

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Patrik Škubica

Evoluční aspekty Alzheimerovy choroby. V hlavní roli apolipoprotein E
Evolutionary aspects of Alzheimer's disease. Major role of the Apolipoprotein E

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Pavlína Daňková, Ph.D.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 10.05.2016

.....
Patrik Škubica

Poděkování

Rád bych tímto poděkoval zejména své školitelce RNDr. Pavlíně Daňkové, Ph.D. za její obětavou pomoc a cenné rady a zkušenosti, které mi v průběhu zpracování závěrečné práce věnovala.

Abstrakt

Alzheimerova choroba patří především kvůli svým společenským a ekonomickým dopadům k nejdiskutovanějším onemocněním současnosti. Zatímco molekulární a genetické podstaty podmiňující časnou formu tohoto onemocnění jsou relativně dobře známy, na rozvoji mnohem běžnější formy s pozdní dobou nástupu se podílí genetická rizika i faktory prostředí, jejichž interakce nebyly doposud zcela objasněny. Hlavním genem ovlivňujícím riziko rozvoje pozdní Alzheimerovy choroby je gen *APOE* pro apolipoprotein E. Ten se u člověka vyskytuje ve třech běžných variantách, které se v kódující sekvenci navzájem odlišují v jednom nukleotidu. Podobná odlišnost existuje i mezi lidskou a savčí variantou genu *APOE*, z níž se jednotlivé lidské varianty postupně vyvinuly. Tato práce hovoří o možných scénářích evoluce genu *APOE* a shromážděné informace dává do souvislosti se současnými poznatky o podstatách vzniku Alzheimerovy choroby.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, *APOE*, apolipoprotein E, evoluce člověka, dlouhověkost, fyzická aktivita, *Homo*, Hominidae

Abstract

Alzheimer's disease is one of the most discussed conditions, due to its huge social and economic consequences. Whereas molecular and genetic aspects causing early onset of the disease are relatively well known, it still remains to be clearly shown how genetic risks and environmental factors interact to ultimately cause the late onset form. Major molecular-genetic factors affecting risk of developing Alzheimer's disease are *APOE* gene and its product apolipoprotein E. This gene occurs in humans in three common variants that differ among each other in exon sequence by one single nucleotide polymorphism. Similar difference exists between human and mammal *APOE* gene that served as an origin for human forms. This thesis discusses possible evolutionary scenarios of *APOE* gene and links acquired information to molecular and environmental aspects of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, *APOE*, Apolipoprotein E, human evolution, longevity, physical activity, *Homo*, Hominidae

Obsah

1. Úvod	1
2. Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby	3
3. Genetika Alzheimerovy choroby	5
3.1. Alzheimerova choroba s časnou dobou nástupu.....	5
3.2. Alzheimerova choroba s pozdní dobou nástupu.....	6
4. Funkce apolipoproteinu E	8
4.1. Apolipoprotein E v biologii mozku	8
4.1.1. Význam pro patogenezi Alzheimerovy choroby	9
4.2. Specifické efekty jednotlivých variant a izoform	9
5. Interakce variant APOE s faktory prostředí	12
5.1. Otázka vlivu fyzické aktivity.....	13
6. Evoluce genu pro apolipoprotein E	15
6.1. Polymorfismus genu	15
6.2. Vznik alely $\epsilon 4$	17
6.2.1. APOE4 jako gen spořivosti	17
6.2.2. APOE4 jako gen odolnosti vůči infekcím	17
6.2.3. APOE4 jako gen plodnosti	18
6.2.4. Vitamin D a APOE4	18
6.3. Gen <i>APOE</i> a dlouhověkost.....	19
7. Alzheimerova choroba v mezidruhovém srovnání	22
8. Shrnutí a komentář k poznatkům	24
9. Závěr	27
Seznam zkratk	28
Seznam citované literatury	30
Seznam internetových zdrojů	37

1. Úvod

Alzheimerova choroba (AD) je neurodegenerativní onemocnění projevující se postupným zhoršováním kognitivních funkcí a paměti. Standardními podpůrnými kritérii pro klinickou diagnózu AD, podle výzkumné skupiny založené institucemi National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke a Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), jsou zhoršení schopností řečových (afázie), motorických (apraxie) a rozpoznávacích (agnózie), snížená schopnost provádět každodenní aktivity a změněné vzorce chování. Další diagnostické postupy zahrnují lékařské vyšetření zaměřené na změny mozkové aktivity na elektroencefalografu (EEG) a na výpočetní tomografii (CT) pozorované mozkové atrofie (Mckhann et al. 1984).

Odhaduje se, že v roce 2010 trpělo demencí celosvětově až 35,6 milionů lidí, přičemž tento počet se může každých dvacet let téměř zdvojnásobit na 65,7 milionů v roce 2030 a 115,4 milionů v roce 2050 (Prince et al. 2013). V roce 2005 tvořila AD přibližně 70 % případů demence a byla tedy její nejčastější formou (Reitz & Mayeux 2014).

V důsledku komplikací se může AD stát nepřímou příčinou smrti. V porovnání s kontrolami umírají pacienti s AD častěji na plicní pneumonii a bronchitidu, pravděpodobně v důsledku snížené mobility v pozdních fázích AD (Beard et al. 1996). Přesné počty takto způsobených úmrtí je nicméně obtížné vyčíslit a hlavní pozornost se obrací k socioekonomickým důsledkům. Demence jsou mezi staršími lidmi hlavní příčinou odkázání na sociální péči a současné celosvětové náklady spojené se snahou o zkvalitnění jejich života jsou odhadnuty až na 604 miliard dolarů, představujících 1 % globálního hrubého domácího produktu (Bond et al. 2013).

I přes obrovské množství výzkumného úsilí doposud není známa účinná léčba AD, známé jsou „pouze“ možnosti jak mírnit projevy a prodlužovat tak efektivní dobu života lidí postižených touto chorobou. Značná pozornost je se zvyšujícím se množstvím znalostí o molekulární podstatě AD a environmentálních faktorech upřena na možnosti prevence. Pokud jsou předpoklady o celosvětovém počtu 1,25 miliardy lidí starších více než 60 let, z toho 79 % žijících v méně rozvinutých zemích, v roce 2050 správné (Prince et al. 2013) a pokud bude skutečně docházet k nepoměrnému zvyšování nákladů v méně

rozvinutých zemích oproti více rozvinutým (Bond et al. 2013), mohou být bez účinné prevence důsledky obrovské.

Znalosti o evoluci člověka a příbuzných druhů ve spojení se stále se zvyšujícím povědomím o molekulárních podstatách AD nabízejí alternativní, v porovnání s medicínsky orientovaným výzkumem, nepříliš probádaný pohled, který by se mohl po konfrontaci se současnými poznatky a daty stát důležitým dílkem skládačky pro pochopení možností prevence i nasměrování k vhodným způsobům léčby. Právě tento předpoklad, spolu s vírou že možnosti takového přístupu se z multifaktoriálních onemocnění neomezují pouze na AD, se stal „základním pilířem“ pro sepsání práce.

2. Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby

Kritéria podle NINCDS-ADRDA z roku 1984 stanovují pro určení definitivní diagnózy AD spolu se záznamem o změnách v kognici, paměti a dalších podpůrných kritériích nutnost histopatologické evidence získané na základě autopsie nebo biopsie (McKhann et al. 1984). Za hlavní patologické markery jsou považovány pozitivní mozkové změny, reprezentované především tvorbou plaků z amyloidního β proteinu ($A\beta$) a neurofibrilárních změtí (NFT) složených z hyperfosforylovaného a nesprávně složeného tau proteinu (P-tau), a dále pak negativní mozkové změny jako ztráty neuronů a synapsí (Serrano-pozo et al. 2011).

$A\beta$ je protein o délce 36–43 aminokyselin a vzniká sestřihem z amyloidního prekursorového proteinu (APP) β -sekretázami a γ -sekretázami. Jeho fyziologickou funkcí je pravděpodobně modulace synaptické aktivity. Při AD se ukládá v placích ve formě rozpustného oligomeru, jehož konformační změna na β strukturu způsobuje vznik agregačních míst a další usazování nerozpustné fibrilární formy (Serrano-pozo et al. 2011). Tau protein jakožto běžná součást neuronů představuje 6S dimery tubulinu na 36S prstence, sloužící nejspíše jako intermediáty ve formaci tubulů, a představuje tak regulační složku pro tvorbu mikrotubulů (Weingarten, Lockwood, Hwo & Kirschner, 1975; Goedert, 1993). Během AD je tau protein v těle neuronu hyperfosforylován a dochází k jeho nesprávnému skládání a agregaci do NFT (Serrano-pozo et al. 2011). Studie Beharryové et al. (2014) naznačuje, že hlavním mechanismem patologického účinku P-tau může být inhibice skládání mikrotubulů zprostředkovaného normálním tau proteinem, vedle poškození jádra a mitochondrií neuronu. V pozdních stádiích AD nakonec dochází k nevratným neurodegenerativním změnám reprezentovaným ztrátou neuronů a synapsí.

Ukládání $A\beta$ do plaků jako možná hlavní příčina AD je známé jako amyloidová kaskádová hypotéza (John & Gerald 1992). Se zvyšujícím se množstvím poznatků je však tato teorie podrobována stále větší kritice, protože přítomnost $A\beta$ plaků nevede nutně k rozvoji AD u lidí ani zvířecích modelů (Herrup 2015) a k jejich vzniku dochází před rozvojem klinického stádia AD, což naznačuje, že by roli mohly hrát jiné faktory, například místní distribuce plaků v mozku (Rodrigue et al., 2012). Naproti tomu formace NFT probíhá paralelně s rozvojem negativních změn v mozku, kdy je za ztrátu synapsí

pravděpodobně zodpovědná samotná hyperfosforylace tau proteinu a za ztrátu neuronů agregace P-tau (Serrano-pozo et al., 2011; Kimura et al., 2010).

Podle věku v době nástupu je AD rozdělována na Alzheimerovu chorobu s časnou dobou nástupu (EOAD), někdy také označovanou jako familiární Alzheimerova choroba (FAD), projevující se ve věku 65 a méně let, a pozdní formu (LOAD) známou také jako sporadická Alzheimerova choroba (SAD), která má dobu nástupu stanovenou na 65 a více let. EOAD tvoří mezi 1–5 % všech případů, zatímco LOAD zodpovídá za klinické stádium AD více než 95 % (Reitz & Mayeux 2014).

NINCDS-ADRDA kritéria byla v roce 2011 aktualizována (Mckhann et al. 2011), návrhy na nezbytnou úpravu se ale objevovaly již dříve (Dubois et al. 2007). Jako důležitá součást možné diagnózy AD jsou nyní doplněny genetické mutace, způsobující časný nástup choroby. Mimo jiné jsou také přesněji rozlišeny amnestické a neamnestické projevy a odlišnosti mezi různými formami demencí objevujícími se ve stejné věkové kategorii (Mckhann et al. 2011).

3. Genetika Alzheimerovy choroby

3.1. Alzheimerova choroba s časnou dobou nástupu

První popsanou mutací zodpovědnou za EOAD byla tranzice cytosinu (C) za thymin (T) na 2149. páru bází v genu *APP*, způsobující záměnu valinu za izoleucin v pozici 717 peptidového řetězce. Tato mutace je známa jako V717I, nebo také Londýnská mutace (Goate, Alison et al., 1991). Gen *APP* byl již dříve u člověka mapován na 21. chromozóm a byla také známa jeho spojitost s AD (Tanzi et al. 1987). O několik let později Sherrington et al. (1995) našli několik heterogenních mutací v genu *S182*, později známém jako *PSEN1*, který kóduje protein presenilin 1. Tento gen se nachází na 14. chromozómu. Krátce na to byl nalezen poslední ze třetice nejvýznamnějších genů EOAD, homolog presenilinu 1, presenilin 2 (*PSEN2*) na 1. chromozómu (Levy-Lahad et al. 1995).

Až na výjimky podléhají všechny mutace v genech kódujících *APP*, *PSEN1* a *PSEN2* autozomálně-dominantní dědičnosti s úplnou penetrancí. Objevují se buď poblíž místa sestřihu γ -sekretázou v případě *APP*, nebo postihují geny presenilinů (Tanzi 2012), které fungují jako kofaktory γ -sekretázy (Wolfe et al. 1999). Mechanismem patogenního působení je změna poměru $A\beta$ o 42 aminokyselinách ($A\beta_{42}$) k $A\beta$ o 40 aminokyselinách ($A\beta_{40}$) ve prospěch prvního zmíněného (Tanzi & Bertram 2005). Výjimkou je tzv. Švédská mutace, která zvyšuje koncentrace všech druhů $A\beta$ (Tanzi 2012). $A\beta_{42}$ je méně stabilní a rychleji vytváří amyloidní plaky. Rychlost tvorby plaků dále pozitivně ovlivňuje zvýšená koncentrace celkového $A\beta$, což je pravděpodobně rozhodujícím faktorem u Švédské mutace (Jarrett et al. 1993).

Současné počty známých EOAD mutací s čistě AD patogenezi jsou 33 pro *APP*, 157 pro *PSEN1* a 23 pro *PSEN2*. Další potvrzené geny s mutacemi vyvolávající EOAD jsou geny kódující granulin (*GRN*; 5) a s mikrotubuly asociovaný tau protein (*MAPT*; 3; URL1).

3.2. Alzheimerova choroba s pozdní dobou nástupu

Zatímco EOAD podléhá jednoduché mendelovské autozomálně-dominantní dědičnosti, LOAD je komplexní onemocnění dané působením genetických i environmentálních faktorů (Tanzi 2012). Hlavním rizikovým genetickým faktorem LOAD je alela $\epsilon 4$ genu *APOE* kódujícího apolipoprotein E (ApoE). Tento gen se nachází v lokusu 19q13 na dlouhém raménku 19. chromozómu (Genin et al. 2011).

APOE se nejčastěji vyskytuje ve třech alelických variantách – $\epsilon 4$ (*APOE4*), $\epsilon 3$ (*APOE3*) a $\epsilon 2$ (*APOE2*) – které tvoří tři hlavní izoformy ApoE a sice ApoE4, ApoE3 a ApoE2. Jednotlivé transkripty se odlišují nukleotidy na 388. a 487. páru bází: $\epsilon 4$ je determinován haplotypem T₃₈₈/T₄₈₇, alelu $\epsilon 3$ určuje C₃₈₈/T₄₈₇ a $\epsilon 2$ C₃₈₈/C₄₈₇. Jejich 299 aminokyselin dlouhý produkt ApoE se pak liší 112. a 158. aminokyselinou v řetězci: ApoE4 má Arg₁₁₂/Arg₁₅₈, ApoE3 je charakterizován Cys₁₁₂/Arg₁₅₈ a ApoE2 nese Cys₁₁₂/Cys₁₅₈ (Egert et al. 2012).

Každý jedinec má v genomu 2 alely genu *APOE* a je tedy většinou nositelem jedné ze šesti možných kombinací těchto alel – homozygotních $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ a heterozygotních $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ (Egert et al. 2012). Alela $\epsilon 3$ je nejběžnější, s frekvencí napříč populacemi od 91,1 % po 48,6 %. Alela $\epsilon 4$ se vyskytuje ve frekvencích od 40,7 % po 5,2 % a $\epsilon 2$ má rozmezí 14 % – 0 % (Corbo & Scacchi 1999).

Jedna alela $\epsilon 4$ zvyšuje riziko propuknutí AD u svého nositele oproti nejběžnějšímu genotypu $\epsilon 3/\epsilon 3$ 2,6× v případě $\epsilon 2/\epsilon 4$ a 3,2× u $\epsilon 3/\epsilon 4$. Jedinci s genotypem $\epsilon 4/\epsilon 4$, tedy nositelé dvou alel $\epsilon 4$, mají riziko AD oproti nejběžnějšímu genotypu zvýšené téměř 15krát. Vlastnictví $\epsilon 2$ alely se zdá být naopak protektivním faktorem, kdy jedinci s genotypem $\epsilon 2/\epsilon 2$ či $\epsilon 2/\epsilon 3$ mají riziko snižené téměř na polovinu. V případě $\epsilon 2/\epsilon 4$ (2,6násobné riziko) je tento pozitivní efekt nejspíše vyrušen přítomností alely $\epsilon 4$ (Farrer 1997).

Fakt, že je *APOE4* vysoce rizikovým faktorem, je zohledněn i v častém odkazování na něj, jakožto na gen se semi-dominantní dědičností s neúplnou penetrancí. Ne všichni jedinci nesoucí alespoň jednu alelu $\epsilon 4$ rozvinou klinické stádium AD, nicméně pravděpodobnost, že se tak stane, je pro ženy ve věku 85 let až 68 % u genotypu $\epsilon 4/\epsilon 4$ a 35 % u genotypu $\epsilon 3/\epsilon 4$. U mužů je toto riziko mírně nižší (Genin et al. 2011).

Genomové asociační studie (GWAS) prozatím odhalily dalších 11 rizikových genů LOAD, jejichž efekt je však oproti *APOE4* velmi nízký – nejvýše 1,2násobné riziko u *ABCA7* oproti přibližně 3 nebo 15násobnému u *APOE4* (Tanzi 2012).

4. Funkce apolipoproteinů E

Apolipoprotein E je plazmatický protein syntetizovaný ve většině orgánů, především však hepatocyty v játrech, makrofágy na periférii a astrocyty v mozku. Vykytuje se jako součást lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), chylomikronů a některých lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL). Jeho hlavní funkcí je účast na transportu lipidů, kde prostřednictvím VLDL napomáhá přenášení triglyceridů z jater do tkání na periférii a ve vazbě s HDL se podílí na distribuci cholesterolu v rámci buněk. Toto je umožněno jeho vysokou vazebnou afinitou k receptorům lipoproteinových částic o nízké hustotě, především LRP1 (ApoE receptor; viz seznam zkratk). Spolu s HDL má ApoE také význam pro zpětný transport lipidů z periferie do jater a jako složka chylomikronů se podílí na transportu potravních lipidů ze střeva do jater a periferních tkání. Významnou roli dále hraje v regeneraci nervové tkáně, buněčné proliferaci a migraci a regulaci imunitní odpovědi (Mahley 1988).

4.1. Apolipoprotein E v biologii mozku

Spolu s ApoJ (apolipoprotein J, clusterin) je ApoE nejhojnějším apolipoproteinem v centrální nervové soustavě (CNS; Demattos et al., 2001).

V *in vitro* studii, která si kladla za cíl popsat gliovými buňkami produkováný faktor podílející se na synaptogenezi, přišli Mauch et al. (2001) na základě evidence z několika experimentů k závěru, že tímto faktorem je cholesterol sekretovaný v lipoproteinových částicích obsahujících apolipoprotein E. ApoE se v CNS chová obdobně jako v periferních tkáních, kde slouží jako ligand pro receptorem zprostředkovanou endocytózu lipoproteinových částic. Díky této své roli je tedy pravděpodobně důležitým limitujícím faktorem pro synaptogenezi.

Další jeho rolí může být i zprostředkování následného udržování synapsí, které probíhá nejspíše také pod vlivem cholesterolu. To ukazuje na jistou významnost ApoE pro plasticitu mozku (Pfrieger 2003), která je mimo jiné diskutována jako hybná síla pro evoluci a rozvoj učení a paměti (Martin, Grimwood & Morris, 2000; Judaš, Sedmak & Kostović, 2013).

V poslední řadě bývá ApoE přisuzována účast na regeneračních procesech po traumatickém poranění mozku, která byla demonstrována jak na zvířecích modelech (Poirier 1994), tak na lidech (Teasdale et al., 1997).

4.1.1. Význam pro patogenezi Alzheimerovy choroby

Ačkoliv veškeré mechanismy jakými ApoE ovlivňuje metabolismus A β proteinu nejsou doposud zcela známy, studie *in vitro* i *in vivo* naznačují, že právě interakce těchto dvou proteinů ovlivňuje významnou měrou rozvoj AD. Prvním z mechanismů mohou být zásahy do agregace A β , druhým změny v transportu a odbourávání A β ještě předtím, než dojde k jeho ukládání. Možné molekulární procesy zahrnují formaci komplexů ApoE-A β , v případě odbourávání buď ovlivnění endocytózy a intracelulární degradace A β nebo účast ApoE na odstraňování A β z mozku skrze hematoencefalickou bariéru (Holtzman et al. 2012).

4.2. Specifické efekty jednotlivých variant a izoform

Je již dlouho známým faktem, že vedle zvýšeného rizika rozvoje AD (Farrer 1997) se alela $\epsilon 4$ *APOE* projevuje dřívější dobou nástupu AD. Až k polovině případů rozvoje patologie dojde u nositelů dvou alel $\epsilon 4$ do 70 let, zatímco k podobnému procentu obecně dospějí nositelé jedné $\epsilon 4$ ve věku 70–75 let, a žádné $\epsilon 4$ v období zhruba mezi 85–90 lety věku (Corder 1993).

Jako jednu z možných příčin rozdílů v době nástupu popsali Deane et al. (2008) na izoformách závislou schopnost inhibice odbourávání A β přes hematoencefalickou bariéru, kde byl průchod A β zhoršen změnou afinity ApoE4-A β komplexů k LRP1 receptoru, efektivnímu co se týče rychlosti transcytózy, ve prospěch „pomaleho“ receptoru VLDLR (viz seznam zkratk). U ApoE3-A β a ApoE2-A β bylo odbourávání zhoršeno jen mírně díky jejich částečné schopnosti nadále interagovat s LRP1. Zlokovic (2013) navrhuje, že by v důsledku snížené schopnosti vazby na LRP1 i na membránách pericytů mohlo docházet k aktivaci signální dráhy cyklofilin A-jaderný faktor NF κ B-matrixová metaloproteináza 9 (CypA-NF κ B-MMP-9), jejíž spuštění vede k narušení

funkce hematoencefalické bariéry a hromadění neurotoxických látek poškozujících nervovou tkáň, čímž by ApoE4 mohl být zodpovědný také za zánětlivé procesy.

Co se týká amyloidních plaků, ApoE4 v porovnání s ApoE3 a ApoE2 zřejmě podporuje ukládání nerozpustných fibril A β nebo méně efektivně zabraňuje jejich agregaci. Možné jsou i obě varianty zároveň (Kanekiyo et al. 2014). Přímý vliv by mohly mít například i odlišnosti v cévním zásobení mozku v závislosti na izoformách ApoE (Thambisetty et al. 2010).

Jiné efekty mohou mít vliv nepřímý. Apolipoprotein E ovlivňuje metabolismus lipidů na periférii, kdy izoforma ApoE4 zodpovídá v porovnání s ApoE3 za vyšší obsah cholesterolu a lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) v plazmě, zatímco ApoE2 má efekt opačný. To je způsobeno zvýšenou afinitou k receptorům u ApoE4 a poruchou afinity u ApoE2 (Boerwinkle & Utermant 1988). I když s odlišnými výsledky, spojitost mezi sérovými lipidy a AD výzkumníci mnohokrát demonstrovali (např. Lesser et al., 2009; Presečki et al., 2011; Park et al., 2013).

Dále v souvislosti s traumatickými úrazy hlavy měli šest měsíců po zranění nositelé alely ϵ 4 nejhorší prognózu, kdy 57 % z nich buď zranění podlehlo, nebo zůstali ve vegetativním stavu či jinak vážně postiženi. U lidí bez ϵ 4 byl výsledek mnohem optimističtější, zemřelo nebo s vážnými následky zůstalo „jen“ 27 % z nich (Teasdale et al. 1997). Až 10,5násobné posttraumatické riziko rozvoje AD u nositelů ϵ 4 popsali Mayeux et al. (1995). V minulém roce byl zaznamenán případ pacientky po lehkém poranění mozku, u níž se předčasně rozvinula AD, přičemž tato studie byla první nebo jedna z prvních, která zdokumentovala průběh kognitivních změn od poranění až do rozvoje AD (Tateno et al. 2015). Dodnes nicméně nepanuje shoda v tom, jakými mechanismy ovlivňují úrazy hlavy vznik a rozvoj patologie; studie efektů variant *APOE* přinášejí rozporuplné výsledky (Lawrence et al., 2015; Padgett et al., 2016).

Diskutované jsou i jiné vlivy polymorfismů *APOE*, které na první pohled nemusí nutně souviset s AD, ale jejichž budoucí studium by jednou mohlo přesvědčit o opaku, nebo alespoň přinést další zajímavé informace k evolučním aspektům genu *APOE* a ostatním biologickým dějům, na kterých se apolipoprotein E podílí. Některé myší modely s vnesenými lidskými geny *APOE2/3/4* vykazují odlišné výsledky ohledně metabolismu kostní tkáně. I zde však panuje značný nesoulad, kdy je v některých studiích přítomnost izoformy ApoE2 spojena s vyšší mírou kostní resorpce oproti novotvorbě kosti a následnou nižší biomechanickou stabilitou kostní tkáně (Dieckmann et al. 2013), v jiných studiích naopak vykazuje tyto negativní efekty izoforma ApoE4 (Peter et al. 2011).

Ralston (2013) navíc upozorňuje, že metabolismus kostí u člověka mohou ovlivňovat stovky genetických variant jiných genů než *APOE*, který nemusí mít dostatečný efekt, jenž by mohl být ve studiích opakovaně reprodukován. Popsání efektů izoform ApoE na kostní metabolismus se momentálně tedy jeví jako velmi obtížné a těžce dosažitelné, ale pokud se v budoucnu podaří, mohlo by vnést více světla například do otázky koincidence AD a osteoporózy.

Zajímavých výsledků pak dosahují výzkumy souvislostí polymorfismu *APOE* s plodností. Oproti ostatním genotypům měly ženy nesoucí alespoň jednu alelu $\epsilon 4$ o 20 % zvýšenou hladinu progesteronu během menstruačního cyklu. Do vyhodnocování výsledků bylo navíc zařazeno mnoho proměnných, které by mohly koncentraci ovlivnit, a proto se zdá být zjištění poměrně dobře podložené. ApoE významně ovlivňuje přenos cholesterolu jako hlavního prekurzoru steroidních hormonů, což by mohlo vysvětlovat pozorovanou souvislost (Jasienska et al. 2015). Na druhou stranu nebyla zjištěna žádná spojitost mezi genotypem *APOE* a kvalitou spermatu u mužů a množství výsledků získaných z analýz vlivu variant *APOE* na plodnost žen odporuje zjištění týkajícímu se koncentrací progesteronu, kdy ženy nesoucí alespoň jednu alelu $\epsilon 4$ mají v průměru nejnižší počet dětí (Paoli et al. 2012).

5. Interakce variant APOE s faktory prostředí

V důsledku toho, že účinná léčba AD je stále v nedohlednu a čísla prevalence rychle stoupají, je zejména v posledním desetiletí věnována zvýšená pozornost environmentálním faktorům, které ovlivňují riziko nebo i samotnou progresi choroby. Pochopení interakcí by mohlo vést nejenom k zavedení funkčních preventivních programů, ale také poukázat na důležité metabolické dráhy hrající roli v průběhu patogeneze a v konečném důsledku tak umožnit vývoj léčiv schopných zastavit průběh nemoci.

Mezi hlavní faktory prostředí, které jsou nejčastěji dávány do souvislosti s AD, patří fyzická aktivita, výživa a soubor vlastností ovlivňující kognitivní rezervu (tj. vzdělání, sociální prostředí apod.).

Výsledky analýz zaměřených na vliv úrovně vzdělání jsou sice smíšené, ale obecný konsenzus a větší množství studií podporujících souvislost vedou k závěru, že vyšší úroveň vzdělání oddaluje dobu nástupu AD. Existují také důkazy, že vzdělání působí i proti běžným změnám mozku spojeným se stárnutím (Mayeux & Stern, 2012). Pozitivní účinek se nejvíce projevuje hlavně u nositelů alely $\epsilon 4$ (Wang, Gustafson, Kivipelto & Pedersen, 2012; Urquijo et al., 2015). Jako protektivní se v některých studiích ukazují i sociální faktory jako množství společenských vztahů, zapojení v některých volnočasových činnostech (hraní her, čtení, hraní na hudební nástroj, tanec) a sociální kontakt (Mayeux & Stern, 2012). Mechanismus efektu bude spíše než v ovlivnění patogeneze ležet v oddálení neurodegenerativních změn v důsledku jejich kompenzace vyšší komplexitou mozku.

Výživa se jeví relativně konstantně pozitivně asociována s rizikem AD, nejspíše právě kvůli ovlivnění koncentrací lipidů v organismu (Park et al. 2013). Rizikový se ukázal být příjem nasycených a trans-nenasycených tuků, zatímco protektivní účinky vykazovaly poly-nenasycené a mono-nenasycené tuky. Takový způsob stravování odpovídá přibližně středomořské dietě, která je pro své protektivní účinky vůči rozvoji AD velmi známá (Scarmeas et al. 2006). Některé studie dále také popsaly pokles rizika v případě zvýšeného příjmu VitD, zatímco u VitB byly výsledky rozporuplné (Mayeux & Stern, 2012).

5.1. Otázka vlivu fyzické aktivity

Samostatnou kapitolu si pak zaslouží souvislost mezi fyzickou aktivitou a AD, a to hned z několika důvodů. Jednak je fyzická aktivita v následující kapitole diskutována jako možný faktor, který mohl v minulosti významně působit proti negativním účinkům alely $\epsilon 4$, a dále je souvislost mezi fyzickou aktivitou a AD snad nejvíce studována. Přináší přitom ze všech tří environmentálních faktorů nejrozporuplnější výsledky.

V návaznosti na mnoho jiných studií popsali Smith et al. (2014) protektivní účinky fyzické aktivity na zdravé nositele $\epsilon 4$. V zmíněné studii se zaměřili na to, jak fyzická aktivita moduluje objem hippokampu, respektive jeho atrofii, což je jeden ze znaků nastupující klinické AD. Z výsledků vyplynulo, že fyzická aktivita je spojena s nižší mírou atrofie u lidí s vysokým genetickým rizikem (tj. nositelů $\epsilon 4$), zatímco pro jedince s nižším genetickým rizikem (nositelé $\epsilon 3$, $\epsilon 2$) není zřejmý žádný efekt.

Jiní naopak informovali, že se protektivní účinky fyzické aktivity omezují na jedince bez $\epsilon 4$ alely a zároveň na základě výsledků vyslovili tvrzení, že fyzická aktivita nemusí být ve svých efektech dostatečná, aby neutralizovala negativní účinky $\epsilon 4$ (Podewils et al. 2005).

Celkově jsou i v otázce vlivu fyzické aktivity nezávislého na formách *APOE* výsledky smíšené (Mayeux & Stern, 2012), ale převažující důkazy o pozitivních účincích vedou k závěru, že skutečně dochází k významné modulaci rizika vzniku AD (Scarmeas et al., 2011).

Přesné mechanismy, jakými fyzická aktivita může měnit náchylnost k AD, nejsou známy. Zdá se ale, že příčinou nejspíše nebude ovlivnění množství amyloidních plaků, ačkoliv na odhalení vztahu fyzické aktivity a amyloidních plaků bylo doposud provedeno jen několik studií s rozdílnými výsledky a definitivní závěry tedy budou předmětem dalšího výzkumu (Barreto et al. 2015). Jak naznačují myší modely (Nichol et al. 2009) i výzkum na lidech (Braskie et al. 2014), možným efektem by stejně jako v případě vzdělání a sociálních aspektů mohlo být zvětšení kognitivní rezervy a plasticity mozku podmíněné fyzickou aktivitou. Roli by mohlo hrát také ovlivnění zánětlivých procesů v CNS (Stranahan et al. 2012) nebo změna hladiny lipidů a glukózy po účasti na fyzické aktivitě (Sato & Morishita, 2015).

Nesoulad ve výsledcích může být ve velké míře způsoben odlišnými kritérii při posuzování fyzické aktivity, rozdílným složením populačních vzorků ve studiích i

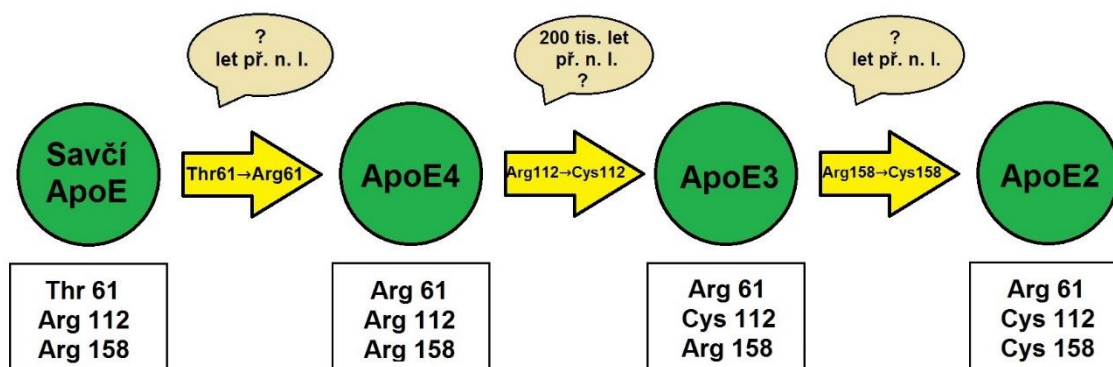
množstvím mechanismů, jejichž prostřednictvím lze vliv studovat. Je tedy v nejvyšším zájmu apelovat na to, aby byla při studiích přinejmenším používána stejná kritéria pro hodnocení fyzické aktivity. Mohlo by být také přínosné rozdělit studium do tří období, tj. dlouhodobé studie na zdravých dospělých jedincích, studie na lidech v preklinických stádiích AD a nakonec studie na jedincích s AD patologií. Mechanismy vlivu fyzické aktivity, pokud existují, by mohly být pro každou z těchto skupin odlišné.

6. Evoluce genu pro apolipoprotein E

6.1. Polymorfismus genu

Dosavadní studium *APOE* u současných i minulých populací člověka a jeho nejbližších žijících příbuzných odhalilo fascinující skutečnost, a sice že polymorfismus *APOE* a jeho udržování by mohly být unikátní pouze pro evoluci člověka. Ve studii na 32 jedincích dvou šimpanzích populací *Pan troglodytes verus* a *Pan troglodytes schweinfurthii* neobjevili Mcintosh et al. (2012) žádnou rozdílnost v kódující sekvenci *APOE* ani mezi populacemi, ani mezi jednotlivými jedinci. Zdůrazňují také, že ačkoliv savčí protein ApoE má stejně jako lidský ApoE4 argininy v aminokyselinovém řetězci na místech 112 a 158 a odpovídá zde tedy sekvenčně produktu alely $\epsilon 4$, z funkčního hlediska je v některých mechanismech podobný lidskému ApoE3. Tato podobnost je dána odlišnou aminokyselinou na pozici 61 – arginin (Arg) ve všech alelách člověka a threonin (Thr) u ostatních savců. Následná interakce tohoto threoninu se zbytkem proteinu pak ovlivňuje strukturu celého proteinu tak, že je podobná konformaci lidského ApoE3 (Dong et al. 1994).

Na otázku kdy došlo u člověka k divergenci *APOE* na tři hlavní varianty částečně odpovídají Fullertonová et al. (2000). V rozsáhlé haplotypové analýze potvrdili, že $\epsilon 4$ je ancestrální alela a k oddělení $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ došlo později v lidské evoluci. Divergenci datují na období přibližně před 200 000 lety, zdůrazňují však, že tento předpoklad platí pouze, pokud o variantách *APOE* uvažujeme jako o selekčně neutrálních. V opačném případě je možné nadhodnocení stáří této divergence. Data ale zároveň naznačují, že k ní došlo ještě před hlavními populačními explozemi a geografickým rozšířením *Homo sapiens sapiens*, před více než 100 000 lety. Přehled kroků v evoluci výsledné aminokyselinové struktury ApoE se nachází na Obr. 1.



Obr. 1: Schéma možné evoluce aminokyselinové sekvence apolipoproteinu E od savců ke člověku. *Zdroj: Autor*

Všechny tyto předpoklady či fakta přináší řadu zajímavých otázek, na něž nemáme jednoznačné odpovědi. Kdy a proč došlo k mutaci původní savčí alely na lidskou $\epsilon 4$? Z jakého důvodu $\epsilon 4$ divergovala na $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ a vrátila se tak v podstatě nazpět k funkci původní savčí alely? Měla divergence význam pro rozšíření anatomicky moderního člověka? Jak tyto informace mohou pomoci ve výzkumu AD? Následující kapitoly se pokusí stručně nastínit možné odpovědi.

6.2. Vznik alely $\epsilon 4$

6.2.1. APOE4 jako gen spořivosti

Jedna z hypotéz navrhuje, že se alela $\epsilon 4$ mohla vyvinout v souvislosti s potravními návyky. Frekvence $\epsilon 4$ je relativně vysoká v populacích Pygmejů, Khoi Sanů, Papuánců, Laponců a původních obyvatel Ameriky, Austrálie a Malajsie, tedy v populacích s pozůstatky lovecko-sběračského způsobu obživy, nebo které jsou či byly v nedávné minulosti spjaté s horší dostupností a nutriční kvalitou potravních zdrojů a periodickými výkyvy v jejich dostupnosti (Corbo & Scacchi 1999). Nositelé $\epsilon 4$ alely mají vyšší účinnost intestinálního vstřebávání cholesterolu (Kesaniemi et al. 1987), což může představovat v těchto populacích výhodu (Corbo & Scacchi 1999).

6.2.2. APOE4 jako gen odolnosti vůči infekcím

V rozšíření alely $\epsilon 4$ mohla dále hrát roli její interakce s infekčním prostředím, neboť boj proti parazitům je obecně považován za významnou hybnou sílu evoluce (Finch 2012). Nositelé alespoň jedné $\epsilon 4$ alely vykazují nejnižší séropozitivitu na virovou hepatitidu typu E (HEV; Zhang, 2015) a snázejí lépe nákazu virem hepatitidy typu C (HCV; Wozniak et al., 2002; Kuhlmann, Minihane, Huebbe, Nebel & Rimbach, 2010). Objevují se například i náznaky možné role v infekci malárie způsobené parazitem *Plasmodium falciparum*, jehož vývoj inhibovalo šest ze sedmi krevních vzorků s genotypy $\epsilon 4/\epsilon 4$, zatímco u $\epsilon 3/\epsilon 3$ nebyl takový efekt nalezen (Fujioka et al. 2013). *APOE4* tedy může z evolučního hlediska fungovat obdobně jako gen pro beta globin (*HBB*), jehož mutace vyvolává srpkovitou anémii znemožňující vývoj parazita, a je tak výhodná v oblastech výskytu *Plasmodia* (Dianne et al. 2002).

Na druhou stranu existuje i velké množství důkazů, které tuto teorii o evoluci *APOE* nepodporují. V kontrastu se studií Fujioky et al. (2013) popsali Rougeron et al. (2013) 2–3krát vyšší četnost nákazy *Plasmodiem* u nositelů $\epsilon 4$. Alela je také spojována s vyšší náchylností k virům rodu *Herpes simplex* (HSV; Itzhaki et al., 1997). Nakonec je široce známa i její rizikovost při naze virem lidské imunodeficiency (HIV; Burt et al., 2008), což však vzhledem k pravděpodobnému recentnímu přenosu viru na člověka

slouží spíše jako dodatečný důkaz, že $\epsilon 4$ může mít v náchylnosti k infekčním chorobám jak pozitivní, tak negativní vliv.

6.2.3. APOE4 jako gen plodnosti

V návaznosti na dříve diskutovanou modulaci plodnosti genem *APOE* si Jasienska et al., (2015) kladou otázku: Nemohlo být důvodem pro vznik a selekci alely $\epsilon 4$ právě zvýšení plodnosti, a tedy reprodukčního fitness? Výsledky prací zkoumajících vztah *APOE* a fertility ale přesvědčivé důkazy o míře vlivu *APOE* zatím nepřinesly. Lze však předpokládat, že další a komplexnější studium by mohlo tuto teorii, která je obzvláště recentně diskutována jako alternativa k ostatním popsáným možnostem vzniku alely $\epsilon 4$, prověřit.

6.2.4. Vitamin D a APOE4

Nakonec byla před několika lety potvrzena pozitivní souvislost mezi vlastnictvím alely $\epsilon 4$ a jejími účinky na metabolismus vitamínu D (VitD). Při studiu *APOE2*, *APOE3* a *APOE4* transgenních myší nejprve Huebbe et al. (2011) zjistili zvýšenou koncentraci VitD v séru *APOE4* myší, s *APOE3* vykazující nejnižší hodnoty a *APOE2* se středními hodnotami vzhledem ke zbylým dvěma. Experiment poté zopakovali na vzorku lidské populace a přišli k závěru, že i u člověka pozitivně souvisí $\epsilon 4$ s množstvím VitD v séru (vyšší koncentrace v řádu až několika desítek procent).

Vzhledem ke svým značně pozitivním účinkům na plodnost, imunitní systém, zdraví kostí a zubů, a protektivním vlastnostem vůči kardiovaskulárním a autoimunitním chorobám, se mohlo množství VitD v organismu stát prostředkem selekce (Yuen & Jablonski 2010).

Hlavním zdrojem VitD, zodpovídajícím v některých případech až za 90 % jeho obsahu v krvi, je přeměna prekurzoru 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) na VitD v kůži po vystavení ultrafialovému slunečnímu záření o vlnové délce 280–320 nm (UVB; Lehmann & Meurer, 2010). Důkaz o tomto vitamínu jako významném činiteli v selekci podává dnes nejuznávanější hypotéza o evoluci světlé barvy kůže, která k přeměně 7-DHC vyžaduje mnohem nižší dávky UVB a je tedy výhodná tam, kde je celkové množství UVB radiace snižené oproti rovníkovým oblastem. V oblastech s dostatkem UVB záření je

naopak výhodnější tmavá barva kůže, která chrání před nebezpečnými změnami způsobenými nadbytečným ozářením (Yuen & Jablonski 2010).

Na základě výsledků o účincích *APOE* na VitD vypracovali poměrně nedávno Raichlen & Alexander (2014) širší hypotézu o evoluci alely $\epsilon 4$. Podle ní se mohla varianta *APOE4* vyvinout v souvislosti s přechodem člověka do otevřeného prostředí a ztrátou tělesného ochlupení, přibližně před 2 miliony let. Nechráněná pokožka byla v takovém prostředí vystavena nadbytečným dávkám ultrafialového záření (UV) a kvůli nutnosti ochrany se zvýšila melanizace kůže. Toto přizpůsobení s sebou však neslo i negativní efekt snížení schopnosti produkce VitD, který však mohl být neutralizován novou formou genu *APOE*, *APOE4*. Její vlastnictví spolu se zvýšenou melanizací kůže umožnily současně ochranu před UV zářením i zajištění dostatečné produkce VitD.

Současné geografické rozšíření $\epsilon 4$ této možnosti skutečně nasvědčuje. Výskyt alely se mění v závislosti se zeměpisnou šířkou a vytváří distribuci podobnou písmenu U, kdy se nejdříve frekvence snižuje v Africe se vzdáleností od rovníku a následně zvyšuje v Evropě od Středomoří po severské oblasti (Singh, Singh & Mastana, 2006; Borinskaya et al., 2007). Nejvyšší je tedy tam, kde jsou lidé vystaveni nízké dávce slunečního záření, nebo kde je jeho příjem omezen zvýšenou pigmentací kůže.

6.3. Gen *APOE* a dlouhověkost

Člověk se v porovnání s nejbližšími žijícími příbuznými vyznačuje neobvykle dlouhou dobou přežívání v postmenopauzálním období. U šimpanzů, stejně jako u člověka, nastává ukončení reprodukčního období samic kolem 50. roku života. Šimpanzi se však v naprosté většině případů na rozdíl od člověka této věkové hranice nedožívají a popsané případy dosažení či přesažení věku menopauzy se omezují především na jedince chované v zajetí (Pavelka & Fedigan, 1991; Hawkes, 2003). Vznik této odlišnosti je v rodu *Homo* přisuzován druhu *Homo erectus*, jehož africký původ je datován přibližně na období před 2 miliony let (Bogin & Smith, 1996; Antón, 2003).

Vývoj prodlouženého postreprodukčního období a hypotéza o evoluci alely $\epsilon 4$ genu *APOE* s sebou přináší zajímavý paradox. Pokud jsou předpoklady správné, pak se dlouhověkost u člověka začala vyvíjet současně s a po vzniku alely $\epsilon 4$, jež však sama snižuje šance na dožití se zdravého vysokého věku kvůli značnému riziku rozvoje

neurodegenerativního onemocnění ve formě nám dnes známé Alzheimerovy choroby (Raichlen & Alexander 2014).

Nejznámější teorií pojednávající o lidské dlouhověkosti, v současnosti však čím dál více diskutabilní, je takzvaná „hypotéza babičkovství“. Podle ní prodloužené postreprodukční období zvyšuje inkluzivní zdatnost jedince tím, že může napomáhat v péči o svá vnoučata (Hawkes 2003). Tato hypotéza však nevysvětluje dostatečně některé další aspekty života člověka, jako neobvykle prodloužené juvenilní období nebo zvětšování objemu mozku v rodu *Homo*, a proto se dnes mnozí autoři kloní k „investiční“ teorii (embodied capital hypothesis; pro detailnější pojednání viz např. Kaplan, Lancaster & Robson, 2003). Prodloužené období života po menopauze i delší juvenilní období nejspíše spojuje snaha co nejvyšší investice do rozvoje těla a jeho schopností tak, aby mohlo být využito k získání zkušeností v dospělosti a jejich dalšímu uplatnění později ve stáří (Kaplan, Hill, Lancaster & Hurtado, 2000; Gurven, Kaplan & Gutierrez, 2006).

Ať už je nicméně správná kterákoliv z hypotéz, obě v jejich účelu spojuje nezbytný předpoklad dobré funkce mozku i v postreprodukčním období.

Raichlen & Alexander (2014) na základě dřívějších úvah z tohoto vyvozují, že musel existovat faktor, který výrazně omezil negativní vlivy $\epsilon 4$. Navrhují, že jím mohlo být značné množství aerobní aktivity díky lovecko-sběračskému způsobu obživy tehdejšího člověka. S ohledem na tuto teorii by v rámci budoucích studií vlivu fyzické aktivity mohla přinést zajímavé výsledky práce zaměřená konkrétně na aerobní činnosti.

Aktuální rozšíření alel $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ naznačuje, že od určitého období evoluce člověka, podle molekulárních dat pravděpodobně souvisejícího se vznikem a dalším vývojem druhu *Homo sapiens* (Fullerton et al. 2000), figurovala alela $\epsilon 4$ jako znevýhodňující faktor pro své nositele, a po divergenci tak působila selekce ve prospěch $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ (Allen et al. 2005). Důvodem mohly být jimi zprostředkované snížení rizika rozvoje AD a ischemické choroby srdeční kvůli koronární ateroskleróze nebo nižší náchylnost k poškození mozku při úrazech hlavy (Finch & Sapolsky 1999).

Stejní autoři se zamýšlejí také nad možností, že nově vzniklé alely mohly sehrát roli v evolučních změnách ve struktuře a velikosti mozku, protože ApoE4 v interakci s jinými buněčnými proteiny negativně ovlivňuje tvorbu nervových spojení (Nathan et al. 1994). Pro správnost je nicméně nutné říci, že hovoří o obdobích předcházejících či překrývajících se s evolucí dlouhověkosti u člověka a nepracují tedy s novějšími poznatky Fullertonové et al. (2000), kteří datují divergenci mnohem později.

Možnost, že selekce „pracovala“ v minulosti s geny *APOE2* a *APOE3* jakožto geny dlouhověkosti, podporují mnohé recentní GWAS studie, v nichž *APOE* spolu s *FOXO3* vycházejí jako jediné genetické spojovníky mezi jedinci dožívajícími se velmi vysokého věku (Brooks-Wilson, 2013; Broer et al., 2015).

Ze srovnání tří populačních kohort vychází najevo, že lidé starší 100 let jsou oproti kontrolám častěji nositeli genu *APOE2*, případně i *APOE3* (v japonské kohortě), a méně často mají gen *APOE4* (Garatachea et al. 2014). Podobně i v další studii nesli dlouhověcí lidé s vyšší pravděpodobností alelu $\epsilon 2$ a s nižší pravděpodobností alelu $\epsilon 4$ (Ryu et al. 2016). Data navíc odhalila pozitivní asociaci dlouhověkosti s genotypem $\epsilon 2/\epsilon 3$ a negativní asociaci s $\epsilon 3/\epsilon 4$. Statisticky signifikantních výsledků u $\epsilon 2/\epsilon 2$ a $\epsilon 4/\epsilon 4$ autoři nejspíše nedosáhli kvůli nízkému počtu účastníků s těmito genotypy (v řádech jednotlivců).

7. Alzheimerova choroba v mezidruhovém srovnání

Ve svém recentním komentáři „*Is Alzheimer's disease uniquely human?*“ se Finch & Austad (2015) vrací k otázce, zda může být AD fylogenetickou novinkou pro člověka. Přestože člověk a ostatní hominidé sdílí aminokyselinovou sekvenci A β proteinu, k jeho značnému ukládání do plaků u hominidů, kromě člověka, dochází již po 40. roce života. Taková brzká formace plaků je pro člověka, s výjimkou jedinců postižených EOAD, krajně neobvyklá. Ještě zajímavější je pak informace, že žádný z několika desítek histopatologických záznamů mozkových pitev lidoopů, kteří uhynuli v zajetí, nepodává důkazy, že by u nich ve spojitosti s amyloidními plaky a NFT probíhaly neurodegenerativní změny. Finch & Austad doporučují obezřetnost při formulaci jednoznačného závěru, protože velká část pitev o míře neurodegenerace vůbec nehovoří a navíc nebyly doposud v této souvislosti zkoumány žádné mozky divoce žijících jedinců. Dosavadní evidence, i když stále nedostatečná, však zatím podporuje hypotézu unikátnosti AD pro člověka, a nabízí se tedy dvě zásadní otázky, tak, jak je Finch & Austad pokládají:

„Can age-related amyloid and NFT arise without neuro-degeneration including the neuron death that is so dramatic even in early stages of AD?“

„Could the advanced ages reached by modern humans introduce yet undefined factors of aging that trigger evolutionarily novel neurodegenerative processes?“

Pokud výsledky výzkumů i v následujících letech povedou k pozitivní odpovědi, vyvstane mnoho dalších problémů k rozřešení, například: Jaké mezidruhové rozdíly způsobují, že tytéž molekulárně-genetické znaky vedou k rozvoji AD pouze u člověka? Může hrát roli nějaká odlišnost mezi lidským a savčím ApoE?

Při zachování maximálního respektu k výzkumu ApoE je zřetelný alarmující nedostatek studií sledujících efekty savčího ApoE a potenciální odlišnosti v molekulárních mechanismech a metabolických drahách. Zvířecí modely AD zahrnují především *APOE* a *APP* transgenní myši, s velmi nízkým důrazem na studium *wild-type* jedinců. Je však samozřejmě pravdou, že vzhledem k délce jejich života je výzkum bez

„umělého“ vyvolání AD v podstatě nemožný. Zároveň toto ale přináší další argument pro unikátnost AD u člověka.

Lepší, i když také ne zcela uspokojivá, je pak situace ve výzkumu *APOE knock-out* myši. Ten může nejenom pomoci lépe pochopit mechanismy, v nichž ApoE hraje významnou roli, ale také detailněji objasnit roli ApoE v mozku. Takto byl již opakovaně použit ve snaze pochopit jeho význam pro neurogenezi, kde však jednoznačné odpovědi nepřinesl, protože některé myši s nefunkčním *APOE* vykazovaly značné poruchy v orientaci v Morrisově vodním bludišti (Champagne et al. 2002), ale na histopatologii nebyly u takových myši potvrzeny žádné neurodegenerativní změny (Moghadasian et al. 2001).

V roce 2014 popsali Mak et al. případ 40letého ApoE deficientního pacienta, jemuž kvůli mutaci vedoucí ke změně čtecího rámce v genu *APOE* zcela chyběl funkční apolipoprotein E. Tento pacient překvapivě nevykazoval žádné neurologické změny, hlavní patologií byly především zcela pozměněný profil lipidů v organismu a četné xantomy. Toto napovídá, že apolipoprotein E zřejmě není nezbytný pro správný vývoj mozku, jak některé myši studie naznačují. Bude nicméně zajímavé sledovat u tohoto pacienta budoucí vývoj kognitivních funkcí a neurodegenerativních změn, protože by jeho ApoE deficiencie podle očekávání mohla působit odlišnosti v obvyklých změnách v mozku (Lane-donovan & Herz 2014).

8. Shrnutí a komentář k poznatkům

Role apolipoproteinu E v patogenezi Alzheimerovy choroby nadále zůstává neznámá a neméně neurčitostí zanechává v tomto kontextu i studium evoluce genu pro apolipoprotein E. Polymorfismus tohoto genu se zatím jeví jako unikátní stránka lidské evoluce a nabízí se tedy otázka: za jakým účelem vznikly jednotlivé varianty?

Zatímco evidence podporuje vznik alel $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ jakožto variant, které jsou selektovány pro vyšší šance na dožití se zdravého stáří, hypotézy o původu ancestrální $\epsilon 4$ alely přinášejí důkazy rozporuplné. *APOE4* varianta se ukázala být výhodná při některých infekčních onemocněních, jako například virových hepatitidách, ale nevýhodná při jiných, například nákazách viry herpes simplex nebo virem lidské imunodeficiency. Různé výsledky přináší i výzkum možností ovlivnění nákazy malárii vyvolávajícím parazitem *Plasmodium Falciparum*. Podobně neprůkazné jsou také závěry o rozdílech v plodnosti. Do třetice vnesl do hypotéz o významu ApoE pro synaptogenezi, neurogenezi a plasticity mozku velké pochybnosti předložský popis pacienta s kompletní deficiencí funkčního ApoE. Tento pacient totiž nevykazoval žádné poruchy kognitivních funkcí. Také nebyl prokázán ani žádný zvýhodňující efekt variant *APOE* na vývoj kognitivních funkcí u mladistvých (Ihle et al. 2012).

Jako nejkonzistentnější se zatím jeví hypotéza o evoluci se zvýšenými hladinami vitamínu D zprostředkovanými alelou $\epsilon 4$. Tu, jak se zdá, podporují data o současném geografickém rozšíření $\epsilon 4$. Určité pochybnosti ale vyvstávají například v otázce, zda je možné, aby byl efekt navýšení koncentrace VitD o pár desítek procent natolik dostatečný, že vyrovná potenciálně negativní vlivy $\epsilon 4$. Navíc by mohlo být současně pozorované rozšíření alely až sekundárním důsledkem toho, že je v různých populacích nahrazována alelami $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ různou rychlostí podle toho, kde přináší alespoň částečné zvýhodnění díky zvýšeným koncentracím VitD.

Raichlen & Alexander (2014) teorii nedávno rozpracovali s tím, že ke vzniku $\epsilon 4$ mohlo dojít v období spojeném s přechodem člověka do otevřenějšího prostředí a ztrátou ochlupení, které vedly ke zvýšení pigmentace kůže. Za těchto okolností by byla $\epsilon 4$ výhodná, protože by částečně vyrovnávala efekt zhoršené produkce VitD ve vysoce melanizované kůži. Na základě toho, že přibližně ve stejném období nejspíše došlo také ke vzniku a rozvoji dlouhověkosti u člověka navrhlí, že až do času vzniku alel $\epsilon 3$ a $\epsilon 2$ existoval faktor prostředí, který redukoval negativní předpoklady k rozvoji AD a obecně

šance na dožití se zdravého stáří. Tímto faktorem podle nich byla fyzická aktivita, neboť naši předchůdci tehdy žili lovecko-sběračským způsobem života spojeným s velkou mírou vytrvalostního běhu a překonávání dlouhých vzdáleností chůzí.

Jak sami poznamenávají, jejich hypotéza s pozitivním vlivem fyzické aktivity nestojí však nutně na předpokladech o evoluci $\epsilon 4$ s VitD. To znamená, že bez ohledu na to, zda se tato bude v budoucnu setkávat s pozitivní či negativní evidencí, úvahy o ovlivnění rizika vzniku AD především aerobní fyzickou aktivitou by měly být dále studovány. Prvním z důvodů je, že se mohou v budoucnu stát předmětem možných preventivních programů, a dalším, že by mohly dále napomoci v cestě za popsáním důležitých mechanismů podílejících se na rozvoji AD.

Nakonec se v posledních letech více a více začíná ukazovat nutnost pochopení mezidruhových rozdílů v neurodegenerativních procesech, ale i nezbytnost porozumění potenciálním fyziologickým odlišnostem a mechanismům, jakými savčí a lidský apolipoprotein E interagují s procesy stárnutí a nástupu AD. Víme, že mnoho ze současně žijících hominidů vykazuje vznik amyloidních plaků a neurofibrilárních změtí, ale doposud chybí důkazy o tom, že by u ostatních hominidů tyto vedly k typickým neurodegenerativním změnám pozorovaným u člověka. Na základě toho zcela logicky Finch & Austad (2015) pokládají otázku, zda je AD onemocněním unikátním pro člověka. Pokud ani následující roky nepřinesou rezolutní zápornou odpověď, pak budeme možná na stopě významným zjištěním, která mohou výrazně posunout naše znalosti. Poznatky o tom, že mezidruhové rozdíly mohou stát za rozvojem patologie, se objevují už nyní. Jednou z velmi zajímavých studií je práce Jacobsové a Brunera z roku 2013, kteří si všimli, že AD úzce souvisí s některými strukturami mozku, které jsou druhově specifické právě pro člověka.

Na závěr, s ohledem na všechna výše diskutovaná fakta, navrhuji, dle mého nejlepšího vědomí zcela poprvé, možnost, že varianta *APOE4* kdysi mohla být „genem dlouhověkosti“, podobně jako je tomu dnes nejspíše u variant *APOE3* a *APOE2*. Současné teorie na vznik alely $\epsilon 4$ přinášejí mnohdy rozporuplné důkazy a i případy hypotéz s menším množstvím protiargumentů, jako jsou evoluce kvůli VitD nebo „*APOE* jako gen spořivosti“, nás musí vést k otázkám: jsou takové pozitivní efekty alely $\epsilon 4$ dostatečně veliké, aby vyvážily její potenciální nevýhody, a především, je možné, aby vedly jen a jen u člověka v populaci ke změně kódující sekvence genu *APOE* a tedy i jeho produktu, apolipoproteinu E, které se jinak zdají být v savčí linii velmi konzervativní?

Tato otázka ve světle výše napsaného mě vede k vyslovení hypotetického názoru, že pokud evoluce skutečně vedla k mezidruhovým rozdílům, které nakonec zapříčinily neurodegenerativní procesy pouze u člověka, tak jak zmiňují Finch a Austad (2015) a jak podporuje například studie Jacobsové a Brunera (2013), mohl se *APOE4* vyvinout například jako protektivní gen vůči velmi brzkému nástupu AD (vzhledem k tomu, že preklinická stádia AD u ostatních hominidů pozorujeme už kolem 40. roku života (Finch & Austad 2015). Dosud neznámými mechanismy pak mohl oddalovat typické projevy preklinické AD, zatímco savčí *APOE4* podobný gen mohl být podobně rizikový, jako je z našeho pohledu dnes lidská varianta *APOE4*. Varianty *APOE3* a *APOE2* se pak mohly vyvinout v době, kdy obvyklá délka lidského života již dosahovala tolika let, že byl *APOE4* faktorem proti ní značně působícím a ani ovlivnění environmentálními faktory (jako například aerobní fyzickou aktivitou) nebylo dostatečné, aby tyto negativní vlivy kompenzovalo.

Obezřetnost je však na místě. Vyvrátit nebo alespoň v určité míře podpořit by tyto myšlenky mohla právě budoucí evidence k otázce, zda AD skutečně je nebo není unikátní chorobou člověka.

9. Závěr

Ačkoliv evoluční pohled na Alzheimerovu chorobu v žádném případě nemůže nahradit ostatní směry výzkumu, bude si nejspíše v následujících letech vydobývat stále důležitější postavení. Pochopení evolučních souvislostí genu *APOE* umožní nasměrování k novým prostředkům prevence, například aerobní fyzické aktivitě. Důkazy o unikátnosti Alzheimerovy choroby u člověka zatím chybí, resp. nejsou dostatečné. Jejich doplnění by však mohlo vést ke zcela zásadním odpovědím na řadu významných otázek. Velmi důležitou roli by proto v budoucnu mohl sehrát mezioborový přístup s přesahy do zoologie a evoluční neurobiologie.

Seznam zkratek

7-DHC	7-dehydrocholesterol
A β	Amyloidní beta protein
A β 40/42	Amyloidní beta protein o délce 40/42 aminokyselin
AD	Alzheimerova choroba
<i>APOE</i>	Gen kódující apolipoprotein E
<i>APOE2/3/4</i>	Varianta genu apolipoproteinu E s alelou $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$
ApoE	Apolipoprotein E
ApoJ	Apolipoprotein J, Clusterin
ApoE2/3/4	Izofорма apolipoproteinu E podle alel $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$
APP	Amyloidní prekursorový protein
Arg	Arginin
C	Cytosin
CNS	Centrální nervová soustava
CT	Výpočetní tomografie
Cys	Cystein
EEG	Elektroencefalograf
EOAD	Alzheimerova choroba s časným nástupem
FAD	Familiární Alzheimerova choroba
GRN	Granulin
GWAS	Genomová asociační studie
<i>HBB</i>	Gen kódující beta globin
HCV	Virus hepatitidy typu C
HDL	High density lipoproteins
HEV	Virus hepatitidy typu E
HIV	Virus lidské imunodeficiency
HSV	Herpes simplex virus
LOAD	Alzheimerova choroba s pozdním nástupem
LRP1	Low-density lipoprotein receptor-related protein 1, receptor pro apolipoprotein E
MAPT	S mikrotubuly asociovaný tau protein
NFT	Neurofibrilární změti

NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke a Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PSEN1	Presenilin 1
PSEN2	Presenilin 2
P-tau	Hyperfosforylovaný tau protein
SAD	Sporadická Alzheimerova choroba
T	Thymin
Thr	Threonin
UV	Ultrafialové záření
UVB	Ultrafialové záření o vlnové délce 280–320 nm
VitB	Vitamin B
VitD	Vitamin D
VLDL	Very-low density lipoproteins
VLDLR	Very-low density lipoprotein receptor

Seznam citované literatury

- Allen, J.S., Bruss, J. & Damasio, H., 2005. The aging brain: the cognitive reserve hypothesis and hominid evolution. *American Journal of Human Biology*, 17(6), pp.673–689.
- Antón, S.C., 2003. Natural history of *Homo erectus*. *American Journal of Physical Anthropology*, 122(S37), pp.126–170.
- Barreto, P.D.S. et al., 2015. Physical Activity and Amyloid- β Brain Levels in Elderly Adults with Intact Cognition and Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(8), pp.1634–1639.
- Beard, C.M. et al., 1996. Cause of death in Alzheimer's disease. *Annals of epidemiology*, 6(3), pp.195–200.
- Beharry, C. et al., 2014. Tau-induced neurodegeneration: mechanisms and targets. *Neuroscience bulletin*, 30(2), pp.346–358.
- Boerwinkle, E. & Utermant, G., 1988. Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B, and cholesterol metabolism. *American journal of human genetics*, 42(1), pp.104–112.
- Bogin, B. & Smith, M.D.H., 1996. Evolution of the human life cycle. *American Journal of Human Biology*, 8(6), pp.703–716.
- Bond, J. et al., 2013. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), pp.1–11.
- Borinskaya, S.A. et al., 2007. Polymorphism of the apolipoprotein E gene (APOE) in the populations of Russia and neighboring countries. *Russian Journal of Genetics*, 43(10), pp.1201–1207.
- Braskie, M.N. et al., 2014. Physical activity, inflammation, and volume of the aging brain. *Neuroscience*, 273, pp.199–209.
- Broer, L. et al., 2015. GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(1), pp.110–118.
- Brooks-Wilson, A.R., 2013. Genetics of healthy aging and longevity. *Human Genetics*, 132(12), pp.1323–1338.
- Burt, T.D. et al., 2008. Apolipoprotein (apo) E4 enhances HIV-1 cell entry in vitro, and the APOE ϵ 4/ ϵ 4 genotype accelerates HIV disease progression. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences*, 105(25), pp.8718–8723.
- Corbo, R.M. & Scacchi, R., 1999. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE* 4 a “thrifty” allele? *Annals of human genetics*, 63(4), pp.301–310.
- Corder, E.H. et al., 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer’s disease in late onset families. *Science*, 261(5123), pp.921–923.
- Deane, R. et al., 2008. apoE isoform-specific disruption of amyloid β peptide clearance from mouse brain. *The Journal of clinical investigation*, 118(12), pp.4002–4013.
- Demattos, R.B. et al., 2001. Purification and characterization of astrocyte-secreted apolipoprotein E and J-containing lipoproteins from wild-type and human apoE transgenic mice. *Neurochemistry international*, 39(5), pp.415–425.
- Dianne, J., Margarete, S. & Peter, D., 2002. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *The Lancet*, 359(9314), pp.1311–1312.
- Dieckmann, M. et al., 2013. Human apolipoprotein E isoforms differentially affect bone mass and turnover in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(2), pp.236–245.
- Dong, L. et al., 1994. Human apolipoprotein E. Role of arginine 61 in mediating the lipoprotein preferences of the E3 and E4 isoforms. *Journal of Biological Chemistry*, 269(35), pp.22358–22365.
- Dubois, B. et al., 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), pp.734–746.
- Egert, S., Rimbach, G. & Huebbe, P., 2012. ApoE genotype: from geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(03), pp.410–424.
- Farrer, L.A. et al., 1997. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Jama*, 278(16), pp.1349–1356.
- Finch, C.E., 2012. Evolution of the human lifespan, past, present, and future: phases in the evolution of human life expectancy in relation to the inflammatory load. *Proceedings of the American philosophical society*, 156(1), pp.9–44.
- Finch, C.E. & Austad, S.N., 2015. Commentary: Is Alzheimer’s disease uniquely human? *Neurobiology of Aging*, 36(2), pp.553–555.
- Finch, C.E. & Sapolsky, R.M., 1999. The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms☆. *Neurobiology of Aging*, 20(4), pp.407–428.

- Fujioka, H. et al., 2013. Apolipoprotein E4 Prevents Growth of Malaria at the Intraerythrocyte Stage: Implications For Differences in Racial Susceptibility to Alzheimer's Disease. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 24(4), pp.70–78.
- Fullerton, S.M. et al., 2000. Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *The American Journal of Human Genetics*, 67(4), pp.881–900.
- Garatachea, N. et al., 2014. ApoE gene and exceptional longevity: insights from three independent cohorts. *Experimental Gerontology*, 53, pp.16–23. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2014.02.004>.
- Genin, E. et al., 2011. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular Psychiatry*, 16(9), pp.903–907.
- Goate, A. et al., 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), pp.704–706.
- Goedert, M., 1993. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*, 16(11), pp.460–465.
- Gurven, M., Kaplan, H. & Gutierrez, M., 2006. How long does it take to become a proficient hunter? Implications for the evolution of extended development and long life span. *Journal of human evolution*, 51(5), pp.454–470.
- Hawkes, K., 2003. Grandmothers and the Evolution of Human Longevity. *American Journal of Human Biology*, 15(3), pp.380–400.
- Herrup, K., 2015. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nature Neuroscience*, 18(6), pp.794–799.
- Holtzman, D.M., Herz, J. & Bu, G., 2012. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(3), a006312.
- Huebbe, P. et al., 2011. APOE ϵ 4 is associated with higher vitamin D levels in targeted replacement mice and humans. *The FASEB Journal*, 25(9), pp.3262–3270.
- Champagne, D., Rochford, J. & Poirier, J., 2002. Apolipoprotein E knockout mice display procedural deficits in the Morris water maze: analysis of learning strategies in three versions of the task. *Neuroscience*, 114(3), pp.641–654.
- Ihle, A., Bunce, D. & Kliegel, M., 2012. APOE ϵ 4 and cognitive function in early life: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 26(3), pp.267–277.
- Itzhaki, R.F. et al., 1997. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's

- disease. *The Lancet*, 349(9047), pp.241–244.
- Jacobs, H.I.L. & Bruner, E., 2013. Alzheimer's disease: the downside of a highly evolved parietal lobe? *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(2), pp.227–240.
- Jarrett, J.T., Berger, E.P. & Lansbury, P.T., 1993. The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 32(18), pp.4693–4697.
- Jasienska, G. et al., 2015. Apolipoprotein E (ApoE) polymorphism is related to differences in potential fertility in women: a case of antagonistic pleiotropy? *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 282(1803), 20142395.
- John, A. & Gerald, A., 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), p.184.
- Judaš, M., Sedmak, G. & Kostović, I., 2013. The significance of the subplate for evolution and developmental plasticity of the human brain. *Frontiers in human neuroscience*, 7, p.423: 1–9.
- Kanekiyo, T., Xu, H. & Bu, G., 2014. ApoE and A β in Alzheimer's disease: Accidental encounters or partners? *Neuron*, 81(4), pp.740–754.
- Kaplan, H. et al., 2000. A theory of human life history evolution: diet, intelligence, and longevity. *Evolutionary Anthropology Issues News and Reviews*, 9(4), pp.156–185.
- Kaplan, H., Lancaster, J. & Robson, A., 2003. Embodied capital and the evolutionary economics of the human life span. *Population and Development Review*, 29, pp.152–182.
- Kesaniemi, Y.A., Ehnholm, C. & Miettinen, T.A., 1987. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *Journal of Clinical Investigation*, 80(2), pp.578–581.
- Kuhlmann, I. et al., 2010. Apolipoprotein E genotype and hepatitis C, HIV and herpes simplex disease risk: a literature review. *Lipids in health and disease*, 9(1), pp.1–15.
- Lane-donovan, C. & Herz, J., 2014. Is Apolipoprotein E Required for Cognitive Function in Humans?: Implications for Alzheimer Drug Development. *JAMA neurology*, 71(10), pp.1213–1215.
- Lawrence, D.W. et al., 2015. The role of apolipoprotein E epsilon (ϵ)-4 allele on outcome following traumatic brain injury: A systematic review. *Brain injury*, 29(9), pp.1018–1031.
- Lehmann, B. Meurer, M., 2010. Vitamin D metabolism. *Dermatologic therapy*, 23(1),

pp.2–12.

- Levy-Lahad, A.E. et al., 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269(5226), pp.973–977.
- Mahley, R.W., 1988. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240(4852), pp.622–630.
- Mak, A.C. et al., 2014. Effects of the absence of apolipoprotein e on lipoproteins, neurocognitive function, and retinal function. *JAMA neurology*, 71(10), pp.1228–1236.
- Martin, S.J., Grimwood, P.D. & Morris, R.G.M., 2000. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual review of neuroscience*, 23(1), pp.649–711.
- Mauch, D.H. et al., 2001. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science*, 294(5545), pp.1354–1357.
- Mayeux, R. et al., 1995. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(3), pp.555–557.
- Mayeux, R. & Stern, Y., 2012. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a006239.
- Mcintosh, A.M. et al., 2012. The apolipoprotein E (APOE) gene appears functionally monomorphic in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *PloS one*, 7(10), e47760.
- Mckhann, G. et al., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), pp.939–944.
- Mckhann, G.M. et al., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), pp.263–269.
- Moghadasian, M.H. et al., 2001. Pathophysiology of apolipoprotein E deficiency in mice: relevance to apo E-related disorders in humans. *The FASEB Journal*, 15(14), pp.2623–2630.
- Nathan, B.P. et al., 1994. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science*, 264(5160), pp.850–852.
- Nichol, K. et al., 2009. Exercise improves cognition and hippocampal plasticity in APOE ε4 mice. *Alzheimer's & Dementia*, 5(4), pp.287–294.
- Padgett, C.R. et al., 2016. Exploring the effect of the apolipoprotein E (APOE) gene on executive function, working memory, and processing speed during the early

- recovery period following traumatic brain injury. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 38(5), pp.551–560.
- Paoli, D. et al., 2012. Are apolipoprotein E alleles correlated with semen quality? *International journal of andrology*, 35(5), pp.714–719.
- Park, S.H. et al., 2013. Hypercholesterolemia accelerates amyloid β -induced cognitive deficits. *International journal of molecular medicine*, 31(3), pp.577–582.
- Pavelka, M.S. & Fedigan, L.M., 1991. Menopause: a comparative life history perspective. *American Journal of Physical Anthropology*, 34(S13), pp.13–38.
- Peter, I. et al., 2011. Associations of APOE gene polymorphisms with bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, 22(4), pp.1199–1209.
- Pfriege, F.W., 2003. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60(6), pp.1158–1171.
- Podewils, L.J. et al., 2005. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *American journal of epidemiology*, 161(7), pp.639–651.
- Poirier, J., 1994. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, 17(12), pp.525–530.
- Presečki, P. et al., 2011. Serum lipid levels in patients with Alzheimer's disease. *Collegium antropologicum*, 35(1), pp.115–120.
- Prince, M. et al., 2013. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), pp.63–75.
- Raichlen, D.A. & Alexander, G.E., 2014. Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan. *Trends in Neurosciences*, 37(5), pp.247–255.
- Ralston, S.H., 2013. Apolipoprotein E isoforms and bone—of mice and men. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(2), pp.234–235.
- Reitz, C. & Mayeux, R., 2014. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), pp.640–651.
- Rougeron, V. et al., 2013. Epistatic Interactions between apolipoprotein E and hemoglobin S Genes in regulation of malaria parasitemia. *PloS one*, 8(10), p.e76924.
- Ryu, S. et al., 2016. Genetic landscape of APOE in human longevity revealed by high-throughput sequencing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 155, pp.7–9.

- Sato, N. & Morishita, R., 2015. The roles of lipid and glucose metabolism in modulation of β -amyloid, tau, and neurodegeneration in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 7.
- Scarmeas, N. et al., 2006. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 59(6), pp.912–921.
- Scarmeas, N. et al., 2011. Physical activity and Alzheimer disease course. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(5), pp.471–481.
- Serrano-pozo, A. et al., 2011. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189.
- Sherrington, R. et al., 1995. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534), pp.754–760.
- Singh, P.P., Singh, M. & Mastana, S.S., 2006. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Annals of Human Biology*, 33(3), pp.279–308.
- Smith, J.C. et al., 2014. Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, pp.61–61.
- Stranahan, A.M., Martin, B. & Maudsley, S., 2012. Anti-inflammatory effects of physical activity in relationship to improved cognitive status in humans and mouse models of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 9(1), pp.86–92.
- Tanzi, R.E. et al., 1987. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*, 235(4791), pp.880–884.
- Tanzi, R.E., 2012. The Genetics of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(10), a006296.
- Tanzi, R.E. & Bertram, L., 2005. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, 120(4), pp.545–555.
- Tateno, A. et al., 2015. A case of Alzheimer's disease following mild traumatic brain injury. *General Hospital Psychiatry*, 37(1), 97–e7.
- Teasdale, G.M. et al., 1997. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *The Lancet*, 350(9084), pp.1069–1071.
- Thambisetty, M. et al., 2010. APOE ϵ 4 genotype and longitudinal changes in cerebral blood flow in normal aging. *Archives of Neurology*, 67(1), pp.93–98.
- Urquijo, A.- & Eider, M. et al., 2015. Interaction between years of education and APOE ϵ 4 status on frontal and temporal metabolism. *Neurology*, 85(16), pp.1392–1399.
- Wang, H. et al., 2012. Education halves the risk of dementia due to apolipoprotein ϵ 4 allele: a collaborative study from the Swedish Brain Power initiative. *Neurobiology*

- of Aging*, 33(5), 1007–e1.
- Weingarten, M.D. et al., 1975. A Protein Factor Essential for Microtubule Assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(5), pp.1858–1862.
- Wolfe, M.S., Xia, W. & Ostaszewski, B.L., 1999. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. *Nature*, 398(6727), pp.513–517.
- Wozniak, M.A. et al., 2002. Apolipoprotein E- ϵ 4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology*, 36(2), pp.456–463.
- Yuen, A.W.C. & Jablonski, N.G., 2010. Vitamin D: in the evolution of human skin colour. *Medical Hypotheses*, 74(1), pp.39–44.
- Zhang, L. et al., 2015. Apolipoprotein E and protection against hepatitis E viral infection in American non-Hispanic blacks. *Hepatology*, 62(5), pp.1346–1352.
- Zlokovic, B. V., 2013. Cerebrovascular effects of apolipoprotein E: implications for Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 70(4), pp.440–444.

Seznam internetových zdrojů

URL1 <http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations> [cit. 2016-03-04]