نیز شناخته شده است (۳۷-۳۵). بررسی‌ها نشان می‌دهند که در جمعیت چین، پلی مورفیسم APOE با خطر ابتلا به ترومبوز وریدی عمقی مرتبط است (۳۸) که این امر احتمالاً می‌تواند در بروز اختلالات سیستم عصبی مرکزی نیز نقش ایفا نماید. داده‌های مختلف نشان داده‌اند که پلی مورفیسم APOE با خطر زوال عقل (۳۹)، فشار خون بالا (۴۰)، مولتی پلاسکلروز (۳۹)، سکته قلبی (۴۱) و اختلالات مغزی (۴۲) مرتبط است. یافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند که در افراد با آلل ε4، رسوب آمیلوئید β در پارانشیم مغز افزایش می‌یابد (۴۳،۴۴) و نیز در اترواسکلروز نقش دارد (۴۵) این امر، می‌تواند نقش مهمی در آسیبهای مغزی ایفا نماید که طبعاً آلزایمر نیز یکی از پیامدهای حاصله از آسیبهای مربوط به پارانشیم مغزی است.

این مطالعه، در حیطه بررسی پلی مورفیسم ژن APOE در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر انجام گرفته است و از نظر تفسیر در جمعیت به خاطر محدود بودن حجم نمونه با محدودیت‌هایی روبرو است و احتمالاً در صورت موجود بودن نمونه‌های بیشتر و همچنین در صورت عدم محدودیت مالی و امکانات آزمایشگاهی، مطالعه گسترده‌تر می‌توانست منجر به یافته‌های متقن‌تری گردد. امید است در آینده امکان بررسی وسیعتر با حجم نمونه‌های بیشتر و تکنیکهای پیشرفته‌تر در سطح سلولی و مولکولی، فراهم گردد.

در مجموع نتایج این تحقیق نشان دادند که جهش‌های شایع ژن APOE می‌تواند باعث افزایش ابتلا به بیماری آلزایمر گردد. بر این مبنا، تشخیص بیماری با استفاده از آلل یا مارکری خاص که به طور مستقیم با بیماری مرتبط است، می‌تواند در تشخیص سریع بیماری و احیاناً در درمان آن موثر واقع گردد. این مطالعه، از اولین مطالعات در حیطه بررسی‌های ژنی در بیماران مبتلا به آلزایمر در جمعیت ایران است و برای حصول اطمینان و رسیدن به نتایج قابل تعمیم به همه جمعیت ایرانی، بررسی‌های بیشتر با جامعه آماری بالاتر مورد نیاز خواهد بود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق بر گرفته از پایان نامه با عنوان بررسی جهش‌های شایع ژن (MAPT,APOE) در بیماران ایرانی مبتلا به آلزایمر دیرس با هدایت جناب آقای دکتر احمد ابراهیمی به عنوان استاد راهنما و پژوهشگری مرضیه اناری به عنوان مجری است. این مقاله با مشارکت جمعی نویسندگان این نوشتار تهیه و تدوین گردیده است.

References

1. Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. Nat Neurosci. 2003; 6 (4): 345-351.
2. Bertoli-Avella AM, Oostra BA, Heutink P. Chasing genes in Alzheimer's and Parkinson's disease Rotteerdam Hum Genet. 2004; 114 (5):413-438.
3. Navab E, Negarandeh R, Peyrovi H, Navab P. Stigma among Iranian family caregivers of patients with Alzheimer's disease: A hermeneutic study. Nurs Health Sci. 2013; 15(2):201-206. (In Persian).
4. Hernández F, Lucas JJ, Cuadros R, Avila J. GSK-3 dependent phosphoepitopes recognized by PHF1 and AT8 antibodies ar e present in different tauisoforms Neurobiol Aging. 2003; 24(8): 1087-1094.
5. Berr C, Hauw JJ, Delaère P, Duyckaerts C, Amouyel P. Apolipoprotein E allele epsilon 4 is linked to increased deposition of the amyloid beta-peptide (A-beta) in caseswith or without Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1994; 178(2): 221-224.
6. Bertram L, Tanzi RE.Alzheimer'sdisease: one disorder, too m any genes Hum Mol Genet. 2004; 13 Spec No 1: R135-141.
7. Brandt R, Hundelt M, Shahani NT au alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models. Biochim Biophys Acta. 2005; 1739(2-3): 331-354.
8. Caffrey TM, Joachim C, Wade-Martins RHaplotype-specific expression of the N-terminal exons 2 and 3 at the human MAPT locus. Neurobiol Aging. 2008; 29(12): 1923-1929
9. Chauhan NB. Membrane dynamics, cholesterol homeostasis, and Alzheimer's disease. J Lipid Res. 2003; 44 (11): 2019-2029.
10. Conrad C, Vianna C, Freeman M, Davies P A polymorphic gene nested within an intron of the tau gene: implications for Alzheimer's di sease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99 (11): 7751-7756.
11. D'Souza I, Schellenberg GD Regulation of tau isoform expression and dementia Biochim Biophys Acta. 2005; 1739(2-3): 104-115.
12. Dermaut B, Kumar-Singh S, Rademakers R, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C.Tauis central in the genetic Alzheimer-frontotemporal dementia spectrum. Trends Genet. 2005; 21(12): 664-672.
13. Gozalpour E, Kamali K, Mohammd K, Khorshid HK, Ohadi M, Karimloo M, et al. Association between Alzheimer's Disease and Apolipoprotein E Polymorphisms. .Iran J Public Health. 2010; 39(2): 1-6.
14. Ezquerra M, Campdelacreu J, Muñoz E, Oliva R, Tolosa E. Sequence analysis of tau 3'untranslated region and sait ohin gene in sporadic progressive supranuclear palsy J Neurol Neurosurg Psychiatry.2004; 75(1):155-157.
15. Mahley RW.Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science. 1988; 240(4852):622-630.

16. Williams DL, Dawson PA, Newman TC, Rudel LL. Apolipoprotein E synthesis in peripheral tissues of nonhum an primates. J Biol Chem. 1985; 260(4): 2444-2451.
17. Getz GS, Reardon CA. Apoprotein E as a lipid transport and signaling protein in the blood, liver, and artery wall. J Lipid Res.2009; 50 Suppl: S156-161.
18. Ang LS, Cruz RP, Hendel A, Granville DJ. Apolipoprotein E, an important player in longevity and age-related diseases.Exp Gerontol.2008; 43(7): 615-622.
19. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. Am J. Epidemiol. 2002; 155(6): 487-895.
20. Hayek T, Oiknine J, Brook JG, Aviram M. Increased plasma and lipoprotein lipid peroxidation in apo E-deficient mice. Biochem Biophys Res Commun. 1994; 201(3): 1567-1574.
21. Miyata M, Smith JD.Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. Nat Genet. 1996; 14(1): 55-61.
22. De Silva R, Weiler M, Morris HR, Martin ER, Wood NW, Lees AJ. Strong association of a novel Tau promoter haplotype in progressive supranuclear palsy. Neurosci Lett. 2001;311(3): 145-148
23. Liang Y, Lin S, Beyer TP, Zhang Y, Wu X, Bales KR, et al .A liver X receptor and retinoid X recepto r heterodimer mediates apolipoprotein E ex pression, secretion andcholesterol homeosta sis in astrocytes. J Neurochem. 2004; 88(3): 623-634.
24. Liu QY, Yu JT, Miao D, Ma XY, Wang HF, Wang W, et al . An exploratory study on STX6, MOBP, MAPT, and EIF2AK3 and late-onset Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2013; 34(5):1519.e13-17
25. Radmanesh F, Devan WJ, Anderson CD, Rosand J, Falcone GJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).Accuracy of imputation to infer unobserved APOE epsilon alleles in genome-wide genotyping data. Eur J Hum Genet. 2014; 22(10): 1239-1242.
26. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, Saunders AM, Huang D, Corder EH, et al.Hypothesis: microtubule instability and p aired helical filament formation in the Alzheimer disease brain arerelated to ap olipoprotein E genotype. Exp Neurol. 1994; 125(2): 163-171; discussion 172-174.
27. Teasdale GM, Murray GD, Nicoll JA. The association between APOE epsilon4, a ge and outcome after head injury: a prospectivecohort study.Brain. 2005; 128(Pt 11):2556-2561.
28. McCarron MO, Wei CJ, Muir KW, Hoffmann KL, Lees KR, Alberts MJ, et al.Effect of apolipoprotein E genotype on in-hospital mortality following intracerebral haemorrhage. Acta Neurol Scand.2003; 107(2): 106-109.

29. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: role of inflammation. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32(9): 1659-1676
30. Gong JS, Kobayashi M, Hayashi H, Zou K, Sawamura N, Fujita SC, et al.Apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human ApoE3 andApoE4 kn ock-in mice. J Biol Chem. 2002; 277(33): 29919-2926.
31. Buttini M, Orth M, Bellosta S, Akeefe H, Pitas RE, Wyss-Coray T, et al.Expression of human apolipoprotein E3 or E4 in the brains of Apoe-mice: isoform-specific effects on neurodegeneration. J Neurosci. 1999; 19(12): 4867-4880.
32. Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, Weisgraber KH, Mahley RW, Pitas RE. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. Science. 1994; 264(5160):850-852.
33. Gibson GE, Haroutunian V, Zhang H, Park LC, Shi Q, Lesser M, et al.Mitochondrial damage in Alzheimer's disease varies with apolipoprotein E genotype. Ann Neurol. 2000; 48(3): 297-303.
34. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(1): 284-289.
35. Achouri-Rassas A, Ali NB, Cherif A, Fray S, Siala H, Zakraoui NO, et al. Association between ACE polymorphism, cognitive phe notype and APOE E4 allele in a Tunisian population with Alzheimer disease.J Neural Transm (Vienna). 2016; 123(3): 317-321.
36. Kumar NT, Liestøl K, Løberg EM, Reims HM, Mæhlen J. Apolipoprotein E allelotype is associated wi th neuropathological findings in Alzheimer' s disease. Virchows Arch. 2015; 467(2): 225-235.
37. Zheng L, Duan J, Duan X, Zhou W, Chen C, Li Y, Chen J, et al. Association of Apolipoprotein E (ApoE) Polymorphism with Alzheimer's Disease in Chinese Population. Curr Alzheimer Res. 2016; 13(8): 912-917.
38. Zhu S, Wang Z, Wu X, Shu Y, Lu D. Apolipoprotein E polymorphism is associated with lower extremity deep venous thrombosis: color-flow Doppler ultrasound evaluation. Lipids Health Dis. 201413:21.
39. Yin YW, Li JC, Wang JZ, Li BH, Pi Y, Yang QW,et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. Neurosci Lett. 2012; 514(1): 6-11
40. Stoumpos S, Hamodrakas SJ, Anthopoulos PG, Bagos PG. The association between apolipoprotein E gene polymorphisms and essential hypertension: a meta-analysis of 45 studies including 13,940 cases and 16,364 controls. J Hum Hypertens. 2013; 27(4): 245-255.
41. Xu H, Li H, Liu J, Zhu D, Wang Z, Chen A,et al. Meta analysis of apolipoprotein E gene
polymorphism and susceptibility of myocar

dial infarction. PLoS One. 2014; 9(8): e104608.
42. Wang QY, Wang WJ, Wu L, Liu L, Han LZ.Meta-analysis of APOE ε2/ε3/ε4 polymorphism and cerebral infarction. J Neural Transm (Vienna). 2013; 120(10): 1479-1489.
43. Kaushal R, Woo D, Pal P, Haverbusch M, Xi H, Moomaw C, et al. Subarachnoid hemorrhage: tests of associati on with apolipoprotein E and elastin genes. BMC Med Genet. 2007; 8: 49.
44. Qiu WQ, Zhu H, Dean M, Liu Z, Vu L, Fan G, et al. Amyloid associated depression and ApoE4 allele: longitudinal follow-up for the development of Alzheimer'sdisease. Int J Geriatr Psychiatry. 2016; 31(3): 316-322.
45. Davignon J. Apolipoprotein E and atherosclerosis: beyond lipid effect. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25(2): 267-269.
46. Ohm TG, Kirca M, Bohl J, Scharnagl H, Gross W, März W. Apolipoprotein E polymorphism influences not only cerebral senile plaque load but also Alzheimer-type neurofibrillary tangle formation. Neuroscience. 1995; 66(3): 583-287

APOE Gene Polymorphism in Patients with Alzheimer's Disease in Iran

Naji T[1], Ebrahimi A[2], Anari M[3,] Mobasheri Demneh H*[4]
1. Associate Professor, Department of Basic Science, Pharmaceutical Branch, Islamic Azad university, Tehran, Iran.
2. PhD, Parseh Clinic, Tehran, Iran.
3. MSc, Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Advanced Science and Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University of Tehran (IAUPS), Iran.
4.MSc student, Department of Mental Health Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran Medical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran. Iran, Mahyademneh7000@gmail.com.

Received: *1 Sep 2018* Accepted: *29 Sep 2018*

Abstract

Background: Alzheimer's disease is a multi-factorial disorder. The genes involved in Alzheimer's disease act as risk factors. The aim of this study was to investigate the APOE gene polymorphism in patients with Alzheimer's disease in Iran.
Materials and Methods: In this analytical-descriptive study, 50 patients with Alzheimer's were investigated. Polymorphism of the APOE gene was investigated in healthy subjects and patients with Alzheimer's using Tetra Arms PCR.
Results: The frequency of the 4ε /4ε genotype and ε4 allele was significantly higher in patients with Alzheimer's compared to healthy subjects (38/4% and57/4% versus 3/8% and 28/8%, respectively) (P≥0.009).
Conclusion: In polymorphism of the APOE gene, the 4ε /4ε genotype, and the ε4 allele, are risk factors for Alzheimer's disease in the Iranian population.
Keywords: Alzheimer's disease, APOE Gene, Iranian population

Citation: Mobasheri Demneh H, Naji T, Ebrahimi A, Anari M. APOE Gene Polymorphism in Patients with Alzheimer's Disease in Iran Yafte. 2018; 20(3):90-99.