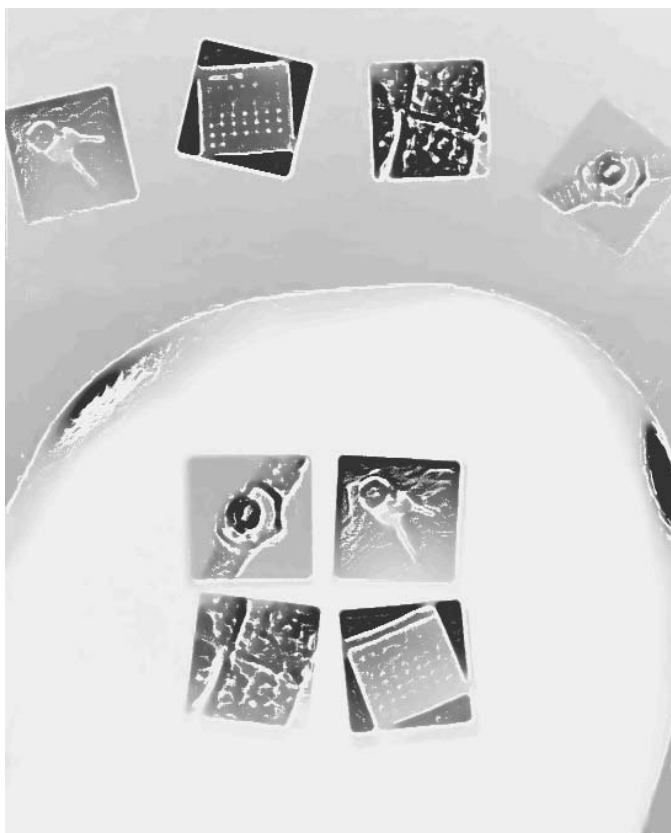


# Factores genéticos de riesgo en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer como entidad clínica individualizada cuenta con más de 100 años de historia



La etiopatogenia de esta dolencia es múltiple. Es hereditaria entre el 1% y el 5% de los casos (enfermedad de Alzheimer genética) por transmisión autosómica dominante de los cromosomas 1 (presenilinas 2), 14 (presenilinas 1) o 21 (proteína precursora de amiloide APP) y su edad de presentación suele ser anterior a los 65 años.

En el resto de los casos (enfermedad de Alzheimer compleja o esporádica) la etiología es multifactorial involucrando distintos factores de riesgo, que incluyen la predisposición genética. La edad (es más frecuente a partir de los 65 años, a partir de los cuales el riesgo se duplica cada 5 años) y factores de riesgo exógenos ambientales que parecen favorecer su desarrollo como es el caso de traumatismos craneoencefálicos graves.

En la EA esporádica, que suele ser de aparición tardía (a partir de los 65 años) ni los factores genéticos ni ambientales en forma individual provocan la enfermedad. Estos factores asociados entre sí son necesarios pero no suficientes, y necesitando además del factor envejecimiento.

En la EA se produce una atrofia cerebral progresiva.

Se produce la lesión y posterior destrucción de las neuronas cerebrales, en relación con la aparición de depósitos insolubles extracelulares como intracelulares.

El elemento fundamental de los depósitos extracelulares es la placa  $\beta$ -amiloide. Este amiloide se produce por una escisión anómala de la APP.

Una de las piezas más importantes para desentrañar la EA es determinar lo que causa dicha enfermedad.

En los últimos años, el trabajo realizado por los científicos ha resultado en el descubrimiento de enlaces genéticos relacionados con los dos tipos principales de Alzheimer.

En el caso de la EA de aparición tardía se ha encontrado que una forma de la Apolipoproteína E se unía rápidamente a los  $\beta$ -amiloides, y el gen que produce la APOE está ubicado en el cromosoma 19.

Este gen que produce la APOE tiene varios alelos ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ). Los distintos polimorfismos tienen efectos funcionales en el metabolismo de las lipoproteínas.

El alelo  $\epsilon 2$  es relativamente raro y puede proporcionar algún tipo de protección contra la enfermedad.

El  $\epsilon 3$  es el más común. La EA es más frecuente en individuos portadores de la isoforma  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E, especialmente para los casos homocigóticos para ese alelo. Muchos estudios han confirmado que  $\epsilon 4$  aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer.

El ensayo genético consiste en un simple análisis de sangre que permite testear el gen APOE. El análisis se realiza mediante amplificación por PCR de un fragmento de DNA que codifica parte del gen de APOE y que incluye las dos mutaciones

que definen el genotipo.

Una doble restricción del fragmento amplificado y electroforesis en gel definirán un patrón individual.

Es posible que existan muchos otros genes que aumenten el riesgo de desarrollar la EA, pero el porcentaje de riesgo asociado a cada uno de ellos posiblemente sea menor que el asociado con la APOE (Tabla 1).

**Tabla 1**

**Factores genéticos en la enfermedad de Alzheimer**

- **Mutaciones que explican los casos de EA familiar de comienzo temprano (1-5% de casos):**
  - Gen de la Proteína Precursora de Amiloide (APP; OMIM \*104760) (Cromosoma 21).
  - Gen de la Presenilina 1 (PSEN1; OMIM \*104311) (Cromosoma 14).
  - Gen de la Presenilina 2 (PSEN2; OMIM \*600759) (Cromosoma 1).
- **Polimorfismos (variantes genéticas) que pueden incrementar la susceptibilidad de padecer enfermedad de Alzheimer esporádica (90-95% de todos los casos):**
  - confirmados:*
    - Alelo  $\epsilon 4$  del gen de la Apolipoproteína E (APOE) (Cromosoma 19).
  - no confirmados* universalmente (resultados variables en los estudios de réplica):
    - Gen de la  $\alpha$ -2 macroglobulina.
    - Gen del receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
    - Gen de la  $\alpha$ -1 antitripsina.
    - Gen de butirilcolinesterasa K.
    - Gen de Ubiquitina.
    - Gen de la proteína  $\tau$ .
    - Genes mitocondriales (Citocromo-oxidasas I y II).
    - Genes de las interleucinas 1A y 1B.
    - Otros, hasta unos setenta genes.

En la actualidad se están llevando a cabo decenas de estudios en todo el mundo que intentan dilucidar si estos genes pueden resultar candidatos para incrementar el riesgo de padecer EA esporádica de comienzo tardío, sin que por el momento exista un consenso definitivo sobre la posible influencia de éstos en el desarrollo de la enfermedad.