

## Enfermedad de Alzheimer Familiar

### Francisco Lopera

Grupo de Neurociencias de Antioquia,  
Universidad de Antioquia. Medellín,  
Colombia.

Correspondencia: Dr. Francisco Lopera  
Restrepo. Calle 62 # 52-59, Torre 1, Piso 4,  
Laboratorio 411. Sede de Investigaciones  
Universitarias (SIU). Universidad de Antioquia,  
Medellín, Colombia. Teléfono 219-64-44. Correo  
electrónico: [flopera@une.net.co](mailto:flopera@une.net.co)

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer Familiar es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta la memoria y todas las funciones cognitivas y que generalmente se presenta en forma esporádica pero en aproximadamente un 10% de los pacientes se manifiesta en forma familiar. Las formas familiares pueden tener una edad de inicio tardío o precoz. EL Alzheimer familiar de inicio precoz antes de los 65 años de edad tiene un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante y puede ser causado por mutaciones en el gen de la PPA, PS1 O PS2. La presencia del alelo ApoE4 es el factor de susceptibilidad genética universalmente más reconocido en el Alzheimer esporádico. Se han descrito otros genes de susceptibilidad en el Alzheimer esporádico y hoy en día se considera que la enfermedad de ALZHEIMER familiar de inicio precoz está determinada por una GENÉTICA SIMPLE (Mendeliana) mientras que la mayor parte de los casos de ALZHEIMER con presentación esporádica está influenciado por una genética compleja con múltiples factores de susceptibilidad en interacción con factores medioambientales. Lo interesante de la enfermedad de ALZHEIMER familiar es que permite hacer un seguimiento del curso de la enfermedad desde la fase preclínica del trastorno, pasando por los diferentes estados evolutivos de la enfermedad tales como el pre-deterioro cognitivo leve, DCL, Demencia y muerte. Esta forma de enfermedad de Alzheimer ofrece también una oportunidad para iniciar la era de los estudios de terapias preventivas para la enfermedad de Alzheimer que podría brindar en el futuro una esperanza a los 30 millones de personas con ALZHEIMER

esporádico en el mundo. La razón para conservar esta esperanza es que el ALZHEIMER familiar se comporta de manera muy similar a la forma esporádica, la única diferencia es que en el ALZHEIMER familiar hay una presentación más agresiva de los síntomas y mayores niveles de depósitos de especies largas de beta amiloide en especial AB42. Por lo tanto se tiene la esperanza de que los secretos que revele la ventana de estudio del Alzheimer Familiar podrían extrapolarse algún día a las formas esporádicas de la enfermedad.

*Palabras clave:* Alzheimer, riesgo familiar, genética, ApoE4.

## **Familial Alzheimer's Disease**

### **Summary**

Familial Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder that affects memory and all cognitive functions and is usually present as sporadic but approximately 10% of patients presented in familiar form. Family forms may have a late age of onset or early. The early-onset familial Alzheimer's before age 65 has a pattern of autosomal dominant Mendelian inheritance and can be caused by mutations in the genes APP, PS1 or PS2. The presence of the ApoE4 allele is a genetic susceptibility factor most universally recognized in sporadic Alzheimer's disease. Described other susceptibility genes in sporadic Alzheimer's and today is considered the disease of early onset familial Alzheimer is determined by a simple genetic (Mendelian) while the majority of cases of sporadic Alzheimer presentation is influenced by a complex genetic susceptibility to multiple factors interacting with environmental factors. The

interesting thing about the familial Alzheimer's disease is that it allows to track the course of the disease from the preclinical phase of the disorder, through different developmental stages of the disease such as pre-mild cognitive impairment, MCI, dementia and death. This form of Alzheimer's disease also provides an opportunity to begin the era of studies of preventive therapies for Alzheimer's disease could provide in the future hope to the 30 million of people with Alzheimer sporadic in the world. Thereas onto keep this hope is that the family ALZHEIMER behaves very similar to the sporadic form, the only difference is that in the familial Alzheimer is a more aggressive presentation of symptoms and higher levels of deposits of amyloid beta long species especially Ab42. Therefore it is hoped that the window that reveals secrets of Alzheimer's study could be extrapolated to the sporadic forms.

*Key words:* Alzheimer, familiar risk, genetic, ApoE4.

### **Alzheimer familiar: Definición del término**

El término "*enfermedad de Alzheimer familiar*" (EAF), se utiliza cuando dos o más personas en la misma familia se ven afectadas por la enfermedad. El primer caso de enfermedad de Alzheimer familiar con estudios neuropatológicos se informó en 1932 (Schottky, 1932). Desde entonces, más de 500 familias se han descrito con un patrón autosómico dominante. En 1979, Cook y sus colegas informaron de tres familias y sugirieron un vínculo entre la enfermedad de Alzheimer familiar y las familias y sugirieron un vínculo entre la

enfermedad de Alzheimer familiar y la demencia transmisible. Entre las familias, había un paciente con diagnóstico histológico confirmado de la enfermedad de Alzheimer, cuya hermana había sufrido de encefalopatía espongiiforme bovina (Cook, Ward, & Austin, 1979). Diez años más tarde, Bird, Sumi y sus colegas (1989) sugirieron heterogeneidad genética al describir la variedad de características clínicas y neuropatológicas en 180 personas con demencia a partir de 24 familias con enfermedad de Alzheimer familiar, con al menos dos generaciones afectadas y confirmación neuropatológica en 1 caso.

### **Aspectos epidemiológicos**

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común y la forma más frecuente de demencia, se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria y deterioro de otras funciones cognitivas y actualmente se estima que más de 35 millones de personas en el mundo están afectadas (Querfurth & LaFerla, 2010). La prevalencia de la demencia varía según la región, siendo mayor en los países desarrollados de América del Norte y Europa occidental, seguida por los países en desarrollo en Asia y América Latina (Ballard et al., 2011). En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer afecta aproximadamente a 5 millones de norteamericanos y causa más de 100.000 muertes al año. Se ha estimado que en el 2020, 14 millones de estadounidenses se verán afectados por la enfermedad. La aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer familiar representa menos del 5% de los individuos afectados. El riesgo de desarrollarla puede aumentar 2 a 4 veces entre los individuos que tienen un familiar de primer grado con

la enfermedad, y puede aumentar aún más cuando dos o más familiares están afectados. En las familias con el patrón de herencia autosómico dominante, el riesgo de enfermedad de Alzheimer familiar es del 50%. Los individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo APOE4 o aquellos con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer en uno de los padres o un hermano pueden ser considerados de alto riesgo. La edad es el factor de riesgo más importante. La incidencia y prevalencia de la enfermedad se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad (van der Flier, Pijnenburg, Fox, & Scheltens, 2011).

### **PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Macroscópicamente la EA produce atrofia cerebral de predominio en la corteza temporal. Microscópicamente, hay dos características neuropatológicas de la enfermedad: las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, producto de la agregación de proteínas anormales de A $\beta$  y TAU, respectivamente. Otras características neuropatológicas incluyen la pérdida neuronal, inflamación y angiopatía amiloide (Shepherd, McCann, & Halliday, 2009). Según la "hipótesis de la cascada amiloidea", la acumulación de beta-amiloide (A $\beta$ ) en el cerebro es un evento primario en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Una de las principales evidencias que apoya esta hipótesis fue la identificación de mutaciones patogénicas en los genes de la proteína precursora de amiloide (PPA), presenilina1 (PS1) y presenilina2 (PS2), responsables de EAF autosómica dominante. La relación entre las placas de beta amiloide y ovillos neurofibrilares no está clara. Sin embargo, la inyección de

Abeta42 en el cerebro de los ratones transgénicos con la mutación P301L de TAU provocó un aumento de 5 veces en el número de ovillos neurofibrilares en los cuerpos celulares dentro de la amígdala. Este hallazgo apoya la hipótesis de que el Abeta42 puede acelerar la formación de ovillos neurofibrilares *in vivo* (Gotz, Chen, van Dorpe, & Nitsch, 2001). Según la hipótesis amiloide la neurodegeneración y la disfunción neuronal son el resultado de los efectos tóxicos de A $\beta$ . Por lo tanto, este ha sido el foco de la investigación sobre la etiopatogenia de la EA. El corte consecutivo de la proteína precursora de amiloide (PPA) por las enzimas betasecretasa (BACE) y el complejo de la gamma-secretasa genera varios productos de su desdoblamiento; uno de ellos es el péptido A $\beta$ . La longitud de los péptidos varía entre A $\beta$  37 a 43 aminoácidos, siendo el peptide A $\beta$  40 el más abundante y el peptide A $\beta$  42 el que tiene más potencial para la oligomerización, la agregación y la fibrilación. Las especies de A $\beta$  más largas se consideran más tóxicas y los oligómeros parecen ser más perjudiciales que las fibrillas (Shepherd et al.). Las presenilinas 1 y 2 (PS1, PS2) son proteínas claves en el complejo de la gamma-secretasa que corta la PPA y otros sustratos como Notch, neuroregulina y cadherinas (Bergmans & De, 2010). La hiperfosforilación de la proteína TAU (pTAU) induce su agregación en ovillos neurofibrilares (ONF), que también están presentes en otras enfermedades neurodegenerativas. El número de ONF se puede utilizar como un marcador de gravedad de la EA. Algunos tipos de procesos celulares, tales como el estrés oxidativo, la degeneración de proteínas o la agregación se ven afectados en el envejecimiento y podrían acelerar la generación de A $\beta$  y Ptau (David et al.,

2010). Las funciones sinápticas y mitocondrial, junto con las vías metabólicas, como la cascada de señalización de la insulina, se ven afectados en la EA y podrían preceder a la formación de placa amiloide.

Lesiones redondas que carecen de un núcleo central de amiloide y que se han observado en los individuos afectados por la enfermedad de Alzheimer familiar, asociada con la mutación V261 en el gen PS1, han sido llamadas "placas de Algodón" (Miravalle et al., 2005). Una demencia familiar de aparición temprana con ataxia asociada al gen BRI2 fue encontrada en una familia Danesa. Las principales características neuropatológicas de la enfermedad fueron: depósitos de amiloide cerebral danés (Adán) y beta-amiloide (Abeta), ausencia de placas compactas, y degeneración neurofibrilar indistinguible de la observada en la enfermedad de Alzheimer. En todos los casos, la presencia de Abeta40 fue insignificante, un hallazgo sorprendente en vista de la prevalencia de Abeta40 en depósitos vasculares observados en la enfermedad de Alzheimer esporádico y familiar, el síndrome de Down, y el envejecimiento normal.

### **Tipos de enfermedad de Alzheimer familiar**

Al igual que en las formas esporádicas de la enfermedad de Alzheimer, existen dos tipos de Alzheimer familiar, a saber: las variedades tempranas y las de inicio tardío. Hombres y mujeres en las familias de inicio temprano tienen un riesgo equivalente de demencia. La EA de inicio tardío en algunas familias puede ser transmitida como un rasgo dominante, mientras que en otras, puede ser causada por otros factores

ambientales, genéticos o mixtos (Farrer et al., 1990).

La herencia mendeliana es más comúnmente relacionada con la aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer familiar que con la variedad de aparición tardía. Martin y sus colegas (1991) informaron de dos grandes familias con enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz en Bélgica, pero las familias más extensas con inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer han sido reportadas por Lopera y sus colegas en Antioquia, Colombia, en varias familias con la mutación E280A en PS1 que muestran un efecto fundador (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995; Arcos-Burgos et al., 2004)

Con las formas tempranas de EAF se han reportado genes de causalidad, pero con las formas tardías de EAF sólo se han reportado genes de susceptibilidad. A pesar de que varios loci han sido asociados a la enfermedad de Alzheimer, sólo 3 de ellos son factores causales de la enfermedad: el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) (AD1), el gen de la presenilina 1 (AD3) y el gen de la presenilina 2 (AD4). Más de 200 mutaciones han sido identificadas en estos tres loci.

### Aspectos genéticos de la EA

Desde el punto de vista genético, hay dos variantes principales de EA: Alzheimer familiar (AF), que se caracteriza por un modo de herencia autosómico dominante y de inicio precoz (menos de 60 años de edad) y EA esporádica (AE), que es poligénica con un complejo patrón de herencia y se caracteriza por la aparición tardía de la enfermedad (después de 60

años de edad) (Bertram, Lill, & Tanzi, 2010).

Para AF y el AE, varios genes de riesgo han sido identificados. Más de 500 genes candidatos han sido asociados con la enfermedad de Alzheimer, pero los meta-análisis sistemáticos de estos candidatos sugieren que tal vez sólo 20 loci tienen efectos modestos pero significativos en el riesgo de la enfermedad de Alzheimer (Bertram & Tanzi, 2008). El factor de riesgo genético más importante es la presencia del alelo e4 de la ApoE y en los individuos portadores de un alelo e4, el riesgo de desarrollar la EA se incrementa de tres a diez veces. Para algunos autores menos del 1% de la EA es causada por mutaciones autosómicas dominantes en tres genes, APP, la presenilina 1 y presenilina 2. A pesar de que la mayoría del Alzheimer familiar se presenta con la aparición temprana de la enfermedad, la mayoría de los casos de inicio temprano no presentan mutaciones en estos genes (van der Flier et al., 2011).

En la actualidad 32 mutaciones de PPA, más de 180 mutaciones de PS1 y 13 mutaciones de PS2 han sido identificadas como causantes de AF (<http://www.molgen.ua.ac.be/admutations>).

La enfermedad de Alzheimer Familiar se caracteriza por la evolución clínica de aparición temprana y más grave, sin embargo, hay una amplia variación fenotípica. Las mutaciones de PPA producen un fenotipo con más duración de la enfermedad (9 a 16 años) y edad de inicio más tardía (40-70 años) que el AF causado por mutaciones en PS1 / 2 (Holmes, 2002). El AF por PPA puede dar signos de disfunción del cerebelo y síntomas neurológicos focales. La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una

característica neuropatológica común de la EA por mutaciones en el gen de PPA. La mayoría de las mutaciones patógenas de la PPA se localizan en los sitios de corte de Beta y Gama secretasa. Un número menor de mutaciones cursa con angiopatía amiloidea. Sin embargo, entre ellas, la mutación A692G carece de ovillos neurofibrilares y la mutación E693Q carece de ovillos y placas, pese a que en ambas se presentan micro-hemorragias y demencia. Las otras mutaciones de PPA localizadas en la secuencia de A $\beta$ , E693G y D694N presentan características típicas neuropatológicas de Alzheimer y demencia (Biffi & Greenberg, 2011). Las duplicaciones de PPA producen AFP con angiopatía amiloide cerebral y hemorragias intracerebrales (Rovelet-Lecrux et al., 2006). Curiosamente, se ha descrito una mutación recesiva de la PPA A673V con producción de EA de inicio precoz sólo cuando están presentes ambos alelos, siendo los heterocigotos no afectados (Di et al., 2009).

La presenilina 1 (PS1) (S182) es un gen relacionado con el cromosoma 14q24.3. Codifica una proteína de 467 amino ácidos. Esta proteína tiene por lo menos siete dominios transmembrana (Sherrington et al., 1995). Las mutaciones en este gen representan más del 80% de todas las mutaciones de la enfermedad de Alzheimer familiar. Li y sus colegas informaron de la existencia de un gen (PS2), localizado en el cromosoma 1, que codifica una proteína transmembrana y es similar en estructura y secuencia a la PS1 (Li, Ma, & Potter, 1995). Este gen se expresa en una variedad de tejidos, incluyendo el cerebro, y causa enfermedad de Alzheimer familiar (AD4) (Li et al.). PS1 y PS2 son importantes componentes de la gamma-secretasa que es responsable de la división

proteolítica de la proteína precursora de amiloide. PS1 está involucrado en el tráfico intracelular de proteínas de membrana. Las alteraciones en el transporte de proteínas causada por una disfunción en PS1 podría conducir a una perturbación en la transmisión sináptica y, finalmente, a la neurodegeneración (Uemura, Kuzuya, & Shimohama, 2004).

Durante el desarrollo, las presenilinas juegan un papel crucial en el mantenimiento de la proliferación de células progenitoras neurales, el control temporal de la diferenciación neuronal, la supervivencia y la migración neuronal apropiada a la corteza cerebral en desarrollo. El análisis de la función de la presenilina en la corteza cerebral de adultos ha puesto de manifiesto los roles esenciales de las presenilinas en la plasticidad sináptica, memoria a largo plazo, y supervivencia neuronal. Estas diversas funciones de las presenilinas en el desarrollo cortical y la función en la supervivencia neuronal tienen implicaciones importantes para la patogénesis de la demencia degenerativa.

Las mutaciones en PS1 afectan la producción de neuronas nuevas en el hipocampo adulto por la disminución de la supervivencia de neuronas progenitoras (Wen et al., 2004). La expresión de STM2 (PS2) es alta en el músculo esquelético y el páncreas, con niveles relativamente bajos en el cerebro. Este patrón de expresión es intrigante debido a que la patología y la degeneración en la enfermedad de Alzheimer sólo se observan en el sistema nervioso central (Levy-Laha et al., 1996).

Las presenilinas se expresan en el corazón y son fundamentales para el desarrollo cardíaco. Las mutaciones en las presenilinas también pueden estar

asociadas con miocardiopatía dilatada. Las mutaciones (Asp333Gly) y (Ser130Leu) se pueden asociar con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca (Li et al., 2006).

Las mutaciones en la presenilina 2 son causas poco frecuentes de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz. La mejor estudiada, la mutación N141I, produce un fenotipo de enfermedad de Alzheimer con un amplio rango de edades inicio (Jayadev et al., 2010). Parece que el efecto de las mutaciones del gen PS-2 en el cerebro es mucho menos severo que el de las mutaciones de PS1 que tiene un inicio más precoz y más agresivo de la enfermedad (Mann et al., 1997).

Las mutaciones de presenilina (PS) 1 y 2 afectan más gravemente el sistema lisosomal en los seres humanos que lo que sucede en la enfermedad de Alzheimer esporádica. El sistema lisosomal neuronal es una importante vía de degradación, inducida por el estrés celular y vinculada a las enfermedades neurodegenerativas. La acumulación de hidrolasas en neuritas distróficas en las placas seniles sugiere que la deposición de amiloide puede ser un estímulo para la movilización local del sistema lisosomal (Cataldo et al., 2004).

• *APOE4 como un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer*

El gen de la apolipoproteína E se localiza en el cromosoma 19q13.2 (AD2). Análisis de los alelos de APOE en pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles demostró una asociación altamente significativa del alelo APO E4 y las formas tardías de la enfermedad de Alzheimer (Strittmatter et al., 1993). El riesgo de aparición de enfermedad de Alzheimer aumenta de 20% a 90% y la edad media de inicio disminuye de 84 a 68 años con un número creciente de alelos de APOE4

(Corder et al., 1993), mientras que el alelo APOE2 puede estar asociado con un efecto protector (Corder et al., 1994). La edad de inicio es inversamente proporcional a la dosis de alelos APOE4.

• *Otros factores de riesgo genéticos*

LRP1 se menciona a menudo como un gen de riesgo de la enfermedad de Alzheimer debido a su papel como receptor para la apolipoproteína E (apoE), pero otros autores no han encontrado ninguna evidencia de asociación de LRP1 y la enfermedad de Alzheimer (Scott et al., 1998). El riesgo de la enfermedad de Alzheimer aumenta con ciertos polimorfismos en los genes que codifican las isoformas alfa y beta de la interleucina-1 (IL-1). IL-1 interactúa con otros factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, como ApoE, alfa1-antiquimotripsina y alfa2-macroglobulina (Mrak & Griffin, 2000). Es posible que un gen que actúa como un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer esté localizado en el cromosoma 12p (Mayeux et al., 2002). La clusterina (CLU, también conocido como ApoJ) y el gen PICALM, TOMM40, y CR1 se han asociado con EA (Harold et al., 2009).

• *Las manifestaciones clínicas de la EAF*

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) no parecen ser diferentes de los de la forma esporádica. Aunque la pérdida progresiva de la memoria es el primer hallazgo y el más frecuente, también se presentan trastornos del lenguaje, lentitud en el procesamiento cognitivo, problemas de atención, temblor, parkinsonismo, características extrapiramidales, mioclonías y convulsiones (Jimenez-Escrig et al., 2005; Karlinsky et al., 1992). La pérdida de memoria, especialmente la memoria

declarativa es el síntoma más importante de la enfermedad de Alzheimer. Ninguno de los síntomas cognitivos, muestra estimaciones de heredabilidad más alta que la pérdida de memoria (Lee, Flaquer, Stern, Tycko, & Mayeux, 2004).

En la enfermedad de Alzheimer familiar las manifestaciones clínicas, la evolución temporal y las características neuropatológicas no son diferentes de las de la forma esporádica (Frommelt, Schnabel, Kuhne, Nee, & Polinsky, 1991).

### **Edad de inicio del AF**

Existe una gran heterogeneidad en la edad de inicio de la demencia. En una familia con ligamiento al cromosoma 14q, que incluía 34 pacientes con demencia progresiva de inicio temprano, la edad media de inicio fue de  $46 \pm 3,5$  años y la edad media de muerte fue de  $52,6 \pm 5,7$  años. Las mioclonías y signos extrapiramidales fueron comunes, y las convulsiones estaban presentes en todos los individuos afectados (Campion et al., 1995). En otro estudio de 180 personas con demencia de 24 familias con enfermedad de Alzheimer, se encontró gran heterogeneidad fenotípica. La edad media de inicio fue de  $54,7 \pm 11,5$  años, con una amplia gama de 30 a 84 años. La edad media de muerte fue de  $63,5 \pm 12,2$  años (rango de 46 a 85). Cinco de estas familias tenían un inicio temprano a los 42 años y ocho familias un inicio tardío a los 68 años (Bird, Lampe et al., 1989). En 9 familias de ascendencia alemana de la región del río Volga, con 89 personas dementes (53 varones, 36 mujeres), la edad media de inicio fue de  $57,6 \pm 8,4$  años (rango de 40 a 84), y la edad media de muerte fue de  $66,5 \pm 7,6$  años (rango de 50 a 80). De estos pacientes, el 24% había tenido crisis convulsivas; 72% alteración

del lenguaje, 36%, rigidez, 16% temblor y el 12% mioclonías (Bird, Sumi et al., 1989).

#### *• Mutaciones de PS1 y su fenotipo.*

Casi el 90% de las formas de EA autosómica dominante se debe a mutaciones en el gen de PS1 y muestran una amplia variabilidad fenotípica (Larner & Doran, 2006, 2009; Menendez, 2004). En general, los pacientes presentan AF con menor duración de la enfermedad (4,8 a 6,8 años) y con edad de inicio más temprana (24 a 75 años de edad) que los otros pacientes con AF (Holmes, 2002; Larner & Doran, 2006). Los fenotipos clínicos o neuropatológicos sólo se han caracterizado en menos de 50% de las mutaciones de PS1. En las familias con diferentes mutaciones de PS1 se han reportado mioclonías, convulsiones o síndromes epilépticos. Los síntomas extrapiramidales, los trastornos conductuales y psiquiátricos son comunes, mientras que la paraparesia espástica, el trastorno del lenguaje y la ataxia cerebelosa están presentes en menos casos de PS1. En raras ocasiones, las familias con mutaciones en PS1 se presentan con demencia frontotemporal, apraxia y agnosia visual. Neuropatológicamente, los pacientes con diferentes mutaciones de PS1 se presentan con características típicas de la EA, pero algunas familias presentan placas de amiloide en forma de algodón, angiopatía amiloide, cuerpos de Lewy, depósitos de A $\beta$  en cerebelo y en casos raros cuerpos de Pick, depósitos de A $\beta$  en los ganglios basales, esclerosis del hipocampo y degeneración del tracto corticoespinal (Larner & Doran, 2006, 2009).

Una serie de estudios se han ocupado de las correlaciones clínico-patológicas. Por



ejemplo, la paraparesia espástica que es un hallazgo común en algunas mutaciones de PS1 se propuso que se correlaciona con placas en forma de lana de algodón (Larner & Doran, 2006). Por otra parte, una correlación entre mioclonías y convulsiones con la atrofia del hipocampo y la pérdida neuronal se sugirió en otro estudio de AF por PS1 (Larner, 2010). Otras correlaciones clínico-patológicas incluyen la presencia de cuerpos de Lewy Pick con parkinsonismo y fenotipo similar a la demencia frontotemporal (DFT) (Larner & Doran, 2009).

La mutación Leu174Arg en PS1 fue encontrada en dos miembros de una familia de Baviera, con diagnóstico inicial de demencia frontotemporal (Klunemann et al., 2004). En una familia afro-americana con demencia autosómica dominante rápidamente progresiva y psicosis a principios de la quinta década de la vida, dos hermanos desarrollaron demencia frontotemporal con cambios de personalidad, alucinaciones auditivas y visuales, delirios, pérdida de memoria, dificultades para encontrar palabras, y posteriormente, rigidez, distonía, mioclonías y mutismo. El diagnóstico clínico de Alzheimer familiar de demencia no se hizo. Sin embargo, los resultados de la autopsia confirmó el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y la secuenciación genética reveló que una mutación puntual (M139V) en PS1 co-segregaba con la enfermedad (Rippon et al., 2003). Mutaciones en PS1 pueden causar una forma de enfermedad de Pick, sin evidencia de enfermedad de Alzheimer. La mutación M146L en PS1 puede predisponer a la enfermedad de Pick y la enfermedad de Alzheimer afectando a múltiples vías intracelulares que involucran la fosforilación de TAU y el metabolismo

amiloide. Se ha reportado deterioro del lenguaje, con relativa preservación de la memoria en dos miembros de una familia con la mutación R278I en PS1 (Godbolt et al., 2004). Un hombre de 27 años de edad que desarrolló demencia de inicio temprano con paraparesia espástica tenía la mutación (Leu85Pro) en PS1. Este fue el primer informe de aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer con paraparesia espástica y con trastornos cognitivos visuoespaciales (Ataka et al., 2004). Otra presentación inusual se informó en los miembros de una familia irlandesa con enfermedad de Alzheimer familiar, debido a una mutación en el exón 8 E280G del gen de la presenilina-1. Uno de los miembros había presentado paraparesia espástica y anomalías en la sustancia blanca en la RM de cráneo. Un hermano tenía una oftalmoplejía internuclear, cuadriparesia espástica, ataxia y placas en forma de "algodón" con angiopatía amiloide en la biopsia cerebral. En otro hermano afectado, la RM reveló anomalías en la sustancia blanca compatible con una leucoencefalopatía isquémica debido a angiopatía amiloide (O'Riordan et al., 2002). Una nueva variante de la enfermedad de Alzheimer fue descrita en una familia de Finlandia con 17 personas afectadas a través de 3 generaciones. Su enfermedad se caracterizaba por demencia progresiva, en la mayoría de los casos precedida por paraparesia espástica. Estudios neuropatológicos revelaron numerosas placas, grandes y redondas y eosinófilas, así como ovillos neurofibrilares y angiopatía amiloide en la corteza cerebral. Las placas parecían bolas de algodón y fueron inmunorreactivas para A-beta. Los análisis genéticos moleculares revelaron que la enfermedad era causada por una delección del exón 9 (delta9) del gen de la

PS1 (Crook et al., 1998). En otra familia con Alzheimer precoz autosómico dominante con paraplejía espástica, distonía y disartria, se describió una mutación por inserción en el exón 3 del gen de la PS1 (Moretti et al., 2004). En una familia griega con Alzheimer familiar de inicio temprano se encontró la mutación N135S en PSEN1. Tres personas habían enfermado a los 30 años, con un fenotipo clínico caracterizado por disartria, espasticidad de las extremidades y convulsiones. En la autopsia de la madre y su hija había hallazgos patológicos de la enfermedad de Alzheimer y evidencia histológica de degeneración del tracto corticoespinal (Rudzinski et al., 2008).

En Antioquia, Colombia, Lopera ha descrito varias familias con la mutación E280A en PS1. Aproximadamente 5.000 personas pertenecen a estas familias incluyendo a individuos sanos y en situación de riesgo. La edad media de inicio es de 46,8 años (rango 34-62). No hay diferencias significativas en la edad de inicio entre hombres y mujeres. La edad media de muerte es de 54,8 años (rango 38 a 65), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995). Jiménez y col describieron 4 familias con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante de inicio tardío. Doce personas afectadas tenían una pérdida progresiva de memoria, con inicio entre los 57 y 74 años de edad, además de convulsiones, mioclonías y parkinsonismo. El cerebro de los casos examinados post-mortem mostró placas neuríticas y ovillos neurofibrilares neocorticales generalizados, angiopatía amiloide y cuerpos de Lewy restringido a áreas límbicas (Jimenez-Escrig et al., 2005).

• *Mutaciones de PS2 y su fenotipo.*

El AF causado por mutaciones en PS2 se presenta con menor duración de la enfermedad (4,4a 10,8 años) y la edad de inicio es más temprana (40-65años de edad) que el AF por mutaciones en PPA. Además las mutaciones en PS2 se pueden presentar con síntomas conductuales (mutaciones M239V, T122R y Y231C) y parkinsonismo con cuerpos de Lewy (PS2A85V) (Ryan & Rossor, 2010).

En una familia italiana con demencia hereditaria asociada con la mutación A85V en el gen de la presenilina 2, el caso índice mostró un fenotipo clínico indicativo de la demencia con cuerpos de Lewy y el examen neuropatológico demostró la presencia de cuerpos de Lewy inusualmente abundantes y generalizados en la corteza, además de las lesiones características de la enfermedad de Alzheimer (Piscopo et al., 2008).

• *Mutaciones de la PPA y su Fenotipo*

La mayoría de las mutaciones en la proteína precursora del amiloide (PPA) se han asociado con aparición temprana de enfermedad de Alzheimer familiar, sin embargo, algunas mutaciones se han relacionado con otros fenotipos como leucoencefalopatía, esquizofrenia, o hemorragia cerebral recurrente. Por ejemplo, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo-holandesa (HCHWA-D) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos cerebrales, lo que resulta en hemorragias cerebrales, leucoencefalopatía, demencia y muerte (Haan, Bakker, Bornebroek, & Roos, 2001). Casi todas las mutaciones en PPA son autosómico dominantes, sin embargo, la mutación A673V causa la enfermedad de Alzheimer sólo en el estado

homocigoto, mientras que los portadores heterocigotos no se ven afectados, lo cual es consistente con un rasgo recesivo de herencia mendeliana (Di et al., 2009). El cuadro neuropatológico del probando de esta familia presenta características distintivas en comparación con la enfermedad de Alzheimer esporádica o enfermedad de Alzheimer familiar hereda como un rasgo dominante. Este hecho tiene implicaciones para la evaluación genética de la enfermedad de Alzheimer. En una familia iraní con la mutación Thr714Ala en PPA el fenotipo fue atípico con larga fase prodrómica, insuficiencia autonómica y convulsiones. El caso índice presentó epilepsia con crisis parciales complejas (Lindquist et al., 2008).

### **Diagnostico de la EA**

El diagnóstico definitivo de la EA debe incluir una historia clínica de amnesia y deterioro cognitivo múltiple progresivo que conduce a la demencia con confirmación neuropatológica post-mortem. Recientemente, se ha resaltado la utilidad de varios biomarcadores para el diagnóstico in vivo de la EA como la resonancia magnética, el PET, los niveles de beta-amiloide ( $A\beta$ ) o especies de TAU en líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, todavía se necesita una mayor estandarización para que estos biomarcadores tengan aplicación clínica universal (McKhann et al., 2011).

#### *• El diagnóstico diferencial*

El diagnóstico diferencial debe hacerse entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias como taupatías. La formación de filamentos tau, en ausencia de la producción de Abeta, es una característica de varias enfermedades neurodegenerativas como la parálisis supra-nuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick y la demencia

frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17). No se han identificado mutaciones en el gen TAU en la enfermedad de Alzheimer hasta la fecha. La identificación de mutaciones en el gen TAU se asocia a FTDP-17 (Gotz, 2011).

Los estudios clínicos, de neuroimagen, neuropatológicos y neuroquímicos han tratado de identificar las diferencias entre los casos de inicio precoz y tardío, pero, hasta ahora, no hay diferencias importantes entre los dos grupos.

Los avances en la genética molecular de la enfermedad de Alzheimer familiar y el descubrimiento de anomalías genéticas definidas han dado un enfoque prometedor para distinguir entre los casos de inicio precoz y tardío.

#### *• Marcadores de diagnósticos*

Un diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer se basa principalmente en criterios clínicos. Sin embargo, para un diagnóstico definitivo, los estudios neuropatológicos son necesarios. Actualmente es factible hacer el diagnóstico definitivo in vivo de la enfermedad de Alzheimer a través de estudios moleculares en pacientes con el diagnóstico clínico de demencia y presencia de mutaciones en PPA, PS1 y PS2.

### **Neuroimágenes como biomarcador**

PET y SPECT han revelado un patrón típico de déficit metabólico en los lóbulos temporal y parietal en la enfermedad de Alzheimer. Además, numerosos estudios indican que un patrón de déficit similar se observa en los sujetos sin demencia en riesgo de desarrollar la enfermedad, entre ellos, los que tienen mutaciones asociadas con enfermedad de Alzheimer familiar en los cromosomas 21 y 14, los portadores del

alelo e4 del gen de la apolipoproteína E, y los individuos con deterioro cognitivo leve. Estos hallazgos podrían tener implicaciones en la selección de pacientes para ensayos clínicos (Jelic & Nordberg, 2000).

Alteraciones de la perfusión cerebral regional basada en estudios SPECT se pueden detectar antes del desarrollo de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A en PS1 (Johnson et al., 2001). Sujetos asintomáticos con la mutación han demostrado perfusión reducida, en comparación con los individuos controles, en el hipocampo, el cíngulo anterior y posterior, en el lóbulo parietal posterior y en el lóbulo frontal anterior. Las diferencias en las tasas de atrofia del hipocampo y todo el cerebro, medidas con resonancia magnética entre los controles y portadores de mutaciones fueron evidentes antes del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (Ridha et al., 2006). Utilizando espectroscopia por resonancia magnética se pueden ver los cambios metabólicos en presintomáticos portadores de la mutación años antes del inicio de la enfermedad de Alzheimer. Su magnitud está relacionada con la proximidad de la edad esperada de inicio (Godbolt et al., 2006)

Siete portadores de mutaciones en presenilina 1 (PSEN1), un portador de una mutación en PPA, 30 controles sanos y 30 pacientes con probable enfermedad de Alzheimer esporádica participaron en un estudio para evaluar el patrón del compuesto Pittsburgh B (PiB) (Villemagne et al., 2009). Todos los portadores de la mutación tuvieron una retención PiB alta en el cuerpo estriado. El patrón de retención de PiB fue similar en PSEN1 y PPA.

Los pacientes con demencia tienen el metabolismo significativamente reducido en la región temporal y parietal medido a través del PET. La presencia del alelo APOE4 se asocia con una disminución del metabolismo cerebral parietal. Los estudios longitudinales servirán para determinar si las mediciones del metabolismo de la glucosa pueden ser un método para controlar las respuestas experimentales al tratamiento durante las primeras fases de la enfermedad (Small et al., 1995).

### **Marcadores electrofisiológicos**

Se han evaluado potenciales relacionados con eventos (ERP) en los portadores presintomáticos y sintomáticos de la mutación E280A y los no portadores, mientras realizaban una tarea semántica de concordancia. Los portadores afectados tuvieron peores resultados en la tarea y menor amplitud de N400 que los otros dos grupos. El grupo de portadores asintomáticos mostró redistribución de los generadores de la N400 lo que podría indicar una reorganización neural para el desempeño normal de la tarea semántica (Bobes et al., 2010). Además, registrando potenciales de eventos relacionados (PER) de alta densidad, se evidenció menos positividad en la región frontal y más positividad en la región occipital en los no portadores no dementes, con una sensibilidad (72,7%) y especificidad (81,8%). Es posible que los PERs puedan ser utilizados como marcadores preclínicos de la EAF en esta población (Quiroz et al., 2011).

### **Marcadores cognitivos preclínicos**

Los cambios en tareas léxico-semánticas y en la expresión verbal podrían ser marcadores cognitivos en la fase preclínica de la EAF. Portadores de la mutación

E280A en PS1 tienen puntuaciones significativamente más bajas que los no portadores en la denominación de caras de personajes famosos y producen menos categorías semánticas que los no portadores al describir la escena de la imagen del robo de las galletas del test de evaluación de la afasia de Boston (Arango-Lasprilla, Cuetos, Valencia, Uribe, & Lopera, 2007; Cuetos, Arango-Lasprilla, Uribe, Valencia, & Lopera, 2007). Las intrusiones en las pruebas de memoria verbal podrían ser también consideradas como un marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer familiar: los portadores sin demencia de la mutación E280A PS1 presentan más intrusiones que los no portadores asintomáticos en la prueba de memoria verbal del CERAD (Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda, & Lopera, 2008). Los trastornos de la memoria visual a corto plazo pueden ser un marcador preclínico para la enfermedad de Alzheimer familiar. Veinte y dos pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar causada por la mutación E280A en la presenilina-1, 30 portadores de la mutación que no cumplían con los criterios de enfermedad de Alzheimer (portadores asintomáticos) y 30 familiares sanos (controles no portadores) fueron evaluados con una tarea de memoria visual a corto plazo y una batería neuropsicológica (Parra, Abrahams, Logie, & Della, 2010). La tarea de memoria a corto plazo evaluó el reconocimiento de formas, colores y la memoria de conjunción color + forma. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer y los portadores asintomáticos tuvieron resultados mucho peores que los controles sanos. La memoria de conjunción tiene una mayor sensibilidad y especificidad para identificar los pacientes con enfermedad de Alzheimer, y sobre todo para identificar los

portadores asintomáticos de la mutación, que otras medidas neuropsicológicas tradicionales.

### **Biomarcadores preclínicos**

Abeta (Campion et al., 1995) está elevada en el plasma en portadores de mutación de la enfermedad de Alzheimer, y este nivel puede disminuir con la progresión de la enfermedad antes de la aparición de una demencia manifiesta (Ringman et al., 2008). La relación de Abeta (Campion et al., 1995) a Abeta (Lee et al., 2004) se reduce en el LCR de los portadores sin demencia que presentan una elevación de T-tau y P-tau (181) (Ringman et al.).

### **El caso de la familia más grande del mundo con Alzheimer genético por la mutación E280A en el gen de la PS1**

En Antioquia, Colombia, se identificó una familia con varios miembros afectados de EA de inicio temprano causada por la mutación E280A en el gen de PS1 (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995; Cornejo, Lopera, Uribe, & Salinas, 1987; Lopera et al., 1994). Se calcula que esta población comprende actualmente alrededor de 5.000 personas en 25 grupos familiares. De ellos, 13 grupos familiares con un ancestro común podrían remontarse a los inmigrantes españoles en el siglo XVI (Pastor et al., 2003). Este fenómeno de genética de poblaciones se puede atribuir a los acontecimientos geográficos y sociológicos que caracterizan a esta región como un aislado genético (Arcos-Burgos & Muenke, 2002). Algunos portadores de esta mutación han sido identificados en otras regiones de Colombia (Arango et al., 2001) y en otros países (Kwok et al., 1997). Además, otros portadores de la mutación E280A han sido identificados en el área de Hamamatsu, en Shizuoka situada en la

costa del Pacífico centro de Japón (la edad de inicio 50-63 años) (Tanahashi et al., 1996).

Aunque la mayoría de los pacientes con mutación E280A tienen una edad de inicio de la demencia entre 45 y 50 años, algunos casos raros tienen edades de inicio de 30 o 65 años de edad, creando un rango de 30 años para el inicio de demencia en esta población (Acosta-Baena, 2011; Pastor et al., 2003). La duración media de la demencia es de diez años y la edad promediode muerte es de 59 años. La mutación E280A se presenta con cambios de comportamiento (94%), trastorno del lenguaje (81%), cefalea (73%), dificultades de la marcha (65%), convulsiones y mioclonías (45%), signos cerebelosos y parkinsonismo (19% cada uno) (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995). Existe una amplia variabilidad en la edad de inicio. Un factor es el medio rural y el bajo nivel educativo asociado con la aparición tardía de EA en esta población. Estos resultados paradójicos se deben probablemente a un diagnóstico precoz de los individuos con un mayor grado de educación que viven en las zonas urbanas (Pastor et al.). Esta teoría fue corroborado por un estudio en donde 49 portadores se dividieron en dos grupos, 27 pacientes "de inicio temprano" con edad media de inicio 42,4 (SD = 2,7, rango 36-46 años) y 22 pacientes "de aparición tardía", con una edad media de inicio de 51,1 años (DE = 4.0, rango 47-62 años). El análisis confirmó que el mayor número de años de educación actúa como un modificador de la enfermedad que adelanta la aparición precoz de la enfermedad. Además, la depresión fue sugerida como una característica prodrómica en estos pacientes (Mejia, Giraldo, Pineda, Ardila, & Lopera, 2003).

El perfil cognitivo suele ser amnésico, y la memoria verbal, las habilidades construccionales y de abstracción se ven afectados de manera significativa. Además, la prueba de Mini-Mental resultó ser sensible para evaluar la progresión de la deficiencia cognitiva (Arboleda-Velasquez et al., 2002). La comparación entre los portadores dementes y no dementes y portadores sanos con la batería del CERAD modificada y otras pruebas complementarias mostró que los pacientes con demencia la realizan significativamente peor que los no portadores (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995; Arango Lasprilla, Iglesias, & Lopera, 2003)

La memoria es la función cognitiva más afectada en esta población incluso en pacientes no dementes portadores, por ejemplo, en una tarea de memoria, los portadores asintomáticos presentaron más intrusiones y fallas en la evocación que los no portadores (Tirado et al., 2008). Las quejas de memoria en portadores de la mutación E280A podrían representar la etapa inicial de la enfermedad (Ardila et al., 2000). Ha sido posible identificar tres estados pre-clínicos, incluyendo un deterioro cognitivo leve (DCL), antes de la aparición de la demencia en una muestra de 449 portadores de la mutación E280A. Los pacientes avanzan hacia la demencia primero sin quejas subjetivas de memoria luego con quejas subjetivas de memoria, llegando finalmente a DCL, cuando el deterioro cognitivo y quejas subjetivas de memoria tienen impacto en la vida cotidiana. La edad media de inicio de la primera etapa de pre-DCL asintomática fue de 35 años y 49 años para la demencia, es decir, alrededor de 15 años desde el estado de pre-demencia hasta la demencia. El tiempo medio de progresión de Pre-DCL asintomático a Pre-DCL

sintomático fue de cuatro años. De Pre-DCL sintomático a DCL fue de seis años, y a partir de DCL la demencia se instala en cinco años, y desde la demencia hasta la muerte pasan en promedio diez años (Acosta-Baena et al., 2011)

Los pacientes no dementes producen más errores semánticos en una prueba de denominación y generan menos categorías semánticas en una prueba de fluidez. Además, presentan cambios en la expresión verbal y un rendimiento significativamente peor al denominar rostros de personajes famosos. Por lo tanto, se concluyó que se pueden detectar cambios cognitivos en tareas léxico-semánticas y en el lenguaje antes del diagnóstico clínico de demencia (Cuetos et al., 2008; Tirado, Munoz, Aguirre, Pineda, & Lopera, 2004). Por último, la memoria visual a corto plazo (VSTM por sus siglas en inglés *visual short term memory*) se ve afectada significativamente en los portadores no dementes y en los dementes mostrando un bajón en el rendimiento en memoria de conjunción que no se observa en tareas de memoria de colores ni memoria de formas. La memoria de conjunción visual a corto plazo VSTM parece ser más sensible y específica que otras medidas neuropsicológicas en esta población, particularmente para los portadores asintomáticos (Parra et al., 2010, 2011).

Los portadores sintomáticos y asintomáticos junto con los no portadores fueron estudiados con resonancia magnética. La presencia de la fisura hipocampal y una mayor distancia interuncal es más frecuente en los portadores sintomáticos. Además, la atrofia lobar y ventriculomegalia son marcadores de gravedad en la mutación E280A (The SLI Consortium, 2002). Algunos portadores

asintomáticos y no portadores sanos fueron evaluados con fMRI mientras realizaban una tarea de aprendizaje asociativo cara-nombre. Los portadores asintomáticos de la mutación E280A demostraron hiperactivación en el hipocampo anterior derecho en la codificación de nuevas asociaciones. Esto sugiere que la resonancia magnética funcional (RMf) puede ser útil para detectar los cambios funcionales en el hipocampo como un marcador preclínico de la EAF (Geschwind & Kaplan, 1998).

Desde el punto de vista neuropatológico los casos de enfermedad de Alzheimer por mutación E280A en PS1 fueron comparados con casos de Alzheimer esporádico observándose un aumento en los depósitos de A $\beta$ 42 en la corteza cerebral, hipocampo, cerebelo, mesencéfalo y los ganglios basales. En el cerebelo se observaron placas difusas en la capa molecular, ubiquitina-positivas, rodeadas por astrocitos activados. Se detectó angiopatía amiloidea con predominio de depósitos de amiloide A $\beta$ 42 en los portadores de la mutación E280A. Se detectaron además neuritas distróficas alrededor de las placas de la corteza, el hipocampo y el cerebelo (Ancolio et al., 1999), y aumento de la atrofia cortical en los lóbulos frontal y temporal (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995). Los casos con mutaciones PS1 mostraron un aumento de los niveles de A $\beta$ 42, una reducción de la proporción de especies de amiloide 40/42A $\beta$  y un incremento en la formación de ovillos neurofibrilares en comparación con los casos de Alzheimer esporádico. Algunas de las mutaciones de PS1, la E280A entre ellas, muestran un ritmo mayor de formación de ovillos neurofibrilares cuando la duración de la enfermedad se tuvo en cuenta como una

variable (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sorensen, 2003). El número de placas de A $\beta$  en la corteza parietal, y también el número de placas A $\beta$  y de ovillos neurofibrilares en el cerebro medio, se correlaciona con la duración de la enfermedad (Ancolio et al.). Se ha observado variabilidad en la morfología de las placas de amiloide y en la gravedad de la angiopatía cerebral amiloidea en la corteza frontal y el cerebelo de los casos con la mutación E280A en PS1E280A con relación a otras mutaciones de PS1 (Mann, Pickering-Brown, Takeuchi, & Iwatsubo, 2001).

La apoptosis se ha investigado en pacientes con la mutación E280A y no se correlaciona con la carga de placas de amiloide o de ovillos neurofibrilares. Por lo cual se cree que la apoptosis neuronal no fue causada directamente por la amiloidosis o por la taupatia en la mutación E280A (Velez-Pardo, Lopera, & Jimenez, 2000), sino que puede estar relacionada con el estrés celular (Nunomura & Chiba, 2000). Análisis ultraestructurales demostraron fragmentos de cromatina dispersos y mitocondrias edematizadas sin cuerpos apoptóticos, lo que sugiere necrosis como el mecanismo de muerte neuronal en la mutación E280A (Velez-Pardo, Arroyave, Lopera, Castano, & Jimenez, 2001). Ocho casos de EAF por mutación E280A con (n = 5) o sin (n = 3) crisis epilépticas fueron comparados con cerebros de no portadores sanos para evaluar la pérdida neuronal. Los pacientes que sufren de convulsiones mostraron significativamente mayor pérdida neuronal que los pacientes sin ataques epilépticos y los dos subgrupos de pacientes con Alzheimer genético mostraron una mayor pérdida de neuronas que los controles. La esclerosis del hipocampo y la pérdida neuronal se

encontró en todos los pacientes epilépticos con AF, lo cual demuestra por primera vez una clara distinción neuropatológica de los pacientes con AF por mutación E280A (Velez-Pardo et al., 2004).

Un caso de EA por la mutación E280A mostró placas difusas claramente diferentes de las placas de algodón previamente descritas y muy reactivas con anticuerpos A $\beta$  42. El análisis de espectrometría de masas mostró una gran variedad de especies de péptidos A $\beta$ , algunos de ellos más largos y más hidrofóbicos que las especies comunes. Hubo una mayor cantidad del péptido 99 APP-C-terminal en comparación con el AE y el control. Estos resultados se atribuyeron a una disfunción en la gamma-secretasa en los pacientes con mutación E280A (Van Vickle et al., 2008). Además, los casos de AF E280A se compararon con casos esporádicos y controles para la expresión de la enzima que degrada la insulina (IDE) y neprylisin (NEP) por inmunohistoquímica. Los casos esporádicos mostraron placas con IDE y NEP-positivo. Neprylisin pero no la enzima que degrada la insulina IDE está sobre-expresada en neuritas distróficas, ambas proteasas son inmunorreactivas en astrocitos activados, pero no en la microglía, y la enzima que degrada la insulina IDE fue la única detectada en los astrocitos de la sustancia blanca en los casos de AF. Estos resultados sugieren un patrón de activación diferencial de la NEP y la IDE en el AF y AE (Dorfman et al., 2008).

Recientemente, se estudió la patología cerebelosa en AE de inicio precoz y AF por mutación E280A. Todos los casos de AF tenían ataxia cerebelosa. Se observó alta concentración de A $\beta$ 1-42 y pTAU en la corteza frontal y el cerebelo de los casos



con mutación E280A. Once de los 12 casos de AF mostraron señal pTAU en el cerebelo localizando con las placas de A $\beta$ . Este hallazgo fue confirmado por el análisis ultraestructural. La presencia de pTAU en el cerebelo y la actividad quinasa diferencial en los casos con mutación E280A sugieren vías alternativas para la patología TAU en esta población. Por último, las alteraciones específicas en cerebelo en los casos E280A puede estar correlacionado con el fenotipo clínico (Sepulveda-Falla et al., 2011).

Se utilizó el método de ELISA para definir la reactividad sérica de A $\beta$  en AF por mutación E280A en pacientes, portadores asintomáticos y no portadores. Los portadores de la mutación E280A mostraron niveles significativamente más altos de reactividad contra A $\beta$ 40 y 42. Estos resultados no mostraron una correlación con el estado clínico de los portadores (Ancolio et al., 1999). En otro estudio se analizaron los depósitos sistémicos de A $\beta$  en los casos de AF por la mutación E280A. Sólo se detectó pequeñas cantidades de inmuno señal A $\beta$  en el pulmón, corazón y bazo (Villegas et al., 2007).

Por último, una serie de estudios han investigados los aspectos de biología celular de la mutación E280A. Parece que la mutación E280A conduce a un cambio drástico de la relación de A $\beta$  40 / A $\beta$  total que puede ser agravada por la inhibición del proteosoma (Marambaud, Ancolio, Lopez-Perez, & Checler, 1998). Por otro lado, otro estudio reportó resultados contradictorios con un incremento en la producción de A $\beta$  40 y disminución de la producción de A $\beta$  42 en los casos de E280A (Sepulveda-Falla et al., 2011). En comparación con otras mutaciones la E280A conduce a la detención del ciclo

celular (Janicki, Stabler, & Monteiro, 2000), altera la capacidad de activar la vía PI3K-Akt (Gotz, 2001) y disminuye el corte de Notch, mientras que la endoproteólisis y la expresión de alfa-sinucleína no se ven afectados en PS1 (Kaneko et al., 2007).

### Conclusiones

Dentro de la población con AF la mutación E280A en PS1 representa la mayor cohorte de pacientes vivos en el mundo. El perfil clínico de los casos E280A no difiere mucho de otras mutaciones de PS1. Sin embargo, dado el número de pacientes, es posible delinear las variantes endofenotípicas. La edad de inicio representa una de las variables más interesantes. Un examen a fondo del perfil cognitivo de estos pacientes permite la identificación de un paso a paso de síndromes cognitivos antes del síndrome demencial. Neuropatológicamente han sido identificadas variaciones fenotípicas en el cerebro de los casos E280A como el tipo de muerte celular, el daño neuronal en el hipocampo, la longitud y la patogenicidad de los péptidos A $\beta$  y la patología pTAU en el cerebelo. El daño reportado en el cerebelo en esta población demostró tener algunas diferencias interesantes en comparación con los casos de AE. Epilepsia y ataxia cerebelosa parece estar relacionados con perfiles específicos neuropatológicos. Es necesario tener en cuenta estos estudios con el fin de identificar las correlaciones clínico-patológicas que puede tener un impacto terapéutico en estos pacientes.

Hay evidencia de un deterioro gradual de más de dos décadas antes de la aparición del deterioro cognitivo leve o demencia. Iniciando con la hiperactivación del hipocampo sin sintomatología alrededor de

35 años de edad, seguido por alteración de la memoria y del lenguaje, llegando al DCL una década después. Un punto importante en la EA es el efecto nocivo de la acumulación de A $\beta$ , la oligomerización y sus depósitos en el cerebro. En el AF por PS1, la mayor producción de especies A $\beta$  es un proceso que en teoría debería estar ocurriendo desde el nacimiento (Bergmans & De, 2010).

Reuniendo todos los resultados cognitivos y funcionales en la población con la mutación E280A parece que los procesos neurodegenerativos inducidos por la mutación E280A en PS1 pueden estar activos desde los primeros años de vida, induciendo con el tiempo alteraciones de la memoria, deterioro cognitivo leve y demencia. Es interesante saber si el mismo tipo de cascada paso a paso se lleva a cabo en el AE y si se trata de un proceso crónico o de un proceso agudo desencadenado por alguna disfunción metabólica que facilita los depósitos de A $\beta$ . Las evidencias actuales apuntan a los segundo (Selkoe, 2011). Recientemente se está considerando un enfoque más flexible a la caracterización de la EA. Se han reportado diferentes variantes de EA esporádica, ya sea desde un enfoque de biomarcadores junto con la caracterización clínica (Iqbal & Grundke-Iqbal, 2010) o desde un punto de vista neuropatológico (Murray et al., 2011). En estas variantes la edad de inicio desempeña un papel decisivo en la gravedad y el perfil de biomarcadores. Actualmente, estamos iniciando estudios en biomarcadores y estudios neuropatológicos en la población colombiana, y será interesante observar si es posible identificar variantes similares en los casos de AE.

Hasta el momento, es intrínsecamente difícil esclarecer los estados preclínicos en el AE, por lo tanto, los pacientes con AF han sido y seguirán siendo fundamentales para aclarar los procesos celulares y metabólicos relacionados con el daño neuronal y los síntomas clínicos.

Los estudios clínicos detallados, las imágenes, los estudios genéticos y moleculares en estos pacientes proporcionarán información valiosa sobre la fisiopatología de la EA, necesarios para iniciar nuevos ensayos clínicos contra las enfermedades neurodegenerativas.

## Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387-392.
- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gomez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., et al. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurology*, *10*(3), 213-220.
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. (1995). The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics*, *11*(2), 219-222.
- Ancolio, K., Dumanchin, C., Barelli, H., Warter, J. M., Brice, A., Campion, D., et al. (1999). Unusual phenotypic alteration of beta amyloid precursor protein (betaAPP) maturation by a new Val-715 - Met betaAPP-770 mutation responsible for

probable early-onset Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 96(7), 4119-4124.

Arango, D., Cruts, M., Torres, O., Backhovens, H., Serrano, M. L., Villareal, E., et al. (2001). Systematic genetic study of Alzheimer disease in Latin America: Mutation frequencies of the amyloid beta precursor protein and presenilin genes in Colombia. *American Journal of Medical Genetics*, 103(2), 138-143.

Arango-Lasprilla, J. C., Cuetos, F., Valencia, C., Uribe, C., & Lopera, F. (2007). Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(8), 892-900.

Arango-Lasprilla, J. C., Iglesias, J., & Lopera, F. (2003). Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280A in the presenilin 1 gene. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 18(3), 137-146.

Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., Lopez, E., Frosch, M. P., Sepulveda-Falla, D., Gutierrez, J. E., et al. (2002). C455R notch3 mutation in a Colombian CADASIL kindred with early onset of stroke. *Neurology*, 59(2), 277-279.

Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G. et al. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: Linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 75(6), 998-1014.

Arcos-Burgos, M., & Muenke, M. (2002). Genetics of population isolates. *Clinical Genetics*, 61(4), 233-247.

Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., et al. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with Familial Alzheimer's disease caused by the e280a single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 515-528.

Ataka, S., Tomiyama, T., Takuma, H., Yamashita, T., Shimada, H., Tsutada, T., et al. (2004). A novel presenilin-1 mutation (Leu85Pro) in early-onset Alzheimer disease with spastic paraparesis. *Archives of Neurology*, 61(11), 1773-1776.

Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031.

Bergmans, B. A. & De, S. B. (2010). Gamma-secretases: From cell biology to therapeutic strategies. *Lancet Neurology*, 9(2), 215-226.

Bertram, L., Lill, C. M., & Tanzi, R. E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: Back to the future. *Neuron*, 68(2), 270-281.

Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2008). Thirty years of Alzheimer's disease genetics: The implications of systematic meta-analyses. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(10), 768-778.

Biffi, A., & Greenberg, S. M. (2011). Cerebral amyloid angiopathy: A systematic review. *Journal of Clinical Neurology*, 7(1), 1-9.

- Bird, T. D., Lampe, T. H., Nemens, E. J., Sumi, S. M., Nochlin, D., Schellenberg, G. D., et al. (1989). Characteristics of familial Alzheimer's disease in nine kindreds of Volga German ancestry. *Progress in Clinical Biological Research*, 317, 229-234
- Bird, T. D., Sumi, S. M., Nemens, E. J., Nochlin, D., Schellenberg, G., Lampe, T. H. et al. (1989). Phenotypic heterogeneity in familial Alzheimer's disease: A study of 24 kindreds. *Annals of Neurology*, 25(1), 12-25.
- Bobes, M. A., Garcia, Y. F., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Galan, L., Vega, M., et al. (2010). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Human Brain Mapping*, 31(2), 247-265.
- Campion, D., Brice, A., Hannequin, D., Tardieu, S., Dubois, B., Calenda, A., et al. (1995). A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease: Clinical, neuropathologic, and genetic characterization. *Neurology*, 45(1), 80-85.
- Cataldo, A. M., Peterhoff, C. M., Schmidt, S. D., Terio, N. B., Duff, K., Beard, M., et al. (2004). Presenilin mutations in familial Alzheimer disease and transgenic mouse models accelerate neuronal lysosomal pathology. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 63(8), 821-830.
- Cook, R.H., Ward, B. E., & Austin, J. H. (1979). Studies in aging of the brain: IV. Familial Alzheimer disease: Relation to transmissible dementia, aneuploidy, and microtubular defects. *Neurology*, 29(10), 1402-1412.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C. Jr., et al. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 7(2), 180-184.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., & Salinas, M. (1987). Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Médica Colombiana*, 12(2), 55-61.
- Crook, R., Verkkoniemi, A., Perez-tur, J., Mehta, N., Baker, M., Houlden, H. et al., (1998). A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nature Medicine*, 4(4), 452-455,
- Cuetos, F., Arango-Lasprilla, J. C., Uribe, C., Valencia, C., & Lopera, F. (2007). Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 433-439.
- David, D. C., Ollikainen, N., Trinidad, J. C., Cary, M. P., Burlingame, A. L., & Kenyon, C. (2010). Widespread protein aggregation as an inherent part of aging in *C. elegans*. *Public Library of Science Biology*, 8(8): e1000450.
- Di, F. G., Catania, M., Morbin, M., Rossi, G., Suardi, S., Mazzoleni, G., et al. (2009). A recessive mutation in the APP gene with

- dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science*, 323(5920), 1473-1477.
- Dorfman, V. B., Pasquini, L., Riudavets, M., Lopez-Costa, J. J., Villegas, A., Troncoso, J. C., et al. (2008). Differential cerebral deposition of IDE and NEP in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 31(10), 1743-1757.
- Farrer, L. A., Myers, R. H., Cupples, L. A., George-Hyslop, P. H., Bird, T. D., Rossor, M. N. et al. (1990). Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: Evidence for heterogeneity. *Neurology*, 40(3 Pt.1), 395-403.
- Frommelt, P., Schnabel, R., Kuhne, W., Nee, L. E., & Polinsky, R. J. (1991). Familial Alzheimer disease: A large, multigeneration German kindred. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 5(1), 36-43.
- Geschwind, N., & Kaplan, E. A. (1998). Human cerebral deconnection syndrome: A preliminary report. *Neurology*, 50(5), 1201-1201-a.
- Godbolt, A. K., Beck, J. A., Collinge, J., Garrard, P., Warren, J. D., Fox, N. C., et al. (2004). A presenilin 1 R278I mutation presenting with language impairment. *Neurology*, 63(9), 1702-1704.
- Godbolt, A. K., Waldman, A. D., MacManus, D. G., Schott, J. M., Frost, C., Cipelotti, L., et al. (2006). MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease. *Neurology*, 66(5), 718-722.
- Gotz, J., Chen, F., van Dorpe, J., & Nitsch, R. M. (2001). Formation of neurofibrillary tangles in P301I tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science*, 293(5534), 1491-1495.
- Gotz, J. (2001). Tau and transgenic animal models. *Brain Research Review*, 35(3), 266-286.
- Haan, J., Bakker, E., Bornebroek, M., & Roos, R. A. (2001). From gene to disease: Amyloid-beta precursor protein gene instrumental in hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145(34), 1639-1641.
- Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M. L., et al. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41(10), 1088-1093.
- Holmes, C. (2002). Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 180, 131-134.
- Iqbal, K., & Grundke-Iqbal, I. (2010). Alzheimer's disease, a multifactorial disorder seeking multitherapies. *Alzheimers & Dementia*, 6(5), 420-424.
- Janicki, S. M., Stabler, S. M., & Monteiro, M. J. (2000). Familial Alzheimer's disease presenilin-1 mutants potentiate cell cycle arrest. *Neurobiology of Aging*, 21(6), 829-836.
- Jayadev, S., Leverenz, J. B., Steinbart, E., Stahl, J., Klunk, W., Yu, C. E., et al. (2010). Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain*, 133(Pt 4), 1143-1154.
- Jelic, V., & Nordberg, A. (2000). Early diagnosis of Alzheimer disease with

positron emission tomography. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14(Suppl 1), S109-S113.

Jimenez-Escrig, A., Gomez-Tortosa, E., Baron, M., Rabano, A., Arcos-Burgos, M., Palacios, L. G., et al. (2005). A multigenerational pedigree of late-onset Alzheimer's disease implies new genetic causes. *Brain*, 128(Pt 7), 1707-1715.

Johnson, K. A., Lopera, F., Jones, K., Becker, A., Sperling, R., Hilsen, J., et al. (2001). Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology*, 56(11), 1545-1551.

Kaneko, H., Kakita, A., Kasuga, K., Nozaki, H., Ishikawa, A., Miyashita, A., et al. (2007). Enhanced accumulation of phosphorylated alpha-synuclein and elevated beta-amyloid 42/40 ratio caused by expression of the presenilin-1 deltaT440 mutant associated with familial Lewy body disease and variant Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 27(48), 13092-13097.

Karlinsky, H., Vaula, G., Haines, J. L., Ridgley, J., Bergeron, C., Mortilla, M., et al. (1992). Molecular and prospective phenotypic characterization of a pedigree with familial Alzheimer's disease and a missense mutation in codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Neurology*, 42(8), 1445-1453.

Klunemann, H. H., Rogaeva, E., Neumann, M., Kretschmar, H. A., Kandel, M., Toulina, A., et al. (2004). Novel PS1 mutation in a Bavarian kindred with familial Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 18(4), 256-258.

Kwok, J. B., Taddei, K., Hallupp, M., Fisher, C., Brooks, W. S., Broe, G. A., et al. (1997). Two novel (M233T and R278T) presenilin-1 mutations in early-onset Alzheimer's disease pedigrees and preliminary evidence for association of presenilin-1 mutations with a novel phenotype. *Neuroreport*, 8(6), 1537-154.

Larner, A. J. (2010). Epileptic seizures in AD patients. *Neuromolecular Medicine*, 12(1), 71-77.

Larner, A. J., & Doran, M. (2006). Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *Journal of Neurology*, 253(2), 139-158.

Larner, A. J., & Doran, M. (2009). Genotype-phenotype relationships of presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(2), 259-265.

Lee, J. H., Flaquer, A., Stern, Y., Tycko, B., & Mayeux, R. (2004). Genetic influences on memory performance in familial Alzheimer disease. *Neurology*, 62(3), 414-421.

Levy-Lahad, E., Poorkaj, P., Wang, K., Fu, Y. H., Oshima, J., Mulligan, J., et al. (1996). Genomic structure and expression of STM2, the chromosome 1 familial Alzheimer disease gene. *Genomics*, 34(2), 198-204.

Li, D., Parks, S. B., Kushner, J. D., Nauman, D., Burgess, D., Ludwigsen, S., et al. (2006). Mutations of presenilin genes in dilated cardiomyopathy and heart failure. *American Journal of Human Genetics*, 79(6), 1030-1039.

- Li, J., Ma, J., & Potter, H. (1995). Identification and expression analysis of a potential familial Alzheimer disease gene on chromosome 1 related to AD3. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 92(26), 12180-12184.
- Lindquist, S. G., Nielsen, J. E., Stokholm, J., Schwartz, M., Batbayli, M., Ballegaard, M., et al. (2008). Atypical early-onset Alzheimer's disease caused by the Iranian APP mutation. *Journal of Neurological Sciences*, 268(1-2), 124-130.
- Lopera, F., Arcos-Burgos, M., Madrigal, L., Kosik, K. S., Cornejo, W., & Ossa, J. (1994). Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 10(4), 173-187.
- Mann, D. M., Iwatsubo, T., Nochlin, D., Sumi, S. M., Levy-Lahad, E., & Bird, T. D. (1997). Amyloid (Abeta) deposition in chromosome 1-linked Alzheimer's disease: The Volga German families. *Annals of Neurology*, 41(1), 52-57.
- Mann, D. M., Pickering-Brown, S. M., Takeuchi, A., & Iwatsubo, T. (2001). Amyloid angiopathy and variability in amyloid beta deposition is determined by mutation position in presenilin-1-linked Alzheimer's disease. *American Journal of Pathology*, 158(6), 2165-2175.
- Marambaud, P., Ancolio, K., Lopez-Perez, E., & Checler, F. (1998). Proteasome inhibitors prevent the degradation of familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 and potentiate A beta 42 recovery from human cells. *Molecular Medicine*, 4(3), 147-157.
- Martin, J. J., Gheuens, J., Bruyland, M., Cras, P., Vandenberghe, A., Masters, C. L. et al. (1991). Early-onset Alzheimer's disease in 2 large Belgian families. *Neurology*, 41(1), 62-68.
- Mayeux, R., Lee, J. H., Romas, S. N., Mayo, D., Santana, V., Williamson, J., et al. (2002). Chromosome-12 mapping of late-onset Alzheimer disease among Caribbean Hispanics. *American Journal of Human Genetics*, 70(1), 237-243.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C.R. Jr., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers and Dementia*, 7(3), 263-269.
- Mejia, S., Giraldo, M., Pineda, D., Ardila, A., & Lopera, F. (2003). Nongenetic factors as modifiers of the age of onset of familial Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 15(4), 337-349.
- Menendez, M. (2004). Pathological and clinical heterogeneity of presenilin 1 gene mutations. *Journal of Alzheimer's Disease*, 6(5), 475-482.
- Miravalle, L., Calero, M., Takao, M., Roher, A. E., Ghetti, B., & Vidal, R. (2005). Amino-terminally truncated Abeta peptide species are the main component of cotton wool plaques. *Biochemistry*, 44(32), 10810-10821.
- Moretti, P., Lieberman, A. P., Wilde, E. A., Giordani, B. I., Kluin, K. J., Koeppe, R. A., et al. (2004). Novel insertional presenilin 1 mutation causing Alzheimer disease with

spastic paraparesis. *Neurology*, 62(10), 1865-1868.

Mrak, R. E., & Griffin, W. S. (2000). Interleukin-1 and the immunogenetics of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 59(6), 471-476.

Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *Lancet Neurology*, 10(9), 785-796.

Nunomura, A., & Chiba, S. (2000). Avoidance of Apoptosis in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*; 2(1), 59-60.

O'Riordan, S., McMonagle, P., Janssen, J. C., Fox, N. C., Farrell, M., Collinge, J., et al. (2002). Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities. *Neurology*, 59(7), 1108-1110.

Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Della, S. S. (2010). Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology*, 257(7), 1160-1169.

Parra, M. A., Sala, S. D., Abrahams, S., Logie, R. H., Mendez, L. G., & Lopera, F. (2011). Specific deficit of colour-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(7), 1943-1952.

Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., Garcia, G., et al.

(2003). Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Annals of Neurology*, 54(2), 163-169.

Piscopo, P., Marcon, G., Piras, M. R., Crestini, A., Campeggi, L. M., Deiana, E., et al. (2008). A novel PSEN2 mutation associated with a peculiar phenotype. *Neurology*, 70(17), 1549-1554.

Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344.

Quiroz, Y. T., Ally, B. A., Celone, K., McKeever, J., Ruiz-Rizzo, A. L., Lopera, F., et al. (2011). Event-related potential markers of brain changes in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, 77(5), 469-475.

Ridha, B. H., Barnes, J., Bartlett, J. W., Godbolt, A., Pepple, T., Rossor, M. N., et al. (2006). Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: A serial MRI study. *Lancet Neurology*, 5(10), 828-834.

Ringman, J. M., Younkin, S. G., Pratico, D., Seltzer, W., Cole, G. M., Geschwind, D. H., et al. (2008). Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, 71(2), 85-92.

Rippon, G. A., Crook, R., Baker, M., Halvorsen, E., Chin, S., Hutton, M., et al. (2003). Presenilin 1 mutation in an african american family presenting with atypical Alzheimer dementia. *Archives of Neurology*, 60(6), 884-888.

Rudzinski, L. A., Fletcher, R. M., Dickson, D. W., Crook, R., Hutton, M. L., Adamson, J., et al. (2008). Early onset familial



- Alzheimer Disease with spastic paraparesis, dysarthria, and seizures and N135S mutation in PSEN1. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 22(3), 299-307.
- Ryan, N. S., & Rossor, M. N. (2010). Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomarkers in Medicine*, 4(1), 99-112.
- Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., Le, M. N., Laquerriere, A., Vital, A., et al. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genetics*, 38(1), 24-26.
- Schottky, J. (1932). Ueber praesenile Verblodungen. *Z Ges Neurol Psychiat*, 140, 333-397
- Scott, W. K., Yamaoka, L. H., Bass, M. P., Gaskell, P. C., Conneally, P. M., Small, G. W., et al. (1998). No genetic association between the LRP receptor and sporadic or late-onset familial Alzheimer disease. *Neurogenetics*, 1(3), 179-183.
- Selkoe, D. J. (2011). Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics. *Nature Medicine*, 17(9), 1060-1065.
- Sepulveda-Falla, D., Matschke, J., Bernreuther, C., Hagel, C., Puig, B., Villegas, A., et al. (2011). Deposition of hyperphosphorylated tau in cerebellum of PS1 E280A Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 21(4), 452-463.
- Shepherd, C., McCann, H., & Halliday, G. M. (2009). Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 37-52.
- Sherrington, R., Rogaeve, E. I., Liang, Y., Rogaeve, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534), 754-760.
- Small, G. W., Mazziotta, J. C., Collins, M. T., Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mandelkern, M. A., et al. (1995). Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 273(12), 942-947.
- Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., et al. (1993). Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 90(5), 1977-1981.
- Tanahashi, H., Kawakatsu, S., Kaneko, M., Yamanaka, H., Takahashi, K., & Tabira, T. (1996). Sequence analysis of presenilin-1 gene mutation in Japanese Alzheimer's disease patients. *Neuroscience Letters*, 218(2), 139-141.
- The SLI Consortium. (2002). A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*, 70(2), 384-398.
- Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D. C., Pineda, D. A., & Lopera, F. (2008). Analysis of intrusive errors in a memory test as possible pre-clinical marker of familial Alzheimer disease, in E280A presenilin-1 mutation carrier. *Revista de Neurologia*, 47(6), 290-294.

- Tirado, V., Munoz, C., Aguirre, C., Pineda, D. A., & Lopera, F. (2004). Performance of carriers and non-carriers of the E280A mutation for familial Alzheimer's disease in a naming test. *Revista de Neurología*, 39(4), 322-326.
- Uemura, K., Kuzuya, A., & Shimohama, S. (2004). Protein trafficking and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 1(1), 1-10.
- van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. *Lancet Neurology*, 10(3), 280-288.
- Van Vickle, G. D., Esh, C. L., Kokjohn, T. A., Patton, R. L., Kalback, W. M., Luehrs, D. C., et al. (2008). Presenilin-1 280Glu-->Ala mutation alters C-terminal APP processing yielding longer abeta peptides: Implications for Alzheimer's disease. *Molecular Medicine*, 14(3-4), 184-194.
- Velez-Pardo, C., Arellano, J. I., Cardona-Gomez, P., Jimenez, D. R., Lopera, F., De Felipe, J., (2004). CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*, 45(7), 751-756.
- Velez-Pardo, C., Arroyave, S. T., Lopera, F., Castano, A. D., & Jimenez, D. R. (2001). Ultrastructure evidence of necrotic neural cell death in familial Alzheimer's disease brains bearing presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 3(4), 409-415.
- Velez-Pardo, C., Lopera, F., & Jimenez, D. R. (2000). DNA Damage does not correlate with amyloid-beta-plaques and neurofibrillary tangles in Familial Alzheimer's disease presenilin-1 [E280A] mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2(1), 47-57.
- Villegas, A., Castaneda, M. M., Arias, L. F., Vieco, B., Lopera, F., & Bedoya, G. (2007). Evaluation of amyloid-beta by the E280A mutation in presenilin gene. *Biomedica*, 27(3), 372-384.
- Villemagne, V. L., Ataka, S., Mizuno, T., Brooks, W. S., Wada, Y., Kondo, M., et al. (2009). High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Archives of Neurology*, 66(12), 1537-1544.
- Wen, P. H., Hof, P. R., Chen, X., Gluck, K., Austin, G., Younkin, S. G., et al. (2004). The presenilin-1 familial Alzheimer disease mutant P117L impairs neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Experimental Neurology*, 188(2), 224-237.