

## TRABAJOS DE REVISIÓN

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

# PÉPTIDO BETA AMILOIDE, PROTEÍNA TAU Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

*Dra. Silvia Gra Menéndez, Dr. Noel Padrón Pérez y Dr. Juan de Jesús Llibre Rodríguez*

## RESUMEN

Se realizó una actualización sobre la enfermedad de Alzheimer, que constituye la causa más frecuente de demencia. Se establecieron aspectos relacionados con los cromosomas 21 y 17. Mutaciones en el gen de la proteína precursora amiloidea, localizado en el cromosoma 21, son responsables de 5 a 20 % de los casos de enfermedad de Alzheimer familiar precoz. La proteína precursora amiloidea al ser procesada por una vía amiloidogénica origina el beta amiloide, el cual se deposita en las placas seniles y causa efectos tóxicos directos sobre las neuronas. En el cromosoma 17 se encuentra el gen que codifica la síntesis de la proteína Tau. Mutaciones en este gen provocan una fosforilación irreversible de la proteína que impiden su función normal y facilitan su autoagregación, formando los ovillos neurofibrilares. Aunque aún en estudio, se acepta que el depósito de beta amiloide constituye una de las primeras causas de la enfermedad, sin embargo, la única correlación establecida entre la intensidad de la enfermedad y las lesiones patológicas se da con los ovillos neurofibrilares.

*DeCS:* ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/genética; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/etiología; PROTEINAS TAU; PRECURSOR DE PROTEINA BETA AMILOIDE; CROMOSOMAS HUMANOS PAR 17; CROMOSOMAS HUMANOS PAR 21.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se ha convertido en un problema creciente en el orden médico, psiquiátrico, neurológico, epidemiológico, social y económico,

particularmente en los países con una alta expectativa de vida.<sup>1</sup>

Se estima que en todo el mundo existen 18 000 000 de personas con demencia. En Cuba entre 70 000 y 100 000 personas padecen de EA u otra causa de demencia, cifra que se duplicará para el año 2020.<sup>2</sup>

La demencia tipo Alzheimer se puede clasificar atendiendo a la edad de comienzo en presenil o de inicio precoz, la cual aparece antes de los 65 años y senil o de inicio tardío, o sea, de aparición después de los 65 años. Atendiendo a la presencia o ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad se clasifica en EA familiar y EA esporádica, respectivamente. Sin embargo, estas clasificaciones no son excluyentes.<sup>3</sup>

El desarrollo alcanzado por la genética ha permitido demostrar la implicación de varios cromosomas en el desarrollo de la enfermedad. Los cromosomas 1, 14 y 21 se asocian a formas familiares de inicio precoz.<sup>4</sup> Mientras que las formas de inicio tardío aparecen ligadas a los cromosomas 12 y 19.<sup>4</sup> Sin embargo, la mayoría de los casos de EA no pueden ser explicados genéticamente; para estos casos se han planteado hipótesis entre las que cabe señalar las que inciden en los aspectos genéticos, las que sugieren la existencia de posibles agentes infecciosos no identificados, o por la acción de tóxicos desconocidos bien sean ambientales o endógenos.<sup>5</sup> La influencia de todos estos factores incrementaría el riesgo de padecer la enfermedad a lo largo de la vida.

En este trabajo se profundizó en el estudio del cromosoma 21 y la proteína beta amiloide, pues existen muchos hallazgos que relacionan al depósito de cantidades excesivas de esta proteína entre las primeras causas de la enfermedad. Además, se trataron aspectos relacionados con el cromosoma 17 y la proteína Tau, porque esta última es el principal constituyente de los ovillos neurofibrilares, cuyo número está directamente relacionado con la intensidad de la demencia. Sin embargo es importante señalar que estos no son los únicos aspectos implicados en la patogenia de la enfermedad.

## DESARROLLO

### AMILOIDOSIS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El primer hecho que involucró el cromosoma 21 con la EA partió de que los individuos con síndrome de Down (trisomía 21) invariablemente desarrollaban rasgos clinicopatológicos de la enfermedad, si estos vivían por encima de los 30 años.<sup>6</sup> Estudios posteriores de las placas seniles, primer suceso anatomopatológico observable en la EA, demostraron que su principal constituyente era el beta amiloide ( $\beta$ A). El  $\beta$ A, péptido de longitud variable (de 39-43 aminoácidos) y un tamaño de 4-6 kDa, es un producto natural del metabolismo de la proteína precursora del amiloide (PPA).<sup>7</sup> La PPA es codificada por un gen localizado en el cromosoma 21, en la región 21q 11.2-q21.1, y tiene las características estructurales de las proteínas de membrana, un largo segmento extracelular amino terminal y un corto segmento intracelular carboxilo terminal.<sup>8</sup> El gen de la PPA contiene 18 exones y probablemente origina una familia de al menos 8 isoformas transmembranales diferentes, las cuales se diferencian por la presencia o ausencia de los exones 7, 8, 9 y 15. Las isoformas, que se expresan en las neuronas (isoforma de PPA con 695, 714, 751 y 770 a.a) que contienen el exon 15 son más amiloidogénicas y liberan mucho más péptido  $\beta$ A (42) que las isoformas no neuronales.<sup>9</sup> La PPA se expresa en numerosas células y tejidos del organismo, incluidas las neuronas, las células musculares lisas de la pared vascular y las plaquetas.<sup>10</sup> A pesar del tiempo que se lleva estudiando, aún se desconoce la función de la PPA en la célula. Se piensa que interviene como un receptor ligado a proteínas G de membrana, por medio de las cuales envía señales químicas al interior de la célula.<sup>11</sup> También se sabe que su expresión se ve

aumentada durante fenómenos de estrés celular, aunque se desconocen los mecanismos que inducen este aumento o su relación con el desarrollo de la enfermedad.<sup>4</sup>

Una vez sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso, la PPA, pasa por el aparato de Golgi donde se glicosila y empaqueta en vesículas de transporte, atraviesa el citoplasma y, por último, se inserta en la membrana celular. Allí es procesada mediante la acción de diversas proteasas, siguiendo 2 procesos que compiten por la misma parte de la proteína. En lo que es la vía más común, una proteasa, conocida como  $\mu$ -secretasa, corta la PPA de manera que libera un fragmento extracelular, soluble, de unos 695 aminoácidos. La parte que queda integrada en la membrana es procesada después mediante la acción de una segunda enzima,  $\vartheta$ -secretasa, que libera la parte carboxilo terminal de la proteína, posiblemente dentro de vesículas lisosomales para su posterior degradación. Esta vía es conocida como vía no amiloidogénica, porque la acción de la  $\mu$ -secretasa previene la formación del péptido  $\beta$ A, con lo que se impide la formación de depósitos. Sin embargo, una parte de la PPA es procesada de manera diferente. Otra secretasa,  $\beta$ -secretasa, corta la PPA liberando un fragmento carboxilo terminal más largo, que tras ser procesado por la  $\vartheta$ -secretasa, libera el péptido  $\beta$ A. Este péptido tiene una solubilidad limitada y forma autoagregados que constituyen las fibrillas insolubles que se encuentran en las placas seniles. La acción de la  $\beta$ -secretasa y  $\vartheta$ -secretasa produce diversos tipos de péptidos. La forma más común, relativamente soluble, tiene 40 aminoácidos ( $\beta$ A 40), mientras que otras formas menores tienen una longitud de 42 o 43 residuos ( $\beta$ A 42-43). Estas últimas son mucho más insolubles que las primeras y forman

fibrillas con características cinéticas mucho más rápidas.<sup>12</sup>

El  $\beta$ A, no la forma monomérica o soluble del péptido  $\beta$ , es tóxico para las neuronas,<sup>13</sup> al tiempo que ejerce efectos tróficos sobre las células gliales.<sup>14</sup> Numerosas evidencias sugieren que los depósitos de  $\beta$ A desencadenan la respuesta inflamatoria y no que son subproductos de esta. Sin embargo, la liberación de citoquinas durante la etapa inicial de esta respuesta conduciría a una mayor acumulación de  $\beta$ A. Ha sido demostrado por varias observaciones *in situ* e *in vitro*, que el  $\beta$ A desencadena la reacción inflamatoria en el cerebro de pacientes con EA.<sup>15</sup> Estas incluyen:

- La unión específica del  $\beta$ A a proteínas de fase aguda.
- La capacidad del  $\beta$ A para activar la cascada del complemento.
- La inducción de respuesta en las células gliales en ausencia de pérdida neuronal.
- La secreción y regulación de varios factores y citoquinas por células reactivas estimuladas por el  $\beta$ A.
- La detección de anticuerpos circulantes que se producen en respuesta a los acúmulos cerebrales de  $\beta$ A.

También se han encontrado alteraciones en los sistemas de neurotransmisión tras inyectar la proteína  $\beta$ A en el hipotálamo y el tálamo anterior de la rata. Lo más significativo es la disminución en la inmunorreactividad ante la acetilcolintransferasa (ChAT) en la corteza cerebral y el hipocampo, y una moderada pérdida neuronal en las estructuras del cerebro basal.<sup>16</sup>

*Gitter* y otros<sup>17</sup> emplearon un modelo, *in vitro*, de astrocito humano con el objetivo de estudiar el efecto en la secreción de proteínas de fase aguda, al ser incubado el

astrocito con  $\beta$ A. Obtuvieron modestos incrementos en la secreción de alfa-1-antitripsina ( $\mu$ -ACT), gran estimulación en la producción de interleukina-8 (IL-8) y una profunda reducción en los niveles de PPA procesada por la  $\mu$ -secretasa ( $\mu$  PPA). La reducción en la secreción de  $\mu$  PPA se acompañó de un incremento en la PPA asociada a la célula. Estos datos sugieren que el  $\beta$ A contribuye a la neuropatología de la enfermedad, disminuyendo la producción de  $\mu$ PPA que es neuroprotectora e incrementando los niveles de PPA asociada a la célula, lo cual provee mayor sustrato para la generación del péptido  $\beta$ A.

Resultados recientes han puesto de manifiesto que el amiloide se une a receptores celulares específicos en la neurona. Estos receptores se encargan de interiorizar, para después digerir, proteínas extracelulares alteradas. La unión de estas proteínas a los receptores induce la formación de radicales libres.<sup>13</sup> Estos provocan daños a la membrana neuronal y al ADN mitocondrial,<sup>18</sup> además de hacer a las neuronas más vulnerables a la disfunción provocada por el aminoácido excitatorio glutamato.<sup>19</sup>

Por su parte, la unión del  $\beta$ A a las células microgliales provoca la liberación de radicales libres y diversas citoquinas inflamatorias como el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral  $\mu$  (TNF $\mu$ ) y diversas interleukinas, entre las que se encuentran: IL-1, IL-2, IL-3.<sup>20</sup> Estas citoquinas desempeñan un importante papel en la neuropatología de la enfermedad, aumentando la producción de péptido  $\beta$ A o por un efecto tóxico directo sobre la neurona. Además el IFN- $\gamma$  y el TNF $\mu$  parecen estar relacionados con alteraciones en el metabolismo de la glucosa al nivel cerebral.<sup>21</sup> De esta manera, y al igual que las células de la serie blanca implicadas en

los procesos inflamatorios sistémicos, las células gliales activadas amplifican el daño celular local.<sup>22</sup>

#### MUTACIONES EN EL GEN DE LA PPA

La búsqueda de afectaciones en este gen mostró la existencia de 6 mutaciones missense (cambio de sentido, se manifiesta en un cambio de aminoácido por otro) que contribuyen al desarrollo de la EA. Las mutaciones en el gen de la PPA son responsables de 2 % del total de casos de la EAF y aproximadamente de 5 a 20 % de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz (EAFP).<sup>23</sup>

*Hendrik* y otros<sup>24</sup> encontraron, en una familia alemana, una mutación en el codón 692 de la PPA, que se expresa fenotípicamente por una enfermedad intermedia entre la angiopatía congofílica y la EA. En esta mutación se produce un cambio de alanina por glicina.

Un estudio del exon 17 del gen de la PPA contribuyó al hallazgo de una mutación, transición citosina-timina, en individuos que procedían de una familia británica. La alteración se manifiesta en un cambio de una valina (Val) por isoleucina (Iso) en el a.a 717 que da origen a la enfermedad.

Posterior al descubrimiento de la primera mutación ligada a la EA, el exon 17 ha sido secuenciado en otras familias con EAFP. Las variantes alélicas en el codón 717 de la PPA se han demostrado por secuenciación, así aparecen los cambios siguientes: Val por Iso, Val por fenilalanina (Fen) y Val por glicina (Gli).<sup>25</sup>

*Hutton* y *Hardy*,<sup>26</sup> hallaron en el codón 716 una mutación (mutación de la Florida), la cual es patogénica y consiste en un cambio de Val por Ile.

En 2 familias suecas con EA de inicio precoz se identificaron mutaciones en el codón 670 y 671 del gen de la PPA. Los

síntomas de la enfermedad se explican por una transversión guanina-timina (codón 670) que ocasiona la sustitución de lisina (Lis) por aspártico (Asp). Por otra parte, la transversión adenina-citosina (codón 671) que se manifiesta en una sustitución de metionina por leucina, explica los síntomas en la otra familia sueca. Estos cambios ocurren inmediatamente antes del a.a N-terminal del péptido  $\beta$ A.<sup>27</sup>

En pacientes con EA, cuyo inicio fue a los 59 años, se encontraron mutaciones en el codón 715 y 713 de la PPA. Esta última es una mutación missense que se presenta de forma esporádica y se manifiesta por un cambio de alanina (Ala) por treonina (treo). La afectación del codón 715, sin embargo no ocasiona ningún cambio, es una mutación silente.<sup>28</sup>

En sujetos ancianos con demencia de inicio tardío se encontró una mutación en el codón 665, que resultó en una sustitución de glutámico (Glu) por Asp, donde los pacientes afectados cumplían con los criterios neuropatológicos de la EA. Esta es la única mutación en el gen de la PPA que se asocia a la EA de inicio tardío. No está claro si es una mutación rara o si representa un polimorfismo normal. Las mutaciones en el gen de la PPA o los ligamientos al cromosoma 21 han fallado en la búsqueda de pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar tardía (EAFT).<sup>29</sup>

La mutación en el codón 670/671 y 717 no tiene una asociación directa con el péptido  $\beta$ A, sin embargo están estrechamente ligadas con el sitio de acción de las secretasas. Estudios en células cultivadas han demostrado que el efecto de la mutación es en el procesamiento de la PPA.<sup>30</sup>

Líneas celulares de fibroblastos afectadas con la mutación sueca (670/671) producen un incremento en los niveles de péptido  $\beta$ A soluble comparado con otras células.<sup>31</sup>

Las mutaciones en la PPA localizada en el codón 717 (en particular Val-Iso y Val-Fen) producen 2 veces más formas insolubles del péptido  $\beta$ A, el cual se agrega rápidamente y promueve la deposición del péptido.<sup>32</sup> La PPA 717 (mutación) no causa un incremento de péptido  $\beta$ A secretado. La mutación en el codón 692 conduce a la formación de una molécula de PPA que contiene un péptido  $\beta$ A truncado.<sup>33</sup>

La neuropatología de la EA ha sido demostrada en ratones transgénicos con mutaciones 670/671 y 717 (Val-Fen), las cuales promueven la deposición de péptido en el cerebro como también causan deterioro de la memoria, pero en ausencia de degeneración neuronal.<sup>34</sup>

#### PROTEÍNA TAU Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En 1998 *Gerard D Schellenberg* y otros<sup>35</sup> identificaron una mutación en el gen de la proteína Tau, localizado en el cromosoma 17, al estudiar pacientes con demencia de tipo frontotemporal. La proteína Tau se encuentra en los ovillos de degeneración neurofibrilar, los cuales constituyen una de las características histológicas más importantes de la EA. Se encuentran en el citoplasma neuronal y su número está directamente relacionado con la severidad de la demencia. Están constituidos por cúmulos de filamentos helicoidales emparejados, que presentan características diferentes de los neurofilamentos y microtúbulos normales. Uno de sus constituyentes fundamentales es una forma anormalmente fosforilada de la proteína de los microtúbulos, llamada proteína Tau. Los ovillos de degeneración neurofibrilar suelen ser más abundantes en las áreas donde es más intensa la destrucción neuronal, es decir, el hipocampo y las zonas adyacentes del lóbulo temporal, que son estructuras que tienen una gran importancia

en la función de la memoria.<sup>36</sup> Los ovillos neurofibrilares si bien son estructuras características de la EA, no son exclusivos de esta, pues aparecen en otras enfermedades neurodegenerativas como: parálisis supranuclear progresiva (PSP), la demencia acompañada de parkinsonismo que se da entre los indios de Guan, o la demencia de tipo frontotemporal.<sup>4</sup>

El gen que codifica para la proteína Tau se encuentra en el cromosoma 17 y produce un ARNm que se procesa dando lugar hasta 6 isoformas diferentes. Estas isoformas se diferencian entre sí en la presencia o la ausencia de los exones 2, 3 y 10; las combinaciones de estos exones son las que originan las 6 isoformas. El tipo de isoforma que agrega en cada tipo de enfermedad neurodegenerativa es relativamente específico; así, mientras en la EA las 6 isoformas forman parte de los ovillos neurofibrilares, en la PSP solamente se observan las isoformas que contienen el exon 10.<sup>4</sup>

Los microtúbulos son unos de los 3 constituyentes mayores del citoesqueleto neuronal, los otros 2 constituyentes son los neurofilamentos y microfilamentos. Todos forman parte de la infraestructura neuronal y participan en funciones como el transporte axonal de nutrientes y otras sustancias, así como el mantenimiento de la integridad estructural de la neurona. Tau tiene como función el facilitar la polimerización de la tubulina en la célula, de manera que se formen los microtúbulos.<sup>36</sup> En los ovillos neurofibrilares la agregación de Tau se produce porque esta sufre una fosforilación irreversible, que impide su función normal a la vez que facilita su autoagregación en fibrillas. El efecto de estos eventos es la alteración de la estructura de los microtúbulos, que junto con el empaquetamiento de la proteína Tau provocan afectaciones en el mecanismo de transporte

neuronal. Como consecuencia de esto, la neurona no puede transmitir señales eléctricas ni transportar nutrientes.<sup>35</sup>

LAS CAUSAS DE LA ENFERMEDAD: ¿BA O TAU?

Evidentemente, una de las principales interrogantes que esta enfermedad despierta es el de su origen. Durante los últimos años, 2 han sido las escuelas de pensamiento mayoritarias. Por una parte, se encuentran aquellos para quienes la producción del péptido BA en cantidades mayores que las normales se relaciona con el origen de la enfermedad. Según esta corriente, los ovillos neurofibrilares aparecerían como consecuencia del daño infligido a la neurona por el péptido BA. Otra corriente sugiere que es la hiperfosforilación de la proteína Tau y su posterior deposición la responsable última de la enfermedad. Aunque ambas escuelas tienen sus puntos a favor y en contra, en la actualidad se tiende a aceptar un papel central para la producción de cantidades excesivas del péptido amiloide, entre las causas primeras de la enfermedad. Trabajos recientes sobre la demencia de tipo frontotemporal (DFT), en la que se han descubierto mutaciones en el gen de la proteína Tau, sirve para reforzar este modelo. Mientras en la EA la aparición de ovillos neurofibrilares parece ser un fenómeno secundario que se da como respuesta a la aparición de depósitos amiloides (aunque posiblemente no como consecuencia directa de estos) en la DFT, la aparición de depósitos intracelulares de proteína Tau es debida a la presencia de mutaciones en este gen.<sup>4</sup>

Sin embargo, es importante señalar que, incluso si la teoría que postula un papel central para el péptido amiloide (también conocida como “cascada amiloide”) es cierta, la única correlación establecida inequívocamente entre la enfermedad y las

lesiones patológicas se da con los ovillos neurofibrilares. En efecto, un mayor número de lesiones neurofibrilares se corresponde con un mayor grado de demencia, mientras que no existe una correlación tan clara con la aparición de depósitos extracelulares de  $\beta$ A.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

El desarrollo alcanzado por la genética, la bioquímica y la inmunología en los últimos años, ha contribuido notablemente al esclarecimiento de los sucesos patogénicos que subyacen en la EA. En los estudios realizados con los cromosomas 21 y 17 se ha encontrado que:

En el cromosoma 21 se localiza el gen que codifica la síntesis de la PPA. La PPA al ser procesada por la vía amiloidogénica origina la acumulación de péptido  $\beta$ A en las placas seniles. El  $\beta$ A induce la liberación de mediadores de la inflamación y radicales libres, los cuales ejercen efectos

tóxicos sobre las neuronas. Además tiene acción trófica sobre las células gliales, las que amplifican el daño celular local.

Se han detectado 6 mutaciones missense en el gen de la PPA. Estas son responsables de 2 % del total de casos de EAF y aproximadamente de 5 a 20 % de EAFP.

En el cromosoma 17 se encuentra el gen que codifica la síntesis de la proteína Tau. En la EA y otras enfermedades neurodegenerativas se produce una fosforilación irreversible de esta proteína que compromete su función normal y trae como consecuencia el daño neuronal.

Aunque aún en estudio, se acepta el depósito de  $\beta$ A entre las primeras causas de la enfermedad. Sin embargo, la única correlación establecida entre la intensidad de la enfermedad y las lesiones patológicas se da con los ovillos neurofibrilares.

Es de esperar que se continúe el estudio de la enfermedad de Alzheimer con vistas a conocer sus mecanismos patogénicos y lograr establecer terapéuticas que detengan e idealmente reviertan el avance de esta patología.

## SUMMARY

Alzheimer's disease, the most common cause of dementia, is updated in this paper. Aspects related to chromosomes 21 and 17 are established. The mutations in the gene of amyloid precursor protein, located in chromosome 21, are the responsible for 5 to 20 % of the cases of early-onset family Alzheimer's disease. The amyloid precursor protein on benign processed by an amyloidogenic route originates the amyloid-beta peptide, which deposits itself on the senile plaques and causes direct toxic effects on neurons. The gene codifying the Tau protein synthesis is located on chromosome 17. The mutations in this gene caused an irreversible phosphorylation of the protein that impedes its normal function and makes easy its autoaggregation, forming this way the neurofibrillar tangles. Although it is still under study, it is accepted that the amyloid-beta deposit is one of the first causes of the disease; however, the unique correlation established between the intensity of the disease and the pathological injuries is observed in the neurofibrillar tangles.

*Subject headings:* ALZHEIMER DISEASE/genetics; ALZHEIMER DISEASE/etiology; TAU PROTEINS; AMYLOID BETA PROTEIN PRECURSOR; CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 17; CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 21.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gelmacher D, White P. Evaluation of dementia. *New Engl J Med* 1996;335(5):331-6.
2. Llibre J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease 1999. *Ann Int Psych. Basic and Clinical Neuroscience* 1999;7:1-7.
3. López-Pousa S. Epidemiología de las demencias. En: Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid:IM&C;1998.p.137-48.
4. Pérez-Tur J. La genética y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2000;30(2):161-9.
5. López de Munain A. La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En: Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid:IM&C; 1998.p.149-58.
6. Mann DAM, Esiri MM. The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down syndrome. *J Neurol Sci* 1989;89:169-79.
7. Payami H, Kaye J, Heston LL, Bird TD, Schellenberg GD. Apolipoprotein E genotypes and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:737-8.
8. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 1991;6:487-98.
9. Kang DE, Saitoh T, Chen X, Xia Y, Masliah E, Hansen LA, *et al*. Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:56-61.
10. Mann DAM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer's disease. *Mech Age Dev* 1985;43:99-136.
11. Murayama Y, Takeda S, Yonezawa K, Giambarella U, Nishimoto I, Ogata E. Cell surface receptor function of amyloid precursor protein that activates Ser/Thr Kinases. *Gerontology* 1996;42(1):2-4.
12. Hardy JA, Higgins GA. The amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-5.
13. Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, *et al*. Rage and amyloid- $\beta$  peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382:685-91.
14. Coria F, Moreno A, Rubio I, García MA, Morato E, Mayor F Jr. The cellular pathology associated with  $\beta$ -amyloid deposits in non-demented elderly individuals. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:261-8.
15. Kalaria RN, Harshbarger-Kelly M, Cohen DL, Premkumar DRD. Molecular aspects of inflammatory and immune responses in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17(5):687-93.
16. Gonzalo Ruiz A. Alteraciones en los sistemas de neurotransmisión tras inyectar la proteína  $\beta$  amiloide (12-28) en el hipotálamo y en el tálamo anterior de la rata. *Rev Neurol* 1999;28(10):931-41.
17. Gitter BD, Boggs LN, May PC, Czilli DL, Carlson CD. Regulation of cytokine secretion and amyloid precursor protein processing by proinflammatory amyloid  $\beta$  (Ab). En: Conti A, Maestroni G, McCann S, Sternberg EM, Lipton JM, Smith CC, eds. *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the New Millennium*. New York, The New York Academy of Sciences, 2000(Annals of The New York Academy of Sciences; No. 917).
18. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;36:747-51.
19. Peinado MA, Moral ML, Esteban FJ, Martínez-Lara E, Siles E, Jiménez A, *et al*. Envejecimiento y neurodegeneración: bases moleculares y celulares. *Rev Neurol* 2000;31(11):1054-65.
20. Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L, Baron P, Villalba M, *et al*. Activation of microglial cells by  $\beta$  amyloid protein and interferon- $\gamma$ . *Nature* 1995;374:647-50.
21. Solerte SB, Cravello L, Ferrari E, Fioravanti M. Overproduction of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  from natural killer (NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in AD. En: Conti A, Maestroni G, McCann S, Sternberg EM, Lipton JM, Smith CC, eds. *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the New Millennium*. New York, The New York Academy of Sciences; 2000.(Annals of The New York Academy of Sciences; No. 917).
22. Mattson MP, Rydel RE. Amyloid  $\alpha$ -tox transducers. *Nature* 1996;382:674-5.
23. Tanzi RE, Kovacs DM, Kim T-W, Moir RD, Guenette SY, Wasco W. The presenilin genes and their role in early-onset familial Alzheimer's disease review 1996;1:91-8.
24. Hendriks L, van Duijn CM, Cras P, Cruts M, van Hul W, van Harskamp F, *et al*. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the  $\beta$ -amyloid precursor protein gene. *Nature Genet* 1992;1:218-21.

25. Fujigasaki H, Naruse S, Kaneko K, Hirasawa H, Tsuji S, Miyatake T. Mutational analysis of the amyloid precursor protein gene in Japanese familial Alzheimer's kindreds. *Hum Genet* 1994;93:460-2.
26. Hutton M, Hardy J. The presenilins and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1639-46.
27. Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B, *et al.* A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of  $\beta$ -amyloid. *Nature Genet* 1992;1:345-7.
28. Carter DA, Desmarais E, Bellis M, Campion D, Clerget-Darpoux F, Brice A, *et al.* More missense in amyloid gene. *Nature Genet* 1992;2:255-6.
29. Van Duijn CM, Hendriks L, Cruts M, Hardy JA, Hofman A, van Broeckhoven C. Amyloid precursor protein gene mutation in early-onset Alzheimer's disease. *Lancet* 1991b;333:978.
30. Jarrett J, Berger E, Lansbury P. The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 1993;32:4693-7.
31. Cai XD, Golde TE, Younkin SG. Release of excess amyloid b protein from a mutant amyloid b protein precursor. *Science* 1993; 259:514-6.
32. Suzuki N, Cheung TT, Cai X-D, Okada A, Otvos L Jr, Eckman C, *et al.* An increased percentage of long amyloid b protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (bAPP717) mutants. *Science* 1994;264:1336-40.
33. Felsenstein KM, Lewis-Higgins LL. Processing of the b-amyloid precursor protein carrying the familial, Dutch-type, and a novel recombinant C-terminal mutation. *Neurosci Lett* 1993; 152:185-9.
34. Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, *et al.* Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F b-amyloid precursor protein. *Nature* 1995;373:523-7.
35. Hyslop-George St PH. Piecing together Alzheimer's. *Scientific American* 2000:76-83.
36. Pendlebury WW, Solomon PR. Alzheimer's disease. *Clin Simposia* 1996;48(3):2-32.

Recibido: 4 de septiembre de 2001. Aprobado: 18 de octubre de 2002.

Dra. *Silvia Gra Menéndez*. Calle 34 No. 2308 entre 23 y 25, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.