

Marcadores genéticos relacionados con el déficit cognitivo en el envejecimiento

Cristina Solé-Padullés¹, Imma C. Clemente¹ y David Bartrés-Faz^{2*}

¹ *Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Facultat de Psicologia, Universitat de Barcelona*

² *Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona*

Resumen: En el presente trabajo se revisan estudios realizados en relación a los marcadores genéticos de vulnerabilidad al deterioro cognitivo en el envejecimiento. En concreto, se estudia el papel de varios polimorfismos genéticos en las entidades de Alteración de la Memoria Asociada a la Edad (AAMI, del inglés *Age Associated Memory Impairment*) y Alteración Cognitiva Leve (MCI, del inglés *Mild Cognitive Impairment*), por ser condiciones de alto riesgo para el desarrollo de demencia. Existen diversos genes candidatos cuyas variaciones parecen modular algún aspecto del funcionamiento cognitivo, estructura o actividad cerebral en el envejecimiento. Estas variaciones genéticas son, entre otras, las de los genes codificantes para: apolipoproteínas E y C1, enzima convertidor de angiotensina I (ACE), óxido nítrico sintetasa endotelial o tipo 3 (NOS3), receptores D2 de la dopamina (DRD2) y 2A de la serotonina (5HT2A). El campo de la genética de la conducta en el envejecimiento precisa beneficiarse de futuros avances metodológicos para investigar con mayor fiabilidad la asociación de variaciones genéticas con la función neuropsicológica.

Palabras clave: Envejecimiento cognitivo; polimorfismo genético; *Age Associated Memory Impairment* (AAMI); *Mild Cognitive Impairment* (MCI); resonancia magnética; enfermedad de Alzheimer.

Title: Genetic markers for cognitive decline in the elderly.

Abstract: The present paper reviews the studies carried out regarding genetic markers for cognitive decline in the elderly. Specifically, the role of several polymorphisms is studied in the entities of Age Associated Memory Impairment (AAMI) and Mild Cognitive Impairment (MCI), which are considered high-risk conditions for dementia. There are several candidate genes, whose genetic variations appear to modulate some aspect of cognitive functioning, cerebral structure or brain activity within the elder. These genetic polymorphisms are, amongst others, the ones codifying for the following genes: apolipoproteins E and C1, angiotensin-converting enzyme (ACE), endothelial oxide nitric synthase (NOS3), dopamine D2 receptor (DRD2) and serotonin 2A receptor (5HT2A). Behavioural genetics of cognitive ageing requires future methodological developments to investigate with higher reliability the association between genetic variations and neuropsychological function.

Key words: Cognitive ageing; genetic polymorphisms; Age Associated Memory Impairment (AAMI); Mild Cognitive Impairment (MCI); Magnetic Resonance; Alzheimer disease.

Introducción

Durante la última década, y especialmente a raíz del establecimiento en 1993 del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE) como factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer (EA), han empezado a aparecer trabajos dirigidos a investigar la posible relación entre determinadas variantes genéticas, el perfil cognitivo y los parámetros estructurales y funcionales cerebrales en población envejecida sin demencia. Estas investigaciones se sustentan fundamentalmente en dos líneas de evidencia:

por un lado, se conoce por estudios realizados en el campo de la genética del comportamiento, que más del 50% de la variabilidad interindividual en pruebas de rendimiento cognitivo puede explicarse por diferencias genéticas entre los individuos estudiados. Además, la importancia de los factores genéticos sobre la función intelectual reviste de mayor relevancia conforme aumenta la edad de las personas, llegando a ser la heredabilidad para el coeficiente intelectual (CI) del 70% en edades superiores a los 80 años (McClearn, Johansson, Berg, Pedersen *et al.*, 1997). En segundo lugar, la identificación de determinadas formas genéticas o alelos asociadas a la demencia, pero que a su vez no son ni necesarias ni suficientes para determinar su aparición, ha incrementado notablemente en los últimos años. La presencia de estas variantes genéticas en personas envejecidas sin demencia, podría implicar un envejecimiento ce-

* **Dirección para correspondencia** [Correspondence address]: **Dirección para correspondencia:** David Bartrés-Faz. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Casanova 143, 08036 Barcelona (España).
E-mail: dbartres@ub.edu

rebral de tipo 'desfavorable' que debería poder ser identificado a partir del estudio neuropsicológico de estas personas así como de sus características cerebrales funcionales y estructurales.

Aunque existen importantes diferencias interindividuales, el envejecimiento cognitivo se caracteriza por un declive en las funciones superiores especialmente afectando la capacidad de aprendizaje de contenidos de tipo declarativo y las funciones ejecutivas (Hedden y Gabrielly, 2004). Además, la alteración de la memoria puede ser un signo precoz de envejecimiento patológico, comportando un mayor riesgo de desarrollar demencia. En las dos últimas décadas, se han venido definiendo distintas entidades para caracterizar grupos de población a alto riesgo de demencia (para revisión ver Bartres-Faz, Clemente y Junqué, 1999a). En la actualidad las dos categorías diagnósticas más bien establecidas en este sentido son la denominada Alteración de la Memoria Asociada a la Edad (AAMI, del inglés *Age-Associated Memory Impairment*; Crook, Bartus, Ferris, Whitehouse et al., 1986) y la entidad 'Alteración Cognitiva Leve' (MCI, del inglés, *Mild Cognitive Impairment*; Petersen, Smith, Waring, Ivnik et al., 1999).

Existe evidencia a partir de estudios neuropsicológicos y de neuroimagen, que las personas que cumplen criterios diagnósticos para alguna de estas entidades, presentan características cognitivas y cerebrales similares a las observadas en pacientes con demencia, particularmente la EA. Así, por ejemplo, se caracterizan por presentar una alteración de las funciones ligadas al lóbulo frontal además de la memoria (Hanninen, Hallikainen, Koivisto, Partanen et al., 1997). Radiológicamente, existe atrofia progresiva del hipocampo (Jack, Petersen, Xu, Waring et al., 1997; Jack, Petersen, Xu, O'Brien et al., 1999) además de disfunción cerebral en regiones límbicas, temporo-parietales y del cíngulo posterior evidenciable mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía por emisión de fotones simples (SPECT; Johnson, Jones, Holman, Becker et al., 1998; De Santi, de Leon, Rusinek, Convit et al., 2001; Arnáiz, Jelic, Almkvist, Wahlund et al., 2001; de Leon, Convit, Wolf, Tarshish et al.,

2001). Teniendo en cuenta estos hallazgos, estos sujetos más próximos a la demencia deberían ofrecer un campo de estudio interesante para investigar las variantes genéticas que influyen en la función cognoscitiva, puesto que cabe la posibilidad que parte de la disfunción neuropsicológica y los cambios cerebrales observados sean atribuibles en parte a las manifestaciones fenotípicas de estas variantes genéticas.

En el presente trabajo se revisan los principales estudios que han investigado el efecto de genes concretos sobre las características neuropsicológicas de los sujetos AAMI y MCI, así como los trabajos más relevantes realizados sobre población envejecida normal. Existen diversos genes cuyo estudio ha arrojado asociaciones positivas con la función neuropsicológica o parámetros de neuroimagen. Estos genes 'candidatos' fueron seleccionados bien porque se conocía que alguna de sus variantes incrementa el riesgo de desarrollar demencia o bien porque su producto aumentaba la probabilidad de producir daño cerebral ya sea a través de un mecanismo neurodegenerativo, vascular o de otra índole. La identificación del *locus* (lugar físico que ocupa un gen en el genoma) ha podido ser establecido en algunos casos a partir de los estudios de ligamiento realizados en familias con probandos afectados.

La aproximación metodológica de los estudios revisados en el presente trabajo puede enmarcarse dentro del estudio de endofenotipos o fenotipos intermedios, entendiéndose éstos como indicadores de procesos fisiopatológicos que median entre los factores genéticos causales y la expresión fenotípica. Ésta proporciona un instrumento más preciso que el mero fenotipo clínico para la investigación de genes relacionados con las funciones cognitivas complejas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta, que el estudio aislado de genes en relación al envejecimiento cognitivo tiene importantes limitaciones. La función cognitiva en humanos y su declive asociado a la edad es un rasgo cuantitativo que se debe a aspectos ambientales y a un gran número de factores genéticos con un efecto relativamente pequeño para cada uno de ellos. Cada una de estas influencias genéticas ha

sido denominada *Quantitative Trait Locus* (QTL). Los seres humanos poseemos entre 30.000 y 40.000 genes de los cuales un 70% aproximadamente se expresa en el cerebro. De uno a dos tercios del número total de genes presentan formas alternativas de procesamiento post-transcripcional (*splicing* alternativo) dando lugar a más de 100.000 proteínas funcionales distintas. Además, existen unos 15 millones de variaciones genéticas conocidas en el genoma humano. Estos datos dan una idea aproximada de la dificultad existente en la identificación de variantes genéticas específicas asociadas al deterioro cognitivo en el envejecimiento y de la necesidad de desarrollar nuevas estrategias metodológicas para su estudio.

Desarrollo

Apolipoproteína E

La APOE es uno de los principales constituyentes de las lipoproteínas de baja densidad y participa en el transporte y distribución del colesterol y otros lípidos. El gen de la APOE se encuentra en el cromosoma 19 (19q23) y existen tres alelos comunes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), dando lugar a tres isoformas de la proteína (E2, E3 y E4) con distinta secuencia de aminoácidos en las posiciones 112 y 158.

Saunders y colaboradores (1993) hallaron una frecuencia incrementada del alelo $\epsilon 4$ en pacientes con EA de inicio tardío en comparación con una muestra de adultos sanos. Estos resultados fueron inmediatamente corroborados para las formas esporádicas y familiares de EA (Poirier *et al.*, 1993; Corder *et al.*, 1993). En cambio, el alelo APOE $\epsilon 2$ podría ser un factor protector para la demencia en el envejecimiento (Corder *et al.*, 1994; Rosich-Estragó *et al.*, 2004) si bien los resultados en este sentido no

son concluyentes (Van Duijn *et al.*, 1995). Cabe tener en cuenta que aunque en la actualidad no existe duda respecto al factor de riesgo del alelo $\epsilon 4$ en relación a la EA, algunos trabajos han sugerido un fuerte papel modulador de esta variante genética sobre el riesgo de padecer demencia (llegando a indicar que los sujetos homocigotos poseen hasta catorce veces más de probabilidades de desarrollarla), mientras que otros estudios recientes matizan estos resultados indicando que el alelo es un débil predictor para la demencia en general cuando se elimina el propio efecto de la edad en los análisis (Yip, Brayne, Easton y Rubinsztein, 2002). De todos modos, diversos estudios fisiopatológicos han determinado que la variante $\epsilon 4$ presenta mayor ligamiento a la proteína beta-amiloide en el cerebro, mayor presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, menor actividad del enzima colina-acetil-transferasa (ChAT) en el hipocampo y mayor atrofia hipocámpica, (Polvikoski *et al.*, 1995; Poirier *et al.*, 1995; Mori *et al.*, 2002). Los resultados de estos trabajos indican que el efecto del alelo $\epsilon 4$ es dosis-dependiente, es decir, las personas homocigotas (genotipo APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$) presentan los cambios cerebrales de forma más acusada que los heterocigotos (genotipos APOE $\epsilon 4/\epsilon 3$ y $\epsilon 4/\epsilon 2$). Además, el alelo $\epsilon 4$ se ha visto relacionado con arterioesclerosis y enfermedad cardiovascular (Davignon, Gregg y Sing, 1988), y se ha encontrado que los efectos negativos sobre la función cognitiva asociados a una alta presión sistólica son más acusados entre los portadores del alelo (Peila *et al.*, 2001). Estos datos refuerzan el papel del gen del APOE como principal factor de riesgo genético en la hipótesis vascular de la patogénesis de la EA (Panza *et al.*, 2004; ver Figura 1).

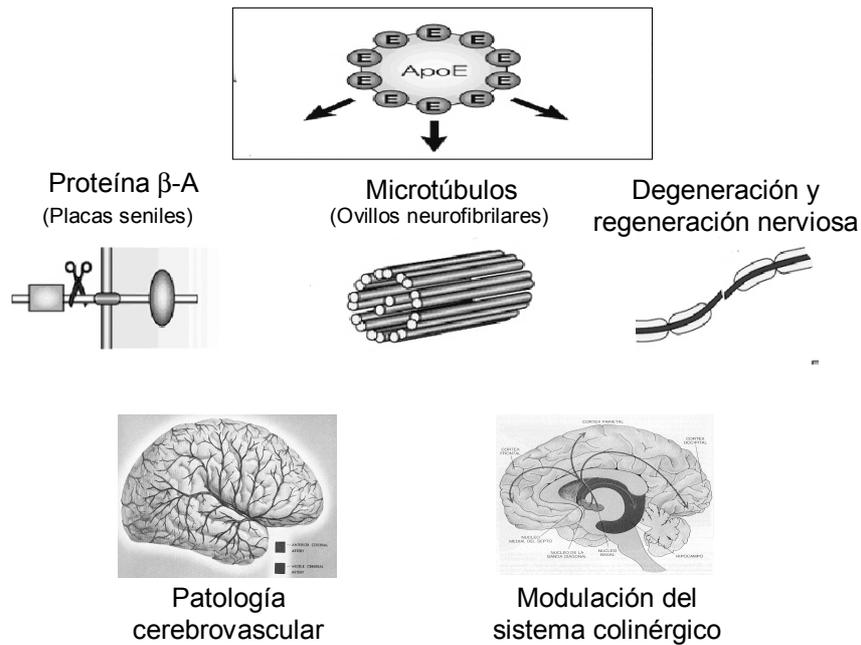


Figura 1: Mecanismos neurofisiológicos en los que interviene la apolipoproteína E.

En sujetos con MCI así como en el envejecimiento normal, el APOE $\epsilon 4$ se considera un factor predictor para la evolución a demencia, como también lo es el presentar bajas puntuaciones en memoria declarativa en la evaluación de línea de base (Petersen *et al.*, 1995; Brayne y Calloway, 1998; Tervo *et al.*, 2004). En relación a ello, se han publicado diversos estudios que investigan si existe una interacción entre los dos factores de riesgo, el genético y el neuropsicológico (Bondi *et al.*, 1999). En un trabajo realizado con sujetos que cumplían criterios de AAMI (Bartrés-Faz *et al.*, 1999b), hallamos que los individuos $\epsilon 4+$ presentaban un menor rendimiento en pruebas de memoria declarativa verbal y visual. Otros trabajos tanto transversales como longitudinales apoyan de forma convincente la relación entre la presencia del alelo $\epsilon 4$ y bajas puntuaciones en memoria declarativa en el envejecimiento (Dik *et al.*, 2001; Hofer *et*

al., 2002; Bretsky, Guralnik, Launer, Albert y Seeman, 2003), aunque también se ha cuestionado el papel de esta variante sobre la función cognitiva en la población de edad avanzada sana (Pendleton *et al.*, 2002). En contraposición a estos datos, algunos artículos han demostrado una mejor función en memoria en personas envejecidas portadoras del alelo $\epsilon 2$ (Helka *et al.*, 1996; Bartrés-Faz *et al.*, 1999b). A pesar de ello, estos últimos resultados no han sido validados suficientemente por estudios posteriores.

Volviendo a los efectos del alelo $\epsilon 4$, en nuestro trabajo observamos un peor rendimiento de los sujetos portadores en la retención a largo plazo de una prueba de memoria procedimental evaluada mediante sucesivas repeticiones del test de la Torre de Hanoi. El conjunto de estos resultados sugiere la implicación de este alelo en los circuitos de memoria tanto hipocampales como estriales (Bartrés-

Faz *et al.*, 1999b). Sin embargo, otras funciones cognitivas como el lenguaje, la atención o las funciones ejecutivas parecen no verse moduladas por el polimorfismo de la APOE en el envejecimiento, sugiriendo un efecto genético específico para la función mnésica (Burggren, Small, Sabb y Bookheimer, 2002). No obstante, un estudio reciente realizado sobre más de 400 personas sanas refleja que a los 80 años pero no a los 11, existen diferencias en el coeficiente intelectual en función del alelo APOE $\epsilon 4$, señalando la posibilidad de un efecto deletéreo más difuso sobre la función cognitiva en edades muy avanzadas (Deary *et al.*, 2002).

Los trabajos de neuroimagen estructural realizados en pacientes con EA sugieren un efecto de la APOE $\epsilon 4$ sobre las estructuras del lóbulo temporal medial, en concreto se ha evidenciado una mayor atrofia del hipocampo en los pacientes portadores (Lehtovirta, Laakso, Frisoni y Soininen, 2000). Además, este efecto, se ha corroborado en la población con AAMI (Soininen *et al.*, 1995; Serra-Grabulosa *et al.*, 2003) así como en sujetos adultos sanos (Moffat, Szekely, Zonderman, Kabani y Resnick, 2000). Muy probablemente, el daño estructural del hipocampo sea el responsable a la aparición de la alteración de memoria.

Paralelamente, los estudios de neuroimagen funcional reflejan patrones de activación cerebral diferencial en las personas portadoras del alelo $\epsilon 4$ sin demencia respecto a las no portadoras. En este sentido, los estudios realizados utilizando la TEP han hallado un patrón de hipometabolismo en reposo característico de la EA con reducciones metabólicas corticales posteriores, del cíngulo posterior y el lóbulo temporal medial (Small *et al.*, 1995). De forma sorprendente, un estudio reciente ha evidenciado que las anormalidades metabólicas en la corteza parietal existen ya en personas jóvenes (media de edad 30.7 años) portadoras del alelo $\epsilon 4$ (Reiman *et al.*, 2004). Los resultados de estos trabajos se interpretan en dos líneas diferentes: bien el hipometabolismo refleja un daño cerebral microscópico (mayor deposición de placas seniles y ovillos neurofibrilares en estas regio-

nes) o bien la disfunción cerebral favoreciera en un futuro la aparición de las lesiones histopatológicas con el consecuente aumento del riesgo de padecer demencia.

Por otro lado, los estudios de neuroimagen funcional en condición de activación parecen aportar, a primera vista, resultados contradictorios con los observados en condición de reposo. Así, en pruebas de memoria declarativa, se ha observado una mayor activación del hipocampo izquierdo, áreas parietales y prefrontales en sujetos no dementes portadores del alelo $\epsilon 4$ (Bookheimer *et al.*, 2000). La mayor activación de regiones parietales por parte de los individuos $\epsilon 4+$ ante la realización de tareas cognitivas ha sido replicada en estudios posteriores (Smith *et al.*, 2002). En la interpretación de estos resultados subyace la idea de la reserva cognitiva o cerebral. Los sujetos sanos $\epsilon 4+$ tendrían una menor reserva biológica (cerebral) y consecuentemente realizarían un mayor esfuerzo cognitivo que los que carecen de esta variante para la correcta realización de la misma tarea; de ahí el aumento de actividad en determinadas regiones cerebrales.

En resumen, el conjunto de los estudios realizados hasta la fecha indica un efecto robusto del polimorfismo APOE sobre la función y estructura cerebral en el envejecimiento. Además estos trabajos sugieren que la afectación tanto estructural como funcional en sujetos sanos $\epsilon 4+$ parece ser previa a la aparición de alteración cognitiva y que ésta se mantiene una vez se encuentra instaurada la alteración neuropsicológica (condiciones AAMI y MCI) observándose probablemente con menor intensidad una vez instaurada la demencia. Sin embargo, y de acuerdo con lo expuesto con anterioridad, la presencia del alelo $\epsilon 4$ no es una condición suficiente ni necesaria para desarrollar EA y consecuentemente debe determinar sólo en parte la variabilidad de la función cognitiva en el envejecimiento. El estudio del efecto de otros genes aislados o en conjunción con el polimorfismo APOE ha aportado nuevos resultados en esta línea.

Apolipoproteína C1

El gen de la apolipoproteína C1 (APOC1) se encuentra en la misma región que el gen APOE, formando un grupo de ligamiento genético. Este gen presenta un polimorfismo en su región promotora dando lugar a dos alelos (A y B). Los estudios de asociación indican que la presencia del alelo APOC1 A con o sin la coexistencia del alelo $\epsilon 4$ (haplotipo APOE $\epsilon 4$ – APOC1A) es un factor de riesgo genético para la EA (Drigalenko, Poduslo y Elston, 1998).

En un estudio de nuestro grupo investigamos la función neuropsicológica en sujetos AAMI en relación a esta variación genética. De acuerdo con los resultados que indican un mayor riesgo de padecer demencia para los individuos portadores del alelo APOC1A, estas personas presentaban también un peor rendimiento en el MMSE, memoria verbal y función frontal (Bartrés-Faz *et al.*, 2001). Posteriormente, investigamos mediante resonancia magnética (RM) los efectos de los genotipos APOE y APOC1 en las siguientes estructuras cerebrales: volumen cerebral total (sustancia blanca, gris y líquido cefalorraquídeo), volúmenes del lóbulo frontal (sustancia blanca y gris), sistema ventricular y volúmenes de ambos hipocampos. Los resultados obtenidos indicaron una asociación del alelo $\epsilon 4$ con un menor volumen del hipocampo izquierdo. Además, la variante $\epsilon 3$ estaba relacionada con un mayor volumen de sustancia blanca en el lóbulo frontal (Serra-Grabulosa *et al.*, 2003). Para el genotipo APOC1, aquellos sujetos portadores del alelo A presentaban menores volúmenes en ambos hipocampos, en comparación con aquellos individuos con el genotipo B/B así como un número superior de cavidades sulcales del hipocampo, un hallazgo radiológico al que se le ha atribuido un mecanismo vascular (Barboriak *et al.*, 2000). Al ajustar los análisis introduciendo una serie de variables demográficas, clínicas y cognitivas, los efectos del polimorfismo APOE desaparecían, mientras que los del APOC1 se mantenían. En el mismo trabajo también encontramos una sobrerepresentación del alelo APOC1 A en los

sujetos AAMI en comparación con el grupo control. En conclusión, los resultados del estudio de asociación genético y los hallazgos neuroradiológicos se encuentran en consonancia con el estudio cognitivo previo realizado por nuestro grupo sugiriendo un papel significativo del alelo APOC1 A en el envejecimiento cerebral. Sin embargo, se requieren futuros trabajos para descartar la influencia del alelo APOE $\epsilon 4$ sobre estos resultados ya que en nuestras series de pacientes existe un fuerte ligamiento entre las dos variantes genéticas (es decir, los individuos portadores del alelo APOC1 A+ tienden a serlo también del APOE $\epsilon 4$) resultando difícil la atribución de los resultados a uno u otro polimorfismo.

Gen del enzima convertidor de angiotensina I (ACE)

El enzima convertidor de la angiotensina (ACE) forma parte del sistema renina-angiotensina (RAS) asociado a patología vascular. Este enzima promueve la transformación de angiotensina I a angiotensina II, potente vasoconstrictor e inhibidor de la liberación de la acetilcolina. El ACE se encuentra en muchos órganos y tejidos, incluyendo el pulmón, el riñón, el endotelio vascular, el corazón y el cerebro, en concreto en la vía nigroestriatal y en los ganglios basales. En la EA, se ha encontrado un incremento de ACE en diversas regiones corticales y subcorticales (Barnes *et al.*, 1991).

Se ha identificado un polimorfismo en el gen que codifica para el ACE, caracterizado por la presencia (inserción [I]) o ausencia (delección [D]) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 del cromosoma 17 (17q23) (Soubrier, 1988; ver Figura 2). En general, los sujetos homocigotos para el alelo D (DD), tienen mayor concentración plasmática y tisular de ACE que los homocigotos para el alelo I (II), mientras que los heterocigotos (ID) presentan concentraciones intermedias (Rigat *et al.*, 1990; Tiret *et al.*, 1992; Pontremoli *et al.*, 2000). La presencia del alelo D se ha asociado con enfermedades cardiovasculares (Samani, Thompson, O'Toole, Channer y Woods, 1996),

hipertensión arterial (HTA) y patología cerebrovascular (Markus *et al.*, 1995; Nakata *et al.*, 1997). Además, diversos estudios de asociación genéticos apoyan la relación de uno o más alelos del polimorfismo con la demencia tipo Alzheimer (Kehoe, 2003). Es posible que dicho efecto esté mediatizado por el papel del enzima ACE en la degradación del péptido β -amiloide (Hu, Igarashi, Kamata y Nakagawa, 2001), influyendo en la formación de las placas seniles que constituyen uno de los agregados neuropatológicos primarios de la enfermedad (Selkoe, 1991).

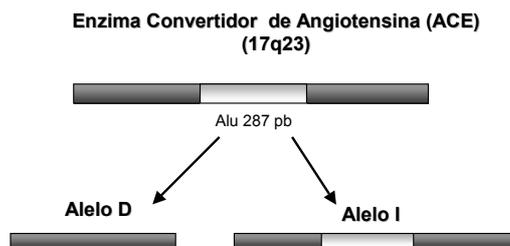


Figura 2: Representación esquemática de las dos variantes alélicas del polimorfismo inserción / deleción del gen ACE.

El polimorfismo ACE Inserción-Deleción, también se ha relacionado con el deterioro cognitivo en general en el envejecimiento (Amouyel *et al.*, 1996). En un estudio de asociación realizado por nuestro grupo encontramos una mayor frecuencia del alelo D en los sujetos AAMI en comparación con un grupo control (Bartrés-Faz *et al.*, 2000). En estos mismos pacientes, un estudio cognitivo paralelo halló menores puntuaciones en la prueba Trail Making Test B (TMT-B) en aquellos sujetos portadores del alelo D (D+). Nuestros resultados indican por una parte una asociación entre la presencia de esta variante y la condición AAMI, y por otra, un peor rendimiento ejecutivo en esos individuos. A pesar de estos resultados y de otros trabajos efectuados en distintos laboratorios señalando una relación entre el alelo D y el deterioro cognitivo en edades avanzadas, otras

investigaciones no han podido corroborar esta asociación (Frederiksen *et al.*, 2003). En concreto, un estudio reciente efectuado sobre una muestra de más de 400 personas no pudo replicar una relación entre el polimorfismo ACE I/D y el funcionamiento cognitivo de los sujetos (Visscher *et al.*, 2003). Aunque es posible que los resultados negativos se deban al hecho que los autores utilizaron una prueba de funcionamiento intelectual general (coeficiente intelectual) y no un estudio neuropsicológico más específicamente dirigido a investigar la función de estructuras cerebrales sensibles a daño vascular. En resumen, la posible asociación entre este polimorfismo y el rendimiento intelectual en humanos se encuentra hoy en entredicho y se requieren futuros trabajos de investigación para dilucidarla.

Gen NOS3

Dentro de la patología vascular, el óxido nítrico (NO, Nitric Oxide) tiene un papel importante, debido a que es un potente vasodilatador y contribuye al mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral basal. El enzima que regula su producción es el óxido nítrico sintetasa (NOS), del cual existen tres isoformas, que se expresan en distintas zonas. La tercera isoforma se expresa fundamentalmente en el endotelio y es por ello llamado NOS endotelial (eNOS) o NOS3.

El gen del NOS3 está localizado en el cromosoma 7 (7q35). Existe un polimorfismo con cambio de de aminoácido en el codón 298 (Glu \rightarrow Asp) que supone, a nivel estructural, un cambio en la proteína. Hasta la fecha hay sólo un estudio que haya demostrado una asociación entre un determinado genotipo para este polimorfismo y la EA (Dahiyat *et al.*, 1999). Las investigaciones posteriores no han podido replicar estos resultados de asociación (Crawford *et al.*, 2000; Higuchi *et al.*, 2000; Kunugi *et al.*, 2000; Sánchez-Guerra *et al.*, 2001; Monastero *et al.*, 2003). Hasta hace poco no existían datos sobre una posible relación de este polimorfismo con condiciones clínicas previas a la EA.

Esta posible relación fue estudiada recientemente por nuestro grupo en una muestra de 62 sujetos MCI (Solé-Padullés *et al.*, 2004). Si bien no encontramos ninguna asociación entre este polimorfismo y la entidad estudiada, observamos que los sujetos portadores de la variante Asp (alelo T) presentaban menores puntuaciones en el Mini-Mental de Folstein (MMSE), memoria visual y fluencia fonética. Diversos estudios relacionados con la hipertensión ya apuntaban hacia una menor actividad del enzima NOS3 en sujetos T+, siendo esta variante un factor de riesgo vascular, que con-

tribuiría a menor producción de NO, con la consecuente vasoconstricción, presencia de placas ateroscleróticas, riesgo de ulceración y ruptura de las placas y pérdida de la morfología de las células endoteliales (Philip *et al.*, 1999; Lembo *et al.*, 2001; Hingorani, 2003). En base a esto, nuestros resultados parecen indicar que las alteraciones cognitivas halladas en nuestra muestra MCI T+ podrían estar mediatizadas por estas disfunciones microvasculares y por fenómenos proinflamatorios que comprometerían el flujo sanguíneo cerebral regional (ver Figura 3).

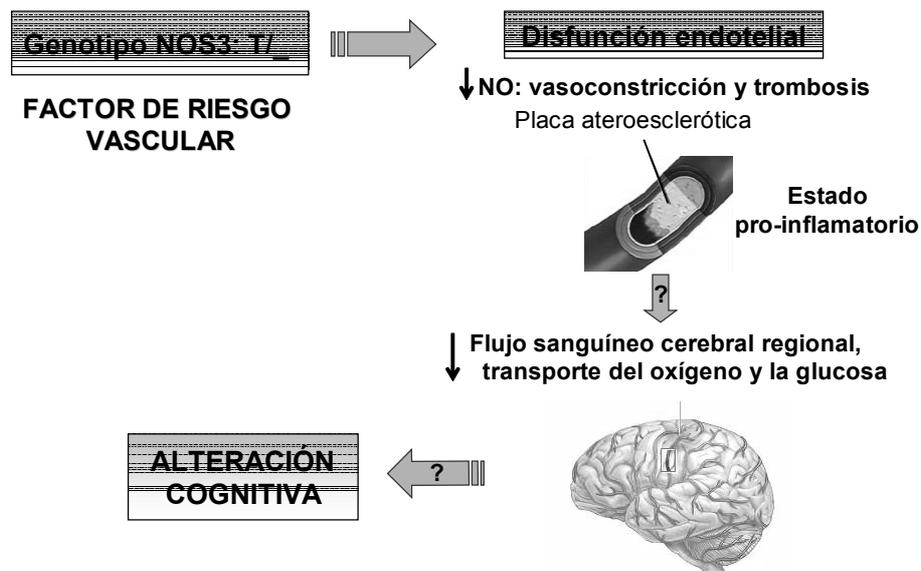


Figura 3: Esquema de la hipótesis que relaciona la presencia del alelo T del polimorfismo Glu298Asp del gen NOS3 con el deterioro cognitivo a partir de un mecanismo vascular.

Gen DRD2

El sistema dopaminérgico está implicado en diversas funciones cognitivas, en especial funciones ejecutivas del lóbulo frontal que depen-

den de la integridad de la circuitería frontoes-triada, y en procesos de aprendizaje y memoria. Algunos autores han postulado que la dopamina es el neurotransmisor clave en la regulación de las seis habilidades cognitivas predominantes del hemisferio izquierdo: razonamiento abs-

tracto, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación motora, secuenciación temporal y generatividad (Previc, 1999). El papel de este neurotransmisor en la cognición también se ha evidenciado en los trastornos neuropsiquiátricos con disfunción dopaminérgica, como la enfermedad de Parkinson, caracterizada por una reducción en la velocidad del procesamiento cognitivo y un bajo rendimiento en funciones visuoespaciales (Barili, De Carolis, Zaccheo y Amenta, 1998; Cooper y Sagar, 1993).

El receptor dopaminérgico principalmente estudiado en neurociencia cognitiva y conductual ha sido el tipo 2 (DRD2), cuya mayor concentración se encuentra en el núcleo caudado. El gen DRD2 está localizado en el cromosoma 11 (11q23) y de él se han descrito diferentes polimorfismos. El mejor caracterizado es el denominado *Taq1* que da lugar a dos alelos: A_1 y A_2 . Varios estudios han implicado este polimorfismo en trastornos neurológicos y psiquiátricos, especialmente el alcoholismo y la dependencia a diversas drogas estimulantes (para revisión véase Noble, 2003). Algunos autores han indicado que este polimorfismo puede afectar ciertas características del receptor, alterando así la transmisión dopaminérgica. Algunos estudios *in vivo* e *in vitro* ponen de manifiesto que individuos sanos portadores del alelo A_1 presentan una menor densidad de DRD2 y un menor ligamiento de la dopamina a estos receptores en el estriado (Thompson *et al.* 1997; Pohjalainen *et al.*, 1998; Jönsson *et al.*, 1999), así como un menor consumo de glucosa en regiones cerebrales relacionadas con procesos motivacionales y cognitivos complejos (Noble, Gottschalk, Fallon, Ritchie y Wu, 1997).

Los estudios acerca de la posible asociación entre el polimorfismo *Taq1* del gen DRD2 y el funcionamiento cognitivo no han obtenido resultados definitivos. Algunos estudios indican que las habilidades visuoespaciales se relacionan tanto con los niveles de dopamina (Ollat, 1992) como con el genotipo DRD2. Así, los individuos con el alelo A_1 obtienen peores puntuaciones en el Test de Orientación de Líneas de Benton (Berman y Noble, 1995). Los estudios posteriores acerca de la posible asociación

de este polimorfismo con el cociente intelectual (CI) obtuvieron resultados contradictorios. Mientras que la mayoría de estudios no encuentran asociación entre este gen y el CI (Petrill *et al.*, 1997; Ball *et al.*, 1998; Moises *et al.*, 2001), otros autores han descrito puntuaciones superiores en los individuos A_1A_1 en comparación con aquellos con el genotipo A_2A_2 (Tsai *et al.*, 2002).

Nuestros resultados circunscritos al envejecimiento cognitivo, van a favor de la hipótesis de un mejor rendimiento intelectual en presencia del alelo A_1 . En este sentido, en un estudio reciente, subdividimos una muestra de 49 AAMI en dos subgrupos en función de la presencia o ausencia del alelo A_1 (Bartrés-Faz *et al.*, 2002). Las comparaciones entre subgrupos para las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica evidenciaron que los sujetos portadores del alelo A_1 presentaban mejores puntuaciones en memoria verbal a largo plazo (RAVLT) y en funcionamiento cognitivo general (MMSE).

En el envejecimiento y en particular en los trastornos neurodegenerativos como la EA, existen evidencias de reducciones volumétricas y cambios patológicos en el estriado, así como en otras regiones corticales y subcorticales (Krisnnan *et al.*, 1990; Raz, Torres y Acker, 1995; Rombouts, Barkhof, Witter y Scheltens, 2000). Debido a la ya mencionada relevancia del núcleo caudado en relación al receptor DRD2, realizamos medidas volumétricas del lóbulo frontal, hipocampo y núcleo caudado, partiendo de la hipótesis que los efectos del polimorfismo DRD2 *Taq1* se hallarían principalmente en esta última estructura. Los resultados observados indicaban efectivamente un mayor volumen del núcleo caudado izquierdo en sujetos portadores del alelo A_1 . A su vez, la atrofia del caudado izquierdo en sujetos A_2/A_2 correlacionaba negativamente con las puntuaciones en el RAVLT a largo plazo, el MMSE, así como con la ejecución en memoria visual. Estos datos están en concordancia con resultados previos en los que se observó un bajo rendimiento en pruebas de memoria visual en trastornos neurodegenerativos de los ganglios ba-

sales (Brandt, 1995). Así, nuestros resultados parecen indicar que el efecto del polimorfismo Taq1 del gen DRD2 en la cognición en el envejecimiento estaría mediatizado por la acción de este gen sobre la morfología del núcleo caudado.

Gen 5HT2A

El papel de la serotonina (5HT) y sus receptores en procesos de aprendizaje y memoria es bien conocido (Buhot, 1997). Por su expresión en el córtex prefrontal, hipocampo e hipotálamo, hemos considerado el receptor inhibitorio 2A de la serotonina (5HT2A) como un buen gen candidato para el estudio de los polimorfismos genéticos en el deterioro cognitivo (Solé-Padullés et al., 2004). A pesar de que el papel de este receptor en la cognición ha sido hasta la fecha poco estudiado, existen evidencias que indican que variaciones en su actividad pueden acompañarse de alteraciones cognitivas importantes (Harvey, 2003). Así, el incremento en la actividad de estos receptores en regiones prefrontales a partir de la administración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, se ha visto relacionado con un mejor rendimiento en pruebas de fluencia verbal y secuenciación (Kugaya et al., 2003).

El gen del receptor 5HT2A se encuentra en el cromosoma 13 (13q14-21). Se ha descrito una mutación sinónima en el codón 102 de la proteína (T102C) que, si bien no implica un cambio estructural en ésta, es posible que altere su expresión. Dicha variación resulta en dos alelos posibles (T y C) y tres genotipos (TT, TC y CC). Resultados recientes apuntan hacia una menor expresión del receptor en los sujetos sanos portadores de la variante C en el área 21 de Brodmann (Polesskaya y Sokolov, 2002).

En el trabajo realizado por nuestro grupo determinamos el genotipo del polimorfismo T102C en una muestra de 59 pacientes MCI. Al dividir ésta según el genotipo, hallamos que los sujetos heterocigotos (T102/C102) puntuaban significativamente menos en Reproducción Visual a largo plazo, memoria lógica de la WMS-R y en alternancias motoras. Al tener en cuenta

los sujetos homocigotos (CC y TT) por un lado y los heterocigotos (TC) por otro, observamos que estos últimos presentaban un perfil neuropsicológico diferente, con una menor puntuación en el MMSE, Reproducción Visual inmediata y a largo plazo, memoria lógica inmediata y a largo plazo y alternancias motoras.

Los mencionados resultados sugieren una actividad diferencial del receptor 5HT2A en sujetos MCI con el genotipo T102/C102 asociada a un menor rendimiento cognitivo en pruebas de lóbulo frontal e hipocampo, regiones donde mayormente se expresa este receptor.

Otras variaciones genéticas

Diferentes equipos de investigación han estudiado recientemente otros polimorfismos genéticos cuyos genes influyen sobre distintos sistemas fisiológicos, en relación a su posible papel modulador del rendimiento cognitivo en humanos. Ninguno de los resultados publicados en los trabajos comentados a continuación ha sido todavía replicado sistemáticamente o se encuentra aceptado de forma consensuada. Una excepción a este hecho podría ser el polimorfismo Val-Met del gen catecol-O-methyltransferasa (COMT). El enzima COMT actúa degradando la dopamina especialmente en regiones prefrontales (Hong, Shu-Leong, Tao y Lap-Ping, 1998; Karoum et al. 1994). Este enzima presenta una variación genética resultando en dos alelos distintos y tres genotipos: COMT Met/Met, COMT Met/Val y COMT Val/Val. La variante Met presenta una actividad mucho menor que el enzima que contiene el aminoácido Val. Los alelos COMT-Met y COMT-Val son codominantes, es decir, los individuos heterocigotos (Met/Val) presentan una actividad enzimática que se sitúa a niveles intermedios entre los sujetos homocigotos para uno u otro alelo (Weinshilboum, Otterness y Szumlanski, 1999). Egan et al. (2001) estudiaron la relación entre el polimorfismo Val/Met del gen COMT y la activación cerebral evaluada mediante RM funcional (RMf) ante la realización de una tarea denominada genéricamente

'n-atrás' que requiere la activación de regiones prefrontales. Los resultados de este trabajo indicaron que tanto los pacientes esquizofrénicos como los sujetos controles homocigotos para el alelo COMT-Val presentaban mayores activaciones cerebrales en regiones prefrontales ante la ejecución de la tarea 'n-atrás' en el contexto de un rendimiento conductual equivalente al del resto de genotipos. Este efecto era específico para las pruebas frontales y no había relación en otras valoraciones cognitivas como en el caso del CI. En éste y en otros trabajos también se han encontrado una relación entre el número de errores perseverativos en una prueba de funcionamiento prefrontal (el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, WCST) y el número de copias del alelo COMT-Val (Malhotra *et al.*, 2002; Jooper *et al.*, 2002; Rosa *et al.*, 2004) así como en tareas de velocidad del procesamiento de la información y atención (Bilder *et al.* 2002). A pesar del interés de estos resultados, hasta el momento, no se han publicado trabajos que estudien el efecto de esta variación genética en personas de edad avanzada.

Específicamente en el caso del envejecimiento cognitivo, se ha indicado que una variación genética (substitución Ala>Val) en una proteasa (Catapsina D) relacionada con la EA y la muerte celular por apoptosis resulta en una disminución de la función intelectual general (Payton *et al.*, 2003). De forma similar, el alelo V (valina) de un polimorfismo genético en el gen codificante para la proteína priónica causante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se ha relacionado con una disminución de la función cognitiva en sujetos sanos de edades comprendidas entre los 55 y 71 años (Croes *et al.*, 2003; Berr *et al.*, 1998), así como con un mayor número de lesiones asociadas a la deposición de proteína β -amiloide (Berr *et al.*, 2003). Finalmente, una repetición del triplete CAG en el receptor para los andrógenos también se ha relacionado recientemente con diversas pruebas neuropsicológicas en una población de varones de edad avanzada (Yaffe *et al.*, 2003). Los receptores para los andrógenos se encuentran en regiones cerebrales importantes para la memoria y otras funciones superiores como el hipocampo,

el tálamo y las capas profundas de la corteza cerebral. Las variaciones genéticas con mayor expansión del triplete CAG son menos sensibles a los andrógenos. En este trabajo se hallaron correlaciones negativas entre el número de repeticiones del triplete CAG y las pruebas, MMSE, la clave de números del WAIS y el TMT-B.

Discusión

Los estudios revisados en el presente trabajo indican que existen determinados genes cuyas variaciones alélicas modulan la función cognitiva y ciertas características estructurales y funcionales cerebrales en el envejecimiento. Los resultados derivados de esta línea de investigación pueden servir de base para comprender algunos de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al deterioro cognitivo asociado a la edad. La variación genética mejor estudiada y más claramente relacionada con la neuropsicología del envejecimiento es la de la APOE. La presencia del alelo $\epsilon 4$ influye negativamente sobre la memoria a la vez que favorece la presencia de cambios cerebrales estructurales y funcionales próximos a la EA en las personas sanas de edad avanzada. Es posible que el alelo $\epsilon 4$ condicione un cerebro con mayor sensibilidad al daño cerebral de diversa índole así como con una menor respuesta al mismo. Así, el impacto de los factores ambientales y biológicos a lo largo del ciclo vital determinaría un peor envejecimiento cerebral en estos sujetos. Una hipótesis alternativa pero no excluyente sería que la presencia de este alelo modula la maduración cerebral en edades tempranas aunque los efectos más evidentes no aparecerían hasta una edad avanzada, momento que coincidiría con una menor reserva cerebral en general. De hecho, existe evidencia de un funcionamiento cerebral comprometido en personas relativamente jóvenes portadoras de este alelo (Reiman *et al.*, 2004), aunque también existen datos que indican una mejor función cognitiva para los portadores en estas edades (Puttonen, Elovainio, Kivimaki, Lehtimaki y Keltikangas-

Jarvinen, 2003). Los resultados recientes derivados de la investigación del polimorfismo APOC1 por parte de nuestro equipo parecen indicar también una fuerte asociación tanto con la función mnésica como con la integridad de estructuras del lóbulo temporal medial en sujetos AAMI. Sin embargo, el establecimiento del efecto de este polimorfismo sobre la neuropsicología del envejecimiento debe esperar futuros estudios con mayores muestras para disociar la influencia del alelo APOC1 de la del propio APOE ϵ 4. En cualquier caso, parece que existe una interacción a nivel molecular de APOC1 y APOE. En concreto, existe evidencia de que los portadores del alelo APOE ϵ 4 tienen mayores niveles de proteína APOC1 que los no portadores (Petit-Turcotte *et al.*, 2001). Además, la actividad de la proteína APOC1 interfiere la unión de APOE en los receptores de lipoproteínas de muy baja densidad (Jong *et al.*, 1999). Finalmente, el alelo APOC1 A se asocia con una mayor expresión de la proteína APOC1, por lo que los efectos sobre la proteína APOE podrían ser mayores en los individuos APOC1 A (Xu *et al.*, 1999). Estos aspectos podrían explicar en parte una interacción entre las dos apolipoproteínas en relación con la influencia sobre la función cognitiva en humanos, aunque no se ha publicado ninguna evidencia directa que los relacione con la función neuropsicológica.

Otras variantes genéticas relacionadas con una disminución en la función neuropsicológica en sujetos AAMI, MCI o en el envejecimiento normal son el alelo D del polimorfismo Inserción-Delección del enzima ACE, el alelo T del NOS3 y A₂ del DRD2 y el genotipo TC para el 5HT2A. Parece probable que parte de los mecanismos que explican tal asociación para diversas de estas variantes (APOE, APOC1 y ACE, NOS3) sean de naturaleza cerebrovascular, mientras que en otros casos sea principalmente de índole neurodegenerativa o bien incluya una combinación de ambos factores (APOE, APOC1, DRD2, 5HT2A). Estas observaciones están en la línea de los trabajos actuales atribuyendo una alta relevancia al papel de los factores de riesgo vasculares como ele-

mentos clave en la patogénesis de la EA y de estadios previos de deterioro cognitivo (Davis y Rockwood, 2004; para revisión del tema véase Panza *et al.*, 2004). Así, actualmente ya se diferencia entre MCI de tipo amnésico (MCI-A) y MCI de tipo vascular (MCI-V). El primero haría referencia a entidad descrita por Petersen y colaboradores (1999). Por otro lado, existen evidencias de un perfil neuropsicológico y neuropatológico diferencial en MCI-V, categoría que se enmarca dentro del deterioro cognitivo vascular sin demencia (Vascular CIND, Vascular Cognitive Impairment, No Dementia) (Erkinjuntti y Rockwood, 2003). Según Hachinski y Muñoz (2000), MCI-V incluiría un grupo de individuos con daño cerebrovascular, especialmente con presencia de infartos lacunares y leucoaraiosis. Si bien el funcionamiento cognitivo global de estos pacientes se mantendría dentro de la normalidad estadística, los daños en la sustancia blanca pondrían de manifiesto un enlentecimiento cognitivo que conllevaría alteraciones leves de memoria y de las funciones ejecutivas, entre otras (Frisoni, Galluzzi, Bresciani, Zanetti y Geroldi, 2002; Lindeboom y Weinstein, 2004). En la actualidad los criterios que definen el deterioro cognitivo de tipo vascular y no vascular no se encuentran bien definidos. Aunque los trabajos anteriormente citados aportan información valiosa en este sentido desde un punto de vista neuropsicológico y neuroradiológico, creemos que la inclusión de las variaciones genéticas revisadas en el presente trabajo, podrían ayudar a mejorar la clasificación nosológica del envejecimiento cognitivo.

En relación con los resultados obtenidos por nuestro equipo, el estudio de los polimorfismos seleccionados ha evidenciado que determinadas variantes genéticas contribuyen a establecer distintos perfiles neuropsicológicos en las entidades de AAMI y MCI. A nivel de categoría diagnóstica, todos estos sujetos aparecen como un grupo relativamente homogéneo que se caracteriza por quejas subjetivas de memoria objetivables mediante la exploración neuropsicológica. Sin embargo, al agrupar estos sujetos según un genotipo determinado o la

presencia/ ausencia de una variante alélica se ha establecido que, además del déficit de memoria, también estarían comprometidas algunas funciones frontales así como el funcionamiento cognitivo global. En concreto, los alelos $\epsilon 4$ del APOE, A del APOC1, T del NOS3 y A₂ del DRD2 y el genotipo TC para el 5HT2A están relacionados con un peor rendimiento en pruebas de memoria. Por otra parte, las funciones frontales se encuentran afectadas por la presencia de los alelos D del ACE, A del APOC1, T del NOS3 y el genotipo TC del 5HT2A. Finalmente, individuos portadores de los alelos A del APOC1, A₂ del DRD2, T del NOS3 y del genotipo TC del 5HT2A obtienen peores puntuaciones en el MMSE. Nuestros datos indican una relación más estrecha entre las medidas volumétricas de estructuras cerebrales, especialmente del hipocampo y la función cognitiva que entre las hiperintensidades en la sustancia blanca y en rendimiento neuropsicológico de los sujetos. En este sentido, los polimorfismos que se asocian de forma más evidente con la integridad de estructuras que influyen en la cognición en nuestra muestra son: el APOC1 en relación con el hipocampo y el DRD2 respecto al núcleo caudado.

Como nota final a esta revisión pero no por ello menos importante, debe advertirse que la interpretación de la influencia de formas genéticas específicas sobre los procesos cognitivos humanos debe realizarse con suma cautela. Por

un lado, ninguno de los polimorfismos estudiados parece ser una condición necesaria para producir alteración cognitiva y determinar un diagnóstico de AAMI y/o MCI ni de demencia, aunque sí sirvan para explicar en parte diferencias en funciones cognitivas entre estos sujetos. Este aspecto guarda una probable relación con el número potencialmente enorme de variaciones del genoma humano, que pueden actuar como variables biológicas influyentes en la susceptibilidad al deterioro cognitivo en la edad avanzada. Los resultados derivados de la neurogenética del envejecimiento cognitivo deberán beneficiarse en un futuro próximo de los avances tecnológicos que permitan testar miles de variaciones genéticas simultáneamente (*DNA chip technology*) y la expresión de múltiples genes (*microarrays*) a bajo coste, así como de los nuevos enfoques estadísticos que favorezcan la identificación de las variantes con mayor robustez en asociación con la función cognitiva. Finalmente, es de capital relevancia no perder de vista que sea cual fuere la importancia atribuida a determinadas variables genéticas sobre el comportamiento humano en general y la función cognitiva en el envejecimiento en particular, los factores ambientales a los cuales ha sido sometido el individuo y su historia de aprendizajes desempeñan un papel crucial durante una exploración neuropsicológica y en su posterior interpretación.

Referencias

- Amouyel, P., Richard, F., Cotel, D., Amant, C., Codron, V., Helbecque, N. (1996). The deletion of the angiotensin I converting enzyme gene as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, 203-205.
- Arnáiz, E., Jelic, V., Almkvist, O., Wahlund, L.O., Winblad, B., Valind, S., Nordberg, A. (2001). Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive function predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 26, 851-855.
- Ball, D., Hill, L., Eley TC, Chorney, M.J., Chorney, K., Thompson, L.A., Detterman D.K., Benbow, C., Lubinski, D., Owen, M., McGuffin. P. y Plomin. R. (1998). Dopamine markers and general cognitive ability. *Neuroreport*, 9, 347-349.
- Barboraik, D.P., Doraiswamy, P.M., Krishan, K.R.R., Vidyrathi, S., Sylvester, J., Charles, H.C. (2000). Hippocampal sulcal cavities on MRI: Relationship to age and apolipoprotein E. *Neurology*, 54, 2150-2153.
- Barili, P., De Carolis, G., Zaccaro, D., Amenta, F. (1998) Sensitivity to ageing of the limbic dopaminergic system: a review. *Mechanisms of Ageing and Development*, 106, 57-92.
- Barnes, J.M., Cheng, C.H.K., Costall, B., Naylor, R.J., Williams, T.J., Wischik, C.M. (1991). Angiotensin converting enzyme density is increased in temporal cortex from patients with Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 200, 289-292.
- Bartrés-Faz, D., Clemente, I.C., Junqué, C. Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. (1999a). *Revista de Neurología*, 29, 64-70.

- Bartrés-Faz, D., Junqué, C., López, A., Valveny, N., Moral, P., Gálvez, E., López, T., Moya, A., Navarro, J.L. y Clemente, I. (1999b). Apo E influences declarative and procedural learning in age-associated memory impairment. *Neuroreport*, *10*, 2923-2927.
- Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Clemente, I.C., López-Alomar, A., Valveny, N., López-Guillén, A., López, T., Cubells, M.J., Moral, P. (2002). Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neuroscience Letters*, *290*, 177-180.
- Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Clemente, I.C., Serra-Grabulosa, J.M., Guardia, J., López-Alomar, A., Sánchez-Aldeguer, J., Mercader, J.M., Bargalló, N., Olondo, M. y Moral, P. (2001). MRI and genetic correlates of cognitive function in elders with memory impairment. *Neurobiology of Aging*, *22*, 449-459.
- Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Serra-Grabulosa, J.M., López-Alomar, A., Moya, A., Bargalló, N., Mercader, J.M., Moral, P. y Clemente, I.C. (2002). Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport*, *13*, 1121-1125.
- Berr, C., Richard, F., Dufouil, C., Amant, C., Alperovitch, A., Amouyel, P. (1998). Polymorphism of the prion protein is associated with cognitive impairment in the elderly: the EVA study. *Neurology*, *51*, 734-737.
- Berr, C., Helbecque, N., Szadovitch, V., Mohr, M., Amant, C., Amouyel, P., Alperovitch, A., Hauw, J.J. (2003). Polymorphism of the codon 129 of the prion protein (PrP) gene and neuropathology of cerebral ageing. *Acta Neuropathologica (Berl)*, *106*, 71-74.
- Berman S.M. y Noble, E.P. (1995). Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Behavioral Genetics*, *25*, 45-58.
- Bilder, R.M., Volavka, J., Czobor, P., Malhotra, A.K., Kennedy, J.L., Ni, X., Goldman, R.S., Hoptman, M.J., Sheitman, B., Lindenmayer, J.P., Citrone, L., McEvoy, J.P., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T.B., Lieberman, J.A. (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *52*, 701-707.
- Bondi, M.W., Salmon, D.P., Galasko, D., Tothomas, R.G., Thal, L.J. (1999). Neuropsychological function and apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, *14*, 295-303.
- Bookheimer, S.Y., Strojwas, M.H., Cohen, M.S., Saunders, A.M., Pericak-Vance, M.A., Mazziotta, J.C. y Small, G.W. (2000). Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, *7*, 450-456.
- Brandt, J. (1991). Cognitive impairment in Huntington's disease: insights into the neuropsychology of the striatum. En F. Boller y J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology. Vol 5* (pp. 241-265). Amsterdam: Elsevier.
- Brayne, c., Calloway, P. (1998). Normal ageing, impaired cognitive function, and senile dementia of the Alzheimer's type: a continuum? *Lancet*, *4*, 1265-1267.
- Buhot, M.C. (1997). Serotonin receptors in cognitive behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*, 243-254.
- Burggren, A.C., Small, G.W., Sabb, F.W., Bookheimer, S.Y. (2002). Specificity of brain activation patterns in people at genetic risk for Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *10*, 44-51.
- Cooper, J.A. y Sagar, H.J. (1993). Encoding deficits in untreated Parkinson's disease. *Cortex*, *29*, 251-265.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*, 921-923.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Rimmer, J.B., Locke, P.A., Connelly, P.M., Shmader, D.E., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, *7*, 180-184.
- Crawford, F., Freeman, M., Abdullah, L., Schinka, J., Gold, M., Duara, R. y Mullan, M. (2000). No association between the NOS3 codon 298 polymorphism and Alzheimer's disease in a sample from the United States. *Annals of Neurology*, *5*, 687.
- Croes, E.A., Dermaut, B., Houwing-Duistermaat, J.J., Van den Broeck, M., Breteler, M.M.B., Hofman, A., van Broeckhoven, C., van Duijn, C.M. (2003). Early cognitive decline is associated with prion protein codon 129 polymorphism. *Annals of Neurology*, *54*, 275-276.
- Crook, T.H., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D., Gershon, S. (1986). Age-Associated Memory Impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, *2*, 261-276.
- Dahiyat, M., Cumming, A., Harrington, C., Wischik, C., Xuereb, J., Corrigan, F., Breen, G. y Shaw, D. (1999). Association between Alzheimer's disease and the NOS3 gene. *Annals of Neurology*, *4*, 664-667.
- Davignon, J., Gregg, R.E. y Sing, C.F. (1988). Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, *8*(1), 1-21.
- Davis, H.S., Rockwood, K. (2004). Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 313-319.
- Deary, I.J., Whiteman, M.C., Pattie, A., Starr, J.M., Hayward, C., Wright, A.F., Carothers, A., Whalley, L.J. (2002). Cognitive change and the APOE epsilon 4 allele. *Nature*, *418*, 932.
- de Leon, M.J., Convit, A., Wolf, O.T., Tarshish, C.Y., DeSanti, S., Rusinek, H., Tsui, W., Kandil, E., Scherer, A.J., Roche, A., Imossi, A., Thorn, E., Bobinski, M., Caraos, C., Lesbre, P., Schlyer, D., Poirier, J., Reisberg, B., Fowler, J. (2001). Prediction of cognitive de-

- cline in normal elderly subjects with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 10966-10971.
- De Santi, S., de Leon, M.J., Rusinek, H., Convit, A., Tarsishish, C.Y., Roche, A. Tsui, W.H., Kandil E., Boppana, M., Daisley, K., Wang, G.J., Schlyer, D., Fowler, J. (2001). Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of Aging*, 22, 529-539.
- Dik, M.G., Jonker, C., Comijs, H.C., Bouter, L.M., Twisk, J.W., van Kamp, G.J. y Deeg, D.J. (2001). Memory complaints and APOE-epsilon4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology*, 57(12), 2217-2222.
- Drigalenko, E., Poduslo, S. y Elston, R. (1998). Interaction of the apolipoprotein E and CI loci in predisposing to late-onset Alzheimer's disease. *Neurology*, 1, 131-135.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Sraub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R. (2001) Effect of COMT Val¹⁰⁸/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 6917-6922.
- Erkinjuntti, T. y Rockwood, K. (2003). Vascular dementia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 8(1), 37-45.
- Frederiksen, H., Gaist, D., Bathum, L., Andersen, K., MCGue, M., Vaupel, J.W., Christensen, K. (2003). Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival—follow-up study of elderly Danish twins. *Annals of Epidemiology*, 13, 57-65.
- Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. (2002). Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *Journal of Neurology*, 249(10), 1423-1432.
- Hachinski, V. y Muñoz, D. (2000). Vascular factors in cognitive impairment—where are we now? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 1-5.
- Hanninen, T., Hallikainen, M., Koivisto, K., Partanen, K., Laakso, M.P., Riekkinen, P.J., Soininen, H. (1997). Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology*, 48, 148-153.
- Harvey, J.A. (2003). Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning. *Learning & Memory*, 10, 355-362.
- Hedden, T., Gabrielly, J.D.E. (2004). Insights into the aging mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 87-97.
- Helkala, E-L., Koivisto, K., Hänninen, T., Vanhanen, M., Kervinen, J.K., Mykkänen, L., Kesäniemi, Y.A., Laakso, M., Riekkinen, P. (1996). The association of apolipoprotein E polymorphism with memory: a population based study. *Neuroscience Letters*, 191, 141-144.
- Higuchi, S., Ohta, S., Matsushita, S., Matsui, T., Yuzuriha, T., Urakami, K. y Arai, H. (2000). NOS3 polymorphism not associated with Alzheimer's disease in Japanese. *Annals of Neurology*, 4, 685.
- Hingorani, A.D. (2003). Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. *Current Hypertension Reports*, 5, 19-25.
- Hofer, S.M., Christensen, H., Mackinnon, A.J., Korten, A.E., Jorm, A.F., Henderson, A.S. y Eastal, S. (2002). Change in cognitive functioning associated with APOE genotype in a community sample of older adults. *Psychology of Aging*, 2, 194-208.
- Hong, J., Shu-Leong, H., Tao, X., Lap-Ping, Y (1998). Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport*, 9, 2861-2864.
- Hu, J., Igarashi, A., Kamata, M., Nakagawa, H. (2001). Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide (A beta), retards A beta aggregation, deposition, fibril formation, and inhibits cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 47863-47868.
- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., Waring, S.C., O'Brien, P.C., Tangalos, E.G., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy in MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49, 786-794.
- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J. Boeve, B.F., Waring, S.C., Tangalos, E.G., Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52, 1397-1403.
- Johnson, K.A., Jones, K., Holman, B.L., Becker, J.A., Spiers, P.A., Satlin, A., Albert, M.S. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*, 50, 1563-1571.
- Joober, R., Gauhtier, J., Lal, S., Bloom, D., Lalonde, P., Ruleau, G., Benkelfat, C., Labelle, A (2002). Catechol-O-Methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the wisconsin card sorting test. *Archives of General Psychiatry*, 59, 662-663.
- Jong, M.C., van Dijk, K.W., Dahlmans, V.E.H., Van Der Boom, H., Kobayashi, K., Oka, K., Siest, G., Chan, L., Hofker, M.H, Havekes, L.M. (1999). Reversal of hyperlipidaemia in apolipoprotein C1 transgenic mice by adenovirus-mediated gene delivery of the low-density-lipoprotein receptor, but not by the very-low-density-lipoprotein receptor. *Biochemical Journal*, 338, 281-287.
- Jönsson, B.G., Nöthem. M.M., Grünhage, P., Farde, L., Nakashima, L., Propping, P. y Sedvall, G.C. (1999). Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*, 4, 290-296.
- Karoum, F., Chrapusta, S.J., Egan, M.F. (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *Journal of Neurochemistry*, 63, 972-979.

- Kehoe, P.G. (2003). The renin-angiotensin-aldosterone system and Alzheimer's disease? *Journal of Angiotensin Aldosterone System*, 4, 80-93.
- Krishnan, K.R., Husain, M.M., McDonald, W.M., Doraiswamy, P.M., Figiel, G.S., Boyko, O.B., Ellinwood, E.H. y Nemeroff, C.B. (1990). In vivo stereological assessment of caudate volume in man: effect of normal aging. *Life Science*, 47, 1325-1329.
- Kugaya, A., Epperson, C.N., Zoghbi, S., van Dyck, C.H., Hou, Y., Fujita, M., Staley, J.K., Garg, P.K., Seibyl, J.P. e Innis, R.B. (2003). Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1522-1524.
- Kunugi, H., Akahane, A., Ueki, A., Otsuka, M., Isse, K., Hirasawa, H., Kato, N., Nabika, T., Kobayashi, S. y Nanko, S. (2000). No evidence for an association between the Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 107, 1081-1084.
- Lehtovirta, M., Laakso, M.P., Frisoni, G.B., Soininen, H. (2000). How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and Alzheimer's disease? A review of neuroimaging studies. *Neurobiology of Aging*, 21, 293-300.
- Lembo, G., De Luca, N., Battagli, C., Iovino, G., Aretini, A., Musicco, M., Frati, G., Pompeo, F., Vecchione, C. y Trimarco, B. (2001). A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis. *Stroke*, 32, 735-740.
- Lindeboom, J. y Weinstein, H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), 83-86.
- Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazzanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T., Goldman, D. (2002) A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159, 652-654.
- Markus, H.S., Barley, J., Lunt, R., Bland, M., Jeffery, S., Carter, N.D., Brown, M.M. (1995). Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke*, 26, 1329-1333.
- McClearn, G.E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N.L., Ahern, F., Pettrill, S., Plomin, R. (1997). Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 and more years old. *Science*, 276, 1560-1563.
- Moisés, H.W., Frieboes, R.M., Spelzhaus, P., Yang, L., Köhnke, M., Herder-Kirchhoff, O., Vetter, P., Nerpert, J. y Gottesman, I.I. (2001). No association between dopamine D2 receptor gene (DRD2) and human intelligence. *Journal of Neural Transmission*, 108, 115-121.
- Moffat, S.D., Szekeley, C.A., Zonderman, A.B., Kabani, N.J. y Resnick, S.M. (1997). Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. *Neurology*, 1, 134-136.
- Monastero, R., Cefalu, A.B., Camarda, C., Buglino, C.M., Mannino, M., Barbagallo, C.M., Lopez, G., Camarda, L.K., Travalì, S., Camarda, R. y Averna, M.R. (2003). No association between Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism and Italian sporadic Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 3, 229-232.
- Mori, E., Lee, K., Yasuda, M., Hashimoto, M., Kazui, H., Hirano, N. y Matsui, M. (2002). Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E epsilon4 allele. *Annals of Neurology*, 51(2), 209-214.
- Noble E.P., Gottschalk L.A., Fallon J.H. Ritchie, T.L., Wu, J.C. (1997) D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *American Journal of Medical Genetics*, 18, 162-166.
- Nakata, Y., Katsuya, T., Rakugi, H., Takami, S., Sato, N., Kamide, K., Ohishi, M., Miki, T., Higaki, J., Ogihara, T. (1997). Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular diseases. *Stroke*, 10, 1391-1395.
- Noble, E.P. (2003). D2 Dopaminergic receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetics*, 116B, 103-125.
- Ollat, H. (1992). Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *Journal of Neurology*, 239, 13-16.
- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Basile, A.M., Capurso, C., Kehoe, P.G., Capurso, A. y Solfrizzi, V. (2004). Vascular risk and genetics of sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 111(1), 69-89.
- Payton, A., Holland, F., Diggle, P., Rabbitt, P., Horan, M., Davidson, Y., Gibbons, L., Worthington, J. (2003). Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in a healthy older population. *Molecular Psychiatry*, 8, 14-18.
- Peila, R., White, L.R., Petrovich, H., Masaki, K., Rossm, G.W., Havlik, R.J., Launer, L.J. (2001). Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-Asia aging study. *Stroke*, 32(12), 2882-2889.
- Pendleton, N., Payton, A., van der Booger, E.H., Holland, F., Diggle, P., Rabbitt, P.M., Horan, M.A., Worthington, J., Ollier, W.E. (2002). Apolipoprotein E does not predict decline in intelligence in healthy older adults. *Neuroscience Letters*, 324, 74-76.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Schaid, D.J., Thibodeau, S.N., Kokmen, E., Waring, S.C. y Kurland, L.T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Journal of American Medical Association*, 273(16), 1274-1278.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.

- Petit-Turcotte, C., Sthohl, S.M., Beffert, U., Cohn, J.S., Aumont, N., Trembaly, M., Dea, D., Yang, L., Poirier, J., Schacter, N.S. (2001). Apolipoprotein C-I expression in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 8, 953-963.
- Petrill, S.A., Plomin, R., McClearn, G.E., Smith, D.L., Vignetti, S., Chorney, M.J., Chorney, K., Thompson, L.A., Detterman, D.K., Benbow, C., Lubinski, D., Daniels, J. (1997). No association between general cognitive ability and the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene. *Behavioral Genetics*, 27, 29-31.
- Philip, I., Plantefeve, G., Vuillaumier-Barrot, S., Vicaut, E., LeMarie, C., Henrion, D., Poirier, O., Levy, B.I., Desmots, J.M., Durand, G. y Benessiano, J. (1999). G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine. *Circulation*, 99, 3096-3098.
- Pohjalainen, T., Rimmne, J.O., Nágren, K., Lebkoinen, P., Anttila, K., Syvalahti E.K. y Hietala, J. (1998). The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*, 3, 256-260.
- Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., Kogan, S., Bertrand, P., Gauthier, S. (1993). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342, 697-699.
- Poirier, J., Delisle, M., Quirion, R., Aubert, I., Farlow, M., Lahiri, D., Hui, S., Bertrand, P., Nalbantoglu, J., Gilfix, B.M. y Gauthier, S. (1995). Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92 (26), 12260-12264.
- Poleskaya, O.O. y Sokolov, B.P. (2002). Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of Neuroscience Research*, 67, 812-822.
- Polvikoski, T., Sulkava, R., Haltia, M., Kainulainen, K., Vuorio, A., Verkkoniemi, A., Niinisto, L., Halonen, P. y Kontula K. (1995). Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *The New England Journal of Medicine*, 19, 1242-1247.
- Pontremoli, R., Ravera, M., Viaggi, F., Nicoletta, C., Berruti, V., Leoncini, G., Giacomelli, F., Bezante, G.P., Sacchi, G., Ravazzolo, R., Deferrari, G. (2000). Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney International*, 57, 561-569.
- Previc, F.H. (1999). Dopamine and the origins of human intelligence. *Brain and Cognition*, 41, 299-350.
- Puttonen, S., Elovainio, M., Kivimaki, M., Lehtimaki, T., Keltikangas-Jarvinen, L. (2003). The combined effects of apolipoprotein E polymorphism and low-density lipoprotein cholesterol on cognitive performance in young adults. *Neuropsychobiology*, 48, 35-40.
- Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*, 86, 13143-1346.
- Raz, N., Torres, I.S. y Acker, J.D. (1995). Age, gender, and hemispheric differences in human striatum: a quantitative review and new data from in vivo MRI morphometry. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63, 133-142.
- Reiman, E.M., Chen, K., Alexander, G.E., Caselli, R.J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A.M., Hardy J. (2004). Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 284-289.
- Rombouts, S.A., Barkhof, F., Witter, M.P. y Scheltens, P. (2000). Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 285, 231-233.
- Rosa, A., Peralta, V., Cuesta, M.J., Zarzuela, A., Serrano, F., Martínez-Larrea, A., Fañanás L. (2004). New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1110-1112.
- Rosich-Estragó, M., Figuera-Terre, L., Mulet-Pérez, B., Arrufat-Cardús, M.T., Pascual San Emeterio, A., Arbeloa-Rigau, I., Labad-Alquézar, A., Vilella-Cuadrada, E. (2004). Demencia y patrón de deterioro cognitivo: asociación con el alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E. *Revista de Neurología*, 38, 801-807.
- Samani, J.J., Thompson, J.R., O'Toole, L., Channer, K., Woods, K.L. (1996). A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation*, 94, 708-712.
- Sánchez-Guerra, M., Combarros, O., Álvarez-Arcaya, A., Mateo, I., Berciano, J., González-García, J. y Llorca, J. (2001). The Glu298Asp polymorphism in the NOS3 gene is not associated with sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70, 566-567.
- Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., Alberts, M.J. (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 8, 1467-1472.
- Selkoe, D.J. (1991) The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 6, 487-1498.
- Serra-Grabulosa, J.M., Salgado-Pineda, P., Junqué C., Solé-Padullés, C., Moral, P., López-Alomar, A., López, T., López-Guillén A., Bargalló, N., Mercader, J.M., Clemente, I.C., Bartrés-Faz, D. (2003). Apolipoproteins E and C1 and brain morphology in memory impaired elders. *Neurogenetics*, 4, 141-146.
- Small, G.W., Mazziotto, J.C., Collins, M.T., Baxter, L.R., Phelps, M.E., Mandelkern, M.A., Kaplan, A., La Rue, A., Adamson, C.F., Chang L. (1995). Apolipoprotein

- E type 4 allele and cerebral glucosa metabolism in relatives for familial Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 273, 942-947.
- Smith, C.D., Anderson, A.H., Kryscio, R.J., Schmitt, F.A., Kindy, M.S., Blonder, L.X., Avison, M.J. (2002). Women at risk for AD show increased parietal activation during a fluency task. *Neurology*, 58, 1197-1202.
- Soininen, H., Partanen, K., Pitkänen, A., Hallikainen, M., Hänninen, T., Helisalmi, S., Mannermaa, A., Ryyänänen, M., Koivisto K, Riekkinen, P. (1995). Decreased hippocampal volume asymmetry in MRIs in nondemented elderly subjects carrying the apolipoprotein E4 variant. *Neurology*, 45, 391-392.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Via, M., Matarrín, M., González-Pérez, E., Moral, P., Moya, A. y Clemente, I.C. (2004a). Poorer cognitive performance in humans with mild cognitive impairment carrying the T variant of the Glu/Asp NOS3 polymorphism. *Neuroscience Letters*, 358, 5-8.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, D., Colomina, M.T., Moya, A. y Clemente, I.C. (2004b). Polimorfismo T102C del receptor 5HT2A y rendimiento cognitivo en la Alteración Cognitiva Leve. *Revista Mapfre Medicina*, (en prensa).
- Soubrier, F., Alhenc-Gelas, F., Hunert, C., Allegrini, J., John, M., Tregear, G., Corvol, P. (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 85, 9386-9390.
- Tervo, S., Kivipelto, M., Aninén, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., Soininen, H. (2004) Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 196-203.
- Thompson J., Thomas N., Singleton A., Piggott M., Lloyd S., Perry E.K., Morris C.M., Perry R.H., Ferrier I.N. y Court J.A. (1997). D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, 7(6),479-484.
- Tiret, L., Brigitte, R., Visvikis, S., Breda, C., Corvol, P., Cambien, F., Soubrier, F. (1992). Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *American Journal of Human Genetics*, 51, 197-205.
- Tsai, S.J., Yu, Y.W., Lin, C.H., Chen, T.J., Chen, S.P. y Hong, C.J. (2002). Dopamine D2 receptor and N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology*, 45, 128-130.
- Van Duijn, C.M., de Kniff, P., Wehnert, A., De Vocht, J., Bronzova, J.B., Havekes, L.M., Hofman, A., Van Broeckhoven, C. (1995). The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Annals of Neurology*, 37, 605-610.
- Visscher, P.M., Taynan, M., Whiteman, M.C., Pattie, A., White I., Hayward, C., Wright, A.F., Starr, J.M., Whalley, L.J., Deary, I.J. (2003). Lack of association between polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase genes and normal cognitive ageing in humans. *Neuroscience Letters*, 347, 175-178.
- Weinshilboum, R.M., Otterness, D.M., Szumlanski, C.L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine n-methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39, 19-32.
- Xu, Y., Berglund, L., Ramakrishnan, R., Mayeux, R., Ngai, C., Holleran, S., Tycko, B., Leff, T., Shacher N.S. (1999). A common Hpa I RFLP apolipoprotein C-I increases gene transcription and exhibits an ethnically distinct pattern of linkage disequilibrium with the alleles of apolipoprotein E. *Journal of Lipid Research*, 40, 50-58.
- Yaffe, K., Edwards, E.R., Lui I-Y., Zmuda, J.M., Ferrel, R.E., Cauley, J.A. (2003). Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with cognitive function in older men. *Biological Psychiatry*, 54, 943-946.
- Yip, A.G., Brayne, C., Easton, D., Rubinsztein, D.C. (2002). Apolipoprotein E4 is only a weak predictor of dementia and cognitive decline in the general population. *Journal of Medical Genetics*, 39, 639-643.

(Artículo recibido: 13-10-2004, aceptado: 26-10-2004)