

GENETIKAI POLIMORFIZMUSOK KÜLÖNFÉLE EREDETŰ DEMENTIA ÁLLAPOTOKBAN

Juhász Anna, Rimanóczy Ágnes, Kálmán János, Csibri Éva¹, Dibó György², Majtényi Katalin³, Janka Zoltán

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

²Szeged MJVÖ Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat, Szeged

³Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Neuropatológiai Osztály, Budapest

GENETIC POLYMORPHISM IN DEMENTIAS OF DIVERSE ETIOLOGY

The cluster of neurodegenerative disorders comprises Alzheimer's dementia (AD), vascular dementia (VD), Lewy-body dementia (LB), Pick's disease (PD) and Parkinsonism. The large body of evidence suggesting a genetic etiology also contains controversial data. In view of this situation, the genetic polymorphism of dementia-related markers was investigated in a genetically homogenous Hungarian population. The following markers were studied: apolipoprotein E (Apo E) and apolipoprotein E promoter (Apo E promoter), alpha2-macroglobulin (A2M), nitric oxide synthase (NOS), cathepsin D (Cath D) and paraoxonase (PON).

The study population included 51-53 healthy controls (HC), probands with AD (n=52-53), VD (n=34-60), LB (n=29-37), PD (n=36) and Parkinsonism (n=66). Clinical diagnoses were established according to criteria set out in DSM-III-R (DSM-IV), NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN, as well as the criteria defined by McKeith. Genomic DNA was obtained from white blood cells (from peripheral blood) and from paraffin embedded sections. The polymerase chain reaction (PCR) was used for DNA amplification.

The prevalence of the Apo E e4 allele was significantly higher in all demented sub-populations, than in controls (AD: 28%, VD: 19%, LB: 35%, PD: 42%, Parkinsonism: 11%, vs. HC 7%). Among Apo E e4 carriers with AD or LB, the proportion of individuals with the ApoE promoter -491 A/A genotype was significantly higher, than in the control group (AD: 48%, LB: 38.5%, vs. HC: 9.7%). The distribution of the alleles and genotypes for NOS3, A2M, Cath D, PON2 and PON1 codon55 and 192 polymorphism was not significantly different between

groups. In PON2 polymorphism, the S allele was more common in demented carriers of the ApoE e4 allele, than in healthy controls (AD: 37%, VD: 32% vs. HC: 16%).

Our results suggest that - at least in the disease-types studied - the presence of the Apo E e4 allele is a potential risk factor for dementia. The same may hold true also for other polymorphisms, when these occur concomitantly with the Apo E e4 allele.

KEYWORDS: Alzheimer's dementia, vascular dementia, Lewy-body dementia, Pick's disease, Parkinson's disease, polymorphism, genotype, allele

ÖSSZEFOGLALÁS

Az Alzheimer dementia (AD), vaszkuláris demencia (VD), Lewy-testes demencia (LB), Pick betegség (PD) és a Parkinson kór a neurodegeneratív betegségek csoportjába tartozik. Ezen kórképek genetikai hátterével kapcsolatosan számos irodalmi adat ismert, melyek ellentmondó eredményeket tartalmaznak. Megvizsgáltuk az apolipoprotein E (Apo E), apolipoprotein E promoter, alfa2-macroglobulin (A2M), nitrogén oxid szintáz (NOS), cathepsin D (Cath D) és a paraoxonáz (PON) polimorfizmusait, amelyek irodalmi adatok szerint társíthatók a demencia kialakulásával.

A vizsgálatban 51-53 egészséges kontroll (HC), 52-53 AD, 34-60 VD, 29-37 LB, 36 PD és 66 Parkinson kórban szenvedő beteg vett részt. A diagnózisok felállításában a DSM-III-R (DSM-IV), NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN és McKeith kritériumait vettük alapul. A DNS izolálása perifériális vér leukocitáiból és paraffinba ágyazott metszetekből történt. A vizsgált DNS szakaszok felszaporításához PCR technikát használtunk.

Az apolipoprotein E e4-es allél minden demens populációban szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordult elő, mint a kontroll csoportban (K: 7%, AD: 28%, VD: 19%, LB: 35%, PD: 42%, Parkinson-kór: 11%). AD és LB-ben az ApoE e4-es allélt hordozók között az apolipoprotein E promoter -491 A/A genotípus előfordulása szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban (K: 9.7%, AD: 48%, LB: 38.5%). A NOS3, A2M, Cath D, PON2, PON1 codon 55 és 192 polimorfizmusokban nem találtunk szignifikáns különbséget az allélok és genotípusok megoszlásában a vizsgált csoportokban. A PON2 polimorfizmusban az S allél magasabb százalékban

fordult elő az Apo E e4-es allélt hordozó demens csoportokban (K: 16%, AD: 37%, VD: 32%). Eredményeink arra engednek következtetni, hogy az általunk vizsgált demenciákban az Apo E e4-es allél rizikó faktornak tekinthető a demenciák kialakulásában, valamint hogy egyéb polimorfizmusok is potenciálisan rizikófaktorok, amennyiben azok az Apo E e4-es alléllal együtt fordulnak elő.

KULCSSZAVAK: Alzheimer dementia, vaszkuláris dementia, Lewy-testes dementia, Pick betegség, Parkinson kór, polimorfizmus, genotípus, allél