Marcadores moleculares de la enfermedad de Alzheimer

Campos-Peña Victoria,[1] Meraz Ríos Marco Antonio[2]

RESUMEN

Introducción: *En los últimos años, las enfermedades neurodegenerativas se han convertido en uno de los principales problemas de salud. Se caracterizan por la degeneración de poblaciones celulares específicas y comprometen diversos tipos de enfermedades, las cuales contribuyen de manera significativa a la morbilidad y mortalidad de la población de edad avanzada. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia, representando el 50% de los casos totales. Está caracterizada por la presencia de placas neuríticas (PN) y marañas neurofibrilares (MNF) y es el resultado de un proceso multifactorial que implica la participación de diversos genes localizados en cromosomas diferentes, lo que hace aún más complejo su estudio.* ***Conclusión:*** *Las investigaciones realizadas hasta el momento intentan la búsqueda de marcadores moleculares que permitan el diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas permitiendo con esto un mejor manejo del paciente.*

Palabras clave: *Enfermedad de Alzheimer (EA), placas neuríticas (PN), marañas neurofibrilares (MNF).*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(4): 293-299

Molecular markers in Alzheimer disease

ABSTRACT

Introduction: *In the last years, the neurodegenerative diseases have become the main problem of health. They are characterized by the degeneration of specific cellular populations and include diverse types of diseases which contribute of significant way to the morbidity and mortality of the age population. The Alzheimer disease (AD) is the most common dementia, representing 50% the total cases. It is characterized by the presence of neuritic plaques (NP) and neurofibrillary tangles (NFT) and is the result of a multifactor process that implies diverse genes located in different chromosomes, which makes more complex. The research made until the moment, try the search of molecular markers that allow the diagnosis of the disease in early stages allowing with this a better handling for the patient.*

Key words: *Alzheimer disease (AD), neuritic plaques (NP), neurofibrillary tangles (NFT).*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(4): 293-299

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la evolución social y económica que vive el mundo en el último siglo ha propiciado que la esperanza de vida crezca de forma acentuada, convirtiendo con ello al envejecimiento en un desafío que afecta a todos, y a las enfermedades neurodegenerativas en uno de los problemas de salud más importantes en los adultos de edad avanzada. Involucran un variado número de demencias, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) la que predomina entre los diferentes tipos (50-60% de casos totales). El alto índice de prevalencia la sitúa entre la tercera y cuarta causa de muerte en adultos mayores de 60 años, después del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares, llegando a afectar a 6 millones en Norteamérica, 5 millones en Europa, 8 a 10 millones en Asia y 1 a 1.5 millones en Sudamérica, con una prevalencia del 3-15% y una incidencia del 0.3 al 0.7%.[1]

En la actualidad los estudios realizados en este campo están enfocados a conocer las causas y mecanismos que conducen a la demencia con la finalidad de desarrollar medidas preventivas que permitan ofrecer el tratamiento aún ausente para estos pacientes. En esta revisión se pretende analizar los aspectos generales de la patología, así como algunos de los avances en el diagnóstico de la misma.

ASPECTOS CLÍNICOS

El cuadro clínico demencial en la EA pone de manifiesto que se trata de un síndrome caracterizado por un deterioro mental global. El déficit se presenta en todos los aspectos del funcionamiento mental del individuo e incluye memoria, intelecto general, atributos emocionales y aspectos distintivos de la personalidad como son juicio, pensamien-

1. *Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina.*
2. *Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Departamento de Biomedicina Molecular.*

Correspondencia:
Dra. Victoria Campos-Peña
Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina.
Coyoacán, 04021, México, D.F.

to abstracto así como funciones corticales superiores.

El inicio de la enfermedad se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria; existe una disminución en la percepción espacial, así como desorientación en tiempo y espacio. Conforme avanza la enfermedad se agrava el problema de la memoria; además de presentarse problemas de afasia, apraxia y agnosia.[2-4] En las etapas tardías se presenta un aumento en el tono muscular, una desinhibición emocional notable y el hundimiento de su personalidad normal. Otros datos clínicos comunes son la pérdida del control de esfínteres, disminución de peso y, finalmente, el paciente termina en estado vegetativo, producido por la severa descortificación cerebral.

ASPECTOS NEUROPATOLÓGICOS

La EA es una alteración del sistema nervioso central (SNC) que da lugar a una atrofia cerebral generalizada (Figura 1). Los cambios patológicos observados en los cerebros de estos pacientes no se distribuyen de manera uniforme a lo largo de la corteza cerebral; éstos se localizan en áreas corticales específicas, lo cual sugiere que existe una relación entre el progreso de la enfermedad y la conectividad de áreas afectadas.[2,5,6]

Las características anatomopatológicas que definen la enfermedad de Alzheimer son la presencia de placas neuríticas (PN), formadas por el péptido amiloide beta y marañas neurofibrilares (MNF), formadas por la proteína de unión a microtúbulos tau (Figura 2). La distribución de estas lesiones en el cerebro presenta un patrón específico y particular que coincide con las vías de transmisión de la información entre áreas corticales y subcorticales del encéfalo humano, existiendo una correlación directa entre el daño anatómico y las fases clínicas de la enfermedad.[2,5-7] La presencia de estas alteraciones contribuye de manera importante en el proceso degenerativo del cerebro ocasionando la pérdida sináptica y muerte neuronal.

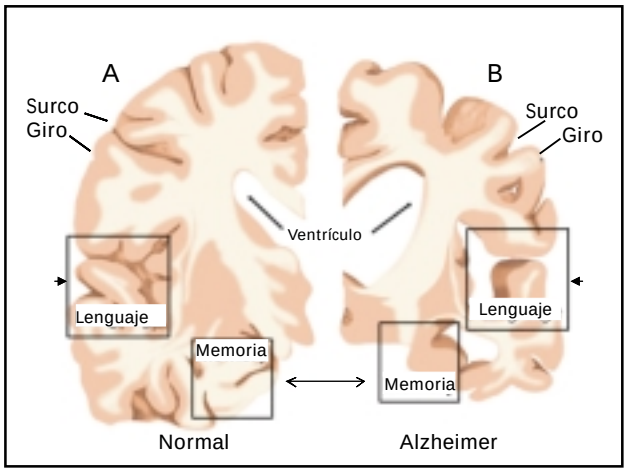

Figura 1. Esta imagen representa un corte frontal del cerebro humano visto del frente. En la izquierda **(A)** se representa el cerebro de un individuo normal y a la derecha **(B)** de un individuo con Alzheimer. Se observa que existe una reducción global del tejido. Los surcos en el cerebro se ensanchan notoriamente. De igual manera, los ventrículos que contiene el líquido cefalorraquídeo se agrandan. La memoria a corto plazo se pierde al afectarse las células en el hipocampo (recuadros señalados con flechas). Cuando la enfermedad de Alzheimer se extiende a través de la corteza cerebral (capa exterior del cerebro) la capacidad de juicio se altera además de presentarse daño en el lenguaje (recuadro señalado con cabeza de flecha) (http://www.ahaf.org/alzdis/about/adabout.htm).

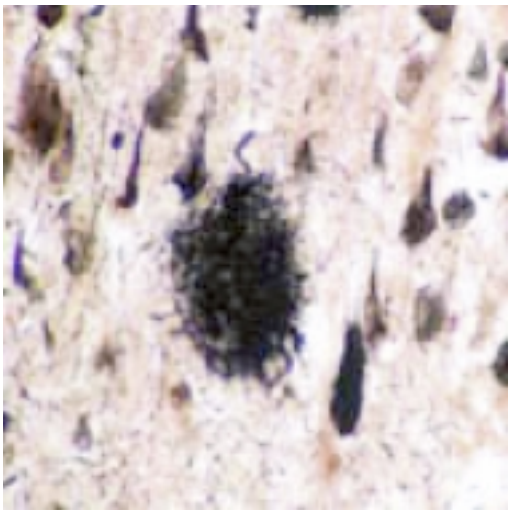

Figura 2. Tinción de plata que revela la histopatología característica de la enfermedad del Alzheimer. La figura muestra en el centro la presencia de una placa neurítica, la cual está formada principalmente por la acumulación de amiloide beta. Alrededor se puede observar la formación de marañas neurofibrilares las cuales se acumulan en el interior de la neurona mostrando la característica forma de flama.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico, ya que, hasta el presente, carecemos de algún marcador biológico o de alguna prueba diagnóstica que permita identificar positiva y selectivamente a la enfermedad, más allá de la valoración anatomopatológica definitiva. En virtud de ello, la valoración clínica continúa siendo la herramienta más importante en el proceso de diagnóstico, contando además con la colaboración de la neuropsicología y de algunos métodos complementarios de diagnóstico.

GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD

Aunque la enfermedad de Alzheimer se presenta principalmente de manera esporádica (90-95%), existen casos familiares relacionados con

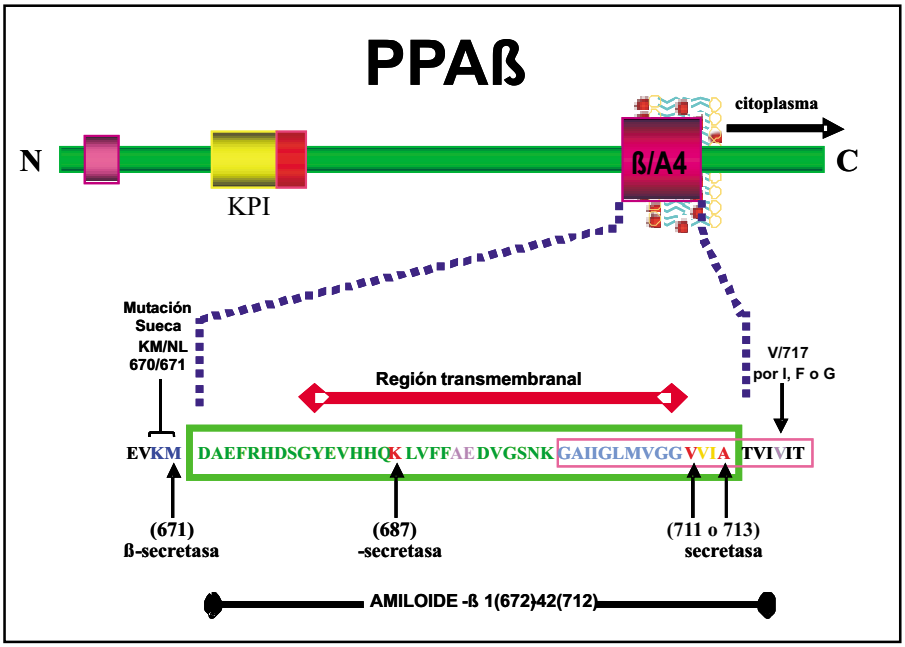

Figura 3. Esquema de la proteína precursora del amiloide beta, la región extracelular está señalada como el extremo amino (N) y la región citoplásmica como la región carboxilo (C) (PPAβ). En el recuadro se muestra la secuencia correspondiente al péptido amiloide-β y su localización dentro de la proteína. La barra naranja muestra el dominio transmembranal del fragmento amiloideo, y las flechas en los extremos muestran algunas de las mutaciones presentes en la proteína asociadas con la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.

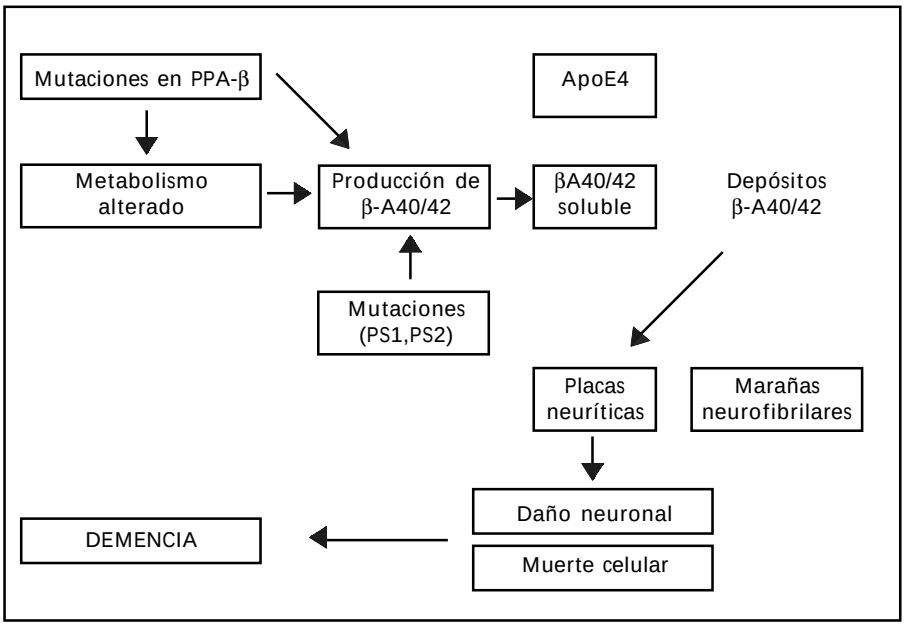

Figura 4. Cascada del amiloide beta. La presencia de mutaciones en el gen PPA, PS1 y PS2 favorece la acumulación del amiloide beta; se ha postulado que esta acumulación es el mecanismo que desencadena la patología.

la presencia de mutaciones en diversos genes. La manifestación de casos familiares es muy baja y apenas alcanza 5-10% del total. Los pacientes que portan los genes mutados desarrollan la enfermedad de una manera muy agresiva, dando inicio entre los 35-50 años de vida progresando rápidamente y ocasionando la muerte en los siguientes siete años. La caracterización de estos casos aporta el beneficio "científico" en la tipificación de un subtipo de EA, pero no supone ninguna ventaja práctica al no conocerse la patogenia en cuanto a las proteínas aberrantes que son expresadas ni aportar algún tratamiento específico para estos casos.

Cascada del amiloide beta y mutaciones en el gen de PPA-β

El componente principal de las PN es un péptido de 40-42 aminoácidos que proviene de la proteína precursora del amiloide beta (PPA-β), una glicoproteína integral de membrana cuyas funciones hasta el momento no son claras (Figura 3). Se sabe que puede participar como factor de crecimiento,[8] mediador de adhesión celular,[9] regulador intraneural de calcio,[10] etc.

El papel de PPA-β en la EA se encuentra relacionado con la hipótesis de la cascada del amiloide beta, donde se dice que la acumulación de péptidos amiloideos en el cerebro, es el evento primario que

desencadena la patología. Las otras características patológicas (formación de MNF, daño y muerte celular) son generadas como un evento secundario a la agregación del amiloide (Figura 4). La presencia de mutaciones en el gen que codifica para esta proteína, se localizan predominantemente cerca de los sitios reconocidos por las alfa-, beta- y gamma secretasas, afectando el procesamiento de la proteína y causando la sobreproducción de fragmentos amiloideos de 40 y 42 aminoácidos (Figura 3). Estas mutaciones se encuentran en aproximadamente el 1% del total de familias que desarrollan la enfermedad de Alzheimer de tipo familiar. El desequilibrio entre la producción de amiloide beta y su eliminación genera una cascada de procesos celulares que conducirían al desarrollo de la patología.

Mutaciones en los genes PS1 y PS2

La mayoría de los casos familiares con la enfermedad de Alzheimer se encuentran asociados a la presencia de mutaciones en las proteínas: presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2).[11-13] El gen que codifica para PS1 y PS2 se localiza en el cromosoma 14 y 1, respectivamente.[14,15] Las presenilinas son proteínas integrales de membrana, en células neuronales se localizan en el retículo endoplásmico (RE), compartimiento intermedio, membranas nucleares, conos de crecimiento y en la membrana plasmática (Figura 5)[16-20] Tanto PS1 como PS2 interactúan con otras proteínas para formar un complejo macromolecular que contiene la actividad γ-secretasa, responsable de regular la proteólisis intramembranal de la proteína precursora del amiloide beta (PPA-β).[21,22]

La presencia de mutaciones en las proteínas presenilina 1 y 2 (PS1 y PS2) induce la sobreproducción de β-amiloide de 42 aminoácidos, aparentemente por un incremento en la actividad γ-secretasa,[16,19,23,24] el paso final en la generación de péptidos amiloideos. Hasta el momento se han descrito más de 70 mutaciones en PS1 todas ellas relacionadas con la desregulación de la proteína y la aparición de la enfermedad en edades más tempranas (30 años). Aunque las mutaciones se encuentran a lo largo de la proteína, la mayor parte de ellas se localizan en las regiones transmembranales; en la figura 6 se esquematizan los residuos donde se presentan dichas mutaciones.

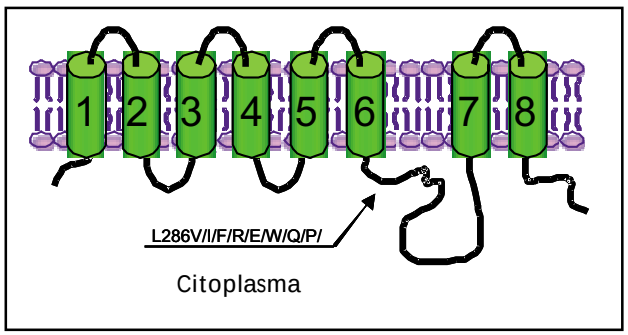

Figura 5. Representación esquemática de PS1, la flecha muestra algunas de las mutaciones presentes en el codón 286, así como la localización de dos aspartatos en los dominios transmembranales (TM6/TM7).

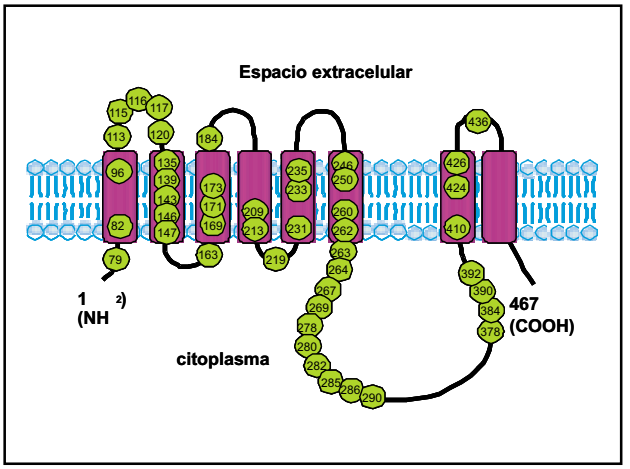

Figura 6. Esquema de la presenilina 1 y distribución de algunas de las principales mutaciones presentes en la proteína que están asociadas con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (Dumanchin-Njock 1999).

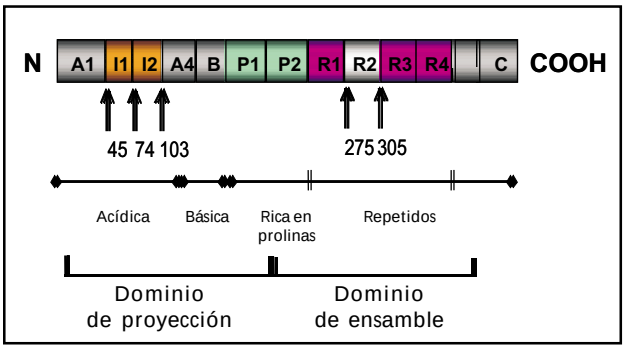

Figura 7. Esquema representativo de la molécula de tau donde se muestran las diferentes regiones de la proteína. La región rica en prolinas se muestra en color verde y los dominios repetidos se esquematizan como R1, R2, R3 y R4.

Proteína tau y Alzheimer

Las marañas neurofibrilares, el segundo tipo de lesión que define la EA se encuentran formadas por la proteína tau. Tau es una proteína de unión a microtúbulos altamente soluble, cuya función es mantener el citoesqueleto de la célula neuronal, además de ayudar en el transporte de vesículas y organelos. La molécula se organiza en varias regiones con diferentes propiedades químicas y fisiológicas (Figura 7). Posee una región aminoacídica, la cual se proyecta hacia el espacio extracelular per-

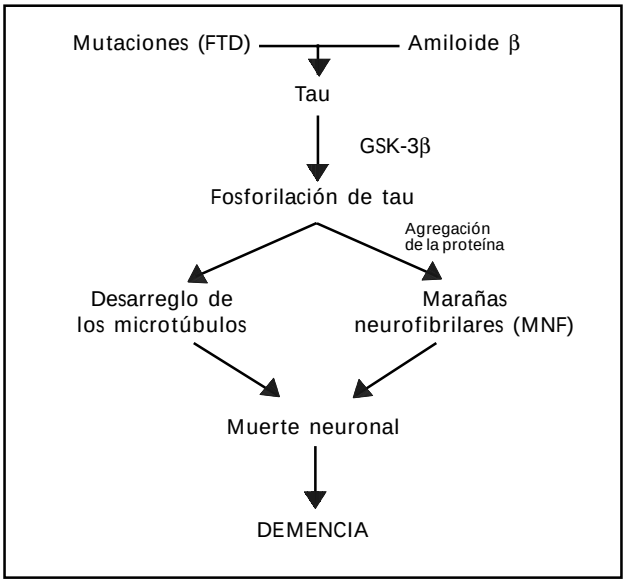

Figura 8. Hipótesis de tau. La presencia de mutaciones en la proteína tau generan su agregación en forma de filamentos; sin embargo, se ha observado que la proteína tau por sí misma es capaz de inducir neurodegeneración, por lo que la presencia de amiloide β no es necesaria para la formación de las marañas neurofibrilares.

mitiendo su interacción con otros elementos del citoesqueleto diferentes a tubulina como son filamentos de actina, filamentos intermedios y neurofilamentos. La región central rica en prolinas, contiene una gran cantidad de residuos susceptibles a la acción de cinasas. El extremo carboxilo terminal es altamente básico y es donde se localizan los dominios repetidos a través de los cuales se lleva a cabo la interacción con los microtúbulos.[25-27] A diferencia de la PPA-β y presenilinas, no parece haber una relación genética entre tau y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones encontradas en el gen de tau causan otro tipo de demencias las cuales presentan cuadros clínicos variables y son conocidas como "tauopatías" o demencias frontotemporales con parkinsonismo ligadas al cromosoma 17 (FTPD-17).[28] En los cerebros de estos pacientes se desarrollan marañas similares a las observadas en pacientes con Alzheimer, pero no presentan depósitos de amiloide.

Éste es un rasgo muy importante, ya que evidencia que la proteína tau por sí misma es capaz de causar demencia y neurodegeneración (Figura 8).

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Apolipoproteína E4

Existen también factores de riesgo genéticos que han sido observados en pacientes que desarrollan la enfermedad en etapas tardías. Aproximadamente 40-65% de ellos sobrexpresan el alelo-4 de la Apolipoproteína E (ApoE/4).[29-31] Apo/E es una proteína plasmática que juega un papel muy importante en el metabolismo de lípidos y transporte de colesterol en los tejidos.[32] Existen tres isoformas principales de la proteína que se encuentran en la mayor parte de la población: ApoE2, ApoE3 y ApoE4, éstas se localizan en distintos alelos (ε2,ε3,ε4) en el cromosoma 19.[33] De las tres formas alélicas presentes en el humano, ApoE4 está asociada con un incremento en la susceptibilidad para el desarrollo de la EA.

CYP46

La eliminación y mantenimiento de la homeostasis del colesterol en cerebro[34] se lleva a cabo por la conversión de colesterol a 24S-hidroxicolesterol mediada por la enzima colesterol hidroxilasa-24S (CYP46). El tejido cerebral es el órgano que presenta el mayor contenido de colesterol en el cuerpo humano, se ha demostrado que un exceso de colesterol en células de hipocampo promueve el rompimiento de PPA-β y por tanto la acumulación de péptidos amiloideos de una manera dosis dependiente; la reducción de colesterol en células reduce la unión de amiloide a la membrana plasmática, así como la toxicidad generada por éste.[34-37] Polimorfismos presentes en esta proteína, así como la presencia de ApoE4, incrementa de manera sinérgica el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIONES

Hasta hace pocos años el diagnóstico de pacientes con EA se limitaba a la exclusión de otro tipo de patologías mediante pruebas convencionales y pruebas neuropsicológicas específicas. Actualmente se dispone de sistemas diagnósticos más objetivos que tienen una sensibilidad mayor permitiendo una mejor visualización de las estructuras del cerebro y de la funcionalidad de ciertas áreas cerebrales. No se ha descrito un marcador biológico determinístico en el diagnóstico de EA, pero existen pruebas de laboratorio que pueden ayudarnos, principalmente en casos de tipo familiar (proteína beta-amiloide 40 y 42; APP; PS1, PS2). Los ensayos genéticos en la EA de tipo esporádica, resultan poco eficaces, debido al bajo valor predictivo o pronóstico, y a no existir tratamientos actuales para ningún genotipo determinado. Sin embargo, el desarrollo de técnicas moleculares junto con el estudio clínico permite un diagnóstico más preciso, así como reconocer que el tratamiento del enfermo ha de ser global y personalizado, integrando medidas farmacológicas y no farmacológicas que deben comprender medidas

sociosanitarias que deben incluir al cuidador. El tratamiento de la EA es un tema complejo y multidisciplinario que compete a diversos profesionales: los investigadores que desarrollan nuevas técnicas de diagnóstico y nuevos fármacos, así como los clínicos que facilitan un diagnóstico más precoz, todos ellos encaminados al tratamiento integral del enfermo.

REFERENCIAS

1. *Cacabelos. Alzheimer's disease. Neuroimmune dysfunction and new forms of therapeutic intervention. Med Clin (Barc) 1994; 102(11): 420-2.*
2. *McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34(7): 939-44.*
3. *Pearson RC, Esiri MM, Hiorns RW, Wilcock GK, Powell TP. Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82(13): 4531-4.*
4. *Perry EK, Atack JR, Perry RH, Hardy JA, Dodd PR, Edwardson JA, Blessed G, Tomlinson BE, Fairbairn AF. Intralaminar neurochemical distributions in human midtemporal cortex: comparison between Alzheimer's disease and the normal. J Neurochem 1984; 42(5):1402-10.*
5. *Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, Helms MJ, Haynes CS, Utley CM, Gwyther LP. Early-onset Alzheimer's disease: clinical predictors of institutionalization and death. Neurology 1987; 37(6): 980-4.*
6. *Roberts GW, Nash M, Ince PG, Royston MC, Gentleman SM. On the origin of Alzheimer's disease: a hypothesis. Neuroreport 1993; 4(1): 7-9.*
7. *Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. Eur Neurol 1993; 33(6): 403-8. Review.*
8. *Schubert D, LaCorbiere M, Saitoh T, Cole G. Characterization of an amyloid beta precursor protein that binds heparin and contains tyrosine sulfate. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86(6): 2066-9.*
9. *Schubert D, Cole G, Saitoh T, Oltersdorf T. Amyloid beta protein precursor is a mitogen. Biochem Biophys Res Commun 1989; 162(1): 83-8.*
10. *Crowther RA, Wischik CM. Image reconstruction of the Alzheimer paired helical filament. EMBO J 1985; 4(13B): 3661-5.*
11. *Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 1995; 269(5226): 973-7.*
12. *Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 1995; 375(6534): 754-60.*
13. *Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada CM, Kim G, Seekins S, Yager D, Slunt HH, Wang R, Seeger M, Levey AI, Gandy SE, Copeland NG, Jenkins NA, Price DL, Younkin SG, Sisodia SS. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate Abeta1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. Neuron 1996; 17(5): 1005-13.*
14. *Doan A, Thinakaran G, Borchelt DR, Slunt HH, Ratovitsky T, Podlisny M, Selkoe DJ, Seeger M, Gandy SE, Price DL, Sisodia SS. Protein topology of presenilin 1. Neuron 1996; 17(5): 1023-30.*
15. *Li X, Greenwald I. Additional evidence for an eight-transmembrane-domain topology for Caenorhabditis elegans and human presenilins. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(12): 7109-14.*
16. *Busciglio J, Hartmann H, Lorenzo A, Wong C, Baumann K, Sommer B, Staufenbiel M, Yankner BA. Neuronal localization of presenilin-1 and association with amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. J Neurosci 1997; 17(13): 5101-7.*
17. *Capell A, Grunberg J, Pesold B, Diehlmann A, Citron M, Nixon R, Beyreuther K, Selkoe DJ, Haass C. The proteolytic fragments of the Alzheimer's disease-associated presenilin-1 form heterodimers and occur as a 100-150-kDa molecular mass complex. J Biol Chem 1998; 273(6): 3205-11.*
18. *Kim SH, Lah JJ, Thinakaran G, Levey A, Sisodia SS. Subcellular localization of presenilins: association with a unique membrane pool in cultured cells. Neurobiol Dis. 2000; 7(2): 99-117.*
19. *De Strooper B, Annaert W, Cupers P, Saftig P, Craessaerts K, Mumm JS, Schroeter EH, Schrijvers V, Wolfe MS, Ray WJ, Goate A, Kopan R. A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. Nature 1999; 398(6727): 518-22.*
20. *Pigino G, Pelsman A, Mori H, Busciglio J. Presenilin-1 mutations reduce cytoskeletal association, deregulate neurite growth, and potentiate neuronal dystrophy and tau phosphorylation. J Neurosci 2001; 21(3): 834-42.*
21. *Kulic L, Walter J, Multhaup G, Teplow DB, Baumeister R, Romig H, Capell A, Steiner H, Haass C. Separation of presenilin function in amyloid beta-peptide generation and endoproteolysis of Notch. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(11): 5913-8.*
22. *Vassar R, Citron M. Abeta-generating enzymes: recent advances in beta- and gamma-secretase research. Neuron 2000; 27(3): 419-22. Review.*
23. *Wolfe MS, De Los Angeles J, Miller DD, Xia W, Selkoe DJ. Are presenilins intramembrane-cleaving proteases? Implications for the molecular mechanism of Alzheimer's disease. Biochemistry 1999; 38(35): 11223-30. Review.*
24. *Jacobsen H, Reinhardt D, Brockhaus M, Bur D, Kocyba C, Kurt H, Grim MG, Baumeister R, Loetscher H. The influence of endoproteolytic processing of familial Alzheimer's disease presenilin 2 on abeta42 amyloid peptide formation. J Biol Chem 1999; 274(49): 35233-9.*
25. *Schweers O, Schonbrunn-Hanebeck E, Marx A, Mandelkow E. Structural studies of tau protein and Alzheimer paired helical filaments show no evidence for beta-structure. J Biol Chem 1994; 269(39): 24290-7.*
26. *Mandelkow E, Song YH, Schweers O, Marx A, Mandelkow EM. On the structure of microtubules, tau, and paired helical filaments. Neurobiol Aging 1995; 16(3): 347-54. Review.*
27. *Friedhoff P, von Bergen M, Mandelkow EM, Mandelkow E. Structure of tau protein and assembly into paired helical*

filaments. Biochim Biophys Acta 2000; 1502(1): 122-32. Review.
28. Goedert M, Ghetti B, Spillantini MG. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). Their relevance for understanding the neurogenerative process. Ann N Y Acad Sci 2000; 920: 74-83. Review.
29. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 1993; 261(5123): 921-3.
30. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, et al. Association of polipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43(8): 1467-72.
31. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92(11): 4725-7. Review.
32. Davignon J, Little JA, Mahley, 1999 Time to take a stance on cholesterol and lipoproteins. Can J Cardiol 1988; 4(Suppl A): 1A-3A.
33. Weisgraber KH, Roses AD, Strittmatter WJ. The role of apolipoprotein E in the nervous system. Curr Opin Lipidol 1994; 5(2): 110-6. Review.
34. Papassotiropoulos A, Lewis HD, Bagli M, Jessen F, Ptok U, Schulte A, Shearman MS, Heun R. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid(42) in patients with Alzheimer's disease are related to the exon 2 polymorphism of the cathepsin D gene. Neuroreport 2002; 13(10): 1291-4.
35. Yanagisawa K, Matsuzaki K. Cholesterol-dependent aggregation of amyloid beta-protein. Ann N Y Acad Sci 2002; 977: 384-6. Review.
36. Subasinghe S, Unabia S, Barrow CJ, Mok SS, Aguilar MI, Small DH. Cholesterol is necessary both for the toxic effect of Abeta peptides on vascular smooth muscle cells and for Abeta binding to vascular smooth muscle cell membranes. J Neurochem 2003; 84(3): 471-9.
37. Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. Nat Neurosci. 2003; 6(4): 345-51. Review.

Cursos y Congresos

Tanatología Médica.
Auditorio CMN 20 de Noviembre.
Dr. Federico Rebolledo Mota.
Quince lunes de 12 a 14 h,
a partir del 5 de junio 2006.
Sm20nov@yahoo.com.mx

IV Congreso Latinoamericano de Epilepsia
Septiembre 6 a 9.
Guatemala, Guatemala.
Informes: www.epilepsyguatemala2006.org

4o. Congreso Nacional de Neuropsicología
Cuernavaca, Morelos
15 al 18 de noviembre de 2006.
Informes: Tels.: (777) 329 7049, 322 4590 y 3224591.
Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos. Dirección página web: www.amnp.org.mx.
Correo electrónico: congreso@amnp.org.mx