

DOI:

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.124>

REFERENCIAR ESTE CAPÍTULO:

Wandosell, F. (2014). Mecanismos moleculares de la enfermedad de Alzheimer: Causas genéticas y “esporádicas”. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas. Barcelona, España: OmniaScience; 2014. pp.33-52.

Mecanismos moleculares de la enfermedad de Alzheimer: Causas genéticas y “esporádicas”

FRANCISCO WANDOSELL

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa
CSIC/UAM & CIBERNED
Universidad Autónoma de Madrid
C/ Nicolás Cabrera, 1; Cantoblanco; Madrid 28049; España.
fwandosell@cbm.uam.es

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad progresiva neurodegenerativa asociada a edad, con un alto nivel de prevalencia en “mundo industrializado” (entre 15-20%), y empieza a ser de importancia relativamente alta en “los países en vías de desarrollo” ya que va asociado al envejecimiento de la población.

El análisis neuropatológicos de los cerebros confirma el diagnóstico si se observan dos marcas histopatológicas conjuntas: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las placas seniles están formadas por el depósito extracelular de los péptidos amiloide (β A); y los ovillos neurofibrilares (NFTs) son un depósito intracelular de la proteína denominada tau. Aunque la EA es una enfermedad mayoritariamente esporádica (en un 90-95%), un porcentaje entre 5-10% (dependiendo de poblaciones), son variantes genéticas dominantes, denominadas (Alzheimer Familiar Dominante, FAD). Así se han caracterizado tres genes FAD mutantes, presentes en los cromosomas humanos 21, 14 y 1; correspondiendo a la proteína de Precursora del Amiloide (APP), a Presenilina 1 (PS1) y Presenilina 2 (PS2), respectivamente. Además se han descrito una serie de variantes alélicas (existentes en la población normal por lo tanto no-mutante), de varios genes, que se han caracterizado porque conllevan un aumento de la susceptibilidad (probabilidad) de sufrir esta patología (algunos de estos son: ApoE, Clusterin, PICALM, etc.).

El origen de la enfermedad de Alzheimer no está completamente esclarecido. Dentro de las diversas hipótesis que se ha estado presentando a través de los años, quizás la teoría “amiloidogénica” es la que tiene mayor difusión. Esta teoría se basa en la capacidad de los diferentes mutantes descritos para FAD en modificar la cantidad de péptido amiloide (β A), y la capacidad de este péptido polimerizado en generar neurotoxicidad, en el nivel celular, y finalmente a formar placas seniles en el nivel histopatológico. Además se considera que este péptido debe ser el responsable de generar la disfunción neuronal que, en una segunda acción, genera la hiperfosforilación y la polimerización de la proteína neuronal tau en primer lugar, y después esta variante hiperfosforilada generará los NFTs.

De acuerdo con esta hipótesis neurodegenerativa se han diseñado y analizado una serie de drogas. Estas nuevas terapias se han propuesto y se han probado y se están probando, sin embargo no hay datos sólidos sobre que podamos prevenir o para parar la progresión de la enfermedad. Tal vez necesitamos un análisis más detallado de cómo se inicia las variantes esporádicas de EA, para entender

mejor la base molecular de estas alteraciones, basada obviamente en genes del no-mutante. Por tanto, hipótesis complementarias, ya sea de origen vascular y/o metabólica se debe considerar, para proponer nuevas blancos terapéuticas contra esta patología tan devastadora.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada a la edad, con un nivel de incidencia muy alto en lo que denominamos “primer mundo(entre 15-20%) y que pasara a ser de relativa importancia en las sociedades en desarrollo ya que va asociada al envejecimiento de la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2004 estimaba a nivel mundial la prevalencia de Alzheimer y Demencias análogas, en unos 17-18 millones de personas, ahora la estimación en 2012 ha sido de unos 30-34 millones, con una tendencia creciente y un pronóstico para el año 2050 de más de 100 millones de personas.

Este tipo de Demencia progresiva fue descrita inicialmente por el medico Alois Alzheimer en 1907 [3,4]. Y así se define EA como demencia progresiva que se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo, con perdida de funciones de la memoria, de la orientación y de funciones cognitivas superiores, tales como la personalidad, generación de juicios complejos, cálculo y capacidades de relaciones visual-espacial. Y en las etapas terminales, perdidas de capacidad del motor. Todo ello implica que esta enfermedad tenga connotaciones sociales (por el número de familias afectadas con miembros que padezcan la enfermedad), familiares (por la implicación de los miembros de las familias afectadas) y biosanitarias (el gasto que supone el tratamiento de estos enfermos), y hace que esta enfermedad tenga o vaya a tener una relevancia muy importante.

EA afecta a grandes zonas del cerebro y su diagnóstico es fundamentalmente postmortem. El cerebro de EA muestra una atrofia muy clara, sobre todo en la región hippocampal, y en las áreas de asociación de la corteza y unos ventrículos muy expandidos. Aunque se preservan regiones como las áreas visuales de la corteza, somato-sensorial y auditivas. Parece claro que los daños más tempranos ocurren en la corteza del entorrinal, el hipocampo y el forebrain basal, que son las estructuras especializadas en el cerebro que desempeñan un papel crítico en memoria.

El análisis neuropatológicas de los cerebros suele confirmar el diagnóstico si muestran dos características fundamentales que van asociadas en mayor o menor medida, Placas seniles (β A) Extracelulares y Ovillos neurofibrilares (NFTs) Intracelulares.

Las placas seniles extracelulares están formadas por la polimerización de un péptido de entre 40 a 43 aminoácidos, denominado amiloide, que puede estar rodeado por células de glia reactiva y por neuritas distróficas [10, 14, 68].

Los ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT's), están formados por polímeros de la proteína tau anormalmente fosforilada o hiper-fosforilada. Además de estas marcas histopatológicas, el cerebro de EA presenta un nivel alto de gliosis reactiva (astrocitos “reactivos” y microglia “activada”), así como marcadores de inflamación y marcadores de muerte neuronal [18, 66, 84]. Esta acumulación de péptidos permite proponer un grupo nuevo de alteraciones neurológicas denominado “peptidopatías” [68, 82].

2. ¿Cuáles son las causas de la EA?

Si bien la EA es una enfermedad mayoritariamente esporádica, en un 90-95%, en un porcentaje entre 5-10% (según poblaciones), hay variantes genéticas de transmisión dominante, denominada (Familiar Alzheimer Disease, FAD). Así se han caracterizado tres genes mutantes FAD, presentes en los cromosomas humanos 21, 14 y 1; correspondientes a las proteínas Proteína Precursora del Amiloide (APP), Presenilina 1 (PS1) y Presenilina 2 (PS2), respectivamente. Además se han caracterizado una serie de variantes alélicas (existentes en la población normal por tanto no mutantes), de varios genes que tienen incrementada la susceptibilidad a padecer esta patología. Así se han descrito variantes de genes como ApoE, Clusterin, PICALM, etc.[5].

El relativo avance en el conocimiento de la enfermedad ha venido a partir de dos aproximaciones metodológicas complementarias. Por un lado la purificación y caracterización del péptido del amiloide A β 40-42 aa [28,29, 30]. Si bien ha sido más recientemente cuando se ha caracterizado la presencia de péptidos A β de 43 aa - [69].

La segunda aportación importante fue la caracterización y secuenciación, de uno de los genes mutantes de un pedigree FAD ligado al cromosoma 21. De aquí la

base de las analogías histopatológicas con el Síndrome de Down [29] . A partir de aquí se caracteriza la proteína precursora del amiloide y se pudo comprobar que la secuencia del gen APP contenía la secuencia del péptido amiloide [8, 48, 74, 76].

3. Molécula precursora del amiloide (APP)

El estudio y caracterización de la proteína APP puso de manifiesto que es una proteína ubicua (está presente en todas las células del organismo), y muy conservada evolutivamente. En humanos está codificado por 18 exones que pueden dar hasta 8 proteínas diferentes (*Figura 1*), todas las variantes menos una, contendrían una región transmembrana. De todas las posibilidades se consideran las variantes APP 695, APP750 y APP770 como las mayoritarias, si bien a nivel de proteínas no es fácil concretar esta afirmación por falta de anticuerpos específicos.

Si bien la APP es ubicua parece que la relación del APP 695 con respecto a 750 y 770 , es mayor en neuronas [49, 73]. Tiene por tanto APP características de glicoproteína de membrana genérica. De hecho presenta regiones para tres tipos de glicosilación, tipo N, tipo O y tipo proteoglicanos (asociado a la falta del exon L) [49,72], en concreto de tipo condroitina-sulfato [49], en concreto de tipo condroitina-sulfato [70, 71, 74] (*Figura 1*). Además dentro de las modificaciones postraduccionales, se describieron sitios de fosforilación (intra y extracelular), de sulfatación en tirosinas y lo mas importante sitios de proteólisis , para al menos tres proteasas , descritas como secretasas alfa , beta y gamma . La secretasa α fue descrita como la proteasa que podía cortar el péptido amiloide entre las posiciones 16-17, ahora ya hay descritas y caracterizadas una serie de proteasas de la familia ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) que pueden realizar esta función, como son: ADAM9, ADAM10 y ADAM17. La secretasa Beta o BACE, fue descrita como la proteasa que podría cortar el péptido amiloide en la posición 1 (aunque la selectividad no es perfecta, +/- 1 aa), Para esta proteasa se han descrito dos genes BACE 1 y BACE 2. BACE 1 es codificada para un precursor de la enzima que tiene que ser activado por una proteasas activadora, del tipo furin , para producir la proteasa madura BACE1. [15, 16, 83, 86, 87].

La secretasa γ , ha sido mas controvertida inicialmente pero ya se admite que hay dos genes responsables de esta proteasa que son el gen de la PS1 y el gen de PS2, los otros dos miembros de FAD's descritos en poblaciones humanas. Lo cual le daba a la actividad enzimática una relevancia muy importante. Es una proteica

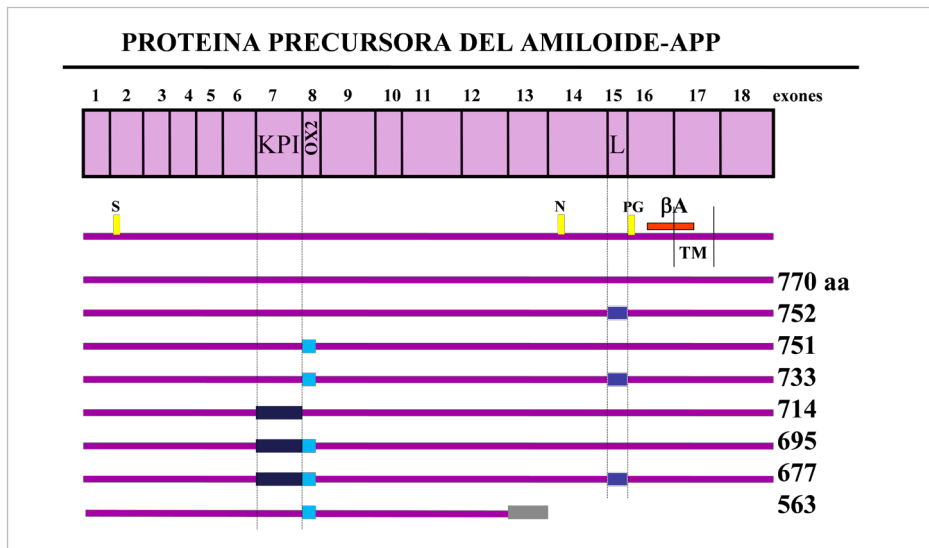


Figura 1: Esquema representativo de la proteína amiloide humana obtenida a partir de los exones que la codifican. El péptido amiloide (β A) está representado en la porción correspondiente entre la transmembrana y la región extracelular. Las posiciones S, N y PG (en amarillo) indican la posición de la glicosilación de tipo O, N y de tipo proteoglicano respectivamente. Los exones más significativos, L, KPI y OX2 se indican en la proteína con diferentes colores.

con 8 dominios transmembrana y ahora esta claro que el complejo “ γ -secretasa” está constituido por al menos otras 3 proteínas: Nicastrina (Ncs), Aph-1 (anterior pharynx-defective-1) y Pen-2 (presenilin enhancer-2), cuya misión es ayudar a constituir un complejo activo y favorecer la auto-proteólisis de PS1/2, para conseguir la activación de la actividad enzimática que cortara APP en la posición correspondiente para generar las posiciones 40/42 /43 del péptidos amiloide [23,81].

Bastantes evidencias sugieren que la actividad está asociada, o es mayoritaria, en el Reticulo Endoplasmático (ER) y en el compartimento endocítico Golgi/TGN, por tanto que el corte se genera en el interior de la célula. Es interesante destacar que de casi todos los FAD secuenciados y caracterizados para APP (CR 21) las mutaciones de familias humanas mapean cerca de las posiciones de corte de las secretasas, mientras que las mutaciones descritas para PS1 y/o PS2 parecen mapear en multitud de regiones diferentes dentro de la molécula, tanto en regiones transmembrana como intracelulares.

4. Factores genéticos de predisposición a la EA

Si bien hay solo descrito tres genes mutantes responsables de las variantes FAD, hay una serie de alelos normales en la población que han sido asociados a la mayor predisposición de padecer la enfermedad de Alzheimer. Estos alelos con mayor probabilidad de presentar la patología son la Apolipoproteína E, Clusterin o Apolipoproteína J, la proteína PICALM y la proteína BIN1 [40, 53, 65].

El primer factor descrito y mucho más estudiado que los demás es ApoE. Hay tres alelos posibles en la población humana que según la variación de los aminoácidos correspondientes a las posiciones 112 y 158 se denominan: ApoE2, ApoE3 y ApoE4.

POSICIÓN	AA 112	AA 158	ALELO
	CISTEINA	CISTEINA	APOE2
	CISTEINA	ARGININA	APOE3
	ARGININA	ARGININA	APOE4

Se sabe que tener dos alelos ApoE 4, o en algunas poblaciones tener una combinación ApoE3/ApoE4, da un mayor predisposición a padecer la enfermedad. Clusterin o ApoJ es una proteína en cierta medida análoga, producida por astrocitos y como ApoE implicada en el transporte de colesterol. Si bien las neuronas tienen la capacidad de sintetizar el colesterol independientemente del aporte de la circulación sanguínea. Sobre PICALM y BIN1 hay menos información y se sabe que son proteínas que tienen una función en la endocitosis mediada por receptor (REM) y probablemente su disfunción afecte el tráfico sináptico y/o axonal.

5. Teoría amiloidogénica

Las causas del Alzheimer no están completamente esclarecidas. Dentro de la multitud de hipótesis que han ido surgiendo a lo largo de los años, tal vez la teoría amiloidogénica es la que tiene mayor difusión. Si bien otras como un déficit colinérgico o un fallo metabólico han sido propuestas, o anteriormente o posteriormente a esta. La más antigua de ellas, y en la que se basan la mayoría de los tratamientos disponibles en el presente, es la hipótesis colinérgica, la cual sugiere que gran parte del deterioro en EA se debe a una reducción en la síntesis del neurotransmisor Acetilcolina. Esta hipótesis no se mantenido como hipótesis general

ya que los medicamentos que tratan una deficiencia colinérgica tienen reducida efectividad.

La hipótesis más extendida propone que la acumulación del péptido amiloide es iniciador de la patología, si bien una redefinición más moderna de esta teoría, dice que la posterior disfunción neuronal sería a través de la fosforilación y acumulación de tau, ya que esta acumulación de polímeros de tau correlacionaría mejor con la severidad de la demencia. Esta hipótesis fue inicialmente propuesta por Prof. J Hardy en 1991, y posteriores artículos y datos fueron apoyando esta hipótesis [31,32,33]. La hipótesis se basa en los datos del análisis y la caracterización molecular de las mutaciones aparecidas como FAD. Y así tanto la mutación en la proteína precursora del amiloide como las mutaciones en Presenilinas parecen correlacionar con mayor capacidad para producir el péptido amiloide ya sea βA_{40} / βA_{42} y βA_{43} , o en algunos casos, relativamente mucho más βA_{42} . Por otro lado la sobre-expresión de muchas de estas variantes en ratones transgénicos daban cuenta, en algunos transgénicos, en la acumulación del péptido amiloide humano y la generación de parte de la histopatología asociada a las placas Seniles, como reacción gliótica y muerte neuronal. Si bien estos transgénicos no presentan acumulación de tau, ni estructuras que puedan asimilarse a pretangles, solo en algunos casos hay un incremento de fosforilación de la proteína tau.

Este modelo incompleto de EA generó una gran discusión, por dos motivos por un lado por no poder justificar, hasta años después, la falta de la segunda marca histopatológica como son los acúmulos intraneuronales NFT's o tangles [6,7,84].

Y en segundo lugar porque las mutaciones solo explicarían en el mejor de los casos hasta el 10% de la patología y por tanto faltaría una explicación y un mecanismo que nos justifique como generar el mismo fenotipo sin mutar APP, PS1 o PS2.

6. Efectos del amiloide

Un segundo grupo de discusión se estableció sobre cuál era el elemento tóxico. La teoría amiloidogénica propone que el péptido amiloide no es solo un marcador de la patología, sino parte importante de su inicio. Por tanto la definición de cómo se inicia y se acumula, y cuál es el elemento tóxico cobró una importancia grande. Los primeros datos pusieron de manifiesto que es βA_{40-42} polimérico y no βA_{40-42} agregado el elemento que era capaz de generar neurodegeneración y muerte, en modelos de neuronas aisladas, o en cerebros tras inyección este-

reotaxica. La hipótesis mas reciente propone que no es el amiloide polimérico de gran tamaño, sino mas bien un oligómero de un tamaño discreto (aprox. $n=8-10$). Y desde estas observaciones se han podido establecer una serie de mecanismos de neurodegeneración que pueden ser iniciados por el péptido amiloide, en el que se han indicado, desregulación de quinasas y fosfatasa, toxicidad sináptica, desregulación del transporte axonal, desregulación de glutamato, modificación de la homeostasis del calcio, y/o generación de “radicales de oxígeno reactivos” (ROS) [11, 12, 50, 51, 75]. Además se ha demostrado un efecto adicional del péptidos amiloide en la glia [58].

7. Acumulación de Tau (NFTs)

La segunda estructura que define un cerebro de EA son los acúmulos neurofibrilares (NFT's) o Tangles. Los NFT's están compuestos por dos tipos de filamentos poliméricos: filamentos helicoidales apareados (PHFs) y filamentos rectos (SFs). La base de ambos es la proteína tau, como ya mencionamos. La proteína tau en estos agredados tiene una estructura polimérica y está además altamente fosforilada. Como indicamos la acumulación y abundancia de NFT's en algunas regiones del cerebro correlaciona con el grado de demencia. (*Figura 2*). La reformulación de la teoría amiloidogénica se produce cuando se presentan una serie de datos en un grupo de demencias como la Demencia Fronto-temporal asociada al cromosoma 17 (FTDP-17) [45] en la que se describe una mutación en la proteína tau. A partir de aquí se han descrito una serie de mutaciones de tau, en las que la patología conlleva demencia y acúmulos de tau del tipo NFT's o tangles [52, 84]. A partir de aquí la generación de ratones transgénicos para las dos proteínas mutantes en humanos, tau y APP; o tau, APP y PS1 si generan fenotipos en cerebro que tienen una gran semejanza con las imágenes de cerebros de Alzheimer conteniendo placas seniles y NFT's [59]. Esto hace reformular la teoría amiloidogénica en la que la disfunción del APP y la subsiguiente modificación y disfunción de tau tienen una cierta continuidad (*Figura 3*).

Si bien la teoría amiloidogénica tiene una base experimental amplia, algunos de sus críticos indican que esta parte no explica necesariamente como se genera la patología en una persona que no tiene alteraciones evidentes en los genes mencionados, y por tanto que sin dejar ser una parte importante de la progresión de la patología (“obligatoria” si hay una de las mutaciones de FAD_i), no explica el

origen en los casos esporádicos. Por tanto el estudio de los factores de riesgo y otros posibles factores metabólicos o vasculares sigue manteniendo un gran interés [1, 9, 20,21,63].

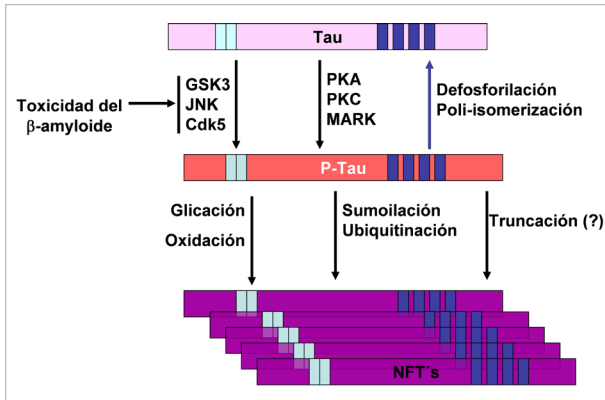


Figura 2: Esquema representativo de los polímeros de tau, sus posibles fosforilaciones y modificaciones bioquímicas y químicas; y la formación teórica de agregados que formarían los “Ovillos Neurofibrilares (NFT’s)”.

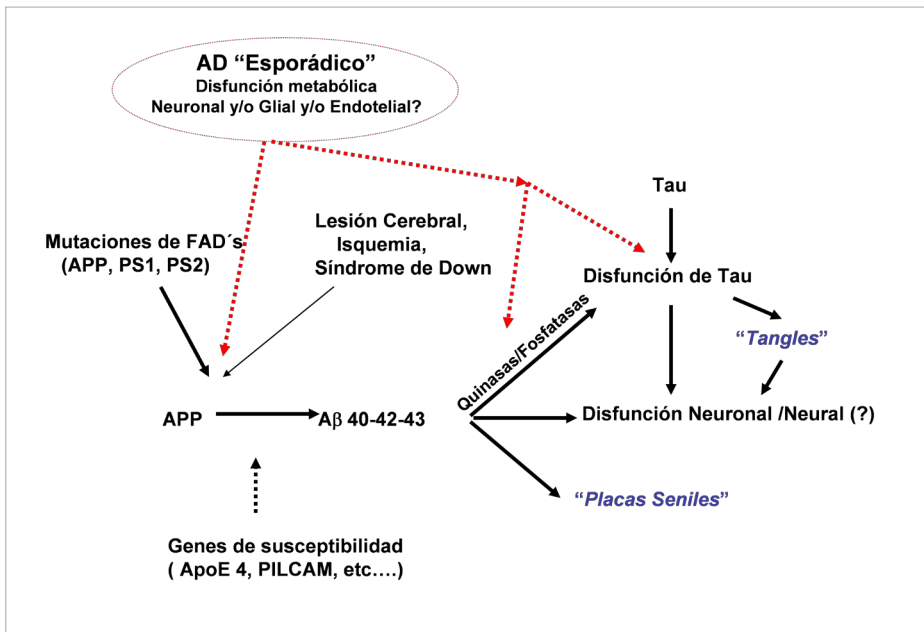


Figura 3: Representación esquemática de la Hipótesis Amiloidogénica y algunas de las posible forma de asociar las modificaciones que se podrían iniciar en la “patología esporádica”.

8. Implicación de GSK3 en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer

La presencia de tau hiperfosforilado en los NFT's desde muy al principio genero un interés importante en analizar las quinasas y fosfatasa responsables de su modulación. Como hemos indicado NFT's están compuestos por fundamentalmente polímeros de la proteína tau, que es además una proteína casi exclusivamente neuronal lo cual hace de ella una diana muy relevante en neurodegeneración. Además como hemos mencionado, se han descrito mutaciones en tau en un grupo concreto de Demencias. De hecho en algunos de los primeros experimentos que correlacionaron el péptido amiloide con muerte neuronal permitió establecer un modelo celular en el que la desregulación de elementos de muerte se podían analizar de forma muy controlada y así se publico que la adición de péptidos βA_{1-40} o βA_{1-42} polimerizado [79, 80], o en forma de oligómeros genera una hiper-fosforilación de la proteína tau en neuronas primarias de hipocampo o de neuronas primarias de corteza de cerebro. Esto permitió analizar y establecer una serie de elementos desregulados en el proceso de muerte mediado por amiloide. Y se describieron una serie de quinasas entre las que destacaremos la glucógeno sintasa quinasa 3. Esta quinasa fue inicialmente descrita como moduladora del metabolismo del glucogeno pero ahora sabemos que posee un papel central en la modulación de factores de crecimiento como EGF, FGF, o neurotrofinas como NGF o BDNF, o importantes ligandos que modulan desarrollo como las proteínas Wnt [34,35,42,43,46]. Además se pudo comprobar que GSK3 se acumula en tangles, que interacciona con PS1 y que es parte de la neurotoxicidad mediada por amiloide [2, 27, 60, 80].

Así se ha podido en modelos transgénicos de GSK3 en ratón que la sobre expresión de GSK3 genera degeneración y muerte neuronal, en correlación con un nivel alto de fosforilación de tau [54].

Análisis análogos han permitido establecer una serie de elementos que además de GSK3 podrían ser responsables de la muerte neuronal mediada por amiloide (MARK, quinasas de estrés como JNK, etc) [57] y ha abierto la puerta a definir un grupo de dianas terapéuticas nuevas que podrían dar opción de buscar y generar nuevos fármacos contra esta patología [6,34,35,43,66,79].

9. Estrategias terapéuticas

Las actuales estrategias terapéuticas se han basado en dos opciones una centrada en la posible disfunción colinérgica, así hay drogas colinérgicas, como inicialmente tacrina y ahora el donepezilo, rivastigmina o la galantamina. Estos fármacos anticolinesterásicos tienen una acción inhibitoria de la colinesterasa, la enzima encargada de descomponer la acetilcolina (neurotransmisor que falta en la enfermedad de Alzheimer y que incide sustancialmente en la memoria y otras funciones cognitivas).

La segunda opción se basaba en la desregulación de neurotransmisor glutamato, además muchos autores consideran a este neurotransmisor como posible responsable directo de la desregulación de la homeostasis del calcio y de los ROS. Por tanto era una buena opción terapéutica inicialmente. El medicamento comercial es un antagonista de los receptores de glutamato del tipo NMDA y se denomina memantina. Si bien los datos actuales indican que ninguno de los cuatro parece retardar o detener el progreso de la enfermedad.

Además existen fármacos que mejoran algunos de los síntomas que produce esta enfermedad, entre los que se encuentran ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos y antidepresivos. Los fármacos antipsicóticos se indican para reducir la agresión y la psicosis en pacientes con Alzheimer que tienen problemas de conducta, pero se usan con moderación y no de forma rutinaria por razón de los serios efectos secundarios, incluyendo eventos cerebrovasculares, trastornos extrapiramidales y una reducción cognitiva.

A lo largo de los últimos años en paralelo se han ido definiendo y desarrollando un serie de dianas terapéuticas y nuevas drogas basadas en todas las posibles alternativas descritas hasta ahora [15, 16, 17, 19, 24, 25, 37, 38, 39, 62, 64, 67, 83].

Así se han planteado fármacos que reduzcan la producción de amiloide (Rosiglitazone, Semagacestat, o Tarenflurbil), o basados en la desagregación de los polímeros tanto de amiloide (Tramiprosate o EGCg), como de tau [13]; inhibidores de quinasas de tau (GSK3, JNK, etc.) [2, 27, 56, 77], o estrategias innovadoras como anticuerpos anti-amiloide [41] (Solanezumab, Bapineuzumab o IVIg), antioxidantes o inhibidores de la síntesis de colesterol [44], como las estatinas, etc. Recientemente los datos revisados en 2010 presentaban un panorama esperanzador, en el sentido de que había en marcha en Fase Clínica III, entre 12-14 nuevos compuestos

o nuevas formulaciones [55]. Si bien al final del pasado verano (2012) se presentaron una serie de resultados negativos de casi todos estas nuevas drogas, indicando que no eran efectivos en enfermos de AE.

Todo esto plantea grandes preguntas sobre las aproximaciones y los modelos animales y celulares que estamos usando para esta enfermedad y que son complejos de resolver [22,36].

La falta de un diagnóstico temprano además agudiza el problema a la hora de usar o solo poder usar pacientes en un estado relativamente avanzado de la enfermedad lo que hace las pruebas clínicas de nuevos fármacos muy arriesgada en cuanto al análisis e interpretación de los resultados (Esta demasiado avanzada la enfermedad cuando iniciamos los ensayos clínicos?). Y una pregunta general más amplia sobre las causas de la patología en los pacientes esporádicos [9, 20, 26, 47,61, 63, 85].

Perspectivas de futuro: Es cierto que desde los primeros análisis sobre las bases moleculares de esta patología, en años 80, hemos acumulado una importante cantidad de información que no puede ser infravalorada. Si bien hay datos sobre como es el inicio concreto en pacientes esporádicos que nos sería fundamental entender para proponer una hipótesis nueva o complementaria a la teoría amiloideogénica. Los condicionantes metabólicos, ya sean vasculares o tróficos que pueden desencadenar la patología en la mayoría de pacientes humanos [1] hacen que los algunos de los fármacos propuestos no sea efectivos o solo lo sean en las poblaciones FAD.

Por otro lado, la limitación de los modelos animales en uso determinan o pueden condicionar el tipo de drogas que podemos buscar. El uso de modelos transgénicos conteniendo dos o tres genes humanos mutantes (APP, PS1 y Tau) son importantes y tal vez no tenemos nada mejor pero se alejan muchos de la patología humanas.

El tercer gran desafío que presenta EA es la obtención de un set amplio biomarcadores que puedan generar un diagnóstico fiable en etapas tempranas [42,43, 78]. Cuanto más temprana sea esta diagnóstico, las pruebas clínicas de fases III, serán más fiables y mejor interpretables. Hay una corriente de opinión que sugiere que si Alzheimer no es una única patología sino un grupo de síndromes con características finales parecidas pero inicios diferentes nuestra búsqueda de un fármaco

único no podrá tener éxito. Por tanto es obvio proponer que el análisis de terapias combinadas debería de ser una segunda opción muy plausible.

10. Conclusiones

El estudio sobre las bases moleculares de esta patología de Alzheimer ha permitido acumular una importante cantidad de información que no puede ser infravalorada. El estudio de las variantes genéticas ha permitido proponer una hipótesis de trabajo en el que el péptido amiloide podría ser el causante de la patología (al menos en este grupo de pacientes). Además ha permitido generar y analizar una serie de modelos transgénicos conteniendo dos o tres genes humanos mutantes (APP, PS1 y Tau) que si bien son importantes y tal vez no tenemos nada mejor, pero se alejan en muchos aspectos de la patología humana.

Creemos que el estudio más exhaustivo de los pacientes “esporádicos” sería fundamental para entender mejor la base de la patología en esta población que es casi el 90%, para así poder proponer una hipótesis nueva o complementaria a la teoría amiloidogénica.

El otro gran desafío que presenta EA es la obtención de un set amplio de biomarcadores que permitan generar un diagnóstico fiable en etapas tempranas. Cuanto más temprana sea esta diagnosis, las pruebas clínicas de fases III que se tiene que realizar en pacientes, serán más fiables y más fáciles de interpretar.

Hay una corriente de opinión que sugiere que si Alzheimer no es una única patología sino un grupo de síndromes con características finales parecidas pero inicios diferentes, si esta hipótesis se pudiese sustentar mejor la búsqueda de un fármaco único no tendría mayor sentido. Por tanto es obvio proponer que el análisis de terapias combinadas debería de ser una segunda opción muy plausible.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a todos los miembros del grupo del CBM “SO”, por sus discusiones y aportaciones que hacen posible el cuestionarnos las hipótesis neurodegenerativas. A lo largo de los últimos años el trabajo ha sido posible gracias a los proyectos financiados por CIBERNED (iniciativa del ISCIII), Plan Nacional DGICYT, SAF2009-12249-Co2-01 y del proyecto europeo EU-FP7-2009-CT222887; así como por un Grant Institucional de la ‘Fundación Areces’.

11. Referencias

1. Ahmad W. 2013. Overlapped Metabolic and Therapeutic Links between Alzheimer and Diabetes. *Mol Neurobiol* 47: 399-424.
 - <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-012-8352-z>
 - PMID:23011810
2. Alvarez G, Munoz-Montano JR, Satrustegui J, Avila J, Bogonez E, Diaz-Nido J. 1999. Lithium protects cultured neurons against beta-amyloid-induced neurodegeneration. *FEBS Lett* 453: 260-264.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)00685-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(99)00685-7)
3. Alzheimer. A. 1911. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 4, .
4. Alzheimer. A. 1907. *Allg. Z. Psychiatr.* 64,.
5. Andersen OM, Willnow TE. 2006. Lipoprotein receptors in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 29: 687-694.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2006.09.002>
 - PMID:17000013
6. Avila J, Wandosell F, Hernandez F. 2010. Role of glycogen synthase kinase-3 in Alzheimer's disease pathogenesis and glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Expert Rev Neurother* 10: 703-710.
 - <http://dx.doi.org/10.1586/ern.10.40>
 - PMID:20420491
7. Avila J, de Barreda EG, Fuster-Matanzo A, Simon D, Llorens-Martin M, Engel T, Lucas JJ, Diaz-Hernandez M, Hernandez F. 2012. Looking for novel functions of tau. *Biochem Soc Trans* 40: 653-655.
 - <http://dx.doi.org/10.1042/BST20120006>
 - PMID:22817710
8. Banati RB, Gehrmann J, Czech C, Monning U, Jones LL, König G, Beyreuther K, Kreutzberg GW. 1993. Early and rapid de novo synthesis of Alzheimer beta A4-amyloid precursor protein (APP) in activated microglia. *Glia* 9: 199-210.
 - <http://dx.doi.org/10.1002/glia.440090305>
 - PMID:7507467
9. Braak H, Del Tredici K. 2012. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Curr Opin Neurol* 25: 708-714.
 - <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835a3432>
 - PMID:23160422
10. Brody DL, Holtzman DM. 2008. Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders. *Annu Rev Neurosci* 31: 175-193.
 - <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125529>
 - PMID:18352830 PMID:PMC2561172
11. Brzyska M, Elbaum D. 2003. Dysregulation of calcium in Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 63: 171-183.
12. Butterfield A, Swomley AM, Sultana R. 2012. Amyloid beta-Peptide 1-42-induced Oxidative Stress in Alzheimer Disease: Importance in Disease Pathogenesis and Progression. *Antioxid Redox Signal.*
13. Calcul L, Zhang B, Jinwal UK, Dickey CA, Baker BJ. 2012. Natural products as a rich source of tau-targeting drugs for Alzheimer's disease. *Future Med Chem* 4: 1751-1761.
 - <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.12.124>
 - PMID:22924511 PMID:PMC3575183
14. Caughey B, Lansbury PT. 2003. Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders. *Annu Rev Neurosci* 26: 267-298.
 - <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.010302.081142>
 - PMID:12704221
15. Citron M. 2004a. Beta-secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease--promise and challenge. *Trends Pharmacol Sci* 25: 92-97.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2003.12.004>
 - PMID:15102495
16. Citron M. 2004b. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 5: 677-685.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1495>
 - PMID:15322526
17. Chauhan NB, Siegel GJ. 2003. Intracerebroventricular passive immunization with anti-Abeta antibody in Tg2576. *J Neurosci Res* 74: 142-147.
 - <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.10721>
 - PMID:13130516
18. Chen Q, Schubert D. 2002. Presenilin-interacting proteins. *Expert Rev Mol Med* 4: 1-18.
 - <http://dx.doi.org/10.1017/S1462399402005008>
 - PMID:14585160
19. Dasilva KA, Aubert I, McLaurin J. 2006. Vaccine development for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 12: 4283-4293.
 - <http://dx.doi.org/10.2174/138161206778793001>
 - PMID:17105428

20. De la Monte SM. 2012a. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 9: 35-66.
• <http://dx.doi.org/10.2174/156720512799015037>
• PMID:22329651 PMCID:PMC3349985
21. De La Monte SM. 2012b. Metabolic derangements mediate cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of peripheral insulin-resistance diseases. *Panminerva Med* 54: 171-178.
• PMID:22801434
22. Emilien G, Maloteaux JM, Beyreuther K, Masters CL. 2000. Alzheimer disease: mouse models pave the way for therapeutic opportunities. *Arch Neurol* 57: 176-181.
• <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.57.2.176>
• PMID:10681074
23. Evin G, Sernee MF, Masters CL. 2006. Inhibition of gamma-secretase as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease: prospects, limitations and strategies. *CNS Drugs* 20: 351-372.
• <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200620050-00002>
• PMID:16696577
24. Fu HJ, Liu B, Frost JL, Lemere CA. 2010. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 9: 197-206.
• <http://dx.doi.org/10.2174/187152710791012017>
• PMID:20205640 PMCID:PMC2895488
25. Galimberti D, Scarpini E. 2010. Treatment of Alzheimer's disease: symptomatic and disease-modifying approaches. *Curr Aging Sci* 3: 46-56.
• PMID:20298170
26. Gamba P, Testa G, Sottero B, Gargiulo S, Poli G, Leonarduzzi G. 2012. The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1259: 54-64.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06513.x>
• PMID:22758637
27. Gao C, Holscher C, Liu Y, Li L. 2012. GSK3: a key target for the development of novel treatments for type 2 diabetes mellitus and Alzheimer disease. *Rev Neurosci* 23: 1-11.
• <http://dx.doi.org/10.1515/rns.2011.061>
• PMID:22718609
28. Glenner GG, Wong CW. 1984a. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885-890.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(84\)80190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(84)80190-4)
29. Glenner GG, Wong CW. 1984b. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 122: 1131-1135.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X\(84\)91209-9](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X(84)91209-9)
30. Glenner GG, Wong CW, Quaranta V, Eanes ED. 1984. The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Appl Pathol* 2: 357-369.
• PMID:6242724
31. Hardy J, Allsop D. 1991. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 12: 383-388.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-V](http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V)
32. Hardy J, Selkoe DJ. 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353-356.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1072994>
• PMID:12130773
33. Hardy JA, Higgins GA. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256: 184-185.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1566067>
• PMID:1566067
34. Hernandez F, Gomez de Barreda E, Fuster-Matanzo A, Lucas JJ, Avila J. 2010. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein. *Exp Neurol* 223: 322-325.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.09.011>
• PMID:19782073
35. Hernandez F, Perez M, Lucas JJ, Mata AM, Bhat R, Avila J. 2004. Glycogen synthase kinase-3 plays a crucial role in tau exon 10 splicing and intranuclear distribution of SC35. Implications for Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 279: 3801-3806.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M311512200>
• PMID:14602710
36. Higgins GA, Jacobsen H. 2003. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and application. *Behav Pharmacol* 14: 419-438.
• PMID:14501255
37. Himmelstein DS, Ward SM, Lancia JK, Patterson KR, Binder LI. 2012. Tau as a therapeutic target in neurodegenerative disease. *Pharmacol Ther* 136: 8-22.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.001>
• PMID:22790092 PMCID:PMC3697479

38. Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, Wollmer A, Streffer J, von Rotz RC, Davey G, Moritz E, Nitsch RM. 2002. Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med* 8: 1270-1275.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nm783>
• PMID:12379846
39. Hock C, et al. 2003. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38: 547-554.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00294-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00294-0)
40. Holmes C, Russ C, Kirov G, Aitchison KJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 1998. Apolipoprotein E: depressive illness, depressive symptoms, and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 43: 159-164.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00326-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00326-0)
41. Holtzman DM, Bales KR, Paul SM, DeMattos RB. 2002. Abeta immunization and anti-Abeta antibodies: potential therapies for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 54: 1603-1613.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00158-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00158-8)
42. Hooper C, Killick R, Lovestone S. 2008a. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 104: 1433-1439.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x>
• PMID:18088381 PMCID:PMC3073119
43. Hooper C, Lovestone S, Sainz-Fuertes R. 2008b. Alzheimer's Disease, Diagnosis and the Need for Biomarkers. *Biomark Insights* 3: 317-323.
• PMID:19578515 PMCID:PMC2688363
44. Hutter-Paier B, et al. 2004. The ACAT inhibitor CP-113,818 markedly reduces amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron* 44: 227-238.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.043>
• PMID:15473963
45. Hutton M, et al. 1998. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393: 702-705.
• <http://dx.doi.org/10.1038/31508>
• PMID:9641683
46. Jope RS, Johnson GV. 2004. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci* 29: 95-102.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2003.12.004>
• PMID:15102436
47. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. 2012. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci* 322: 141-147.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.032>
• PMID:22884479
48. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B. 1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325: 733-736.
• <http://dx.doi.org/10.1038/325733a0>
• PMID:2881207
49. Konig G, Monning U, Czech C, Prior R, Banati R, Schreiter-Gasser U, Bauer J, Masters CL, Beyreuther K. 1992. Identification and differential expression of a novel alternative splice isoform of the beta A4 amyloid precursor protein (APP) mRNA in leukocytes and brain microglial cells. *J Biol Chem* 267: 10804-10809.
• PMID:1587857
50. Kummer MP, et al. 2011. Nitration of tyrosine 10 critically enhances amyloid beta aggregation and plaque formation. *Neuron* 71: 833-844.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.001>
• PMID:21903077
51. Li R, et al. 2004. Amyloid beta peptide load is correlated with increased beta-secretase activity in sporadic Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 3632-3637.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0205689101>
• PMID:14978286 PMCID:PMC373514
52. Lim F, Hernandez F, Lucas JJ, Gomez-Ramos P, Moran MA, Avila J. 2001. FTDP-17 mutations in tau transgenic mice provoke lysosomal abnormalities and Tau filaments in forebrain. *Mol Cell Neurosci* 18: 702-714.
• <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.2001.1051>
• PMID:11749044
53. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*.
54. Lucas JJ, Hernandez F, Gomez-Ramos P, Moran MA, Hen R, Avila J. 2001. Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice. *EMBO J* 20: 27-39.
• <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/20.1.27>
• PMID:11226152 PMCID:PMC140191

55. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. 2010. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 9: 702-716.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70119-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70119-8)
56. Medina M, Garrido JJ, Wandosell FG. 2011. Modulation of GSK-3 as a Therapeutic Strategy on Tau Pathologies. *Front Mol Neurosci* 4: 24.
• <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2011.00024>
• PMID:22007157 PMCID:PMC3186940
57. Mehan S, Meena H, Sharma D, Sankhla R. 2011. JNK: a stress-activated protein kinase therapeutic strategies and involvement in Alzheimer's and various neurodegenerative abnormalities. *J Mol Neurosci* 43: 376-390.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-010-9454-6>
• PMID:20878262
58. Moreno-Flores MT, Salinero O, Wandosell F. 1998. BetaA amyloid peptide (25-35) induced APP expression in cultured astrocytes. *J Neurosci Res* 52: 661-671.
• [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19980615\)52:6<661::AID-JNR5>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19980615)52:6<661::AID-JNR5>3.0.CO;2-6)
59. Mudher A, Lovestone S. 2002. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci* 25: 22-26.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)02031-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(00)02031-2)
60. Munoz-Montano JR, Moreno FJ, Avila J, Diaz-Nido J. 1997. Lithium inhibits Alzheimer's disease-like tau protein phosphorylation in neurons. *FEBS Lett* 411: 183-188.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00688-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00688-1)
61. Nemirovsky A, Fisher Y, Baron R, Cohen IR, Monsonigo A. 2011. Amyloid beta-HSP60 peptide conjugate vaccine treats a mouse model of Alzheimer's disease. *Vaccine* 29: 4043-4050.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.033>
• PMID:21473952
62. Nitsch RM. 2004. Immunotherapy of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 18: 185-189.
• PMID:15592128
63. O'Neill C, Kiely AP, Coakley MF, Manning S, Long-Smith CM. 2012. Insulin and IGF-1 signalling: longevity, protein homeostasis and Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans* 40: 721-727.
• <http://dx.doi.org/10.1042/BST20120080>
• PMID:22817723
64. Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Lo-groscino G, Santamato A, Greco A, Seripa D, Pilotto A. 2012. Immunotherapy for Alzheimer's disease: from anti-beta-amyloid to tau-based immunization strategies. *Immunotherapy* 4: 213-238.
• <http://dx.doi.org/10.2217/imt.11.170>
• PMID:22339463
65. Prince M, Lovestone S, Cervilla J, Joels S, Powell J, Russ C, Mann A. 2000. The association between APOE and dementia does not seem to be mediated by vascular factors. *Neurology* 54: 397-402.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.2.397>
• PMID:10668701
66. Roberson ED, Searce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu GQ, Mucke L. 2007. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 316: 750-754.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1141736>
• PMID:17478722
67. Roder HM. 2003. Prospect of therapeutic approaches to tauopathies. *J Mol Neurosci* 20: 195-202.
• <http://dx.doi.org/10.1385/JMN:20:2:195>
68. Ross CA, Poirier MA. 2004. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 10 Suppl: S10-17.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nm1066>
• PMID:15272267
69. Saito T, et al. 2011. Potent amyloidogenicity and pathogenicity of Abeta43. *Nat Neurosci* 14: 1023-1032.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2858>
• PMID:21725313
70. Salinero O, Garrido JJ, Wandosell F. 1998. Amyloid precursor protein proteoglycan is increased after brain damage. *Biochim Biophys Acta* 1406: 237-250.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439\(98\)00009-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439(98)00009-X)
71. Salinero O, Moreno-Flores MT, Wandosell F. 2000. Increasing neurite outgrowth capacity of beta-amyloid precursor protein proteoglycan in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 60: 87-97.
• [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(20000401\)60:1<87::AID-JNR9>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(20000401)60:1<87::AID-JNR9>3.0.CO;2-C)
72. Sandbrink R, Masters CL, Beyreuther K. 1996. APP gene family. Alternative splicing generates functionally related isoforms. *Ann N Y Acad Sci* 777: 281-287.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb34433.x>

- PMID:8624099
- 73. Sandbrink R, Banati R, Masters CL, Beyreuther K, Konig G. 1993. Expression of L-APP mRNA in brain cells. *Ann N Y Acad Sci* 695: 183-189.
 - <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb23049.x>
 - PMID:8239280
- 74. Schubert D, LaCorbiere M, Saitoh T, Cole G. 1989. Characterization of an amyloid beta precursor protein that binds heparin and contains tyrosine sulfate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 2066-2069.
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.86.6.2066>
 - PMID:2494659 PMCID:PMC286848
- 75. Selkoe DJ. 2002. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298: 789-791.
 - <http://dx.doi.org/10.1126/science.1074069>
 - PMID:12399581
- 76. Shivers BD, Hilbich C, Multhaup G, Salbaum M, Beyreuther K, Seeburg PH. 1988. Alzheimer's disease amyloidogenic glycoprotein: expression pattern in rat brain suggests a role in cell contact. *EMBO J* 7: 1365-1370.
 - PMID:2900758 PMCID:PMC458385
- 77. Simon D, Medina M, Avila J, Wandosell F. 2011. Overcoming cell death and tau phosphorylation mediated by PI3K-inhibition: a cell assay to measure neuroprotection. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 10: 208-214.
 - <http://dx.doi.org/10.2174/187152711794480401>
 - PMID:21222634
- 78. Sohn JH, So JO, Kim H, Nam EJ, Ha HJ, Kim YH, Mook-Jung I. 2007. Reduced serum level of antibodies against amyloid beta peptide is associated with aging in Tg2576 mice. *Biochem Biophys Res Commun* 361: 800-804.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.07.107>
 - PMID:17678618
- 79. Takashima A, Honda T, Yasutake K, Michel G, Murayama O, Murayama M, Ishiguro K, Yamaguchi H. 1998a. Activation of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3beta by amyloid beta peptide (25-35) enhances phosphorylation of tau in hippocampal neurons. *Neurosci Res* 31: 317-323.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(98\)00061-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(98)00061-3)
- 80. Takashima A, et al. 1998b. Presenilin 1 associates with glycogen synthase kinase-3beta and its substrate tau. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 9637-9641.
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.16.9637>
 - PMID:9689133 PMCID:PMC21391
- 81. Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, Tsuruoka M, Nimura M, Takahashi Y, Thinakaran G, Iwatsubo T. 2003. The role of presenilin cofactors in the gamma-secretase complex. *Nature* 422: 438-441.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/nature01506>
 - PMID:12660785
- 82. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. 2002. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 296: 1991-1995.
 - <http://dx.doi.org/10.1126/science.1067122>
 - PMID:12065827
- 83. Vassar R. 2001. The beta-secretase, BACE: a prime drug target for Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 17: 157-170.
 - <http://dx.doi.org/10.1385/JMN:17:2:157>
- 84. Ward SM, Himmelstein DS, Lancia JK, Binder LI. 2012. Tau oligomers and tau toxicity in neurodegenerative disease. *Biochem Soc Trans* 40: 667-671.
 - <http://dx.doi.org/10.1042/BST20120134>
 - PMID:22817713 PMCID:PMC3704193
- 85. Webster SJ, Mruthinti S, Hill WD, Buccafusco JJ, Terry AV, Jr. 2012. An aqueous orally active vaccine targeted against a RAGE/AB complex as a novel therapeutic for Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 14: 119-130.
 - <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-012-8176-z>
 - PMID:22415896
- 86. Yan R, et al. 1999. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity. *Nature* 402: 533-537.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/990107>
 - PMID:10591213
- 87. Yan YC, Bai Y, Wang LF, Miao SY, Koide SS. 1990. Characterization of cDNA encoding a human sperm membrane protein related to A4 amyloid protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 2405-2408.
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.87.7.2405>
 - PMID:1690887 PMCID:PMC53697