

Estudio de asociación y metaanálisis del gen de la apolipoproteína E y esquizofrenia

Carlos Tovilla-Zárate,^a Beatriz Camarena,^b Rogelio Apiquian^c y Humberto Nicolini^{a,*}

^aEscuela de Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, México D.F., México

^bDepartamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", México D.F., México

^cCentro de Estudios Médicos y Familiares Carracci, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 9 de noviembre de 2007

— Aceptado: 16 de noviembre de 2007

RESUMEN

Antecedentes: La esquizofrenia es una enfermedad mental cuyas causas etiológicas son desconocidas. Los estudios de epidemiología genética, de asociación y de ligamiento, han sugerido la presencia de factores genéticos involucrados en el desarrollo de la esquizofrenia. Existen numerosos estudios dirigidos a comprender la participación del gen de la apolipoproteína E (ApoE) en la esquizofrenia, sin embargo, los resultados son controversiales por la falta de replicación de los hallazgos.

Objetivo: Para conocer el efecto del alelo $\epsilon 4$ de ApoE en esquizofrenia, se analizó la frecuencia de genotipos y alelos de ApoE en pacientes de origen mexicano.

Resultados y conclusiones: No observamos diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con esquizofrenia comparados con el grupo control en las frecuencias por alelos ($\chi^2=0.94$, $gl=2$, $p=0.62$) ni por genotipos ($\chi^2=1.02$, $gl=2$, $p=0.59$). Finalmente, el metaanálisis de 19 estudios de asociación, incluyendo el presente estudio, mostró que el alelo de riesgo $\epsilon 4$ de ApoE no está asociado con el desarrollo de la esquizofrenia (OR=1.04, IC 95%=0.90-1.21, $p=0.184$), sin la presencia de heterogeneidad ($\chi^2=18.8$, $gl=18$, $p=0.4$).

Palabras clave:

Esquizofrenia, asociación, metaanálisis, ApoE, polimorfismo

SUMMARY

Background: Schizophrenia is a mental disorder of unknown etiology. Epidemiological, association and linkage studies suggest the presence of genetic factors in the development of this disorder. Numerous studies have been undertaken to gain insight on the role of the ApoE gene in schizophrenia. However, findings remain controversial.

Objective: The current study analyzed the ApoE gene among schizophrenic patients of Mexican origin.

Results and conclusions: No significant differences were found in the distribution of alleles ($\chi^2=0.94$, $df=2$, $p=0.62$), or genotypes ($\chi^2=1.02$, $df=2$, $p=0.59$). The meta-analysis comprising 19 association studies (including the present one) showed that the risk allele $\epsilon 4$ of ApoE is not associated with the development of schizophrenia (OR 1.04, CI 95%=0.90-1.21, $p=0.184$) in the absence of heterogeneity ($\chi^2=18.8$, $df=18$, $p=0.4$).

Key words:

Schizophrenia, association, meta-analysis, ApoE gene, polymorphism

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a 1% de la población mundial,¹ considerándose un desorden común, severo e incapacitante. Con base en estudios de familia, de gemelos y de adopción, se ha sugerido que factores genéticos desempeñan un papel fundamental en la etiología de la esquizofrenia.² Otros hallazgos que apoyan lo anterior son los estudios de ligamiento y de asociación, que han sugerido diversas regiones cromosómicas y genes candidatos involucrados en el desarrollo de la esquizofrenia.

Uno de los genes candidatos es la apolipoproteína E (ApoE), localizado en la región cromosomal 19q13.2. Se han

identificados diversos polimorfismos, uno de los cuales es el caracterizado por el cambio de una base en las posiciones 334 y 472, produciendo las combinaciones 334T/472T, 334T/472C y 334C/472C, que constituyen los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, y $\epsilon 4$ respectivamente, definiendo seis genotipos $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$.³

La ApoE es una proteína de 34 kDa, presente en las lipoproteínas del plasma y fluidos del cuerpo comprometidos en la redistribución de lípidos en las células. En el sistema nervioso central, la ApoE es sintetizada y secretada principalmente por astrocitos y macrófagos. Es la principal apolipoproteína expresada en el cerebro, en el líquido cefalorraquídeo y en membranas mielínicas.^{4,5} Se sugiere que las diferentes isoformas de ApoE pueden afectar de diferente

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Humberto Nicolini. Grupo Médico Carracci, Carracci 107, Col. Insurgentes Extremadura, 13740 México, D.F., México. Tel.: (55) 5611 3028. Fax: (55) 5611 3028. Correo electrónico: alfonso_tovillaz@yahoo.com

manera en los procesos intracelulares responsables de la regulación del crecimiento y la ramificación neuronal.⁶

El alelo $\epsilon 4$ de ApoE se ha estudiado en diversos desórdenes neurodegenerativos, y en particular se le ha asociado repetidamente con la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, encontrándose además relacionado con algunas características clínicas como el inicio de la enfermedad a temprana edad y mayor severidad.^{3,4} Por otro lado, existen reportes de asociación positiva entre el alelo $\epsilon 4$ de ApoE y varios desórdenes neuropsiquiátricos como demencia vascular,⁷ demencia del cuerpo de Lewy,⁸ síndrome Down,⁹ enfermedad de Creutzfeldt-Jakob,¹⁰ y enfermedad de Pick.¹¹ Desde 1995, Harrington y colaboradores señalaron la asociación positiva del alelo $\epsilon 4$ de ApoE y esquizofrenia,¹² sin embargo, en estudios posteriores sus resultados no han sido replicados.¹³⁻¹⁶ Diversos grupos han informado que el alelo $\epsilon 4$ de ApoE confiere un riesgo hacia una edad temprana de inicio de la esquizofrenia;^{3,16,17} sin embargo, otras investigaciones no muestran dicha asociación.¹⁸⁻²⁰

Con base en lo anterior, realizamos un estudio de asociación en población mexicana para observar si el alelo $\epsilon 4$ de ApoE tiene un efecto sobre el desarrollo de la esquizofrenia. Además, se llevó a cabo el metaanálisis de los estudios de asociación de ApoE y esquizofrenia publicados hasta la fecha.

Material y métodos

Estudio de asociación

Muestra. En este estudio participaron 60 sujetos con esquizofrenia (edad de 18 a 60 años, 33.17 ± 9.076 años) obtenidos de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente" y del Centro de Estudios Médicos y Familiares Carracci. Los pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos del DSM-IV para esquizofrenia, y fueron evaluados por un psiquiatra mediante la aplicación de la entrevista Diagnóstico para Estudios Genéticos (DIGS), validada al español. Se incluyeron 42 individuos sanos (edad de 60 a 97 años, 81.6 ± 8.9 años), en quienes se descartó la presencia de cualquier trastorno psiquiátrico. Los sujetos de estudio y los controles fueron de padres y abuelos mexicanos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes.

Genotipificación. Se colectaron muestras de 7 ml de sangre periférica y se extrajo el ADN genómico a través de un procedimiento estándar.²¹ El análisis del sistema polimórfico fue realizado amplificando el sitio de interés mediante la reacción en cadena de polimerasa, utilizando el método reportado por Wenham y colaboradores.²² El polimorfismo fue identificado mediante el uso de la endonucleasa de restricción *CfoI*. Los fragmentos fueron resueltos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida a 8%, teñido con bromuro de etidio y visualizado con luz ultravioleta. La genotipificación se realizó en forma ciega al estado clínico de las personas.

Análisis estadístico. La comparación de las frecuencias de genotipos y alelos entre los sujetos de estudio y los

controles se llevó a cabo usando la prueba de χ^2 . El análisis de las características clínicas de los pacientes se realizó dividiendo la muestra conforme a la presencia o ausencia de por lo menos un alelo $\epsilon 4$ de ApoE y su posterior análisis utilizando la *t* de Student.

Estudio de metaanálisis

Búsqueda de literatura. Realizamos una búsqueda computarizada en Medline con la frase "ApoE and schizophrenia", identificando todos los estudios de asociación publicados hasta la fecha.

Criterios de inclusión de los estudios. Se incluyeron artículos con datos originales en los que la metodología utilizada fuera de asociación entre casos y controles del gen de la ApoE y esquizofrenia, en que se pudiera establecer la frecuencia de genotipos y alelos para el cálculo de la OR (*odds ratio*) y que el polimorfismo analizado fuera el localizado en el exón 4 del gen de la ApoE. Nuestro estudio de asociación se incluyó en el metaanálisis porque cumple con los criterios mencionados.

Análisis estadístico. Los datos de cada uno de los estudios incluidos fueron clasificados por fenotipo (pacientes con esquizofrenia y controles sanos) y por la presencia o ausencia de por lo menos un alelo $\epsilon 4$ de ApoE, considerado el alelo de riesgo. La OR estima la probabilidad de que el alelo de riesgo esté presente con mayor frecuencia en los casos comparados con los controles sanos.²³ Una OR superior a 1 sugiere una asociación positiva del alelo de riesgo y la esquizofrenia. Los resultados de cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis fueron expresados por el modelo de efectos aleatorios, para lo cual se calculó la OR para cada estudio y se fijó el intervalo de confianza en 95%. La significancia de la OR de todos los estudios fue determinada mediante la prueba Z. Se llevó a cabo una prueba de heterogeneidad entre los estudios seleccionados con el propósito de determinar si el tamaño del efecto proviene de una muestra homogénea. El metaanálisis fue realizado mediante el uso de los programas EPIDAT 3.1 (Organización

Cuadro I. Frecuencia de genotipos y alelos de ApoE en población mexicana

	Controles	Probandos
Genotipos		
$\epsilon 2/\epsilon 3$	4 (0.10)*	6 (0.10)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	35 (0.83)	46 (0.76)
$\epsilon 3/\epsilon$	43 (0.07)	8 (0.14)
Total	42	60
Alelos		
$\epsilon 2$	4 (0.05)	6 (0.05)
$\epsilon 3$	77 (0.92)	106 (0.88)
$\epsilon 4$	3 (0.03)	8 (0.07)
Total	84	120

* n (%)

Cuadro II. Características clínicas de los pacientes mexicanos con esquizofrenia

	No portadores de ε4	Portadores de ε4	Estadística		
			t	gl	p
Edad de inicio	20.12 ± 0.72 (52)*	20.25 ± 1.29 (8)	0.07	58	0.94
Edad de la primera hospitalización	23.88 ± 0.97 (42)	25.71 ± 2.06 (7)	0.72	47	0.47
Número de hospitalizaciones	4.405 ± 0.68 (42)	3.714 ± 1.32 (7)	0.39	47	0.69

* X ± ES (n)

Panamericana de la Salud, OPS/OMS) y Metanalysis,²⁴ obteniendo el mismo resultado final.

Resultados

La distribución de los genotipos y alelos de ApoE en población mexicana se presenta en el cuadro I. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el análisis por genotipos ($\chi^2=1.02$, gl=2, p=0.59) ni por alelos ($\chi^2=0.94$, gl=2, p=0.62). El análisis por sexo no mostró diferencias estadísticamente significativas (genotipos $\chi^2=0.98$, gl=2, p=0.61, alelos $\chi^2=0.94$, gl=2, p=0.62). El cuadro II presenta las características clínicas de los pacientes con esquizofrenia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la portación del alelo de riesgo y alguna de las variables clínicas analizadas.

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 24 trabajos, pero sólo 21 cumplieron con los criterios de inclusión; sumando nuestra muestra se obtuvo un total de 22 investigaciones de asociación, con un total de 2810 casos y 4197 controles. De éstos, solamente cinco indicaron asociación positiva entre el alelo ε4 y esquizofrenia.^{3,12,16,17,25} El cuadro III muestra la información descriptiva y el tamaño de la muestra para cada uno de los estudios.

Las OR y los intervalos de confianza (IC) de la muestra total son presentados en la figura 1. En el análisis por efectos aleatorios, la suma de las OR fue de 1.06 y los IC 95%=0.89-1.27, p=0.1586, indicando que en la muestra total no existió asociación entre el alelo ε4 y esquizofrenia. Sin embargo, los datos mostraron la presencia de heterogeneidad ($\chi^2=37.7$, gl=21, p=0.0140). Al analizar la gráfica de Gallbraith identificamos que la fuente de error fue dada por los trabajos de Harrington,¹² Liu²⁵ y Chen.¹³ Eliminando estos trabajos, en un

Cuadro III. Estudios de asociación de casos y controles entre el alelo ε4 de ApoE y esquizofrenia, incluidos en el metaanálisis

Autor	País	Criterio Diagnóstico	(n)*	
			Esq**	Control
Arnold, et al. (1997) ¹⁶	Estados Unidos	DSM-III-R	93	106
Kampman., et al. (2004) ³	Finlandia	DSM-IV	94	98
Liu, et al. (2003) ²⁵	China	DSM-IV	579	1528
Martorell, et al. (2001) ¹⁷	España	ICD-9	365	584
Harrington, et al. (1995) ¹²	Inglaterra	No especificado	42	131
Chen, et al. (1999) ¹³	Taiwán	DSM-IV	237	137
Durany, et al. (2000) ²⁷	España	ICD-10	114	94
Fernández, et al. (1999) ³³	Estados Unidos	DSM-III-R	40	57
Igata-Yi, et al. (1997) ²⁹	Japón	DSM-IV	54	33
Joober, et al. (1996) ³⁰	Canadá	No especificado	51	35
Kimura, et al. (1997) ³¹	Japón	DSM-III-R	122	126
Kimura, et al. (2000) ³²	Japón	DSM-IV	314	118
Lee M, et al. (2001) ⁴	Inglaterra	DSM-IV	60	60
Moberg, et al. (2006) ³⁴	Estados Unidos	DSM-IV	28	26
Saiz P, et al. (2002) ¹⁸	España	DSM-IV	106	250
Schurhoff, et al. (2003) ¹⁵	Francia	DSM-IV	114	91
Sorbi, et al. (1998) ¹⁹	Italia	DSM-III-R	69	121
Thibaut, et al. (1999) ³⁵	Francia	DMS-III-R	45	98
Lan, et al. (1997) ¹⁴	Taiwán	DSM-IV	62	63
Tovilla, et al. (2007)	México	DSM-IV	60	42
Town, et al. (1997) ³⁶	Estados Unidos	DSM-III-R	63	301
Zhu, et al. (1996) ²⁰	Alemania	DSM-III-R	98	98

*n=Tamaño de la muestra, **Esq=Esquizofrenia

segundo análisis se comprobó el resultado inicial de no asociación entre el alelo ε4 y esquizofrenia (OR=1.04, IC 95%=0.90-1.21, p=0.184), sin la presencia de heterogeneidad ($\chi^2=18.8$, $gl=18$, $p=0.4$) (Figura 2).

Discusión

Los estudios de asociación son ampliamente utilizados en la búsqueda de genes candidatos en enfermedades complejas, de tal manera decidimos investigar el gen de la ApoE en pacientes mexicanos con esquizofrenia utilizando este tipo de estrategia.

Nuestros datos no replican los hallazgos que indican asociación entre el alelo ε4 de ApoE y esquizofrenia, ni tampoco en el análisis de la edad de inicio y severidad del trastorno.^{17,26} Sin embargo, la falta de asociación concuerda con lo señalado por otros grupos.²⁷⁻³² Además, los resultados no muestran asociación con la edad de inicio, apoyando los datos informados por otros grupos.^{18-20,33-36} El análisis por sexo, edad a la primera hospitalización y número de hospitalizaciones, tampoco demostró diferencias estadísticamente significativas en la muestra.

Los datos de no asociación entre el gen de la ApoE y esquizofrenia en población mexicana podría ser el resultado de la estratificación poblacional, ya que en un estudio con grupos indígenas mexicanos se observaron diferencias en las frecuencias de alelos del gen de la ApoE entre mestizos, nahuas, coras y huicholes, demostrando la presencia de heterogeneidad en la población mexicana con este locus particular.²⁸

La literatura sugiere que la estratificación poblacional, el tamaño de muestra y los criterios diagnósticos que definen la muestra, contribuyen a la pérdida de la replicación en los estudios de asociación,^{17,18} de tal manera que se han propuesto otros métodos que eviten este tipo de problemas. Uno de ellos son los metaanalíticos, poderosas herramientas que permiten analizar datos obtenidos de diversos estudios con tamaños de muestra pequeños y con bajo poder estadístico. De tal suerte, realizamos un estudio de metaanálisis que incluyó los trabajos publicados hasta la fecha y nuestros datos. Los resultados no señalan asociación entre el alelo ε4 de ApoE y esquizofrenia, apoyando los hallazgos previos en una muestra de menor tamaño tanto de casos como de controles (861 y 1843 sujetos, respectivamente).¹⁵

En un primer análisis nuestro estudio mostró heterogeneidad, por lo que en un segundo análisis sólo se incluyeron los estudios dentro de la curva de homogeneidad; los resultados nuevamente indicaron la ausencia de asociación entre el alelo ε4 de ApoE y esquizofrenia. De manera interesante, dos de los tres estudios que aportaban heterogeneidad en el análisis fueron realizados en poblaciones de origen asiático.^{13,25} Esta diferencia en la frecuencia alélica de ApoE en población asiática ya ha sido señalada en el metaanálisis efectuado por Schurhoff y colaboradores,¹⁵ y en un informe de Hallman y colaboradores,³⁷ por lo que se ha sugerido que el alelo ε4 de ApoE podría tener un efecto protector en esta población y no de riesgo como en la población caucásica.¹⁵

En conclusión, nuestro estudio de asociación no demuestra una relación entre el alelo ε4 de ApoE y pacientes

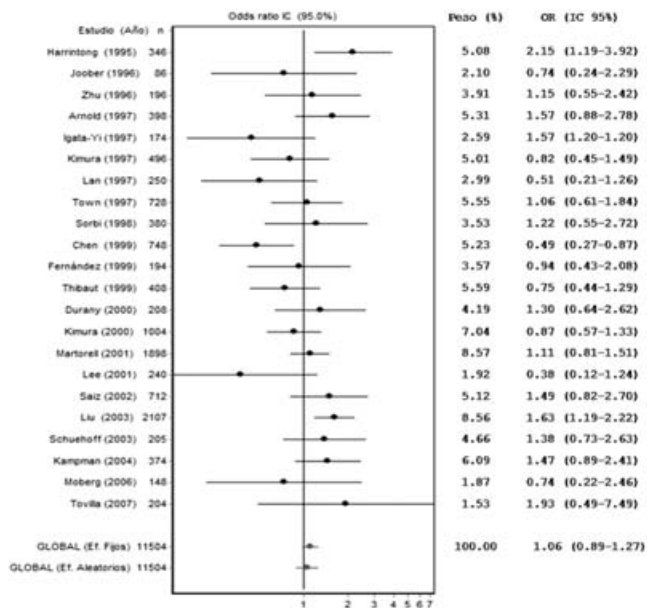


Figura 1. Efectos aleatorios, IC 95% y OR de cada uno de los estudios y del metaanálisis de los 22 trabajos del alelo ε4 de APOE y esquizofrenia.

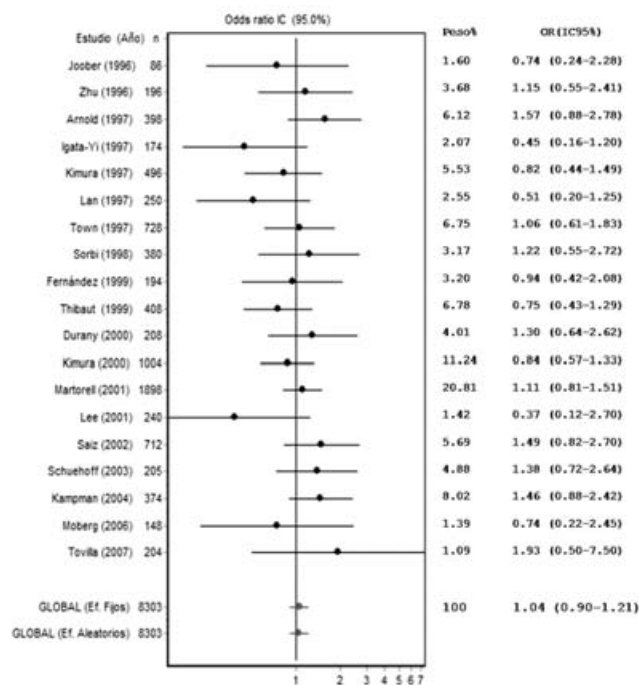


Figura 2. Metaanálisis de los 19 trabajos del alelo ε4 de APOE y esquizofrenia, una vez corregida la heterogeneidad.

con esquizofrenia. El estudio de metaanálisis apoya los hallazgos de no asociación entre el gen de ApoE y esquizofrenia. Sin embargo, la utilización de otros métodos, como los estudios de asociación basados en familias y el uso de pares de hermanos afectados, podrían ayudar a esclarecer el posible papel del gen de la ApoE en el desarrollo de la esquizofrenia.

Referencias

- Jablensky A. The concept of schizophrenia: pro et contra. *Epidemiol Psychiatr Soc* 1999;8:242-247.
- Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:867-872.
- Kampman O, Anttila S, Illi A, Mattila KM, Rontu R, Leinonen E, et al. Apolipoprotein E polymorphism is associated with age of onset in schizophrenia. *J Hum Genet* 2004;49:355-359.
- Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Hui D, Weisgraber KH. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E (LDL) receptors in the brain. *J Biol Chem* 1987;262:14352-14360.
- Siest G, Bertrand P, Herbeth B, Vincent-Viry M, Schiele F, Sass C, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and concentration in chronic diseases and drug responses. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:841-852.
- Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-630.
- Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, Bianchetti A, D'Acquarica AL, Govoni S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia* 1994;5:240-242.
- Benjamin R, Leake A, Edwardson JA, McKeith IG, Ince PG, Perry RH, et al. Apolipoprotein E genes in Lewy body and Parkinson's disease. *Lancet* 1994;343:1565.
- Royston MC, Mann D, Pickering-Brown S, Owen F, Perry R, Ragbavan R, et al. ApoE2 allele, Down's syndrome, and dementia. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:255-259.
- Amouyel P, Vidal O, Launay JM, Laplanche JL. The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. The French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Lancet* 1994;344:1315-1318.
- Farrer LA, Abraham CR, Volicer L, Foley EJ, Kowall NW, McKee AC, et al. Allele epsilon 4 of apolipoprotein E shows a dose effect on age at onset of Pick disease. *Exp Neurol* 1995;136:162-170.
- Harrington CR, Roth M, Xueieb JH, McKenna PJ, Wischik CM. Apolipoprotein E type epsilon 4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1995;202:101-104.
- Chen JY, Hong CJ, Chiu HJ, Lin CY, Bai YM, Song HL, et al. Apolipoprotein E genotype and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999;39:141-143.
- Lan TH, Hong CJ, Chen JY and Sim CB. Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;42:225-227.
- Schurhoff F, Krebs MO, Szoke A, Loze JY, Goldberger C, Quignon V, et al. Apolipoprotein E in schizophrenia: a French association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;119:18-23.
- Arnold SE, Joo E, Martinoli MG, Roy N, Trojanowski JQ, Gur RE, et al. Apolipoprotein E genotype in schizophrenia: frequency, age of onset, and neuropathologic features. *Neuroreport* 1997;8:1523-1526.
- Martorell L, Virgos C, Valero J, Coll G, Figuera L, Joven J, et al. Schizophrenic women with the APOE epsilon 4 allele have a worse prognosis than those without it. *Mol Psychiatry* 2001;6:307-310.
- Saiz PA, Morales B, MP GP, Álvarez V, Coto E, Fernández JM, et al. Apolipoprotein E genotype and schizophrenia: further negative evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:71-75.
- Sorbi S, Nacmias B, Tedde A, Latorraca S, Forleo P, Guarnieri BM, et al. No implication of apolipoprotein E polymorphism in Italian schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 1998;244:118-120.
- Zhu S, Nothen MM, Uhlhaas S, Rietschel M, Korner J, Lanczik M, et al. Apolipoprotein E genotype distribution in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996;6:75-79.
- Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 1991;19:5444.
- Wenham PR, Price WH, Blandell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* 1991;337:1158-1159.
- Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 2003;160:469-476.
- Leandro G. Meta-analysis in medical research: the handbook for the understanding and practice of meta-analysis, vol. 1. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Ltd.; 2006.
- Liu W, Breen G, Zhang J, Li S, Gu N, Feng G, et al. Association of APOE gene with schizophrenia in Chinese: a possible risk factor in times of malnutrition. *Schizophr Res* 2003;62:225-230.
- Pickar D, Malhotra AK, Rooney W, Breier A, Goldman D. Apolipoprotein E epsilon 4 and clinical phenotype in schizophrenia. *Lancet* 1997;350:930-931.
- Durany N, Riederer P, Cruz-Sánchez FF. Apolipoprotein E genotype in Spanish schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 2000;10:73-77.
- Cruz-Fuentes CS, González-Sobrinó BZ, Gómez-Sánchez A, Martínez-Rueda H, Chávez-Eakle RA, Serrano-Sánchez C. Distribution of apolipoprotein E alleles in coras and huicholes from Nayarit and Nahuas and Mestizos from Veracruz, Mexico. *Hum Biol* 2005;77:867-872.
- Igata-Yi R, Igata T, Ishizuka K, Kimura T, Sakamoto S, Katsuragi S, et al. Apolipoprotein E genotype and psychosis. *Biol Psychiatry* 1997;41:906-908.
- Joobor R, Rouleau G, Fon E, Lal S, Palmour R, Bloom D, et al. Apolipoprotein E genotype in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1996;67:235.
- Kimura T, Yokota S, Shono M, Igata-Yi R, Takamatsu J, Miyakawa T. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and schizophrenia. *Neuroreport* 1997;8:i-ii.
- Kimura T, Shono M, Yokota S, Igata-Yi R, Takamatsu J, Miyakawa T. Apolipoprotein E epsilon 3 allele is not a risk factor of schizophrenia: a study of 314 Japanese patients. *Neuropsychobiology* 2000;42:66-68.
- Fernández T, Yan WL, Hamburger S, Rapoport JL, Saunders AM, Schapiro M, et al. Apolipoprotein E alleles in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88:211-213.
- Moberg PJ, Arnold SE, Roalf DR, Balderston CC, Abbazia J, Kohler CG, et al. Apolipoprotein E genotype and odor identification in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:231-233.
- Thibaut F, Van Der Elst A, Campion D, Martin C, Coron B, Dollfus S, et al. Apolipoprotein E-varepsilon 4 frequency in deficit schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1999;14:148-151.
- Town T, Fallin D, Crawford F, Walsh S, Solomon R, Mullan M. Lack of association between the apolipoprotein E epsilon 4 allele (APOE epsilon 4) and chronic schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997;74:451-452.
- Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N, Sandholzer C, Menzel HJ, Csazar A, et al. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991;49:338-349.