

Aspectos moleculares de la enfermedad de Alzheimer

ANDRÉS VILLEGAS, GABRIEL BEDOYA

Se hace una revisión de los mecanismos moleculares involucrados en la enfermedad de Alzheimer. En ésta participa un grupo de proteínas que llevan a la formación de las lesiones cerebrales; ellas son: la proteína precursora de Amiloide (PPA), directamente productora del péptido β Amiloide, que produce las placas seniles; la Apolipoproteína E (Apo E), como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad; la Proteína τ , desencadenante de las tramas neurofibrilares y la Presenilinas (PS1 y PS2) cuyo papel está por dilucidarse. Se hace énfasis especial en una mutación de PS1 (E280A) detectada en familias antioqueñas y se plantea la probable relación de mutaciones de PS con el desarrollo de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

β AMILOIDE

PROTEÍNA PRECURSORA DE AMILOIDE

PRESENILINA

PROTEÍNA τ

APOLIPOPROTEÍNA E

MUTACIÓN E280A

INTRODUCCIÓN

“Basta que vivamos bastante tiempo para que perdamos la inteligencia”. Esta frase del libro “La enfermedad de Alzheimer”, escrito por Annelies Furtmayr-Schuh, parece ganar más fuerza día a día, al encontrarnos con una población de edad avanzada que crece junto con la expectativa de vida; es así como en 1965-1970 la expectativa de vida en Colombia era de 58.5 años, para 1985 de 65.4 años y para 1995-2000 de 70.8 años. Además el DANE estima que para el año 2025 el 12% de los colombianos serán mayores de 65 años.

Curiosamente los cambios histopatológicos que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer (EA) (placas seniles y ovillos neurofibrilares) se encuentran en la gran mayoría de la población a medida que envejece o se inicia su aparición después de los 45 años en el 20% de la población; a los 90 años el 80% de ésta tiene dichos cambios.

Para dar más fuerza aún a la frase mencionada sólo debemos pensar en la progresión geométrica de frecuencia que presentan las demencias con respecto a la edad, de tal forma que en los países desarrollados a los 40 años el 0.5% de la población está afectada por una demencia, a los 65 años el 10%, a los 80 años el 20% y a los 85 años la sufren el 40%. De este 40% un 52% se ha clasificado como EA lo que convierte a dicha entidad en la demencia senil de mayor frecuencia (1).

Los datos anteriores llevan a entender el por qué de la gran importancia que se le ha dado a la EA; se están realizando grandes esfuerzos para su conocimiento y se la ha convertido en un tema frecuente de divulgación, lo cual se ha realizado en nuestro medio con el reciente descubrimiento en el departamento de Antioquia (Colombia) del grupo familiar de Alzheimer más grande del mundo.

Con el presente artículo se pretende hacer una revisión actualizada de la maquinaria molecular que se desencadena en la fisiopatología de la EA y un análisis hipotético de las funciones moleculares que al alterarse conducen a la formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares que caracterizan la enfermedad. Se hará énfasis en el papel que en dicha maquinaria tiene la mutación E280A de la proteína presenilina 1 la cual aparece ligada a la variedad de Alzheimer encontrada en el departamento de Antioquia.

LAS PROTEÍNAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La demencia es un síndrome caracterizado por pérdida de la memoria asociada a otro déficit cognoscitivo y que además debe necesariamente presentar un daño somático. Las demencias en general son de múltiples etiologías (2). Una de ellas es la EA, reconocida en 1907 por Alois Alzheimer; actualmente se sabe que es la demencia más frecuente en el mundo (40 a 65%). En países desarrollados es la cuarta causa de muerte después de las enfermedades cardíacas, el cáncer y los accidentes. Usualmente es una enfermedad de la vejez: Se calcula que afecta entre 1 y 6% de la población mayor de 65 años y del 10 al 20% de los que sobrepasan los 80 años (3,4). Su diagnóstico se basa en un adecuado estudio clínico que determine su carácter progresivo. Los criterios establecidos por el grupo perteneciente a la Asociación del Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos de la Comunicación y Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA) y aquéllos definidos por la Asociación Americana de Psiquiatría en el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-IV) son los que más aceptación han tenido y a la vez los que permiten compartir un lenguaje universal cuando se refiere al diagnóstico de la EA (2,5).

En esta enfermedad se han definido dos grandes grupos: Esporádico (sin agregación familiar) y familiar cuando se presenta en otros miembros de la familia del paciente. Al estudiar los casos familiares se ha logrado identificar genes y sus proteínas involucrados en la patogénesis de la enfermedad (6). Además de la clasificación por historia familiar la EA también se clasifica según la edad de inicio en temprana (antes de los 65 años) y tardía (después de dicha edad). En su estudio también se han tenido en cuenta otras condiciones relevantes tales como trisomía del cromosoma 21 y el trauma encefalocraneano (TEC) (5).

Los cambios histopatológicos observados en el tejido cerebral, que corroboran la presencia definitiva de EA son básicamente: Los ovillos neurofibrilares (acumulación de masas de fibrillas entrelazadas dependientes de proteína τ en el cuerpo neural) y las placas seniles (zonas extracelulares con un centro compuesto de β amiloide y rodeado de neuritas anormales, astrocitos y células gliales). Otros hallazgos histopatológicos de la enfermedad son: Degeneración gránulo-vacuolar (múltiples vacuolas citoplasmáticas nucleadas por un gránulo en el medio); los llamados cuerpos de Hirano (formaciones ovoides que recubren los somas neuronales); angiopatía congófrica (acúmulo de sustancia amiloide en la capa media de las arteriolas y arterias de la corteza cerebral y las meninges) y pérdida neuronal (desaparición de neuronas) (5).

La investigación en enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) ha permitido identificar las proteínas involucradas y caracterizar los genes que las codifican; a continuación se describen las más preponderantes:

Proteína β amiloide: Es un pequeño péptido de 39 a 42 aminoácidos derivado de una glicoproteína mayor llamada Proteína Precursora de β amiloide (PPA) clasificada como una proteína integral de membrana tipo I, codificada en el brazo largo del cromosoma 21 en la región 21q11.2 a 21q22.1 (6). Este gen produce un mRNA que sufre *splicing* alternativo generando las isoformas 770, 751, 714, 695, 563 y 365 (el número corresponde a la cantidad de aminoácidos presentes en la PPA) (7); en un trabajo realizado en linfocitos se encontró cambio en la relación de expresión de las isoformas 770-751 del mRNA para la PPA en pacientes con EA esporádica (8). Las isoformas 563 y 365 no poseen la región de

β amiloide y la isoforma 695 es la que normalmente se produce en las neuronas. La glicoproteína posee una región con estructura β entre los aminoácidos 625 a 648, la cual ancla la proteína a la membrana celular; su extremo carboxiterminal (COOH) se localiza intracelularmente mientras que el extremo amino (NH_2) se encuentra extracelularmente; el β amiloide es una secuencia entre los aminoácidos 597 a 636, codificados por partes del exón 16 y 17 de la PPA; dicha secuencia presenta 28 aminoácidos por fuera de la membrana y 12 intramembranales (9); se ha encontrado además que sus primeros 24 aminoácidos tienen tropismo por el hipocampo (10) y la región entre los aminoácidos 25 a 35 tiene efecto tóxico sobre las neuronas (esta región tiene una gran similitud con un neuropéptido conocido como sustancia P (11)).

Normalmente la PPA es cortada por la enzima α secretasa entre los aminoácidos 612 (lisina) y (613) (leucina), lo cual corresponde a un corte en el β amiloide entre los aminoácidos 16-17 produciendo un fragmento extracelular con el NH_2 y parte del β amiloide que es secretado y otro fragmento con el extremo COOH y el resto del β amiloide que permanece anclado en la membrana. Pero si la PPA es cortada por las secretasas β y γ se generan 3 fragmentos: Uno con el extremo COOH, otro con el extremo NH_2 y el intermedio que corresponde al péptido β amiloide. Éste se acumula en fibrillas de 6 a 10 nm. y se deposita al principio amorfa (placas difusas); posteriormente se produce una corona de neurites degenerados y se generan las placas seniles (5,11,12). Mutaciones puntuales en los exones 16 y 17 de la PPA causan alteraciones en el tipo de corte de dicha proteína dando como resultado un incremento en la producción del péptido β amiloide. Además, en cuanto a la localización celular de éste un trabajo reciente demuestra como éste es generado intracelularmente a nivel del trans-Golgi y secretado a partir del post-Golgi (13).

Con respecto al papel que puede desempeñar en las funciones celulares, el β amiloide se une a un receptor llamado *de Productos Finales de Glicosilación Avanzada* (RAGE) que conduce a la producción de radicales libres, Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), migración de microglías y activación del Factor Nuclear- κB (FN- κB) (14); se han identificado 2 sitios funcionales para el FN- κB , tanto en el

promotor del gen RAGE (14) como en el de la proteína precursora de amiloide (15).

Presenilina (PS): Se han descubierto dos genes involucrados en EAF y a las proteínas codificadas por ellos se las ha llamado presenilinas; la una está codificada en la región 14q24.3qter del brazo largo del cromosoma 14 (gen S182) (16,17); de esta proteína (PS-1) se conoce muy poco. Se la ha relacionado con la aparición temprana de la EA, entre los 30 y 50 años (13), con un cuadro clínico en el cual se presenta mayor frecuencia de afasia temprana y mioclonus. Los avances en el análisis molecular de la PS han llevado a obtener cDNA (DNA copia) partiendo de su mRNA (RNA mensajero); de la secuencia del cDNA se dedujo la secuencia proteica que consta de 467 aminoácidos y, a partir de ella, utilizando programas de computador, se obtuvo la conformación más probable. Esta estructura consta de 7, o quizás 9, dominios helicoidales hidrofóbicos que, por serlo, pueden localizarse intramembranalmente en la célula. Los dominios están unidos por secuencias hidrofílicas lo que indicaría que la PS puede ser una proteína integral de la membrana, con su región aminoterminal y un asa que une los dominios 6 y 7 localizados hacia la cara externa de la membrana, ya que estas dos estructuras son altamente hidrofílicas; es de anotar que en el asa mencionada se presentan la mayoría de las mutaciones de la PS que dan como fenotipo EA (19).

Estudios recientes han detectado esta proteína en neuronas, tanto en las membranas que forman el retículo endoplásmico como en el aparato de Golgi y las dendritas (20-22). Hasta el momento en el gen de la PS-1 se han detectado más de 30 mutaciones (23) involucradas en EA y una de éstas, localizada en el codón 280, parece ser hasta ahora el único factor involucrado en la EAF descubierta en familias de una región del norte y centro del departamento de Antioquia. La mutación consiste en una transversión de adenina por citocina (16), que lleva a un cambio de ácido glutámico por alanina, lo cual provoca posiblemente un cambio en la estructura secundaria de la proteína que afecta su función normal; de ello resulta un fenotipo de EAF de aparición muy temprana y agresiva con algunas características clínicas específicas como mioclonus, dificultades en el lenguaje, cambios de la personalidad y el comportamiento y severa lesión cerebelosa.

Recientemente se detectaron 3 isoformas de la PS-1, I-467, I-463 e I-374, que se producen por *splicing* alternativos del mRNA y se expresan de acuerdo al tejido de la siguiente forma: I-467 e I-463 en el cerebro y otros tejidos (expresión ubicua) y la I-374 que se expresa selectivamente en hígado, riñones y bazo (24).

Recientemente, con el fin de dilucidar el papel de la PS-1 en EA se han desarrollado ratones transgénicos para las mutaciones H163R, L286V, L392V, M146L y M146V de presenilina 1 y para la N141I de presenilina 2 (25,26). En dichos ratones se encontró aumento en la producción de β amiloide de 42-43 aminoácidos, al igual que lo reportado en la autopsia de los pacientes con la mutación E280A, lo que indicaría la existencia de una ruta común entre la presenilina y la producción de β amiloide, formada por el polipéptido de 42 aminoácidos que es el que se deposita en mayor cantidad en las placas (26). Con las anteriores evidencias los investigadores que trabajan con la mutación E280A de PS-1 han postulado que dicha proteína altera el proceso proteolítico de la proteína precursora de β amiloide favoreciendo el depósito del de 42 aminoácidos, detectado en dicha mutación (27). Recientemente se ha demostrado que la PS 1 y su homóloga la presenilina 2 (PS 2) se unen *in vitro* específica y transcelularmente a la PPA lo que ayuda a corroborar la hipótesis de los autores que proponen que el β amiloide es el resultado final de la unión transcelular de la PPA en una neurona con PS 1 o PS 2 expresadas en alguna célula auxiliar del cerebro. Para tal afirmación se basan en el mecanismo que presentan genes homólogos de la PPA y la PS en la formación del ojo de la *Drosophila melanogaster* y en el desarrollo vulvar del *Caenorhabditis elegans* (28). Otros autores han concluido que existen 2 actividades proteolíticas diferentes en la generación de β amiloide partiendo de su proteína precursora: Una para producir amiloide de 40 aminoácidos y otra para el de 42 aminoácidos (29,30). Estas observaciones llevan a establecer una fuerte relación entre la proteína PS 1 y el proceso de generación del β amiloide de 42 aminoácidos que, como se dijo anteriormente, es insoluble y se precipita en placas. Además se ha encontrado una alta homología entre PS-1 y el gen sel 12 (48%) (31) que es un regulador de receptores para la diferenciación celular durante el desarrollo; lo anterior se dedujo

teniendo en cuenta la familia de genes homólogos en *Caenorhabditis elegans* lin-12/Notch.

Se ha detectado un gen en el cromosoma 1 región 1q31 a 42 cuyas mutaciones se han ligado a EAF; este gen tiene una alta homología con el de la PS-1 (67%) (23) por lo cual se le dio el nombre de presenilina 2 (PS-2); mutaciones en él han mostrado un ligamiento del 100% con EAF en familias del Volga de descendencia alemana. Se cree que su función es semejante a la de PS 1 es decir que interviene en el tráfico intracelular de la PPA o conduce al procesamiento alterado o a la sobreproducción de PPA.

Apolipoproteína E (ApoE): Es una proteína codificada en el brazo largo del cromosoma 19 región 19q13.2. El gen posee 3597 pb con 4 exones y 3 intrones; genera un polipéptido de 299 aminoácidos (ApoE) que es rico en arginina y lisina. El papel principal de la ApoE es transportar lipoproteínas de baja densidad (LDL) para lo cual el dominio NH₂ se une a las LDL y el fragmento COOH al receptor para ellas. La ApoE es producida en astrocitos y microglías; las neuronas expresan un receptor al cual se une la ApoE y por medio de él se transporta a ellas (32). De la ApoE se conocen los alelos E2, E3 y E4 que se diferencian en los aminoácidos 112 y 158; el E2 posee el aminoácido cisteína en las dos posiciones, el E3 posee cisteína en el aminoácido 112 y arginina en el 158 y el E4 posee arginina en ambas posiciones (33). La frecuencia de dichos alelos en la población caucásica es: E2 7%, E3 78% y E4 15%, mientras que en los pacientes con EA se presenta una frecuencia del 40% del alelo E4. En los casos en que se ha involucrado la ApoE en EA se ha reportado que la edad de aparición está determinada por el genotipo, de tal forma que en los genotipos E2-E3, E3-E3, E4-E3 y E4-E4 se presenta la edad de aparición en forma decreciente; esto significa que el alelo E4 aparece como factor de riesgo (34). Se sabe que uno de los principales papeles de la ApoE4 en la génesis de la EA es transformar el β amiloide de soluble a no soluble lo cual hace que se agregue y produzca precipitaciones; se sugiere que la ApoE4 funciona como una proteína chaperona patológica que amplifica el pliegue del β amiloide y estabiliza la fibrilla (35), mientras las ApoE2 y E3 tienen un efecto protector al unirse a la proteína τ impidiendo su hiperfosforilación y autoensamblaje en fibrillas helicoidales pareadas (5,36).

Proteína TAU (τ) se encuentra codificada en la región 17q21 del brazo largo del cromosoma 17. El gen que la codifica produce un mRNA que sufre *splicing* alternativo y produce la familia de proteínas τ que abarca 6 isoformas que poseen entre 352 y 441 aminoácidos. Las diferencias entre las isoformas se encuentran en 3 ó 4 dominios repetidos de unión a la tubulina y la presencia o ausencia de 2 insertos en tándem de 29 a 32 aminoácidos situados en el extremo NH₂. Diferentes células nerviosas expresan diferentes isoformas de τ ; en el desarrollo fetal sólo se expresa una isoforma de ellas que se fosforila en 1 ó 2 sitios. Al nacer se empiezan a producir diferentes isoformas de esta proteína que se fosforilan en 17 sitios aproximadamente. La proteína τ es fosforilada por una gran variedad de enzimas como son: Proteína quinasas II dependientes de Ca⁺⁺/calmodulina, proteína quinasas dependientes de cAMP, etc.

Una fosforilación anormal de τ precede a su polimerización patológica en fibrillas helicoidales pareadas que llevan a los ovillos neurofibrilares. Normalmente la proteína τ actúa en la polimerización y estabilización de la tubulina, principal componente de los microtúbulos que son la base del flujo axonal, por lo cual tienen importancia en la polaridad neuronal. La proteína τ es el principal componente de los ovillos neurofibrilares que al perturbar el flujo axonal, conducen a la disfunción y muerte celulares; además esta proteína desregula la fosforilación de la célula al activar múltiples quinasas generando un desajuste en el citoesqueleto y daño de la sinapsis (4,12).

Es de anotar que no se han reportado mutaciones ligadas con EAF en el gen que codifica para la proteína τ (36); lo anterior puede deberse a que ésta es esencial para la viabilidad celular, guardián de la casa, y una mutación en ella sería letal.

CONCLUSIONES

Luego de un análisis de la literatura con respecto a la EA se puede concluir que ésta tiene múltiples vías de desarrollo con puntos de confluencia entre sí; está altamente relacionada con el proceso de envejecimiento que seguramente desencadena una señal que conduce a que se activen 3 rutas esenciales hacia el desarrollo de la enfermedad; éstas serían: Una que involucraría la respuesta inmune, otra que llevaría a la formación y depósito del β amiloide

(una mutación en PPA o PS conduce a un inicio temprano de esta ruta) y una tercera que actuaría en la formación de los ovillos neurofibrilares. En cuanto a los puntos de confluencia cabe anotar: El β amiloide actúa en la activación del complemento, en la vía de la respuesta inmune y en la formación de las tramas neurofibrilares. En éstas se ha encontrado dicho péptido. En cuanto a la ApoE puede estar actuando sobre las 2 últimas vías ya que puede presentar 2 funciones: Insolubilizar el β amiloide e intervenir en la fosforilación de la proteína τ que formará los ovillos neurofibrilares.

Al igual que en otras amiloidosis, en la EA debe presentarse acumulación de β amiloide en órganos diferentes del cerebro, tales como el corazón, el hígado, la médula ósea y otros, puesto que en la EA se presenta acumulación de amiloide en las arteriolas cerebrales. Éste debe ser tema de investigaciones futuras que ayudarían a aclarar la maquinaria de la enfermedad.

Teniendo en cuenta las últimas observaciones sobre la presenilina y la generación del β amiloide, consideramos que la PS 1 tiene un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad y comparando la maquinaria que exhiben genes homólogos en *C. elegans* y *D. melanogaster*, esta proteína puede ser importante en el neurodesarrollo al igual que la PPA. La función de la PS 1 puede ser la traslocación de la PPA de la membrana citoplasmática hacia una vesícula lisosomal en la cual sufriría procesamiento; pero, a diferencia de otros autores que postulan la existencia de células no neuronales en el SNC que expresan PS 1 en la membrana citoplasmática e interactúan con las neuronas que expresan PPA, llevando a la generación de amiloide, creemos que la misma neurona podría generar vesículas con PS 1, las cuales migrarían a la membrana citoplasmática de donde extraerían PPA para posteriormente formar un lisosoma y dar lugar al procesamiento proteolítico de PPA. Por lo tanto una mutación de PS 1 puede actuar de diversas formas: 1) Aumentar la velocidad de excreción de PPA llevando el lisosoma al trans-Golgi en una forma más acelerada y por lo tanto impidiendo la proteólisis completa de PPA generando fragmentos de amiloide de 40 y 42-43 aminoácidos (esto a su vez puede indicar un orden en el corte efectuado por las secretasas sobre la PPA). 2) Otra posibilidad de acción de la PS 1 mutada es directamente sobre la secretasa que corta la PPA; posible-

posibilidad de acción de la PS 1 mutada es directamente sobre la secretasa que corta la PPA; posiblemente la secretasa interactúa con la PS 1 mutada y esto le puede generar un cambio conformacional (actuando como proteína chaperona) lo cual puede potenciar su acción y generar una mayor avidez por la PPA (en este caso se potenciarían los cortes para la formación del péptido de 42-43 aminoácidos), como han dado a entender otros autores; pero, además, se debe tener en cuenta la posibilidad de un efecto contrario, es decir la PS 1 mutada podría inhibir la acción de la secretasa lo que reduciría el número de cortes en los aminoácidos 612-613 de la PPA (este es el corte normal ya que parte el péptido β amiloide en 16-17 aminoácidos), permitiendo actuar a las secretasas β y γ que generan los fragmentos de 40 y 42-43 aminoácidos. 3) También la estimulación o inhibición de las secretasas puede ser ejercida por la PS 1 en forma indirecta, si PS 1 mutada se... (une??) a un activador de secretasa o a un inhibidor de β y γ ; esto daría como resultado potenciar la producción de β amiloide. 4) Puede existir además un mecanismo en el cual la PS 1 tenga un papel directo sobre la PPA, ya que existen evidencias de que PPA y PS 1 interactúan; el mecanismo consistiría en lo siguiente: La unión entre PPA y PS 1 llevaría a un cambio conformacional de la primera exponiendo en forma selectiva sitios de corte para secretasas, de tal forma que la PS 1 normal expondría en la PPA sitios para la α secretasa; en cambio la PS 1 mutada lo haría para que actuaran las secretasas β y γ , generándose así los péptidos de 42-43 aminoácidos. En estos mecanismos hay que tener en cuenta que la proteína mutada tendría una cinética de acción más efectiva que la normal para explicar la dominancia en el fenotipo en EAF ligado a mutaciones en PS 1.

En los anteriores mecanismos no se tiene en cuenta el hecho que en las PS 1 y 2 se han encontrado sitios de fosforilación dependientes de serina y este hecho puede estar involucrado en la acción que una mutación en PS 1 genera para llevar a la aparición de EA.

Los mecanismos anteriores son hipotéticos puesto que no se conoce la función real de PS y no se puede deducir el por qué una mutación en ella produce una acumulación de un péptido neurotóxico dado por el corte anormal en PPA. Por el contrario, las mutaciones en PPA parecen tener un efecto

directo en el corte pues la mayoría se han localizado en los exones 16 y 17 donde está localizada la secuencia β amiloide. Esto lleva a una explicación directa del papel de las mutaciones en PPA con respecto a EAF.

Todos estos planteamientos pretenden abrir un camino para el desarrollo de futuras investigaciones que permitan dilucidar la cascada de acontecimientos que se da en esta enfermedad, lo que a su vez nos orientará a instaurar un tratamiento viable, efectivo y con objetivos claros.

SUMMARY MOLECULAR ASPECTS OF ALZHEIMER'S DISEASE

This is a review of the molecular aspects involved in Alzheimer's disease in which several proteins are related with the development of cerebral lesions, namely: Amyloid's Precursor Protein (APP) directly producer of β Amyloid which causes senile plaques; Apolipoprotein E (Apo E) which may be either risk or protection factor for the development of the disease; Protein τ related to neurofibrils and Presenilins 1 and 2 whose role has yet to be elucidated. Special emphasis is done on a mutation of Presenilin 1 (E280A) detected in families from Antioquia, Colombia; its probable relationship with the development of Alzheimer's disease is discussed.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo fue posible gracias al estímulo dado por Colciencias y la Universidad de Antioquia bajo el programa de pasantía para jóvenes investigadores. Los autores agradecemos el apoyo y asesoría de los Doctores: Jorge Ossa, Francisco Lopera, Marlene Jiménez, Carlos Vélez, Fabiola Toro, Margarita Ayora y nuestros compañeros de laboratorio Juan Carlos Zapata y Neil Vásquez.

Correspondencia: Puede ser dirigida a: Andrés Villegas, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Carrera 51 D N° 62-29 Medellín, Colombia.

BIBLIOGRAFÍA

1. FURTMAYR-SCHUH A. La Enfermedad de alzheimer. Editorial Herder. 1995: 16-32.
2. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 1994: 139-150.
3. SCHELLENBERG GD. Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8552-8559.
4. CLARK RF, GOATE AM. Molecular genetics of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1164-1172.
5. CANO C, JACQUIER M, LOPERA F, et al. Seminario Taller sobre Demencias 1996.
6. TALBOT C, HARDY J, GOATE A. Unraveling the genetics of Alzheimer's disease. *Genome Analysis* 1993; 6: 101-120.
7. KOSIK K. Alzheimers Disease: A cell biology perspective. *Science* 1992; 256: 780-783.
8. EBSTEIN RP, NEMANOV L, LUBARSKI G, et al. Changes in expression of lymphocyte amyloid precursor protein mRNA isoforms in normal aging and Alzheimer's disease. *Molec Brain Res* 1996; 35: 260-268.
9. STICHT H, BAYER P, WILLBOLD D, et al. Structure of amyloid A4-(1-40)-peptide of Alzheimers disease. *Eur J Biochem* 1995; 233: 293-298.
10. NABESHIMA T, NITTA A. Memory impairment and neuronal dysfunction induced by β -amyloid protein in rats. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174: 241-249.
11. SELKLOE DJ. Amyloid protein and Alzheimer's disease. *Medicine* 1991; 54-61.
12. MARTINEZ A, BEDOYA G. La enfermedad de Alzheimer; pasado y presente. Seminario General IV. 1996.
13. BRONWYN LM, GESINE S-F, BUSCIGLIO J, et al. Intracellular accumulation of amyloid in cells expressing the swedish mutant amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1995; 270: 26727-26730.
14. SHI DU Y, XI C, JIN F, et al. RAGE and amyloid-peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382: 685-691.
15. GRILLI M, RRIBOLA M, ALBERICI A, et al. Identification and characterization of a B/Rel binding site in the regulatory region of the amyloid precursor protein gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 26774-26777.
16. The Alzheimer's disease collaborative group. The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics* 1995; 11: 219-222.
17. TAKANO T, YAMANOUCI Y, SAHARA N, SHIRASAWA T, MORI H. Assignment of Alzheimer's presenilin-1 (PS-1) gene to 14q24.3 by fluorescence in situ hybridization. *Neuroscience Letters* 1996; 214: 69-71.
18. WRAGG M, HUTTON, TALBOT C, The Alzheimer's disease collaborative group. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 347: 509-512.
19. STROOPER B, BEULLENS M, CONTRERAS B, et al. Phosphorylation, subcellular localization, and membrane orientation of the Alzheimer's disease-associated presenilins. *J Biol Chem* 1997; 272: 3590-3598.
20. KOVACS D, FAUSETT H, PAGE K, et al. Alzheimer-associated presenilins 1 and 2: Neuronal expression in brain and localization to intracellular membranes in mammalian cells. *Nature Medicine* 1996; 2: 224-229.
21. COOK D, SUNG J, GOLDE T, et al. Expression and analysis of presenilin 1 in a human neuronal system: Localization in cell bodies and dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9223-9228.
22. ELDER G, TEZAPSIDIS N, CARTER J, et al. Identification and neuron specific expression of the S182/Presenilin I protein in human and rodent brains. *J of Neurosci Res* 1996; 45: 308-320.
23. SELKOE D. Alzheimer's Disease: Genotypes, phenotype, and treatments. *Science* 1997; 275: 630-631.
24. NARUHIKO S, YU-ICHI Y, HIDEYEKI T, et al. Identification and characterization of presenilin I-467, I-463 and I-374. *Feder Europ Biochem Soc Letters* 1996; 381: 7-11.
25. CITRON M, WESTAWAY D, XIA W, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nature Medicine* 1997; 3: 67-72.
26. DUFF K, ECKMAN C, ZEHR C, et al. Increased amyloid-42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature* 1996; 383: 710-713.
27. LEMERE CA, LOPERA F, KOSIK KS, et al. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A-Beta-42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine* 1996; 2: 1146-1150.
28. NAZNEED N, SINGER SJ. Specific transcellular binding between membrane proteins crucial to Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12575-12580.
29. KLAFKI HW, ABRAMAWSKI D, SWOBODA R, PAGANETTI PA, STAUFENBIEL M. The carboxyl termini of β -amyloid peptides 1-40 and 1-42 are generated by distinct β -secretase activities. *J Biol Chem* 1996; 271: 28655-28659.
30. CITRON M, DIEHL T, GORDON G, et al. Evidence that the 42- and 40-amino acid forms of amyloid protein are generated from the β -amyloid precursor protein by different protease activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13170-13175.
31. LEVITAN D, GREENWALD I. Facilitation of lin-12-mediated signalling by sel-12, a *Caenorhabditis elegans* S182 Alzheimer's disease gene. *Nature* 1995; 377: 351-354.
32. HARRINGTON C, LOUWAGIE J, ROSSAU R, et al. Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. *Am J Pathol* 1994; 145: 1472-1484.
33. PERICAK-VANCE M, HAINES J. Genetic susceptibility to Alzheimer's disease. *TIG* 1995; 11: 504-508.
34. TALBOT C, LENDON C, CRADDOCK N, et al. Protection against Alzheimer's disease with apo E 2. *Lancet* 1994; 343: 1432.
35. LIAUTARD J. A hypothesis on the aetiology of Alzheimer's disease: Description of a model involving a misfolded chaperone. *Medical Hypotheses* 1994; 43: 372-380.
36. SELCOE D. Amyloid-protein and the genetics of Alzheimer's disease. *Biol Chem* 1996; 271: 18295-18298.