

Genetická predispozice Alzheimerovy choroby

Genetic predisposition to Alzheimer's disease

Alice Hálová¹, Laura Ambrozová², Petr Ambroz^{3,4}, Anna Zatloukalová^{3,4}, Ondřej Machaczka⁴,
Jana Janoutová^{3,4}, Vladimír Janout⁴

¹Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno, Česká republika

²Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

³Ústav zdravotnického managementu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, Česká republika

⁴Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, Česká republika

ABSTRAKT

Východiska: Alzheimerova choroba je nejčastější neurodegenerativní onemocnění, na jehož vzniku se podílí řada faktorů – jedním z nich je genetická predispozice. Celogenomové asociační studie umožňují nalézt kandidátní geny, jejichž změny by mohly přispět ke vzniku tohoto onemocnění.

Cíl: Tato literární rešerše shrnuje dosavadní poznatky celogenomových asociačních studií zaměřených na stanovení genetické predispozice Alzheimerovy choroby s pozdním nástupem. Jejím cílem je sestavit přehled kandidátních genů asociovaných s touto nemocí pro účely budoucího výzkumu.

Metody: Práce je zpracována formou literární rešerše. Popisuje významné geny, které jsou asociovány s Alzheimerovou chorobou s pozdním nástupem.

Výsledky: Na základě dosavadních zkušeností byly vybrány geny *APOE*, *TOMM40*, *CD36*, *CLU*, *CHAT*, *IDE* a *TNK1*, které jsou nejvhodnějšími kandidáty pro budoucí cílené genetické vyšetřování u české populace.

Závěry: Tato práce předložila seznam genů asociovaných s Alzheimerovou chorobou s pozdním nástupem. Budoucí výzkum v této oblasti může významně přispět k predikci a následné prevenci tohoto závažného onemocnění.

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disease, which is caused by a number of factors – one of them is genetic predisposition. Whole-genome association studies make it possible to find candidate genes whose changes could contribute to the development of this disease.

Aim: This literature review summarizes the findings of whole-genome association studies aimed at determining the genetic predisposition to late-onset Alzheimer's disease. Its aim is to compile an overview of candidate genes associated with this disease for future research.

Methods: The work is processed in the form of literary research. It describes important genes that are associated with late-onset Alzheimer's disease.

Results: Based on previous experience, the genes *APOE*, *TOMM40*, *CD36*, *CLU*, *CHAT*, *IDE* and *TNK1* were selected, which are the most suitable candidates for future targeted genetic testing in the Czech population.

Conclusions: This work presented a list of genes associated with late-onset Alzheimer's disease. Future research in this area can make a significant contribution to the prediction and subsequent prevention of this serious disease.

KLÍČOVÁ SLOVA

Alzheimerova choroba, geny, *APOE*, *TOMM40*, *CD36*, *CLU*, *CHAT*, *IDE*, *TNK1*

KEY WORDS

Alzheimer's disease, genes, *APOE*, *TOMM40*, *CD36*, *CLU*, *CHAT*, *IDE*, *TNK1*

PROBLÉM LITERÁRNÍHO PŘEHLEDU

Genetická predispozice je významným rizikem pro vznik Alzheimerovy choroby, která je nejčastější formou demence. Vzhledem k tomu, že počet nemocných demencí celosvětově významně narůstá, je potřeba zintenzívnit výzkum v této oblasti. Z hlediska časné diagnostiky a možného uplatnění principů prevence se jeví významné právě faktory genetické.

ÚVOD

Alzheimerova choroba (ACH), která je nejčastější formou demence, v průběhu času způsobuje zhoršování kognitivních funkcí, mezi které řadíme např. paměť, myšlení či plánování. Podle věku, ve kterém je ACH diagnostikována, můžeme rozdělit tuto chorobu na ACH s časným nástupem a ACH s pozdním nástupem. Pro ACH s časným nástupem je typický začátek onemocnění před 65. rokem věku a hraje zde významnou roli rodinný výskyt onemocnění. Nicméně daleko běžnější formou je ACH s pozdním nástupem, která nevykazuje rodinnou agregaci. Ale je důležité vzít v potaz, že to může být způsobeno nedostatečnými informacemi ohledně rodinného výskytu onemocnění u lidí s vysokým věkem. Vzhledem k tomu, že genetické riziko pro vznik ACH s pozdním nástupem je srovnatelné s riziky pozorovanými např. u Parkinsonovy choroby nebo schizofrenie, je jisté, že genetická predispozice má svou úlohu i zde. Po mnoho let se snaží celogenomové asociační studie (GWAS) najít geny, které se podílejí na zvýšeném riziku vzniku ACH (1). GWAS již objevily mnoho jednonukleotidových polymorfismů (SNP) v genech, přesto však neexistuje mnoho prací, které by shrnovaly dosažené výsledky u pacientů s ACH s pozdním nástupem (2). Proto se tato práce zaměřuje na rešerši dosažených výsledků této metody v rámci české populace.

POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Data pro tento literární přehled byla čerpána z aktuálních odborných publikací, studií zaměřených na genetický výzkum včetně studií, kterých se autoři účastnili.

TEXT LITERÁRNÍHO PŘEHLEDU

APOE

Apolipoprotein E (ApoE) je protein, který hraje ústřední roli v lipidovém metabolismu a často je asociovan s neurodegenerativními chorobami jako je ACH. Tento protein slouží převážně jako lipidový transportér mezi různými buňkami a tkáněmi (3). V centrálním nervovém systému je tvořen hlavně astrocyty (5). Co se ACH týká, je obecně známo, že nosičství alely $\epsilon 4$ v genu pro *ApoE* patří mezi hlavní genetické riziko-

vý faktor pro ACH s pozdním nástupem (4). Gen pro *ApoE* se vyskytuje ve třech hlavních alelách, kde *ApoE- $\epsilon 3$* je považována za běžnou alelu a zbývající alely *ApoE- $\epsilon 2$* spolu s *ApoE- $\epsilon 4$* se od ní liší záměnou aminokyseliny na pozicích 112 a 158 v proteinovém řetězci (3). V souvislosti s neurodegenerativními onemocněními je speciální pozornost věnována právě *ApoE- $\epsilon 4$* alele (3). Na myším modelu bylo totiž prokázáno, že *ApoE- $\epsilon 4$* má specifický efekt na integritu hematoencefalické bariéry (6). Navíc studie nejen na myších, ale také na lidech dokazují, že hladiny A β v mozku a zatížení amyloidovými plaky je závislé na alele *ApoE* v tom smyslu, že *ApoE- $\epsilon 4$* je méně účinná v odstraňování A β v porovnání se zbývajících alelami (7). Podle epidemiologických i genetických studií, mají nositelé alely *ApoE- $\epsilon 4$* dvakrát až třikrát vyšší riziko rozvoje ACH (8, 7, 5). Navíc u osob s výskytem této alely ve dvou kopiích, je až dvanáctkrát vyšší riziko vzniku ACH (8). Naopak alela *ApoE- $\epsilon 2$* má spíše protektivní vliv (8, 7, 5). Bylo také vypořádáno, že efekt *ApoE- $\epsilon 4$* alely je silnější u žen v porovnání s muži (9). Mimoto byla zjištěna i další souvislost mezi *ApoE- $\epsilon 4$* alelou a ACH. Nositelům alely *ApoE- $\epsilon 4$* alelou bývá choroba diagnostikována v nižším věku (5). Avšak ve studii zkoumající hladiny *ApoE* v mozkomíšním moku nebyla nalezena žádná asociace s kognitivním výkonem a pacienti s ACH se tedy nijak nelišili od zdravých kontrol. Zajímavé bylo, že nosiči *ApoE- $\epsilon 4$* alely měli výrazně snížené plazmatické hladiny ApoE, což by mohlo být pravděpodobně způsobeno specifickým snížením koncentrace ApoE- $\epsilon 4$ isoformy (4). Navíc na velkém vzorku pacientů z Číny s ACH bylo demonstrováno, že *ApoE* může sloužit jako silný prediktor konverze mírné kognitivní poruchy (MCI) do ACH (10). V souladu s předchozími studiemi bylo navrženo, že riziko konverze MCI do ACH je větší mezi ženami, jež jsou nositelkami *ApoE- $\epsilon 4$* alely (11). Z uvedených výsledků vyplývá, že lepší porozumění interakcím mezi *ApoE* a pohlavím by mohlo vnést nový pohled na jeho roli v patogenezi ACH (12).

TOMM40

Gen *TOMM40* také patří mezi kandidátní geny, jež jsou zkoumány v souvislosti s ACH (13). Navíc mezi genem pro *ApoE* a *TOMM40* je vazebná nerovnováha (14). Z tohoto důvodu je také zvažována možnost synergického efektu (15). *TOMM40* kóduje protein, který je součástí translokázy vnější mitochondriální membrány (Tomm). Jedná se o podjednotku, která formuje kanál Tomm komplexu, jež je zodpovědná za import proteinových prekurzorů do mitochondrií. Předpokládá se, že A β peptidy interferují s mitochondriálními proteiny v importu a přerušují tak

mitochondriální funkci, což definitivně přispívá k pozorované patologii ACH (16). S využitím GWAS bylo identifikováno několik SNP, které jsou významně asociovány s vyšším rizikem rozvoje ACH. V meta-analýze bylo např. potvrzeno, že polymorfismus rs2075650 souvisí s ACH napříč různými populacemi (13). Také SNP rs157580 a rs11556505 vyskytující se v genu *TOMM40* byly dány do souvislosti s ACH (17). Mimoto výzkum zabývající se expresí *TOMM40* v krvi dospěl k závěru, že mezi pacienty s ACH je exprese tohoto genu nižší než u stejně starých jedinců bez této diagnózy (18). V některých studiích bylo také pozorováno, že *TOMM40* může mít vliv na věk nástupu ACH (14). Např. studie zabývající se polymorfismem rs10524523, který představuje polymorfni poly-T variantu v genu *TOMM40* zjistila, že u nosičů alely *ApoE-ε3* spolu s mnoha poly-T repeticemi se rozvíjí ACH v průměru o 7 let dříve než u nosičů stejné *ApoE* alely v kombinaci s krátkými poly-T opakováním (15). Další studie, která se pokusila tento závěr potvrdit, nedospěla ke stejnému názoru. Byla zde sice pozorována asociace mezi nosiči *ApoE-ε3* alely, ale v opačném smyslu, než uvedla předchozí studie. Dále nebyla zjištěna žádná souvislost s expresí *TOMM40*, *ApoE* či hladinami Aβ a tau proteinu v mozkomíšním moku (19). Je tedy nutné provést další výzkumy, které by pomohly objasnit vztah mezi *TOMM40*, *ApoE* a rizikem vzniku ACH

CD36

Gen *CD36* kóduje membránový glykoprotein, který hraje roli ve vnímání chuti tuků, v glykolipidovém metabolismu a také má svůj podíl na rozvoji aterosklerózy (20). *CD36* se podílí i na intracelulární signalizaci, imunitě a metabolických procesech. Navíc bylo zjištěno na základě *in vitro* studií (21, 22), že dokáže vázat Aβ. Mimoto se předpokládá, že *CD36* může způsobovat prozánětlivé reakce, které jsou běžně pozorovány mezi pacienty s ACH (23). Navíc některá SNP v genu pro *CD36* byla asociována s obezitou, která samo o sobě přispívá k vyššímu riziku rozvoje ACH (24). To bylo potvrzeno i u české populace, když byla objevena souvislost mezi polymorfismem v genu *CD36*, detekcí linolenové kyseliny a vyšší tělesnou váhou (25). Dále bylo také pozorováno, že A alela v SNP rs3211892 nacházející se v genu *CD36* výrazně zvyšuje riziko ACH (26). V jedné ze studií byla také zkoumána přímo exprese *CD36* v leukocytech u pacientů s ACH, dále také u skupiny s diagnózou MCI a u kontrolních subjektů. Z výsledků pozorování vyplývá, že exprese *CD36* byla výrazně snížena u pacientů s ACH a s MCI v porovnání s kontrolami, což vede k názoru, že snížená exprese tohoto genu v leukocytech by možná

mohla sloužit jako marker pro identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem pro tuto onemocnění (23).

CLU

Gen *CLU* kóduje klastrin také známý jako apolipoprotein J. Předpokládá se, že tento gen by také mohl mít svůj podíl na patogenezi ACH a pro tento předpoklad existují dobré důvody. Klastrin váže oligomery Aβ a dokáže působit preventivně proti jejich fibrilizaci, navíc hraje roli také jako inhibitor komplementu, díky čemuž dokáže zabránit aktivaci komplementové kaskády, která je u pacientů s ACH často aktivovaná. Protože klastrin je také tuková částice, může ovlivňovat transport cholesterolu podobně jako ApoE. K tomu ale dokáže pracovat také jako stresem indukovaný chaperon, čímž dokáže potlačit neuronální apoptózu (27). Pomocí GWAS bylo zjištěno, že C alela v polymorfismu rs11136000 v genu *CLU* může přispívat k rozvoji ACH. Tato alela se navíc nachází u 88 % kavkazské populace. V bílé kůře mozku u mladých dospělých s rizikovou C alelou navíc byla pozorována rozsáhlá nižší frakční anizotropie, což přispívá k názoru, že *CLU* může způsobit lokální zranitelnost důležitou pro počátek choroby (28). Z dalšího výzkumu vyplývá, že nosičství rizikové C alely souvisí s rychlejší podélnou expanzí komor v mozku, která je navíc nezávislá na genotypu *ApoE* či statusu demence (29). Vliv polymorfismu rs11136000 byl ověřován i na čínské populaci. Zde nebyla nalezena žádná statisticky významná asociace mezi pacienty s ACH a kontrolní skupinou. Nicméně zde byl identifikován jiný polymorfismus rs9331888 v genu *CLU*, jehož minoritní G alela vykazovala silnou asociaci s ACH (27). Další studie zabývající se vztahem polymorfismu rs9331888 a ACH popsala jejich silnou asociaci v kavkazské populaci. Naopak ve východní Asii tato asociace nebyla potvrzena. (30). Toto tvrzení potvrdila i provedená meta-analýza (31). Nicméně z výsledku další meta-analýzy vyplývá, že polymorfismus rs11136000 souvisí s rizikem ACH a toto riziko je konzistentní nejen pro kavkazskou populaci, ale i pro asijskou populaci (32). Dále byl také zkoumán vliv genetických variant v genu *CLU* na markery pro neurozobrazování u zdravých kontrolních pacientů s MCI a s ACH. Tento výzkum objevil významnou asociaci pro 4 lokusy (rs11136000, rs1532278, rs2279590, rs7982) s depozity Aβ a mimoto polymorfismus rs9331888 koreloval se zvýšením těchto depozit (33). Tato pozorování vedou k předpokladu, že SNP v genu pro *CLU* přispívají k náchylnosti k ACH (30).

CHAT

Cholinacetyltransferáza (ChAT), enzym zodpovědný za syntézu acetylcholinu, je kódován *CHAT* ge-

nem (34). Expres *CHAT* je typická pro cholinergní mozkové neurony a je dobře známo, že cholinergní signalizace má důležitou úlohu v procesu učení a paměti (35). Navíc je zde možnost, že SNP v *CHAT* genu ovlivňují aktivitu ChAT a skrze tento účinek se může manifestovat abnormální chování typické pro ACH (36). Na základě tohoto předpokladu byla formulována cholinergní hypotéza, která předpovídala, že cholinomimetika mohou zlepšit cholinergní funkce. Avšak tento předpoklad nebyl naplněn (37). Na druhou stranu je ale zhoršení cholinergní funkce integrální součástí ACH a porozumění roli *CHAT* genu v souvislosti s ACH může pomoci dosáhnout lepších výsledků terapie. Bylo například zjištěno, že polymorfismus rs3810950 v genu *CHAT* souvisí s kognitivními schopnostmi. Výzkum byl proveden mezi univerzitními studenty z Číny a výsledky vedou k hypotéze, že A alela tohoto polymorfismu může snižovat hladiny ChAT v cholinergních neuronech, což vede ke kognitivnímu deficitu (36). I na české populaci bylo potvrzeno, že polymorfismus rs3810950 přispívá ke zvýšenému riziku rozvoje ACH (38). Navíc bylo také demonstrováno, že polymorfismus rs3810950 může ovlivňovat i věk nástupu ACH, protože mezi pacienty s genotypem AA byl pozorován statisticky nižší věk při stanovení diagnózy ACH (39). Meta-analýza potvrdila předpoklad, že polymorfismus rs3810950 je asociovaný s ACH a jako další statisticky významný polymorfismus v souvislosti s touto chorobou identifikovala rs2177369. Stratifikační analýza také odhalila interakci mezi *ApoE* genotypem a polymorfismy v *CHAT* genu, což by mohl být důležitý rizikový faktor pro rozvoj ACH (40). Další z výzkumů se zabýval souvislostí mezi polymorfismy v *CHAT* genu a strukturou parahipokampu a hipokampu. Bylo zjištěno, že SNP rs12246528 bylo asociováno v parahipokampální strukturou a u nosičů A alely byl pozorován menší objem, plocha povrchu a tloušťka této struktury. Hipokampální objem pak vykazoval nejsilnější asociaci pro SNP rs1917814, kde T alela souvisela s větším objemem. Dále bylo zjištěno, že SNP rs3729496 koreloval s rozsahem paměti. Avšak tato studie zahrnovala pouze čínskou populaci, tudíž by bylo do budoucna vhodné provést podobnou analýzu napříč různými populacemi (41). Shrnutí dohromady, asociace mezi *CHAT* genem a ACH je podporována mnohými výzkumy a tak je vysoce pravděpodobné, že tento gen má svůj podíl na rozvoji ACH.

IDE

Mezi geny, které byly testovány pro svůj potenciální vliv na rozvoj ACH, patří také *IDE* gen, jež kóduje inzulin degradující enzym (42). Tato zinková meta-

loproteináza štěpí několik peptidů, např. glukagon, inzulin, β -endorfin nebo intracelulární doménu APP (43). Bylo také zjištěno, že tento enzym může degradovat $A\beta$ *in vitro*, což by mohlo ovlivnit průběh ACH (42). Tento názor je podpořen i faktem, že u pacientů s ACH byly nalezeny snížené hladiny tohoto proteinu i mRNA (44). V souvislosti s tímto zjištěním bylo pozorováno, že naopak zvýšená exprese *IDE* vedla k nižším plazmatickým koncentracím $A\beta$, což redukuje riziko nástupu ACH (45). Mnoho asocičních studií se zabývá vztahem mezi různými SNP v *IDE* genu a rizikem vzniku AD v různých populacích. Například u čínské populace byla nalezena tato asociace pro SNP rs3781239. Dle výsledků meta-analýzy pak pro SNP rs1832196 existuje významná asociace s ACH a naopak pro rs3758505 nebyla žádná souvislost pozorována (46). Další ze studií pozorovala sice slabou asociaci mezi ACH a *IDE* genem, avšak tato asociace byla konzistentní napříč vzorky z různých etnik, což vede k domněnce, že *IDE* může mít kauzální roli u ACH (47). Přesto byly v rámci jiné studie pozorovány zvýšené hladiny inzulin degradujícího enzymu mezi pacienty s ACH, což je v rozporu s ostatními studiemi (48). Je tedy nezbytné pokračovat v dalším výzkumu, aby bylo možné zjistit, zda může inzulin degradující enzym poskytnout nový vhled do podstaty ACH nebo přispět k její úspěšné léčbě (49).

TNK1

Gen kódující nереceptorovou tyrosinkinázu 1 byl asociovaný s ACH pomocí GWAS (50). Tento gen byl objeven jako tumor supresorový gen, který hraje roli v intracelulární transdukční dráze a také v apoptóze indukované TNF- α . Nedávný výzkum také navrhuje, že *TNK1* podporuje přežití a růst nádorových buněk pankreatu (51). Nicméně signální dráhy kontrolované pomocí *TNK1* jsou stále do velké míry neznámé (52). Mezi nejvíce studované SNP v *TNK1* genu souvisejícím s AD patří rs1554948 (50). V rámci jednoho z výzkumů bylo pozorováno, že A alela polymorfismu rs1554948 se častěji vyskytovala mezi staršími lidmi bez kognitivního úbytku a s rostoucím věkem se její prevalence zvyšovala, zatímco u pacientů s ACH byla prevalence této alely se vzrůstajícím věkem nižší (51). Jedna z meta-analýz zahrnujících dostupná data ohledně SNP rs1554948 z ostatních studií včetně vlastních dat, která pokud byla analyzována samostatně, nevykazovala významnou asociaci s ACH, avšak po zahrnutí do meta-analýzy zůstal tento polymorfismus stále statisticky významný (53). V tomto kontextu je důležité zvážit fakt, že *TNK1* je integrovaná komponenta interferonové signalizační dráhy (51). Bylo totiž pozorováno, že *TNK1* má výrazný vliv na citli-

vost jater k viru hepatitidy C a také ovlivňuje odpověď na antivirovou léčbu založenou na interferonech (52). Právě tato schopnost *TNKL* modulovat imunitní funkce může být jednou z možností, jak tento gen přispívá k progresi ACH (51).

VÝSTUPY

Alzheimerova choroba je multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílí mnoho vnějších i vnitřních faktorů. Vzhledem k tomu, že i přes intenzivní výzkum léčby ACH nebyl již řadu let nalezen žádný nový lék, soustřeďuje se nyní výzkum převážně na prevenci.

V rámci české populace bylo zjištěno, že mezi geny *APOE*, *TOMM40*, *CD36*, *CLU*, *CHAT*, *IDE* a *TNKL* existuje souvislost se zvýšeným rizikem rozvoje ACH. Na základě těchto výsledků by bylo možné sestavit panel genetických testů a dle získaných genetických výsledků, po zahrnutí informací o životním stylu jedince, spočítat potenciální riziko rozvoje ACH s pozdním nástupem. Tato informace by pak mohla přispět k preventivním opatřením, která by mohly oddálit nástup ACH.

Nicméně patogeneze ACH je velmi složitý komplex procesů a nedá se tedy říci, že studované genetické polymorfismy hrají hlavní roli v patogenezi ACH. Na rozvoji tohoto onemocnění mají podíl i vlivy vnějšího prostředí. Mezi často zmiňované vlivy patří různé komorbidity, např. diabetes mellitus či kardiovaskulární onemocnění. Bylo také publikováno několik studií zabývajících se expozicí chemikáliím a možnostmi rozvoje ACH s pozdním nástupem (54, 55). Stejně tak faktory životního stylu zahrnující kouření tabáku (56), spotřebu alkoholu (57) či mentální a fyzickou aktivitu (58, 59) mají dle publikovaných výsledků nemalý podíl na modulaci rizika vzniku a rozvoje ACH s pozdním nástupem. Pokud bude k těmto faktorům zahrnuta i znalost vazby zmiňovaných genů na možný vznik Alzheimerovy choroby, bude možné v budoucnu identifikovat pacienty ve zvýšeném riziku rozvoje ACH s pozdním nástupem a přispět tak k prevenci tohoto závažného onemocnění.

REFERENČNÍ SEZNAM

1. Lambert JCH, Amouyel P. Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? Current opinion in genetics & development. 2011;21(3):295-301.
2. Alagiakrishnan K, Gill SS, Fagarasanu A. Genetics and epigenetics of Alzheimer's disease. Postgraduate medical journal. 2012;88(1043):522-529.
3. Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. Neurobiology of disease. 2014;72:3-12.
4. Martínez-Morillo E, et al. Total apolipoprotein E levels and specific isoform composition in cerebrospinal fluid and plasma from Alzheimer's disease patients and controls. Acta neuropathologica. 2014;127(5):633-643.
5. Liu Ch, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nature Reviews Neurology. 2013;9(2):106-118.
6. Bell RD, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. Nature. 2012;485(7399):512-516.
7. Castellano, JM, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. Science translational medicine. 2011;3(89):89ra57.
8. Michaelson DM. APOE ϵ 4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2014;10(6):861-868.
9. Kulminski AM, et al. Age, gender, and cancer but not neurodegenerative and cardiovascular diseases strongly modulate systemic effect of the Apolipoprotein E4 allele on lifespan. PLoS genetics. 2014;10(1):e1004141.
10. Wang PN, et al. APOE ϵ 4 increases the risk of progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease among ethnic Chinese in Taiwan. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2011;82(2):165-169.
11. Altman A, et al. APOE genotype by gender interaction revealed in CSF biomarkers and clinical conversion rates in the ADNI database. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. 2013;9(4):P245-P246.
12. Ungar L, Altmann A, Greicius MD. Apolipoprotein E, gender, and Alzheimer's disease: An overlooked, but potent and promising interaction. Brain imaging and behavior. 2014;8(2): 262-273.
13. Huang H, et al. The TOMM40 gene rs2075650 polymorphism contributes to Alzheimer's disease in Caucasian, and Asian populations. Neuroscience letters. 2016;628:142-146.
14. Ferencz B, Karlsson S, Kalpouzos G. Promising genetic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease: the influence of APOE and TOMM40 on brain integrity. International Journal of Alzheimer's Disease. 2012;2012:421452.
15. Roses AD, et al. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease. The pharmacogenomics journal. 2010;10(5):375-384.

16. Zeitlow K, et al. The biological foundation of the genetic association of TOMM40 with late-onset Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(11):2973-2986.
17. Potkin SG, et al. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PloS one*. 2009;4(8): e6501.
18. Goh LK, et al. OMM40 alterations in Alzheimer's disease over a 2-year follow-up period. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;44(1):57-61.
19. Cruchaga C, et al. Association and expression analyses with single-nucleotide polymorphisms in TOMM40 in Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2011;68(8):1013-1019.
20. Gong QW, et al. CD36 Gene Polymorphisms Are Associated with Intracerebral Hemorrhage Susceptibility in a Han Chinese Population. *BioMed research international*. 2017;2017:5352071.
21. Moore Kathryn J, et al. A CD36-initiated signaling cascade mediates inflammatory effects of β -amyloid. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:47373-47379.
22. Medeiros Lea A, et al. Fibrillar amyloid protein present in atheroma activates CD36 signal transduction. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:10643-10648.
23. Giunta M, et al. The leukocyte expression of CD36 is low in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2007;28(4):515-518.
24. Daoudi H, et al. Oral fat sensing and CD36 gene polymorphism in Algerian lean and obese teenagers. *Nutrients*. 2015;7(11):9096-9104.
25. Plesník J, et al. The rs1527483, but not rs3212018, CD36 polymorphism associates with linoleic acid detection and obesity in Czech young adults. *British Journal of Nutrition*. 2018; 119(4):1-7.
26. Šerý O, et al. CD36 gene polymorphism is associated with Alzheimer's disease. *Biochimie*. 2017;135:46-53.
27. Yu JT, et al. Implication of CLU gene polymorphisms in Chinese patients with Alzheimer's disease. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411(19):1516-1519.
28. Braskie MN, et al. Common Alzheimer's disease risk variant within the CLU gene affects white matter microstructure in young adults. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(18):6764-6770.
29. Roussotte FF, et al. Combined effects of Alzheimer risk variants in the CLU and ApoE genes on ventricular expansion patterns in the elderly. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(19):6537-6545.
30. Zhang S, et al. CLU rs9331888 polymorphism contributes to Alzheimer's disease susceptibility in Caucasian but not East Asian populations. *Molecular neurobiology*. 2016;53 (3):1446-1451.
31. Shuai P, et al. Genetic associations of CLU rs9331888 polymorphism with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuroscience letters*. 2015;591:160-165.
32. Liu G, et al. The CLU gene rs11136000 variant is significantly associated with Alzheimer's disease in Caucasian and Asian populations. *Neuromolecular medicine*. 2014;16(1):52-60.
33. Tan L, et al. The CLU gene rs11136000 variant is significantly associated with Alzheimer's disease in Caucasian and Asian populations. *Neuromolecular medicine*. 2014;16(1):52-60.
34. Shin K, et al. Human neural stem cells overexpressing choline acetyltransferase restore unconditioned fear in rats with amygdala injury. *Behavioural Neurology*. 2016;2016:8521297.
35. Soreq H. Checks and balances on cholinergic signaling in brain and body function. *Trends in neurosciences*. 2015;38(7):448-458.
36. Liu X, et al. Polymorphic variation in CHAT gene modulates general cognitive ability: an association study with random student cohort. *Neuroscience letters*. 2016;617:122-126.
37. Francis PT, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;66(2):137-147.
38. Hálová A, et al. CHAT gene polymorphism rs3810950 is associated with the risk of Alzheimer's disease in the Czech population. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):41.
39. Mengel-from J, et al. Genetic variants in the choline acetyltransferase (ChAT) gene are modestly associated with normal cognitive function in the elderly. *Genes, Brain and Behavior*. 2011;10(8):876-882.
40. Liu Y, et al. Genetic Association of CHAT rs3810950 and rs2177369 Polymorphisms with the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Bio-Med research international*. 2016;2016:9418163.
41. Zhu B, et al. The Choline Acetyltransferase (CHAT) Gene is Associated with Parahippocampal and Hippocampal Structure and Short-term Memory Span. *Neuroscience*. 2018;369:261-268.
42. Blomqvist MEL, et al. Sequence variants of IDE are associated with the extent of β -amyloid deposition

- in the Alzheimer's disease brain. *Neurobiology of aging*. 2005;26(6):795-802.
43. Cui PJ, et al. The association between two single nucleotide polymorphisms within the insulin-degrading enzyme gene and Alzheimer's disease in a Chinese Han population. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(5):745-749.
 44. Vepsäläinen S, et al. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(11):1268-1270.
 45. Kurochkin IV, et al. Toward allosterically increased catalytic activity of insulin-degrading enzyme against amyloid peptides. *Biochemistry*. 2016;56(1):228-239.
 46. Zhang Y, et al. Meta-analysis of the insulin degrading enzyme polymorphisms and susceptibility to Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2013;541:132-137.
 47. Mueller JC, et al. Weak independent association signals between IDE polymorphisms, Alzheimer's disease and cognitive measures. *Neurobiology of aging*. 2007;28(5):727-734.
 48. Miners, JS et al. Neprilysin and insulin-degrading enzyme levels are increased in Alzheimer disease in relation to disease severity. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(8):902-914.
 49. Zhang H, et al. Characteristics of Insulin-degrading Enzyme in Alzheimer's Disease: A Meta-analysis. *Current Alzheimer research*. 2018;15(7):610-617.
 50. Momeni P, Ferrari R. Genetic and blood biomarkers of Alzheimer's disease. *The Open Nuclear Medicine Journal*. 2010;2:12-24.
 51. Seripa D, et al. Role of CLU, PICALM, and TNK1 Genotypes in Aging With and Without Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*. 2017;55(5):4333-4344.
 52. Ooi EL, et al. Novel antiviral host factor, TNK1, regulates IFN signaling through serine phosphorylation of STAT1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(5): 1909-1914.
 53. Belbin O, et al. Investigation of 15 of the top candidate genes for late-onset Alzheimer's disease. *Human genetics*. 2011;129(3):273-282.
 54. Chin-chan M, et al. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:124.
 55. Yegambaram M, et al. Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: a review. *Current Alzheimer Research*. 2015;12(2):116-146.
 56. Durazzo TC, et al. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(3):S122-S145.
 57. Langballe EM, et al. Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large, population-based sample: the HUNT study, Norway. *European journal of epidemiology*. 2015;30(9):1049-1056.
 58. Ferreira N, et al. Associations between cognitively stimulating leisure activities, cognitive function and age-related cognitive decline. *International journal of geriatric psychiatry*. 2015; 30(4):422-430.
 59. Winchester J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013;56(1):96-103.

KONTAKT NA HLAVNÍHO AUTORA

Doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.
Ústav zdravotnického managementu
Fakulta zdravotnických věd
Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 976/3
775 15 Olomouc
email: jana.janoutova@upol.cz

Přijato k recenzi: 12. 3. 2020

Přijato do tisku: 20. 6. 2020