DOI: 10.13376/j.cbls/2014004
文章编号：1004-0374(2014)01-0015-12

老年痴呆的遗传机制研究进展

金范莹，张宝荣*
(浙江大学医学院附属第二医院神经内科，杭州 310009)

摘　要：老年痴呆症，又称阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)，是威胁老年人健康的主要疾病之一。根据发病年龄，AD 可分为早发性 (early-onset Alzheimer's disease, EOAD) 和迟发性 (late-onset Alzheimer's disease, LOAD) 两种，两者均受到遗传因素的影响。目前已知 3 个致病基因导致家族性 EOAD 的发病：淀粉样前体蛋白基因 (β-amyloid precursor protein, *APP*)、早老素 1 基因 (presenilin 1, *PSEN1*) 和早老素 2 基因 (presenilin 2, *PSEN2*)。而近年来在全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 等新技术的支持下，研究者相继发现并报道了一系列影响 LOAD 易感性的风险基因多态性位点。试对上述 AD 相关致病基因和主要风险基因加以简要介绍，深入探索这些基因的功能有助于对 AD 病理生理机制的认知。
关键词：阿尔茨海默病；遗传；全基因组关联分析
中图分类号：Q75；R749.16　　**文献标志码**：A

The genetics of Alzheimer's disease: a review of recent progress

JIN Fan-Ying, ZHANG Bao-Rong*
(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is one of the major threats to the health of aged people. The disease could be divided into two categories according to onset age. One is early-onset Alzheimer's disease (EOAD), and the other is late-onset Alzheimer's disease (LOAD), both influenced by genetic factors. For EOAD, three disease-causing genes have been found: the amyloid precursor protein (*APP*), presenilin 1 (*PSEN1*), and presenilin 2 (*PSEN2*). And as to LOAD, supported by the development of new genetic analysis technologies such as genome-wide association study (GWAS) in the past few years, researchers also reported a series of risk genes altering people's susceptibility to the disease. In this review we give a brief introduction of the AD-related disease-causing gene mutations and the top risk gene variants showing the strongest associations with AD. Further exploring of gene functions may contribute to a better understanding of the physiopathologic mechanism of Alzheimer's disease.
Key words: Alzheimer's disease; genetics; genome-wide association study

痴呆是损害老年人健康与生活质量的主要威胁之一，随着人口老龄化的加剧，这一问题的严重性日益突出。统计显示，2010 年，全球大约有 3 560 万痴呆患者，而预计到 2050 年，这一数字将上升至 1.15 亿 [1]。其中老年痴呆症，又称阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是导致痴呆的最常见原因，在所有痴呆患者中所占比例在 60% 以上 [2]。我国流行病学调查显示，65 岁以上老年人 AD 患病率男性为 3.4%，女性为 7.7%，总患病率为 5.9%[3]；而 2010 年统计数据显示，全国 65 岁及以上老年人口已达 1.1883 亿 [4]，据此推算我国 65 岁以上 AD 患者在 600 万以上。

根据发病年龄早晚，AD 可分为早发性 (early-onset Alzheimer's disease, EOAD) 和迟发性 (late-onset Alzheimer's disease, LOAD) 两类，普遍认可以 65 岁为年龄界线 [5]。无论何种类型的 AD，其发病均受到遗传因素的重要影响。对早发性 AD 家系的研究

收稿日期：2013-07-28
基金项目：国家重点基础研究发展计划(“973”项目) (2013CB530900)
***通信作者**：E-mail: brzhang@zju.edu.cn

发现了 3 个致病基因；而以散发为主的迟发性 AD，虽暂未发现明确的致病基因，但是通过候选基因筛选、全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 等技术，研究者已捕捉到与之关联的若干风险基因。对这些基因功能的深入研究能进一步推动对 AD 病理生理机制的理解。

1 早发性AD的遗传机制

早发性 AD 约占所有 AD 患者的 10%，其中 60% 左右在家族中至少有一位痴呆患者，而大约 13% 具有常染色体显性遗传的家族史 [6]。迄今为止，人们通过对这些 AD 家系的遗传学研究，发现了 3 个致病基因：淀粉样前体蛋白基因 (β-amyloid precursor protein, *APP*)、早老素 1 基因 (presenilin 1, *PSEN1*) 和早老素 2 基因 (presenilin 2, *PSEN2*)(表 1)。对这些基因功能的详细研究奠定了以 β 淀粉样蛋白 (β-amyloid protein, Aβ) 为主要成分的淀粉样斑块形成在 AD 病理生理机制中的重要地位。

1.1 *APP*

APP 是最早被发现的 EOAD 致病基因。早在 1984 年，通过对 21- 三体综合征和 AD 的相关性的研究，Glenner 等 [7] 就首次提出编码 Aβ 的基因可能位于 21 号染色体，且可能存在导致 AD 的基因突变。这一猜想随后得到了证实。1987 年，Goldgaber 等 [8]、Kang 等 [9] 和 Tanzi 等 [10] 各自分离克隆了 *APP* 并将其定位于染色体 21q21.3。通过对几个 EOAD 家系的重新测序，Goate 等 [11] 于 1991 年发现了第一个导致 AD 的 *APP* 基因突变 (伦敦突变，V717I)，从而确认 *APP* 为 EOAD 的一个致病基因。迄今为止，研究者共发现了 24 个 EOAD 相关的 *APP* 单核苷酸突变 [12]。这些突变位于编码 Aβ 肽段的第 16、17 外显子内或附近，绝大多数为错义突变，呈常染色体显性遗传，具有完全外显率；但全基因组重复 [13-16]、少见的常染色体隐性遗传的错义突变 [17] 和缺失突变 [18] 等也有报道。

APP 编码淀粉样前体蛋白 APP，它是一种在脑部广泛表达的单次跨膜蛋白，经过 β 和 γ 分泌酶的剪切作用产生 Aβ[19]，而后者是 AD 淀粉样斑块的主要成分。绝大多数 *APP* 突变聚集于 Aβ 的 C 端氨基酸序列编码区附近，突变影响 γ 分泌酶对 APP 蛋白的剪切位点。在 APP 的剪切过程中，γ 分泌酶负责剪切 Aβ 肽段的 C 端序列。正常情况下 APP 剪切产物以 40 个氨基酸的 $A\beta_{40}$ 为主，同时产生少量 42 个氨基酸的 $A\beta_{42}$，而 C 端序列的突变使得蛋白剪切产物中 $A\beta_{42}$ 量增加，$A\beta_{40}$ 量减少，虽然 Aβ 总量不变，但是 $A\beta_{42}$/ $A\beta_{40}$ 比值增大 [20]。$A\beta_{42}$ 具有更显著的淀粉样蛋白特性，比 $A\beta_{40}$ 更易聚集 [21]，故而 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值的增大将导致淀粉样斑块增多。瑞典突变 (APPKM670/671NL) 是 *APP* 第 16 外显子编码区两个相邻碱基的成对突变 (g.[269498G>T; 269499A>C])，突变引起 Aβ 上游紧邻起始序列的 2 个氨基酸替换 (赖氨酸 - 甲硫氨酸替换为天冬酰胺 - 亮氨酸) [22]。该突变不影响 Aβ 氨基酸序列，但是导致 Aβ 表达量增加到正常的 2~3 倍，提示 Aβ 表达过量也是 AD 的重要分子机制之一 [23]。这一观点也得到其他研究证据的支持，如 21- 三体综合征患者在很早期就已表现出 AD 样的病理变化，到 40 岁时，几乎所有患者都具备 AD 的全部病理特征 [24]；这些患者中合并痴呆者亦不少见，其患病率在 45 岁以上人群中为 15%，在 65 岁以上人群中高达 75% [25-26]。此外，还有 1 个 *APP* 突变 (北极突变，E693G) 既不改变 Aβ 总量，也不改变 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值，但是突变引起的 Aβ 氨基酸替换提高了 Aβ 的聚集率 [27-28]。以上证据显示，无论是增加 Aβ 总量还是增强 Aβ 聚集都能导致 AD，说明 Aβ 多聚体在 AD 的病理过程中扮演了重要角色。

对 AD 患者的尸体解剖发现，*APP* 基因突变携带者的新皮层老年斑数量比散发型 AD 患者更多 [29-30]，$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 的比值更高 [31-32]。一些 *APP* 突变导致 Aβ 斑块的结构变化，如存在于弗莱德 EOAD 家系的 *APP* 突变 (A692G) 导致大而致密的斑块 [33-34]，而上文提到的北极突变则导致环状斑块 [35]。

1.2 *PSEN1*和*PSEN2*

PSEN1 是最常见的 EOAD 致病基因，存在于约 18%~36% 的常染色体显性遗传 EOAD 患者中。

表1 早发性阿尔茨海默病的致病基因

基因	蛋白	位置	遗传方式	突变分布
APP	淀粉样前体蛋白	21q21.3	常染色体显性遗传	第16、17外显子
PSEN1	早老素1	14q24.2	常染色体显性遗传	全基因
PSEN2	早老素2	1q42.13	常染色体显性遗传	全基因

PSEN1 位于染色体 14q24.2，由 Sherrington 等 [36] 于 1995 年发现。迄今为止已有 185 个 EOAD 相关的突变见诸报道 [12]，绝大多数为错义突变，也有少数为缺失突变或插入突变。在 60~65 岁人群中，*PSEN1* 突变具有完全外显率 [23]。

同样在 1995 年，Levy-Lahad 等 [37] 通过对德国 EOAD 家系的研究发现了另一致病基因 *PSEN2*，该基因位于染色体 1q42.13。到目前为止，研究者一共发现 13 个 EOAD 相关的 *PSEN2* 突变 [12]，均为错义突变。*PSEN2* 的外显率较之于 *PSEN1* 具有更大的变异性 [23]。

PSEN1 和 *PSEN2* 分别编码早老素 1 和早老素 2 蛋白，两者在结构和功能上十分相似，都是 γ 分泌酶复合物的组分之一 [38]。*PSEN1* 或 *PSEN2* 突变并不损害 γ 分泌酶复合物的酶切功能，但改变了其酶切位点，从而和 *APP* 突变相似，导致 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值增大。

在病理方面，*PSEN1* 或 *PSEN2* 突变也导致 AD 患者脑部新皮层的老年斑数量增多 [29,39-41]，$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 的比值增大 [31,42]。在一些病例中，*PSEN1* 突变使得患者脑部 tau 蛋白沉积增加 [43]。此外，研究者还发现多个 *PSEN1* 突变能改变 Aβ 形态，使之呈棉絮状 [44-45]。

1.3　其他候选基因

除了 *APP*、*PSEN1* 和 *PSEN2* 以外，还有 3 个候选基因也可能与 EOAD 关联。在比利时的一个 AD 家系中，Rademakers 等 [46] 和 Ostojic 等 [47] 发现了位于染色体 17q 的微管相关蛋白 tau 基因 (microtubule-associated protein tau, *MAPT*) 的一个错义突变 (R406W)。Rademakers 等 [48] 还发现荷兰一个 EOAD 家系与位于染色体 7q36 的配对盒因子 (paired box, PAX) 转录激活域相互作用蛋白基因 (PAX transactivation domain interacting protein, *PAXIP1*) 相关联。此外，Frigerio 等 [49] 还发现另一个 AD 家系的 19 号染色体早老素增强因子 2 基因 (presenilin enhancer-2, *PEN2*) 存在错义突变 (D90N)。但上述 3 个基因是否明确是 EOAD 的致病基因，尚须进一步研究证实。

1.4　用全基因组外显子测序技术再探EOAD致病基因

尽管目前已找到常染色体显性遗传 EOAD 的 3 个致病基因，但它们仅能解释部分家族性 EOAD 的发病机制。除了 *APP*、*PSEN1* 和 *PSEN2* 及上述候选基因，是否存在其他与 EOAD 相关联的基因，GWAS 等新技术的兴起为进一步探索提供了更有力的工具。目前已有两项全基因组外显子测序研究报告了结果。第一项研究意外地捕捉到 Notch-3 蛋白基因 (*NOTCH3*) 的一个错义突变 [50]。该基因此前因与伴皮层下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传脑动脉病相关联，而未被纳入 AD 候选基因。第二项研究发现了分拣蛋白相关受体 L1 基因 (sortilin-related receptor 1, *SORL1*) 的错义突变和无义突变 [51]。*SORL1* 位于染色体 11q23.2-q24.2[52]，在神经元中有表达且参与 APP 的细胞内转运和加工 [53-54]。细胞实验发现，过量表达 SORL1 可引起 APP 向高尔基体的重新分布，减少其 Aβ 生成量，而采用基因敲除技术抑制 SORL1 表达，则导致小鼠脑内 Aβ 含量显著增多 [55]。SORL1 还能作为脂蛋白受体与载脂蛋白 E 相结合 [56]。值得注意的是，*SORL1* 基因被发现也与迟发型 AD 存在关联 (详见下文)。

2　迟发性AD的遗传机制

虽然已经发现家族性 EOAD 患者的 3 个致病基因，但是这些患者在 EOAD 群体中所占比例并不高，而 EOAD 更仅占全部 AD 患者的少数。更多的 LOAD 患者在 65 岁后发病，且罕见家族性遗传；除了有研究发现 *PSEN1* 的一些突变与 LOAD 相关联以外 [57-58]，至今尚未找到任何确切致病基因。尽管如此，仍不应忽视遗传因素在 LOAD 的病理生理机制中扮演的角色，因为 LOAD 患者中家族史阳性者并不少见，有关双生子 LOAD 发病风险的研究也证实了遗传因素的参与 [59]。目前普遍认为，LOAD 的发病是遗传 - 环境暴露因素相互影响而以更复杂的形式作用于个体的结果，而其中遗传因素所占比例可能高达 80%[59]。

迄今为止，研究者已陆续发现 10 余个与 LOAD 相关联的基因。它们虽然不能直接导致 LOAD，其基因多态性却能影响个体对 LOAD 的易感性，故称为“风险基因”。在 GWAS 技术成熟以前，研究者只能在对 AD 发病机制已有理解的基础上寻找候选基因并加以证实，技术限制使得基因关联分析仅能纳入少数基因和较小的样本，故而只发现少数可能与 LOAD 相关联的基因多态性，其中以载脂蛋白 E 基因 (apolipoprotein E, *APOE*)ε4 等位基因多态性与 LOAD 关联性最强 [60]。而近年来，随着 GWAS 技术的发展和广泛应用，LOAD 相关风险基因的研究效率显著提高，一系列具有微弱风险因素的其他基因位点也相继见诸报道。

2.1 *APOE*

APOE 位于染色体 19q13，其编码产物载脂蛋白 E (ApoE) 最早因在脂代谢中的作用而受到关注，但随后人们逐渐认识到它广泛参与 Aβ 清除、突触功能调节、免疫调节、胞内信号转导等 [61-62]。ApoE 可能与 Aβ 相结合，作为分子伴侣影响 Aβ 原纤维形成，或通过胞吞作用清除其胞外肽段 [23]。最早在 1991 年，Pericak-Vance 等 [63] 就发现 AD 与 19 号染色体的含 *APOE* 区段存在关联，进一步研究发现 *APOE* 基因多态性与 AD 存在强相关 [64]。人类 *APOE* 含有 3 个等位基因 ε2、ε3 和 ε4，编码 299 个氨基酸组成的蛋白异构体。ε2 在第 112 和第 158 个氨基酸位置均编码半胱氨酸，ε3 在第 112 位编码半胱氨酸、第 158 位编码精氨酸，而 ε4 在上述两个位置均编码精氨酸。研究表明，ε4 增加 AD 发病风险，ε2 对 AD 发病具有保护作用，而最常见的 ε3 则呈中性。携带有 ε4 等位基因者的 AD 平均发病年龄较低，而 ε2 携带者的 AD 平均发病年龄较高 [65]。该等位基因对于 AD 的影响具有叠加性，携带 1 个 ε4 使得 AD 发病风险提高 4 倍，携带 2 个 ε4 将导致 AD 发病风险提高 15 倍左右，而基因型为 ε2/ε2 者比仅携带 1 个 ε2 者的 AD 发病风险更低 [66]。更早的研究发现，淀粉样斑块具有 ApoE 免疫活性，而 AD 脑部星型胶质细胞激活后上调了 *APOE* 的表达 [67]，故而结合其遗传学发现，可以推断 ApoE 参与了 AD 的病理过程。此外，*APOE* 基因型还能影响 *PSEN1*[68]、*PSEN2*[69] 和 *APP*[70] 基因突变携带者的发病年龄。

邻近 *APOE* 的一些其他基因的变异也能提高 LOAD 发病风险，如线粒体外膜转位酶 40 同源物基因 (translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog, *TOMM40*)，它与 *APOE* 之间仅相隔约 2 000 bp，两者呈完全连锁不平衡 [71]。TOMM40 的多聚苏氨酸链长度存在诸多变异。有研究者发现较长的多聚苏氨酸链与 LOAD 发病年龄的提早存在关联，而这一关联与 *APOE* 基因型无关 [71]，但是这一结果并没有在更大样本的重复研究中得到进一步验证 [72-73]。其他邻近 *APOE* 而与 LOAD 相关联的基因包括基底细胞黏附分子基因 (basal cell-adhesion molecule, *BCAM*)、脊髓灰质炎病毒受体相关 2 基因 (poliovirus receptor related 2, *PVRL2*) 和载脂蛋白 C1 基因 (apolipoprotein C1, *APOC1*)，但是这些基因 (包括 *TOMM40*) 与 LOAD 之间的相关性仅为 *APOE* 与 AD 相关性的 1/15[74]。因此，尽管理论上不排除 *APOE* 和上述基因是恰好在位置上非常接近的多个 LOAD 独立风险基因的可能，但是目前证据更支持 *APOE* 是第 19 号染色体上唯一的 LOAD 风险基因。

2.2 *SORL1*及其他非经GWAS分析发现的风险基因

SORL1 是另一个采用 GWAS 以外的基因分析方法发现的 LOAD 风险基因。它因参与 APP 转运、加工和 Aβ 生成而被 Rogaeva 等 [52] 选为候选基因。研究者发现，丛集于 *SORL1* 内两个区域附近的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 LOAD 存在复杂的关联，但在不同人群中的重复实验既有阳性结果 [75-80]，也有阴性结果 [81-84]。2011 年，Reitz 等 [85] 的一项纳入了先前所有 *SORL1* 关联分析的无偏倚荟萃分析结果显示，上述两簇 SNP 都和高加索 AD 存在强关联，而 3′ 端的 SNP 还与亚洲 AD 人群关联，进一步证实了 *SORL1* 对 LOAD 影响。其他可能影响 LOAD 发病风险的基因还有：血管紧张素转换酶基因 (angiotensin coverting enzyme, *ACE*)，体外实验发现 ACE 具有降解 Aβ 的功能 [86]；白介素 8 基因 (interlukin 8, *IL8*)，介导炎症反应 [87]；低密度脂蛋白受体基因 (low density lipoprotein receptor, *LDLR*)，LDLR 具有从循环中清除低密度脂蛋白 (LDL 和 VLDL) 的功能 [88]。但是，对这些基因与 AD 关联性在不同人群中的重复检测及荟萃分析结果并不一致 [89-93]。

2.3 经GWAS分析发现的风险基因

近年来，随着 GWAS 的发展和广泛应用，LOAD 相关风险基因的研究变得更加快捷、高效。GWAS 技术在全基因组范围内筛选与疾病显著相关的位点，一次分析包含的 SNP 位点数量可达 100 万 [74]。与传统的基因分析技术相比，GWAS 具有几个重要优势：其一，无需事先选定候选基因，通过 GWAS 分析能发现新的基因，并由此推导新的疾病相关分子机制；其二，可以纳入早期相关研究，充分利用已有数据；其三，通过严格的质量控制、恰当的统计方法选择足够的样本量，能使研究结果具有较高的可重复性 [23]。鉴于上述优点，目前研究者普遍采用 GWAS 技术筛选 LOAD 的风险基因。

2.3.1 GWAS筛选LOAD风险基因的主要成果

2007 年，Reiman 等 [94] 首次用 GWAS 方法筛选到一个 LOAD 风险基因 —— 生长因子受体结合蛋白 2(GRB2) 相关结合蛋白 2 基因 (GRB2-associated binder, *GAB2*)。后续研究指出，GAB2 能影响 tau 蛋白磷酸化 [94]，也能与 GRB2 相结合。2008 年，Bertram 等 [96] 采用基于家系的 GWAS 筛选方法，新

发现了3个与*APOE*完全独立的LOAD显著关联基因：共济失调蛋白1基因(ataxin-1, *ATXN1*)、白细胞分化抗原群33基因(*CD33*)和*GWA_14q31.2*。而自2009年起，多项大样本病例对照GWAS研究又先后发现了若干LOAD风险基因，主要包括：丛集素基因(clusterin, *CLU*)、补体受体1基因(complement receptor 1, *CR1*)、磷脂酰肌醇结合网格蛋白组装蛋白基因(phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein, *PICALM*)(2009)[97-98]、桥联整合蛋白1基因(bridging integrator 1, *BIN1*)(2010)[99]、CD2相关蛋白基因(CD2 associated protein, *CD2AP*)、跨膜4结构域亚家族A成员4A/6A/4E基因(membrane-spanning 4-domains subfamily A member 4A/6A/4E, *MS4A4A/MS4A6A/MS4A4E*)、产促红细胞生成素的肝细胞(erythropoietin producing hepatoma, EPH)受体A1基因(EPH receptor A1, *EPHA1*)，以及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合盒亚家族A成员7基因(ATP-binding cassette subfamily A member 7, *ABCA7*)[100-101]，*CD33*和*APOE*与LOAD的关联性也经大样本GWAS得到再次证实[100-102]。上述9个经无偏倚病例对照GWAS研究得到的风险基因，连同*APOE*，构成了与LOAD具有最强关联的10个风险基因[60]。但与*APOE*相比，其余9个基因对于LOAD易感性仅有微弱的影响。详细信息见表2。

对于上述风险基因，研究者致力于通过随访研究进一步确认参与LOAD发病机制的具体基因多态性。大多数随访集中于*CLU*、*CR1*、*PICALM*和*BIN1*[103-111]，也有少数关注其他风险基因[112-113]。若干研究证实了*CLU*的一些SNP与LOAD的关联，大多数结果指向GWAS显著性最强的SNP[103-109]。其中一个SNP与颞叶CLU转录产物的增加相关联，提示其为一个潜在的功能性基因变异[114]，但其他研究未能重复该结果[106-107,115]。还有研究对*CLU*的编码区进行重新测序，发现AD患者在*CLU*的β链编码区存在稀有的基因多态性，提示该蛋白亚单位可能在AD病理生理机制中发挥某些功能[115]。对*CR1*的随访研究也多集中于其GWAS显著性最强的SNP位点，但该位点位于基因的非编码区[103-104,106]。*CR1*是一段高度重复的序列，研究发现其拷贝数的变异与LOAD相关联[116]。*CR1*拷贝数变异导致蛋白长度的变异，并最终影响其与补体及其辅因子的结合位点数量而引起CR1蛋白功能的变异[116]。对*PICALM*[99,103-104,106-108,117]和*BIN1*[100-101,103,109,117]的随访研究也发现，与LOAD相关联的SNP多处于基因上游。尽管强关联并不都意味着因果关系，但上游非编码区的DNA变异对基因功能的影响也曾得到相关研究证实[118]，所以不应忽视这些编码区以外的SNP对AD的潜在影响。

2.3.2　GWAS风险基因的生理功能探索

与传统的候选基因筛选方法不同，GWAS分析不需要事先对疾病风险基因做出预测，更无需了解这些基因可能以何种方式参与发病机制的背景信息。相反，对GWAS风险基因功能的进一步研究，能为深入理解疾病机制提供新的线索。上述GWAS分析得到的LOAD风险基因，根据其生理功能可分为若干类：(1) 参与脂质代谢和运输(*CLU*和*ABCA7*)；(2) 免疫调节(*CLU*、*CR1*、*ABCA7*、*CD33*、*EPHA1*和*MS4A4A/MS4A6A/MS4A4E*)；3) 调节内吞作用等细胞内外物质运输(*PICALM*、*BIN1*、*CD2AP*)。

表2　迟发性阿尔茨海默病的风险基因

基因	蛋白	位置[74]	主要变异位点或SNP[60]	OR (95%CI)[60]
APOE	载脂蛋白E	19q13	第4外显子	ε3ε4: 3.2(2.8~3.8)
				ε4ε4: 14.9(10.8~20.6)
CLU	丛集素	8p21.1	内含子rs1136000	0.89(0.86~0.91)
CR1	补体受体1	1q32	内含子rs6656401	1.19(1.09~1.30)
PICALM	磷脂酰肌醇结合网格蛋白组装蛋白	11q14	上游rs3851179	0.88(0.86~0.91)
BIN1	桥联整合蛋白1	2q14	上游rs744373	1.17(1.13~1.20)
CD2AP	CD2相关蛋白	6p12.3	内含子rs9349407	1.12(1.08~1.16)
MS4A4A/MS4A6A/MS4A4E	跨膜4结构域亚家族A成员4A/6A/4E	11q12.1	内含子rs610932	0.90(0.88~0.93)
EPHA1	EPH受体A1	7q34	上游rs11767557	0.89(0.83~0.96)
ABCA7	ATP结合盒亚家族A成员7	19p13.3	内含子rs3764650	1.23(1.18~1.28)
CD33	CD33	19q13.3	上游rs3865444	0.85(0.86~0.92)

注：OR：比值比(odds ratio)；CI：置信区间(confidence interval)

了解这些基因产物在细胞内的生理功能，及其基因变异对 AD 发病的具体影响，有助于更完整、系统地理解 AD 的病理生理过程。

CLU 和 *ABCA7* 均在脂代谢中发挥一定作用。*CLU* 编码丛集素，又名为载脂蛋白 J(ApoJ)，在外周循环系统和中枢均能发挥脂质运输功能 [119-120]，有人推测其能作为胞外分子伴侣影响 Aβ 的转运、聚集和清除 [121-122]。ABCA7 属于 ABC 转运体超家族，可能具有调节磷脂和胆固醇外排的作用 [123]。CLU 和 ABCA7 还参与免疫调节。星型胶质细胞能在细胞因子的刺激下合成和分泌丛集素，提示其可能为脑部免疫反应的一个标志物 [124]。ABCA7 能和巨噬细胞相互作用而调节其对凋亡细胞的吞噬功能 [125]，它的这一功能受到胆固醇水平的调节 [126]。

CR1、*CD33*、*EPHA1* 和 *MS4A4A/MS4A6A/MS4A4E* 也可能通过免疫途径影响 AD 发病风险。CR1 是一类能与补体 C3b、C4b 结合的细胞表面受体，参与清除含有 C3b、C4b 的免疫复合物，是 AD 脑部固有免疫系统的重要激活成分 [127]。由于 Aβ 能与 C3b 结合，所以 CR1 可能在 Aβ 的清除中发挥作用。还有研究显示，CR1 可能对于 Aβ 诱导的神经毒性具有保护作用 [128]。CD33 是唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素家族成员，在外周免疫系统和脑部均有表达，能促进细胞 - 细胞相互作用，调节固有免疫 [129]。它在外周能抑制骨髓细胞的增殖 [130]，而在脑部的功能尚不明确。近来有证据提示固有免疫参与 AD 发病机制，如 Aβ 可能在脑部固有免疫系统中发挥抗微生物的功能 [131]，因此，CD33 可能参与 AD 脑部固有免疫机制的调节。EPHA1 属于受体蛋白质酪氨酸激酶家族，此类细胞表面受体具有调节细胞黏附的功能。在脑的发育中，它们参与细胞黏附、迁移的调节和轴突引导，对于建立不同脑区之间的恰当连接具有重要影响 [132-134]，它们还参与调节神经前体细胞的凋亡 [135]。但是，EPHA1 对于人类中枢神经系统的具体影响目前仍欠缺相关研究证实。EPHA1 表达于 CD4 阳性 T 淋巴细胞 [136]、单核细胞 [137]、小肠上皮细胞和大肠 [138]，提示其可能也通过免疫系统而影响 AD 的发病风险。*MS4A4A/MS4A6A/MS4A4E* 是第 11 号染色体上 MS4A 基因簇的一部分，编码跨膜 4 结构域超家族 A 成员。此类蛋白质具有多次跨膜结构域，与 B 淋巴细胞表面分子 CD20 具有同源性 [139-140]，其功能尚不明确；但与 CD33 相似，它在骨髓细胞和单核细胞中均有表达，因此，可能也具有免疫相关的功能 [23]。

PICALM、*BIN1* 和 *CD2AP* 编码产物均和细胞骨架蛋白存在相互作用。PICALM 参与网格蛋白介导的细胞内吞作用，能将网格蛋白和接头蛋白复合体 2 募集到小泡聚集的位置，这一过程为 APP 经 γ 分泌酶剪切成 Aβ 所必需 [141-143]，但目前尚不明确它在 AD 的病理过程中施加的影响。BIN1 也参与网格蛋白介导的细胞内吞作用，因此，可能由此途径影响 APP 加工和 Aβ 的形成与清除 [144-147]。CD2AP 是一种支架蛋白，能直接和肌动蛋白、肾病蛋白等参与细胞骨架构建的蛋白质相连接 [148-149]。CD2AP 参与胞浆分裂和细胞内吞作用时的肌动蛋白的动态重塑。在肾脏，它作为肾小球裂孔隔膜细胞间连接复合体的成分而受到密切关注，其表达量的减少将导致局灶性节段性肾小球硬化 [150]。在免疫系统中，CD2AP 也是网格蛋白依赖的肌动蛋白聚合过程的必要成分，参与调节 T 淋巴细胞与抗原递呈细胞的相互接触 [151]。CD2AP 在脑部也有表达，但其生理功能以及对于 AD 的影响仍有待进一步研究。

2.3.3 GWAS风险基因与AD生物标志物及临床特征

为更进一步理解上述风险基因对 AD 病理生理过程的影响，一些研究观察了基因多态性与血液、脑脊液及脑内 Aβ 斑块和 tau 蛋白聚集量的关系。有研究发现，*PICALM* 与脑脊液 Aβ 含量的降低有关 [152]，而 *CR1* 的若干 SNP 则与脑脊液 Aβ 含量增加相关联 [116]，但另一些研究报告了阴性结果 [153-154]。还有人观察了 GWAS 风险基因对 AD 影像学特征及认知功能的影响，结果显示 *CLU* 的某些基因多态性导致静息状态下海马部位的脑血流灌注增加 [155]，工作记忆期间前额叶背外侧皮层、海马和扣带回激活程度增大 [156]，但情景记忆期间海马和前额叶背外侧皮层的联系减少 [157]、记忆衰退速率加快 [155]；*CR1*、*PICALM* 基因多态性使得内嗅皮层和海马的灰质体积减小 [158-159]；*BIN1* 基因多态性也导致内嗅皮层和颞叶皮层变薄 [158]。

3 总结

有关 AD 遗传机制的研究，早期成果主要在于 EOAD 的 3 个致病基因 *APP*、*PSEN1* 和 *PSEN2* 的发现，以及由淀粉样前体蛋白、早老素 1、早老素 2 功能研究而取得的 AD 病理生理机制方面的重大突破。近年来在不断发展的基因分析新技术的助力下，又相继有影响 LOAD 发病风险的基因位点见诸报道。尽管如此，目前的认知远不足以描述 AD 遗

传机制全貌。对于 EOAD，除了已知的致病基因外，是否还存在尚未揭晓的其他致病基因，或像 LOAD 一样虽不足以致病，但能影响发病风险的基因位点；而对于 LOAD，在现有与之显著关联的基因位点中，究竟哪些位点、何种变异真正参与了 AD 发病过程。此外，是否存在新的风险基因，它们具有何种生理功能，以何种途径介入 AD 发病过程，它们之间是否存在相互作用。对于 AD 的临床治疗，目前遗传学研究成果又能给予怎样的启迪，期待未来更多的研究对上述问题做出解答。

[参 考 文 献]

[1] Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010: The Global economic impact of dementia[R/OL]. Alzheimer's Disease International, 2010 [2013-06-15]. http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf

[2] Lakey L, Manager P, Chandaria K, et al. Dementia 2012: A National Challenge[R/OL]. Alzheimer's Society, 2012 [2013-06-15]. http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/download_info.php?fileID=1389

[3] 张振馨, 陈霞, 刘协和, 等. 北京、西安、上海、成都四地区痴呆患者卫生保健现状调查. 中国医学科学院学报, 2004, 26(20): 116-21

[4] 陈智超, 李海员. 认知康复训练对阿尔茨海默病患者医疗费用的影响. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3055-6

[5] Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, et al. Genetics of dementia: update and guidelines for the clinician. Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet, 2012, 159B(6): 628-43

[6] Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Hum Genet, 1999, 65(3): 664-70

[7] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. Biochem Biophys Res Commun, 1984, 122(3): 1131-5

[8] Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, et al. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. Science, 1987, 235(4791): 877-80

[9] Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature, 1987, 325(6106): 733-6

[10] Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al. Amyloid β protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. Science, 1987, 235(4791): 880-4

[11] Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 1991, 349(6311): 704-6

[12] Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database [EB/OL]. [2013-06-15] http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations

[13] Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, et al. Identification of independent *APP* locus duplication in Japanese patients with early-onset Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(9): 1050-2

[14] Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, et al. *APP* locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet, 2006, 38(1): 24-6

[15] Rovelet-Lecrux A, Frebourg T, Tuominen H, et al. *APP* locus duplication in a Finnish family with dementia and intracerebral haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(10): 1158-9

[16] Sleegers K, Brouwers N, Gijselinck I, et al. *APP* duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. Brain, 2006, 129(Pt 11): 2977-83

[17] Di Fede G, Catania M, Morbin M, et al. A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. Science, 2009, 323(5920): 1473-7

[18] Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, et al. A new amyloid β variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. Ann Neurol, 2008, 63(3): 377-87

[19] O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci, 2011, 34: 185-204

[20] Bergmans BA, De Strooper B. γ-secretases: from cell biology to therapeutic strategies. Lancet Neurol, 2010, 9(2): 215-26

[21] Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT Jr. The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Biochemistry, 1993, 32(18): 4693-7

[22] Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β-amyloid. Nat Genet, 1992, 1(5): 345-7

[23] Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol, 2012, 124(3): 305-23

[24] Leverenz JB, Raskind MA. Early amyloid deposition in the medial temporal lobe of young Down syndrome patients: a regional quantitative analysis. Exp Neurol, 1998, 150(2): 296-304

[25] Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, et al. Dementia in people with Down's syndrome. Int J Geriatr Psychiatry, 2001, 16(12): 1168-74

[26] Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. J Intellect Disabil Res, 2006, 50(Pt 10): 768-77

[27] Kamino K, Orr HT, Payami H, et al. Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds for the APP gene region. Am J Hum Genet, 1992, 51(5): 998-1014

[28] Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's

disease by enhanced Aβ protofibril formation. Nat Neurosci, 2001, 4(9): 887-93
[29] Ishii K, Lippa C, Tomiyama T, et al. Distinguishable effects of *Presenilin-1* and *APP717* mutations on amyloid plaque deposition. Neurobiol Aging, 2001, 22(3): 367-76
[30] Mann DM, Iwatsubo T, Ihara Y, et al. Predominant deposition of amyloid-β 42(43) in plaques in cases of Alzheimer's disease and hereditary cerebral hemorrhage associated with mutations in the amyloid precursor protein gene. Am J Pathol, 1996, 148(4): 1257-66
[31] Tamaoka A, Fraser PE, Ishii K, et al. Amyloid-β-protein isoforms in brain of subjects with PS1-linked, β APP-linked and sporadic Alzheimer disease. Brain Res Mol Brain Res, 1998, 56(1-2): 178-85
[32] Tamaoka A, Odaka A, Ishibashi Y, et al. APP717 missense mutation affects the ratio of amyloid β protein species (Aβ1-42/43 and a β 1-40) in familial Alzheimer's disease brain. J Biol Chem, 1994, 269(52): 32721-4
[33] Cras P, van Harskamp F, Hendriks L, et al. Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala-->Gly mutation. Acta Neuropathol, 1998, 96(3): 253-60
[34] Kumar-Singh S, Cras P, Wang R, et al. Dense-core senile plaques in the Flemish variant of Alzheimer's disease are vasocentric. Am J Pathol, 2002, 161(2): 507-20
[35] Basun H, Bogdanovic N, Ingelsson M, et al. Clinical and neuropathological features of the arctic APP gene mutation causing early-onset Alzheimer disease. Arch Neurol, 2008, 65(4): 499-505
[36] Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature, 1995, 375(6534): 754-60
[37] Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science, 1995, 269(5226): 973-7
[38] Wakabayashi T, De Strooper B. Presenilins: members of the γ-secretase quartets, but part-time soloists too. Physiology : Bethesda, 2008, 23: 194-204
[39] Mann DM, Iwatsubo T, Cairns NJ, et al. Amyloid β protein (Aβ) deposition in chromosome 14-linked Alzheimer's disease: predominance of Aβ42(43). Ann Neurol, 1996, 40(2): 149-56
[40] Mann DM, Iwatsubo T, Nochlin D, et al. Amyloid (Aβ) deposition in chromosome 1-linked Alzheimer's disease: the Volga German families. Ann Neurol, 1997, 41(1): 52-7
[41] Mann DM, Pickering-Brown SM, Takeuchi A, et al. Amyloid angiopathy and variability in amyloid β deposition is determined by mutation position in presenilin-1-linked Alzheimer's disease. Am J Pathol, 2001, 158(6): 2165-75
[42] Houlden H, Baker M, McGowan E, et al. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis and cotton wool plaques is caused by PS-1 mutations that lead to exceptionally high amyloid-β concentrations. Ann Neurol, 2000, 48(5): 806-8
[43] Shepherd CE, Gregory GC, Vickers JC, et al. Positional effects of presenilin-1 mutations on tau phosphorylation in cortical plaques. Neurobiol Dis, 2004, 15(1): 115-9
[44] Takao M, Ghetti B, Hayakawa I, et al. A novel mutation (G217D) in the Presenilin 1 gene (*PSEN1*) in a Japanese family: presenile dementia and parkinsonism are associated with cotton wool plaques in the cortex and striatum. Acta Neuropathol, 2002, 104(2): 155-70
[45] Verkkoniemi A, Kalimo H, Paetau A, et al. Variant Alzheimer disease with spastic paraparesis: neuropathological phenotype. J Neuropathol Exp Neurol, 2001, 60(5): 483-92
[46] Rademakers R, Dermaut B, Peeters K, et al. Tau (MAPT) mutation Arg406Trp presenting clinically with Alzheimer disease does not share a common founder in Western Europe. Hum Mutat, 2003, 22(5): 409-11
[47] Ostojic J, Elfgren C, Passant U, et al. The tau R406W mutation causes progressive presenile dementia with bitemporal atrophy. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 17(4): 298-301
[48] Rademakers R, Cruts M, Sleegers K, et al. Linkage and association studies identify a novel locus for Alzheimer disease at 7q36 in a Dutch population-based sample. Am J Hum Genet, 2005, 77(4): 643-52
[49] Sala Frigerio C, Piscopo P, Calabrese E, et al. *PEN-2* gene mutation in a familial Alzheimer's disease case. J Neurol, 2005, 252(9): 1033-6
[50] Guerreiro RJ, Lohmann E, Kinsella E, et al. Exome sequencing reveals an unexpected genetic cause of disease: *NOTCH3* mutation in a Turkish family with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 2012, 33(5): 1008 e17-23
[51] Pottier C, Hannequin D, Coutant S, et al. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. Mol Psychiatry, 2012, 17(9): 875-9
[52] Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. Nat Genet, 2007, 39(2): 168-77
[53] Hermey G. The Vps10p-domain receptor family. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(16): 2677-89
[54] Spoelgen R, von Arnim CA, Thomas AV, et al. Interaction of the cytosolic domains of sorLA/LR11 with the amyloid precursor protein (APP) and β secretase β-site APP-cleaving enzyme. J Neurosci, 2006, 26(2): 418-28
[55] Andersen OM, Reiche J, Schmidt V, et al. Neuronal sorting protein-related receptor sorLA/LR11 regulates processing of the amyloid precursor protein. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(38): 13461-6
[56] Taira K, Bujo H, Hirayama S, et al. LR11, a mosaic LDL receptor family member, mediates the uptake of ApoE-rich lipoproteins *in vitro*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(9): 1501-6
[57] Kauwe JS, Jacquart S, Chakraverty S, et al. Extreme cerebrospinal fluid amyloid β levels identify family with late-onset Alzheimer's disease presenilin 1 mutation. Ann Neurol, 2007, 61(5): 446-53
[58] Larner AJ, Ray PS, Doran M. The R269H mutation in

presenilin-1 presenting as late-onset autosomal dominant Alzheimer's disease. J Neurol Sci, 2007, 252(2): 173-6
[59] Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(2): 168-74
[60] Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. Lancet Neurol, 2013, 12(1): 92-104
[61] Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2000, 1: 507-37
[62] Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. J Lipid Res, 2009, 50 Suppl: S183-8
[63] Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, et al. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. Am J Hum Genet, 1991, 48(6): 1034-50
[64] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to β-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(5): 1977-81
[65] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, 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): 921-3
[66] Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, 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): 1349-56
[67] Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Res, 1991, 541(1): 163-6
[68] Pastor P, Roe CM, Villegas A, et al. Apolipoprotein ε4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. Ann Neurol, 2003, 54(2): 163-9
[69] Wijsman EM, Daw EW, Yu X, et al. APOE and other loci affect age-at-onset in Alzheimer's disease families with PS2 mutation. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005, 132B(1): 14-20
[70] St George-Hyslop P, McLachlan DC, Tsuda T, et al. Alzheimer's disease and possible gene interaction. Science, 1994, 263(5146): 537
[71] Roses AD, Lutz MW, Amrine-Madsen H, et al. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease. Pharmacogenomics J, 2010, 10(5): 375-84
[72] Chu SH, Roeder K, Ferrell RE, et al. TOMM40 poly-T repeat lengths, age of onset and psychosis risk in Alzheimer disease. Neurobiol Aging, 2011, 32(12): 2328 e1-9
[73] Cruchaga C, Nowotny P, Kauwe JS, et al. Association and expression analyses with single-nucleotide polymorphisms in TOMM40 in Alzheimer disease. Arch Neurol, 2011, 68(8): 1013-9
[74] Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(10): a006296
[75] Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, et al. SORL1 is genetically associated with increased risk for late-onset Alzheimer disease in the Belgian population. Hum Mutat, 2008, 29(5): 769-70
[76] Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, et al. SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease in a Japanese population. Neurosci Lett, 2009, 461(2): 177-80
[77] Kolsch H, Jessen F, Wiltfang J, et al. Association of SORL1 gene variants with Alzheimer's disease. Brain Res, 2009, 1264: 1-6
[78] Lee JH, Cheng R, Schupf N, et al. The association between genetic variants in SORL1 and Alzheimer disease in an urban, multiethnic, community-based cohort. Arch Neurol, 2007, 64(4): 501-6
[79] Meng Y, Lee JH, Cheng R, et al. Association between SORL1 and Alzheimer's disease in a genome-wide study. Neuroreport, 2007, 18(17): 1761-4
[80] Tan EK, Lee J, Chen CP, et al. SORL1 haplotypes modulate risk of Alzheimer's disease in Chinese. Neurobiol Aging, 2009, 30(7): 1048-51
[81] Li Y, Rowland C, Catanese J, et al. SORL1 variants and risk of late-onset Alzheimer's disease. Neurobiol Dis, 2008, 29(2): 293-6
[82] Minster RL, DeKosky ST, Kamboh MI. No association of SORL1 SNPs with Alzheimer's disease. Neurosci Lett, 2008, 440(2): 190-2
[83] Liu F, Arias-Vasquez A, Sleegers K, et al. A genomewide screen for late-onset Alzheimer disease in a genetically isolated Dutch population. Am J Hum Genet, 2007, 81(1): 17-31
[84] Schjeide BM, McQueen MB, Mullin K, et al. Assessment of Alzheimer's disease case-control associations using family-based methods. Neurogenetics, 2009, 10(1): 19-25
[85] Reitz C, Cheng R, Rogaeva E, et al. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease. Arch Neurol, 2011, 68(1): 99-106
[86] Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid β-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. J Biol Chem, 2005, 280(45): 37644-50
[87] Mines M, Ding Y, Fan GH. The many roles of chemokine receptors in neurodegenerative disorders: emerging new therapeutical strategies. Curr Med Chem, 2007, 14(23): 2456-70
[88] Kim J, Castellano JM, Jiang H, et al. Overexpression of low-density lipoprotein receptor in the brain markedly inhibits amyloid deposition and increases extracellular Aβ clearance. Neuron, 2009, 64(5): 632-44
[89] Nacmias B, Bagnoli S, Tedde A, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism in sporadic and familial Alzheimer's disease and longevity. Arch Gerontol Geriatr, 2007, 45(2): 201-6

[90] Monastero R, Caldarella R, Mannino M, et al. Lack of association between angiotensin converting enzyme polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. Neurosci Lett, 2002, 335(2): 147-9

[91] Lehmann DJ, Cortina-Borja M, Warden DR, et al. Large meta-analysis establishes the ACE insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease. Am J Epidemiol, 2005, 162(4): 305-17

[92] Schmidt C, Wolff M, von Ahsen N, et al. Alzheimer's disease: genetic polymorphisms and rate of decline. Dement Geriatr Cogn Disord, 2012, 33(2-3): 84-9

[93] Olgiati P, Politis AM, Papadimitriou GN, et al. Genetics of late-onset Alzheimer's disease: update from the alzgene database and analysis of shared pathways. Int J Alzheimers Dis, 2011, 2011: 832379

[94] Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. Neuron, 2007, 54(5): 713-20

[95] Nizzari M, Venezia V, Repetto E, et al. Amyloid precursor protein and Presenilin1 interact with the adaptor GRB2 and modulate ERK 1,2 signaling. J Biol Chem, 2007, 282(18): 13833-44

[96] Bertram L, Lange C, Mullin K, et al. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE. Am J Hum Genet, 2008, 83(5): 623-32

[97] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet, 2009, 41(10): 1088-93

[98] Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. Nat Genet, 2009, 41(10): 1094-9

[99] Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. JAMA, 2010, 303(18): 1832-40

[100] Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at *ABCA7*, *MS4A6A/MS4A4E*, *EPHA1*, *CD33* and *CD2AP* are associated with Alzheimer's disease. Nat Genet, 2011, 43(5): 429-35

[101] Naj AC, Jun G, Beecham GW, et al. Common variants at *MS4A4/MS4A6E*, *CD2AP*, *CD33* and *EPHA1* are associated with late-onset Alzheimer's disease. Nat Genet, 2011, 43(5): 436-41

[102] Coon KD, Myers AJ, Craig DW, et al. A high-density whole-genome association study reveals that *APOE* is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry, 2007, 68(4): 613-8

[103] Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, et al. Replication of *CLU*, *CR1*, and *PICALM* associations with alzheimer disease. Arch Neurol, 2010, 67(8): 961-4

[104] Corneveaux JJ, Myers AJ, Allen AN, et al. Association of *CR1*, *CLU* and *PICALM* with Alzheimer's disease in a cohort of clinically characterized and neuropathologically verified individuals. Hum Mol Genet, 2010, 19(16): 3295-301

[105] Hu X, Pickering E, Liu YC, et al. Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the *BIN1* locus associated with late-onset Alzheimer's disease. PLoS One, 2011, 6(2): e16616

[106] Jun G, Naj AC, Beecham GW, et al. Meta-analysis confirms *CR1*, *CLU*, and *PICALM* as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with *APOE* genotypes. Arch Neurol, 2010, 67(12): 1473-84

[107] Kamboh MI, Minster RL, Demirci FY, et al. Association of *CLU* and *PICALM* variants with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 2012, 33(3): 518-21

[108] Lee JH, Cheng R, Barral S, et al. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of *CLU*, *PICALM*, and *BIN1* in Caribbean Hispanic individuals. Arch Neurol, 2011, 68(3): 320-8

[109] Wijsman EM, Pankratz ND, Choi Y, et al. Genome-wide association of familial late-onset Alzheimer's disease replicates *BIN1* and *CLU* and nominates *CUGBP2* in interaction with APOE. PLoS Genet, 2011, 7(2): e1001308

[110] Zhang Q, Yu JT, Zhu QX, et al. Complement receptor 1 polymorphisms and risk of late-onset Alzheimer's disease. Brain Res, 2010, 1348: 216-21

[111] Schnetz-Boutaud NC, Hoffman J, Coe JE, et al. Identification and confirmation of an exonic splicing enhancer variation in exon 5 of the Alzheimer disease associated *PICALM* gene. Ann Hum Genet, 2012, 76(6): 448-53

[112] Antunez C, Boada M, Gonzalez-Perez A, et al. The membrane-spanning 4-domains, subfamily A (*MS4A*) gene cluster contains a common variant associated with Alzheimer's disease. Genome Med, 2011, 3(5): 33

[113] Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, et al. Replication of *EPHA1* and *CD33* associations with late-onset Alzheimer's disease: a multi-centre case-control study. Mol Neurodegener, 2011, 6(1): 54

[114] Szymanski M, Wang R, Bassett SS, et al. Alzheimer's risk variants in the clusterin gene are associated with alternative splicing. Transl Psychiatry, 2011, 1: e18

[115] Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, et al. Both common variations and rare non-synonymous substitutions and small insertion/deletions in *CLU* are associated with increased Alzheimer risk. Mol Neurodegener, 2012, 7: 3

[116] Brouwers N, Van Cauwenberghe C, Engelborghs S, et al. Alzheimer risk associated with a copy number variation in the complement receptor 1 increasing C3b/C4b binding sites. Mol Psychiatry, 2012, 17(2): 223-33

[117] Lambert JC, Zelenika D, Hiltunen M, et al. Evidence of the association of *BIN1* and *PICALM* with the AD risk in contrasting European populations. Neurobiol Aging, 2011, 32(4): 756 e11-5

[118] Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al. From noncoding variant to phenotype via *SORT1* at the 1p13 cholesterol locus. Nature, 2010, 466(7307): 714-9

[119] Wollmer MA. Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta, 2010, 1801(8): 762-73

[120] Jones L, Harold D, Williams J. Genetic evidence for the involvement of lipid metabolism in Alzheimer's disease.

Biochim Biophys Acta, 2010, 1801(8): 754-61
[121] DeMattos RB, Cirrito JR, Parsadanian M, et al. ApoE and clusterin cooperatively suppress Aβ levels and deposition: evidence that ApoE regulates extracellular Aβ metabolism *in vivo*. Neuron, 2004, 41(2): 193-202
[122] Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, et al. Clusterin: a forgotten player in Alzheimer's disease. Brain Res Rev, 2009, 61(2): 89-104
[123] Kim WS, Weickert CS, Garner B. Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease. J Neurochem, 2008, 104(5): 1145-66
[124] Zwain IH, Grima J, Cheng CY. Regulation of clusterin secretion and mRNA expression in astrocytes by cytokines. Mol Cell Neurosci, 1994, 5(3): 229-37
[125] Jehle AW, Gardai SJ, Li S, et al. ATP-binding cassette transporter A7 enhances phagocytosis of apoptotic cells and associated ERK signaling in macrophages. J Cell Biol, 2006, 174(4): 547-56
[126] Iwamoto N, Abe-Dohmae S, Sato R, et al. ABCA7 expression is regulated by cellular cholesterol through the SREBP2 pathway and associated with phagocytosis. J Lipid Res, 2006, 47(9): 1915-27
[127] Khera R, Das N. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications. Mol Immunol, 2009, 46(5): 761-72
[128] Rogers J, Li R, Mastroeni D, et al. Peripheral clearance of amyloid β peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes. Neurobiol Aging, 2006, 27(12): 1733-9
[129] Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. Nat Rev Immunol, 2007, 7(4): 255-66
[130] Vitale C, Romagnani C, Falco M, et al. Engagement of p75/AIRM1 or CD33 inhibits the proliferation of normal or leukemic myeloid cells. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(26): 15091-6
[131] Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid β-protein is an antimicrobial peptide. PLoS One, 2010, 5(3): e9505
[132] Himanen JP, Saha N, Nikolov DB. Cell-cell signaling via Eph receptors and ephrins. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(5): 534-42
[133] Pasquale EB. Eph receptor signalling casts a wide net on cell behaviour. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(6): 462-75
[134] Poliakov A, Cotrina M, Wilkinson DG. Diverse roles of eph receptors and ephrins in the regulation of cell migration and tissue assembly. Dev Cell, 2004, 7(4): 465-80
[135] Depaepe V, Suarez-Gonzalez N, Dufour A, et al. Ephrin signalling controls brain size by regulating apoptosis of neural progenitors. Nature, 2005, 435(7046): 1244-50
[136] Holen HL, Nustad K, Aasheim HC. Activation of EphA receptors on $CD4^{+}CD45RO^{+}$ memory cells stimulates migration. J Leukoc Biol, 2010, 87(6): 1059-68
[137] Sakamoto A, Sugamoto Y, Tokunaga Y, et al. Expression profiling of the ephrin (EFN) and Eph receptor (EPH) family of genes in atherosclerosis-related human cells. J Int Med Res, 2011, 39(2): 522-7
[138] Hafner C, Meyer S, Langmann T, et al. Ephrin-B2 is differentially expressed in the intestinal epithelium in Crohn's disease and contributes to accelerated epithelial wound healing *in vitro*. World J Gastroenterol, 2005, 11(26): 4024-31
[139] Ishibashi K, Suzuki M, Sasaki S, et al. Identification of a new multigene four-transmembrane family (MS4A) related to CD20, HTm4 and β subunit of the high-affinity IgE receptor. Gene, 2001, 264(1): 87-93
[140] Liang Y, Tedder TF. Identification of a CD20-, FcεRIβ-, and HTm4-related gene family: sixteen new MS4A family members expressed in human and mouse. Genomics, 2001, 72(2): 119-27
[141] Tebar F, Bohlander SK, Sorkin A. Clathrin assembly lymphoid myeloid leukemia (CALM) protein: localization in endocytic-coated pits, interactions with clathrin, and the impact of overexpression on clathrin-mediated traffic. Mol Biol Cell, 1999, 10(8): 2687-702
[142] Koo EH, Squazzo SL. Evidence that production and release of amyloid β-protein involves the endocytic pathway. J Biol Chem, 1994, 269(26): 17386-9
[143] Ungewickell EJ, Hinrichsen L. Endocytosis: clathrin-mediated membrane budding. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(4): 417-25
[144] Pant S, Sharma M, Patel K, et al. AMPH-1/Amphiphysin/Bin1 functions with RME-1/Ehd1 in endocytic recycling. Nat Cell Biol, 2009, 11(12): 1399-410
[145] Prendergast GC, Muller AJ, Ramalingam A, et al. BAR the door: cancer suppression by amphiphysin-like genes. Biochim Biophys Acta, 2009, 1795(1): 25-36
[146] Rao Y, Haucke V. Membrane shaping by the Bin/amphiphysin/Rvs (BAR) domain protein superfamily. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(24): 3983-93
[147] Ren G, Vajjhala P, Lee JS, et al. The BAR domain proteins: molding membranes in fission, fusion, and phagy. Microbiol Mol Biol Rev, 2006, 70(1): 37-120
[148] Lehtonen S, Zhao F, Lehtonen E. CD2-associated protein directly interacts with the actin cytoskeleton. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 283(4): F734-43
[149] Shih NY, Li J, Cotran R, et al. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain. Am J Pathol, 2001, 159(6): 2303-8
[150] Lowik MM, Groenen PJ, Levtchenko EN, et al. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis--a review. Eur J Pediatr, 2009, 168(11): 1291-304
[151] Dustin ML, Olszowy MW, Holdorf AD, et al. A novel adaptor protein orchestrates receptor patterning and cytoskeletal polarity in T-cell contacts. Cell, 1998, 94(5): 667-77
[152] Schjeide BM, Schnack C, Lambert JC, et al. The role of clusterin, complement receptor 1, and phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein in Alzheimer disease risk and cerebrospinal fluid biomarker levels. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(2): 207-13
[153] Chibnik LB, Shulman JM, Leurgans SE, et al. *CR1* is

associated with amyloid plaque burden and age-related cognitive decline. Ann Neurol, 2011, 69(3): 560-9

[154] Kauwe JS, Cruchaga C, Karch CM, et al. Fine mapping of genetic variants in *BIN1*, *CLU*, *CR1* and *PICALM* for association with cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. PLoS One, 2011, 6(2): e15918

[155] Thambisetty M, Beason-Held LL, An Y, et al. Alzheimer risk variant *CLU* and brain function during aging. Biol Psychiatry, 2013, 73(5): 399-405

[156] Lancaster TM, Baird A, Wolf C, et al. Neural hyperactivation in carriers of the Alzheimer's risk variant on the clusterin gene. Eur Neuropsychopharmacol, 2011, 21(12): 880-4

[157] Erk S, Meyer-Lindenberg A, Opitz von Boberfeld C, et al. Hippocampal function in healthy carriers of the *CLU* Alzheimer's disease risk variant. J Neurosci, 2011, 31(49): 18180-4

[158] Biffi A, Anderson CD, Desikan RS, et al. Genetic variation and neuroimaging measures in Alzheimer disease. Arch Neurol, 2010, 67(6): 677-85

[159] Bralten J, Franke B, Arias-Vasquez A, et al. *CR1* genotype is associated with entorhinal cortex volume in young healthy adults. Neurobiol Aging, 2011, 32(11): 2106.e7-11