

Received: 03.09.2009

Accepted: 17.09.2009

Published: 31.12.2009

Apolipoproteina E w stwardnieniu rozsianym

Apolipoprotein E and multiple sclerosis

¹ Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Poznaniu

² Pracownia Neurogenetyki Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Wender, Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: 61 869 15 65, tel. kom.: 0 602 245 703, e-mail: mwender@ump.edu.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Apolipoproteina E odgrywa ważną rolę w metabolizmie cholesterolu i w modulacji reakcji zapalnych, procesów istotnych w patologii stwardnienia rozsianego. Powoduje to duże zainteresowanie znaczeniem ApoE w patofizjologii stwardnienia rozsianego. Rola *APOE* jako genu, który może wpływać na rozwój i przebieg stwardnienia rozsianego, była i jest szeroko badana. Czy określony genotyp *APOE* lub nosicielstwo określonego allelu predysponuje do zachorowania na stwardnienie rozsiane? – na tak postawione podstawowe pytanie wciąż nie możemy udzielić jednoznacznej pozytywnej odpowiedzi. Względnie wysoka częstość genotypu *APOE* u chorych ze stwardnieniem rozsianym nie osiągnęła poziomu znacząco statystycznej. Nie udało się również wykazać związku poszczególnych alleli lub genotypu *APOE* z postacią choroby (postać rzutowo-remitująca i przewlekłe postępująca). Podobnie nie udowodniono jednoznacznie zależności pomiędzy *APOE* a częstością rzutów choroby. Dodatnią korelację wykazano jedynie w pojedynczych badaniach. Z drugiej strony można przyjąć uchwytyny wpływ obecności allelu *APOE*, jako czynnika predysponującego do szybszego postępu choroby. Najistotniejsze są wyniki wskazujące na istnienie związku pomiędzy *APOE* ε4 a szybkim postępowaniem choroby w badaniach z zastosowaniem tomografii rezonansu magnetycznego. Jak stwierdzono, genotyp apolipoproteiny E nie jest bezpośrednio powiązany z ciężkością choroby oznaczoną przy użyciu skali ciężkości stwardnienia rozsianego. Kontrowersje budzi również związek pomiędzy tym allelem a stopniem uszkodzenia tkanki nerwowej w stwardnieniu rozsianym. Obecność allelu *APOE* ε4 predysponuje w stwardnieniu rozsianym do deficytu funkcji poznawczych, zwłaszcza w zakresie uczenia się i pamięci bezpośredniej, co wydaje się dobrze udokumentowane. Ciężki deficyt poznawczy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym był wyraźnie powiązany z allelem ε4 i polimorfizmem promotora, stwierdzono nawet pięciokrotny wzrost ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych. W populacji polskiej nie odnotowano wyników odmiennych.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, apolipoproteina E, zapadalność, postępowanie choroby, zaburzenia poznawcze

Summary

Apolipoprotein E plays an important role in metabolism of cholesterol and in modulation of inflammatory reaction, processes of significance in pathology of multiple sclerosis. Therefore great interest is noted in the impact of ApoE on the pathophysiology of multiple sclerosis. The role of *APOE* as a gene associated with incidence of multiple sclerosis was a subject of many studies. The basic question whether a particular genotype of *APOE* or presence of particular alleles is predisposing the host to development of multiple sclerosis received till now no positive answer. The relatively high frequency of *APOE* genotype in multiple sclerosis patients did not reach statistical significance. Also the results demonstrating the influence of particular *APOE* genotypes or alleles on development of multiple sclerosis subgroups (relapsing-remitting form or primarily progressing form) proved to be insignificant and the association between the *APOE* alleles and frequency of relapses was not definitely established. The positive correlation was noted only in individual studies. The association between *APOE* allele and intensified progression of multiple sclerosis seems to be established. Most important were the results demonstrating an association between *APOE* ε4 and rapid disease progression in studies using magnetic resonance imaging but the apolipoprotein E genotype was not directly associated with severity of the disease, tested using the multiple sclerosis severity scale. The presence of *APOE* ε4 allele as a factor predisposing for development of cognitive deficit in multiple sclerosis, especially in learning and recent memory, seems to be well documented. The severe cognitive deficit in victims of multiple sclerosis was evidently associated with the ε4 allele and promoter polymorphism. It was even linked to a five-fold increase in the relative risk of cognitive impairment. The results obtained in Polish population were identical.

Key words: multiple sclerosis, apolipoprotein E, MS incidence, MS progression, cognitive deficit

W świetle aktualnych badań wiele danych wskazuje, że stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to choroba autoimmunologiczna, w której mechanizmie istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe. Składnik genetyczny patogenezы choroby jest widoczny chociażby w nierównym rozkładzie zapadalności kobiet i mężczyzn (wyraźna przewaga kobiet). Kolejnym argumentem klinicznym jest 20-40-krotnie większe ryzyko wystąpienia SM u rodzeństwa osoby chorej na stwardnienie rozsiane w porównaniu z populacją ogólną. Znamienne są również dane dotyczące występowania choroby u bliźniąt – 2-5% zgodność u bliźniąt dwuzgotycznych i 25-30% u bliźniąt jednojajowych⁽¹⁾. Dokładna charakterystyka genów decydujących o rozwoju stwardnienia rozsianego nie jest znana, niemniej przyjmuje się, że ma ono podłoże poligenetyczne. Przeprowadzone rozległe badania genomu u chorych na SM wykazały, że decydujące znaczenie w genetycznym podłożu choroby ma region chromosomu 19q13. W dyskusjach nad podłożem molekularnym SM brane są również pod uwagę cztery inne regiony, a mianowicie 1p, 6p, 17q i 19q⁽²⁾. Gen dla apolipoproteiny E (*APOE*) jest zlokalizowany w rejonie chromosomu 19q13, stąd duże zainteresowanie zarówno tym chromosomem, jak i jego produktami białkowymi. Jako gen wrażliwości na stwardnienie rozsiane wymienia się także region chromosomu 6p21.3, determinujący kompleks antygeny zgodności tkankowej (MHC), przy czym szczególne znaczenie ma heterogenność haplotypu HLA-DR2^(3,4). Podkreśla się ponadto powiązanie genotypów mieloperoksydazy i interleukiny 7 oraz jej receptora ze stwardnieniem rozsianym⁽⁵⁾.

Apolipoproteina E (ApoE) jest glikoproteiną o ciężarze 34 kDA, odgrywającą dużą rolę w metabolizmie cholesterolu i innych lipidów, szczególnie w procesach transportu i redystrybucji tkankowej. Oprócz tego wysuwa się tezę o udziale ApoE w zjawiskach wzrostu i regeneracji w układzie nerwowym⁽⁶⁾.

Choć podstawowym miejscem syntezy apolipoproteiny E są komórki wątroby, jest ona produkowana także w komórkach wielu innych narządów, m.in. w ośrodkowym układzie nerwowym – głównie w makrofagach i astrogleju, z czego wynika obecność apolipoproteiny E w płynie mózgowo-rdzeniowym. W roku 1998 Gaillard i wsp. przedstawili wzory pomocne przy obliczaniu syntezy wewnątrzplynowej ApoE. Opierały się one na stosunku stężenia ApoE w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym⁽⁷⁾. Wskaźnik ApoE obliczany jest według wzoru, analogicznie jak wskaźnik IgG.

Apolipoproteina E występuje w populacji ludzkiej w 3 głównych odmianach: ApoE2, zawierająca reszty cysteiny w pozycjach 112. i 158. łańcucha polipeptydowego, ApoE3 z obecnością cysteiny w pozycji 112. i argininy w pozycji 158., ApoE4, charakteryzująca się resztami argininy w pozycjach 112. i 158. Substytucja pojedynczego aminokwasu prowadzi do dużych różnic w wiązaniu lipidów i interakcji receptorów.

Szereg aspektów fizjologii oraz znaczenie w procesach patologicznych ApoE przedstawiono w pracy Balcerzyk i Żak⁽⁸⁾. Z podstawowych funkcji ApoE w homeostazie cholesterolu należy wymienić udział ApoE2 w obniżaniu poziomu cholesterolu w surowicy; ApoE ma działanie odwrotne, ergo zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego

i udaru mózgu. Warto podkreślić, że apolipoproteina E ma wielorakie funkcje – m.in. bierze udział w usuwaniu rodników tlenowych oraz wiąże się ze stresem oksydacyjnym. Przyjmuje się ponadto, że ApoE odgrywa rolę w procesie apoptozy i w modelowaniu reakcji zapalnej.

Rola apolipoproteiny E została najlepiej udokumentowana w odniesieniu do patogenezы choroby Alzheimera. Stwierdzono, że wzrost ryzyka wystąpienia postaci sporadycznej i późnej rodzinnej choroby jest powiązany z obecnością allelu *APOE* ε4, podczas gdy allel *APOE* ε2 wydaje się mieć wpływ protekcyjny⁽⁹⁾.

Rola *APOE* jako genu, który może wpływać na rozwój i przebieg stwardnienia rozsianego, była i jest szeroko badana. Analizy przeprowadzone w wielu ośrodkach naukowych dotyczą takich zagadnień, jak predyspozycja do zachorowania, wpływ na rozwój podstawowych typów stwardnienia rozsianego (postać rzutowo-remitująca i przewlekle postępująca), dalej ewentualnego powiązania z różnicami płciowymi i wiekiem wystąpienia choroby. Kolejne badane aspekty to szybkość rozwoju zmian patologicznych, zarówno przy uwzględnieniu wyłącznie aspektów klinicznych, jak i w obrazie tomografii rezonansu magnetycznego, a także wpływ na częstość rzutów choroby. Zajmowano się ponadto związkiem wariantów *APOE* z rozległością demielinizacji i zanikiem mózgu, jak również z nasileniem ubytku funkcji intelektualnych. Odrębnym zagadnieniem jest kwestia uchwycenia różnic pomiędzy przypadkami sporadycznymi i rodzinnymi stwardnienia rozsianego.

Czy określony genotyp *APOE* lub nosicielstwo określonego allelu predysponuje do zachorowania na stwardnienie rozsiane? – na tak postawione podstawowe pytanie wciąż nie możemy udzielić jednoznacznej pozytywnej odpowiedzi. Pinholtowi i wsp., którzy zestawili w swoim artykule 26 znamienych publikacji, nie udało się wykazać powiązania pomiędzy określonym haplotypem i obecnością krytycznego dla wielu chorób nosicielstwa *APOE* ε4 a predyspozycją do zachorowania na stwardnienie rozsiane. W cytowanych przez nich doniesieniach częstość występowania genotypu ε2/ε2 w SM wahała się od 0,0 do 3,0%, genotypu ε2/ε3 – od 0,0 do 22%, ε2/ε4 – od 0,0 do 5,0%, ε3/ε3 (wyraźnie najczęstszy genotyp) – od 53,3% do 80,72%, ε3/ε4 – od 9,1% do 28,7%, a ε4/ε4 – od 0,0 do 6,3%. Podobny brak korelacji dotyczył asocjacji pomiędzy haplotypami a stwardnieniem rozsianym. Wartości dla allelu ε2 wahały się w poszczególnych badaniach w przedziale od 2,6% do 33,3%, ε3 – od 77,3% do 98,92% (najwyższy odsetek, ale o znacznym rozrzucie), a ε4 – od 9,1% do 36,7%. W częstości allelu ε4 (od 4,5% do 20,3%) nie stwierdzono uchwytanych różnic pomiędzy grupami chorych a materiałem kontrolnym⁽¹⁾. W opozycji do tych negatywnych wyników stoją rezultaty pracy Høgha i wsp., którzy w materiale duńskim stwierdzili istotnie wyższy odsetek homozygot *APOE* ε4 u chorych na stwardnienie rozsiane w porównaniu z grupą kontrolną⁽¹⁰⁾.

Nie dowiedziono także związku między poszczególnymi allelami i względnie genotypem *APOE* a podstawowymi typami stwardnienia rozsianego (postać rzutowo-remitująca oraz przewlekle postępująca) – w żadnym z licznych badań nie uzyskano wyników o znamienności statystycznej^(11,12). Jeżeli chodzi

o korelację pomiędzy częstością alleli *APOE* $\epsilon 4$ a płcią chorych, to jedyne pozytywne doniesienie dotyczy kobiet arabskich Kuwejtu⁽¹³⁾. Nie wiadomo, czy fakt ten można uzasadnić różnicami etnicznymi. Również tylko w pojedynczej pracy⁽¹⁴⁾ odnotowano różnice w wieku zachorowania – choroba występowała wcześniej w grupie nosicieli *APOE* $\epsilon 4$. Rozstrzygnięcie tej kwestii nie jest łatwe ze względu na trudności w ocenie pojawienia się pierwszych klinicznych objawów choroby.

Przedmiotem szerokiego zainteresowania jest ewentualna korelacja pomiędzy wariantami apolipoproteiny E a częstością rzutów i ciężkością SM, oznaczaną za pomocą podstawowych parametrów klinicznych. Od dużego wachlarza negatywnych wyników dotyczących częstości rzutów różnią się rezultaty badań Fazekasa i wsp., którzy stwierdzili istotnie wyższy roczny wskaźnik rzutów u osób z allelem *APOE* $\epsilon 4$ w porównaniu z pacjentami niewykazującymi tego allelu⁽¹⁵⁾.

Ciężkość stwardnienia rozsianego (rozumianą zarówno jako szybkość postępu choroby, jak i natężenie objawów) w nawiązaniu do apolipoproteiny E była przedmiotem licznych badań w różnych rejonach świata, prowadzonych przy użyciu całkowicie odmiennych metod badawczych i na różnym (pod względem obszerności) materiale chorych. Zdecydowanie pozytywne wyniki uzyskali w tym zakresie jedynie Chapman i wsp.^(16,17). Autorzy ci wykazali, że pacjenci z allelem $\epsilon 4$ osiągają szybciej stopień 4,0 i 6,0 w skali EDSS niż pacjenci nieposiadający tego allelu. Nie odnotowano różnic we wskaźniku postępu choroby (PI; wynik testu EDSS podzielony przez lata choroby). Korelacja wskaźnika PI z obecnością *APOE* $\epsilon 4$ była widoczna w dużym materiale (374 chorych), w którym stwierdzono, że allel *APOE* $\epsilon 4$ stanowi czynnik predysponujący do szybkiego postępu choroby⁽¹⁵⁾. Podobnie pozytywne wnioski co do związku *APOE* ze stwardnieniem rozsianym można wysunąć, analizując wyniki badań Schmidta i wsp. – w ich materiale gwałtowny przebieg choroby był częstszy u pacjentów posiadających allel *APOE* $\epsilon 4$ ⁽¹⁸⁾.

Problem powiązania *APOE* z natężeniem objawów choroby stanowił przedmiot rozległej metaanalizy Burwicka i wsp. Autorzy przeanalizowali 22 publikacje obejmujące 3299 chorych na stwardnienie rozsiane i 2532 osoby z grup kontrolnych. Krytycznie oceniwszy wyniki badanych doniesień, autorzy doszli do wyraźnej negatywnych wniosków. Odnotowali oni, że polimorfizm *APOE* nie ma wpływu na ciężkość choroby wyrażoną w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS)⁽¹⁹⁾. Do podobnych wniosków doszli Guerrero i wsp., stwierdzając brak powiązania genotypu *APOE* z ciężkością SM, wyrażoną przez wskaźnik MSSS (wskaźnik ciężkości SM). Autorzy uważają, że ma on większą wartość niż wskaźnik postępu choroby (PI), który w niektórych badaniach dał wynik pozytywny co do powiązania z wariantami *APOE*⁽²⁰⁾.

Niewątpliwie dokładniejsze od klinicznej oceny postępu choroby są metody oparte na technice neuroobrazowania, z których w największej liczbie badań wykorzystywano dotąd tomografię rezonansu magnetycznego. Stwierdzono większy odsetek „czarnych dziur” u pacjentów z allelem *APOE* $\epsilon 4$, zmiany świadczące o ciężkim uszkodzeniu tkanki nerwowej, łącznie z ubytkami aksonów. Wyniki te wskazują na większą zależność

między genotypem *APOE* a nasileniem zmian morfologicznych w stwardnieniu rozsianym niż wynikałoby to z oceny klinicznej⁽²¹⁾. Inaczej na to zagadnienie spojrzeli Enzinger i wsp. Wykazali oni 5 razy większe zmniejszenie objętości mózgu, jako wyraz jego globalnego uszkodzenia, u chorych będących nosicielami *APOE* $\epsilon 4$ ⁽²²⁾. Zostało to potwierdzone badaniami neurochemicznymi wskazującymi na wyższy spadek stężenia N-acetyloasparginianu w mózgu jako wykładnika ubytku aksonów u pacjentów z *APOE* $\epsilon 4$ ⁽²³⁾.

Podobne rezultaty uzyskali De Stefano i wsp., którzy dowiedli, że chorzy z obecnością *APOE* $\epsilon 4$ mają istotnie niższą znormalizowaną objętość mózgu niż pacjenci bez tego allelu⁽²⁴⁾. Nie wszystkie badania dały jednak tak jednoznaczne wyniki dotyczące powiązania genotypu *APOE* ze zmianami morfologicznymi stwierdzonymi w tomografii rezonansu magnetycznego. Przykładowo Schreiber i wsp. oraz Zwemmer i wsp. negowali istnienie zależności między rozległością uszkodzenia a określonym typem izoformy *APOE*^(25,26).

Mimo że większość chorych na stwardnienie rozsiane nie skarży się na zaburzenia poznawcze, badania neuropsychologiczne wykazują u dużej liczby pacjentów, dochodzącej do 50%, zaburzenia pamięci bezpośredniej, uwagi, szybkości procesów myślowych, orientacji wzrokowo-przestrzennej i funkcji wykonawczych^(27,28). Z tego względu, wychodząc ze znanych danych wskazujących, że nosicielstwo allelu *APOE* $\epsilon 4$ istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera oraz wiąże się z gorszymi wynikami testów poznawczych u osób starszych bez wyraźnego otępienia, zajęto się w ostatnich latach powiązaniem alleli *APOE* z zaburzeniami poznawczymi w stwardnieniu rozsianym. W badaniach populacji greckiej stwierdzono istotną zależność między genotypem *APOE* $\epsilon 4$ a zaburzeniami uczenia werbalnego u chorych na SM. Był to jedyny składnik testów funkcji poznawczych wykazujący różnice w powiązaniu z określonym genotypem⁽²⁹⁾. Parmenter i wsp. uzyskali różne wyniki u kobiet i mężczyzn⁽³⁰⁾. U kobiet z genotypem wykazującym polimorfizm 497 AA uzyskano wyższe niż u mężczyzn wyniki testów funkcji poznawczych. U mężczyzn wyższe wyniki testów funkcji poznawczych charakteryzowały nosicieli *APOE* $\epsilon 4$. Związek z allelem *APOE* $\epsilon 4$ był widoczny w całym badanym materiale, ale tylko w przypadkach z ciężkimi zaburzeniami poznawczymi. Wyraźna korelacja między obecnością *APOE* $\epsilon 4$ a ubytkami poznawczymi wynika również z badań Shi i wsp.⁽³¹⁾ Dotyczy to szczególnie elementów uczenia i pamięci, przy czym najsilniejszą zależność obserwowano w kohorcie chorych w wieku od 31 do 40 lat.

Duże różnice geograficzne w zapadalności na stwardnienie rozsiane (odnotowano wzrost zachorowań w miarę oddalania się od równika zarówno na półkuli północnej, jak i południowej), a także fakt istotnych wyjątków związanych z czynnikami etnicznymi i środowiskowymi (Japonia) powodują, że w badaniach zależności pomiędzy apolipoproteiną E a stwardnieniem rozsianym celowe są także opracowania materiału miejscowego. W badaniach Zakrzewskiej-Pniewskiej i wsp. przeprowadzonych w populacji polskiej na grupie 117 chorych na SM obecność *APOE* $\epsilon 4$ nie miała związku z przebiegiem choroby, a allel *APOE* $\epsilon 2$ z intensywnością demielinizacji w mózgowiu.

Brak tych zależności odnotowano zarówno w grupie przypadków sporadycznych, jak i rodzinnych chorób⁽⁵⁾.

Również we własnym materiale, obejmującym 100 chorych na stwardnienie rozsiane i 50 osób zdrowych z grupy kontrolnej, nie stwierdzono uchwytynych różnic w charakterystyce genotypów. Podobnie porównanie grupy najczęściej chorych i tych, u których SM miało charakter skąpoobjawowy (przypadki łagodne), nie wykazało dających się uchwycić różnic ani w rozkładzie genotypów, ani w częstości haplotypów *APOE* ε2, ε3 i ε4.

PODSUMOWANIE

Patrząc krytycznie na liczne i obszerne badania na temat znaczenia apolipoproteiny E (ApoE) w stwardnieniu rozsianym, można przyjąć jedynie uchwytyną wpływ na przebieg choroby. Efekt ten jest modulowany przez szereg innych genów związanych z SM⁽²³⁾. Obecność allelu *APOE* ε4 predysponuje w SM do deficytu funkcji poznawczych, zwłaszcza w zakresie uczenia się i pamięci bezpośredniej.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Pinholt M., Frederiksen J.L., Christiansen M.: The association between apolipoprotein E and multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 573-580.
2. Sawcer S., Maranian M., Setakis E. i wsp.: A whole genome screen for linkage disequilibrium in multiple sclerosis confirms disease associations with regions previously linked to susceptibility. *Brain* 2002; 125: 1337-1347.
3. Lincoln M.R., Montpetit A., Cader M.Z. i wsp.: A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat. Genet.* 2005; 37: 1108-1112.
4. Haines J.L., Ter-Minassian M., Bazyk A. i wsp.: A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Nat. Genet.* 1996; 13: 469-471.
5. Zakrzewska-Pniewska B., Styczynska M., Podlecka A. i wsp.: Association of apolipoprotein E and myeloperoxidase genotypes to clinical course of familial and sporadic multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004; 10: 266-271.
6. Laskowitz D.T., Horsburgh K., Roses A.D.: Apolipoprotein E and the CNS response to injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998; 18: 465-471.
7. Gaillard O., Gervais A., Meillet D. i wsp.: Apolipoprotein E and multiple sclerosis: a biochemical and genetic investigation. *J. Neurol. Sci.* 1998; 158: 180-186.
8. Balcerzyk A., Zak I.: Apolipoprotein E – the role of polymorphism in pathogenesis of many diseases. *Postępy Biochem.* 2004; 50: 344-352.
9. Fazekas F., Enzinger C., Ropele S. i wsp.: The impact of our genes: consequences of the apolipoprotein E polymorphism in Alzheimer disease and multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2006; 245: 35-39.
10. Høgh P., Oturai A., Schreiber K. i wsp.: Apolipoprotein E and multiple sclerosis: impact of the epsilon-4 allele on susceptibility, clinical type and progression rate. *Mult. Scler.* 2000; 6: 226-230.
11. Santos M., do Carmo Costa M., Edite Rio M. i wsp.: Genotypes at the APOE and SCA2 loci do not predict the course of multiple sclerosis in patients of Portuguese origin. *Mult. Scler.* 2004; 10: 153-157.
12. Weatherby S.J., Mann C.L., Fryer A.A. i wsp.: No association between the APOE ε4 allele and outcome and susceptibility in primary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 532.
13. Al-Shammri S., Fatania H., Al-Radwan R., Akanji A.O.: The relationship of APOE genetic polymorphism with susceptibility to multiple sclerosis and its clinical phenotypes in Kuwaiti Arab subjects. *Clin. Chim. Acta* 2005; 351: 203-207.
14. Pinholt M., Frederiksen J.L., Andersen P.S., Christiansen M.: Apo E in multiple sclerosis and optic neuritis: the apo E-ε4 allele is associated with progression of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005; 11: 511-515.
15. Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Kollegger H. i wsp.: Apolipoprotein E ε4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57: 853-857.
16. Chapman J., Sylantiev C., Nisipeanu P., Korczyn A.D.: Preliminary observations on *APOE* ε4 allele and progression of disability in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 1484-1487.
17. Chapman J., Vinokurov S., Achiron A. i wsp.: *APOE* genotype is a major predictor of long-term progression of disability in MS. *Neurology* 2001; 56: 312-316.
18. Schmidt S., Barcellos L.F., DeSombre K. i wsp.: Multiple Sclerosis Genetics Group: Association of polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 708-717.
19. Burwick R.M., Ramsay P.P., Haines J.L. i wsp.: *APOE* epsilon variation in multiple sclerosis susceptibility and disease severity: some answers. *Neurology* 2006; 66: 1373-1383.
20. Guerrero A.L., Laherrán E., Gutiérrez F. i wsp.: Apolipoprotein E genotype does not associate with disease severity measured by Multiple Sclerosis Severity Score. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 117: 21-25.
21. Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Schmidt H. i wsp.: Apolipoprotein E genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 25-28.
22. Enzinger C., Ropele S., Smith S. i wsp.: Accelerated evolution of brain atrophy and "black holes" in MS patients with *APOE*-ε4. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 563-569.
23. Enzinger C., Ropele S., Strasser-Fuchs S. i wsp.: Lower levels of N-acetylaspartate in multiple sclerosis patients with the apolipoprotein E ε4 allele. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 65-70.
24. De Stefano N., Bartolozzi M.L., Nacmias B. i wsp.: Influence of apolipoprotein E ε4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 536-540.
25. Schreiber K., Oturai A.B., Ryder L.P. i wsp.: Disease severity in Danish multiple sclerosis patients evaluated by MRI and three genetic markers (HLA-DRB1*1501, CCR5 deletion mutation, apolipoprotein E). *Mult. Scler.* 2002; 8: 295-298.
26. Zwemmer J.N., van Veen T., van Winsen L. i wsp.: No major association of ApoE genotype with disease characteristics and MRI findings in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004; 10: 272-277.
27. Bobholz J.A., Rao S.M.: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr. Opin. Neurol.* 2003; 16: 283-288.
28. Huijbregts S.C., Kalkers N.F., de Sonneville L.M. i wsp.: Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-339.
29. Koutsis G., Panas M., Giogkaraki E. i wsp.: *APOE* ε4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS. *Neurology* 2007; 68: 546-549.
30. Parmenter B.A., Denney D.R., Lynch S.G. i wsp.: Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: association with the APOE gene and promoter polymorphisms. *Mult. Scler.* 2007; 13: 25-32.
31. Shi J., Zhao C.B., Vollmer T.L. i wsp.: *APOE* ε4 allele is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 185-190.