نقش ژنتیک در ابتلا به آلزایمر

● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک، استاد دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/ اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سلامت سالمندی

● بهاره تاجیک

کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک

● هانیه پورکلهر*(correspond)

کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک

❑ چکیده

بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیشرونده است که باعث کوچک شدن مغز (آتروفی) و مرگ سلول های مغز می‌شود.

بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل است و سبب کاهش مهارت‌های تفکر و رفتارهای اجتماعی فرد می‌شود. بیماری آلزایمر بیشتر در افراد بالای ۶۵ سال دیده می‌شود. خطر ابتلا به بیماری آلزایمر و سایر انواع زوال عقل با افزایش سن افزایش می‌یابد و تخمین زده می‌شود که از هر ۱۴ نفر بالای ۶۵ سال، یک نفر و از هر ۶ نفر بالای ۸۰ سال یک نفر به آن مبتلا شوند. اما حدود ۱ نفر از هر ۲۰ نفر مبتلا به آلزایمر زیر ۶۵ سال سن دارند. این بیماری آلزایمر زودرس یا جوان نامیده می‌شود. تقریباً ۵/۸ میلیون نفر در ایالات متحده با ۶۵ سال سن و بالاتر با بیماری آلزایمر زندگی می‌کنند. از این تعداد ۸۰ درصد ۷۵ سال و بالاتر هستند. از حدود ۵۰ میلیون نفر مبتلا به زوال عقل در سراسر جهان، بین ۶۰ تا ۷۰ درصد به بیماری آلزایمر مبتلا هستند.

بیماری آلزایمر یک بیماری پیشرونده و تخریب کننده عصبی است. دو شکل اصلی این بیماری عبارتند از: بیماری با شروع زودرس (خانوادگی) و بیماری با شروع دیررس (پراکنده)

فرم زودرس بیماری که بسیار نادر است و کمتر از ۵ درصد بیماران را تشکیل می‌دهد و به روش غالب مندلی به ارث می‌رسد و در اثر جهش در سه ژن APP،PSEN1 و PSEN2 ایجاد می‌شود. بیماری با شروع دیررس که بیماری با شروع دیررس در بین افراد بالای ۶۵ سال شایع است و توارث ۷۹ درصدی را شامل می‌شود و ابتلا به آن ناشی از عوامل ژنتیکی و محیطی است. تعداد زیادی از ژن‌ها در ایجاد آلزایمر دیررس نقش دارند. نمونه‌هایی که توسط مطالعات متعدد تأیید شده‌اند عبارتند از ABCA7، APOE، BIN1، CD2AP، CD33، CLU، CR1، EPHA1، MS4A4A/MS4A4E/MS4A6E، PICALM و SORL1.

یافتن عوامل ژنتیکی باقیمانده که در ایجاد بیماری آلزایمر دیررس نقش دارند، پتانسیل ارائه اهداف جدید برای درمان و پیشگیری را دارد که منجر به توسعه استراتژی‌های مؤثر برای مبارزه با این بیماری ویرانگر می‌شود.

کلمات کلیدی: آلزایمر زودرس، آلزایمر دیررس، عوامل ژنتیکی، عوامل محیطی

❑ مقدمه

از دست دادن حافظه علامت اصلی بیماری آلزایمر است. علائم اولیه شامل مشکل در یادآوری رویدادها یا مکالمات اخیر است. با پیشرفت بیماری، اختلالات حافظه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

بدتر می‌شـــود و علائم دیگری ایجاد می‌شود. در ابتدا، فرد مبتلا به آلزایمر ممکن اســـت از مشکل در به خاطر سپردن وقایع و سازماندهی افکار آگاه باشد. یکی از اعضای خانواده یا دوستان ممکن است بیشـــتر متوجه تشدید علائم شود. تغییرات مغزی مرتبط با بیماری آلزایمر منجر به مشـــکلات فزاینده در موارد زیر می‌شود (۱):

علائم اولیه بیماری شامل فراموشی رویدادها یا مکالمات اخیر است. با پیشـــرفت بیماری، فرد مبتلا به بیماری آلزایمر دچار اختلال شـــدید حافظه می‌شود و توانایی انجام کارهای روزمره را از دســـت می‌دهد. داروها ممکن اســـت به طور موقت علائم را بهبود بخشـــیده یا کاهش دهند. ایـــن درمان‌ها گاهی اوقات می‌تواند به افراد مبتلا به بیماری آلزایمر کمک کند تا عملکرد خود را به حداکثر برسانند و استقلال خود را برای مدتی حفظ کنند. برنامه‌ها و خدمات مختلـــف می‌تواند به حمایت از افراد مبتـــلا به بیماری آلزایمـــر و مراقبان آن‌ها کمک کند (۱ و ۲). هیـــچ درمانی قطعی برای بیماری آلزایمـــر وجود ندارد و تنها می‌توان روند بیماری را در مغز کند کرد. در مراحل پیشـــرفته بیماری، عوارض ناشـــی از از دست دادن شـــدید عملکرد مغز مانند کم آبی، سوء تغذیه یا عفونت منجر به مرگ می‌شود (۳).

فعالیت‌های معمولی که نیاز به مراحل متوالی دارند، مانند برنامه ریزی و پختن یک غذا یا انجام یک بازی مورد علاقه، با پیشرفت بیماری تبدیل به یک چالش می‌شوند.

مشکلات ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- افســـردگی، بـــی تفاوتـــی، کنـــاره گیـــری اجتماعی، نوســـانات خلقی، بی اعتمادی به دیگران، تحریک پذیری و پرخاشگری، تغییر در عادات خواب، از دست دادن مهارت‌ها، هذیان گویی، مانند باور به دزدیده شدن چیزی (۴).

- فراموشـــی یا دمانس به گروهی از علایم گفته می‌شود که طی آن اختلال در اعمـــال مغز رخ می‌دهد و با بیماری آلزایمر متفاوت است گر چه می‌تواند مقدمه بیماری آلزایمر باشد. ولی به طور کلی بخش قابل توجهی از افراد در سنین بالا دچار فراموشـــی می‌شـــوند که الزاماً بـــه معنای ابتلا به آلزایمر نیست (۲ و ۵).

❑ ژنتیک بیماری آلزایمر

در سطح اولیه بیماری، پروتئین‌های مغز به طور طبیعی عمل نمی‌کنند، که باعث اختلال در کار ســـلول‌های مغزی (نورون‌ها) می‌شود و باعث ایجاد یک سری رویدادهای سمی می‌شود. نورون‌ها آسیب می‌بینند، ارتباط خود را با یکدیگر از دست می‌دهند و در نهایت می‌میرند (۶).

دانشـــمندان بر این باورند که برای اکثـــر افراد، بیماری آلزایمر ناشـــی از ترکیبی از عوامل ژنتیکی، سبک زندگی و محیطی اســـت که در طول زمان بر مغز تأثیر می‌گذارد. در کمتر از ۱ درصد مواقع، آلزایمر ناشـــی از تغییرات ژنتیکی خاصی است که عملاً تضمین می‌کند که فرد به این بیماری مبتلا شـــود. این اتفاقات نادر معمولاً منجر به شروع بیماری در میانسالی می‌شود (۷). آسیب اغلب در ناحیه‌ای از مغز که حافظه را کنترل می‌کند شروع می‌شود، اما این روند سال‌ها قبل از اولین علائم شـــروع می‌شود. از دست دادن نورون‌ها در یک الگوی تا حدی قابل پیش بینی به سایر مناطق مغز گســـترش می‌یابد. در مرحله آخر بیماری، مغز به طور قابل توجهی کوچک شده است (۸).

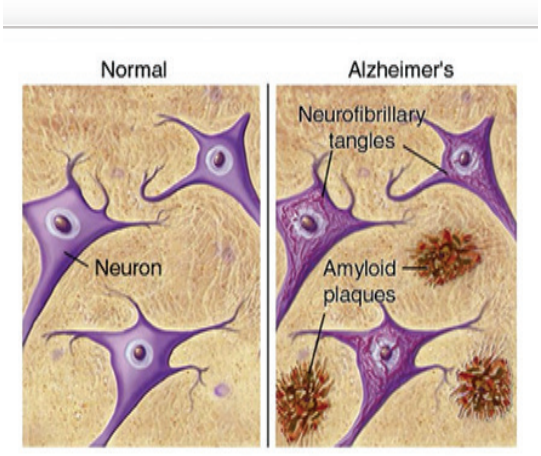
محققـــان در تلاش برای درک علت بیمـــاری آلزایمر، بر نقش دو پروتئین متمرکز شده‌اند:

۱. پلاک‌های بتا آمیلوئید (شـــکل ۱) کـــه قطعه‌ای از پروتئین بزرگ‌تر اســـت. وقتی این قطعات در کنار هم قرار می‌گیرند، به نظر می‌رســـد که اثر سمی روی نورون‌ها دارند و ارتباط ســـلول به ســـلول را مختل می‌کنند. این خوشه‌ها رســـوبات بزرگ‌تری به نام پلاک‌های آمیلوئید را تشـــکیل می‌دهند که شامل سایر بقایای سلولی نیز می‌شود (۷ و ۹).

۲. پروتئین‌های تاو در سیســـتم پشـــتیبانی و انتقـــال درونی نـــورون برای حمل مـــواد مغذی و ســـایر مواد ضروری نقـــش دارند. در بیمـــاری آلزایمـــر، پروتئین‌هـــای تـــاو تغییر شـــکل می‌دهند و خود را در ســـاختارهایی به نـــام درهم تنیدگی‌هـــای نوروفیبریلاری (Neurofibrillary Tangles)[1] ســـازمان‌دهی می‌کننـــد. گره‌ها، سیستم حمل و نقل را مختل می‌کنند و برای سلول‌ها سمی هستند (۹ و ۱۰).

1- Neurofibrillary Tangles

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

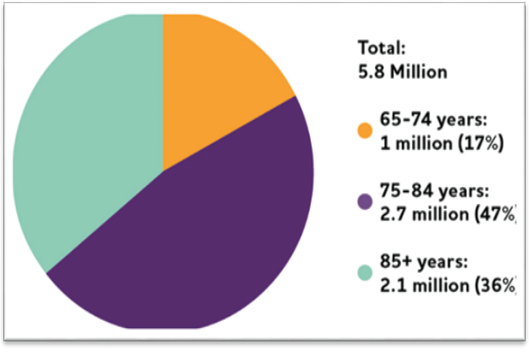


شکل ۱. پلاک‌های آمیلوئید و پیچ خوردگی‌های نوروفیبریلاری در آلزایمر (۱۱)

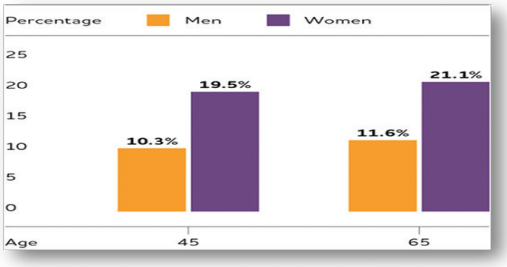
❑ عوامل خطرساز

۱. سن

افزایش سن بزرگ‌ترین عامل خطر شناخته شده برای بیماری آلزایمر است. آلزایمر بخشی از پیری طبیعی نیست، اما با افزایش سن، احتمال ابتلا به بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد (۱۲). به عنوان مثال، یک مطالعه نشان داد که سالانه چهار تشخیص جدید به ازای هر ۱۰۰۰ نفر در سنین ۶۵ تا ۷۴ سال، ۳۲ تشخیص جدید به ازای هر ۱۰۰۰ نفر در سنین ۷۵ تا ۸۴ سال و ۷۶ تشخیص جدید به ازای هر ۱۰۰۰ نفر در سنین ۸۵ سال و بالاتر وجود دارد (شکل ۲ و ۳).



شکل ۲. تعداد و سن افراد ۶۵ سال یا بیشتر مبتلا به زوال عقل آلزایمر (بررسی در سال ۲۰۲۰). (۱۳)

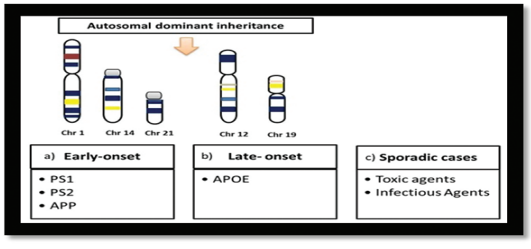


شکل ۳. تخمین میزان خطر زوال عقل آلزایمر، بر اساس جنسیت، در سنین ۴۵ و ۶۵. (۱۴)

۲. سابقه خانوادگی و ژنتیک

بیماری آلزایمر خانوادگی زودرس در الگوی اتوزومال غالب به ارث می‌رسد (۱۵)، به این معنی که یک کپی از یک ژن تغییر یافته در هر سلول برای ایجاد این اختلال کافی است. در بیشتر موارد، یک فرد مبتلا ژن تغییر یافته را از یکی از والدین مبتلا به ارث می‌برد. الگوی ارثی بیماری آلزایمر دیررس نامشخص است. افرادی که یک کپی از آلل APOE e4 را به ارث می‌برند (۱۶)، شانس بیشتری برای ابتلا به این بیماری دارند. کسانی که دو نسخه از آلل را به ارث می‌برند در معرض خطر بیشتری هستند. توجه به این نکته ضروری است که افراد مبتلا به آلل APOE e4 خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را به ارث می‌برند نه خود بیماری را، بدین معنی که همه افراد مبتلا به آلزایمر آلل e4 را ندارند و همه افرادی که آلل e4 دارند به این بیماری مبتلا نمی‌شوند (۱۷).

مطالعات برای شناسایی مناطق دخیل در ابتلا به بیماری آلزایمر در کروموزوم‌های ۱، ۱۴، ۱۹ و ۲۱ در نهایت منجر به کشف سه ژن عامل بیماری با وراثت غالب شد (شکل ۴).



شکل ۴. عوامل ژنتیکی مرتبط با زوال عقل آلزایمر (۱۸)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

اگر یکی از بستگان درجه یک - والدین یا خواهر یا برادر فرد - به این بیماری مبتلا باشد، خطر ابتلا به آلزایمر تا حدودی بیشتر است. بیشتر مکانیسم‌های ژنتیکی آلزایمر در میان خانواده‌ها تا حد زیادی ناشناخته مانده است. یکی از عوامل ژنتیکی شناخته شده، شکلی از ژن آپولیپوپروتئین E(APOE) است (۱۹). تنوع ژن، APOE e4، خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهد. تقریباً ۲۵ تا ۳۰ درصد جمعیت دارای آلل APOE e4 هستند، اما همه افراد دارای این تنوع ژن به این بیماری مبتلا نمی‌شوند (۲۰).

دانشمندان تغییرات (جهش) نادری را در سه ژن شناسایی کرده‌اند که عملاً تضمین می‌کند فردی که یکی از آن‌ها را به ارث می‌برد به آلزایمر مبتلا شود. اما این جهش‌ها کمتر از ۱ درصد افراد مبتلا به آلزایمر را تشکیل می‌دهند (۱۸ و ۱۹).

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 19q13 واقع شده است. که در حدود ۱۵ کیلوباز با ژن APOE فاصله دارد. در یک تحقیق پلی مورفیسم های ژنتیکی rs157580 و rs 8106922 ژن TOMM40 با خطر ابتلا به بیماری آلزایمر دیررس مورد بررسی قرار گرفت (۲۱).

برخی از موارد بیماری آلزایمر زودرس ناشی از جهش‌های ژنی است که می‌تواند از والدین به فرزند منتقل شود که این مسئله منجر به بیماری آلزایمر خانوادگی با شروع زودرس (FAD) شناخته می‌شود (۲۲). محققان دریافته‌اند که این شکل از اختلال می‌تواند ناشی از جهش در ژن‌های APP،PSEN1 و PSEN2 باشد. هنگامی که هر یک از این ژن‌ها تغییر می‌کند، مقادیر زیادی یک قطعه پروتئین سمی به نام پپتید بتا آمیلوئید در مغز تولید می‌شود. این پپتید می‌تواند در مغز انباشته شود و توده‌هایی به نام پلاک‌های آمیلوئید را تشکیل دهد که مشخصه بیماری آلزایمر است (۲۳). تجمع پپتیدهای سمی آمیلوئید بتا و پلاک‌های آمیلوئید ممکن است منجر به مرگ سلول‌های عصبی و علائم و نشانه‌های پیشرونده این اختلال شود. سایر موارد شروع زودرس بیماری آلزایمر ممکن است با تغییراتی در ژن‌های مختلف همراه باشد که برخی از آن‌ها شناسایی نشده‌اند. شکل دیر شروع به وضوح در خانواده‌ها نمایان نمی‌شود، اگر چه خوشه‌هایی از موارد در برخی از خانواده‌ها گزارش شده است. این اختلال احتمالاً مربوط به تغییرات یک یا چند ژن در ترکیب با شیوه زندگی و عوامل محیطی است. ژن‌های بیشتری با بیماری آلزایمر مرتبط هستند و محققان در حال بررسی نقش ژن‌های اضافی در خطر ابتلا به بیماری آلزایمر هستند.

۳- سندرم داون

بسیاری از افراد مبتلا به سندرم داون به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شوند. این احتمالاً به داشتن سه نسخه از کروموزوم ۲۱ مربوط می‌شود و متعاقباً سه نسخه از ژن پروتئینی که منجر به ایجاد بتا آمیلوئید می‌شود. علائم و نشانه‌های آلزایمر در افراد مبتلا به سندرم داون ۱۰ تا ۲۰ سال زودتر از جمعیت عادی ظاهر می‌شود (۱۹).

۴-جنسیت

به طور کلی، زنان بیشتر به این بیماری مبتلا هستند و به نظر می‌رسد بیشتر دیده شدن بیماری در زنان به دلیل بالاتر بودن میانگین طول عمر زنان است (۱۷ و ۱۸).

۵- آلودگی هوا

مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که ذرات آلودگی هوا می‌توانند انحطاط سیستم عصبی را تسریع کنند و مطالعات انسانی نشان داده است که قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا با خطر بیشتر زوال عقل مرتبط است (۱۶).

۶- مصرف زیاد الکل

مدت‌هاست که به اثبات رسیده که نوشیدن مقادیر زیاد الکل باعث تغییرات مغزی می‌شود. چندین مطالعه و بررسی بزرگ نشان داده که اختلالات مصرف الکل با افزایش خطر زوال عقل، به ویژه زوال عقل زودرس مرتبط است (۹).

۷- الگوهای بدخوابی

تحقیقات نشان داده است که الگوهای بد خوابی، مانند

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

مشکل در به خواب رفتن یا ماندن در خواب، با افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر مرتبط است (۲۴).

۸- سبک زندگی و سلامت قلب

تحقیقات نشان داده است که همان عوامل خطر مرتبط با بیماری قلبی ممکن است خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را نیز افزایش دهد. این موارد شامل: ورزش نکردن، چاقی، سیگار کشیدن یا قرار گرفتن در معرض دود سیگار، فشار خون بالا، کلسترول بالا، دیابت نوع ۲، هستند (۲۵). بنابراین، بهبود عادات سبک زندگی می‌تواند تا حدودی خطر ابتلا را کاهش دهد. به عنوان مثال، ورزش منظم و فعالیت بدنی روزمره.

۹- رژیم غذایی

رژیم غذایی کم چرب سالم و غنی از میوه‌ها و سبزیجات با کاهش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر مرتبط است (۲۶).

۱۰- پیشگیری

هر چند که بیماری آلزایمر یک بیماری قابل پیشگیری کامل نیست، ولی، تعدادی از عوامل خطر سبک زندگی برای آلزایمر را می‌توان اصلاح کرد. شواهد نشان می‌دهد که تغییر در رژیم غذایی، ورزش و عادات - اقداماتی برای کاهش خطر بیماری قلبی عروقی - ممکن است خطر ابتلا به بیماری آلزایمر و سایر اختلالاتی که باعث زوال عقل می‌شوند را کاهش دهد. انتخاب‌های سبک زندگی سالم برای قلب که ممکن است خطر ابتلا به آلزایمر را کاهش دهد (۲۵ و ۲۷).

مطالعات نشان داده‌اند که حفظ مهارت‌های تفکر در مراحل بعدی زندگی و کاهش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر با شرکت در رویدادهای اجتماعی، خواندن، رقصیدن، بازی‌های رومیزی، خلق هنر، نواختن ساز و سایر فعالیت‌هایی که نیاز به مشارکت ذهنی و اجتماعی دارند، مرتبط است (۲۸).

❑ تشخیص ژنتیکی

انجام آزمایش برای یافتن ژن معیوب که باعث زوال عقل می‌شود، تنها برای تعداد بسیار کمی از افراد مناسب است. همه جهش‌های ژنی که باعث زوال عقل می‌شوند شناسایی نشده‌اند، به این معنی که برخی از خانواده‌ها ممکن است اعضای آسیب دیده زیادی داشته باشند، اما هیچ جهشی یافت نمی‌شود. بنابراین، نتیجه آزمایش منفی همیشه نمی‌تواند علت ژنتیکی یک بیماری را رد کند. در یک خانواده، به هر خویشاوند خونی که ممکن است در معرض خطر زوال عقل ارثی باشد، مشاوره ژنتیک ارائه می‌شود (۲۹).

یکی از اولین کاربردهای تحلیل مسیر برای بیماری آلزایمر توسط لامبرت و همکاران منتشر شد. در سال ۲۰۱۰ در یک مطالعه، از بسته‌های نرم افزاری Alligator و GenGen/KEGG برای تجزیه و تحلیل داده‌های GWAS(Genome-wide association studies)[2] به دست آمده از ۲۰۳۲ مورد آلزایمر و ۵۳۲۸ کنترل از اجداد فرانسوی قفقازی استفاده شد. هر دو رویکرد غنی سازی نقشی را برای اختلال عملکرد ایمنی در ایجاد بیماری آلزایمر شناسایی کردند. در حالی که این ارتباط بسیار جدید بود، تأیید نقش التهاب از طریق تجزیه و تحلیل مسیر از کاربرد و ارزش روش‌های تجزیه و تحلیل مسیر در مطالعه بیماری آلزایمر پشتیبانی می‌کند. در مطالعه دوم از همان گروه در همان سال، هانگ و همکارانش دخالت انتقال پروتئین غشایی درون سلولی را در آلزایمر گزارش کردند (۳۰).

آزمایش‌های بر پایه NGS(Next-generation sequencing)[3] برای تشخیص آلزایمر زودرس کاربرد دارد. این آزمایش‌ها برای شناسایی ژن‌های پیش ساز پروتئین آمیلوئید (APP)، پرسنیلین ۱ (PSEN1) و پرسنیلین ۲ (PSEN2) است که باعث شروع زودرس بیماری آلزایمر اتوزومال غالب می‌شوند. آزمایش ممکن است برای تایید تشخیص بیماری آلزایمر با شروع زودرس در افراد علامت دار و برای آزمایش پیش علامتی در افراد با سابقه خانوادگی شروع زودرس AD یا یکی از بستگان با یک نوع بیماریزای شناخته شده APP، PSEN1 یا PSEN2 در نظر گرفته شود (۲۸).

2- Genome- Wide association studies
3- Next-generation sequencing

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

References:

1- Alzheimer's Association, "2012 Alzheimer's disease facts and figures," Alzheimer's #38; Dementia, vol. 8, pp. 131–168, 2012.

2- N. Acosta-Baena, D. Sepulveda-Falla, C. M. Lopera-Gómez et al., "Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study," The Lancet Neurology, vol. 10, no. 3, pp. 213–220, 2011.

3- Georgiana Ingrid Stoleru, Adrian Iftene, Prediction of Medical Conditions Using Machine Learning Approaches: Alzheimer's Case Study, Mathematics, 10.3390/math10101767, 10, 10, (1767), (2022).

4- Sarwar Kamal, Aden Northcote, Linkon Chowdhury, Nilanjan Dey, Ruben Gonzalez Crespo, Enrique Herrera-Viedma, Alzheimer's Patient Analysis Using Image and Gene Expression Data and Explainable-AI to Present Associated Genes, IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 10.1109/TIM.2021.3107056, 70, (1-7), (2021).

5- Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2014; 83:253–260.

6- Tremolizzo L, Susani E, Mapelli C, et al. First report of PSEN2 mutation presenting as posterior cortical atrophy. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2015; 29:249–251.

7- Ringman JM, Monsell S, Ng D, et al. Neuropathology of autosomal dominant Alzheimer disease in the National Alzheimer Coordinating Center Database. J Neuropathol Exp Neurol. 2016; 75:284–290.

8- Blauwendraat C, Wilke C, Jansen IE, et al. Pilot whole-exome sequencing of a German early-onset Alzheimer's disease cohort reveals a substantial frequency of PSEN2 variants. Neurobiol Aging. 2016; 37:208.e11–208.e17.

9- LaMantia MA, Alder CA, Callahan CM, et al. The Aging Brain Care Medical Home: preliminary data. J Am Geriatr Soc. 2015; 63:1209–1213.

10- Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. J Neurol. 2019; 266:2075–2086.

11- Silbert LC. Does statin use decrease the amount of Alzheimer disease pathology in the brain Neurology. 2007 Aug 28; 69(9):E8-11.

12- Wong B, Lucente D, Krivensky S, et al. Knowledge assessment and psychological impact of genetic counseling in people at risk for familial FTD. Alzheimers Dement (Amst). 2021; 13:e12225.

13- Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. Neurology 2013; 80(19):1778-83.

14- Chene G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. Alzheimers Dement 2015; 11(3): 310- 20.

15- Cohn-Hokke PE, van Swieten JC, Pijnenburg YAL, et al. The effect of predictive testing in adult-onset neurodegenerative diseases on social and personal life. J Genet Couns. 2018; 27:947–954.

16- Crook A, Jacobs C, Newton-John T, et al. Genetic counseling and testing practices for late-onset neurodegenerative disease: a systematic review. J Neurol. 2022; 269:676–692.

17- Mega A, Galluzzi S, Bonvicini C, et al. Genetic counselling and testing for inherited dementia: single-centre evaluation of the consensus Italian DIAfN protocol Alzheimers Res Ther. 2020; 12:152.

18-Kim DH, Yeo SH, Park JM, Choi JY, Lee TH, Park SY, Ock MS, Eo J, Kim HS, Cha HJ.Gene. 2014 Jul 25; 545(2):185-93.

19- Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, et al. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. Neurology. 2016; 87:912–991.

20- Alzheimer's disease fact sheet. National Institute on Aging. https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet. Accessed Nov. 23, 2020.

21- Farhood D, et al. Study ofrs157580 and rs8106922 of TOMM40 gene in patients with late onset Alzheimer's disease. 3 2021; 13 (52):46-52

22- Wolk DA, et al. Clincal features and diagnosis of Alzheimer's disease. https://www.uptodate.com/contents/search. Accessed Nov. 23, 2020.

23- Alzheimer's disease: Common medical problems. National Institute on Aging. https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-common-medical-problems. Accessed Nov. 23, 2020.

24- FDA's decision to approve new treatment for Alzheimer's disease. U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease. Accessed June 8, 2021.

25- Bai B, Hales CM, Chen PC, Gozal Y, Dammer EB, Fritz JJ et al (2013) U1 small nuclear ribonucleoprotein complex and RNA splicing alterations in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 110:16562–16567

26- Erikson GA, Bodian DL, Rueda M, Molparia B, Scott ER, Scott-Van Zeeland AA et al (2016) Whole-genome sequencing of a healthy aging cohort. Cell 165:1002–1011

27- Hori Y, Hashimoto T, Nomoto H, Hyman BT, Iwatsubo T (2015) Role of Apolipoprotein E in β-amyloidosis: isoform-specific effects on protofibril to fibril conversion of Aβ in vitro and brain Aβ deposition in vivo. J Biol Chem 290:15163–15174

28- Patterson BW, Elbert DL, Mawuenyega KG, Kasten T, Ovod V, Ma S et al (2015) Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics. Ann Neurol 78:439–453

29- Tai LM, Balu D, Avila-Munoz E, Abdullah L, Thomas R, Collins N et al (2017) EFAD transgenic mice as a human APOE relevant preclinical model of Alzheimer's disease. J Lipid Res 58:1733–1755

30- Jean-Charles Lambert, et al (2010) Implication of the Immune System in Alzheimer's Disease: Evidence from Genome-Wide Pathway Analysis. Journal of Alzheimer's Disease 20 (2010) 1107–1118 110 DOI 10.3233/JAD-2010-100018 IOS Press.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]