مقاله مروری

عوامل ژنتیکی رایج در ایجاد بیماری آلزایمر و اهمیت مگس سرکه در مدل‌سازی بیماری‌های عصبی

محمد حدادی*

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۰/۰۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۱۲/۰۴

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر رایج‌ترین نوع فراموشی است که با پیشرفت تدریجی آسیب‌های عصبی موجب مرگ مبتلایان می‌شود. آلزایمر یک ناهنجاری بسیار توارث پذیر است و عوامل ژنتیکی متعددی در بروز و پیشرفت آن نقش دارد. هدف از این مطالعه مروری، معرفی علل ژنتیکی شناخته‌شده بیماری آلزایمر و تبیین نقش مگس سرکه در شناخت نحوه بیماری‌زایی ژن‌هاست.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۰۰ مقاله علمی-پژوهشی در حوزه ژنتیک بیماری آلزایمر و مطالعات مدل‌سازی شده در مگس سرکه بررسی شد. مقالات انگلیسی با جستجو در پایگاه‌های معتبر داده‌های زیست‌شناختی شامل پابمد، اسکوپوس، وب ـو ساینس و گوگل اسکالر و محدوده زمانی چاپ از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۲۰ انتخاب شدند.

نتایج: بیماری آلزایمر به دودسته عمده زودرس و دیررس طبقه‌بندی می‌شود. در نوع زودرس بیماری عوامل ژنتیکی عمدتاً شامل جهش در ژن‌های دخیل در ساخت، تجمع و پاک‌سازی پروتئین بتا آمیلوئید است. نوع دیررس بیماری بسیار پیچیده‌تر بوده و عوامل ژنتیکی متعدد اما کم نفوذ نظیر ایزوفرم ۴ ژن آپولیپوپروتئین E (APOE) در میانکنش با دیگر ژن‌ها و عوامل محیطی و اپی ژنتیکی در ایجاد این نوع از بیماری مؤثر می‌باشند. مطالعات عملکردی با استفاده از مگس سرکه، روند تجمع و پاک‌سازی پلاک‌ها آمیلوئید و ارتباط آن با فسفریلاسیون تائو و همین‌طور ارتباط بین قطعات آمیلوئیدی، تانگل‌های تائو و ایزوفرم ۴ ژن APOE در آسیب‌رسانی به پایانه‌های آکسونی نورون‌ها را به‌وضوح اثبات کرده‌اند.

نتیجه‌گیری: درک مکانیسم بیماری‌زایی عوامل ژنتیکی بیماری آلزایمر و شناخت مسیرهای سلولی و مولکولی درگیر در مرگ سلول‌های عصبی با بهره‌گیری از مدل‌های زنده آزمایشگاهی در توسعه استراتژی‌های درمانی بسیار مؤثر باشد. مگس سرکه به‌عنوان یک موجود زنده مدل آزمایشگاهی ایدئال با دارا بودن امتیازاتی بی‌نظیر ژنتیکی، در شناخت فرایندهای مولکولی دخیل در بیماری‌های عصبی انسان اهمیت کاربردی ویژه‌ای را داراست.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، واریانت‌های ژنتیکی بیماری‌زا، مطالعات عملکردی، مگس سرکه

مقدمه

آلزایمر یا دمانس شایع‌ترین نوع زوال عقل است که به‌عنوان یک بیماری عصبی پیشروندِ با تجمع خارج سلولی پپتیدهای آمیلوئیدی بتا و تجمع درون‌سلولی کلافه‌ای تائو هایپرفسفریله مرتبط بوده و بر اساس آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی هم‌اکنون ۵۵ میلیون نفر به این بیماری مبتلا بوده و با توجه به نرخ فزاینده افراد مسن پیش‌بینی می‌شود تعداد مبتلایان در سال ۲۰۵۰ به ۱۳۹ میلیون نفر خواهد رسید.. پیشرفت‌های عمده در سال‌های حدود ۱۹۹۰ منجر به شناسایی سه ژن ایجادکننده آلزایمر زودرس و یکی از عوامل خطر ژنتیکی مهم در شکل دیررس بیماری شد. بااین‌وجود، نقش ژن‌ها درزمینه بیماری آلزایمر هنوز کامل نیست و لذا سه استراتژی اصلی برای شناسایی عوامل ژنتیکی دخیل در توسعه آلزایمر وجود دارد ۱) آنالیز پیوستگی (Linkage analysis)، ۲) مطالعات ژن کاندیدا

*نویسندگان مسئول: **محمد حدادی**، عضو هیئت‌علمی گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل، ایران
E mail: m.haddadi@uoz.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-3374-0879

(Candidate gene studies) و ۳) مطالعات پیوستگی در سطح ژنوم (Genome wide association studies) (۱).

آنالیز پیوستگی اولین فرآیند از نوعی تجزیه‌وتحلیل بر پایه نشانگرهای ژنتیکی و ارتباط ژن‌ها و ایجاد بیماری است. اولین پیشرفت در درک مبانی ژنتیکی بیماری آلزایمر (Alzheimr;s disease (AD) ناشی از مطالعات خانواده‌هایی است که الگوی توارثی اتوزمی غالب بیماری را در اختیار دارند. با استفاده از روش پیوستگی تعداد نسبتاً کمی نشانگرهای ژنتیکی پخش‌شده در سراسر ژنوم توالی یابی شده و بررسی شدند که آیا یک بخش مشخص از کروموزوم از والدین به فرزند آن‌ها منتقل‌شده است. با مقایسه این اطلاعات و وضعیت بیماری، ژن‌های مسئول را می‌توان نسبت به مناطق نسبتاً بزرگ کروموزومی نقشه‌برداری کرد. مطالعات ابتدایی آلزایمر با استفاده از تجزیه‌وتحلیل پیوستگی به شناسایی مناطق درگیر در کروموزوم‌های ۱، ۱۴ و ۲۱ و درنهایت منجر به کشف سه ژن ایجادکننده آلزایمر شد. درحالی‌که تجزیه‌وتحلیل پیوستگی در شناسایی ویژگی‌های تک ژنی در نوع زودرس بیماری بسیار موفقیت‌آمیز بوده است، موفقیت در آلزایمر دیررس بسیار کم‌رنگ‌تر بوده و همین امر نشان‌دهنده پیچیدگی این نوع از بیماری است (۵-۲).

مطالعات ژنی کاندیدا ممکن است شامل اعضای خانواده یا افراد غیر مرتبط باشد و نیاز به برخی از پیش‌بینی‌ها در مورد ژن‌ها و مسیرهای مربوط به آلزایمر داشته باشند. در این رویکرد، یک یا تعداد کمی از انواع نشانگرهای ژنی شناخته‌شده که پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) نامیده می‌شوند، ژنوتیپ شده و در بین بیماران و افراد سالم (کنترل) مقایسه می‌شود. با توجه به سرنخ‌های مربوط به پاتوژنز آلزایمر که از بیولوژی سلولی و نوروشیمی ظهور می‌کند، مطالعات مرتبط با یافتن ژن کاندیدا انجام‌شده است. مطالعات معمولاً بر روی لوکوس‌هایی با اثرات بالقوه بر تولید، تجمع یا پاک‌سازی آمیلوئید بتا (به‌عنوان یک فرضیه کاربردی) و یا بر روی جایگاه‌های ژنی مشکوک شناسایی‌شده در مطالعات پیوستگی قبلی (به‌عنوان فرضیه‌ای موضعی) متمرکز می‌شوند (۱).

موفقیت اولیه رویکرد ژن مسئول در آلزایمر دیررس (late onset Alzheimer's disease (LOAD)) شناسایی آلل‌های خطرناک ژن APOE بود که محل آن ابتدا از طریق مطالعات پیوستگی شناخته‌شده بود. در ادامه نزدیک به ۷۰۰ ژن کاندیدای دیگر بر اساس فرضیه‌های عملکردی، با نتایج غیرمستقیم، موردبررسی قرارگرفته‌اند. همان‌طور که توالی یابی نواحی اگزونی و توالی یابی کل ژنوم امکان‌پذیر و ارزان‌تر می‌شود، رویکرد ژن کاندیدا ممکن است بینش بیشتری نسبت به وراثت‌پذیری داشته باشد (۶، ۷).

در مبحث تحقیقات مرتبط با ژنوم در نخستین دهه قرن بیست و یکم، فناوری ریزآرایه (microarray) موجب تحول در تحقیقات ژنتیکی و آزمایش صدها هزار ژن کاندیدا به‌طور هم‌زمان شد. چنین مطالعات ارتباطی ژنوم (GWAS) اجازه می‌دهد تحقیقات گسترده و بدون قید و شرط باهدف شناسایی عوامل خطر جدید ژنتیکی برای بیماری آلزایمر و دیگر ناهنجاری‌های ژنتیکی انجام شود. چندین GWAS تا به امروز انجام‌شده است که عمدتاً اهمیت APOE را تأیید می‌کند و تعداد زیادی از دیگر احتمالات بالقوه را نیز تأیید می‌کند. تا به امروز اطلاعاتی از بیش از ۱۳۷۵ ژن نامزد و مطالعات مربوط به همکلاسی ژنوم که شامل تقریباً ۷۰۰ ژن کاندیدا شده است توسط انجمن آلزایمر در پایگاه AlzGene سرپرستی شده است.

تعیین بیماری‌زا بودن هر یک از واریانت‌های ژنتیکی شناسایی‌شده از دیدگاه بالینی حائز اهمیت فوق‌العاده‌ای است چراکه توسعه استراتژی‌های درمانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این راستا مطالعات عملکردی نقش بسزایی دارند. در این مطالعات با ایجاد موجودات زنده آزمایشگاهی ترا ریخته و بررسی‌های دقیق سلولی، مولکولی، بیوشیمیایی و رفتاری تأثیرات مخرب جهش‌های ژنتیکی مطالعه می‌گردد. در مقاله حاضر، به اهمیت مگس سرکه به‌عنوان یک موجود زنده آزمایشگاهی ایدئال جهت بررسی‌های عملکردی ژن‌های دخیل در بیماری آلزایمر و نتایج حاصله پرداخته‌شده است.

اکنون بیش از یک قرن است که مگس سرکه، حشره‌ای از تیره دوبالان بانام علمی Drosophila melanogaster برای پاسخ به بیشتر پرسش‌های زیست‌شناسی در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی دنیا استفاده می‌شود. در حوزه علوم اعصاب نیز از تکامل نورون‌ها گرفته تا انتقال سیناپسی، شکل‌گیری شبکه‌های عصبی، یادگیری و تشکیل حافظه، ایجاد پاسخ‌های رفتاری مناسب و آسیب‌های تحلیل برنده دستگاه عصبی مرکزی مگس سرکه جایگاه خاصی دارد (۸، ۹). مگس سرکه دارای مزایای منحصربه‌فرد گوناگونی برای مطالعات نوروژنتیکی است. ازجمله اینکه تقریباً ٪۷۰ از ژن‌های مسبب بیماری‌های انسانی نسخه‌های هومولوگ در این حشره دارند و این هومولوگ‌ها ازنظر مکان بیان

در اندام‌ها و بافت‌هایی از پیکر مگس سرکه بیان می‌شوند که عملکرد یکسانی با بافت‌های انسانی دارند. همانند دیگر روش‌های مطالعات کاربردی، سه راهبرد اصلی برای مطالعه بیماری‌های ژنتیکی انسانی با استفاده از مدل‌های مگس سرکه وجود دارد. ژنتیک معکوس (reverse genetic)، ژنتیک پیشرو (forward genetic) و استراتژی تشخیص (diagnosis strategy). در راهبرد ژنتیک معکوس، جهش‌های ژن‌های انسانی در ژن‌های ارتولوگ مگس القاشده و فنوتیپ احتمالی ایجادشده مطالعه می‌شود. در ژنتیک پیشرو، یک سری جهش‌های ژنی به‌طور کاملاً تصادفی القاشده و سپس حشرات جهش‌یافته برای وجود فنوتیپ خاصی غربالگری می‌شوند. راهبرد تشخیص راهکار ویژه‌ای است که می‌تواند برای بررسی بیماری‌زایی واریانت‌های ژنتیکی که با بیماری‌های انسانی مرتبط‌اند مورداستفاده قرار گیرد. این رویکرد دارای اهمیت بسیار زادی بوده و بدین منظور سازه‌های ژنی GAL4/UAS توسعه گسترده‌ای یافته‌اند. درواقع سازه GAL4 بیان‌کننده نوعی فاکتور رونویسی در بافت یا رده سلولی خاصی است و سازه ژنی UAS در بالادست ژن یا قطعه ژنی قرار می‌گیرد که قرار است توسط فاکتور GAL4 بیان آن کنترل شود. این سیستم ژنتیکی ناک اوت کردن و یا القای کاهش یا افزایش بیان ژن ارتولوگ استفاده می‌شود. همچنین نسخه‌های ژن انسانی می‌تواند در سازه‌های ژنی در پایین‌دست UAS سازمان‌دهی شده و سپس توسط GAL4 مناسب در بافت هدف بیان شود. به‌طور کل بیان ژن بیرونی تحت کنترل عناصر تنظیمی درونی قرارگرفته و در بافت مشخصی قادر به ایجاد فنوتیپ شده که می‌تواند با گزارش‌های بالینی مربوط به بیماران مقایسه می‌شود (۱۰-۱۴).

در ادامه ضمن معرفی ژن‌های شناخته‌شده در بیماری آلزایمر، به چند نمونه از پیشرفت‌های علمی در بخش شناسایی مکانیسم عمل ژن‌های بیماری‌زا با استفاده از مگس سرکه می‌پردازیم تا اهمیت این موضوع بیشتر روشن گردد.

مواد و روش‌ها

برای جستجوی مقالات از کلیدواژه‌هایی نظیر Genetics of Alzheimer's disease، Genes and Alzheimer's، Drosophila models of Alzheimer's و Drosophila and neurodegenerative disorders در پایگاه داده‌های زیستی پابمد، اسکوپوس، وب آو ساینس و گوگل اسکالر استفاده شد. سپس با بررسی مقالات یافت شده مقالاتی که کاملاً مرتبط با عنوان بودند انتخاب شدند. داده‌ها و نتایج گزارش‌شده در مقالات انتخاب‌شده با دقت مطالعه و پس از دسته‌بندی در ۲ گروه آلزایمر زودرس و آلزایمر دیررس در قالب گزارش پیش رو تدوین گردیدند. از میان مقالات دربردارنده نتایج پژوهش‌های کاربردی با استفاده از مگس سرکه تعداد بسیار محدودی انتخاب شدند تا اهمیت بالینی این مهم نشان داده شود. از آن جمله مقالاتی است که نتایج پژوهش‌های انجام‌شده در مدل‌سازی بیماری‌های عصبی و فراموشی‌های با منشأ ژنتیکی را تبیین کرده‌اند. به‌طور خاص، مرور جامع همه مقالات چاپ‌شده در حوزه مدل‌سازی بیماری آلزایمر در مگس سرکه و نتایج حاصل‌شده مربوط به آن‌ها نیازمند نگارش مقاله‌ای مجزاست. در ضمن پایگاه‌های homophila و flybase نیز جهت بهره‌برداری بیشتر معرفی می‌شوند.

نتایج

ژن‌های دخیل در آلزایمر زودرس

مطالعات اولیه در خانواده‌های مبتلابه نوع زودرس بیماری با الگوی توارثی اتوزومی غالب مبتنی بر پیوستگی و مبتنی بر روشی برای جداسازی مناطق نسبتاً بزرگ در کروموزوم‌های ۱، ۱۴ و ۲۱ انجام شد (۵-۲). این امر شناسایی جهش‌های بیماری‌زا را در سه ژن تسهیل کرد: پروتئین پیش ماده آمیلوئید (APP)، پرسنیلین ۱ (PSEN1) و پرسنیلین ۲ (PSEN2). اگرچه این جهش‌ها مجموعاً کمتر از ۱ درصد از موارد آلزایمر و ۶۰ تا ۷۰ درصد دمانس اولیه را تشکیل می‌دهند (۱۷-۱۵)، کشف آن‌ها به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای در درک پاتوفیزیولوژی بیماری مؤثر بود.

ژن پیش ساز آمیلوئید (APP) بر روی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ قرار دارد و پروتئین APP را کدگذاری می‌کند. بیش از ۳۰ جهش در این ژن در ارتباط با آلزایمر توصیف‌شده است که از ۱۰ تا ۱۵ درصد از آلزایمر اولیه خانوادگی را در برمی‌گیرد. این جهش‌ها به‌طور کامل نفوذ می‌کنند و سن شروع بیماری به سن شروع و نوع جهش در والدین ارتباط دارد. سن متوسط شروع همه نوع جهش‌ها تقریباً ۴۹ سال است (۱۸). عملکرد APP در نورون‌ها به‌خوبی درک نشده است اما اعتقاد مهم بر نقش این پلی پپتید در انتقال سیناپسی است. APP به‌وسیله مکانیسم پروتئولیتی توسط سه آنزیم، به نام α-، β- و γ-secretase شناخته می‌شود. در مسیر آمیلیودوژنیک، β-secretase و متعاقباً γ-secretase پروتئین پیش ساز آمیلوئید را به دو پپتید با طول‌های

مختلف تقسیم می‌کند. پلی پپتید طولانی‌تر، Aβ42، بیشتر هیدروفوب و مستعد شکل‌دهی فیبریل است. تقریباً تمام جهش‌های APP پاتوژن تاکنون خوشه‌ای در اطراف سه محل عمده پردازش که مربوط به تولید آمیلوئیدوژن Aß، افزایش تولید Aβ یا تغییر نسبت Aβ42 به Aβ40 می‌باشند تعریف‌شده است. بیشترین جهش‌ها از نوع بد معنی هستند، اگرچه خانواده‌های نادر با مضاعف شدگی لوکوس APP و یا الگوهای ارثی مغلوب نیز گزارش‌شده است (۲۸-۱۹).

ژن PSEN1 بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۴ واقع‌شده و پروتئین PSEN1 (Presenilin 1) را کدگذاری می‌کند. بیش از ۱۵۰ جهش در این ژن در ارتباط با آلزایمر توصیف‌شده است که تا ۵۰ درصد از آلزایمر اولیه خانوادگی را تشکیل می‌دهد. جهش‌ها به‌طور کامل نفوذ می‌کنند و با سن متوسط اولیه شروع زودتر (۴۳ سال) در مقایسه با جهش‌های APP و PSEN2 مطرح است. در مطالعات کوهورت، کاهش شناختی پیش از موعد، بیش از ۱۰ سال قبل از شروع اختلال بالینی مشهود بوده است. چندین عملکرد مختلف برای PSEN1 مطرح‌شده است، ازجمله تنظیم سیگنالینگ کلسیم داخل سلولی، چرخه سلولی و مرگ سلولی، انتقال پروتئین‌های غشاء، تنظیم پایداری β-catenin و Notch سیگنالینگ. PSEN1 احتمالاً از طریق نقش آن به‌عنوان یک عضو از مجموعه چهار پروتئینی شامل PSEN1، APH1، PEN2 و Nicastrin که مسئول تجزیه APP توسط γ-secretase و انتشار پپتیدهای Aβ با طول‌های مختلف هستند در پاتوژنز بیماری آلزایمر مؤثر است. بیشتر جهش‌های PSEN1 تولید گونه‌های Aβ42 بسیار فیبریلوژنی را افزایش می‌دهد، سینتیک پروتئین Aβ را تغییر می‌دهد و انباشت Aβ را در مغز افزایش می‌دهد (۲۶، ۲۷). سطح Aβ خون و مایع مغزی-نخاعی بیماران آلزایمر نیز افزایش‌یافته است. اکثریت جهش‌های PSEN1 از نوع بد معنی هستند، اما حذف و درج کوچک نیز به‌خوبی شرح داده‌شده است (۳۱-۲۸).

ژن PSEN2 بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱ قرار دارد و پروتئین PSEN2 (Presenilin 2) را کدگذاری می‌کند. کمتر از ۲۰ جهش PSEN2 توصیف‌شده است و آن را به‌عنوان نادرترین نوع از آلزایمر خانوادگی زودرس تبدیل کرده است. سن شروع در موارد گزارش‌شده دیرتر بوده و به‌طور گسترده‌ای با جهش‌ها در APP یا PSEN1 متفاوت است. جهش‌ها دارای میزان ۹۵ درصد نفوذ تخمین زده می‌شوند بدین معنا که تا ۵ درصد از بیمارانی که دارای جهش بیماری‌زا هستند نشانه‌های آلزایمر را در طول عمر خود ایجاد نمی‌کنند. این در مقایسه با جهش‌های APP و PSEN1 است که به نظر می‌رسد کاملاً نفوذ دارند. عملکرد PSEN2 و نقش جهش‌های مرتبط با آن در پاتوژنز آلزایمر هنوز به‌خوبی درک نشده است. جهش‌های PSEN2 ممکن است با افزایش فعالیت آپوپتوتیک که منجر به تحلیل عصبی می‌شود، عمل کنند. جهش‌های PSEN2 شبیه به جهش‌های PSEN1، فعالیت تجزیه‌ای γ-secretase را تغییر می‌دهند و نسبت Aβ42 به Aβ40 را افزایش می‌دهند. PSEN2 حدود ۶۰ درصد همولوگ با PSEN1 است و نشان‌دهنده احتمال جدایی کروموزومی بسیار قدیمی بوده و یا نتیجه مضاعف شدگی جزئی از ژن PSEN1 باشد (۳۶-۳۲).

تریزومی ۲۱ (سندرم داون) به‌طورکلی ویژگی‌های بالینی و نوروپاتولوژیک آلزایمر را تا دهه پنجم زندگی به علت وجود یک کپی اضافی از ژن APP که محل آن در بازوی بلند کروموزوم ۲۱ است نشان می‌دهند. این عمل باعث افزایش تولید mRNA و سپس پروتئین APP می‌شود (۳۷).

ژن‌های دخیل در آلزایمر دیررس

ژنتیک بیماری آلزایمر دیررس (LOAD) پیچیده‌تر است و استعداد ابتلای آن به‌وسیله انواع عوامل ژنتیکی شایع‌تر، اما کمتر نفوذپذیر و احتمالاً در تعامل با عوامل محیطی و اپی ژنتیکی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. تا به امروز، مهم‌ترین فاکتور خطر ژنتیکی شناخته‌شده برای بیماری آلزایمر دیررس ژن آپولیپوپروتئینی (APOE) است. بسیاری از ژن‌های کاندیدای دیگر از طریق مطالعات ارتباط ژنوم (GWAS) شناسایی‌شده‌اند، اما تأثیرات آن‌ها بر روی خطر LOAD به‌طورکلی کمتر است و بسیاری از آن‌ها به‌طور مستقل تائید نشده‌اند.

ژن APOE بر روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد و در سه آلل موجود است: اپسیلون ۲، ۳ و ۴. آلل APOE اپسیلون ۴ (ε4) برای اولین بار در سال ۱۹۹۳ به‌عنوان عامل خطر برای LOAD شناخته شد؛ از آن به بعد، مطالعات متعدد، اهمیت آن را بارها به‌عنوان یک عامل خطر جدی برای احتمال ابتلای به آلزایمر تائید کرده‌اند (۴۹-۳۸). فراوانی آلل خطر APOE ε4 در گروه‌های قومی بسیار متفاوت است. در قفقاز، فراوانی آلل ε4 تقریباً ۱۵ درصد است؛ در آفریقایی آمریکایی‌ها، حدود ۲۵ درصد است. در میان جمعیت‌های آفریقایی، فراوانی از ۸ درصد در مراکشی‌ها تا ۴۱ درصد در پیگمی‌ها متغیر است. جمعیت آسیا عموماً دارای نرخ

حامل کمتری هستند، از ۷ درصد در چین تا ۲۴ درصد در کشورهای مالزیایی. فراوانی افزایش آن در جمعیت‌هایی که در کمبود غذایی هستند یا درگذشته دچار فقر غذایی بوده‌اند، کمیاب است. این امر نشان می‌دهد که ε4 یک آللی است که «صرفه‌جویی» می‌کند و یک مزیت رقابتی را از طریق صرفه‌جویی یا مصرف انرژی افشاء می‌کند (۵۰).

قدرت برآورد برای افزایش خطر دریافت شده توسط آلل ε4 بر اساس جمعیت موردمطالعه و همین‌طور سن و جنسیت متفاوت است. افراد دارای دو نسخه از آلل ε4 در بالاترین خطر هستند. برآوردهای معمول نشان می‌دهد که یک آلل ε4 با دو یا سه برابر افزایش شانس آلزایمر همراه است درحالی‌که دو نسخه (ε4 هوموژوژنیک) باعث افزایش ۸ تا ۱۲ برابری آلزایمر در مقایسه با غیر حامل‌ها (۱۵، ۴۷، ۴۹) می‌شود.

خطر APOE ε4 ممکن است توسط سایر ژن‌ها یا عوامل محیطی تغییر کند. به‌عنوان‌مثال، ژن Saitohin (STH) در داخل یک بخش اینترونی ژن تائو انسانی قرار دارد و می‌تواند نقش مهمی در تنظیم ایزوفرم‌های آن و همچنین ایجاد تانگل‌های نوروفیبریلار ایفا کند (۵۱، ۵۲). پلی مورفیسم A به G در ژن STH به نظر می‌رسد در بیماران مبتلابه AD بسیار واضح است. درحالی‌که این ممکن است عامل خطر مستقلی برای AD نباشد، پلی مورفیسم STH ممکن است با افزایش خطر AD در حضور APEE ε4 همراه باشد (۵۲). پلی مورفیسم در ژن‌های دیگر، مانند complement component 3b/4b receptor-1 (CR1) به نظر می‌رسد موجب کاهش خطر ابتلا به آلزایمر در ناقلین APOE ε4 گردد (۵۳). عوامل خطر عروقی (سیگار کشیدن، دیابت، فشارخون بالا، کلسترول بالا) همچنین ممکن است خطر کاهش شناختی در افراد دارای APOE ε4 را تغییر دهد (۵۴). در مقایسه با آلل ε4، اپیدمیولوژیک و همچنین مطالعات پاتولوژیک اثرات محافظتی را برای آلل ε2 در AD نشان داده است (۵۵).

مکانیسمی که APOE ε4 در ایجاد AD نقش دارد هنوز به‌طور دقیق شناخته‌نشده و ممکن است مسیرهای متعدد را شامل شود. APOE یک لیپوپروتئین شایع در مغز است که در همئوستاز کلسترول نقش دارد و موجبات حفاظت و ترمیم نورون‌ها را فراهم می‌کند و احساس می‌شود که ناقل کمک‌کننده در حذف آمیلوئید بتا از طریق انتقال آن به جریان خون است (۵۶). سه ایزوفرم APOE شامل ε2، ε3 وε4 در توالی آمینواسیدی در موقعیت‌های ۱۱۲ و ۱۵۸ متفاوت‌اند. در این موقعیت‌ها آلل ε2، ε3 و ε4 به ترتیب شامل سیستئین / سیستئین، سیستئین / آرژینین و آرژینین / آرژینین هستند. ε4 میزان بار الکتریکی کل پروتئین را افزایش می‌دهد. مطالعات عملکردی نشان داده است که ε4 اکسیدشده بسیار سریع‌تر از ε3 به Aβ متصل شده و ممکن است در رسوب Aβ در پلاک‌ها تأثیر بگذارد (۵۷). علاوه بر این، آلل ε4 در انتقال Aβ به جریان خون به‌اندازه دیگر ایزوفرم‌ها کارآمد نیست و بنابراین می‌تواند در ساخته‌شدن پلاک‌های Aβ را در طول زمان کمک کند. علاوه بر این اثرات، ایزوفرم‌های APOE به‌صورت متفاوتی به پروتئین تائو (جزء اصلی تانگل‌های نوروفیبریلار)، متصل می‌شوند که نشان می‌دهد APOE می‌تواند در عملکرد میکروتوبول‌ها و ایجاد تانگل در افراد مبتلابه آلزایمر نقش داشته باشد (۵۸). افزون بر این، ایزوفرم‌های APOE اثرات متفاوتی بر فعالیت استیل کولین ترانسفراز در هیپوکامپ بیماران AD دارند (۵۹) و همچنین ممکن است سیستم حمل‌ونقل چربی مرتبط با رشد و بازسازی سیناپسی پس از آسیب مغزی مرتبط با آلزایمر را تغییر دهد (۶۰، ۶۱). انواع APOE نیز با سطوح کورتیزول در مایع مغزی نخاعی همراه است که ممکن است آستانه انحطاط نورون در بیماران آلزایمر کاهش یابد (۶۲).

APOE ε4 بر سطح لیپید پلاسما تأثیر می‌گذارد و با بیماری عروقی آترواسکلروز مرتبط است (۶۳). در یک مطالعه موردی-شاهدی، نشان داده‌شده که غلظت‌های بالای لیپوپروتئین‌های پلاسما خطر ابتلا به AD دیررس را در حامل‌های آلل ε4 افزایش می‌دهد (۶۴). بااین‌حال، در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر، APOE ε4 یک عامل خطر برای AD بود مستقل از میزان کلسترول، لیپید و لیپوپروتئین که نشان می‌دهد بیماری عروق مکانیسم اولیه‌ای نیست که APOE ε4 از طریق آن بر توسعه AD تأثیر می‌گذارد (۶۵). APOE همچنین ممکن است در تکوین اولیه مغز نقش داشته باشد. پیشنهاد این مطلب به‌واسطه یک مطالعه است که تغییرات حجم مغز نوزادان را بر اساس وضعیت دارا بودن آلل ε4 نشان داد و موجب افزایش احتمال ارتباط این تغییرات حجمی مغز و افزایش ایجاد آبشارهای آسیب‌زننده منجر به آلزایمر گردید (۶۶). به‌غیراز APOE، بیش از ۲۰ ژن دیگر از طریق مطالعات ژن‌های فردی یا GWAS شناسایی‌شده‌اند و اثرات ریسک قابل‌توجهی در متا آنالیزهای بعدی نشان داده‌اند (۶۹-۶۷). میانگین نسبت شانس کلاسیک آلل‌ها برای این نامزدها، نسبتاً پایین است، از ۱/۰۱ تا ۱/۵ در

مقایسه با یک آلل APOE ε4 که تقریباً چهار برابر افزایش ابتلای بیماری را بیان می‌کند.

مطالعات عملکردی مربوط به ژن‌های ایجادکننده بیماری‌های عصبی در مگس سرکه

به‌طورکلی، نقش ژن‌های کاندیدا در آسیب‌شناسی بیماری‌های انسانی به‌طورجدی مرکز توجه بسیاری از پژوهش‌هاست. اگرچه بسیاری از این ژن‌ها هنوز کاربرد تشخیصی برای بیماری آلزایمر ندارند اما می‌توانند در توسعه روش‌های درمانی بهتر مؤثر باشند. به‌رغم شواهد آماری مبنی بر وجود پیوستگی، اکثر انواع عملکردی ژن‌های ریسک ابتلا به آلزایمر هنوز شناسایی نشده و نقش دقیق پروتئین‌های کد شونده توسط آن‌ها در پاتوژنز آلزایمر ناشناخته‌اند. تا به امروز، مداخلات درمانی برای مداخله در ژن‌ها و مسیرهای شناسایی‌شده از طریق GWAS ایجاد نشده است. مطالعات عملکردی مانند مدل‌های ترانسژنیک موش و مگس سرکه برای درک بهتر زیست‌شناسی ژن‌ها در حالت طبیعی و آسیب‌شناسی AD ضروری است.

سیستم عصبی مرکزی مگس سرکه (دروزوفیلا ملانوگاستر) بستر مناسب را برای این‌گونه هدف‌گذاری‌ها فراهم می‌کند. بالغ‌بر صد هزار نورون عملکردهای متنوعی از قبیل حواس (بویایی، چشایی، شنوایی و بینایی)، رفتارهای حرکتی (پرواز و راه رفتن)، تولیدمثل، تجربه وابسته به یادگیری، تشکیل انواع حافظه و بخشی از رفتارهای اجتماعی را میانجیگری می‌کنند (۸). اخیراً مگس سرکه مدل برجسته‌ای برای شناخت پاتوژنی و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های عصبی شده است. ژنوم این حشره دارای حدود ٪۷۷ جایگاه‌های ژنی وابسته به بیماری در انسان است. بیش از ٪۸۵ از این ژن‌ها با معلولیت شناختی همراه هستند. با توجه به چند فاکتوره بودن انواع ناهنجاری‌های همراه با کم‌توانی ذهنی، شناسایی واریانت‌های ژنتیکی جدید در میان خانواده‌های مبتلا می‌تواند در فرایند تشخیص و پیش‌گیری از رخداد این نوع از اختلالات مؤثر باشد (۱۰). سیستم عصبی دروزوفیلا باوجود ساده بودن ظرفیت بالایی در تشکیل انواع حافظه‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت داشته و نوروپروتئین‌های موجود، نحوه ایجاد شبکه‌های نورونی و تشکیل حافظه در آن‌ها شباهت بسیار زیادی با دستگاه عصبی انسان دارد (۱۲). بنابراین، با دست ورزی‌های ژنتیکی و ایجاد تغییرات تحت کنترل در بیان و عملکرد ارتولوگ ژن‌های انسانی در دروزوفیلا، می‌توان با شناخت کامل‌تر مکانیسم‌های پاتوژنیک عصبی کمک شایانی در توسعه روش‌های درمانی آینده نمود. در این راستا به بخشی از مطالعاتمان اشاره می‌گردد که در آن‌ها ژن‌های مشخصی بررسی‌شده‌اند. اثر افزایش سن و افزایش آسیب‌های اکسیداتیو بر عملکرد دستگاه عصبی و حافظه میان‌مدت مگس‌ها (۷۰) و حافظه کوتاه‌مدت زاده‌های آن‌ها به اثبات رسید (۷۱). نمونه مگس سرکه ترانسژنیک APOE انسانی بیانگر اثر نوروتوکسیک ایزوفرم ۴ این ژن بوده و اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها و شاتل لاکتات میان نورون‌ها و گلیاها را به‌خوبی نشان داد (۷۲، ۷۳). جهش‌های ژن MAPT و Amyloid beta با القای استرس اکسیداتیو به شکلی مجزا از هم منجر به مرگ نورون‌ها می‌شوند (۷۴، ۷۵). کاهش بیان ارتولوگ ژن‌های CNKSR1 و ZBTB11 در بافت مغز مگس سرکه منجر به اختلالات شدید عملکرد نورون‌ها گردید (۷۶، ۷۷). جهش E46K در ژن alpha synuclein نیز با کاهش قدرت دفاع آنتی‌اکسیدانی دستگاه عصبی مرکزی مگس سرکه منجر به کاهش قابل‌ملاحظه توانایی حرکتی آن‌ها و همچنین مرگ زودرسشان گردید (۷۸). امروزه مگس سرکه یک مدل زنده شناخته‌شده برای مطالعات عملکردی ژنتیکی برای واریانت‌های ژن‌های کاندیدای بیماری‌های انسانی قلمداد شده و ابزارهای متناسب با آن نیز به‌خوبی توسعه‌یافته است (۷۹).

نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر همانند بسیاری از دیگر ناهنجاری‌های دستگاه عصبی انسان به دلیل ایجاد مرگ‌ومیر بالا در میان سالمندان از دغدغه‌های اصلی بسیاری از کشورهای دنیا در حوزه بهداشت محسوب می‌شود. نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری انکارناپذیر است. در جوامع با نرخ نسبتاً بالای ازدواج‌های خویشاوندی واریانت‌های ژنتیکی بیماری‌زا فراوان‌تر هستند؛ بنابراین، تمرکز مطالعات ژنتیکی بر جمعیت‌های ایرانی می‌تواند منجر به شناسایی واریانت‌های ژنی بومی‌شده که بالطبع موجب بهبود پنل‌های تشخیصی خواهد گردید. بااین‌وجود تعیین قطعیت بیماری‌زا بودن هر جهش ژنی نیازمند مطالعات و بررسی‌های عملکردی بوده و لذا می‌توان با توسعه آزمایشگاه مگس سرکه و دست ورزی‌های ژنتیکی کنترل‌شده مکانیسم‌های بیماری‌زایی هر واریانت را بررسی کرد تا بتوان با قطعیت بیشتر در مورد بیماری‌زایی آن نظر داد و راهکارهای درمانی مؤثرتری را پیشنهاد داد.

تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی در نگارش این مقاله کمک و یاری نموده‌اند کمال تشکر را دارم.

تعارض منافع

نویسنده مقاله اذعان می‌کند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در رابطه با این پژوهش وجود ندارد.

References

1. Zhu JB, Tan CC, Tan L, Yu JT. State of Play in Alzheimer's Disease Genetics. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(3):631-659. doi:10.3233/JAD-170062
2. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KA, Weber JL, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. Science.1995;269(5226):970-973. doi:10.1126/science.7638621
3. St George-Hyslop P, Haines J, Rogaev E, Mortilla M, Vaula G, Pericak-Vance M, et al. Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. Nat Genet. 1992;2(4):330-334. doi:10.1038/ng1292-330
4. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*. 1992;258(5082):668-671. doi:10.1126/science.1411576
5. Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GA, St George-Hyslop P, Van Keuren ML, et al. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*. 1987;235(4791):880-884. doi:10.1126/science.2949367
6. Bellenguez C, Grenier-Boley B, Lambert JC. Genetics of Alzheimer's disease: where we are, and where we are going. *Curr Opin Neurobiol*. 2020;61:40-48. doi:10.1016/j.conb.2019.11.024
7. Sims R, Hill M, Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat* Neurosci.2020;23(3):311-322. doi:10.1038/s41593-020-0599-5
8. Bellen HJ, Tong C, Tsuda H. 100 years of Drosophila research and its impact on vertebrate neuroscience: a history lesson for the future. *Nat* Rev Neurosci. 2010;11(7):514-522. doi:10.1038/nrn2839
9. McGuire SE, Deshazer M, Davis RL. Thirty years of olfactory learning and memory research in Drosophila melanogaster. 2005;76(5):328-347. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.09.003
10. Haddadi M. Drosophila melanogaster as a Model to Study Human Neurodegenerative Diseases. International Journal of Basic Science in Medicine 2018; 3(1): 9-12. doi:10.15171/ijbsm.2018.02
11. Wittmann CW, Wszolek MF, Shulman JM Salvaterra PM, Lewis J, Hutton M, Feany MB. Tauopathy in Drosophila: neurodegeneration without neurofibrillary tangles. *Science*. 2001;293(5530):711-714. doi:10.1126/science.1062382
12. McGurk L, Berson A, Bonini NM. Drosophila as an In Vivo Model for Human Neurodegenerative Disease. *Genetics*. 2015;201(2):377-402. doi:10.1534/genetics.115.179457
13. Jennings BH. Drosophila a versatile model in biology & medicine. Materials today 2011; 14(5): 190-195. doi: 10.1016/s1369-7021(11)70113
14. Ugur B, Chen K, Bellen HJ. Drosophila tools and assays for the study of human diseases. Dis Model Mech . 2016;9(3):235-244. doi:10.1242/dmm.023762
15. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278(16):1349-1356.
16. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):664-670. doi:10.1086/302553
17. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families. *Neurology*. 2003;60(2):235-239. doi:10.1212/01.wnl.0000042088.22694.e3

18. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;83(3):253-260. doi:10.1212/WNL.0000000000000596
19. Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretzschmar HA, Herms J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J Neurosci*. 2006;26(27):7212-7221. doi:10.1523/JNEUROSCI.1450-06.2006
20. Eckman CB, Mehta ND, Crook R, Perez-tur J, Prihar G, Pfeiffer E, et al. A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of A beta 42(43). *Hum Mol Genet*. 1997;6(12):2087-2089. doi:10.1093/hmg/6.12.2087
21. Rostagno A, Holton JL, Lashley T, Revesz T, Ghiso J. Cerebral amyloidosis: amyloid subunits, mutants and phenotypes. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(4):581-600. doi:10.1007/s00018-009-0182-4
22. Sahlin C, Lord A, Magnusson K, et al. The Arctic Alzheimer mutation favors intracellular amyloid-beta production by making amyloid precursor protein less available to alpha-secretase. *J Neurochem*. 2007;101(3):854-862. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04443.x
23. Tsubuki S, Takaki Y, Saido TC. Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP and resistance of Abeta to physiologically relevant proteolytic degradation. *Lancet*. 2003;361(9373):1957-1958. doi:10.1016/s0140-6736(03)13555-6
24. Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, et al. A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol*. 2008;63(3):377-387. doi:10.1002/ana.21321
25. Di Fede G, Catania M, Morbin M, Rossi G, Suardi S, Mazzoleni G, et al. A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science*. 2009;323(5920):1473-1477. doi:10.1126/science.1168979
26. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*. 2006;38(1):24-26. doi:10.1038/ng1718
27. Sleegers K, Brouwers N, Gijselinck I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, et al. APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2006;129(Pt 11):2977-2983. doi:10.1093/brain/awl203
28. Cabrejo L, Guyant-Maréchal L, Laquerrière A, Vercelletto M, De la Fournière F, Thomas-Antérion C, et al. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain*. 2006;129(Pt 11):2966-2976. doi:10.1093/brain/awl237
29. Brunkan AL, Goate AM. Presenilin function and gamma-secretase activity. J Neurochem. 2005;93(4):769-792. doi:10.1111/j.1471-4159.2005.03099.x
30. Potter R, Patterson BW, Elbert DL, Ovod V, Kasten T, Sigurdson W, et al. Increased in vivo amyloid-β42 production, exchange, and loss in presenilin mutation carriers. Sci Transl Med. 2013;5(189):189ra77. doi:10.1126/scitranslmed.3005615
31. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. Hum Mol Genet. 2010;19(R1):R4-R11. doi:10.1093/hmg/ddq142
32. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA, et al. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. Hum Mol Genet. 1996;5(7):985-988. doi:10.1093/hmg/5.7.985
33. Finckh U, Alberici A, Antoniazzi M, Benussi L, Fedi V, Giannini C, et al. Variable expression of familial Alzheimer disease associated with presenilin 2 mutation M239I. Neurology. 2000;54(10):2006-2008. doi:10.1212/wnl.54.10.2006
34. Bird TD, Levy-Lahad E, Poorkaj P, Sharma V, Nemens E, Lahad A, et al. Wide range in age of onset for chromosome 1-related familial Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1996;40(6):932-936. doi:10.1002/ana.410400619
35. Tedde A, Nacmias B, Ciantelli M, Forleo P, Cellini E, Bagnoli S, et al. Identification of new presenilin gene mutations in early-onset familial Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003;60(11):1541-1544. doi:10.1001/archneur.60.11.1541

36. Wolozin B, Iwasaki K, Vito P, Ganjei JK, Lacanà E, Sunderland T, et al. Participation of presenilin 2 in apoptosis: enhanced basal activity conferred by an Alzheimer mutation. Science. 1996;274(5293):1710-1713 doi:10.1126/science.274.5293.1710.
37. Oyama F, Cairns NJ, Shimada H, Oyama R, Titani K, Ihara Y. Down's syndrome: up-regulation of beta-amyloid protein precursor and tau mRNAs and their defective coordination. J Neurochem. 1994;62(3):1062-1066. doi:10.1046/j.1471-4159.1994.62031062.x
38. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science. 1993;261(5123):921-923. doi:10.1126/science.8346443
39. Henderson AS, Easteal S, Jorm AF, Mackinnon AJ, Korten AE, Christensen H, et al. Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. Lancet. 1995;346(8987):1387-1390. doi:10.1016/s0140-6736(95)92405-1
40. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet. 1994;7(2):180-184. doi:10.1038/ng0694-180
41. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, Kainulainen K, Vuorio A, Verkkoniemi A, et al. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. N Engl J Med. 1995;333(19):1242-1247. doi:10.1056/NEJM199511093331902
42. Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. Nat Med. 1995;1(2):135-137. doi:10.1038/nm0295-135
43. Graff-Radford NR, Green RC, Go RC, Hutton ML, Edeki T, Bachman D, et al. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. Arch Neurol. 2002;59(4):594-600. doi:10.1001/archneur.59.4.594
44. Chang JB, Wang PN, Chen WT, Liu CY, Hong CJ, Lin KN, et al. ApoE epsilon4 allele is associated with incidental hallucinations and delusions in patients with AD. Neurology. 2004;63(6):1105-1107. doi:10.1212/01.wnl.0000138612.24301.32
45. Chapman J, Wang N, Treves TA, Korczyn AD, Bornstein NM. ACE, MTHFR, factor V Leiden, and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia. Stroke. 1998;29(7):1401-1404. doi:10.1161/01.str.29.7.1401
46. Skoog I, Hesse C, Aevarsson O, Landahl S, Wahlström J, Fredman P, et al. A population study of apoE genotype at the age of 85: relation to dementia, cerebrovascular disease, and mortality. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(1):37-43. doi:10.1136/jnnp.64.1.37
47. Slooter AJ, Cruts M, Hofman A, Koudstaal PJ, van der Kuip D, de Ridder MA, et al. The impact of APOE on myocardial infarction, stroke, and dementia: the Rotterdam Study. Neurology. 2004;62(7):1196-1198. doi:10.1212/01.wnl.0000118302.66674.e1
48. Ballard CG, Morris CM, Rao H, O'Brien JT, Barber R, Stephens S, et al. APOE epsilon4 and cognitive decline in older stroke patients with early cognitive impairment. Neurology. 2004;63(8):1399-1402. doi:10.1212/01.wnl.0000141851.93193.17
49. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. Neurology. 1996;46(3):673-677. doi:10.1212/wnl.46.3.673
50. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? Ann Hum Genet. 1999;63(Pt 4):301-310. doi:10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x
51. Conrad C, Vianna C, Freeman M, Davies P. A polymorphic gene nested within an intron of the tau gene: implications for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(11):7751-7756. doi:10.1073/pnas.112194599
52. Seripa D, Matera MG, D'Andrea RP, Gravina C, Masullo C, Daniele A, et al. Alzheimer disease risk associated with APOE4 is modified by STH gene polymorphism. Neurology. 2004;62(9):1631-1633. doi:10.1212/01.wnl.0000125693.59817.31
53. Thambisetty M, An Y, Nalls M, Sojkova J, Swaminathan S, Zhou Y, et al. Effect of complement CR1 on brain amyloid burden during aging and its modification by APOE genotype. Biol Psychiatry. 2013;73(5):422-428. doi:10.1016/j.biopsych.2012.08.015

54. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, Sabbagh MN, Ahern GL, Rapcsak SZ, et al. Cerebrovascular risk factors and preclinical memory decline in healthy APOE ε4 homozygotes. Neurology. 2011;76(12):1078-1084. doi:10.1212/WNL.0b013e318211c3ae
55. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Betensky RA, Hyman BT. APOEε2 is associated with milder clinical and pathological Alzheimer disease. Ann Neurol. 2015;77(6):917-929. doi:10.1002/ana.24369
56. Horsburgh K, McCarron MO, White F, Nicoll JA. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. Neurobiol Aging. 2000;21(2):245-255. doi:10.1016/s0197-4580(00)00097-x
57.Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(5):1977-1981. doi:10.1073/pnas.90.5.1977
58.Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(11):4725-4727. doi:10.1073/pnas.92.11.4725
59.Poirier J, Delisle MC, Quirion R, Aubert I, Farlow M, Lahiri D, et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(26):12260-12264. doi:10.1073/pnas.92.26.12260
60.Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science. 1988;240(4852):622-630. doi:10.1126/science.3283935
61.Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. Trends Neurosci. 1994;17(12):525-530. doi:10.1016/0166-2236(94)90156-2
62.Peskind ER, Wilkinson CW, Petrie EC, Schellenberg GD, Raskind MA. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. Neurology. 2001;56(8):1094-1098. doi:10.1212/wnl.56.8.1094
63.Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2000;1:507-537. doi:10.1146/annurev.genom.1.1.507
64.Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein(a) in patients with late-onset Alzheimer disease. Ann Intern Med. 2000;132(7):533-537. doi:10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00004
65. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. Ann Intern Med. 2002;137(3):149-155. doi:10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00006
66. Dean DC, Jerskey BA, Chen K, Protas H, Thiyyagura P, Roontiva A, et al. Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset Alzheimer disease: a cross-sectional imaging study. JAMA Neurol. 2014;71(1):11-22. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4544
67. Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. Nat Genet. 2009;41(10):1094-1099. doi:10.1038/ng.439
68. 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. Nat Genet. 2009;41(10):1088-1093. doi:10.1038/ng.440
69. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. JAMA. 2010;303(18):1832-1840. doi:10.1001/jama.2010.574
70. Haddadi M, Jahromi SR, Sagar BK, Patil RK, Shivanandappa T, Ramesh SR. Brain aging, memory impairment and oxidative stress: a study in Drosophila melanogaster. Behav Brain Res. 2014;259:60-69. doi:10.1016/j.bbr.2013.10.036
71. Haddadi M, Jahromi SR, Shivanandappa T, Ramesh SR. Decalepis hamiltonii root extract attenuates the age-related decline in the cognitive function in Drosophila melanogaster. Behav Brain Res. 2013;249:8-14. doi:10.1016/j.bbr.2013.04.017

72. Haddadi M, Nongthomba U, Jahromi SR, Ramesh SR. Transgenic Drosophila model to study apolipoprotein E4-induced neurodegeneration. Behav Brain Res. 2016;301:10-18. doi:10.1016/j.bbr.2015.12.022
73. Liu L, MacKenzie KR, Putluri N, Maletić-Savatić M, Bellen HJ. The Glia-Neuron Lactate Shuttle and Elevated ROS Promote Lipid Synthesis in Neurons and Lipid Droplet Accumulation in Glia via APOE/D. Cell Metab. 2017;26(5):719-737.e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.024
74. Haddadi M, Nongthomba U, Ramesh SR. Biochemical and Behavioral Evaluation of Human MAPT Mutations in Transgenic Drosophila melanogaster. Biochem Genet. 2016;54(1):61-72. doi:10.1007/s10528-015-9701-1
75. Abtahi SL, Masoudi R, Haddadi M. The distinctive role of tau and amyloid beta in mitochondrial dysfunction through alteration in Mfn2 and Drp1 mRNA Levels: A comparative study in Drosophila melanogaster. Gene. 2020;754:144854. doi:10.1016/j.gene.2020.144854
76. Kazeminasab S, Taskiran II, Fattahi Z, Bazazzadegan N, Hosseini M, Rahimi M, et al. CNKSR1 gene defect can cause syndromic autosomal recessive intellectual disability. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018;177(8):691-699. doi:10.1002/ajmg.b.32648
77.Fattahi Z, Sheikh TI, Musante L, Rasheed M, Taskiran II, Harripaul R, et al. Biallelic missense variants in ZBTB11 can cause intellectual disability in humans. Hum Mol Genet. 2018;27(18):3177-3188. doi:10.1093/hmg/ddy220
78.Jahromi SR, Saraf RR, Finkelstein DI, Haddadi M. SNCAE46K transgenic Drosophila Model of Parkinson's Disease Confirmed the Causative Role of Oxidative Stress. bioRxiv 2020. Doi: 10.1101/2020.02.28.969501
79.Harnish JM, Deal SL, Chao HT, Wangler MF, Yamamoto S. In Vivo Functional Study of Disease-associated Rare Human Variants Using Drosophila. J Vis Exp. 2019;(150):10.3791/59658. Published 2019 Aug 20. doi:10.3791/59658

Review Article

The Most Common Genetic Factors of Alzheimer's disease and Importance of Fruit Fly in Disease Modeling Studies

Haddadi M*

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Zabol, Zabol, Iran

Received: 21 Dec 2020 Accepted: 22 Feb 2021

Abstract

Background & Objective: Alzheimer's disease (AD) is the major frequent form of dementia in which progressive widespread neuronal death leads to death in affected individuals. AD is a highly heritable disorder and diverse genetic factors contribute to its cause and development. The aim of the present review is to introduce genetic factors involved in AD and to elucidate contributions of Drosophila melanogaster (fruit fly) in the study of mechanisms by which pathogenicity of identified genes occurs.

Materials & Methods: In this study, 100 published research papers on the genetics of AD and modelling AD in Drosophila melanogaster were investigated. The English articles were retrieved from verified biological databases published from 1992 to 2020.

Result: Based on the presence of clinical symptoms AD is divided into two main types: early-onset AD (EOAD) and late-onset AD (LOAD). The genetic basis for EOAD is mainly related to mutations in genes involved in the production, aggregation, and clearance of amyloid-beta (Aβ). The genetics of LOAD is more complicated and a mixture of common but less-penetrant genetic factors, such as E4 isoform of apolipoprotein E (*APOE*), interacts with environmental cues and epigenetic influences. Functional studies using fruit flies demonstrate an association between Aß aggregation/clearance and tau phosphorylation. It has been shown that Aß, tau, and APOE4 contribute to damage in axonal terminals in AD conditions.

Conclusion: Knowing the genetic basis of AD and mechanisms that underlie their pathogenicity can be essential for developing effective treatment strategies. Drosophila melanogaster as an ideal model organism with unique genetic characteristics possesses a crucial functional role in the study of the molecular mechanisms of human neurological disorders.

Keywords: Alzheimer's disease, Genetic variants, Functional Studies, Drosophila melanogaster

***Corresponding Author: Haddadi Mohammad,** Department of Biology, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran
E mail: m.haddadi@uoz.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-3374-0879