بررسی ارتباط واریاسیون ژن TNF-α و اثر متقابل آن با ژن APOE در بیماری آلزایمر تک‌گیر در جمعیت سالمندان ایرانی

(مقاله پژوهشی برگرفته از پایان نامه دانشجویی)

نیلوفر صفوی نائینی[۱]، کورش کمالی[۲]، شیده مومنی[۳]، مسعود کریملو[۴]، مینا اوحدی[۵]، مهدی منوچهری[۶]، حمیدرضا خرم‌خورشید[۷*]

چکیده:

مقدمه: مطالعات متعدد، مشخص کرده است که علاوه‌بر رسوب دو پروتئین پپتید بتا آمیلوئید و neurofibrillary tangles که مکانیسم‌های اصلی در پاتوژنز بیماری آلزایمر هستند، مکانیسم‌های التهابی نیز در پاتوژنز این بیماری، نقش اساسی دارند. واسطه‌های التهابی متنوعی همچون فعال کننده‌ها و مهار کننده‌های کمپلمان، کموکاین‌ها و سیتوکین‌ها که میکروگلیاها و آستروسیت‌ها رها می‌کنند، سبب نقص در عملکرد و مرگ تدریجی نورون‌ها می‌گردند. یکی از مهم‌ترین این سیتوکین‌ها، فاکتور تومور نکروز آلفا TNF-α است. این مطالعه، به منظور بررسی رابطهٔ بین واریانت‌های ژن‌های TNF-α و APOE با بیماری آلزایمر تک‌گیر در جمعیت سالمندان ایرانی، طراحی و اجرا شد.

روش بررسی: در این مطالعهٔ موردی شاهدی، پلی‌مورفیسم ژن TNF-α در ۱۶۳ فرد سالم و ۱۶۷ فرد مبتلا به آلزایمر نوع تک‌گیر، بررسی شد. بیماران، از انجمن آلزایمر ایران و برخی خانه‌های سالمندان و افراد شاهد نیز، از میان ساکنین خانه‌های سالمندان و از راه معاینهٔ روانپزشک، انتخاب شده بودند. DNA ژنومی، با روش Salting Out از لنفوسیت‌های خون محیطی، استخراج و ژنوتایپینگ نمونه‌ها برای پلی‌مورفیسم C>T در پروموتر ژن TNF-α، با استفاده از روش PCR/RFLP و الکتروفورز پلی آکریل آمید، انجام شد. نتایج به‌دست آمده، با استفاده از تست‌های مجذور کای و رگرسیون لجیستیک و با کمک نرم‌افزار SPSS۱۱/۵، تجزیه و تحلیل آماری شدند.

یافته‌ها: نتایج به‌دست آمده، نشان دهندهٔ فراوانی معنی‌دار ژنوتیپ TNF-α-850C/T در گروه بیمار درمقایسه‌با گروه کنترل بوده است (P=۰/۰۳۸)؛ گرچه تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ هوموزیگوت TNF-α-850T/T و نیز در فراوانی آللی TNF-α-850T مشاهده نشد (P>۰/۰۵). در تأثیر متقابل دو پلی‌مورفیسم ژن‌های TNF-α و APOE نیز نتیجهٔ معنی‌داری به‌دست نیامد (P>۰/۰۵).

بحث: این مطالعه، پلی‌مورفیسم هتروزیگوت TNF-α-850 C/T را به‌عنوان ریسک فاکتور برای بیماری آلزایمر تک‌گیر در سالمندان ایرانی نشان می‌دهد. برای نشان دادن اثر پلی‌مورفیسم هوموزیگوت TNF-α-850T/T و آلل تی، مطالعات آینده، با حجم نمونهٔ بیشتر پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژه‌ها: بیماری آلزایمر، پلی‌مورفیسم، ژن TNF-α

تاریخ دریافت: ۹۰/۵/۲ تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۲۲

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۲- اپیدمیولوژیست، پژوهشکدهٔ بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشگاه فن‌آوری‌های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی ابن‌سینا، تهران، ایران.
۳- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۴- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۵- دانشیار، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۶- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۷- دانشیار، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
* آدرس نویسندهٔ مسئول:
* تلفن: ۰۲۱-۲۲۱۸۰۱۳۸
* رایانامه: hrkk1@uswr.ac.ir

مقدمه

دمانس یا زوال عقل، نوعی سندرم بالینی است که با اختلال در حافظه و شناخت بیمار، باعث اختلال در فعالیت‌های روزانهٔ فردی و اجتماعی او می‌شود. شیوع آن، با افزایش سن مرتبط است؛ به این صورت که با ۱۰-۵٪ افزایش، در افراد بالای ۶۵ سال و ۲۰٪ افزایش، در افراد بالای ۸۰ سال ظاهر می‌شود (۱). بیماری آلزایمر شایع‌ترین و مهم‌ترین عامل دمانس است. از مشخصه‌های مهم نوروپاتولوژیکی آلزایمر، رسوب پلاک‌های آمیلوئید در پارانشیم مغز و رگ‌های خونی Meningeal، نیز وجود Neurofibrillary Tangles در هیپوکامپ و سربرال کورتکس مغز است. جهش‌های متنوع در ژن‌های APP، PS۱ و PS۲، منجر به توارث زودرس آلزایمر می‌شود (۲). وجود آلل ε۴ در ژن ApoE، مهم‌ترین عامل ایجاد آلزایمر نوع تک‌گیر است (۳). درگیری مسیر التهابی در پاتوژنز آلزایمر، در چندین مطالعه مشخص شده است. در این میان، فاکتور نکروز تومور آلفا

(TNF-α)، نوعی سایتوکاین پیش‌التهابی است که در میانجی‌گری پاسخ سلولی به آسیب در سیستم عصبی مرکزی، نقش مهمی دارد. مقایسهٔ مایع مغزی‌نخاعی افراد مبتلا به آلزایمر با گروه کنترل افزایش سطح این سایتوکاین نشان داد که افزایش سطح بیان آن در مایع مغزی‌نخاعی، با تخریب نورون‌های سربرال و آپوپتوز مرتبط است (۴). همچنین افزایش سطح این سایتوکاین در افراد دچار نقص شناختی متوسط، عامل ابتلای آنان به آلزایمر است. مطالعات اپیدمیولوژیکی موردی شاهدی نیز مشخص کرد که استفاده از داروهای ضدالتهابی، سبب کاهش احتمال ابتلا و نیز کندشدن سیر بیماری می‌شود. اگرچه همراهی ژنتیکی بین پلی‌مورفیسم TNF-α-308G/A و بیماری آلزایمر قبلاً در جمعیت ایران بررسی شده است، ارتباطی میان این دو یافت نشد. دلیل این، به‌طور عمده، هتروژن‌بودن و کمبود جمعیت تحت مطالعه (بیماران آلزایمر) است. در پژوهش حاضر، پلی‌مورفیسم ناحیهٔ پروموتری TNF-α-850C/T، بررسی شده است. هدف از این بررسی، تعیین فراوانی پلی‌مورفیسم یادشده در سالمندان ایرانی است، برای آنکه بتوان عوامل ژنتیکی تأثیرگذار بر ایجاد بیماری آلزایمر در ایران را مشخص و نیز اطلاعات همه‌گیر شناختی را برای مطالعات آینده فراهم کرد.

روش بررسی

در پژوهش حاضر که براساس مطالعهٔ Case-Control انجام گرفته، برای بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم TNF-α -850C/T با آلزایمر تک‌گیر در سالمندان ایرانی، ۱۶۷ فرد مبتلا به آلزایمر تک‌گیر، با میانگین سنی (SD=۷/۸۷) ۷۸/۳۹ و ۱۶۳ فرد کنترل سالم، با میانگین سنی (SD=۶/۹۷) ۷۷/۰۷ بررسی شدند. بیماران از افراد بستری یا ساکن در مراکز نگهداری سالمندان مهرورزان، فرزانگان، شایستگان، کهریزک، هاشمی‌نژاد کهریزک و انجمن آلزایمر انتخاب شدند. پزشک بیماری این افراد را با معیار TRVI-DSM تأیید کرده بود. افراد گروه شاهد نیز، به‌شرط نداشتن بیماری روانی، از ساکنین همان مراکز انتخاب شدند. این افراد از نظر قومیت، در گروه‌های فارس و کرد و ترک و لر و شمالی، از لحاظ تحصیلات، در گروه‌های بی‌سواد و سواد ابتدایی و سیکل و دیپلم و سواد دانشگاهی و از نظر شغل نیز در گروه‌های خانه‌دار و آزاد و کارگر و کشاورز و کارمند قرار گرفتند. پس از آنکه بیمار یا قَیم او فرم رضایت‌نامه را امضا کرد، نمونه‌های خون محیطی مخلوط با سدیم EDTA از افراد تهیه و سپس DNA ژنومی افراد بیمار، کنترل و با متد نمک اشباع (Salting-Out) استخراج شد (۵). پس از این مراحل، واکنش PCR بر روی پروموتر ۸۵۰ – ژن TNF-α انجام شد. برای این کار، از پرایمرهای TNF-α-R و TNF-α-F و شرایط PCR، مطابق جدول ۱ استفاده شد. قطعهٔ تکثیرشده توسط PCR، به کمک تکنیک الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد، مشاهده شد. پس از تأیید کیفیت باندها و صحت PCR، محصولات PCR در هر دو گروه کنترل و بیمار، با تکنیک RFLP هضم آنزیمی شد. آنزیم هضم کننده برای پلی‌مورفیسم(TNF-α-850 C/T، HindII) HincII است. در این پژوهش، اختلاف آماری فراوانی آللی و فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم ۸۵۰C/T–، بین دو گروه بیمار و کنترل، با کمک برنامهٔ SPSS۱۱/۵ و chi-square test بررسی و آنالیز شد. سطح معنی‌داری آزمون در این مطالعه، ۰/۰۵> تعیین و میزان Odd Ratio با ۹۵٪ فاصلهٔ اطمینان، محاسبه شد.

یافته‌ها

توزیع ژنوتایپ و فراوانی آلل پلی‌مورفیسم TNF-α-850C/T در افراد بیمار و کنترل سالم، در جدول ۲ و ۳ مشخص شده است. با آنالیز آماری این پلی مورفیسم‌ها، ارتباط معناداری برای ژنوتیپ TNF-α-850CT با بیماری آلزایمر به‌دست آمد (P=۰/۰۳). برای ژنوتایپ TNF-α-850T/T، ارتباط معنی‌داری از لحاظ آماری مشاهده نشد. در مطالعهٔ برهم‌کنش دو پلی‌مورفیسم ۸۵۰– و ۳۰۸– نیز که نتایج آن در جدول ۴ مشخص شده، ارتباط معنی‌داری حاصل نشد (P=NS).

جدول ۱– شرایط واکنش PCR و RFLP برای تعیین ژنوتایپ

Gene	Primer Pairs	Annealing T: °C	$MgCl_2$ mM	Polymorphism and assay
TNF - α	F: 5′ - tcgagtatcggggacccccgtt-3′ R: 5′- ccagtgtgtggccatatcttctt-3′	60	1.5mM	-850 C/T:RFLP (HincII:23/105 , 128)

در پرانتز: آنزیم برش‌دهنده و قطعات حاصل از برش آنزیمی مشخص شده است.

جدول ۲- توزیع پلی‌مورفیسم‌ها در نمونه‌های کنترل و افراد بیمار

Polymorphism site	AD	Control	p-value	OR
	(n=۱۶۷)	(n=۱۶۳)		(IC ۹۵٪)
				TNF-α-850C/T
CC	۱۰۱	۱۱۵	Reference group	Reference group
CT	۵۱	۳۴	۰/۰۳۸	۱/۷(۱/۰۲-۲/۸۳)
TT	۱۵	۱۴	۰/۶۱۵	۱/۲(۰/۵۶-۲/۶)

جدول ۳- فراوانی آلل‌های پلی‌مورفیسم ـ ۸۵۰ ژن TNF-α در دو گروه کنترل و بیمار

Allele	Case	Control	Pvalue
C	۲۵۳	۲۶۴	۰/۱۰۲
T	۸۱	۶۲	

جدول ۴- آنالیز برهم‌کنش ژنوتایپ‌های TNF-α-850C/T و TNF-α-308G/A در دو گروه کنترل و بیمار

Genotype	P-Value
TNF-α-308 Hetero & TNF-α-850 Hetero (GA & CT)	۰/۹۸۴
TNF-α-308 Hetero & TNF-α-850 Homo (GA & TT)	۱/۰۰۰

بحث

اتیولوژی و پاتوژنز بیماری آلزایمر نوع تک‌گیر، به‌دلیل وراثت مولتی فاکتوریال و هتروژن بودن بیماری، تا حدودی ناشناخته است؛ اما نقش جهش در ژن APP و آنزیم‌های پردازش‌کنندهٔ آن در ایجاد آلزایمر نوع زودرس مشخص شده است (۶). تا مدت‌ها، به‌دلیل آنکه سد خونی مغزی، سیستم عصبی مرکزی را احاطه کرده است، برهم‌کنش فعال بین CNS و سیستم ایمنی، غیرممکن به‌نظر می‌رسید و سیستم عصبی مرکزی، به‌عنوان ارگانی جدا از سیستم ایمنی مطرح بود. مطالعات مشخص کرده است که فاکتورهایی چون عفونت‌ها، آسیب و ضربه به مغز، عوامل نوروتوکسیک، هیپوکسی و فاکتورهای ژنتیکی، فعال کنندهٔ سیستم ایمنی ذاتی هستند. بر اثر این عامل‌ها، میکروگلیاها که ماکروفاژهای ساکن سیستم عصبی مرکزی هستند، با پاسخ التهابی عصبی حاد، از حالت Resting با مورفولوژی Ramified به حالت فعال با مورفولوژی amoeboid تغییر شکل می‌دهند و ضمن افزایش بیان رسپتورهای سطح سلولی و فاگوسیتوز عامل نوروتوکسیک، با ترشح سایتوکاین‌هایی همچون اینترلوکین β۱، اینترلوکین- ۶ و فاکتور نکروز توموری و ترشح کموکاین‌ها و پیرو آن، التهاب عصبی، سبب نورودژنراسیون سلول‌های عصبی می‌شوند (۸-۷). در سال ۱۹۸۷، محققان در مطالعات خود، به وجود میکروگلیاها در مجاورت پپتید نوروتوکسیک بتا آمیلوئید پی بردند (۹) و از آن زمان به‌بعد، در تحقیقات بی‌شمار دیگر هم، ارتباط التهاب عصبی با بیماری آلزایمر اثبات شد. امروزه، فرضیاتی مبنی‌بر دخالت ژن‌های مسیر التهابی در پاتوژنز چندین بیماری نورودژنراتیو مانند بیماری آلزایمر مطرح است (۱۰). فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α)، ازجمله سایتوکاین‌هایی است که ارتباطش با بیماری آلزایمر تک‌گیر، در مطالعات متعدد اثبات شده است. پروتئین این ژن، پلی پپتید ترانس ممبران KDa۲۶ است که آنزیم‌های پروتئولیتیک آن را به زیرواحد KDa۱۷ تبدیل می‌کنند. سنتز و ترشح این سیتوکین را آنزیم TNF-α converting enzyme (TACE) (پروتئیناز برش دهندهٔ TNF-α سطح غشایی) کنترل می‌کند. این سیتوکین به‌صورت هوموتریمر با برش آنزیمی رها می‌شود و عملکردهای بیولوژیک خود را، از راه دور سپتور سطح سلولی‌اش TNF-R۱(P۵۵) و TNF-R۲(P۷۵) اعمال می‌کند (۱۱).

مشخص شده است که در مبتلایان به بیماری آلزایمر، افزایش سطح TNF-α، تولید پپتید بتا آمیلوئید را افزایش می‌دهد و

موجب مهار شدن ترشح پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید محلول (sAPPs) می‌شود (۱۲). همچنین TNF، فعال کنندهٔ فاکتور هسته‌ای NF-κB و درنتیجه محرک تولید بیشتر TNF است. نیز افزایش بیان سیکلو اکسیژناز ۲ (COX۲) و در پی آن، افزایش سطح رادیکال‌های آزاد، آسیب و تخریب نورون‌های مغز را موجب می‌شود (۱۳). مطالعات در برخی جمعیت‌ها، نقش پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های عامل التهابی، به‌ویژه TNF-α را اثبات کرده است. بنابراین، لازم بود تا میزان فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های این ژن را در سالمندان ایرانی بررسی کنیم. در این پژوهش ۱۶۷ فرد بیمار و ۱۶۳ فرد کنترل، شرکت کردند. آنالیز آماری، همراهی ژنوتیپی TNF-α-850CT با بیماری آلزایمر را به اثبات رساند (P=۰/۰۳)؛ اما برای ژنوتیپ TNF-α-850TT و آلل TNF-α-850T، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). برآورد نقطه‌ای OR برای ژنوتیپ هوموموتانت (TT)، ۱/۳۶ و P-Value به‌دست آمده برای ژنوتیپ TT، P=۰/۱۰۲ است که با سطح معنی‌داری ۰/۰۵ فاصلهٔ چندانی ندارد. بر این اساس، ممکن است با افزایش تعداد نمونه‌ها، ژنوتیپ TT نیز از لحاظ آماری معنی‌دار شود. برخی پژوهش‌ها نتایج مشابه داشتند؛ اما نتایج حاصل از برخی تحقیقات دیگر، با نتایج این پژوهش همخوانی نداشت که علت آن، ممکن است هتروژن بودن و مولتی فاکتوریال بودن بیماری باشد.

در پژوهشی که McCusker و همکارانش در ایرلند، در سال ۲۰۰۱، دربارهٔ ۲۴۲ فرد مبتلا به آلزایمر نوع تک‌گیر و ۲۳۵ فرد کنترل سالم انجام دادند، ارتباط پلی‌مورفیسم TNF-α-850C/T تأیید شد (P=۰/۰۳). در پژوهشی که Infante و همکارانش در اسپانیا، در سال ۲۰۰۲، دربارهٔ ۳۲۱ فرد مبتلا به آلزایمر و ۳۱۲ فرد کنترل سالم انجام دادند، برای پلی‌مورفیسم ۸۵۰C/T– ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که Tedde و همکارانش در ایتالیا، در سال ۲۰۰۸، دربارهٔ ۲۵۳ فرد مبتلا و ۳۵۶ فرد سالم انجام دادند، نتایج آماری معنی‌داری به‌دست نیامد (۱۴). طبق پژوهشی که Gnject و همکاران در استرالیا، در سال ۲۰۰۸، دربارهٔ ۲۷۲ فرد مبتلا و ۳۵۹ فرد سالم انجام دادند، همراهی ژنوتیپ TNF-α-850T/T و آلل TNF-α-850T، با افزایش ریسک ابتلا به آلزایمر مشخص شد (۱۵) (P>۰/۰۰۱). مطالعات Meta-analysis نیز مشخص کرد که ژنوتیپ TT، افراد را ۱/۵۷ برابر بیشتر برای ابتلا به بیماری آلزایمر مستعد می‌کند که این، به همراهی TNF-α-850SNP با آلزایمر تک‌گیر اشاره دارد. نتایج تحقیقات از مطالعه‌ای به مطالعهٔ دیگر تفاوت دارد. این ممکن است به‌علت هتروژن بودن بیماری، برهم‌کنش محیط با ژن و حتی اثر آلل ε۴ ژن ApoE بر پلی‌مورفیسم مذکور باشد.

پیشنهادات

آلزایمر، نوعی بیماری مولتی فاکتوریال است که در بین جمعیت‌های مختلف هتروژنیتی نشان می‌دهد و یافته‌ها در برخی جمعیت‌ها، حاکی از دو نکته است: نخست اینکه سیتوکین پیش‌التهابی TNF-α ازجمله ژن‌هایی است که به‌تنهایی یا ازراه برهم‌کنش با دیگر ژن‌ها و محیط، نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آلزایمر دارد؛ دوم اینکه درمان‌های anti-TNF، سطح فیزیولوژیک TNF-α را در حالت متعادل حفظ می‌کند. با توجه به این نکات، پیشنهاد می‌شود که سایر پلی‌مورفیسم‌های شناخته شده، مانند ۸۶۳–، ۲۳۸– و ۱۰۳۱– ژن TNF-α که در دیگر جمعیت‌ها با آلزایمر هم‌بستگی دارند و نیز دیگر ژن‌های عامل التهابی بررسی شوند. همچنین، می‌توان اهمیت هر یک از این واریاسون‌ها را در ساختمان و فعالیت این سایتوکین، با روش‌های مختلف بیوانفورماتیکی، تصویربرداری MRI, X-ray crystallography سلولی و ملکولی، بررسی کرد.

سپاسگزاری

در پایان از مدیران محترم مراکز سالمندان مهرورزان، فرزانگان، شایستگان، کهریزک، هاشمی‌نژاد کهریزک، انجمن آلزایمر ایران و نیز مرکز روماتیسم ایران، به‌دلیل همکاری صمیمانه‌شان در مراحل اجرای تحقیق حاضر و همچنین از تمامی سالمندان بزرگوار، به‌دلیل شرکت در آن، سپاسگزاریم.

REFERENCES **منابع**

1. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci. 2009;11(2): 111-28.
2. Hoenicka J. Genes in Alzheimer's disease. Rev Neurol. 2006 Mar;42(5): 302-5.
3. Tamaoka A. Apolipoprotein E4 and late-onset Alzheimer's disease. Nippon Rinsho. 1994 Dec;52(12): 3257-65.
4. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent, in Alzheimer's disease and vascular dementia. J Clin Immunol. 1999 Jul;19(4): 223-30.
5. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988 Feb;16(3): 1215.
6. Nee LE, Polinsky RJ, Eldridge R, Weingartner H, Smallberg S, Ebert M. A family with histologically confirmed Alzheimer's disease. Arch Neurol. 1983 Apr;40(4): 203-8.
7. Mrak RE, Griffin WS. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. Neurobiol Aging. 2005 Mar;26(3): 349-54.
8. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? Mol Neurodegener. 2009;4: 47: 1-13.
9. McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG. Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. Neurosci Lett. 1987 Aug;79(1-2): 195-200.
10. Di Bona D, Candore G, Franceschi C, Licastro F, Colonna-Romano G, Camma C, et al. Systematic review by meta-analyses on the possible role of TNF-alpha polymorphisms in association with Alzheimer's disease. Brain Res Rev. 2009 Oct;61(2): 60-8.
11. Quintana A, Giralt M, Rojas S, Penkowa M, Campbell IL, Hidalgo J, et al. Differential role of tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury. J Neurosci Res. 2005 Dec;82(5): 701-16.
12. Blasko I, Marx F, Steiner E, Hartmann T, Grubeck-Loebenstein B. TNFalpha plus IFNgamma induce the production of Alzheimer beta-amyloid peptides and decrease the secretion of APPs. FASEB J. 1999 Jan;13(1): 63-8.
13. Chong YH, Shin SA, Lee HJ, Kang JH, Suh YH. Molecular mechanisms underlying cyclic AMP inhibition of macrophage dependent TNF-alpha production and neurotoxicity in response to amyloidogenic C-terminal fragment of Alzheimer's amyloid precursor protein. J Neuroimmunol. 2002 Dec;133(1-2): 160-74.
14. Tedde A, Putignano AL, Nacmias B, Bagnoli S, Cellini E, Sorbi S. Lack of association between TNF-alpha polymorphisms and Alzheimer's disease in an Italian cohort. Neurosci Lett. 2008 Dec;446(2-3): 139-42.
15. Gnjec A, D'Costa KJ, Laws SM, Hedley R, Balakrishnan K, Taddei K, et al. Association of alleles carried at TNFA-850 and BAT1-22 with Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2008;5: 36: 1-10.