بررسی ارتباط پلی مورفیسم های rs157580 و rs8106922 ژن TOMM40 در بیماران مبتلا به آلزایمر تک گیر با شروع دیررس



● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک، کلینیک ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/ اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، تهران، ایران



● رعنا حاجیلو

کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

● دکتر مرجان ظریف یگانه

دکتری، کلینیک ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

● شراره صادقیان

کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

● دکتر غلامرضا حاجتی

دکتری روانپزشک، انجمن دمانس و آلزایمر ایران

● معصومه صالحی

کارشناس پرستاری، انجمن دمانس و آلزایمر ایران

● مهرداد خوانساری

کارشناسی ارشد علوم آزمایشگاهی، انجمن دمانس و آلزایمر ایران

● دکتر عبدالفتاح صراف نژاد

دکتری ایمونولوژی، آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

● دکتر مریم جلالی

دکتری بیوشیمی بالینی، آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک، تهران، ایران

❑ چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع دمانس یا "زوال عقل" در سنین پیری است. بروز آن با افزایش سن بیشتر می‌شود و با آتروفی مغز و تخریب نورونی، به ویژه در ناحیه هیپوکمپ و قسمت قاعده‌ای پیشانی، همراه است. بیماری آلزایمر براساس سن شروع به دو نوع زودرس (کمتر از ۶۵ سال) و دیررس (بالای ۶۵ سال) طبقه بندی می‌شود. آلزایمر بیماری چند عاملی است که هر دو فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در توزیع جمعیتی آن نقش دارند. پیش زمینه ژنتیکی، سن و جنس از عوامل خطر اصلی برای بروز این بیماری هستند. برخی جهش‌های ژن APOE در افزایش استعداد افراد به بیماری آلزایمر در جمعیت‌های مختلف به خوبی به اثبات رسیده است. ژن TOMM40 در ناحیه کروموزومی 19.q 13 واقع شده است که در حدود ۱۵ کیلوباز با ژن APOE فاصله دارد. در این تحقیق پلی مورفیسم های ژنتیکی rs157580 و rs 8106922 ژن TOMM40 با خطر ابتلا به بیماری آلزایمر دیررس مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، DNA ژنومی از خون محیطی ۱۱۷ فرد بیمار و ۱۳۰ فرد شاهد

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

به روش Salting out/Protenase K استخراج شد و پلی مورفیسم های ژنتیکی rs157580 و rs8106922 ژن TOMM40 به روش ARMS-PCR و تعیین توالی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: برای rs157580 فراوانی ژنوتیپ GA در دو گروه بیمار و سالم تفاوت آماری معنا دار داشت و براساس نتایج به دست آمده دارای نقش محافظتی احتمالی می‌باشد (P=0.027). فراوانی الل G,A نیز در دو گروه بیمار و سالم تفاوت آماری معنی دار نداشت.

همچنین برای rs 8106922 فراوانی ژنوتیپ AG در دو گروه بیمار و سالم دارای تفاوت آماری معنی دار بود (p=0.002)و به عنوان ریسک فاکتور احتمالی می‌توان آن را در نظر گرفت. از طرفی ژنوتیپ GG نیز در دو گروه بیمار و سالم دارای تفاوت آماری معنی دار بود (P=0.002)و به عنوان عمل محافظتی احتمالی می‌توان آن را در نظر گرفت. فراوانی اللی برای الل A در گروه بیمار و سالم دارای تفاوت آماری معنی دار بود (P=0.003) و به عنوان ریسک فاکتور احتمالی می‌توان آن را در نظر گرفت. فراوانی اللی برای الل G در گروه بیمار و سالم دارای تفاوت آماری معنی‌دار بود (P=0.003) و به عنوان عامل حفاظتی احتمالی می‌توان آن را در نظر گرفت.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج به دست آمده از این پژوهش، ژن TOMM40 را می‌توان به عنوان یکی از ژن‌های احتمالی مرتبط با ایجاد بیماری آلزایمر در نظر گرفت. انجام بررسی‌های بیشتر در مورد سایر ژن‌های دخیل در ایجاد بیماری و همچنین مطالعات عملکردی این ژن در سطح سلولی و مولکولی پیشنهاد می‌گردد.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، پلی مورفیسم، ژن TOMM40، ایران

❑ مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین عامل زوال عقل در دوران میانسالی و پیری است که با نقص در فعالیت‌های شناختی، از دست دادن حافظه، از دست دادن توانایی انجام حرکات هدف دار و تغییرات شخصیتی همراه است. توصیف این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۰۶ توسط یک نورولوژیست آلمانی به نام آلوئیس آلزایمر بوده است (۱،۲). بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع دمانس "زوال عقل" در سنین پیری است و بروز آن با افزایش سن بیشتر می‌شود. بیماری آلزایمر با آتروفی مغز و تخریب متمرکز نورونی، به ویژه در ناحیه هیپوکمپ و قسمت قاعده‌ای پیشانی، همراه است. بارزترین مشخصه این بیماری، تخریب نورون در نتیجه آتروفی این نواحی نقص پیش رونده حافظه، اختلال شناختی و تغییرات شخصیتی در فرد مبتلا تظاهر می‌کند (۵-۳) علائم این بیماری با از دست دادن قدرت حفظ اطلاعات به خصوص حافظه موقت آغاز می‌شود (۶). آلزایمر یک بیماری چند عاملی می‌باشد، بدین معنی که هم فاکتورهای ژنتیکی و هم محیطی در توزیع جمعیتی آن نقش دارند، پیش زمینه ژنتیکی، سن، جنس و تغذیه جزء عوامل خطر اصلی برای بروز و گسترش این بیماری هستند (۷). ولی باید توجه داشت نقش توارث در ایجاد بیماری بیشتر است (۸).

این بیماری براساس سن شروع بیماری به دو نوع زودرس و دیررس تقسیم بندی می‌گردد. ژن‌های بسیاری در این زمینه به عنوان ریسک فاکتور مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که شناخته شده ترین آن‌ها، ژن آپولیپوپروتئین APOE است (۹،۱۰). آپولیپوپروتئین E به عنوان مهم‌ترین عامل خطر در ۶۵ ٪ موارد آلزایمر تک گیر شناسایی شده است که خطر بروز آلزایمر را ۳ تا ۱۵ برابر افزایش می‌دهد (۱۱). در مطالعات گسترده ژنوم (GWAS) بیش از ۲۰ جایگاه ژنی از جمله TOMM 40, BIN1, CASS4, CD33, CD2AP, CELF1, CLU, CR1, DSG2, EPHA1, FERMT2, HLA-DRB5-DBR1, INPP5D, MS4A, MEF2C, NME8, PICALM, PTK2B, SLC24H4-RIN3, SORL1, and ZCWPW1 در ارتباط با بیماری آلزایمر با شروع دیررس شناسایی شده است. همچنین در این مطالعات برخی پلی مورفیسم‌های ژن Translocase of outer mitochondrial membrane 40 (TOMM40) نیز به عنوان عامل خطر ژنتیکی مستعد کننده برای بیماری آلزایمر مشخص شده‌اند.

با بررسی مقاله‌های منتشر شده پیرامون بیماری آلزایمر و لوکوس های بررسی شده در ایران و همچنین با نگاهی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

مختصر بر مطالعات روز دنیا، ژن TOMM40 جهت مطالعه انتخاب شـد چرا که یکی از ریسک فاکتورهای مهم معرفی شده در اکثر جمعیت‌های مختلف برای بروز آلزایمر با شروع دیررس بوده (۱۲) و از آنجایی که تاکنون در ایران بررسـی پلی مورفیسـم هـای این ژن در بیماران مبتـلا به آلزایمر در ایران تاکنون انجام نشـده اسـت و مطالعه‌ای در ارتباط بـا بیماری آلزایمـر و ژن TOMM40 به انجام نرسـیده اسـت و با توجه به اهمیت شناسـایی عوامل خطر ژنتیکی مرتبط با ایـن بیماری، در این پژوهش به بررسـی ارتباط دو پلی مورفیسم شـایع rs157580 و rs8106922 ژن TOMM40 در بیماران مبتلا به آلزایمر تک گیر با شروع دیررس پرداخته شد.

❑ مواد و روش‌ها

این مطالعه، یـک مطالعه Analytical association از نـوع موردی - شـاهدی اسـت. اطلاعـات و توالی ژن TOMM40 از سایت‌های NCBI و Ensembl دریافت شـد و برای هر دو پلی مورفیسم مورد نظر با استفاده از نرم افزارهای مناسب پرایمر طراحی شد. معیار ورود برای افراد سـالم نیز عدم وجود بیماری آلزایمر در خود افراد و حداقل اعضای درجه اول خانواده آنان بود. فرم رضایت نامه توسط تمامی شرکت کنندگان امضاء شد.

معیارهـای انتخاب بیماران: تشـخیص بیماری با معیار DSM-IV، سن بالای ۶۵ سال و امضای فرم رضایت نامه توسط بیمار یا قیم وی به عنوان معیار ورود مطالعه محسوب می‌شوند. سـن کمتر از ۶۵ سـال، وجود هر گونه بیماری نورولوژیک یا روانپزشـکی همراه، وجود سابقه خانوادگی و عدم تمایل به همکاری از طرف بیمار و یا قیم وی به عنوان معیار خروج برای انتخاب بیماران در نظر گرفته شد.

پس از تأیید بیماری آلزایمـر افراد با معیار DSM-IV توسط روانپزشک، خون محیطی از آن‌ها گرفته شد. بیماران از افراد بسـتری یا سـاکن انجمن آلزایمر تهران از زمستان ۱۳۹۴ تـا پاییز ۱۳۹۵ انتخاب شـدند. افـراد در دو گروه مورد و شـاهد بر حسب فاکتورهای سـن، جنس، شغل و قومیت همسان شدند. اطلاعات این مطالعه از طریق مراجعه حضوری به انجمن آلزایمر تهران انجام شد. بخشی از داده‌ها از طریق مصاحبه با افراد یا پرسنل شاغل در مراکز و بخشی از پرونده آن‌ها به دست آمد.

اطلاعـات و توالی‌هـای مربوط بـه دو پلی مورفیسـم rs157580 و rs8106922 ژن TOMM40 از سایت‌های NCBI و Ensemble دریافت و بررسی شدند و برای نواحی مورد نظر هرکدام، پرایمر طراحی شد.

از نمونـه خون افراد سـالم و بیمار، DNA اسـتخراج شـد. پـس از طراحـی پرایمرهـای مناسـب، شـرایط allele-specific PCR برای هر یک از پلی مورفیسم‌ها، تنظیم شد و سـپس برای تمامی نمونه‌های بیمار و شاهد، PCR قطعه مورد نظر انجام شـد. نمونه‌هـا پس از انجام allele-Specific PCR روی ژل پلـی آکریـل آمیـد ۱۰٪ الکتروفورز شـد، از رنگ آمیزی نیترات نقره نیز جهت مشـاهده باندها اسـتفاده گردید. در حـدود ۲۰ درصد از نمونه‌ها نیز برای تعیین توالی ارسـال شدند. نتایج دو گروه بیمار و شـاهد جهت بررسـی وجود یا عدم وجود اختلاف معنادار بین آن‌ها، مقایسه شدند.

❑ یافته‌ها

یافته‌های دموگرافیک

میانگین سـنی بیماران ۶/۷۳ ±۶۸/۸۹ سـال و در گروه سـالم ۶/۹۲ ±۶۹/۶۵ سال بود. حداقل سن در بیماران ۶۸ سـال و حداکثر سن ۸۹ سـال و حداقل سن در افراد سالم ۶۵ و حداکثر سـن ۶۹ سـال بود. در گـروه کنترل ۴۴/۲ درصد (۵۰ نفر) از افراد را زنان و در گروه بیمار ۵۶/۳ درصد بیماران (۷۱ نفر) را زنان تشکیل می‌دادند (نمودار ۱).

❑ یافته‌های ژنتیکی

فراوانـی rs157580 با ژنوتیـپ AA در گروه کنترل ۹۱/۶ درصـد و در گروه بیمار ۹۷/۴۴ درصد بود. همچنین فراوانـی ژنوتیـپ GA در گروه شـاهد ۷/۶۳ درصد و در گـروه بیمار ۱/۷۱ درصد بود. فراوانی ژنوتیپ GG در گروه شـاهد ۰/۷۶ درصد و در گروه بیمـار فراوانی ۰/۸۵ درصد نتیجه‌گیری شـده اسـت. ژنوتیپ GA دارای P Value ۰/۰۶۲ بین گروه بیمار و سالم بود.

فراوانـی rs8106922 بـا ژنوتیـپ AA در گـروه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

کنتـرل ۴۸/۰۹ درصـد و در گـروه بیمـار ۶۷/۵۲ درصد می‌باشـد. همچنین فراوانی ژنوتیـپ AG در گروه کنترل ۵۱/۱۵ درصـد و در گـروه بیمـار ۳۲/۴۸ درصد اسـت. فراوانـی در ژنوتیـپ GG در گروه کنتـرل ۰/۷۶ درصد و در گـروه بیمـار فراوانـی آن صفر بـود. ژنوتیپ AA دارای P Value =۰/۰۰۲ بین گروه بیمار و سالم بود (معنا دار). (نمودار ۲).

❑ فراوانی ژنوتیپی rs 8106922 و rs 157580 ژن TOMM40 در افراد بیمار و کنترل

طبق بررسـی‌های آماری انجام گرفته برای rs157580 و با اسـتفاده از آزمون کای دو، فراوانی ژنوتیپ AA در دو گروه بیمار و سـالم تفاوت آماری معنا دار نداشت. فراوانی ژنوتیپ GA در دو گروه بیمار و سالم تفاوت آماری معنا دار داشت و براساس نتایج به دست آمده دارای نقش محافظتی احتمالـی می‌باشـد (P=0.027,OR=0.210). بدیـن ترتیب افراد دارای ژنوتیپ GA به میزان ۴,۷ برابر شـانس کمتـری برای ابتلا به آلزایمر دارند. ژنوتیپ GG نیز در دو گروه بیمار و سـالم فاقد تفاوت آماری معنا دار بود. فراوانی الل های A و G نیز در دو گروه بیمار و سالم تفاوت آماری معنی دار نداشت.

طبق بررسـی آماری انجام گرفته برای rs8106922 و با اسـتفاده از آزمـون کای دو، فراوانی ژنوتیپ AA در دو گروه بیمار و سـالم دارای تفاوت آمـاری معنا دار بود و به عنوان ریسـک فاکتور احتمالی می‌توان آن را در نظر گرفت (P=0.008,OR=2.383). فراوانـی ژنوتیپ GA در دو گـروه بیمار و سـالم دارای تفاوت آمـاری معنی دار بود و بـه عنوان عامل محافظتی احتمالـی می‌توان آن را در نظر گرفت(p=0.002) (OR= 0.459) و بنابراین افراد دارای ژنوتیپ GA بـه احتمال ۳/۹۲ کمتر در معرض خطر ابتلا به آلزایمر قرار دارند. فراوانی اللی برای الل A در گروه بیمار و سـالم دارای تفاوت آماری معنـی دار بود (P=0.003) و به عنوان ریسـک فاکتور احتمالـی می‌توان آن را در نظر گرفت. بنابرایـن افراد دارای الل A بـه احتمال ۲/۱ برابر شـانس بیشـتر ابتلا به آلزایمر را دارند. فراوانی اللی برای الل G در گروه بیمار و سـالم دارای تفاوت آماری معنی‌دار بـود (P=0.003) (OR= 0.3482) و بـه عنوان عامل حفاظتی احتمالی می‌توان آن را در نظر گرفت بنابراین افراد دارای الل G به احتمال ۲/۵ برابر شانس کمتری برای ابتلا به آلزایمر را دارند (جدول ۱-۲).

❑ بحث

براسـاس نتایج حاصـل از ایـن مطالعه، می‌تـوان ژن TOMM40 را بـه عنوان یکی از ژن‌های احتمالی مرتبط با بیماری آلزایمر در جمعیت ایران در نظر گرفت. به طوری کـه فراوانی ژنوتیـپ GA در rs157580 دو گروه بیمار و سـالم تفاوت آماری معنا دار داشـت و براساس نتایج به دست آمده دارای نقش محافظتی احتمالی می‌باشد. فراوانی ژنوتیپ GA نیز در rs8106922 دو گروه بیمار و سـالم تفاوت آمـاری معنی دار بود و به عنـوان عامل محافظتی احتمالی می‌تـوان آن را در نظر گرفـت. از طرفی فراوانی ژنوتیپ AA در این پلی مورفیسم در دو گروه بیمار و سالم دارای تفاوت آماری معنا دار بود و به عنوان ریسـک فاکتور احتمالی می‌توان آن را در نظر گرفت.

تاکنون چندین مطالعه در نقاط مختلف دنیا، به بررسـی ارتبـاط rs8106922 و rs157580 بـا بیماری آلزایمر پرداخته است که نتایج متفاوتی حاصل شده است.

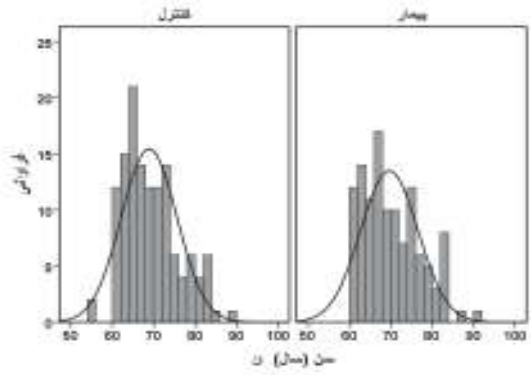
طبق مطالعات انجام شـده سـایر جمعیت‌های جهان بر روی ایـن ژن و اثر آن بر بیمـاری آلزایمر می‌توان به موارد زیر اشـاره کرد مطالعات از جمله بین گروه‌های آسـیایی و Caucasians برای SNPrs157580 در TOMM40 تفـاوت معنـی داری داشـته و آلـل A در rs157580 بـه عنوان عامـل محافظتی بـرای بیمـاری آلزایمر بودند (OR = 0.62) (P=0.001>) . (۱۳)

در مطالعـه‌ای دیگـر، مربـوط بـه ژاپن و بررسـی ژن TOMM40 rs157580 بـا اسـتفاده از آزمـون کای دو بررسـی شـد. هیچ ارتباط معنا داری بیـن گروه بیمار و سـالم دیـده نشـد (۱۴). ارزیابی ارتباط تنـوع ژنتیکی rs157580 در ژن TOMM40 بـا بیمـاری آلزایمر در سفید پوستان آمریکایی اثر معنا داری بر این بیماری ندارند OR=1.09 P Value=0.130 (۱۵) در مطالعـه‌ای دیگـر مربوط به جمعیت اتریـش، در ژن TOMM40 از

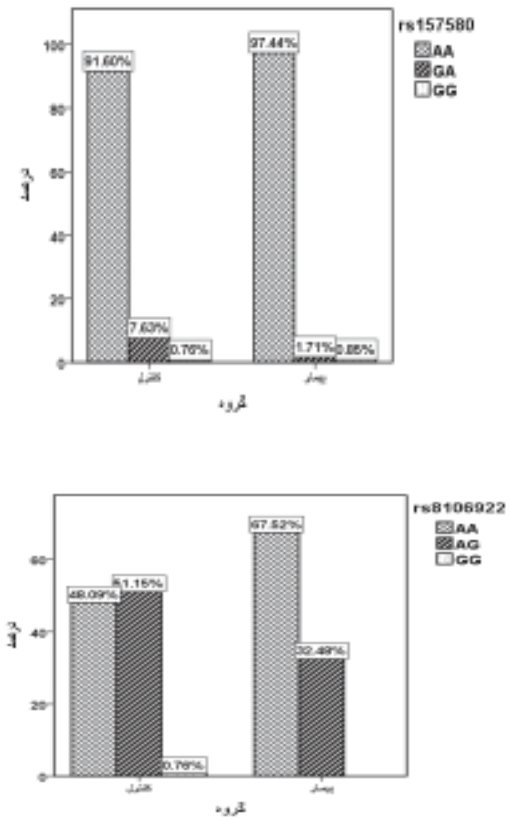
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

rs157580 نیز ارتباط معنی داری بین گروه بیمار و سالم یافت نگردیـد (۱۶). مطالعه‌ای شـامل ۸۹۰ بیمار AD و شاهد سالم جمعیت فنلاند،rs157580 بررسی گردید که با p value<0.0001 اثـر معنـا داری در ایـن بیمـاری داشـته اسـت (۱۷). داده‌هـای ژنتیکـی و فنوتیپـی از شرکت‌کنندگان اسـپانیایی برای rs8106922 بین گروه بیمار و سـالم، تفاوت معنی داری داشـت. ارزیابی ارتباط تنوع ژنتیکی rs8106922 در ژن TOMM40 با بیماری آلزایمر (AD) در سفیدپوسـتان آمریکایـی اثر معناداری بر ایـن بیماری نداشـت. ارزیابـی ارتباط تنـوع ژنتیکی rs 8106922 در ژن TOMM40 با بیماری آلزایمر (AD) در آفریقا آمریکایی‌هـا، اثر معنا داری بر این بیماری ندارند OR=1.18 و P Value =0.144 (۱۸) نمونه ۱۴۴ مورد AD و ۱۵۰ شـاهد بیماری‌هـای نورودژنراتیو از بانک مغز بخش آسیب شناسی اعصاب، بیمارستان دانشگاه کپلر، لینز و اتریش تهیه شـد. در ژن TOMM40 از rs8106922 هیچ اثر قابل توجهی نشـان ندادند. مطالعه‌ای شامل ۸۹۰ بیمار AD و سـالم جمعیت فنلاند بـرای rs8106922 فنلانـد بـا p value <0.0001 اثر معنـا داری در این بیماری داشته است (۱۹).

به نظر می‌رسـد اثرات ژنتیکی snp های TOMM40 بر تغییرات ساختاری و عملکردی در مغز خطرات بالقوه‌ای مرتبـط با روند بیماری را نشـان می‌دهنـد (۲۰). توصیه می‌شـود که مطالعات در این زمینه نیز با حجم نمونه بالاتر انجام شود. سایر عوامل، مانند ویژگی‌های بیولوژیکی فردی و عوامل محیطی نیز باید با هم مورد بررسـی قرار گیرند تا تعامل بیـن عوامل مختلفی که ممکن اسـت به طور قابل توجهـی بر ایجاد بیماری AD تأثیر بگذارد، ارزیابی شـود امـروزه، نزدیک بـه ۵۰ میلیون نفر در سراسـر جهان به بیماری آلزایمر (AD) یا زوال عقل مرتبط مبتلا هسـتند. محققان تخمیـن می‌زنند که برای درمان همه این بیماران بیش از ۸۰۰ میلیارد دلار در سال هزینه می‌شود و با افزایش جمعیت سالمندان جهان، تعداد بیماران دمانس در سراسر جهان نیـز افزایش خواهد یافت (۱۸). بنابراین شناسـایی عوامل ژنتیکی و محیطی ایجـاد کننده بیماری آلزایمر که می‌تواند به پیشگیری از بیماری و یا تأخیر در شروع بیماری آلزایمر نماید، بسیار حائز اهمیت است.



نمودار ۱. مقایسه سن در دو گروه بیمار و سالم



نمودار ۲. مقایسه درصد ژنوتیپ های پلی مورفیسم های rs157580 و rs8106922 در دو گروه بیمار و سالم

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ۱. مقایسه توزیع ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و سالم با استفاده از آزمون کای دو

	Genotype/Allele	Control (n=131)	Case (n=117)	PValue	OR
	AA	%91.6 (120)	%97.44 (114)	0.062	0.9972
rs157580	GA	%7.63 (10)	%1.71 (2)	0.027	0.210
	GG	%0.76 (1)	%0.85 (1)	0.722	0.04514
	AA	%48.09 (63)	%67.52 (79)	0.008	1.088
rs8106922	AG	%51.15 (67)	%32.48 (38)	0.003	0.459
	GG	%0.76 (1)	%0 (0)	-	-

جدول ۲. مقایسه توزیع الل ها در دو گروه بیمار و سالم با استفاده از آزمون کای دو

	Genotype/Allele	Control (n=131)	Case (n=117)	PValue	OR
rs157580	A	%95.42 (250)	%98.29 (230)	0.116	0.82
	G	%4.58 (12)	%1.71 (4)	0.116	0.1152
rs8106922	A	%73.66 (193)	%83.76 (196)	0.003	1.184
	G	%26.34 (69)	%16.24 (38)	0.003	0.3482

References

1- Abraham R MV, Sims R, Hollingworth P, Morgan A, Georgieva L, et al. A genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling. BMC medical genomics. 2008;1(1):1-13. genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling. BMC medical genomics. 2008;1(1):1-13.

2- Kim S, Swaminathan S, Shen L, Risacher S, Nho K, Foroud T, et al. Genome-wide association study of CSF biomarkers Aβ1-42, t-tau, and p-tau181p in the ADNI cohort. Neurology. 2011;76(1):69-79.

3- Araria-Goumidi L, Lambert J, Cottel D, Amouyel P, Chartier-Harlin M. No association of the HLA-A2 allele with Alzheimer's disease. Neuroscience letters. 2002;335(2):75-8.

4- Bagnoli S, Piaceri I, Tedde A, Bessi V, Bracco L, Sorbi S, et al. TOMM40 polymorphisms in Italian Alzheimer's disease and frontotemporal dementia patients. Neurological Sciences. 2013;34(6):995-8.

5- Chen JA, Wang Q, Davis-Turak J, Li Y, Karydas AM, Hsu SC, et al. A multiancestral genome-wide exome array study of Alzheimer disease, frontotemporal dementia, and progressive supranuclear palsy. JAMA neurology. 2015;72(4):414-22.

6- Cochran JN, Rush T, Buckingham SC, Roberson ED. The Alzheimer's disease risk factor CD2AP maintains blood –brain barrier integrity. Human molecular genetics. 2015;24(23):6667-74.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

7- Cuyvers E, De Roeck A, Van den Bossche T, Van Cauwenberghe C, Bettens K, Vermeulen S, et al. Mutations in ABCA7 in a Belgian cohort of Alzheimer's disease patients: a targeted resequencing study. The Lancet Neurology. 2015;14(8):814-22.

8- Deelen J, Beekman M, Uh H-W, Broer L, Ayers KL, Tan Q, et al. Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. Human molecular genetics. 2014;23(16):4420-32.

9- Herculano-Houzel S. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: implications for neuronal activity, plasticity and evolution. PloS one. 2011;6(3):e17514.

10- Hirsch-Reinshagen V, Zhou S, Burgess BL, Bernier L, McIsaac SA, Chan JY, et al. Deficiency of ABCA1 impairs apolipoprotein E metabolism in brain. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(39):41197-207.

11- Jones L, Holmans PA, Hamshere ML, Harold D, Moskvina V, Ivanov D, et al. Genetic evidence implicates the immune system and cholesterol metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease. PloS one. 2010;5(11):e13950.

12- Tan L, Yu J-T, Zhang W, Wu Z-C, Zhang Q, Liu Q-Y, et al. Association of GWAS-linked loci with late-onset Alzheimer's disease in a northern Han Chinese population. Alzheimer's & dementia. 2013;9(5):546-53.

13- Bao J, Wang X-j, Mao Z-f. Associations between genetic variants in 19p13 and 19q13 regions and susceptibility to Alzheimer disease: A meta-analysis. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2016;22:234.

14- Huong VTQ, Deubel V. Genetic study of Japanese encephalitis viruses from Vietnam. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1993;49(5):538-44.

15- Logue MW, Schu M, Vardarajan BN, Buros J, Green RC, Go RC, et al. A comprehensive genetic association study of Alzheimer disease in African Americans. Archives of neurology. 2011;68(12):1569-79.

16- Soyal SM, Kwik M, Kalev O, Lenz S, Zara G, Strasser P, et al. A TOMM40/APOE allele encoding APOE-E3 predicts high likelihood of late-onset Alzheimer's disease in autopsy cases. Molecular genetics & genomic medicine. 2020;8(8):e1317.

17- Elias-Sonnenschein LS, Helisalmi S, Natunen T, Hall A, Paajanen T, Herukka S-K, et al. Genetic loci associated with Alzheimer's disease and cerebrospinal fluid biomarkers in a Finnish case-control cohort. PloS one. 2013;8(4):e59676.

18- Mark W. Logue PMS, MS; Badri N. Vardarajan, MS; Jacki Buros, BA; Robert C. Green, MD, MPH; Rodney C. P. Go, PhD; Patrick Griffith, MD; Thomas O. Obisesan, MD; Rhonna Shatz, MD; Amy Borenstein, PhD; L. Adrienne Cupples, PhD; Kathryn L. Lunetta, PhD; M. Daniele Fallin, PhD; Clinton T. Baldwin, PhD; Lindsay A. Farrer, PhD;. for the Multi-Institutional Research on Alzheimer Genetic Epidemiology (MIRAGE) Study Group. A Comprehensive Genetic Association Study of Alzheimer Disease in African Americans.., on December 12, 2011.

*19- Lyzel S. Elias-Sonnenschein SH, # 2, * Teemu Natunen, 2 Anette Hall, 2 Teemu Paajanen, 2, ¤ Sanna-Kaisa Herukka, 2 Marjo Laitinen, 2 Anne M. Remes, 2 Anne M. Koivisto, 2 Kari M. Mattila, 3 Terho Lehtimäki, 3 Frans R. J. Verhey, 1 Pieter Jelle Visser, 1, 4 Hilkka Soininen, 2 and Mikko Hiltunen 2 Genetic Loci Associated with Alzheimer's Disease and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in a Finnish Case-Control Cohort.. 2013 Apr 3.*

20- Selma M. Soyal MK, 1 Ognian Kalev, 2 Stefan Lenz, 2 Greta Zara, 1 Peter Strasser, 3 Wolfgang Patsch, 1 and Serge Weis 2. A 2020 Aug; 8(8): e1317. TOMM40/APOE allele encoding APOE-E3 predicts high likelihood of late-onset Alzheimer's disease in autopsy cases

21- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nature genetics. 2009;41(10):1088-93.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]