

Genética das demências

Genetics of dementia

Quirino Cordeiro¹, Stevin Zung¹, Homero Vallada²

Resumo

Demência é um transtorno neuropsiquiátrico que pode resultar de mais de 50 diferentes doenças. Assim, o presente texto tratará do componente genético envolvido nos quadros demenciais mais prevalentes (Doença de Alzheimer, Demências Vasculares), e nos quadros demenciais cujas descobertas são mais notáveis na área (Demências Fronto-temporais, Doença de Huntington e Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis). Até o presente momento, 12 genes e mais de 80 mutações foram identificados como participantes da etiopatogenia de quadros demenciais. Provavelmente, nos próximos anos, devido ao desenvolvimento das técnicas para o estudo na área, esses números devem ser ainda maiores.

Descritores: Doença de Alzheimer, Doença de Pick, Doença de Huntington, Síndrome de Creutzfeld-Jacob, Demência vascular, Lobo frontal

Abstract

Dementia is a neuropsychiatric disorder that may be caused by more than 50 different diseases. The present paper is about the genetic component of the most prevalent types of dementia (Alzheimer Disease, Vascular Dementia), and of the dementia presentations that present the most notable discoveries in this area (Frontotemporal Dementia, Huntington Disease and Transmissible Spongiform Encephalopathy). At the moment, 12 genes and more than 80 mutations were identified as part

of the etiopathology of the different dementia presentations. Probably, in the following years, due to the development of new techniques for the studies in molecular genetics, these numbers may be bigger.

Key words: Alzheimer disease; Pick disease of the brain; Huntington disease; Creutzfeld-Jacob syndrome; Dementia, vascular; Frontal lobe

Genética da doença de Alzheimer

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo, que apresenta prevalência ao longo da vida de cerca de 10%. Pesquisas realizadas até o momento demonstram que existe a participação do componente genético no aparecimento da DA. As primeiras evidências vêm dos estudos genético-epidemiológicos. Os estudos em famílias demonstram um risco para desenvolver DA quatro vezes maiores em familiares de pacientes quando comparados com familiares de indivíduos da população geral^{1,2}. Os estudos em gêmeos têm demonstrado um risco aumentado em cerca de cinco vezes para gêmeos monozigóticos (compartilham praticamente 100% do patrimônio genético) quando comparados com gêmeos dizigóticos (compartilham aproximadamente 50% do patrimônio genético). A concordância para DA em gêmeos monozigóticos é ao redor de 50%^{3,4}. Calcula-se que o componente genético (herdabilidade) da DA corresponda a cerca de 50% do total de fatores responsáveis pelo desenvolvimento da doença, levando-se em consideração na análise todos os tipos de casos de DA.

A DA é um transtorno neuropsiquiátrico bastante heterogêneo em sua manifestação clínica. No entanto, um dos aspectos mais importantes dessa heterogeneidade para os estudos genéticos é a idade de aparecimento dos sintomas. Os pacientes são subdivididos em dois grandes grupos: os de início precoce, ou seja, com o aparecimento do quadro clínico antes dos 65 anos, e os de início tardio, com início após os 65 anos de idade. A importância dessa divisão vem do fato da idade de início dos sintomas apresentar uma grande correlação entre os membros afetados de uma

¹Psiquiatra Pesquisador do Programa Genética e Farmacogenética (PROGENE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Coordenador do Programa Genética e Farmacogenética (PROGENE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Trabalho realizado: Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - Programa Genética e Farmacogenética (PROGENE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP

Endereço para correspondência: Stevin Zung, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Laboratório de Genética: 3º andar, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n, CEP: 05403-010, São Paulo-SP. E-mail: szung@terra.com.br

mesma família⁵⁻⁸, ou seja, há uma agregação de determinado de tipo de caso nas diferentes famílias, mostrando que eles devem ter uma base genética distinta.

Genética da DA de Início Precoce

A partir da segunda metade dos anos 80, com o advento da biologia molecular, passou-se a investigar os possíveis genes envolvidos na etiologia da DA. Uma das estratégias adotadas foi a de utilizar para esses estudos grandes famílias, com vários membros afetados nas várias gerações, identificando aqueles nos quais a DA começou antes dos 65 anos de idade. Apesar dessas situações serem raras, a distribuição da DA nessas famílias sugeria a presença de um gene único, com herança autossômica dominante, como causa da doença. Esses casos de DA de início precoce, com padrão de herança genética autossômica dominante representam de 8-10% do total dos casos de pacientes com DA.

Gene da Proteína Precursora do Amilóide

O beta-amilóide, fragmento protéico que é encontrado nos depósitos das placas senis dos cérebros de pacientes com DA, é originado de uma proteína maior, denominada "proteína precursora do amilóide" (PPA). O gene que codifica a PPA localiza-se no cromossomo 21, já tendo sido identificadas seis mutações associadas à DA. Tais mutações correspondem a menos de 0,5% do total de casos de DA⁹⁻¹².

Gene da Pré-Senilina 1

Em um estudo sistemático ao longo de todos os cromossomos, identificou-se em 1992 um outro gene em famílias com vários membros afetados pela DA, cujos membros não apresentavam as recém-descobertas mutações no gene da PPA¹². Esse novo gene localizava-se no cromossomo 14 e dava origem a uma proteína formada por 467 aminoácidos e recebeu o nome de pré-senilina 1 (PS1). Já foram identificadas mais de 45 mutações na PS1 que estão associadas à DA. Acredita-se que esse gene seja responsável por cerca de 50% das DA de herança autossômica dominante, ou seja, dos casos de início precoce ou pré-senis, correspondendo assim a cerca de 4% de todos os casos de pacientes com DA.

Gene da Pré-Senilina 2

Na seqüência, um outro gene associado aos casos de DA de início precoce foi identificado. Localizava-se no cromossomo 1 e foi denominado de gene codificador da pré-senilina 2 (PS2). O produto desse gene é uma proteína com seqüência de aminoácidos idêntica à PS2 em 67%. Duas mutações nesse gene foram relacionadas à DA de início precoce. Esse gene deve ser responsável por um número bastante pequeno dos casos de DA (menos de 0,5%)^{13,14,15}.

Genética da DA de Início Tardio

Na maioria das vezes, cerca de 90% dos casos, a DA tem início após os 65 anos de idade. Na maior parte desses casos, o padrão de herança genética é complexo, ou seja, não é um único gene que determina o aparecimento do quadro. Provavelmente, há a participação de vários genes, que interagem com fatores ambientais e possivelmente também entre si. Um desses genes, que funcionam como fator de risco para o desenvolvimento da doença já foi descoberto, é o gene da apolipoproteína E (ApoE).

Gene da ApoE

Estudo em famílias de pacientes com DA do tipo tardio mostrou a presença de uma região no cromossomo 19 associada à DA¹⁶. Mais tarde, identificou-se nessa região o gene codificador da ApoE, uma proteína associada a lipoproteínas plasmáticas, que participa na modulação do metabolismo e excreção do colesterol e outras lipoproteínas de baixa densidade (LDL e VLDL). Esse gene apresenta três alelos mais comuns, que são chamados de E2, E3 e E4, que darão origem a moléculas de proteína diferentes entre si apenas pela permuta de dois aminoácidos nas posições 112 e 158^{17,18} (Tabela 1).

Vários estudos têm demonstrado que a presença do alelo E4 aumenta o risco do desenvolvimento da DA. A presença do alelo E4 parece estar associada a manifestações mais precoces da doença em pacientes que também apresentam as mutações já descritas relacionadas à DA de início pré-senil. Há evidências também que o alelo E2 seria um alelo de proteção contra a DA, ou seja, o portador desse alelo teria menos chance

Tabela 1

Freqüência dos Alelos da ApoE encontrados na População em Geral e em Pacientes com DA (Corder et al, 1993)¹⁷

Alelo	Códon 112	Códon 158	População Geral	Pacientes com DA
E2	cisteína	cisteína	7%	4%
E3	cisteína	arginina	78%	56%
E4	arginina	arginina	14%	40%

de apresentar a doença.

Estudos em populações (etnias) têm demonstrado a associação entre o alelo E4 do gene da ApoE e aumento da susceptibilidade para o desenvolvimento da DA, inclusive em populações brasileiras^{19,20}. Vale ressaltar, no entanto que os alelos da ApoE funcionam como fator de risco para a DA, ou seja, o fato de um indivíduo ser portador não significa que ele obrigatoriamente terá a doença, mas sim que ele tem uma chance maior. Em contrapartida, um indivíduo pode ter DA, mesmo sem ser portador do alelo E4.

Em adultos assintomáticos, estudos sugerem que indivíduos portadores dos dois alelos E4 do gene da ApoE (E4/E4), têm um risco, ao longo da vida, de 30% para o desenvolvimento da DA²¹. Um refinamento desses dados revela que mulheres portadoras do genótipo homocigoto E4/E4 (carregam os dois alelos) têm chance de 45% para DA aos 73 anos de idade e homens 25%. Indivíduos portadores de apenas um alelo E4 apresentam pico de incidência para DA de 87 anos de idade, enquanto indivíduos que não o possuem apresentam pico de incidência aos 95 anos²². Seshadri et al^{23,24} também confirmam o aumento do risco em portadores do alelo E4, que esse risco é cumulativo, ou seja, aumenta conforme o número de alelos E4 presente, e que mulheres são mais vulneráveis à presença desse alelo (Tabela 2).

Tabela 2

Risco de DA ao Longo da Vida de acordo com o número de alelos E4 do gene da ApoE e sexo (Liddell et al, 2002)³⁸

	Masculino (%)	Feminino (%)
E4 status desconhecido (população geral)	6.3	12.0
Ausência de E4	4.6	9.3
E4 heterocigoto (um alelo)	12.0	23.0
E4 homocigoto (dois alelos)	35.0	53.0

Estudos com outros Genes

Outros genes têm sido estudados como fator de risco para o desenvolvimento de DA de início tardio como, por exemplo, o gene da alfa2 macro-globulina no cromossomo 12^{25,26} os genes do GST01 e GST02 no cromossomo 10²⁷. Porém, até o momento, aguardam-se comprovações desses outros genes como fator de risco para a DA.

Genética das demências vasculares

Introdução

Excetuando-se os raros casos de Demência

Vascular (DV) com padrão de herança autossômico dominante, a genética das VD é essencialmente a genética das doenças vasculares, como aterosclerose, isquemia cardíaca, hipertensão, acidente vascular cerebral. Resumindo, as DV são, na maior parte das vezes, complicações de longo prazo das doenças vasculares. Por isso, vale a pena ver um pouco os estudos sobre a genética das doenças cerebrovasculares para depois passar para a genética das DV propriamente ditas.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a participação do componente genético nos acidentes vasculares cerebrais. Hademenos et al, 2001²⁸ revisaram recentemente a genética dos acidentes vasculares cerebrais em 11 estudos genético-epidemiológicos em famílias com história desses quadros. Os resultados mostraram um risco aumentado para filhos de pais afetados. Alguns desses estudos evidenciaram maior risco para filhos de genitoras afetadas, ao passo que outros mostraram risco aumentado para filhos de genitores afetados, não tendo sido encontrado um consenso a respeito. Também dois desses 11 estudos mostraram risco aumentado para indivíduos de raça negra. Onda et al, 2001²⁹ encontraram relação entre aneurisma intra-cerebral e o cromossomo 7, em um estudo conduzido em uma população japonesa de irmãos não-gêmeos. Nesse estudo japonês, a melhor evidência de ligação (*linkage*) foi entre uma região cromossômica bastante próxima a um gene candidato para acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, o gene da elastina.

Os estudos epidemiológicos têm evidenciado não só a relação existente entre o componente genético e as os acidentes vasculares cerebrais, mas também entre a genética e as DV. Estudos genético-epidemiológicos realizados com gêmeos têm demonstrado a participação do componente genético como fator de risco para as DV^{30,4}.

No entanto, é importante frisar que nesses casos, tanto de acidentes vasculares cerebrais como de DV, o padrão de herança familiar é do tipo multifatorial, ou seja, o componente genético funciona como fator de risco para o aparecimento do quadro clínico, porém sofrendo influência do meio ambiente^{30,4}.

Raros Casos de DV de Herança Autossômica Dominante

Agora, serão descritos casos raros de DV, cujo padrão de herança genética é autossômico dominante:

- Hemorragia Cerebral com Depósito de Amilóide – Tipo Holandês

Tal quadro é caracterizado pelo aparecimento de múltiplos infartos cerebrais hemorrágicos, com início

geralmente entre a 4ª e 5ª década de vida, e que progride para déficits neurológicos, demência e morte. A causa das hemorragias cerebrais é o depósito de beta-amilóide, o mesmo peptídeo que é encontrado nas placas senis dos pacientes com DA, na parede dos vasos. Mutações foram identificadas na porção central da área codificadora do gene (exon) da PPA de número 17 (exon 17)^{10,9}.

- Hemorragia Cerebral com Depósito de Amilóide – Tipo Islandês

Essa apresentação ocorre em pacientes de origem islandesa e é caracterizado por hemorragias cerebrais recorrentes de início na idade adulta. Há depósito de uma forma alterada da cisteína C nas paredes dos vasos cerebrais. O gene da cisteína C é encontrado no cromossomo 21 e na forma alterada da proteína há uma troca de leucina por glutamina na posição 68, devido a uma mutação no exon 2 do gene³¹. Aparentemente, a proteína alterada é bastante instável e rapidamente sofre um processo de dimerização e forma agregados insolúveis. Esse processo, no entanto, depende de altas temperaturas, sugerindo que o pronto tratamento de quadros febris desses pacientes ao longo de suas vidas pode retardar o aparecimento do quadro demencial³¹.

- Arteriopatia Cerebral Autosômica Dominante com Infartos Sub-corticais e Leucoencefalopatia

Essa condição manifesta-se através de infartos cerebrais sub-corticais recorrentes, levando o paciente a apresentar quadro de paralisia pseudo-bulbar e demência³². Tal quadro pode afetar indivíduos já na faixa etária dos 20 anos de idade. Em um terço dos pacientes, a primeira manifestação pode ser enxaqueca com aura.

O gene responsável por esse quadro cerebral é o que codifica a proteína Notch 3 e encontra-se no cromossomo 19, na posição 19p13.1-13.2^{33,34}. Cerca de 26 diferentes mutações foram identificadas, sendo que ao redor de 70% delas estão localizadas nos exons 3 e 4³⁵.

- Outras Formas de DV Autosômicas Dominantes

Uma forma hereditária de endotelopatia com retinopatia e acidente vascular cerebral foi descrita em três gerações de uma família sino-americana³⁶. A membrana basal vascular é multilaminada e ocorre disfunção em vários órgãos, como retina, rins e cérebro. Enxaqueca e acidente vascular cerebral são vistos na 3ª e 4ª décadas de vida. Iglesias et al, 2000³⁷ descreveram uma família com quadro de calcificações cerebrais bilaterais, acidente vascular cerebral hemorrágico, leucoencefalopatia, displasia carotídea externa e demência. Os genes responsáveis por esses dois quadros descritos ainda não foram identificados.

ApoE e DV

Muitos estudos têm sugerido que o alelo E4 do gene da ApoE aumenta o risco para o desenvolvimento de demência associada a acidente vascular cerebral³⁸. No entanto, estudos têm sugerido uma ausência de associação entre DV e o alelo E4 do gene da ApoE ou uma associação apenas nos casos de demência mista DV e DA^{39,40}.

Genética das demências fronto-temporais

Introdução

Demências fronto-temporais (DFT) acometem menos de 10% de todos os pacientes com quadros demenciais. Pode-se dividir a DFT em três subtipos, a DFT Clássica (Doença de Pick) e Afasia Progressiva Primária. Esses três subtipos apresentam um substrato histopatológico parecido, sendo que a diferença clínica deve ocorrer por conta de qual lobo cerebral é acometido. Cerca de 50% dos casos de DFT apresentam um componente familiar e os três subtipos podem ser encontrados nos diferentes afetados de uma mesma família.

Mutações no gene da Tau no cromossomo 17 são encontradas em algumas famílias. Em outras famílias com indivíduos afetados, há estudos mostrando relação com o cromossomo 3.

Genética Molecular das DFT

Em 1998, Spillantini e Goedert,1998⁴¹ demonstraram relação entre DFT e o cromossomo 17 em algumas famílias. Em seguida, foram relatadas outras famílias nas quais havia essa relação, sendo que se acabou descobrindo mutações no gene da Tau, que se encontra nessa região do cromossomo 17, relacionadas a casos de DFT⁴²⁻⁴⁵. No momento é certo que uma proporção substancial de casos de DFT está relacionada a mutações no gene da Tau. Outros genes relacionados à DFT ainda não foram identificados, no entanto, um estudo evidenciou relação entre DFT e o cromossomo 3 em uma família⁴⁶.

A descoberta de que mutações no gene da Tau estão relacionadas às DFT aumenta o interesse na possibilidade delas estarem envolvidas em outras formas de demência que apresentam uma importante participação da Tau na sua fisiopatologia, como a degeneração córtico-basal, paralisia supra-nuclear progressiva, esclerose lateral amiotrófica/Parkinson/complexo demencial de Guam. Estudos do tipo associação não encontraram relação entre polimorfismos do gene da Tau e os quadros descritos acima, excetuando-se a paralisia supra-nuclear progressiva. Estudo de relações entre formas familiares de paralisia supra-nucle-

ar progressiva e o cromossomo 17 mostrou resultados negativos⁴⁷, no entanto vários estudos têm mostrado associação entre alelos do gene da Tau e formas esporádicas (não-familiares) de DFT³⁸.

Genética da demência de Huntington

Introdução

A repetição de trinucleotídeos (RTN) constitui-se em um grupo de doenças no qual o problema genético primário são expansões de uma variedade de diferentes RTNs. Tal fenômeno ocorre em, pelo menos, 14 diferentes genes. Todas as doenças desse grupo envolvem o sistema nervoso central apresentando geralmente início na idade adulta, sendo que, no entanto, em algumas delas pode-se observar manifestações congênitas. O padrão de herança é autossômico dominante em nove doenças, ligado ao cromossomo X em quatro e autossômico recessivo em apenas uma, a ataxia de Friedreich. Um fenômeno que tende a ocorrer nesses casos é a antecipação genética, levando as doenças a aparecerem de forma mais grave e mais precoce nas gerações sucessivas de determinada família de afetados. As RTN tendem a serem muito instáveis, pois elas podem expandir durante a gametogênese, o que leva os filhos a poderem herdar RTN mais longas. Em geral, repetições mais longas tendem a causar quadros clínicos mais graves e início mais precoce da doença. Muito raramente as repetições ocorrem durante a gametogênese, o que poderia levar à ausência da doença em uma geração ou à presença de uma forma clínica mais leve. As doenças causadas pelas RTN não são comuns na população geral. No entanto a deficiência mental causada pela síndrome do X-frágil é, depois da síndrome de Down, a causa mais comum de deficiência mental⁴⁸.

A doença de Huntington também é um quadro ocasionado pelas RTN, levando a ocorrência de quadros demenciais em estágios mais avançados da doença. O padrão de herança é autossômico dominante.

Estudos em família têm mostrado que a idade de aparecimento da doença de Huntington tende a diminuir e a gravidade do quadro a aumentar. Esse fenômeno é quase que somente observado quando a herança é paterna^{49,50}.

O Gene da Huntingtina

O gene da doença de Huntington está no cromossomo 4, na posição 4p16.3, e dá origem a uma proteína conhecida como huntingtina. Ela não apresenta homologia com nenhuma outra proteína e sua função permanece desconhecida até o momento. É normalmente localizada no citoplasma e pode possivelmen-

te interagir com componentes do citoesqueleto. Na doença de Huntington, uma repetição do trinucleotídeo CAG localizado no primeiro exon do gene é expandido de uma média normal de 9-37 repetições para 37-121. O trinucleotídeo CAG codifica o aminoácido glutamina, que é expresso na proteína como uma sequência desse aminoácido quando a repetição ocorre. A proteína mutante expandida parece ser expressa em níveis semelhantes à forma normal, não-expandida.

Genética das encefalopatias espongiformes transmissíveis

Introdução

As encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) são quadros causados por um agente infeccioso não-usual, uma forma anormal de proteína celular, a proteína do príon. As EET acometem diferentes espécies animais, dentre elas a espécie humana.

Doença de Creutzfeld-Jacob

A Doença de Creutzfeld-Jacob (DCJ) é uma forma humana das EET, rara, que acomete cerca de 0.5 casos / 1 milhão de habitantes / ano. A DCJ geralmente acomete indivíduos na 7ª década de vida. Por volta de 10% dos casos de DCJ são familiares, apresentando um padrão de herança autossômico dominante. Os pacientes acometidos apresentam sintomas mentais e físicos inespecíficos antes de iniciarem um quadro demencial de progressão rápida acompanhado por vários sintomas neurológicos associados, como mioclonias, sintomas piramidais e extra-piramidais, alterações cerebelares, e mais raramente, cegueira cortical, paralisia ocular, disfunção vestibular, déficits sensitivos, anormalidades autonômicas, convulsões.

Há relatos de cerca de 200 casos de DCJ que resultaram de procedimentos médicos⁵¹. Tais casos ocorreram em consequência da utilização de preparados contendo hormônio de crescimento obtido de cadáveres, de transplantes de córneas, do uso de retalhos de dura-máter e instrumentos contaminados em neurocirurgias.

Doença de Gerstmann-Strössler-Scheinker

A Doença de Gerstmann-Strössler-Scheinker (GSS) é também uma das possíveis manifestações humanas das EET, que cursa com quadro demencial. Seu padrão de herança também é autossômico dominante. GSS usualmente inicia-se com um quadro de ataxia cerebelar na 3ª ou 4ª década de vida. Demência ocorre geralmente junto com disartria, depois de anos do início da doença. Em algumas formas de GSS, o quadro demencial ocorre juntamente com sintomas parkinsonianos.

O Gene da Proteína do Príon

O gene da proteína do príon localiza-se no braço curto do cromossomo 20, na região 20p12-pter^{52,53}. De maneira surpreendente, descobriu-se que os níveis de RNA-mensageiro (indicador do quanto um gene está sendo expresso) são idênticos em cérebros normais e afetados.

Mutações no Gene da Proteína do Príon em Casos Familiares de DCJ e GSS

As mutações P102L, e Q217R no gene da proteína do príon foram relacionadas ao aparecimento de GSS em algumas famílias independentes.

Há relatos de formas familiares de DCJ que ocorrem em virtude da mutação E200K no gene da proteína do príon. Outra mutação nesse gene que também provoca DCJ de forma familiar é a A117V. Nessas formas de DCJ, há um quadro demencial de progressão mais lenta, que pode até ser confundido com DA. Nesses casos, há abundante depósito de amiloide no cérebro dos pacientes.⁵⁴

O Polimorfismo M129V e a Susceptibilidade para DCJ

O polimorfismo M129V parece ter grande importância nas formas adquiridas de DCJ. Os pacientes homozigotos, em especial aqueles homozigotos para o alelo Met do códon 129, apresentam maior susceptibilidade desenvolver a forma adquirida da doença⁵⁵.

Considerações finais

Nos últimos anos, obteve-se um grande avanço na compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos nas formas de Demência causadas em mutações em genes únicos, cuja prevalência é rara.

Os dados epidemiológicos das Demências Vasculares ainda não são muito claros, necessitando de estudos adicionais. No entanto, aparentemente o componente ambiental deve desempenhar papel crucial em muitos casos, o que é bastante importante, já que medidas preventivas poderiam ser adotadas.

Estudos em genética molecular implicam claramente o gene da ApoE como fator de risco para a Doença de Alzheimer. No momento, outros genes vêm sendo estudados, porém com resultados necessitando de maiores esclarecimentos.

O que se espera para o futuro é que, com o desenvolvimento de novos métodos para a realização de estudos genéticos, não só ocorra uma melhor compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos nos qua-

dros demenciais, mas também dos componentes ambientais em questão.

Referências bibliográficas

1. Larsson T, Sjogren T, Jacobson G: Senile dementia. A clinical, sociomedical and genetic study. *Acta Psychiatr Scand.* 1963; 39(suppl 167):1-259.
2. Heston LL, Mastri AR, Anderson VE, White J. Dementia of the Alzheimer type. Clinical genetics, natural history, and associated conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38:1085-90.
3. Van Broeckhoven C. The genetics of Alzheimer's disease. In: Pappadimitriou GN, Mendlewicz J, editors. *Genetics of mental disorders part II: clinical issues.* London: Bailliere Tindall; 1996. p.99-112. [Bailliere's Clinical Psychiatry, International Practice and Research, v.2, n.1]
4. Bergem AL, Engedal K, Kringlen E. The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia: a twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54:264-70.
5. Bird TD, Nemens EJ, Kukull WA. Conjugal Alzheimer's disease: is there an increased risk in offspring? *Ann Neurol.* 1993; 34:396-9.
6. Farrer LA, O'Sullivan DM, Cupples LA, Growdon JH, Myers RH. Assessment of genetic risk for Alzheimer's disease among first-degree relatives. *Ann Neurol.* 1989; 25:485-93.
7. Farrer LA, Myers RH, Cupples LA, St George-Hyslop PH, Bird TD, Rossor MN, et al. Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Neurology.* 1990; 40:395-403.
8. Silverman JM, Li G, Zaccario ML, Smith CJ, Schmeidler J, Mohs RC, et al. Patterns of risk in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51:577-86.
9. Van Broeckhoven C, Haan J, Bakker E, Hardy JA, Van Hul W, Wehnert A, et al. Amyloid b protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). *Science.* 1990; 248:1120-2.
10. Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, et al. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science.* 1990; 248:1124-6.
11. Hendriks L, van Duijn CM, Cras P, Cruts M, van Hul W, van Harskamp F, et al. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the b-amyloid precursor protein gene. *Nat Genet.* 1992;1:218-21.
12. Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet.* 1992; 1:345-7.
13. Rogaeve EI, Sherrington R, Rogaeve EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature.* 1995; 376:775-8.
14. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science.* 1995; 269:973-7.
15. Sandbrink R, Hartmann T, Masters CL, Beyreuther K. Genes contributing to Alzheimer's disease. [Review] *Mol Psychiatry.* 1996; 1:27-40.
16. Perick-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, Yamaoka LH, Hung W-Y, Alberts MJ, et al. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet.* 1991; 48:1034-50.
17. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993; 261:921-3.

18. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Englund J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:1977-81.
19. de-Andrade FM, Larrandaburu M, Callegari-Jacques SM, Gastaldo G, Hutz MH. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*. 2000; 33:529-37.
20. Souza DR, de Godoy MR, Hotta J, Tajara EH, Brandão AC, Pinheiro Junior S, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36:919-23.
21. Breitner JC. APOE genotyping and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996; 347:1184-5.
22. Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Norton MC, et al. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology*. 1999; 53:321-31.
23. Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein E: 4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease: what physicians know and what they should know. *Arch Neurol*. 1995; 52:1074-9.
24. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: the impact of mortality on risk estimates in the Framingham study. *Neurology*. 1997; 49:1498-504.
25. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RC, et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1998; 19:357-60.
26. Dodel RC, Du Y, Bales KR, Gao F, Eastwood B, Glazier B, et al. Alpha2 macroglobulin and the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2000; 54:438-42.
27. Li YJ, Oliveira SA, Xu P, Martin ER, Stenger JE, Scherzer CR, et al. Glutathione S-transferase omega-1 modifies age-at-onset of Alzheimer disease and Parkinson disease. *Hum Mol Genet*. 2003; 12:3259-67.
28. Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, Shepard T, Jagoda A, et al. Advances in genetics of cerebrovascular disease and stroke. [Review] *Neurology*. 2001; 56:997-1008.
29. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, et al. Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Med Genet*. 2001; 69:804-19.
30. Riih a I, Kaprio J, Koskenvuo M, Rajala T, Sourander L. Alzheimer's disease in Finnish twins. *Lancet*. 1996; 347:573-8.
31. Abrahamson M, Grubb A. Increased body temperature accelerates aggregation of the Leu-68 Gln mutant cystatin C, the amyloid forming in hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91:1416-20.
32. Kalimo H, Viitanen M, Amberla K, Juvonen V, Marttila R, Poyhonen M, et al. CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. [Review] *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999; 25:257-65.
33. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet*. 1993; 3:256-9.
34. Joutel A, Corpechot C, Ducros A. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996; 383:707-10.
35. Joutel A, Vahedi K, Corpechot, Troesch A, Chabriat H, Vayssi re C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet*. 1997; 350:1511-5.
36. Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997; 49:1322-30.
37. Iglesias S, Chapon F, Baron JC. Familial occipital calcifications, hemorrhagic strokes, leukoencephalopathy, dementia, and external carotid dysplasia. *Neurology*. 2000; 55:1661-7.
38. Liddell MB, Williams J, Owen M. The dementias. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman I, editors. *Psychiatric genetics and genomics*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 341-93.
39. Saunders AM, Roses AD. Apolipoprotein E4 allele frequency, ischemic cerebrovascular disease, and Alzheimer's disease. *Stroke*. 1993; 24:1416-7.
40. Betard C, Robitaille Y, Gee M, Tiberghien D, Larrivee D, Roy P, et al. ApoE allele frequencies in Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Alzheimer's disease with cerebrovascular disease and cerebrovascular dementia. *Neuroreport*. 1994; 5:1893-6.
41. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. [Review] *Trends Neurosci*. 1998; 21:428-33.
42. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998; 393:702-5.
43. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 1998; 43:815-25.
44. Clark LN, Poorkaj P, Wszolek Z, Geschwind DH, Nasreddine ZS, Miller B, et al. Pathogenic implications of mutations in the tau gene in pallido-ponto-nigral degeneration and related neurodegenerative disorders linked to chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:13103-7.
45. Goedert M, Spillantini MG, Crowter RA, Chen SG, Parchi P, Tabaton M, et al. Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. *Nat Med*. 1999; 5:454-7.
46. Brown J, Ashworth A, Gydesen S, Sorensen A, Rossor M, Hardy J, et al. Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. *Hum Mol Genet*. 1995; 4:1625-8.
47. Hoenicka J, Perez M, Perez-Tur J, Barabash A, Godoy M, Vidal L, et al. The tau gene A0 allele and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1999; 53:1219-25.
48. Gutekunst CA, Norflus F, Hersch SM. Recent advances in Huntington's disease. [Review] *Curr Opin Neurol*. 2000; 13:445-50.
49. Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, Sherr M, Codori AM, Franz ML, et al. Anticipation and instability of IT-15 (CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet*. 1995; 57:593-602.
50. Trottier Y, Devys D, Imbert G, Saudou F, An I, Lutz Y, et al. Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. *Nat Genet*. 1995; 10:104-10.
51. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. [Review] *N Engl J Med*. 1998; 339:1994-2004.
52. Sparkes RS, Simon M, Cohn VH, Fournier RE, Lem J, Klisak I, et al. Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83:7358-62.
53. Liao YC, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science*. 1986; 233:364-7.
54. National Center of Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine, National Institutes of Health, University John Hopkins. On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *176640 PRION PROTEIN; PRNP. Alternative titles; symbols. Baltimore (MD): University John Hopkins; 1966-2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=176640>
55. Lee HS, Brown P, Cervenakova L, Garruto RM, Alpers MP, Gajdusek DC, et al. Increased susceptibility to Kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype. *J Infect Dis*. 2001; 183:192-6.

Trabalho recebido: 24/04/2007

Trabalho aprovado: 27/03/2008