

Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce

Genetic influence on early onset Alzheimer's disease

JULIANA FAGGION LUCATELLI¹, ALESSANDRA CHIELE BARROS¹, SHARBEL WEIDNER MALUF², FABIANA MICHELSEN DE ANDRADE³

¹ Bacharel em Biomedicina (Feevale).

² Licenciado em Ciências Biológicas, mestre e doutor em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS.

³ Licenciada em Ciências Biológicas, mestre e doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Recebido: 16/4/2008 – Aceito: 22/7/2008

Resumo

Contexto: A doença de Alzheimer de início precoce (DAIP) representa 5% de todos os casos de doença de Alzheimer e está relacionada a mutações gênicas. **Objetivo:** Apresentar a influência de mutações gênicas na DAIP. **Métodos:** Revisão da literatura, a partir de 1992, empregando o banco de dados PubMed. **Resultados:** O alelo *E*4* do gene da apolipoproteína E interfere na DAIP. No gene da proteína precursora da amiloide, foram descritas 20 mutações, que causam cerca de 10% a 15% dos casos de DAIP. Mutações no gene das presenilinas 1 e 2 causam 30% a 70% dos casos de DAIP. No gene da PSN1, há 30 mutações de troca de aminoácidos e três inserções/deleções. O gene da PSEN2 apresenta seis mutações de troca de aminoácidos. No gene MAPT, apenas uma mutação se relaciona exclusivamente com a DA. **Conclusões:** O uso de informações genéticas para a detecção precoce de possíveis pacientes com DAIP ainda é bastante limitado. A heterogeneidade genética é ampla. Algumas mutações descritas nesta revisão foram responsáveis pela doença de Alzheimer em apenas algumas poucas famílias. A aplicação clínica desses métodos no rastreamento de indivíduos em risco para a DAIP ainda exige cautela.

Lucatelli JF, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(1):25-30

Palavras-chave: Doença de Alzheimer de início precoce, apolipoproteína E, presenilinas 1 e 2, precursor da proteína amiloide, proteína TAU.

Abstract

Background: Early onset Alzheimer's disease (EOAD) represents 5% of all cases of Alzheimer's disease, and it is connected to genic mutations. **Objectives:** To present the influence of genic mutations in EOAD. **Methods:** Review of current literature, starting from 1992, utilizing the PubMed data bank. **Results:** The *E*4* allele of the apolipoprotein E gene interferes in EOAD. In the gene of the Amyloid Precursor Protein, 20 mutations were described, causing 10% to 15% of the cases of EOAD. Mutations in the gene of presenilins 1 and 2 cause 30% to 70% of the cases of EOAD. In PSN1 gene, 30 aminoacid change mutations and 3 insertions/deletions are known. In the PSEN2 gene, there are 6 aminoacid change mutations. Only one mutation in the MAPT gene is selectively associated with Alzheimer's disease. **Conclusions:** The use of genetic information for early detection of possible patients of EOAD is still very limited. Genetic heterogeneity is broad. Some mutations described in this review were responsible for Alzheimer's disease only in a few families. The clinical utilization of these methods for screening individuals at risk for EOAD still asks for caution.

Lucatelli JF, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(1):25-30

Key-words: Early onset Alzheimer's disease, apolipoprotein E, presenilins 1 and 2, amyloid precursor protein, TAU protein.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais comum entre idosos em todo o mundo, o que acarreta muitos gastos para a saúde pública. No Brasil, o estudo da DA está se tornando tão importante quanto em outros países, já que a parcela populacional na faixa etária acima dos 65 anos de idade vem crescendo significativamente^{1,2}. Assim, tanto a DA de início precoce (DAIP) quanto a DA de início tardio (DAIT) se tornam cada vez mais importantes problemas de saúde pública.

Após vários estudos genéticos com DA, verificou-se que os casos de início precoce (DAIP) representam 5% do total de casos dessa patologia (revisado por Rocchi *et al.*³). O início precoce está diretamente relacionado a genes que sofreram mutações, que causam alterações nas proteínas por eles codificadas, influenciando no aparecimento da patologia. Uma vez que a DA, especialmente a de início precoce, é uma patologia com grande influência genética, o estudo dos genes relacionados à fisiopatologia da doença é imprescindível, gerando expectativas da identificação precoce de indivíduos sob alto risco de desenvolver a doença.

Na última década, ocorreu um crescimento exponencial no número de publicações que abordam a influência genética na DA, o que demonstra a importância desse tema. Dessa forma, o objetivo deste artigo é compilar

dados sobre mutações em genes relacionados com a DA de início precoce, de maneira a esclarecer essa questão para profissionais da área e comunidade científica.

Método

A compilação dos dados foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, a partir do banco de dados PubMed, utilizando-se artigos de associação entre mutações genéticas e a DA precoce disponíveis desde 1992. Esses dados encontram-se resumidos na tabela 1.

Mutações e doença de Alzheimer de início precoce

Diferentemente da DA de início tardio, na qual ocorre maior influência de polimorfismos, a DA de início precoce está relacionada principalmente a mutações. Mutações são variações moleculares da sequência de nucleotídeos da molécula de DNA de um gene, que pode ou não ter uma consequência na proteína codificada por este. Além disso, para que seja denominada “mutação”, essa modificação deve ser rara na população (com frequência menor de 1%) e, na maioria das vezes, tratar-se de uma alteração com um efeito grave ou de início precoce para o indivíduo⁸. Por outro lado, o termo “polimorfismo” refere-se a uma variação que seja mais frequente do que 1% na população⁴.

Tabela 1. Resumo dos genes e das mutações envolvidos com a doença de Alzheimer de início precoce

Proteína/gene	Função	Mutações	Investigações
Apolipoproteína /APOE	Reparo de danos excessivos aos neurônios	<i>E*4^a</i>	Davidson <i>et al.</i> ¹³
Proteína precursora amiloide/ <i>APP</i>	Crescimento neuronal	<i>D678N</i> <i>c-209g</i> <i>E693G</i> <i>A692G</i> <i>V717I</i> <i>K670M</i> <i>D671L</i>	Wakutani <i>et al.</i> ²³ Theuns e Broeckhoven ²⁶ Nilsberth <i>et al.</i> ²⁵ Nilsberth <i>et al.</i> ²⁵ Goate <i>et al.</i> ²¹ Mullan <i>et al.</i> ²⁴ Mullan <i>et al.</i> ²⁴
Presenilina 1/ <i>S182, PS1</i>	Processo inflamatório e processo de apoptose celular	<i>A246E</i> <i>L424R</i> <i>M139V</i> <i>E280A</i> <i>L166P</i> <i>c-48t</i> <i>c-4.752t</i> Del éxon 9	Sherrington <i>et al.</i> ²⁷ Kowalska <i>et al.</i> ³⁷ Rippon <i>et al.</i> ⁴⁰ Lopera <i>et al.</i> ³⁹ Moehlmann <i>et al.</i> ³⁸ Theuns <i>et al.</i> ⁴⁴ Theuns <i>et al.</i> ⁴⁴ Thinakaran <i>et al.</i> ⁴¹ Verkkoniemi <i>et al.</i> ⁴² Smith <i>et al.</i> ⁴³
Presenilina 2/ <i>STM-2, PS2, PEN2</i>	Processo de neurodegeneração	<i>N141I</i> <i>D90N</i> <i>M139V</i> <i>T122R</i>	Tomita <i>et al.</i> ⁴⁶ Frigerio <i>et al.</i> ⁴⁹ Rogaev <i>et al.</i> ⁵⁰ Binetti <i>et al.</i> ⁵¹
Proteína <i>TAU/MAPT</i>	Polimerização da tubulina, agregação de microtúbulos	<i>R406W</i>	Connell <i>et al.</i> ⁵⁴ Rademakers <i>et al.</i> ⁵⁵ Saito <i>et al.</i> ⁵⁷

^a Este alelo consiste em um polimorfismo e não em uma mutação.

As mutações relacionadas à DA de início precoce foram descobertas a partir da segunda metade da década de 1980, quando estudiosos procuravam identificar possíveis genes com segregação mendeliana em grandes famílias cuja característica era a presença de vários membros afetados nas diferentes gerações⁵.

Mutações nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos de DA com início precoce. Entre 30% e 40% dos casos têm padrão de herança autossômica dominante (revisado por Tanzi e Bertram⁶, Holmes⁷ e Rogavaeva⁸). A associação entre a DA de início precoce e mutações gênicas foi descrita para os seguintes genes: apolipoproteína E, precursor da proteína amiloide (*APP*), presenilina 1 (*PS 1* ou *S182*), presenilina 2 (*PS 2*, ou *STM-2* ou *AD*) e o gene da proteína TAU (*MAPT*).

Gene da apolipoproteína E (APOE)

A apolipoproteína E (apo E) é uma proteína plasmática constituinte de algumas lipoproteínas. Tem como função manter a estrutura e regular o metabolismo das lipoproteínas, além de participar no transporte, absorção e redistribuição do colesterol entre os tecidos e os órgãos. Além disso, a apo E apresenta uma importante função no reparo de danos excessivos aos neurônios, por meio da redistribuição dos lipídios aos axônios e regenerando as células de Schwann, restabelecendo novamente as conexões sináptico-dendríticas (revisado por Mahley e Rall⁹).

O gene codificante dessa proteína situa-se no cromossomo 19 e tem três alelos principais^{10,11}, sendo o alelo polimórfico *E*4* o maior fator de risco genético conhecido para o desenvolvimento da DA de início tardio. Aparentemente, a isoforma *E4* é ineficaz na mediação do processo de reparo celular (revisado por Mahley e Rall⁹). Embora o alelo *E*4* seja um fator de risco reconhecido para DA de início tardio (revisado por Bertram *et al.*¹²), foi demonstrado que ele também possui influência sobre DA de início precoce, uma vez que sua frequência alélica em pacientes com DAIP foi significativamente maior do que a visualizada em controles (35,4% *versus* 15,6%)¹³.

Gene da proteína precursora amiloide (APP)

A proteína precursora amiloide (APP) sofre uma clivagem após sua síntese, dando origem ao fragmento denominado proteína β-amiloide⁵, composto de 42 aminoácidos. Esse fragmento é mais amiloigênico do que a proteína original, pois tem a propriedade de agregação proteica na parte extracelular dos neurônios. Portanto, uma vez que se encontra em quantidade maior que a normal, seu acúmulo resultará na formação de fibras amiloides gerando as placas senis¹⁴⁻¹⁷.

Mutações no gene *APP* já foram associadas com casos de DA precoce^{16,18}. Atualmente, são relatadas 20

diferentes mutações de troca de aminoácidos no gene da *APP*¹⁹ e mais de 800 polimorfismos descritos em íntrons, além de 11 em éxons (sendo sete de troca de aminoácidos)²⁰.

A “London mutation” (*V717I*) foi a primeira mutação de troca de aminoácido correlacionada com DA, mas foi encontrada em poucos pacientes²¹. Quando a presença do alelo *717I* foi estudada em conjunto com o alelo *ApoE*4*, a idade de início da patologia foi significativamente menor²². A partir da identificação da mutação *V717I*, outras mutações do mesmo tipo foram correlacionadas com DA de início precoce, entre elas a *D678N* numa família japonesa²³, as mutações Swedish nos códons 670 e 671 (*K670M* e *D671L*)²⁴ e as mutações *E693G* e *A692G*²⁵. Além disso, a substituição c-209g na região promotora do gene foi fracamente associada com DA²⁶.

Genes das presenilinas 1 e 2 (*PSEN 1* e *PSEN 2*)

As presenilinas são proteínas cujas funções ainda não estão bem estabelecidas, que foram assim denominadas pela associação dos genes correspondentes (*PSEN1* e *PSEN2*) com a doença de Alzheimer²⁷⁻²⁹. Sabe-se que mutações nesses genes estão relacionadas com alterações na clivagem da *APP*, aumentando a produção de β-amiloide, ocasionando casos de Alzheimer de início precoce^{15,30}. A presenilina 1 está relacionada com o processo inflamatório observado na placa amiloide³¹ e pode interferir no processo de apoptose³², e mutações no gene da *PSEN2* podem acelerar o processo de neurodegeneração³³.

Algumas variações no gene da *PSEN1* estão associadas com a DA de início precoce. Já foram descritas nesse gene 30 mutações de troca de aminoácidos, três inserções/deleções, dez polimorfismos em éxons e mais de 250 polimorfismos em íntrons³⁴. Já o gene da *PSEN2* é menos polimórfico que o *PSEN1*, pois apresenta seis mutações de troca de aminoácidos, dez polimorfismos em éxons (sendo cinco de troca de aminoácido), mais de 100 polimorfismos em íntrons e seis polimorfismos na região promotora do gene³⁵.

Já foram estudadas 33 mutações no gene da *PSEN1* relacionadas com DA de início precoce³⁶. Porém, algumas, como a *L424R* no éxon 12, reduzem muito a idade de início da patologia, que chegou a ser de 39 anos num paciente estudado por Kowalska *et al.*³⁷. Entre todas as mutações descritas, a *L166P* foi associada com menor idade de início da doença, em um paciente de apenas 15 anos, que apresentava os primeiros quadros clínicos da DA³⁸. A exemplo dessas mutações, outras, como *A246E*, *M139V*, *E280G* e *E280A*, foram estudadas em diferentes populações, tendo sempre associação entre elas e a patologia^{27,39,40}. Além dessas trocas de aminoácidos, a deleção do éxon 9 foi também relacionada com a doença e estudada em vários países⁴¹⁻⁴³. Entre os polimorfismos, apenas um (c-48t) foi associado a Alzheimer de início

precoce⁴⁴. No estudo de Lambert *et al.*⁴⁵, o genótipo -48cc desse polimorfismo parece ter um efeito independente do alelo *APOE**4 e nenhuma interação com idade ou sexo foi detectada.

Com relação ao gene *PSEN2*, as mutações *N141I* e *D90N* não causam nenhuma mudança no metabolismo da proteína, mas alteram o metabolismo da $A\beta$ e da APP, por meio do aumento de depósito da proteína amiloide nas placas amiloides⁴⁶ e, com isso, estão associadas com DA de início precoce⁴⁷⁻⁴⁹. Além disso, duas mutações nesse gene (*M239V* e *T122R*) também foram associadas com a DA de início precoce^{50,51}.

Gene da proteína Tau (MAPT)

A presença de fusos neurofibrilares no hipocampo e na região frontotemporal está fortemente relacionada ao desenvolvimento da DA⁵². Os fusos neurofibrilares são formados a partir da proteína tau, que, ao estar anormalmente fosforilada, é menos capaz de polimerizar a tubulina e acaba por provocar uma ruptura do citoesqueleto celular e, por consequência, morte neuronal¹⁴.

O gene *MAPT*, codificante da proteína tau associada a microtúbulos, produz seis diferentes isoformas, que se diferenciam pela ausência ou presença dos éxons 2, 3 e 10³². Esse gene apresenta apenas uma mutação relacionada exclusivamente com a DA, mas é bastante polimórfico, pois apresenta 34 polimorfismos em éxons, sendo 26 deles no éxon 12⁵³.

A maioria das mutações envolvendo o gene *MAPT* está relacionada com outras demências além da DAIP. A mutação *R406W* pode causar um quadro clínico semelhante ao ser visualizado na doença de Alzheimer, uma vez que aumenta a fosforilação da tau^{54,55}. Essa afirmação foi confirmada por Tatebayashi *et al.*⁵⁶ ao estudar a mutação *R406W* em ratos transgênicos. Alguns trabalhos detectaram essa mutação em pacientes com avanço rápido do quadro clínico, nos quais foram visualizados emaranhados neurofibrilares no cérebro pós-morte⁵⁷.

Discussão e conclusão

Os dados revisados por este artigo demonstram a grande complexidade da doença de Alzheimer de início precoce. Neste artigo, restringimos a análise dos dados relacionados a essa classe de DA, com o objetivo de buscar as causas genéticas dessa patologia. Os resultados dos estudos até hoje realizados indicam a importância de respeitarmos a especificidade dessa doença e suas diferenças em relação à DA de início tardio, no momento em que se imagina a aplicação futura desse conhecimento para a saúde pública.

É importante ter em mente que a perspectiva da utilização dos dados de influência genética para o diagnóstico precoce de pacientes potenciais ainda é bastante limitada. Mesmo nos casos de DA de etiologia monogênica, que incluem alguns dos casos de DA de início precoce,

a heterogeneidade genética é muito grande, com cada mutação descrita nesta revisão, sendo a responsável pela patologia, em cada família diferente. Dessa maneira, não existe somente um alelo causador para esses casos, o que resulta na necessidade de grande cautela, quando a ideia é a aplicação para o rastreamento de indivíduos com possibilidade de desenvolver a doença, ou seja, o diagnóstico genético precoce. Em casos de patologias de origem monogênica, esse tipo de aplicação futura será possível, mas somente quando o grau de penetrância de cada mutação diferente for conhecido, e em casos nos quais a mutação causadora da patologia já tiver sido estabelecida para a família em questão.

Por outro lado, nos casos em que a DA de início precoce apresentar etiologia multifatorial, a aplicação futura desse conhecimento residirá muito mais na possibilidade da detecção de um perfil genético de risco, mas não em um diagnóstico genético precoce, uma vez que para doenças multifatoriais não são somente os fatores genéticos que influenciam. Assim, para que no futuro seja possível fornecer uma estimativa de suscetibilidade do paciente, um longo percurso ainda deve ser percorrido. Mais do que influências de genes isolados, é necessário investigar de que maneira estes interagem entre si, na formação de um perfil genético do indivíduo. Além disso, cada perfil genético interage com fatores do ambiente de forma ainda completamente desconhecida.

Uma vez que cada população de origem étnica distinta apresenta um *background* genético diferente, é imprescindível que mais investigações sejam realizadas na população brasileira, pois somente dessa maneira esse conhecimento poderá, no futuro, ser aplicado com segurança na saúde pública.

Referências

1. Ministério da Saúde. Indicadores demográficos. Índice de envelhecimento. IDB 2005 Brasil – [acessado em 19 mar 2007a]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2005/a15uf.htm>
2. Ministério da Saúde. Indicadores demográficos. Esperança de vida aos 60 anos de idade. IDB 2005 Brasil – [acessado em 19 mar 2007b]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2005/a12t.htm>
3. Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull.* 2003;61:1-24.
4. Strachan T, Read AP. *Human molecular genetics*. 3.ed. New York: Garland Science; 2004.
5. Samaia HOB, Filho HPV. Aspectos genéticos da doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clin.* 2002. 27 mar/abr – [acessado 11 abr 2007]. Disponível em: [http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r27\(2\)/art104.htm](http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r27(2)/art104.htm)
6. Tanzi RE, Bertram L. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron.* 2001;32:181-4.
7. Holmes C. Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry.* 2002;180:131-4.
8. Rogaeva E. The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease. *Neuromol Med.* 2002;2:1-10.
9. Mahley RW, Rall S Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:507-37.
10. Rall SC Jr, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem.* 1982;257:4171-8.

11. Weisgraber KH, Rall SC Jr, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity: cysteinearginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem.* 1981;256:9077-83.
12. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi R. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet.* 2007;39:17-23.
13. Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Hardicre J, Wren J, Stopford C, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23:60-6.
14. Almeida OP. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? *Rev Ass Med Brasil.* 1997;43:77-81.
15. Selkoe DJ. Presenilin, Notch, and the genesis and treatment of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:11039-41.
16. Fridman C, Gregorio SP, Neto ED, Ojopi EPB. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clin.* 2004;31:19-25.
17. Gandy S. The role of cerebral amyloid β accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1121-9.
18. St George-Hyslop P, Mclachlan DC, Tuda T, Rogaev E, Karlinsky H, Lippa C, et al. Alzheimer's disease and possible gene interaction. *Science.* 1994;263:537.
19. Theuns J, Marjaux E, Vandenbulcke M, Van Laere K, Kumar-Singh S, Bormans G, et al. Alzheimer dementia caused by a novel mutation located in the APP C-terminal intracytosolic fragment. *Hum Mut.* 2006;27:888-96.
20. NCBI. National Center for Biotechnology Information. SNP – Single Nucleotide Polymorphism. [acessado em 8 ago 2007a]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=351&chooseRs=all
21. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1991;349:704-6.
22. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem.* 2003;84:1215-36.
23. Wakutani Y, Watanabe K, Adachi Y, Wada-Isoe K, Urakami K, Ninomiya H, et al. Novel amyloid precursor protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1039-42.
24. Mullan M, Craford 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 for β -amyloid. *Nat Genet.* 1992;1:345-7.
25. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condrum MM, Axelman K, Forsell C, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nat Neurosci.* 2001;4:887-93.
26. Theuns J, Broeckhoven CV. Transcriptional regulation of Alzheimer's disease genes: implications for susceptibility. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2383-94.
27. 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.
28. Hutton M, Busfield F, Wragg M, Crook R, Perez-Tur J, Clark RF, et al. Complete analysis of the presenilin 1 gene in early onset Alzheimer's disease. *Neuroreport.* 1996;7:801-5.
29. Bird TD. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. In: Fauci AS, Braunwald EI, Wilson JB, Martin JB, Kasper DL, Hanser SL, et al. *Principios de Medicina Interna.* 14.ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998.
30. Tamaoka A, Fraser PE, Ishii K, Sahara N, Ozawak K, Ikeda M, et al. Amyloid-beta protein isoforms in brain of subjects with PS1-linked, beta APP-linked and sporadic Alzheimer disease. *Brain Rev Mol Brain Res.* 1998;56:178-85.
31. Shepherd CE, Gregory GC, Vickers JC, Halliday GM. Novel "inflammatory plaque" pathology in presenilin-1 Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005;31:503-11.
32. Perez-Tur J. La genética y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2000;30:161-9.
33. Ghidoni R, Paterlini A, Benussi L, Binetti G. Presenilin 2 is secreted in mouse primary neurons: a release enhanced by apoptosis. *Mech Ageing Dev.* 2007;128:350-3.
34. NCBI. National Center for Biotechnology Information. SNP – Single Nucleotide Polymorphism – [acessado em 8 ago 2007b]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=5663&chooseRs=all
35. NCBI. National Center for Biotechnology Information. SNP – Single Nucleotide Polymorphism – [acessado em 8 ago 2007c]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=5664&chooseRs=all
36. NCBI. National Center for Biotechnology Information. OMIM – Online Medline Inheritance in Man. Johns Hopkins University – [acessado em 8 ago 2007d]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=104311>
37. Kowalska A, Wender M, Florczar D, Pruchnik-Wolinska D, Modestowicz R, Szczech J, et al. Molecular genetics of Alzheimer's disease: Presenilin 1 gene analysis in a cohort of patients from the Pozna region. *J Appl Genet.* 2003;44:231-4.
38. Moehlmann T, Winkler E, Xia X, Edbauer D, Murrell J, Capell A, et al. Presenilin-1 mutations of leucine 166 equally affect the generation of the Notch and APP intracellular domains independent of their effect on A-beta(42) production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:8025-30.
39. Lopera F, Ardilla A, Martinez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA, et al. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA.* 1997;277:793-9.
40. Rippon GA, Crook R, Baker M, Halvorsen E, Chin S, Hutton M, et al. Presenilin 1 mutation in an African American family presenting with atypical Alzheimer dementia. *Arch Neurol.* 2003;60:884-8.
41. Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, Slunt HH, Spitzer L, Kim G, et al. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives in vivo. *Neuron.* 1996;17:181-90.
42. Verkoniemi A, Somer M, Rinne J, Myllykangas L, Crook R, Hardy J, et al. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis: clinical characterization. *Neurology.* 2000;54:1103-9.
43. Smith MJ, Kwok JB, McLean CA, Kril JJ, Broe GA, Nicholson GA, et al. Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Ann Neurol.* 2001;49:125-9.
44. Theuns J, Del-Favero J, Dermaut B, Van Duijn CM, Backhovens H, Van Den Broeck MV, et al. Genetic variability in the regulatory region of presenilin 1 associated with risk for Alzheimer's disease and variable expression. *Hum Mol Genet.* 2000b;9:325-31.
45. Lambert JC, Mann DM, Harris JM, Chartier-Harlin MC, Cumming A, Coates J, et al. The -48C/T polymorphism in the presenilin 1 promoter is associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease and an increased A β load in brain. *J Med Genet.* 2001;38:353-55.
46. Tomita T, Maruyama K, Saido TC, Kume H, Shinozaki K, Tokuhiro S, et al. The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid β protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:2025-30.
47. Marambaud P, Alves da Costa C, Ancolio K, Checler F. Alzheimer's disease-linked mutation of presenilin 2 (N141I-PS2) drastically lowers APP-alpha secretion: control by the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;252:134-8.
48. Wijsman EM, Daw EW, Yu X, Steinbart EJ, Nochlin D, Bird TD, et al. APOE and other loci affect age-at-onset in Alzheimer's disease families with PS2 mutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet.* 2005;132:14-20.
49. Frigerio SC, Piscopo P, Calabrese E, Crestini A, Campeggi LM, Civita di Fava R, et al. PEN-2 gene mutation in a familial Alzheimer's disease case. *J Neurol.* 2005;252:1033-6.
50. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature.* 1995;376:775-8.
51. Binetti G, Signorini S, Squitti R, Alberici A, Benussi L, Cassetta E, et al. Atypical dementia associated with a novel presenilin-2 mutation. *Ann Neurol.* 2003;54:832-6.
52. Menéndez SG, Perez NP, Rodriguez JLL. Peptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Trabajos de revision. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2002;21:253-61.
53. NCBI. National Center for Biotechnology Information. SNP – Single Nucleotide Polymorphism – [acessado em 8 ago 2007c]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=4137&chooseRs=all
54. Connell JW, Gibb GM, Betts JC, Blackstock WP, Gallo J-M, Lovestone S, et al. Effects of FTDP-17 mutations on the in vitro phosphorylation of

- tau by glycogen synthase kinase 3- beta identified by mass spectrometry demonstrate certain mutations exert long-range conformational changes. *FEBS Lett.* 2001;493:40-4.
55. Rademakers R, Dermaut B, Peeters K, Cruts M, Heutink P, Goate A, et al. Tau (MAPT) mutation arg406Trp presenting clinically with Alzheimer disease does not share a common founder in Western Europe. *Hum Mutat.* 2003;22:409-11.
56. Tatebayashi Y, Miyasaka T, Chui D-H, Akagi T, Mishima K, Iwasaki K, et al. Tau filament formation and associative memory deficit in aged mice expressing mutant (R406W) human tau. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:13896-901.
57. Saito Y, Geyer A, Sasaki R, Kuzuhara S, Nanba E, Miyasaka T, et al. Early-onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation. *Neurology.* 2002;58:811-3.