

## Alzheimerova choroba, cholesterol a apolipoprotein E – nové souvislosti

Cibičková L.<sup>1</sup>, Palička V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>2. interní klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

### SOUHRN

V mnoha recentních studiích se diskutuje o souvislosti Alzheimerovy choroby (AD) s lipidovým metabolismem. Společnými jmenovateli těchto studií jsou cholesterol, apolipoprotein E, beta-amyloid (A $\beta$ ) a statiny. Zatím nejsou podrobně známy všechny vzájemné vztahy, ale poznatků rychle přibývá. Je již nepochybné, že cholesterol hraje významnou roli při vzniku AD. Ukazuje se, že hlavně zvýšená hladina cholesterolu cirkulujícího v krvi stimuluje beta-sekretázu, jejímž působením na amyloidový prekurzorový protein (APP) A $\beta$  vzniká. Cholesterol podporuje depozici A $\beta$  do plaků, jež jsou významné z hlediska rozvoje AD, a zároveň inhibuje alfa-sekretázu, čímž brání tvorbě neuroprotektivních solubilních APP (APPs). Při snížení odstraňování cholesterolu z mozkových buněk (při polymorfismu genu pro cholesterol-24-hydroxylázu) došlo ke zvýšení množství A $\beta$ . Zároveň se ukazuje, že určité množství cholesterolu je důležité k tomu, aby buněčná membrána nebyla poškozována vznikajícím A $\beta$ . Byl popsán vztah mezi AD a apolipoproteinem E (ApoE)  $\epsilon$ 4, který by mohl být vysvětlen jednak souvislostí mezi ApoE a zvýšeným množstvím cholesterolu (v krvi i mozkové tkáni), který sám o sobě vede k tvorbě plaků. Podle jiných studií ApoE  $\epsilon$ 4 podporuje fibrilogenezi A $\beta$ , aniž by měl vliv na množství tvořeného A $\beta$ . V budoucnosti bude důležité se nadále hlouběji věnovat problematice poruch lipidového metabolismu v prevenci a terapii AD.

*Klíčová slova:* Alzheimerova choroba, cholesterol, apolipoprotein E, beta-amyloid.

### SUMMARY

**Cibičková L., Palička V.: Alzheimer's Disease, Cholesterol and Apolipoprotein E: New Relations**

In many recent studies relationship between Alzheimer's disease (AD) and lipid metabolism is studied. Common denominators of these studies are cholesterol, apolipoprotein E, beta-amyloid (A $\beta$ ) and statins. All relationships are not known yet, but the knowledge increases very quickly. It is indisputable, that cholesterol plays an important role at AD. Higher serum levels of cholesterol seem to stimulate beta-secretase, which acts on amyloid precursor protein (APP) and arises A $\beta$ . Cholesterol also facilitates deposition of A $\beta$  into plaques, that are important for development of AD. Cholesterol inhibits alpha-secretase and hence hinders production of neuroprotective soluble APP (APPs). By decreasing removal of cholesterol from brain cells (at polymorphism in the cholesterol-24-hydroxylase gene) the amount of A $\beta$  was increased. Other studies showed, that a certain amount of cholesterol is important for cell membranes to protect them from A $\beta$ . Relationship between AD and apolipoprotein E (ApoE)  $\epsilon$ 4 has also been described. This association could be explained by connection of ApoE and higher amount of cholesterol (in blood and brain), which is related to plaques formation. On the other hand, it has been published, that ApoE  $\epsilon$ 4 supports fibrilogenesis of A $\beta$  regardless on the amount of formed A $\beta$ . It is important to attend to the issue of lipid metabolism disturbance in prevention and therapy of AD in the future.

*Key words:* Alzheimer's disease, cholesterol, apolipoprotein E, beta-amyloid.

## Úvod

Alzheimerova choroba (AD) je progresivní neurodegenerativní onemocnění. Při této nejčastější formě demence dochází k degeneraci a destrukci neuronů, zejména cholinergního systému. Mezi makroskopicky patrné změny patří zúžení mozkových závitů, dilatace mozkových komor, kortikální i subkortikální atrofie některých mozkových struktur – především amygdaly, hippocampu a temporálních laloků. Charakteristickým nálezem jsou extracelulární senilní plaky a intracelulární depozita neurofibrilárních klubek.

V senilních placích se vyskytuje v agregované formě beta-amyloid (A $\beta$ ). A $\beta$  vzniká štěpením amyloidového prekurzorového proteinu (APP) enzymem beta-sekretázou (EC 3.4.23.46). Působením jiného enzymu – alfa-sekretázy – vznikají z APP solubilní nonamyloidové fragmenty (APPs), které mají na rozdíl od A $\beta$  neuroprotektivní vliv. A $\beta$  je produkován ve dvou izoformách – většinu

představuje A $\beta$ 40 a méně než 10 % izoform je o dvě aminokyseliny delší – A $\beta$ 42, přičemž právě A $\beta$ 42 se agreguje rychleji a je asociována s familiární AD. Agregovaná forma A $\beta$  je neurotoxická především proto, že vytváří kalciové kanály, jimiž dochází k neřízenému vstupu vápníku do buňky. Toto nadbytečné množství vápníku není buňka schopna pufovat a hyne.

Na regulaci štěpení APP se pravděpodobně podílejí cholinergní mechanismy. Snížená aktivace cholinergních receptorů přítomná u AD podporuje narušené zpracování APP vedoucí ke vzniku senilních plaků. Na základě této „cholinergní hypotézy“ se při terapii AD používají inhibitory acetylcholinesterázy. Inhibicí acetylcholinesterázy (EC 3.1.1.7) dochází ke zvýšení množství acetylcholinu na synapsích, a tím ke zlepšení kognitivních funkcí u pacientů s AD (20).

V posledních letech se objevilo mnoho studií, které ukazují nové možnosti prevence AD ovlivněním lipidového metabolismu.

## Cholesterol a AD

Centrální nervový systém tvoří pouze 2 % celkové tělesné hmoty, ale obsahuje přibližně čtvrtinu neesterifikovaného cholesterolu z jeho celkového množství v organismu. Téměř všechen cholesterol v mozku vzniká syntézou *in situ* a je velmi málo vychytáván z periferních orgánů.

Podle epidemiologických studií je hypercholesterolemie významným rizikovým faktorem pro vznik AD, i když není zatím zcela jasné, jakým způsobem zvýšená hladina cholesterolu k rozvoji AD přispívá. Podle studií Notkoly et al. se při rozvoji AD hladina cholesterolu v séru začíná normalizovat a při vzniku kognitivní poruchy může dosáhnout až subnormálních hodnot (28). Jinak je tomu s množstvím cholesterolu v mozkové tkáni. Při AD dochází jen k velmi malým změnám v metabolismu membránového cholesterolu a celkové množství cholesterolu v mozku zůstává nezměněno (13).

### 1. Vliv cholesterolu na A $\beta$ u AD

Cholesterol moduluje syntézu A $\beta$  a také kontroluje interakci mezi A $\beta$  a membránou nervových buněk. Tato interakce je rozhodující pro iniciaci neurotoxické kaskády (13). Zvýšená hladina cirkulujícího cholesterolu koreluje s hladinami A $\beta$  v mozku (24) i krvi u pacientů s AD (3). Rovněž při podávání stravy bohaté na cholesterol myším a králíkům došlo k akceleraci depozice A $\beta$  (5, 33). Naopak, po odstranění cholesterolu ze stravy množství A $\beta$  v mozku pokleslo (33). Z uvedeného vyplývá, že tvorba A $\beta$  z APP může být podpořena zvýšenými hladinami cholesterolu a snížena nízkými hladinami. Jedním z mechanismů, který by tento jev mohl vysvětlovat, je schopnost enzymu acyl-koenzym A-cholesterol-acyltransferázy modulovat tvorbu A $\beta$  tím, že udržuje určitý poměr mezi cholesterolem a jeho estery (30).

Zvýšená akumulace A $\beta$  při vyšších hladinách cholesterolu je zprostředkována stimulací beta-sekretázy, jejímž působením na APP vzniká A $\beta$ . Po přidání cholesterolu do kultury lidských embryonálních buněk (HEK) došlo k významnému poklesu APPs (vznikajících působením alfa-sekretáz), naopak při snížení hladiny cholesterolu poklesla aktivita beta-sekretázy (7). Aktivita sekretázy je pravděpodobně ovlivněna buď nepřímo cholesterolem navozenou změnou fluidity membrány, anebo přímo specifickými molekulárními interakcemi. Cholesterol je také nutný k přeměně rozpustného A $\beta$  na fibrilární nerozpustnou formu (26).

Cholesterol v mozku má i svou ochrannou funkci. Endogenní cholesterol brání poškození membrán nervových buněk A $\beta$  (11, 18). Ochranný účinek cholesterolu byl nižší, pokud se cholesterol do membrán inkorporoval *in vitro* (23). Měli-li pacienti s AD či potkani snížené množství cholesterolu v membránách hipokampálních buněk, bylo v jejich mozku zjištěno mnohem vyšší množství APP a beta-sekretázy než u kontrol (1).

Zdá se, že cholesterol představuje „dvousečný meč“ ve svém ovlivňování neurodegenerativních procesů při AD (22). Na jedné straně podporuje syntézu A $\beta$ , na druhé straně snižuje toxický vliv A $\beta$  na buněčnou mem-

bránu. Tento protiklad by mohl být vysvětlen asymetrickou distribucí cholesterolu v kompartmentech buněčné membrány.

### 2. Vliv cholesterol-24-hydroxylázy na AD

Sterolový metabolismus v mozku je regulován enzymem 24-hydroxylázou (10). Hydroxylací zprostředkovává tento enzym odstraňování cholesterolu z mozku. Polymorfismus genu pro tento enzym je asociován se zvýšeným množstvím A $\beta$  v mozkové tkáni i likvoru a také s vyšším rizikem sporadické formy AD. Tento fenomén byl umocněn současnou přítomností alely ApoE  $\epsilon$ 4 (29). Nicméně ani tato otázka není dosud vyřešena, protože se objevují i studie, které tyto závěry nepodporují.

### 3. Vliv cholesterolu na cévy u AD

Vysoké hladiny cholesterolu zhoršují aterosklerózu mozkových tepen, čímž vedou k cerebrovaskulární alteraci, která zvyšuje pravděpodobnost vzniku AD (34). Na mikroskopické úrovni dochází k poškození endoteliálních a hladkých svalových buněk cév a k poruše bazální membrány u pacientů s AD, které mohou mít souvislost se zvýšenou depozicí A $\beta$  v mozku (31).

## Apolipoprotein E a AD

Apolipoproteiny slouží jako informační molekuly, které zajišťují vazbu lipoproteinu na specifická vazebná místa. Prostřednictvím apolipoproteinu E (ApoE) se lipoproteiny vážou na specifické receptory v játrech. ApoE mRNA (informační ribonukleová kyselina) byla v největším množství nalezena v játrech, ale vyskytuje se také v mozkové tkáni, kde je syntetizována hlavně astrocyty a mikroglie. ApoE v mozku má vliv na neuronální reparaci, růst dendritů, synaptickou plasticitu a je popsán i jeho protizánětlivý vliv.

Byly identifikovány tři alely genu pro ApoE na 19. chromosomu-epsilon2 ( $\epsilon$ 2), epsilon3 ( $\epsilon$ 3), epsilon4 ( $\epsilon$ 4) – kódující tři izofomy lipoproteinu: ApoE2, ApoE3 a ApoE4. Zdědění  $\epsilon$ 4 alely významně zvyšuje riziko vzniku AD v mladším věku (8). Lidé s dvěma kopiemi ApoE  $\epsilon$ 4 alely mají 8krát vyšší riziko AD a nižší věk začátku příznaků ve srovnání s těmi, kteří tuto alelu nemají (32). Při porovnávání pacientů s mírným kognitivním postižením (MCI) se ukázalo, že u pacientů s genotypem  $\epsilon$ 4/4 docházelo k většímu poškození paměti, snížení schopnosti zvládat běžné denní činnosti a také k výraznější atrofii hippocampu (14). Po šestiletém sledování pacientů s izoformou ApoE4 a nejméně dvěma příbuznými prvního stupně s AD bylo prokázáno vyšší riziko rozvoje AD ve srovnání s lidmi bez těchto predisponujících faktorů (21). U lidí s pozitivní rodinnou anamnézou AD, avšak bez ApoE4, nebylo riziko AD zvýšeno, což ukazuje na vztah rodinné anamnézy a AD pouze při přítomnosti ApoE4 (21). V hippocampu pacientů s AD a  $\epsilon$ 4/4 genotypem bylo nalezeno zvýšené množství ApoE mRNA, přičemž riziko vzniku AD korelovalo s transkripční aktivitou genu pro ApoE v mozku (2).

Zdědění alely  $\epsilon$ 2 má naopak protektivní vliv na rozvoj AD (16). Podle rozsáhlé metaanalýzy zahrnující 6000

pacientů a 8000 zdravých kontrol bylo potvrzeno, že homozygoti  $\epsilon 4/4$  mají vyšší relativní riziko vzniku AD ve srovnání s homozygoty  $\epsilon 3/3$ . Kombinace alel  $\epsilon 3$  a  $\epsilon 2$  se ukázala být protektivní (15). ApoE jako důležitý prvek metabolismu nervových buněk je rovněž zapojen do jejich reparace a remodelace po poškození, přičemž izoforma ApoE4 je méně efektivní při reparaci neuronů ve srovnání s ApoE3. U pacientů s  $\epsilon 4$  alelou byla zaznamenána signifikantně vyšší frekvence agrese a agitace v rámci AD (9).

Přítomnost ApoE4 není nutnou podmínkou vzniku AD. Ne všichni pacienti s AD jsou nosiči alely  $\epsilon 4$  a také ne všichni pacienti s ApoE4 trpí kognitivními poruchami.

ApoE ovlivňuje patogenezi AD několika mechanismy. Byl popsán vliv ApoE na cholesterol, aktivitu acetylcholinesterázy, beta-sekretázy a také se zkoumá souvislost s oxidativním stresem a AD.

### 1. Apolipoprotein E a cholesterol

ApoE je důležitým přenašečem cholesterolu v mozku a cholesterol reguluje produkci a ukládání amyloidu (viz výše). Přítomnost izoformy ApoE4 je rizikovým faktorem jak pro vznik hyperlipidémie, tak AD. ApoE je asociován se zvýšenou hladinou cirkulujícího cholesterolu (19) a také s vyšším obsahem cholesterolu v mozku pacientů s AD (34). U ApoE knockoutovaných myší nedošlo ke snížení hladin cholesterolu v mozku po podání lovastatinu, který inhibuje syntézu cholesterolu (12). Z uvedeného vyplývá, že ApoE hraje důležitou roli v metabolismu cholesterolu v mozku.

### 2. ApoE a cholinacetyltransferáza

Podle jedné studie aktivita cholinacetyltransferázy v hippocampu negativně koreluje s počtem ApoE  $\epsilon 4$  alel (6), což ukazuje na propojení mezi lipidovým metabolismem a cholinergním systémem. Chybí však další studie, které by tento vztah dále objasnily.

### 3. ApoE a $\beta$ amyloid

V amyloidových placích byla imunoreaktivní metodou zjištěna přítomnost ApoE (4), který je esenciální pro fibrilogenezi a depozici  $A\beta$  a zvyšuje toxicitu amyloidových plaků. Tvorba plaků je vyšší u myší s izoformou ApoE4 než s ApoE3 (25).

### 4. ApoE a oxidativní stres

Přibývá studií, které dokládají podíl zánětlivého procesu a oxidativního stresu na patogenezi AD. Tento předpoklad podpořili např. Yao et al. svou studií s protizánětlivým indometacinem a antioxidantním vitamínem E, při jejichž podávání myším došlo k signifikantnímu poklesu  $A\beta$  v neokortexu i hippocampu (35). Prozánětlivé cytokiny vyvolávají svým působením na mikroglie a astrocyty zvýšení produkce ApoE, který následně podporuje depozici  $A\beta$  (5). Při pokusech na gliálních buňkách došlo po přidání ApoE4 k potlačení produkce NO-syntetázy a cyklooxygenázy-2, což podporuje hypotézu protizánětlivého působení ApoE4. Na druhou stranu však v nepřítomnosti  $A\beta$  došlo po přidání exogenního ApoE k produkci prozánětlivých cytokinů, přičemž ApoE4 podporovalo jejich tvorbu výrazně více než

ApoE3 (17). Autoři Bales et al. uzavírají, že zánět nervové tkáně je sám o sobě základem etiologie AD a nejen jejím doprovodným jevem (5).

## 5. ApoE a rtuť

ApoE4, který má ve svém řetězci aminokyselin na 112 a 158 pozici arginin, není schopen vázat dvojjazyčné kovy na rozdíl od ApoE2 (dva cysteiny) a ApoE3 (jeden cystein a jeden arginin), které díky obsahu argininu tyto kovy váží. ApoE4 má proto sníženou schopnost vázat rtuť, což by mohlo vysvětlovat vyšší riziko vzniku AD u pacientů se zvýšenou hladinou rtuti (27).

## Závěr

V mnoha recentních studiích byla potvrzena souvislost AD s poruchami lipidového metabolismu. Byl již podrobně popsán vztah AD jak se zvýšenou hladinou cholesterolu, tak s přítomností izoformy ApoE4. Mezi nadějně léky ovlivňující lipidový metabolismus patří statiny (inhibitory HMG-CoA reductázy), které blokují sekreci ApoE a také inhibují syntézu cholesterolu. Otázkou je, zda je výhodnější použít statiny neprocházející hematoencefalickou bariérou – HEB (ke snížení cirkulujícího cholesterolu a zároveň aby nebyla blokována fyziologická syntéza cholesterolu v mozkové tkáni) anebo ty, které HEB procházejí (mohly by snížit membránový cholesterol, jehož snížené množství je spojováno se zvýšenou náchylností k  $A\beta$ ). Bude také významné posoudit i mimolipidové účinky statinů (např. protizánětlivé působení) u pacientů s AD. Tyto léky by mohly být v budoucnu využívány k prevenci i terapii AD. Jejich úloha v tomto směru je nyní ověřována v četných studiích.

## Literatura

1. **Abad-Rodriguez, J., Ledesma, M. D., Craessaerts, K., Perga, S., Medina, M., Delacourte, A. et al.** Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. *J. Cell Biol.*, 2004, 167, 5, p. 953–960.
2. **Artiga, M. J., Bullido, M. J., Frank, A., Sastre, I., Recuero, M., Garcia, M. A. et al.** Risk for Alzheimer's disease correlates with transcriptional activity of the APOE gene. *Hum. Mol. Genet.*, 1998, 7, 12, p. 1887–1892.
3. **Arvanitakis, Z., Lucas, J. A., Graff-Radford, N. R.** Correlation between serum cholesterol parameters and plasma amyloid beta protein. *Neurobiol. Aging.*, 2000, 21, p. 6.
4. **Bales, K. R., Verina, T., Cummins, D. J., Du, Y., Dodel, R. C., Saura, J. et al.** Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition in the APP (V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, p. 15233–15238.
5. **Bales, K. R., Du, Y., Holzman, D., Cordell, B., Paul, S. M.** Neuroinflammation and Alzheimer's disease: critical roles for cytokine/ $A\beta$ -induced glial activation, NF- $\kappa$ B, and apolipoprotein E. *Neurobiol. Aging.*, 2000, 21, 3, p. 427–432.
6. **Beffert, U., Poirier, J.** Apolipoprotein E, plaques, tangles and cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1996, 777, p. 166–174.

7. **Bergmann, C. H.** Diversification of gamma-secretase activity versus beta-secretase inhibition by cholesterol depletion. *Neurobiol. Aging.*, 2000, 21, p. 278.
8. **Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W. et al.** Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993, 261, p. 921–923.
9. **Craig, D., Hart, D. J., McCool, K., McIlroy, S. P., Passmore, A. P.** Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele influences aggressive behaviour in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 2004, 75, p. 1327–1330.
10. **Crisby, M., Carlson, L. A., Winblad, B.** Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2002, 16, 3, p. 131–136.
11. **Eckert, G. P., Cairns, N. J., Maras, A., Gattaz, W. F., Mueller, W. E.** Cholesterol modulates the membrane-disordering effects of beta-amyloid peptides in the hippocampus: specific changes in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2000, 11, p. 181–186.
12. **Eckert, G. P., Kirsch, C., Mueller, W. E.** Differential effects of lovastatin treatment on brain cholesterol levels in normal and apoE-deficient mice. *NeuroReport*, 2001, 12, p. 883–887.
13. **Eckert, G. P., Kirsch, C., Leutz, S., Wood, W. G., Mueller, W. E.** Cholesterol modulates amyloid beta-peptide's membrane interactions. *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36, Suppl 2, p. 136–143.
14. **Farlow, M. R., He, Y., Tekin, S., Yu, J., Lane, R., Charles, H. C.** Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*, 2004, 63, 10, p. 1898–1901.
15. **Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R. et al.** Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997, 278, p. 1349–1356.
16. **Folin, M., Baiguera, S., Conconi, M. T., Di Liddo, R., De Carlo, E. et al.** Apolipoprotein E as vascular risk factor in neurodegenerative dementia. *Int. J. Mol. Med.*, 2004, 14, 4, p. 609–613.
17. **Guo, L., LaDu, M. J., Van Eldik, L. J.** A dual role for apolipoprotein E in neuroinflammation: anti- and pro-inflammatory activity. *J. Mol. Neurosci.*, 2004, 23, 3, p. 205–212.
18. **Hartmann, H., Eckert, A., Muller, W. E.** beta-amyloid amplifies PLC activity and  $Ca^{++}$  signalling in fully differential brain cell of adult mice. *Anuloid. Int. J. Exp. Clin. Incest.*, 1996, 3, p. 234–241.
19. **Hofman, A., Ott, A., Breteler, M. M., Bots, M. L., Slioter, A. J., van Harskamp, F. et al.** Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*, 1997, 349, p. 151–154.
20. **Höschl, C., Holmerová, I., Honzáková, L., Jiráček, R., Kuempel, Q., Obenberger, J. et al.** *Alzheimerova choroba*. Praha : Galén 1999, p. 13–23.
21. **Huang, W., Qiu, C., von Strauss, E., Winblad, B., Fratiglioni, L.** APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 12, p. 1930–1934.
22. **Joseph, J. A., Villalobos-Molinas, R., Denisova, N. A., Erat, S., Strain, J.** Cholesterol: a two-edged sword in brain aging. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997, 22, p. 455–462.
23. **Kirsch, C., Eckert, G. P., Mueller, W. E.** Cholesterol attenuates the membrane perturbing properties of beta-amyloid peptides. *Amyloid*, 2002, 9, 3, p. 149–159.
24. **Kuo, Y. M., Emmerling, M. R., Bisgaier, C. L., Essenburg, A. D., Lampert, H. C., Drumm, D. et al.** Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain A-beta 1–42 levels. *BBRC*, 1998, 252, p. 711–715.
25. **Mackey, B.** Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 6, p. 2892–2897.
26. **Mizuno, T., Nakata, M., Naiki, H., Michikawa, M., Wang, R., Haass, C. et al.** Cholesterol-dependent generation of a seeding amyloid beta-protein in cell culture. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, p. 15110–15114.
27. **Mutter, J., Neumann, J., Sadaghiani, X., Schneider, R., Walach, H.** Alzheimer Disease: Mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2004, 25, 5, p. 331–339.
28. **Notkola, I. L., Sulkava, R., Pekkanen, J., Erkinjuntti, T., Ehnholm, C., Kivinen, P. et al.** Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiol.*, 1998, 17, p. 14–20.
29. **Papassotiropoulos, A., Streffer, J. R., Tzolaki, M., Schmid, S., Thal, D., Nicosia, F. et al.** Increased brain beta-amyloid load, phosphorylated tau, and risk of Alzheimer disease associated with an intronic CYP46 polymorphism. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 1, p. 29–35.
30. **Puglielli, L., Konopka, G., Pack-Chung, E., Ingano, L. A., Berezovska, O., Hyman, B. T. et al.** Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat. Cell. Biol.*, 2001, 3, 10, p. 905–912.
31. **Robitaille, Y. I.** Desintegration of the blood brain barrier and peliosis in Alzheimer's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1987, 46, p. 397.
32. **Roses, A. D.** Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Med.*, 1996, 47, p. 387–400.
33. **Sparks, D. L.** Intraneuronal  $\beta$ -amyloid immunoreactivity in the CNS. *Neurobiol. Aging*, 1996, 17, p. 291–299.
34. **Sparks, D. L., Conner, D. J., Browne, P. J., Polez, J. E., Sabbagh, M. N.** HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the treatment of Alzheimer's disease and why it would be ill-advised to use one that crosses the blood-brain barrier. *J. Nutr. Health. Aging*, 2002, 6, 5, p. 324–331.
35. **Yao, Y., Chinnici, C., Tang, H., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M., Pratico, D.** Brain inflammation and oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer-like brain amyloidosis. *J. Neuroinflammation*, 2004, 22, 1, 1, p. 21.

Další literatura je k dispozici u autora.

Do redakce došlo 13. 1. 2005.

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Lubica Cibičková  
2. interní klinika, oddělení E  
Fakultní nemocnice  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: cibickova@lfhk.cuni.cz