

# Apolipoprotein E ve Alzheimer Hastalığı

Uz. Dr. Şerefnur ÖZTÜRK\*

Toplumda prevalansı 65 yaş için %5-10, 85 ve daha ileri yaşlar için %47 olarak bildirilen Alzheimer hastalığının patogenezi, klinik seyri ve prognozu ile ilişkili faktörler, son yıllarda daha da yoğunlaşmak üzere araştırmalar için ilgi odağı olmuştur (Evans ve ark. 1989, Bachman ve ark. 1992). Bu faktörlerden apolipoprotein E (Apo E) majör risk faktörü olarak kabul görmüştür.

## APOLİPOPROTEİN E'NİN YAPI VE SENTEZ ÖZELLİKLERİ

Apolipoprotein E başlıca karaciğer tarafından sentezlenen bir plazma proteinidir ve diğer proteinlerden farklı olarak santral sinir sisteminde astrositler, Schwann hücreleri ve oligodendrositler tarafından da sentezlenir (Mahley 1988). Apo E, lipoprotein partiküllerinin formasyonunu başlatmak ve spesifik sellüler reseptörlerle ilişki kurmak gibi özelliklerinden dolayı lipid metabolizmasını yönlendiren birkaç apolipoproteinden biri olarak sinir dokusu dışındaki dokularda yoğun olarak çalışılmıştır (Mahley 1988, Mahley ve ark. 1984). Kolesterolün hücre içi ve dışına hareketini kolaylaştırmasından dolayı Apo E özellikle ilgi odağı olmuştur (Boyles ve ark. 1989).

Apo E ve LDL aynı hücre yüzeyi reseptörüne bağ-

lanırlar. Bu reseptör kolesterol gereken hücrelerde bulunur ve lipoproteinlerin internalizasyon ve degradasyonuna aracılık eder (Mahley ve ark. 1984). HDL ve Apo A-I'den zengin lipoproteinler, aşırı kolesterolle yüklü hücrelerden kolesterolü ekstrakte edebilirler (Ho ve ark. 1980). Apo E, HDL partiküllerine bağlanarak kolesterolün azaltılmasına yönelik verimliliği azaltır (Gordon ve ark. 1983). Hücreler arasında kolesterol ve lipidlerin transportunda, travmayı takiben nöronal hücrelerin reinnervasyonu ve yeniden yapılandırılmasında fonksiyon görür ve amiloid prekürsör protein (APP), plaklar ve nörofibriler yumaklara bağlanma yeteneği vardır (Mahley 1988, Boyles ve ark. 1989). Apo E ve A-I kolesterolden zengin hücrelerden fakir hücrelere lipid redistribüsyonuna katılır (Mahley 1988, Boyles ve ark. 1989) ve Schwann hücreleri, makrofajlar, plazma ve akson arasında kolesterol transfer mekanizmasında rol oynar. Sinir rejenerasyon hızının, lokal ortamdaki akson ve remiyelinizan Schwann hücresine lipid transportunun etkinliğine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Boyles ve ark. 1989). Denervasyona neden olan bir hasardan sonra dejenerasyona uğrayan akson membranı ve miyelinden fazla miktarda lipid salınır. Bu membranlardan kaynaklanan kolesterol çoğu hücrelerde depolanır ve rejenerasyon sırasında yeniden kullanılır (Mahley 1988, Boyles ve ark. 1989).

\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

## APO E'NİN ALZHEİMER HASTALIĞINDA ETKİ MEKANİZMASI

Apo E'nin Alzheimer hastalığında önemi, Alzheimer hastalığını karakterize eden distrofik nöritler ve plaklar içinde bulunması ile ortaya çıkmıştır (Namba ve ark. 1991). Kompansatuar santral sinir sistemi gelişimi ve sinaptogenezde kritik bir role sahip olan Apo E mRNA (Rawlins ve ark. 1970, Simon 1972, Poirer ve ark. 1991) hipokampus azalmıştır ve Apo E'nin  $\beta$  amiloidin çözünür ve çözünmez formlarına bağlanma özelliği nedeniyle de önem taşır (Wisniewski ve ark. 1993). Sporadik AD hastalarının anormal yüksek plazma lipoprotein-kolesterol seviyelerine (Mucjkle ve ark. 1985, Guibilei ve ark. 1989) ve yetersiz reinnervasyon kapasitesine sahip olmaları (Ransmayr ve ark. 1989, Honer ve ark. 1992), AD'li hastalar ve kontrollerde Apo E polimorfizmini çalışmaya yöneltmiştir (Poirer ve ark. 1993). Apo E stabil bir yapı oluşturmak üzere  $\beta$  amiloid ile direkt ilişkiye girebilir. İn vitro olarak Apo E,  $\beta$  amiloid peptide bağlandığından, amiloidin intrasellüler ve ekstrasellüler metabolizması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüş (Strittmatter ve ark. 1993), senil plaklar ve nörofibriler yumaklarda da bulunmuştur (Wisniewski ve ark. 1991). Apo E ekstrasellüler senil plaklara, nörofibriler yumaklara ve amiloid anjiyopati bölgelerine bağlanır (Strittmatter ve ark. 1993). Apo E'nin AD'nin majör nöropatolojik özellikleri ile birlikte bulunması AD nedenleri ile ilişkisini akla getirmiştir. Bu konuda önceleri normalde insan beyininde yaşa bağlı olarak oluşan hücre sayısı ve lipid içeriğinde azalmanın, yatkın kişilerde  $\epsilon 4$  allelinin varlığında eksaserebasyonu olduğu düşünülmüştür. Apo E beyinde lipaz aktivitesini bozarsa yaşlanmaya maruz beyin bölgelerinde kolesterol ve lipid transportunu değiştirebilir (Poirer ve ark. 1993), defektif reinnervasyon ve yetersiz sinaptik plastisite oluşur. AD'de neokorteks incelendiğinde presinaptik terminal dansitesinde %45 azalma ve frontal, temporal bölgelerde kortekste önemli ölçüde sinaptik kayıp ortaya konmuştur (Davies ve ark. 1987).

Son zamanlarda Apo E ile dihidrolipylsuccinyltransferase (DLST) arasındaki ilişkinin AD patogenezinde çok yaşlı kişilerde rol oynadığı ileri sürülmüştür (Sheu ve ark.1999). AD'de alfa-ketoglutarat dehidrogenaz kompleksinin (KGDHC)

eksik olduğu ve DLST geninin KGDHC'nin DLST komponentini kodladığı bilinmektedir (Sheu ve ark. 1999).

## APO E VE ALLEL TİPLEMESİ

Apo E daha önce familial geç başlangıçlı AD ile birlikte tanımlanan bölgede, 19. kromozomun uzun kolunda bir genle (19q 13.2) kodlanmaktadır (Pericak-Vanse ve ark. 1991). Moleküler genetik çalışmalar AD patogenezi ile ilgisi olan dört gen idantifiye etmiştir. AD gelişme riskini modifiye eden genetik faktörlerden biri olan Apo E allelleri bunlardan en önemli ve yaygın çalışılmış olanlardır (Saunders ve ark. 1993).

Apo E'nin yaygın polimorfizimleri  $\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 2$  olarak gösterilen alleller tarafından belirlenmektedir (Mahley 1988). İzofomlar nedeniyle de bu polimorfizm 6 Apo E fenotipiyle sonuçlanmaktadır; homozigot  $\epsilon 2/2$ ,  $\epsilon 3/3$ ,  $\epsilon 4/4$  ve heterozigot  $\epsilon 3/2$ ,  $\epsilon 4/2$ ,  $\epsilon 4/3$ . Apo E polimorfik allellerinin yaygınlığı genel popülasyonda  $\epsilon 2$  için 0.08,  $\epsilon 3$  için 0.75 ve  $\epsilon 4$  için 0.14 olarak saptanmıştır (Mahley 1988, Ordovas ve ark. 1987).

Apo E içeren lipoproteinlerin, lipoprotein reseptörlerine afinitesi Apo E  $\epsilon 2$ 'den Apo E  $\epsilon 3$  ve Apo E  $\epsilon 4$ 'e doğru artar. Allel numarası arttıkça ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$ ) Apo E azalır ve plazma kolesterolü, LDL-kolesterol ve Apo B artar (Poirer ve ark. 1993).

Apo E allellerinden  $\epsilon 2$ 'nin AD gelişimine karşı protektif bir etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Corder ve ark. 1993, Corder ve ark. 1994). Buna karşılık  $\epsilon 2/3$  genotipine sahip kişilerde koruma düşük izlenmiştir (Strittmatter ve ark. 1994).  $\epsilon 2$  izofomunun Apo E'nin mikrotübüle bağlı tau proteinine bağlanmasını artırıp, proteinin hiperfosforilasyonunu etkileyerek nörofibriler yumak oluşturacak olan ikili sarmal filament yapımına engel olarak AD riskini azalttığı ileri sürülmüştür (Strittmatter ve ark. 1994).

Apo E geninin  $\epsilon 4$  alleli, AD patogenezinde en fazla çalışılan izofomu oluşturmaktadır.  $\epsilon 4$  alleli ile hem sporadik hem de geç başlangıçlı familial AD arasında birliktelik çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Poirer ve ark. 1993, Corder ve ark. 1993, Nalbantoğlu ve ark. 1994, Isla ve ark. 1996, Lucotte ve ark. 1994).

Apo E  $\epsilon 4$  allel sıklığı Avrupa'da AD için %20,

kontroller için %15 bulunmuştur (Saunders ve ark. 1993). Siyah ırk için Apo E  $\epsilon$ 4 allel sıklığı %30 olarak bildirilmiştir (Kamboh ve ark. 1987, Sepehrnica ve ark. 1989). Apo E  $\epsilon$ 4 allelinin ayrıca Down sendromu (Hyman ve ark. 1995), amiloid anjiyopati (Greenberg ve ark. 1995), diffüz Levy body hastalığında da (Harrington ve ark. 1994) artmış olduğu bulunmuştur.

Apo E  $\epsilon$ 4 allelinin normal yaşlı erkeklerde bilişsel fonksiyonlarda azalma ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür (Reed ve ark. 1994). Bazı çalışmalarda da bilişsel olarak normal yaşlı kontrollerin %20-40'ının Apo E  $\epsilon$ 4 allel taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir (Lucette ve ark. 1993, Czech ve ark. 1993).

### **APO E VE NÖROPATOLOJİK KORELASYON**

Apo E'nin fenotipik korelasyonu için nöropatolojik, klinik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Apo E'nin nöropatolojik ekspresyonunu araştırmak üzere yapılan çalışmalar amiloid birikimi, nörofibriler yumak ve senil plak formasyonları ile Apo E'nin ilişkisini araştırmışlardır.

Apo E  $\epsilon$ 4 taşıyan AD'li hastaların beyinlerinde  $\beta$ -amiloid birikiminde artış bulunmuştur (Isla ve ark. 1996). Amiloid birikiminin Apo E  $\epsilon$ 3/3 fenotipinden  $\epsilon$ 3/4 ve  $\epsilon$ 4/4'e doğru artış gösterdiği, Apo E'nin amiloid birikiminin başlangıç basamaklarını hızlandırdığı ileri sürülmüştür (Isla ve ark. 1996).

Apo E  $\epsilon$ 4 ile nörofibriler yumak birlikteliği daha az açıklığa kavuşmuştur. Bazı çalışmalarda hafif artış bulunurken (Isla ve ark. 1996, Norman ve ark. 1995), bazıları artış bulmamıştır (Isla ve ark. 1996, Ma ve ark. 1994). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise  $\epsilon$ 4 alleli ile erken başlangıçlı AD'ye bağlı nörofibriler değişikliklerin arasında gençlerde birliktelik bulunmuştur (Chebremedhin ve ark. 1998).

Apo E ile  $\beta$  amiloid bağlanmasının senil plakları etkilediği ileri sürülmüştür (Sparks 1997).

### **APO E VE KLİNİK KORELASYON**

Apo E'nin klinik prezentasyonu için yapılan çalışmalarda yaş, cins, klinik korelasyon araştırılmıştır.

Apo E ile yaş arasındaki ilişki için oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir. Apo E  $\epsilon$ 4 ile AD arasında

yaşa bakılmaksızın birliktelik bulanların yanısıra (Mayeux ve ark. 1993), Apo E allel numarası arttıkça demans başlama yaşının azaldığı (Isla ve ark. 1996),  $\epsilon$ 4'ün daha genç yaşta başlayan demansla birlikte olduğu bildirilmiştir (Isla ve ark. 1996, Roses ve ark. 1994). Apo E  $\epsilon$ 4 prevalansının AD'li hastalarda 55-65 ve 75-85 yaş gruplarında pik yaptığı gözlenmiştir (Poirer ve ark. 1993).

Apo E'nin cinsiyete göre farklılık göstermediğini ileri süren çalışmalar yanında (Combarros ve ark. 1998),  $\epsilon$ 4 allelinin tek bir kopyasının AD'li erkeklerle göre kadınlar için daha büyük bir risk ortaya çıkardığı iddia edilmiştir (Payami ve ark. 1994, Corder ve ark. 1995).

Apo E  $\epsilon$ 4 allel için homozigotluk 80 yaşlarında bilişsel bozukluk geliştirme olasılığı ile %100 birlikte iken (Czech ve ark. 1993) Apo E  $\epsilon$ 2 alleli ise demans başlangıcının 20 yıl üzerinde gecikmesi ile birlikte (Roses 1995).  $\epsilon$ 4 allelinin varlığı sadece Alzheimer hastalığı gelişme olasılığında artışla birlikte değil, aynı zamanda hastalığın daha erken yaşta başlamasıyla da ilişkili bulunmuştur (Czech ve ark. 1993). Çalışmalar hastalığın başlangıç yaşı ile Apo E  $\epsilon$ 4 allel kopyaları arasında korelasyon bulmuşlardır (Czech ve ark. 1993, Tsai ve ark. 1994, Rebeck ve ark. 1994). Apo E  $\epsilon$ 4 alleli için homozigot olan bireylerin daha erken başlangıçlı AD gösterdiği, Apo E  $\epsilon$ 4 allelinin bir kopyası olanlarda hafifçe daha geç başlangıç, Apo E  $\epsilon$ 4 alleli olmayanlarda ise daha geç başlangıçlı AD bulunduğu gösterilmiştir (st George-Hyslop ve ark. 1987). Hastalık süresi ile Apo E  $\epsilon$ 3/3,  $\epsilon$ 3/4 ve  $\epsilon$ 4/4'e doğru pozitif korelasyon bulunmuştur (Isla ve ark. 1996). Apo E  $\epsilon$ 4 dozu ile yaşam süresini bağlantısız bulanlar da vardır (Corder ve ark. 1995).

### **APO E VE FONKSİYONEL GÖRÜNTÜLEME**

Apo E  $\epsilon$ 4'ün fenotipik korelasyonunu araştırmada fonksiyonel görüntüleme yöntemleri de kullanılmıştır. Apo E  $\epsilon$ 4 kalıtımı AD için risk altında olmayan hasta yakınlarında yapılmış PET çalışmalarında azalmış parietal metabolizma ve artmış asimetri ile birlikte bulunmuştur (van Dyck ve ark. 1998). AD için riskte olan kişilerde hastalık bulgusu başlamadan önce PET ile glukoz metabolizma anormallikleri gösterilmiştir (Pietrini ve ark. 1993). Bilişsel olarak normal olan  $\epsilon$ 4

homozigot kişilerde PET ile daha önce muhtemel AD'li hastalarda bulunan sonuçlara benzer şekilde posterior singulat, pariyetal, temporal ve prefrontal bölgelerde azalmış glukoz metabolizması bulunmuştur (Reiman ve ark. 1996). Bu bulguların  $\epsilon 4$  allel varlığının AD için risk faktörü olduğunun prelinik kanıtı olduğu ileri sürülmüştür (Reiman ve ark. 1996).  $\epsilon 4$  negatif olan AD'li hastalarda bölgesel pariyetal kan akımı  $\epsilon 4$  pozitif olan AD'li hastalardan daha belirgin bulunmuştur (van Dyck ve ark. 1998).

PET ölçümlerinin hipometabolizmayı göstermesi sinapsların disfonksiyonu veya kaybı nedeniyle azalmış sinaptik aktiviteyi yansıtmaktadır. RCMR-Glu ile kesin AD'li hastaların otopsi çalışmasında histopatolojik bulguları korele eden çalışmalar RCMR-Glu'nun nöronal dansite veya nörofibriler yumak dansitesi ile korele olduğunu fakat  $\beta$ -amiloid içeren senil plaklarla korele olmadığını göstermişlerdir (Genna ve ark. 1988).

#### APO E VE PROGNOZ

Apo E  $\epsilon 4$ 'ün AD gelişme riski ve klinik prezentasyonunu tahmindeki rolünü belirlemek için yapılan çalışmalarda  $\epsilon 4$ 'ün prediktif değeri Kanada, Avrupa ve Asya'da yapılan çalışmalarda doğrulanmıştır (Ueki ve ark. 1993, Brousseau ve ark. 1994, Poirier ve ark. 1993) fakat İsveçler (Lannfelt ve ark. 1994), Afrika kökenli Amerikalılar ve İspanya kökenli Amerikalılar için du-

rum daha az açıklıktadır (Hendrie ve ark. 1995).  $\epsilon 4$  allelinin varlığı hafif bilişsel bozukluktan demansa geçiş için güçlü bir klinik prediktör olarak ortaya çıkmıştır (Petersen ve ark. 1995). Belli bir popülasyonda demans gelişme prevalansı %20 iken bu şansın  $\epsilon 4$  taşıyıcıları için %65'e çıktığı, tersine kişi  $\epsilon 4$  alleli taşıyorsa hastalık geliştirmeme oranının %90'a çıktığı belirtilmiştir. Popülasyon temel alınarak oluşturulan örnekte Apo E  $\epsilon 4$ , demansın klinik olarak semptomatik fazından önce, bilişsel azalma ile birlikte bulunmuştur (Jonker ve ark. 1998).

Apo E  $\epsilon 4$  alleli uzak hafıza ölçümlerinde azalmanda prediktördür (O'Hara ve ark. 1998).  $\epsilon 3/3$  bireylerle  $\epsilon 3/4$  genotipli bireyler arasında dikkat, tasarımı hızı, kelime, yakın verbal bellek ve yakın spasyal bellek farklı bulunmamıştır (O'Hara ve ark. 1998).

Apo E üretimini kodlayan Apo E  $\epsilon 4$  allel varlığının Alzheimer hastalığının gelişmesinde önemli bir faktör olduğu, bu allelin varlığının AD nöropatolojik markerları ile ilişkili olduğu ve AD klinik ekspresyonunda etkili olduğu düşünülebilir. AD riskini belirlemede ise  $\epsilon 4$  pozitifliğinin  $\epsilon 4$  negatifliğine daha önemli olmasıyla birlikte klinisyenin genotip çalışmasından önce diğer klinik değerlerle hastanın durumunu değerlendirmesi daha uygun görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Bachman DL, Wolf PA, Linn R ve ark. (1992) Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology*, 42:115-119.
- Boyles JK, Zoellmer CD, Anderson LJ ve ark. (1989) A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-1, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve. *J Clin Invest*, 83:1015-1031.
- Brousseau T, Legrain S, Berr C ve ark. (1994) Confirmation of the  $\epsilon 4$  allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease. *Neurology*, 44:342-344.
- Chebremedhin E, Schultz C, Braak E ve ark. (1998) High frequency of apolipoprotein E epsilon 4 allele in young individuals with very mild Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Exp Neurol*, 153:152-155.
- Combarros O, Leno C, Oterino A ve ark. (1998) Gender effect on apolipoprotein E epsilon 4 allele-associated risk for sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 197:68-71.
- Corder E, Saunders A, Strittmatter W ve ark. (1995) The apolipoprotein E4 allele and sex-specific risk of Alzheimer's disease. *JAMA*, 273:373-374.
- Corder E, Saunders A, Strittmatter W ve ark. (1995) Survival in Alzheimer disease patients, and competing risks of death and Alzheimer disease. *Neurology*, 273:942-947.
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ ve ark. (1994) Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late-onset Alzheimer disease. *Nature Genet*, 7:180-184.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ ve ark. (1993) Gene dose of apolipoprotein 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261:921-923.
- Czech C, Monning U, Tinari P ve ark. (1993) Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease.

Lancet, 342:1309-1310.

Davies CA, Mann DMA, Sumpter PQ ve ark. (1987) Quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 78:151-164.

Evans DA, Funkenstein H, Albert MS ve ark. (1989) Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA*, 262:2551-2565.

Genna S, Smith AP (1988) The development of SPECT, an annular single crystal brain camera for high efficiency. *SPECT. IEEE Trans Nucl Sci*, NS-35:654-658.

Gordon V, Innerarity TL, Mahley RV (1983) Formation of cholesterol-and apoprotein E-enriched high density lipoproteins invitro. *J Biol Chem*, 258:6202-6212.

Greenberg S, Rebeck GW, Vonsattel JPG ve ark. (1995) Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 38:254-259.

Guibilei F, D'Antona R, Antonin R ve ark. (1989) Serum lipoprotein pattern variation in dementia and ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 81:84-86.

Harrington CR, Louwagie J, Rossau R ve ark. (1994) Association of the apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. Significance for etiological theories of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 145:1472-1484.

Hendrie HC, Hall KS, Hui S ve ark. (1995) Apolipoprotein E genotypes and Alzheimer disease in a community study of elderly African Americans. *Ann Neurol*, 37:118-120.

Ho YK, Brown MS, Goldstein JL (1980) Hydrolysis and excretion of cytoplasmic cholesteryl-esters by macrophages: Stimulation by high density lipoprotein and other agents. *J Lipid Res*, 21:391-398.

Honer WG, Dickson DW, Gleeson J (1992) Regional synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 13:375-382.

Hyman BT, West HL, Rebeck GW ve ark. (1995) Neuropathological changes in Down's syndrome hippocampal formation: effect of age and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*, 52:373-378.

Isla TG, West HL, Rebeck W ve ark. (1996) Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E  $\epsilon$  4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 39:62-70.

Jonker C, Schmand B, Lindeboom J ve ark. (1998) Association between apolipoprotein E  $\epsilon$  4 and the rate of cognitive decline in community-Dwelling elderly individuals with and without dementia. *Arch Neurol*, 55:1065-1069.

Kamboh MI, Sepehrnia B, Ferrell RE (1987) Genetic studies of human apolipoproteins. VI. Common polymorphism of apolipoprotein E in blacks. *Dis Markers*, 7:49-55.

Lannfelt L, Lilius L, Nastase M ve ark. (1994) Lack of association between apolipoprotein E allele  $\epsilon$  4 and spo-

radic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 169:175-178.

Lucette G, David F, Visvikis S ve ark. (1993) Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342:1309.

Lucotte G, Turpin JC, Landais P (1994) Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele doses in late onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 36:681-682.

Ma J, Yee A, Brewer AYH JR ve ark. (1994) Amyloid-associated proteins  $\alpha$ 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer  $\beta$ -protein into filaments. *Nature*, 372:92-94.

Mahley RLV (1988) Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240:622-629.

Mahley RV, Innerarity TL, Rall SC ve ark. (1984) Plasma lipoproteins; apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*, 25:1277-1294.

Mahley RV (1988) Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240:622-630.

Mayeux R, Stern Y, Ottman R ve ark. (1993) The apolipoprotein  $\epsilon$  4 allele in patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 34:752-754.

Mucjkle TJ, Roy JR (1985) High density lipoprotein cholesterol in differential diagnosis of senil dementia. *Lancet*, I:1191-1192.

Nalbantoğlu J, Gulfix BM, Bertrand P ve ark. (1994) Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: Results of an autopsy series and an analysis of several combined studies. *Ann Neurol*, 36:889-895.

Namba Y, Tomonoga M, Otomo E ve ark. (1991) Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 541:163-166.

Norrman J, Brookes AJ, Yates C ve ark. (1995) Apolipoprotein E genotype and its effect on duration and severity of early and late onset Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*, 167:535-536.

O'Hara R, Yesavage JA, Kramer HC ve ark. (1998) The Apo E epsilon 4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*, 46:1493-1498.

Ordovas JM, Litwack- Klein L, Wilson PWF ve ark. (1987) Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apo E1 and apo E5 isoforms. *J Lipid Res*, 28:371-380.

Payami H, Montee KR, Kaye JA ve ark. (1994) Alzheimer's disease, apolipoprotein E4 allele and gender. *JAMA*, 271:1316-1317.

Pericak - Vase MA, Bebout JL, Gaskell PC ve ark. (1991) Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet*, 48:1034-1050.

- Petersen RC, Smith GE, Lunic RJ ve ark. (1995) Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer disease in memory - impaired individuals. *JAMA*, 273:1274-1278.
- Pietrini P, Azari NP, Grady CL ve ark. (1993) Pattern of cerebral metabolic interactions in a subject with isolated amnesia at risk for Alzheimer's disease: a longitudinal evaluation. *Dementia*, 4:94-101.
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D ve ark. (1993) Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342:697-699.
- Poirier J, Hess M, May PC ve ark. (1991) Role of hippocampal cholesterol synthesis and uptake during reactive synaptogenesis in adult rats. *Neuroscience*, 191-194.
- Ransmayr G, Cervera P, Hirsch E ve ark. (1989) Choline acetyl transferase-like immunoreactivity in the hippocampal formation of controls subjects and patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 32: 701-714.
- Rawlins FA, Hedley-Whyte ET, Villegas G ve ark. (1970) Reutilization of cholesterol-1,2-H<sup>3</sup> in regeneration of peripheral nerve. An autoradiographic study. *Lab Invest*, 22:237-240.
- Rebeck GW, Perls TT, West HL ve ark. (1994) Reduced apolipoprotein ε4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology*, 44:1513-1516.
- Reed T, Carmelli D, Swan GE ve ark. (1994) Lower cognitive performance in normal older adults male twins carrying the apolipoprotein E ε4 allele. *Arch Neurol*, 51:1189-1192.
- Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS ve ark. (1996) Preclinical evidence of Alzheimer disease in persons homozygous for the ε4 allele for Apolipoprotein. *N Engl J Med*, 334:752-758.
- Roses A (1995) Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 38:6-14.
- Roses AD, Strittmatter WS, Pericak-Vance MA ve ark. (1994) Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Lancet*, 343:1564-1565.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D ve ark. (1993) Association of apolipoprotein E allele ε with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43:1467-1472.
- Sepehrnima B, Kamboh MI, Adams-Cambell LL ve ark. (1989) Genetic studies of human apolipoproteins. X. The effect of the apolipoprotein E in blacks. *Am J Hum Genet*, 45:586-591.
- Sheu KF, Brown AM, Haroutunian V ve ark. (1999) Modulation by DLST of the genetic risk of Alzheimer's disease in a very elderly population. *Ann Neurol*, 45:48-53.
- Simon G (1972) Cholesterol ester in degenerating nerve: origin of cholesterol moiety. *Lipids*, 52:615-625.
- Sparks DL (1997) Coronary artery disease, hypertension, Apo E, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? *Ann NY Acad Sci*, 826:128-146.
- st George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ ve ark. (1987) The genetic defect causing familial Alzheimer disease maps on chromosome 21. *Science*, 235:885-890.
- Storandt S, Botwinick J, Danzifer WL ve ark. (1984) Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 41:497-499.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D ve ark. (1993) Apolipoprotein E: high affinity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late -onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 90:1977-1981.
- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M ve ark. (1994) Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer's disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol*, 125:163-171.
- Tsai MS, Tangalos EG, Petersen RC ve ark. (1994) Apolipoprotein E: risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Genet*, 54: 643-649.
- Ueki A, Kawano M, Namba Y ve ark. (1993) A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late -onset non familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 163:166-168.
- van Dyck CH, Gelernter J, Mac Avay MG ve ark. (1998) Absence of apolipoprotein E ε4 allele is associated with increased parietal regional cerebral blood flow asymmetry in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 55:1460-1466.
- Wisniewski T, Frangione B, Apolipoprotein E (1991) A pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neurosci Lett*, 135:235-238.
- Wisniewski T, Golabek A, Matsubara E ve ark. (1993) Apolipoprotein E: binding to soluble Alzheimer's B-amyloid. *Biochem Biophys Res Commun*, 192:359-365.