

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

PRESENILINAS, APO E Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

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

RESUMEN

Se hizo una revisión sobre la identificación y el aislamiento de los genes que codifican para la presenilina 1 y 2 (cromosoma 14 y 21 respectivamente), así como la detección de mutaciones, lo que constituye uno de los logros de la estrategia genética para el estudio de la enfermedad de Alzheimer. Estas investigaciones han contribuido a explicar un porcentaje de los casos con antecedentes familiares e inicio precoz de la afección. El gen de la Apo E, fundamentalmente la presencia del alelo e4 localizado en el cromosoma 19 se asocia con la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio tardío. Se trataron aspectos que evidencian el notable avance alcanzado en el conocimiento de los eventos fisiopatogénicos, aún sin esclarecer del todo, que subyacen en la causa más frecuente de demencia.

DeCS: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/genetica; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/etiologia; CROMOSOMAS HUMANOS PAR 1; CROMOSOMAS HUMANOS PAR 14; CROMOSOMAS HUMANOS PAR 19; CROMOSOMAS HUMANOS PAR 21.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez, en Alemania en 1907, por el profesor Alois Alzheimer en una mujer de 55 años de edad, si bien desde antes de nuestra era se reportaban en la literatura casos de demencia.¹ La enfermedad se define como una entidad clinicopatológica que suele presentarse con una pérdida de memoria de comienzo sutil, seguida de una demencia lentamente

progresiva con un desarrollo que se prolonga durante varios años. La supervivencia es variable en los pacientes afectados por la EA; estos fallecen fundamentalmente debido a infecciones, las cuales se presentan generalmente a los 10 años posteriores al comienzo de los síntomas.² Cuba, en el momento actual, es el cuarto país más envejecido de América Latina y debe convertirse en el segundo país para el año 2025. En Cuba, 14 % de su población supera los 60 años de vida, lo

que representa 1 500 000 personas y aumentará a 25 % para el año 2020, pronosticándose que 1 de cada 4 cubanos tendrá 60 años o más y que 400 000 personas superarán los 80 años. En más de 90 % de los casos, la enfermedad de Alzheimer se desarrolla después de los 65 años, con una prevalencia que se duplica cada década sucesiva de la vida, desde 10 % entre los 60-70 años a 40 % en grupos de 80 años o más.³

La edad de comienzo y la existencia o no de antecedentes familiares permiten clasificar la enfermedad de Alzheimer en precoz o tardía y familiar o esporádica, respectivamente. La subdivisión en presenil (precoz) y senil (tardía) toma como punto de referencia los 65 años de edad. De este modo, puesto que ambos elementos clasificatorios no son excluyentes, existen casos familiares de inicio precoz y tardío.⁴

Los factores genéticos, entre otros factores de riesgo, se relacionan con la demencia tipo Alzheimer. En una minoría, la enfermedad aparece de manera hereditaria siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante. Los cromosomas 21, 14 y 1 se asocian con algunas formas familiares de inicio precoz; por otra parte, las formas familiares de inicio tardío aparecen ligadas a los cromosomas 12 y 19. Los casos esporádicos, la mayoría, no pueden ser explicados desde el punto de vista genético, aunque se han señalado hipótesis que plantean la acción de tóxicos o agentes infecciosos no identificados que inciden en los aspectos genéticos.

En este trabajo sus autores se proponen abordar aspectos genético-moleculares de la EA ligados a los cromosomas 1, 14 y 19.⁵

DESARROLLO

Las mutaciones en genes diferentes que se encuentran en los cromosomas 14 y 1, responsables de la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz (EAFP), en una parte de los pacientes muestra una penetrancia (proporción de individuos que muestran el fenotipo) cerca de 100 % con herencia autosómica dominante.⁵

Se ha demostrado la existencia de un locus en el cromosoma 14 (14q 24.3) en un grupo de familias con EAFP. Utilizando el clonaje posicional se aisló el gen denominado S 182, el cual contiene 10 exones y codifica la síntesis de una proteína de 467 aminoácidos (a.a) denominada presenilina 1 (PS-1) que contiene de 6 a 9 dominios transmembranales y 2 regiones hidrofílicas que se orientan hacia el citosol.⁶ Al menos 4 mutaciones diferentes se han encontrado en el gen de la PS-1 en el cromosoma 14.²⁸ Todas las mutaciones, excepto una, son missense y representan alrededor de 30-50 % de los casos de EAFP.⁷

Otro gen, en este caso localizado en el cromosoma 1, fue encontrado utilizando la misma estrategia que aisló el PS-1.⁷ El gen, denominado STM-2, se aisló en familias descendientes de colonos alemanes instaladas en la región del Volga, en Rusia.⁸ El gen STM-2 codifica para una proteína de 448 a.a denominada presenilina 2 (PS-2), nombrada así por la homología que presenta este último (superior a 80%) con respecto al gen PS-1 en algunas de sus regiones. Las mutaciones causan alrededor de 2 % del total de EAFP, y ocurren en menor frecuencia que las encontradas en el gen PS-1. Solo se han encontrado 2 mutaciones missense con una penetrancia incompleta.⁵

El primer gen asociado con las formas tardías familiares fue identificado en una muestra familiar mediante la aplicación de un nuevo método de análisis genético. El locus identificado es el Apo E, localizado en el brazo largo del cromosoma 19.⁹ Numerosos estudios han reportado asociación entre Apo E (locus) y la EAFT, y los casos esporádicos. La relación entre Apo E y EA se establece mediante la sobrerrepresentación de una de las isoformas comunes de la proteína en el grupo de los enfermos. De las 3 isoformas mayores, conocidas como E2, E3 y E4, la E4 se encuentra frecuentemente asociada a la aparición de la enfermedad.¹⁰

LAS PRESENILINAS (PS-1 Y PS-2)

La hipótesis de la existencia de un locus que pudiera explicar una parte de los casos con EAFT se corroboró en el año 1992, en el cual varios grupos presentaron la evidencia de un locus en el cromosoma 14; este fue nombrado, además de S 182, PS-1 o AD3.¹¹

Se desconoce el papel del gen PS-1 en el organismo. Su homología con proteínas de la familia Notch/Lin-12 indica que puede desempeñar un papel importante en la transducción de señales, y se plantea que interviene en el proceso de apoptosis.⁵ El gen de la PS-1 se expresa en diferentes regiones del cerebro, en el músculo esquelético, en el riñón, en el páncreas, en la placenta y en el corazón.⁶ Su procesamiento produce 2 fragmentos, este proceso se da de manera natural y se encuentra bajo regulación. Un aumento de la cantidad de PS-1 producido por las células, *in vitro*, no se acompaña de aumento en la concentración de los fragmentos.¹²

De los 10 exones que contiene el gen PS-1, la mayoría de las mutaciones se encuentran ligadas al exon 5 (comprende al

dominio transmembrana 1 y 2) y al exon 8 (comprende al dominio transmembrana 6 y 7).¹³ Las afectaciones en el gen PS-1, en los 2 sitios mencionados antes, muestran una diferencia significativa con respecto a la edad de comienzo de la enfermedad cuando se comparan mutuamente. Los pacientes que presentan mutaciones en el dominio transmembrana (DT) 6 y 7, tienen una media de edad de comienzo más alta que aquellos que presentan mutaciones en el DT 1 y 2.¹⁴

Todas las mutaciones, excepto una, son missense, lo que resulta en un cambio de un a.a por otro. La mutación conocida como D9 constituye una de las excepciones, y se ha descrito en muchas familias de origen diverso (inglesas, japonesas, australianas y finlandesas). La afectación causa la eliminación del exon 9 (se produce su delección), no se modifica el cuadro de lectura y se produce la eliminación del sitio procesado y de los fragmentos correspondientes. La mutación tiene como característica notable que se expresa, en casi todas las familias, por paraparesia, espástica, un fenotipo que no parece darse con ninguna otra mutación.¹⁵

En una familia inglesa se detectó una mutación en el codón 141 del gen PS-1 con una penetrancia incompleta. La afectación se manifestó en un cambio de Iso por Val, la enfermedad se inició con una edad media de comienzo de 55 años.¹⁴

El gen STM 2 (localizado en el cromosoma 1), denominado también AD 4, PS-2, se encontró y aisló en familias alemanas instaladas en el Volga. Las familias afectadas presentaban una mutación missense en el codón 141, que resultó en un cambio de Aspártico (Asp) por Iso.⁸ En estas familias (7) habían sido excluidos los ligamientos a los cromosomas 14 y 21.¹⁶

El gen PS-2 también contiene 10 exones, y la proteína para la cual codifica contiene

de 6 a 9 DT. La proteína transmembrana PS-2 presenta 67 % de homología respecto a la secuencia de a.a de la PS-1, y, por tanto, presenta homología en función.¹⁷ La PS-2 se localiza en el retículo endoplásmico con los dominios hidrofílicos orientados hacia el citoplasma. La homología entre PS-1 y PS-2 se centra especialmente en los DT. El dominio aminoterminal, así como el dominio situado entre los exones 8 y 10, presenta el menor grado de homología y se supone que es donde reside la especificidad funcional de cada una de las proteínas.⁸

Otra mutación que se asocia a la EAFP se encuentra localizada en el codón 239 y se manifiesta en un cambio de metionina (Met) por Val. Como se puede constatar, los sitios de mutación son diferentes a los que se presentan en la PS-1, caracterizándose por una penetrancia incompleta.¹⁸ Se piensa que las mutaciones en el gen de la PS-2 pueden causar un incremento en la actividad apoptótica y por consiguiente acelerar el proceso de neurodegeneración.⁵

EFFECTOS DE LA PPA EN LAS PRESENILINAS

En las familias con EAF que presentan mutaciones en el gen PS-1 la edad media de comienzo es mucho más temprana (45 años, rango entre 29 y 62 años) que las familias con mutaciones en el gen PS-2 (52 años, rango entre 40 y 88 años).¹⁸

Las placas seniles, estructuras extracelulares observables en la EA, están formadas por el péptido beta amiloide (βA) y otros elementos como neuroglías y astrocitos. El principal constituyente es el péptido βA, producto natural del metabolismo de la proteína precursora amiloidea (PPA).¹⁹

El estudio de familias residentes en el Volga permitió demostrar que la cantidad total de péptido βA largo (42-43 a.a) y corto

(39-40 a.a) era significativamente inferior en los casos de mutaciones en el gen PS-2 comparado con las mutaciones en el gen PS-1.²⁰ Experimentos *in vivo* han sugerido que la PS-1 mutada altera el procesamiento proteolítico de la PPA en el C-terminal del péptido βA, para favorecer la deposición del péptido βA largo (forma más insoluble y con características cinéticas más rápidas).²¹ La relación entre PS-1 y la EA no parece clara; sin embargo, estudios realizados a partir de fibroblastos y del plasma de pacientes que heredaron mutaciones en este gen, demuestran que el efecto de estas alteraciones es el de aumentar el péptido βA 42(43) en el plasma.⁵ Se desconoce el mecanismo por el que la PS-1 ejerce su efecto en la EA. Mutaciones en la proteína producen el mismo efecto que las afectaciones en la PPA. Las presenilinas pueden estar involucradas de una forma indirecta con la g secretasa, enzima que procesa parte de la PPA, puede ser activando o mediando su actividad.²²

El gen PS-2 mutado provoca la enfermedad, y también lo hace a través del mecanismo común al cual se hacía referencia antes, o sea, aumentando la concentración de péptido βA 42(43). Los animales transgénicos que portan la mutación PS-1, presentan 2 veces más péptido βA 42(43) en el tejido cerebral comparado con ratones normales.²³

Aunque las mutaciones en el gen de la PPA y en los genes PS-1 y PS-2 tienen un dramático efecto, solo son responsables de 50 % de los casos de EAFP. Representan 5 % de todos los casos en la población general.²²

APO E Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La apolipoproteína E es una proteína plasmática implicada en el transporte del colesterol y otros lípidos en los diferentes

tejidos. Presenta 2 dominios estructurales diferentes: el amino terminal, es una estructura globular estable y contiene el receptor de unión a las células diana y el carboxilo terminal, helicoidal, menos estable y contiene el sitio de unión a las lipoproteínas.²⁴ Es sintetizada primariamente por el hígado y el cerebro y constituye la principal apolipoproteína expresada en el tejido cerebral, de preferencia en la glía, pero no en las neuronas. Interviene en la movilización y redistribución del colesterol durante el crecimiento neuronal y secundario a injurias.²⁵ Además, interviene en otras funciones como la regeneración nerviosa, inmunorregulación y la activación de enzimas lipolíticas.²⁶

El gen que codifica la Apo E se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 y codifica la síntesis de una proteína de 299 aminoácidos con 3 isoformas, conocidas como E2, E3 y E4 (los alelos que las codifican se conocen como e2, e3 y e4, respectivamente). La isoforma más frecuente (constituye 78 % de los alelos presentes en la población caucasiana) es la E3 que contiene el aminoácido cisteína en la posición 112 y arginina en la 158. La E4 es menos frecuente (15 % de alelos en población caucasiana) y se diferencia de la anterior porque en la posición 112 y 158 se codifica para una arginina. La isoforma menos frecuente es la E2 (7 %) y contiene cisteína en las posiciones 112 y 158.²⁷

El hallazgo del grupo de investigadores de Duke (EE.UU.), fue el que tanto los enfermos con una EA familiar de comienzo tardío como en los casos esporádicos, presentaban una frecuencia del alelo e4 mucho más elevada (entre 35 y 45 %) que en los controles tomados de la población normal (entre 10 y 15 %).²⁷ El riesgo relativo es diferente según se trate de un individuo con 1 o los 2 alelos e4 (dosaje genético)

tanto en los casos familiares de aparición tardía como en los esporádicos, manifestándose en forma de una edad de aparición de los síntomas más temprana para los sujetos homocigotos, sin influir aparentemente sobre el ritmo de progresión de la enfermedad.²⁸

La Apo E es detectada mediante inmunohistoquímica en las placas seniles, los ovillos de degeneración neurofibrilar y el amiloide cerebrovascular de pacientes con EA. En particular la isoforma E4 se une al β A más rápido y en un rango de pH más estrecho que la E3. Esta asociación entre la isoforma E4 y el β A da lugar a la formación de monofibrillas que precipitan formando estructuras densas.²⁹ Otra hipótesis plantea que la E4 compite con el β A respecto a su eliminación del espacio extracelular y que se ve favorecida la eliminación de la E4, y como consecuencia se acumulan mayores cantidades de β A.²²

La Apo E4 no se une a la proteína Tau *in vitro*, como lo hacen la Apo E2 y E3. Es posible que la interacción entre la Apo E3 y la proteína Tau sirva de protección contra la fosforilación de esta última, la E4 al no unirse deja un sitio libre por donde puede fosforilarse la proteína Tau.¹⁹

Se ha mostrado en 2 estudios que el déficit de acetilcolina intraneuronal en los pacientes con EA está relacionado con el número de alelos e4 presentes.³⁰ Estos estudios (*postmortem*) sugieren que los pacientes con demencia que tienen el alelo e4 representan un subgrupo con un severo déficit colinérgico. El déficit de colinacetiltransferasa, la enzima que sintetiza la acetilcolina, es más pronunciado en la corteza frontal de los pacientes con EA que tienen el genotipo Apo E e4/e4.³¹ Poirier y otros³⁰ han reportado una disminución de la colinacetiltransferasa,

proporcional al número de alelos e4, en el hipocampo y la corteza temporal de cerebros (*postmortem*) de pacientes con EA.

Se puede concluir resumiendo el estado actual de conocimientos sobre las relaciones entre el genotipaje Apo E y la demencia senil y su utilidad como test predictivo, en los párrafos siguientes:²⁷

1. La presencia del alelo e4 del gen Apo E en un individuo dado es el factor genético de susceptibilidad de mayor importancia y distribución prácticamente universal para el desarrollo de una enfermedad de Alzheimer esporádica o familiar de inicio tardío.
2. La posesión del alelo e4 no es condición necesaria ni suficiente para el desarrollo de EA (al menos 35 a 50 % de pacientes con EA no portan ningún alelo de este tipo y solo entre 25 a 50 % de los heterocigotos desarrollarán EA).
3. Existe un efecto de dosaje genético de este alelo que se manifiesta en forma de una edad de inicio de los síntomas, más precoz en los individuos homocigotos con EA que en los heterocigotos.
4. El riesgo conferido por el alelo e4 es más intenso en el sexo femenino, y entre los 60 y 75 años de edad y parece probable que disminuya posteriormente.
5. Ante un paciente con demencia compatible con EA y que sea portador del alelo e4, lo más probable es que se trate de una verdadera EA; pero dado que este genotipaje tiene una baja sensibilidad y un bajo valor predictivo negativo, su uso como prueba de diagnóstico debe ser complementario a la realización de los estudios tradicionales.
6. La escasa capacidad predictiva del genotipaje Apo E en sujetos asintomáticos, junto con el desconocimiento de otros factores de riesgo que pueden

modificar el riesgo asociado a este y los problemas éticos suscitados ante la ausencia de una terapia preventiva, hacen que su uso como predictivo del desarrollo de una demencia esté formalmente desaconsejado por todos los consensos internacionales.

7. Se recomienda la incorporación de este genotipaje en todos los estudios epidemiológicos, clínicos y sobre eficacia terapéutica de fármacos en las demencias con fines de investigación, respetando todas las cautelas éticas de consentimiento, confidencialidad y utilidades de cada sujeto participante.

CONCLUSIONES

La contribución de la genética molecular ha permitido localizar y aislar los genes involucrados en las formas familiares de Alzheimer de inicio precoz y tardío. La etiología de la EA esporádica es desconocida; sin embargo, investigadores sugieren la acción de tóxicos o agentes infecciosos que inciden sobre los aspectos genéticos.

La existencia de mutaciones en los genes que codifican para PS1 y PS2, localizados en los cromosomas 14 y 1 respectivamente, explican una parte de los casos de EAFP. Las afectaciones conducen al incremento en la producción del péptido β A largo y a su posterior depósito.

El alelo e4 (cromosoma 19) se expresa mayormente en los casos con EA de inicio tardío, así como en la forma esporádica.

Es de esperar que los avances alcanzados en la genética molecular, tan importantes hasta el presente, se mantengan en el futuro mediante la aplicación de nuevas técnicas moleculares y estadísticas, logrando establecer terapéuticas que detengan el progreso de esta entidad.

SUMMARY

A review was made on the identification and isolation of the genes coding for presenilin 1 and 2 (chromosome 14 and 21, respectively), as well as on the detection of mutations, which is one of the achievements of the genetic strategy to study Alzheimer's disease. These investigations have contributed to explain a percentage of the cases with family history and early-onset affection. The Apo E gene, mainly the presence of allele ϵ_4 located in chromosome 19, is associated with late-onset family Alzheimer's disease. Some aspects showing the remarkable advance attained in the knowledge of the physiopathogenic events, which are subjacent to the most frequent cause of dementia and are not clear yet, are dealt with.

Subject headings: ALZHEIMER DISEASE/genetics; ALZHEIMER DISEASE/etiology; CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 1; CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 14; CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 19; CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 21.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez JM. Demencia: historia y concepto. En: Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid:IM&C;1998.p.23-34.
2. Selkoe DJ. Biochemistry of altered brain proteins in Alzheimer's disease. *Ann Rev Neurosci* 1989;12:463-90.
3. Prieto O, Vega E. Atención del anciano en Cuba. Desarrollo y perspectiva. 2ed. La Habana:CITED;1996.
4. Bird TD. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher, Wilson JB, Martin JB, Kasper DL, Hanser SL, Longo EL, eds. *Principios de Medicina Interna*. 14ed. Madrid:McGraw-Hill Interamericana,1998.p. 2672-80.
5. Pérez-Tur J. La genética y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2000;30(2):161-9.
6. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, *et al*. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375:754-60.
7. Hutton M, Busfield F, Wragg M, Crook R, Pérez-Tur J, Clark RF. Complete analysis of the presenilin 1 gene in early onset Alzheimer's disease. *NeuroReport* 1996;7:801-5.
8. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH. Candidate gene for chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995b;269:973-7.
9. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Yamaoka LA, Hung WY, Alberts MJ, *et al*. Linkage studies in familial Alzheimer's disease:evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48:1038-50.
10. Payami H, Kaye J, Heston LL, Bird TD, Schellenberg GD. Apolipoprotein E genotypes and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993;342:737-8.
11. 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 b-amyloid. *Nature Genet* 1992;1:345-7.
12. Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, Slunt HH, Spitzer L, Kim G, *et al*. Endoproteolysis of presenilin and accumulation of processed derivatives in vivo. *Neuron* 1996;17:181-90.
13. Cruts M, Hendriks L, Van Broeckhoven C The presenilin genes: a new gene family involved in Alzheimer's disease pathology. *Hum Mol Genet* 1996;5:1449-55.
14. Rossor MN, Fox NC, Beck J, Campell TC, Collinge J. Incomplete penetrance of familial Alzheimer's disease in a pedigree with a novel presenilin-1 gene mutation. *Lancet* 1996;347:1560.
15. Crook R, Verkkoniemi A, Pérez-Tur J, Mehta M, Baker M, Houlden H, *et al*. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nature Med* 1998;4:452-5.
16. St George-Hyslop P, Haines J, Rogaev E, Mortilla M, Vaula G, Pericak-Vance M, *et al*. Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Nature Genet* 1992;2:330-4.
17. Levy-Lahad E, Poorkaj P, Wang K, Fu YH, Oshima J, Mulligan J, *et al*. Genomic structure and expression of STM2, the chromosome 1 familial Alzheimer disease gene. *Genomics* 1996;34:198-204.
18. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997;20:154-9.
19. Pendlebury WW, Solomon PR. Alzheimer's disease. *Clin Simposia* 1996;48(3):22-32.

20. Mann DM, Iwatsubo T, Nochlin D, Sumi SM, Levy-Lahad E, Bird TD. Amyloid (abeta) deposition in chromosome 1-linked Alzheimer's disease: the Volga German families. *Ann Neurol* 1997;41:52-7.
21. Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, Lendon CL, Ossa J, Saido TC, et al. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased Ab42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Med* 1996;2:1146-50.
22. Hyslop-George St PH. Piecing together Alzheimer's. *Scient Am* 2000:76-83.
23. Citron M, Westaway D, Xia W, Carlson G, Diehl T, Levesque G, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nature Med* 1997;3:67-72.
24. Wiesgraber KH. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv Prot Chem* 1994b;45:249-320.
25. Handelmann GE, Boyles JK, Weisgraber KH, Mahley RW, Pitas RE. Effects of apolipoprotein E, b-very low density lipoproteins, and cholesterol on the extension of neurites by rabbit dorsal root ganglion neurons *in vitro*. *J Lipid Res* 1992;33:1677-88.
26. Siest G, Pillot G, Régis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau M-M, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem* 1995;41:1068-86.
27. López de Munain A. Apo E y Enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid:IM&C;1998.p.159-68.
28. Gómez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E E4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996;39:62-70.
29. Sanan DA, Weisgreber KH, Russell SJ, Mahley RW, Huang D, Saunders, et al. Apolipoprotein E associates with b-amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils. Isoform apoE4 associates more efficiently than apoE3. *J Clin Invest* 1994;94:860-9.
30. Poirier J, Delisle M-L, Quirion R, Aubert I, Farlow M, Lahiri D, et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1260-4.
31. Soininen H, Kosunen O, Helisalmi S, Mannerman A, Paljärvi L, Talasniemi S, et al. A severe loss of choline acetyltransferase in the frontal cortex of Alzheimer patients carrying apolipoprotein e4 allele. *Neurosci Lett* 1995;187:79-82.

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

Dr. Noel Padrón Pérez. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Avenida 146 No. 3102, esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600