

TEMA 6-2012: REVISIÓN SOBRE LA RELACIÓN DEL GENOTIPO PARA APOE4 Y EL DESARROLLO DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER



Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 28/03/2012
Aceptado: 16/05/2012

Nórbel Román Garita¹
Carolina Boza Calvo²

¹ Médico Asistente. Director Clínica de Envejecimiento Cerebral y Memoria, Servicio de Neurología, Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: drnorbroman@racsacosta.cr

² MSc. Psicóloga Clínica e Investigadora. Clínica de Envejecimiento Cerebral y Memoria, Servicio de Neurología, Hospital San Juan de Dios. Centro de Investigación en Hematología (CIHATA), Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: cboza@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de tipo Alzheimer es la causa más frecuente de las demencias. Aunque existe una presentación temprana asociada a 3 genes de tipo autosómico dominante, estos solo explican entre el 1 al 2% de todos los casos. Se hacen esfuerzos en establecer características genéticas de riesgo para un diagnóstico temprano de la enfermedad. **Método:** Existen múltiples estudios científicos relacionados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer. La presente revisión se enfoca sobre la presencia del gen de ApoE y su relación con el desarrollo y evolución de la enfermedad. **Conclusiones:** La demencia de tipo Alzheimer tiene un origen multifactorial, sin embargo para los casos de aparición tardía la presencia del genotipo ApoE4 es un biomarcador de riesgo determinante.

PALABRAS CLAVE

AMPA, Apolipoproteína, Beta secretasa uno, Demencia Alzheimer, Deterioro Cognitivo Leve, Lipoproteína de baja densidad, Receptor para lipoproteína de baja densidad, N-metil-D-aspartato, Tomografía de emisión de positrones, Proteína precursora de amiloide, Gen de presenilina, Flujo cerebral, Lipoproteína de muy baja densidad.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is the most common cause of dementia. Although there is an early manifestation of 3 dominant autosomal genes, they only explain between 1-2% of all cases. Efforts are made to establish the genetic

risk for early diagnosis of the disease. **Method:** There are many scientific studies related to prevention, diagnosis and treatment of Alzheimer-type dementia. This review focuses on the presence of the ApoE gene and its relationship to the development and progression of the disease. **Conclusions:** Alzheimer type dementia has multifactorial origin; however, for late-onset cases the presence of the ApoE4 genotype is an important biomarker of risk factor.

KEY WORDS

AMPA, Apolipoprotein, A beta-secretase, Alzheimer's dementia, Mild cognitive impairment, Low density lipoprotein, Receptor for low density lipoprotein, N methyl D aspartate, Positron Emission Tomography, Amyloid precursor protein, Presenilin gene, Brain flow, Very low density lipoprotein

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es la causa más clara en frecuencia de las Demencias. Se ha podido establecer que se trata de un padecimiento multifactorial donde factores ambientales y genéticos se interactúan para dar una manifestación clínica muy conocida. Existe una forma de presentación temprana donde tres genes de tipo autosómico dominante se relacionan claramente como causales de esta condición, sin embargo éstos solo explican un 1 a 2% de todos los casos de Demencias. La inmensa mayoría de los casos se presentan en forma tardía, esto es después de la séptima década de la vida y se ha convertido en una pandemia pues para el 2030 las proyecciones apuntan a un total de 130 millones de enfermos en el mundo.

En el marco de la revisión de diferentes investigaciones sobre la presencia de genes implicados en esta fase, no existe uno de ellos claramente determinante, no obstante es el gen que codifica para la apolipoproteína E el que claramente se relaciona a un riesgo de aparición temprana o bien de pronóstico.

Pero no solamente este hallazgo se ha podido aclarar sino que se relaciona a cambios medibles en el metabolismo de la glucosa, la disminución del flujo cerebral y a cambios neuroanatómicos especialmente en el área mesial temporal, con

una manifestación clínica identificable en las evaluaciones neuropsicológicas.

El conocimiento y estudio de esta característica genética radica en que se correlaciona como determinante de aumento de depósitos de la proteína amiloidea poco soluble o bien con una disminución en la capacidad de limpieza de este material y a una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial por su acción en algunos dominios necesarios para el funcionamiento óptimo. Además se correlaciona con un aumento en la fosforilación de la proteína Tau que se demuestra con la presencia de los ovillos neurofibrilares.

Es hoy día un determinante de riesgo vascular para enfermedad coronaria y cerebral, lo cual cada vez relaciona más la presencia de factores de riesgo compartidos con daños vasculares.

Para los que trabajan con poblaciones en riesgo la determinación de biomarcadores se convierte en una herramienta para el reconocimiento temprano y futuras intervenciones terapéuticas eficaces.

DEFINICIÓN DE APOE4

Se trata de la más importante glicoproteína polimórfica de 34 KDa transportadora de colesterol (especialmente de muy baja densidad) y otros lípidos que se encuentra en moléculas de VLDL, LDL e IDL, que aunque sintetizado en el hígado también se produce en el bazo, gónadas, adrenales, macrófagos y cerebro⁽¹⁾. Cumple diversas funciones biológicas siendo a su vez componente esencial de las membranas neuronales y de la mielina^(3,13,20). El gen de esta apolipoproteína se encuentra en el cromosoma 19q13.2⁽⁸⁾; teniendo en el hombre 3 alelos polimórficos (E2, E3 y E4) siendo que el E3 es el más frecuente y el E2 el más raro⁽⁵⁾.

En el SNC esta apolipoproteína es sintetizada y secretada por los astrocitos^(3,23) en condiciones de normalidad, sin embargo la presencia de un alelo específico confiere características diferentes como son la afinidad a receptores de LDL R⁽¹⁾. Es por tanto una variante interindividual del transporte de los lípidos en las poblaciones y se asocia a la presencia de aterosclerosis prematura⁽²⁰⁾.

Sin embargo el cerebro puede sintetizar APOE 4 en condiciones de anormalidad como forma de protegerse de lesiones o bien para reparación,

pero en sí esta glicoproteína es neurotóxica (proteolítica) por su interacción con algunos dominios de membrana.

En ratones transgénicos se ha observado un déficit en el aprendizaje y memoria cuando se expresa ApoE4 en estos individuos⁽³⁾.

En 1982 se demostró la asociación de una disfunción lipídica con la presencia genotípica de tipo ApoE4 con el tipo de alteración patológica llamada Hiperlipoproteína de tipo III⁽⁵⁾. En el año 1992 se pudo asociar la presencia de esta característica de tipo ApoE4 con trastornos de la memoria en humanos así como con pacientes con Enfermedad de Alzheimer de aparición tardía o llamada también esporádica.

En estos individuos se ha encontrado la presencia de esta característica en cerca del 65 al 75% de estos⁽⁵⁾. Sin embargo es claro que existen individuos con déficit atencional (DA) sin presencia de esta característica genética del alelo ApoE4 por lo cual es presumible que existen otros factores⁽⁵⁾ secundarios asociados o de predisposición. Es por tanto la presencia del genotipo ApoE4 el principal factor de riesgo para el Desarrollo de DA tardío⁽³⁾. De tal manera que el genotipo ApoE4 se considera un gen de susceptibilidad, conteniendo una secuencia de 299 aminoácidos⁽³⁾ con la presencia de arginina en la posición 112 y 158. Este tipo de conformación le confiere dos características fundamentales que las distingue de los otros dos alelos.

La primera característica es su conformación de doble de dominios que interactúan entre sí por puentes de sal entre N terminal y C terminal que contribuyen a la neurodegeneración por su forma más globular o compacta⁽³⁰⁾. El otro aspecto diferente es su relativa inestabilidad molecular que se debe a las significativas diferencias en la estructura terciaria de la proteína que genera quizás a través de una disfunción mitocondrial⁽³⁾ alteraciones en la generación de energía en la cadena respiratoria mitocondrial. Este hecho se ha podido demostrar con la cuantificación funcional en el metabolismo de la glucosa en estudios tempranos de tomografía de emisión de positrones (PET) mostrando un hipometabolismo en diferentes áreas cerebrales; que aumenta la posibilidad de tener una enfermedad neurodegenerativa por lo ya señalado o bien por acción inflamatoria o por la vía de la apoptosis. Estos hallazgos de hipometabolismo podrían incluso establecerse en una fase preclínica de la DA con estudios realizados en forma temprana.

Otra acción conocida de esta glicoproteína es lo relacionado con aumento de depósitos de colesterol en áreas previamente dañadas o bien haciendo complejos con la proteína beta amiloidea y por supuesto relacionado con la angiopatía amiloide cerebral; lo que le confiere ser un factor de riesgo para enfermedad coronaria e infarto cerebral quizás por un mecanismo de aumento de LDL e inflamación que está ligado a la aterosclerosis e hipertensión arterial^(1,10). Esto quizás se relaciona al hecho que la porción amino terminal es la que se une a receptores de LDL y la carboxilo terminal se une a la glicoproteína que al final contribuye a la limpieza de excesos de colesterol a nivel hepático⁽¹⁾.

Otro hallazgo encontrado es la presencia del genotipo ApoE4 y la disfunción de plasticidad sináptica y alteración de receptores de NMDA y AMPA reduciendo por tanto la capacidad sináptica de Glutamato a nivel de receptores⁽⁴⁾ generando una disminución de potenciación de largo plazo muy necesario para la consolidación de nueva información y aprendizaje.

FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y APOE4

Es importante recordar que muchas subunidades mitocondriales son de expresión nuclear, sin embargo 13 subunidades son expresadas del ADN mitocondrial y son las mutaciones del ADN mitocondrial frecuentemente encontradas en cerebros de individuos con DA⁽³⁾.

Parece ser que el ApoE4 interactúa con algunos dominios mitocondriales causando disfunción de su actividad como ya señale, principalmente en el complejo I y IV mitocondrial reduciendo su expresión pero también su actividad enzimática^(3,22).

La forma específica en que causan lesión no se conoce, pero podría ser por la perturbación de genes mitocondriales asociados al metabolismo energético. Esto podría ser la razón fundamental de la progresión de la enfermedad visto en la práctica clínica.

Producción de Beta Amiloide y ApoE4

Se ha observado en células de neuroblastos de rata que la expresión ApoE4 aumenta la producción de Beta amiloide, estableciéndose como un precursor de esta molécula que a la vez también es neurotóxica cuando sus niveles de polímeros pseudosolubles se aumentan progresivamente contribuyendo a la fisiopatología de DA⁽³⁾.

Un biomarcador muy recientemente reconocido de lesión en DA, es la medición en LCR de Beta amiloide 1-42 y de proteína Tau total y fosforilada. En el primero de los casos se encuentra una disminución por depósito de polímeros, lo cual corresponde a la carga total de este en el cerebro y en el caso de la proteína Tau se encuentra aumento en LCR, demostrando lesión estructural tubular de las neuronas que se correlacionan con la presencia de ovillos neurofibrilares en los estudios de patología.

Se ha podido demostrar que los sujetos portadores de ApoE4 tienen mayor agregación de la proteína beta amiloide y principalmente a mayor número de alelos⁽²⁷⁾ y por tanto este transportador modifica de alguna manera la forma de agregación⁽²³⁾ aumentando el riesgo de DA familiar así como esporádica.

Otro potencial mecanismo podría ser que los portadores de ApoE4, el cual es liberado de la astrogliá, tiene una menor capacidad que las otras isoformas de aclarar el beta amiloide del tejido cerebral y es la forma con mayor capacidad de activar un cinasa (GSK 3 B) que a su vez fosforila la proteína Tau, lo cual podría explicar el aumento de ovillos neurofibrilares en diferentes sitios y esta misma cinasa aumenta la producción de beta amiloide⁽²³⁾ a nivel de membrana.

En estudios patológicos se ha podido clarificar la importante asociación entre ApoE4 y los depósitos de beta amiloide a nivel intraneural en el cerebro, que se relaciona más claramente con los eventos fisiopatológicos de la DA y no así los depósitos extracelulares relacionado a una alteración del transporte axonal y disminución sináptica⁽⁶⁾.

FLUJO CEREBRAL Y PRESENCIA DE GENOTIPO APOE4

Se realizó un estudio longitudinal de neuroimágenes funcionales de flujo cerebral en portadores de genotipo ApoE4 sin demencia o DCL. Este estudio fue parte del Estudio Longitudinal de Baltimore de envejecimiento (BLSA). El resultado mostró cambios significativos en el flujo cerebral rCBF en los portadores de ApoE4, especialmente en áreas corticales frontales, parietales y temporales que son reconocidas áreas vulnerables para DA. Por tanto se trata de un biomarcador de riesgo en sujetos con esta característica⁽²⁴⁾, pudiendo medir con facilidad en forma temprana o preclínica.

FISIOPATOLOGÍA DE DA Y ACCIÓN DE APOE4

Se conocen de varias vías que explican el desarrollo de DA y en sentido es el retículo endoplasmático y aparato de Golgi intracelular los que sintetizan la proteína precursora de Beta amiloide. Es este punto 2 secretasas cortan en diferentes puntos esta proteína transmembranal, por la Beta secretasa (BACE 1 y la gama secretasa (PSEN) las cuales generan péptidos de diferente tamaño. La porción intracelular o llamado dominio intracelular influye a nivel nuclear (intracelular) la expresión de diferentes genes. La PPA tiene una doble vía de tránsito hacia la membrana y al contrario por medio de un transportador SORL 1 al igual que PICALM. Los monómeros resultantes de beta amiloide se agregan formando las placas de amiloide en el cerebro y los vasos sanguíneos.

Estos depósitos de beta amiloide activan las células de microglia y astrogliá que estimulan el sistema de complemento dando por resultado una inflamación local y stress oxidativo. A este nivel el CR1 es el receptor que reconoce a la fracción C3b del complemento cuya función es limpieza de estos monómeros pseudosolubles⁽¹⁶⁾.

La proteína CLU también contribuye a la limpieza a nivel de la barrera hematoencefálica al igual que la ApoE contribuye a lo mismo cambiando la conformación estructural de la proteína Beta amiloide. En este sentido un aumento de colesterol en las membranas pueden aumentar la acción amiloidogénica con lesión de las membranas también. Así una alteración de la membrana puede distorsionar la capacidad sináptica. En este hay dos genes relacionados llamados PICALM y DNMBP.

A nivel de membrana los oligómeros actúan sobre canales de calcio, por lo que un polimorfismo de CALHM 1 podría contribuir a alteraciones en la permeabilidad del calcio que aumentaría el stress oxidativo y apoptosis⁽²⁾.

De tal manera como he señalado se conocen de genes relacionados a la presencia de DA temprano tales como el gen para APP, PSEN1 y otras PSEN2, sin embargo se conocen otros genes relacionados a un riesgo al desarrollo de DA en fase tardía tales como ApoE4, CLU, PICALM, SOR 1, CALHM, PICALM y DNMBP entre otras⁽²⁾. Sin embargo es el ApoE4 relacionado más fuertemente con la posibilidad de un riesgo de ocurrencia de DA.

PREVALENCIA DE APOE4

Es importante reconocer que en la actualidad en general la DA afecta al 15 % de los sujetos mayores de 65 años y cerca del 50 % de todos los sujetos mayores de 80 años. La presencia de esta enfermedad está condicionada por factores genéticos como mutaciones y de alteraciones de predisposición (ApoE4) pero también ambientales.

Dentro de los conocidos biomarcadores se encuentran la característica genotípica de ApoE4. La presencia de esta característica de alelos se mantiene en términos generales constante en diferentes poblaciones estudiadas.

En general el ApoE4 se encuentra en un 15-16% de la población general⁽²¹⁾ y en aproximadamente el 50% de los sujetos con DA. Sin embargo en poblaciones asiáticas tienen frecuencias bajas de E4 de cerca de 7-24% en tanto que en poblaciones de Sami en Noruega tienen una frecuencia mayor de cerca de 31% de la población. De esta manera la presencia de E4 puede conllevar a un riesgo asociado en poblaciones caucásicas, pero no de igualmente en poblaciones hispanas por ejemplo⁽⁵⁾.

Para establecer la prevalencia de portadores con un o dos alelos de E4, se realizó un metanálisis de estudios de la comunidad, por medio estudios clínicos y análisis en bancos de cerebros para regiones de Asia, Norteamérica, Norte de Europa, Europa Central y Europa del Mediterráneo⁽⁵⁾.

El resultado final mostró diferencias en cuanto a la prevalencia de esta condición de portador, pues para la región de Asia fue de 38.9%, Europa del Mediterráneo de 43%, Europa Central de 53.6%, Norteamérica de 59% y Europa del Norte 64%⁽⁵⁾.

La importancia clara de esta condición ha conllevado a que cada vez más se tienen más estudios amplios sobre el genoma⁽²⁸⁾, con datos accesibles en forma pública. Esto ha contribuido a reconocer la relevancia clínica de las mutaciones y el rol de ciertos genes en algunas condiciones clínicas⁽²⁸⁾. Entre ellas se encuentra la Human Gene Mutation Database; conocido entre ellos se encuentra el AlzGene para la enfermedad de Alzheimer.

RIESGO DE DESARROLLO DE DA ANTE LA PRESENCIA DEL GENOTIPO APOE4

Se conocen 160 mutaciones en tres localizaciones responsables de la presencia de DA de tipo

familiar de aparición temprana y de tipo autosómico dominante con inicio de la enfermedad en menores de 65 años, siendo el cromosoma 14 la presinilina 1, cromosoma 1 la presinilina 2, el cromosoma 21 con el gen para proteína precursora de β -amiloide. Todos estos tipos explican el 1 a 2% de todos los casos de DA^(9,12,20,26). En el caso de la proteína precursora de Beta amiloide existen tres posibles vías metabólicas catabólicas que generan fragmentos amiloidogénicos o no. Estos están modulados genéticamente y por el ambiente⁽²⁰⁾. En estudios amplio de genoma se ha podido reconfirmar la asociación de riesgo de la presencia de ApoE4 a pesar del estudio de múltiples polimorfismos simples encontrados^(14,15,17).

La presencia del genotipo ApoE4 se asocia a un riesgo de 3 a 8 veces del desarrollo de DA y además a una disminución de la edad de inicio entre 7 a 15 años⁽²⁴⁾. Si tiene dos copias (homocigoto) el riesgo aumenta hasta 33 veces^(1,21). Se asocia además con los hallazgos neuropatológicos de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Esto es especialmente cierto para los portadores de dos copias de ApoE4 y la presencia de la variante tardía de DA^(7,18) encontrándose en un 65% de los casos y el porcentaje sube a 80% si tiene algún familiar con DA⁽³⁰⁾ por lo que sigue siendo el biomarcador para la predicción de progreso de una fase prodrómica a un estadio demencial propiamente⁽²⁵⁾ así como para el diagnóstico y progresión de casos, pero este riesgo disminuye luego de los 70 años⁽²⁰⁾. Sin embargo la presencia de este genotipo no es suficiente pues un 50 % no presentan esta condición.

Incluso los portadores de esta característica tienen más hallazgos de lesión temporal mesial (atrofia) particularmente el hipocampo así como alteraciones de la memoria, es decir desarrollan un fenotipo de enfermedad^(11,29).

Este riesgo es mayor en sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL)⁽²⁴⁾, sin embargo el uso de biomarcadores nos puede acercar al nuevo concepto de Enfermedad de Alzheimer presintomática y así contribuir a diferentes acciones previas a la aparición de manifestaciones cognitivas⁽¹⁸⁾.

Igual característica se logró demostrar con sujetos con DCL en donde la presencia de ApoE4 se relaciona estadísticamente con el desarrollo de DA especialmente cuando se tienen síntomas conductuales⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

La Demencia de tipo Alzheimer es reconocida en la actualidad como un problema de Salud Pública con grandes implicaciones de costos socioeconómicos para países con procesos de envejecimiento poblacional creciente. Se conoce que esta enfermedad es de origen multifactorial cuya forma de aparición tardía es la más prevalente.

Un gran número de estudios de tipo genético, han determinado la presencia de genes involucrados en la patología de la enfermedad, siendo el gen para APOE el más claramente relacionado con un riesgo de aparición de la enfermedad, así como para el desarrollo de la misma. Se sabe también que los portadores de este genotipo comparten cambios funcionales, anatómicos e incluso la presencia de un fenotipo clínico característico, por lo que disponer de este biomarcador se convierte en una herramienta de gran utilidad clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anoop S, Mirsa A, Meena K, Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular and coronary heart disease. *Indian J Med Res* 2010; 132: 363-378.
2. Bettens K, Sleegers K, Von Broeckhoven C. Current status on Alzheimer's Disease molecular genetics: From past, to present, to future. *Human Molecular Genetics* 2010; 19: Issue 1.
3. Chen HK, Ji ZS, Dodson SE, Miranda RD, Roseblum CI, Reynolds IJ et al. Apolipoprotein E4 domain Interaction mediates detrimental effects on mitochondria and is a potential therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 5215-5221.
4. Chen Y, Durakoglugil MS, Xian X, Herz Joachim. ApoE4 reduce glutamate receptor functional and synaptic plasticity by selectively impairing ApoE receptor recycling. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 12011-12016.
5. Crean S, Ward A, Mercald CJ, Collins JM, Cook MN, Baker NL et al. Apolipoprotein E ϵ 4 Prevalence in Alzheimer's Disease patients varies across global population: A Systematic Literature Review and Meta Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31: 20-30.
6. Christensen DZ, Schneider-Axmann T, Lucassen PJ, Bayer TA, Wirths O. Accumulation intraneural AB correlates with ApoE4 Genotype. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 555-566.
7. Cruchaga C, Kauwe JSK, Mayo K, Spiegel N, Bertelsen S, Nowotny P et al. SNPs Associated with Cerebrospinal Fluid Phospho-Tau levels influence rate of decline in Alzheimer's Disease. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001101
8. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD, Gandy S, Hof PR. Role of Vascular Risk Factors and Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med* 2010; 77: 82-102.
9. Elliot DA, Halliday GM, Garner B. Apolipoprotein-E forms dimers in human frontal cortex and hippocampus. *BMC Neuroscience* 2010, 11: 23.
10. Haan MN, Mayeda ER. Apolipoprotein E Genotype and Cardiovascular Disease in the Elderly. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2010; 4: 361-368.
11. He J, Farias S, Martinez O, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Differences of Brain Volume, Hippocampal Volume, Cerebrovascular Risk Factors and ApoE 4 Among Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Arch Neurol* 2009; 66: 1393-9.
12. Heinzen E, Need A, Hayden K, Chiba O, Roses A et al. Genome Wide Scan Of Copy Number Variation In Late Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 69-77.
13. Hosoda A, Inoue T, Mao CC, Jeong YH, Yamagishi A, Ye M et al. Polymorphisms in the human apolipoprotein E receptor 2 gene in Japanese sporadic Alzheimer's disease patients. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 677-679.
14. Galimberti D, Scarpini E. Genetics and biology of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3: 129-143.
15. Jack C R , Hnoppman D, Jaust W, Shaw L, Aisen P, Weinwe N W , Petersen R C et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119-128.
16. Jaworski T, Kügler S, Van Leuven F. Modeling of Tau-Mediated Synaptic And Neuronal Degeneration in Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis* 2010 pii: 573138.
17. Naj AC, Beecham GW, Martin ER, Galling

- P J et al. Dementia Revealed: Novel Chromosome 6 Locus for Late-Onset Alzheimer Disease Provides Genetic Evidence for Folate-Pathway Abnormalities. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001130.
18. Reiman EM, Langbaum JBS, Tariot PN. Alzheimer's Prevention Initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatment as quickly as possible. *Biomarkers Med* 2010; 4: 3-14.
 19. Reyes-Figueroa JC, Rosich-Estragó M, Bordas-Buera E, Gaviria-Gómez AM, Vilella-Cuadrada E, Labad-Alquézar A. Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a Demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol* 2010; 50: 653-660.
 20. Gustaw-Rothenberg K, Lerner A, Bonda DJ, Lee H, Zhu X, Perry G et al. Biomarkers in Alzheimer's Disease: past, present and future. *Biomarkers Med* 2010; 4: 15-26.
 21. Setó-Salvia N, Clarimón J. Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50: 360-364.
 22. Santono A, Balbi V, Balducci E, Pirazzini C, Rosini F, Tavano F, et al. Evidence for Sub-Haplogroup H₅ of Mitochondrial DNA as a Risk Factor for Late Onset Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 2010; 5: e12037.
 23. Simón AM, Frechilla D, del Rio J. Perspectivas sobre la hipótesis de la cascada del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50: 667-675.
 24. Thambisetty M, Beason-Held L, An Y, Kraut MA, Resnick SM. APOE ε4 Genotype and Longitudinal Changes in Cerebral Blood Flow in Normal Aging. *Arch Neurol* 2010; 67: 93-98.
 25. Thambisetty M, Lovestone S. Blood-based biomarkers of Alzheimer's disease: challenging but feasible. *Biomark Med* 2010; 4: 65-79.
 26. van Vliet P, Westendorp RG, Eikelenboom P, Comijs HC, Frölich M, Bakker E et al. Parental history of Alzheimer disease associated with lower plasma apolipoprotein E levels. *Neurology* 2009; 73: 681-687.
 27. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer Disease. *Ann Neurol* 2010; 67: 308-316.
 28. Wall DP, Pivovarov R, Tong M, Jung JY, Fusaro V, DeLuca TF et al. Genotator: A disease-agnostic tool for genetic annotation of disease. *BMC Medical Genomics* 2010; 3:50.
 29. Wolk DA, Dickerson BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's Disease. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 10256-61.
 30. Zhong N, Weisgraber KH. Understanding the basis for the association of ApoE4 with Alzheimer's disease: Opening the Door for therapeutic approaches. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 415-418.