

## GENES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Autores:

Dra. Mariblanca Pérez León

Dr. Pedro Noé Ubaldo Pérez

### RESUMEN:

La OMS estima actualmente en el mundo entre 17 y 25 millones de personas con enfermedad de Alzheimer (EA), lo que representa el 70 % de las enfermedades geriátricas con alta prevalencia dentro de las enfermedades neurodegenerativas. Esta entidad constituye un grave problema de salud pública, por su impacto bio-psico-socio-económico. La Medicina Genómica interviene para tratar de solucionar este importante problema. En este trabajo se hace una revisión bibliográfica sobre la relación entre los genes y la Enfermedad de Alzheimer, para profundizar en su conocimiento. Los estudios que se realizan hoy, permiten dividir a los enfermos de Alzheimer en dos grandes grupos según la edad de aparición, aspecto asociado a factores genéticos. Se sugiere que los factores desencadenantes incluyen también interacciones gen-gen y gen-ambiente. Se concluye que, aún en fase de estudio, existe una relación entre los genes y la EA y también entre esta enfermedad y determinados factores ambientales.

### INTRODUCCIÓN

La OMS estima que actualmente en todo el mundo existen entre 17 y 25 millones de personas con la enfermedad de Alzheimer, lo que representa el 70 por ciento del conjunto de las enfermedades que se producen en la población geriátrica, constituyendo una de las patologías más prevalentes del grupo conocido como enfermedades degenerativas del cerebro. Esta enfermedad es particularmente devastadora no solo por el deterioro progresivo tanto físico como mental de la persona que la padece, sino también por el impacto en la familia, constituyendo un grave problema de salud pública a nivel mundial, ya que la población cada vez está más envejecida.

Dadas las tendencias demográficas actuales, la enfermedad de Alzheimer ha sido denominada "la epidemia del siglo", por consiguiente, se encuentra entre las seis afecciones incluidas por la Organización Mundial de la Salud como prioridades en relación a la Salud Mental.

Por esta alarmante situación se decide profundizar en el estudio de esta enfermedad, se acuerda recopilar y organizar información bibliográfica actualizada para profundizar en el estudio de la relación existente entre los genes y Enfermedad de Alzheimer.

Constituye por tanto el OBJETIVO de este trabajo, recopilar y organizar la información bibliográfica actualizada, lo que permite profundizar en el estudio de la relación existente entre los genes y Enfermedad de Alzheimer".

### DESARROLLO

La enfermedad de Alzheimer, es una afección cerebral progresiva y degenerativa que afecta la memoria, el pensamiento y la conducta. La alteración de la memoria es una característica necesaria para el diagnóstico. También se caracteriza por un cambio en una de las siguientes funciones del cerebro: lenguaje, capacidad de toma de decisiones, juicio, atención y otras áreas de la función mental y la personalidad. Constituye el tipo más frecuente de demencia, representando entre un 50 y un 70% de todas.

La enfermedad de Alzheimer constituye un problema creciente en el orden médico, psiquiátrico, neurológico, epidemiológico, sociológico y económico, particularmente en los países con alta expectativa de vida.

Se calcula a nivel mundial que esta enfermedad afecta entre 17 y 25 millones de personas, y esta cifra llegará a 34 millones de personas en el año 2025, fecha para la cual la población mayor de 65 años aumentará de 390 millones a 800 millones.

En más del 90 % de los casos la enfermedad de Alzheimer se desarrolla después de los 65 años, con una prevalencia que se duplica cada década sucesiva de la vida, desde un 10 % entre los 60 a 70 años a un 40 % en grupos de 80 o más años.

En la revisión de este tema es importante destacar que “Genómica” es un término acuñado hace aproximadamente 17 años y hace referencia al estudio no sólo de los genes, sino sus funciones, relaciones entre sí y con el medio ambiente. Esta disciplina surge, como la fármaco-genética y la medicina proteómica, con la consolidación, a fines de la década de los 80 del Proyecto Genoma Humano y nos introduce en un periodo de transición de la medicina, donde el conocimiento genético específico se torna crítico para brindar un cuidado efectivo a la salud de cada individuo.

El Proyecto Genoma Humano es un Programa de Investigación, cuyo objeto principal es identificar por completo la información genética contenida en cada célula y escrita en el lenguaje del ácido desoxirribonucleico ADN. La secuencia completa del ADN finalizó en mayo del 2003 y arrojó interesantes resultados. La secuencia completa tiene aproximadamente 3 000 millones de pares de bases que codifican para 30 000 genes y sólo el 50 % de éstos tienen las llamadas “Secuencias de ADN Patrón” que sugiere su posible función.

La búsqueda de nuevos factores genéticos es uno de los campos más activos en la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer, dado que la identificación de los genes implicados en la enfermedad es necesaria para comprender los mecanismos patogénicos, lo que es a su vez necesario para el desarrollo de estrategias terapéuticas.

Uno de los primeros éxitos en la búsqueda de genes que estuvieran en el origen de la enfermedad de Alzheimer fue el descubrimiento en 1987 del ligamiento genético al cromosoma 21.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno heterogéneo de presentación “familiar” o “esporádica”. Se estima que para los casos esporádicos de la enfermedad de Alzheimer, la magnitud de la heredabilidad alcanza el 80%.

La forma familiar es rara, con una prevalencia inferior al 0,1% y se caracteriza por un patrón de herencia autosómico dominante, iniciándose antes de los 65 años. Según lo hallado hasta la fecha, las mutaciones que producen la alteración se ubicarían en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) y en los genes de la presenilina 1 y 2.

Se ha informado que hay una asociación entre el alelo épsilon 4 de la apolipoproteína E (APO-E) y la forma esporádica de la enfermedad de Alzheimer. La presencia de este alelo aumentaría 3 veces el riesgo de la enfermedad en individuos heterocigotas y 15 veces en homocigotas. Cada copia del alelo disminuye en 10 años la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer. La APO-E favorecería la formación de placas de amiloide beta (A-beta) y estaría relacionada con la disminución de A-beta 42 en el líquido cefalorraquídeo. El alelo de la APO-E produciría la mayor parte del riesgo genético en los casos esporádicos de la enfermedad de Alzheimer. La contribución del resto de los genes evaluados sería inferior. Dado que la forma esporádica no es una entidad homogénea, es posible que se deba a la acción de varios genes en combinación con factores ambientales.

La causa de la enfermedad de Alzheimer es compleja y existe una visión prevalente apoyada en mecanismos que engloban factores genéticos. En las formas familiares se han identificado diferentes genes cuyas mutaciones conducen a la acumulación involucrada en la B-amiloide. Los genes descritos hasta el momento asociados como factor causal de la enfermedad de Alzheimer de tipo familiar son los siguientes:

- 1.- Gen de la proteína precursora amiloide (PPA), localizado en el cromosoma 21.
- 2.- Gen de la presenilina 1 (PS1), localizado en el cromosoma 14.
- 3.- Gen de la presenilina 2 (PS2), localizado en el cromosoma 1.

En resumen, entre los factores genéticos más relacionados con la enfermedad de Alzheimer se tiene:

- Mutaciones que explican los casos de enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo temprano. (del 1 al 5 % de los casos):
  - Gen de la Proteína Precursora de Amiloide (APP; OMIM -herencia [mendeliana](#) humana en línea- \*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 (del 90 al 95% de todos los casos confirmados):
- Alelo  $\epsilon 4$  del gen de la [Apolipoproteína E](#) (APOE) (Cromosoma 19)

Un equipo de investigadores del Instituto General para Enfermedades Neurodegenerativas de Massachusetts (Estados Unidos) ha presentado el primer estudio de asociación genómica basado en datos familiares en enfermedad de Alzheimer, que ha identificado la localización de cuatro nuevos genes que podrían aumentar el riesgo de sufrir la forma más común de la fase más avanzada de la enfermedad.

Los autores del estudio publicado en el American Journal of Human Genetics, han señalado que "sólo en los últimos cinco años ha sido posible desarrollar las herramientas necesarias para identificar la totalidad de genes ligados a la susceptibilidad de padecer Alzheimer". Además, sugieren que los factores desencadenantes incluyen también interacciones gen-gen y gen-ambiente.

Durante el estudio se analizaron medio millón de marcadores de ADN de más de cuatrocientas familias en las que, al menos, había tres afectados por la enfermedad. En total se hallaron cinco marcadores que presentaban una asociación genética con el Alzheimer, uno de ellos correspondía al gen ApoE. Dicho gen está ubicado en una región muy cercana a la del gen presenilina1 y es, hasta ahora, el único establecido como potenciador del riesgo de sufrir la enfermedad.

Los resultados se validaron comparando datos con otras noventa familias y se confirmó que el marcador más potente estaba localizado en el cromosoma 14, relacionado con el inicio temprano de enfermedad de Alzheimer.

Dos nuevos estudios profundizan en la formación y degradación de las placas de amiloide en el cerebro, que caracterizan de esta enfermedad.

Una de las características de la enfermedad de Alzheimer es la acumulación de péptidos beta-amiloide, que forman placas en el cerebro. La Abeta 42, la forma de residuo 42 del péptido beta-amiloide, se crea cuando la enzima gamma-secretasa corta una proteína precursora más grande, la proteína precursora amiloide (APP).

Los moduladores de la gamma-secretasa (GSM) han sido posibles fármacos en el tratamiento de la enfermedad, pero se sabe muy poco sobre cómo funcionan. Los investigadores, dirigidos por el Dr. Thomas Kukar, muestran ahora que algunos GSM funcionan al dirigirse de forma directa al sustrato APP en vez de a la enzima en sí.

Además de reducir la producción de Abeta 42, también descubrieron que los fármacos detenían la agregación de las proteínas. El resultado global es un ataque doblemente eficaz para reducir la formación de placas y por ende la misma enfermedad.

Según estos autores, la investigación supone la confirmación de eficacia de una nueva familia de fármacos dirigidos a sustratos a enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades.

Por otro lado, investigadores de la Case Western Reserve University School of Medicine (Estados Unidos) han descubierto un mecanismo desconocido hasta el momento por el que la apolipoproteína E, una molécula cuya mutación se vincula a la enfermedad de Alzheimer, estimula la degradación de la proteína beta-amiloide en el cerebro. La investigación, que se publica en la

edición digital de "Neuron", podría conducir a una nueva terapia para esta enfermedad neurodegenerativa.

Explican que la apolipoproteína E (ApoE), proteína transportadora del colesterol, es conocida por ser un regulador clave de los niveles de beta-amiloide en el cerebro. Los autores creen que es posible que estos procesos que regulan la actividad de la ApoE influyan en la deposición y eliminación de las proteínas beta-amiloides.

Se buscaba conocer mejor el vínculo entre la ApoE, la eliminación de la beta-amiloide en el cerebro y un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Descubrieron que la ApoE aumentaba en gran medida la degradación de la proteína beta-amiloide dentro y fuera de las células. Esta potenciación varía según las diferentes formas de ApoE, de modo que la forma ApoE4 no puede promover la degradación de la proteína beta-amiloide en comparación con otras formas de ApoE.

Según los investigadores, el número de moléculas lipídicas asociadas a la ApoE es también crítica en su capacidad para estimular la degradación de la proteína beta-amiloide. La activación de los receptores X del hígado (LXR) para aumentar la expresión de la ApoE con lípidos facilita de forma significativa la degradación de la proteína beta-amiloide.

Así, el uso de un agonista de los LXR para aumentar las formas con lípidos de ApoE en un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer dio lugar a un nivel reducido de placas de proteína beta-amiloide y una mejora en la memoria contextual.

Los resultados del estudio documentan el importante papel de la ApoE en la estimulación de la degradación de la proteína beta-amiloide en el cerebro y subrayan la importancia de los lípidos en el funcionamiento de la ApoE.

Según los autores, el trabajo también explica la observación previa de la inactivación de un gen que ayuda al cerebro a procesar los lípidos, llamado Abca1, que da lugar a menores niveles de la ApoE junto con un aumento en los niveles de proteína beta-amiloide y la formación de placas en ratones.

El Dr. Gary E. Landreth, principal autor del estudio, concluye que "los datos sugieren que los agentes terapéuticos que aumenten los niveles de formas lipidadas de ApoE, incluyendo los agonistas de LXR, representan una posible terapia eficaz para la enfermedad de Alzheimer".

Algunos de estos estudios son los primeros resultados que salen a la luz del Proyecto del Genoma del Alzheimer que promueve el Instituto Nacional de Salud Mental y la Fundación para la Curación del Alzheimer en los Estados Unidos.

Un estudio descubrió cinco marcadores que mostraban una asociación genética con la enfermedad de Alzheimer, uno de ellos correspondía con el gen APOE, el único gen asociado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a edad avanzada. Para confirmar los cuatro sitios nuevos, los investigadores analizaron muestras de más de 900 familias adicionales. El indicador más fuerte se localizaba en el cromosoma 14 y fue apoyado más tarde por un análisis independiente que comparaba 1 400 pacientes de enfermedad de Alzheimer con controles sanos.

Según explica Rudolph Tanzi, director del estudio, "la asociación genética del Alzheimer con este nuevo gen del cromosoma 14, que como APOE parece influir en la edad de inicio, es lo suficientemente fuerte para garantizar investigaciones de seguimiento intensivas sobre su papel en el proceso de mortalidad de las células nerviosas en esta entidad".

Los investigadores señalan que este gen también se encuentra cerca del gen de la presenilina 1, un gen asociado a la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Aunque se desconoce si esta proximidad es una coincidencia, existe algún indicio de que podría controlar la actividad de otros genes.

Existen marcadores identificados que se encuentran en un gen conocido por causar ataxia espinocerebelar, trastorno del movimiento que interviene en la mortalidad de las células nerviosas

y un tercero está en un gen que participa en el sistema inmune innato, parte del sistema de defensa del organismo frente a bacterias y virus.

El cuarto marcador se encuentra en un gen que produce una proteína sináptica, lo que sorprende si, como dicen los investigadores, se sabe que la pérdida de **sinapsis** se asocia con la demencia en la enfermedad de Alzheimer.

Los investigadores seguirán analizando las implicaciones de estos nuevos genes así como el posible impacto de genes con una menor asociación, también identificados durante este estudio.

Actualmente es posible dividir a los enfermos de Alzheimer en dos grandes grupos en base a la presencia de factores genéticos. En un primer grupo muy minoritario (menos del 1% de los enfermos) ha quedado demostrada la presencia de mutaciones de genes concretos (APP y presenilinas 1 y 2) que se comportan como causa de la enfermedad con una elevada penetrancia.

En un segundo grupo, que estaría formado por aproximadamente el 50 % de los enfermos, es posible detectar la presencia de variantes de genes tales como el alelo 4 del gen APOE, que se comportan como factor de riesgo. Esta ponencia se centra en el primer grupo de enfermos en donde la enfermedad sigue una herencia autosómica dominante y suele iniciarse entre los 35 y los 60 años.

Un grupo de expertos halló, al revisar el mapa genético humano, cuatro zonas más que afectan el riesgo de enfermedad de Alzheimer y consideran que el hallazgo comienza a apuntar a nuevos y mejores tratamientos, según se publicó recientemente por un equipo de la Escuela de Medicina de Harvard.

Algunos de los genes, relacionados con la forma más común de la afección, parecen estar vinculados con los riesgos genéticos conocidos del desorden neurodegenerativo.

“Estamos en la cúspide de un raro momento científico que podría alterar la forma en que diagnosticamos, tratamos y prevenimos la enfermedad de Alzheimer”, señaló Rudolph Tanzi, del Hospital General de Massachussets en Estados Unidos, quien dirigió el estudio.

El equipo analizó las muestras de más de 1 300 familias. Docenas de genes se han relacionado con la dolencia, entre los que se destaca el APOE4 que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Tanzi y sus colegas, realizaron un análisis genético amplio de asociación en el que controló la actividad de los genes humanos en familias de pacientes afectados y los compararon con los de familias cuyos miembros no habían desarrollado la dolencia. Los expertos obtuvieron las indicaciones más fuertes de un tramo del ADN en el cromosoma 14.

“La asociación genética del Alzheimer con este nuevo gen del cromosoma 14, que como el APOE parece influir en la edad de aparición de la enfermedad, es suficientemente fuerte como para garantizar seguimientos intensivos de la investigación sobre este papel en el proceso de muerte de las células nerviosas en la enfermedad”, dijo Tanzi.

Como se ha señalado antes, la mayor parte de los pacientes de enfermedad de Alzheimer parecen carecer de antecedentes familiares. Sin embargo en una pequeña parte la enfermedad aparece de manera hereditaria, siguiendo un modelo autosomal dominante de transmisión y ocasionando un debut precoz de los síntomas. La existencia de este tipo de formas ha permitido aplicar con éxito técnicas de genética molecular al estudio de esta enfermedad. Hasta el momento, 3 genes se han identificado mediante el estudio de estas formas familiares de inicio precoz, mientras que un cuarto se determinó mediante el estudio, más laborioso, de formas de inicio tardío de transmisión más incierta. Finalmente, un nuevo gen ha sido descrito recientemente aunque su importancia se encuentra sujeta a discusión por diferentes grupos.

En los próximos apartados se discute brevemente la significación de cada uno de estos descubrimientos. A continuación se hace una pequeña revisión de la identificación del mayor factor

de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer para finalizar con un resumen de los últimos acontecimientos así como de otros genes que podrían estar implicados en la enfermedad.

### El gen de la PPA.

Uno de los primeros "éxitos" en la búsqueda de genes que estuvieran en el origen de la enfermedad de Alzheimer fue el descubrimiento en 1987 de ligamiento genético al cromosoma 21. Esto fue importante por cuanto que se sabe que individuos aquejados del síndrome de Down, o trisomía del cromosoma 21, desarrollan en su mayoría lesiones neuropatológicas que son similares a las de la enfermedad de Alzheimer, si bien a edades más tempranas. Esto se asocia claramente a la presencia de una copia adicional del cromosoma 21 y, dentro de este, a la existencia del gen de la PPA en él. Sin embargo, toda la excitación producida cuando se describió este locus pareció desvanecerse cuando un análisis posterior descubrió que una parte importante de las familias que se suponían ligadas al cromosoma 21, no lo eran. Sin embargo, en 1991 el grupo dirigido por John Hardy demostró definitivamente que el gen que codifica la PPA es el gen que causa la EA en un reducido número de familias. Las razones que produjeron la confusión que dominó el estudio genético de la EA se debieron a la relativa falta de sofisticación con que se contaba en la época para diseccionar claramente el efecto genético, así como a la existencia de una cierta candidez en la forma en la que se contemplaba la enfermedad.

Estos primeros análisis se realizaron agrupando un cierto número de familias que, se consideró entonces, deberían ser homogéneas puesto que todas ellas presentaban una enfermedad de Alzheimer familiar de inicio presenil y con origen genético. Sin embargo, como se demostró posteriormente, este no fue el caso. Además, aunque no todas las familias estuvieran ligadas al cromosoma 21, aquellas que en realidad no lo eran produjeron unos resultados no concluyentes, posiblemente un error de tipo I (falso positivo) lo que contribuyó a aumentar la confusión.

El número de familias que presentan mutaciones en el gen de la PPA es reducido. Se considera que entre el 5 y el 10% de las formas familiares de inicio precoz son debidas a este tipo de mutaciones. Sin embargo, ha permitido centrar la investigación científica en el péptido Ab. Todas las mutaciones descritas hasta el momento, se encuentran localizadas en o alrededor de, la secuencia de este péptido en el precursor. Estudios de biología celular han demostrado que, aunque a través de mecanismos ligeramente diferentes, todas estas mutaciones provocan un desajuste en el procesamiento del precursor de manera que, como producto final, se produce más Ab 42(43) del que aparecería en ausencia de las mutaciones. El caso de la enfermedad de Alzheimer es uno de los más paradigmáticos de este segundo tipo de implicaciones patológicas de ciertos genomas. Se conoce que existe una forma hereditaria o familiar (de presentación juvenil o temprana) de la enfermedad de Alzheimer que se presenta en familias muy concretas y bien caracterizadas. Estos casos no superan el 0,5 al 1% en todo el mundo. Estas familias pueden ser divididas por sus alteraciones en determinados genes (de la Presenilina I, de la Presenilina II, de la Proteína Precursora Amiloide (APP), de proteínas mitocondriales, etc.), existiendo en todos los casos diferentes alelos anormales para cada gen, propios de una o varias familias. Por otro lado, hace pocos años se descubrió, estudiando las historias clínicas de familias con problemas del metabolismo de lípidos, las personas que poseían 1 o 2 alelos APOE4 (la apolipoproteína E es la encargada de transportar lípidos en el Sistema Nervioso Central –SNC–), tenían una altísima probabilidad de padecer la Enfermedad de Alzheimer, en su forma esporádica o tardía, mientras que los que tenían el genotipo 2/2 parecían estar más protegidos. La razón del daño parece estar en que las isoformas APOE4 transportan peor los lípidos que las APOE2 a las neuronas y les producen daños que conducen a la neurodegeneración. La situación de una persona, cuando se tiene el genotipo 4/4, 4/2 ó 4/3, cuando se está expuesto a factores predisponentes de Alzheimer (que todavía no se conocen bien), cuando no se tienen armas eficaces para prevenir o curar la enfermedad, y cuando la sociedad no acepta del todo y no protege lo suficiente a sus enfermos y cuidadores puede ser preocupante. Sin embargo lo primero que hay que decir, ES QUE NO SE DEBEN REALIZAR ESTUDIOS GENÉTICOS PARA CONOCER EL GENOTIPO APOE EN PERSONAS SANAS Y FAMILIARES SANOS DE ENFERMOS DE ENFERMEDAD DE

ALZHEIMER, pues no aportan ningún bien, sino que causarán serios problemas psíquicos a los individuos que solo estarán pensando en la aparición de la enfermedad de Alzheimer e interpretarán cualquier alteración como síntoma de esta enfermedad. Al igual que en otras patologías (cáncer, enfermedades degenerativas, etc.) en que no existe tratamiento preventivo o curativo para las alteraciones genéticas o la posesión de determinados alelos de susceptibilidad, NO ES ÉTICO, COMO LO AFIRMAN ORGANISMOS INTERNACIONALES DE GRAN PRESTIGIO LA REALIZACIÓN DE DETERMINACIONES DEL GENOTIPO. Estas determinaciones, en los casos en que son éticamente necesarias, que son muy reducidas en número y restringidas a casos concretos (p.e., investigación, diagnóstico diferencial en determinados casos, etc.) se llevan a cabo en confidencialidad, con apoyo psicológico si fuera preciso, gratuitamente y pueden ser realizadas en cualquier centro importante. Hay que desconfiar, evitar y combatir las determinaciones genéticas carentes de ética anunciadas bajo epígrafes como los de "diagnósticos avanzados", "prevención" y "nuevos métodos de tratamiento", que, con un gran desembolso por parte de los pacientes, intentan así aparentar que realizan unos estudios difíciles, muy especializados, médica y tecnológicamente muy avanzados, casi desconocidos por los profesionales y los hospitales y muy demandados por la medicina clínica. Se puede estar totalmente seguro de que, en cuanto exista una posibilidad de prevención o tratamiento para un determinado genotipo, inmediatamente se podrá realizar el genotipado en todos los grandes hospitales, pues se posee la tecnología adecuada.

En esporádicos de la enfermedad de Alzheimer, la forma más común de la enfermedad, los genes no causan la enfermedad, pero puede influir en el riesgo de una persona tiene de su desarrollo. Casos esporádicos de la enfermedad de Alzheimer se producen en un menos previsible familiar de manera que la enfermedad de Alzheimer y, generalmente, no como muchos de los miembros de la misma familia que adquieran en comparación a las familias con familiares de la enfermedad de Alzheimer.

En la forma familiar de la enfermedad de Alzheimer, los genes de una persona causan directamente la enfermedad. Esta forma de la enfermedad es muy rara y sólo unos pocos cientos de familias en todo el mundo pueden incluir a personas con los genes que causan esta forma de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las personas que heredan estos genes casi es seguro que desarrollen la enfermedad, por lo general después de 65 años y, a veces, cuando siendo tan jóvenes como de 30 años. Por lo menos tres diferentes genes se han encontrado relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer familiar o hereditaria se presenta en dos formas distintas: la de inicio temprano -comienza antes de los 65 años- que es de curso rápido, evolución agresiva, y se transmite en forma dominante, y la de inicio tardío -se manifiesta después de los 65 años- que es menos agresiva, de evolución lenta y que presenta un patrón de herencia más complejo.

Los resultados del estudio documentan el importante papel de la ApoE en la estimulación de la degradación de la proteína beta-amiloide en el cerebro y subrayan la importancia de los lípidos en el funcionamiento de la ApoE.

Según los autores, el trabajo también explica la observación previa de la inactivación de un gen que ayuda al cerebro a procesar los lípidos, llamado Abca1, da lugar a menores niveles de la ApoE junto con un aumento en los niveles de proteína beta-amiloide y la formación de placas en ratones.

El Dr. Gary E. Landreth, principal autor del estudio, concluye que "los datos sugieren que los agentes terapéuticos que aumenten los niveles de formas lipidadas de ApoE, incluyendo los agonistas de LXR, representan una posible terapia eficaz para la enfermedad de Alzheimer".

Por otra parte es importante mencionar que un equipo de investigadores del Instituto General para Enfermedades Neurodegenerativas de Massachusetts ha presentado el primer estudio de asociación genómica basado en datos familiares en enfermedad de Alzheimer, que ha identificado la localización de cuatro nuevos genes que podrían aumentar el riesgo de sufrir la forma más común de la fase más avanzada de la enfermedad. Este estudio se publica en el último número de American Journal of Human Genetics y sus autores han señalado que "sólo en los últimos cinco

*años ha sido posible desarrollar las herramientas necesarias para identificar la totalidad de genes ligados a la susceptibilidad de padecer Alzheimer”.*

Son los primeros resultados que salen a la luz del Proyecto del Genoma del Alzheimer que promueve el Instituto Nacional de Salud Mental y la Fundación para la Curación del Alzheimer en Estados Unidos

Investigadores del Instituto de Enfermedad Neurodegenerativa del Hospital General de Massachusetts en Estados Unidos han identificado las localizaciones de cuatro nuevos genes que podrían influir en el riesgo de enfermedad de Alzheimer.

## CONCLUSIONES:

Cada vez mayores son los avances científicos de la medicina del siglo actual. La medicina genómica ha venido a revolucionar los hallazgos que se tenían relacionados con esta enfermedad neurodegenerativa. Las cifras en la enfermedad de Alzheimer han ido aumentando cada vez más y ocupan un lugar importante entre las enfermedades de la tercera edad. La medicina genómica ha cobrado vital relevancia en los descubrimientos recientes acerca del Alzheimer, en la interacción de los genes y el medio ambiente y lo hará en un futuro ya cercano en la identificación de las causas que la originan, cuyos mecanismos cada vez están más próximos a su desarrollo, pronóstico y tratamiento médico como se describen en este artículo, cuya finalidad es mostrar los avances y hallazgos científicos más recientes que tienen que ver en su génesis y elaborados por los diversos organismos relacionados con su estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Martínez VT. El deterioro cognitivo: una mirada previsor. Rev Cubana Med Gen Integr. 2005; (21): 1-2.
2. Martínez Querol C, Pérez Martínez VT, Carballo Pérez M, Varona Herrera G. Estudio clínico-epidemiológico del síndrome demencial. Rev Cubana Med Gen Integr. 2005; (21): 3-4.
3. Llibre Guerra JC, Peraza Miniet E, Soto Vázquez M, Dopazo Alonso M. Impacto biológico, psicológico, social y económico del síndrome demencial en cuidadores cruciales. Rev Estudiantil de las Ciencias Médicas 2006. Disponible URL: <http://www.16deabril.sld.cu>
4. Fillit H, O’Connell A. Drug discovery and development for Alzheimer’s disease. Springer publishing company. New York. 2002; (2): 5-211.
5. Llibre Rodríguez JJ, Guerra Hernández M. Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Med Gen Integr. 2002;18(4).
6. Jock Hung G, Rivero Sánchez B, Ramírez Bello AM. Percepción de sobrecarga en cuidadores de pacientes con demencia. RLG. 2004.
7. Losada A, González MM, Peñacoba C, Gallagher-Thompson D, Knight BG. Reflexiones en torno a la atención a los cuidadores informales de personas con demencia y propuesta de una intervención interdisciplinaria. Psicología conductual. 2007;15(1): 57-76.
8. Sorensen S, Pinquart M, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers?. An updated meta-analysis. The Gerontologist. 2002;42(2): 356-3.
9. Peacock SC, Forber DA. Interruptions for caregivers of person with dementia: A systematic review. CJNR. 2003; 35(4): 88-107.
10. Burgio LD, Solano N, Fisher SE, Stevens A. Skills–building: Psychoeducational strategies. Clinical Guide New York. Springer, 2003;119-138.
11. Ostwald SK, Hepburn KW, Burns T. Training family caregivers of patients with dementia. A structured workshop approach. Journalist Gerontol Nurs. 2003; 29(1): 37-44.
12. Pesquera Gómez C, Francisco del Rey C, Criado Sanz C. Estudio de un caso desde la perspectiva de Dorotea Orem. Educare 21. 2004; (13): 209–214.
13. Burgio L, Stevens A, Guy D, Roth DL y Haley WE. Impact of two psychosocial interventions on white and african american family caregivers of individuals with dementia. The Gerontologist . 2003, (43): 568-579.
14. Losada A, Montorio I, Izal M. y Márquez M. Estudio e intervención sobre el malestar psicológico de los cuidadores de personas con demencia. El papel de los pensamientos disfuncionales. Madrid: IMSERSO.2006.

15. The American Journal of Human Genetics. Instituto General para Enfermedades Neurodegenerativas de Massachussets. <http://www.ajhg.org>. Washington, octubre 30/2008 (Reuters)
16. Stephen G. Post, Whitehouse Peter J., et al.: "The clinical introduction of Genetic testing for Alzheimer disease. An ethical perspective". JAMA 1997, Mar 12; 277 (10): 832-36.
17. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. DJ. Selkoe, Physiological Reviews, 2001, vol. 81, pp. 742—766
18. NEUROLOGÍA. **Cuatro nuevos genes posiblemente implicados en el Alzheimer** JANO.es y agencias · 31 Octubre 2008
- 18. Webs Relacionadas. American Journal of Human Genetics, National Institute of Mental Health**
- [Archives of Neurology 2008;65:1467-1471](#)  
**Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer's disease. [Neurobiol Aging. 1998]**
  - **Genetic studies on chromosome 12 in late-onset Alzheimer disease. [JAMA. 1998]**
  - **Fine mapping of the chromosome 12 late-onset Alzheimer disease locus: potential genetic and phenotypic heterogeneity. [Am J Hum Genet. 2000]**
  - [Review](#)[Genetics of late-onset Alzheimer's disease: vascular risk and beta-amyloid metabolism] [Recenti Prog Med. 2002]
  - [Review](#)The genetics of Alzheimer's disease. [Curr Psychiatry Rep. 2000]
19. [Pericak-Vance MA](#), [Bass MP](#), [Yamaoka LH](#), [Gaskell PC](#), [Scott WK](#), [Terwedow HA](#), [Menold MM](#), [Conneally PM](#), [Small GW](#), [Vance JM](#), [Saunders AM](#), [Roses AD](#), [Haines JL](#). **Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA**
- 20. Diariomedico.com: Especialidades: Neurología:**
- Evidence for an Alzheimer disease susceptibility locus on chromosome 12 and for further locus heterogeneity. [JAMA. 1998]
  - Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. [JAMA. 1997]
  - Fine mapping of the chromosome 12 late-onset Alzheimer disease locus: potential genetic and phenotypic heterogeneity. [Am J Hum Genet. 2000]
  - [Review](#)Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease. [Ann Hum Genet. 2004]
  - [Review](#)[Genetics of late-onset Alzheimer's disease: vascular risk and beta-amyloid metabolism] [Recenti Prog Med. 2002]
21. Geriatric Research Education and Clinical Center, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, 1660 South Columbian Avenue, Seattle, WA 98108-1597, USA.  
Zachdad@U.Washington.edu:
22. Cervós-Navarro J. Modifications in the genetic expression in the aging brain. En: Wertheimer J, Marois M (eds). Senile dementia: outlook for the future. New York: Liss, 1984;113-23.
23. Farrer L, O.Sullivan DM, Cupples LA, Growdon JH, Myers RH. Assesment of genetic risk for Alzheimer.s disease among first degree relatives. Ann Neurol 1989; 25:485-93.
24. Huff J, Auerbach J, Chakravarti A, Boller F. Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer disease. Neurol 1998;30:786-90.
25. Cruz-Sánchez FF, Durany N, Thome J, Riederer P, Zambón D. Correlation between apolipoprotein E polimorphism and Alzheimer.s disease pathology. Journal of Alzheimer.s Disease 2000;223-9. IOS Press.
26. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer disease. Neuroepidemiology 1998;17(1):14-20.
27. Adroer R, LópezAcedo C, Oliva R, Hardy J, Fidani L. (1993) A novel silent variant at codon 711 and a variant at codon 708 of the APP sequence. Neurosci Lett 150: 3334.
28. Adroer R, Santacruz P, Blesa R, LópezPousa S, Ascaso C, Oliva R. Apolipoprotein E4 allele frequency in Spanish Alzheimer and controls cases. Neurosci Lett 1995; 189: 182-186.
29. Aldudo J, Bullido MJ, Arbizu T, Oliva R, Valdivieso F. (1998) Identification of a novel mutation (Leu282Arg) of the PS1 gene in AD. Neurosci Lett 240, 174-176.
30. Aldudo J, Bullido MJ, Valdivieso F (1999) A DGGE method for the mutational analysis of the coding and proximal promoter regions of the Alzheimer's disease presenilin-1 gene. Human Mutation, in press.

31. Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R (1996) High apolipoprotein e4 allele frequency in age related memory decline. *Ann Neurol* 39:548-551.
32. Ezquerra M, Carnero C, Blesa R, Gelpí JL, Ballesta F, Oliva R (1999) A presenilin 1 mutation (Ser169Pro) associated with early onset AD and myoclonic seizures. *Neurology* 52,566-570.
33. Goate A, ChartierHarlin MC, Mullan M et al. (1991) *Nature* 349: 704706. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E et al. (1995) *Science* 269, 970-977.
34. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y et al. (1995) *Nature* 375, 754-760.
35. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population. *Arch Neurol.* 2003;60:1119-1122. [Volume 83 Issue 5 November 7th, 2008](#)
36. Jordi Pérez-Tur. LA GENÉTICA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. Clínica Mayo de Florida
37. *Nature* 2008; doi:10.1038/nature07055
- Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. [*JAMA.* 1997]
  - Ordered-subsets linkage analysis detects novel Alzheimer disease loci on chromosomes 2q34 and 15q22. [*Am J Hum Genet.* 2003]
  - Fine mapping of the chromosome 12 late-onset Alzheimer disease locus: potential genetic and phenotypic heterogeneity. [*Am J Hum Genet.* 2000]
  - [Review](#)[Genetics of late-onset Alzheimer's disease: vascular risk and beta-amyloid metabolism] [*Recenti Prog Med.* 2002]
  - [Review](#)[Genes in Alzheimer's disease] [*Rev Neurol.* 2006]
  - Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer's disease. [*Neurobiol Aging.* 1998]
  - Genetic studies on chromosome 12 in late-onset Alzheimer disease. [*JAMA.* 1998]
  - Fine mapping of the chromosome 12 late-onset Alzheimer disease locus: potential genetic and phenotypic heterogeneity. [*Am J Hum Genet.* 2000]
  - [Review](#)[Genetics of late-onset Alzheimer's disease: vascular risk and beta-amyloid metabolism] [*Recenti Prog Med.* 2002]
  - [Review](#)The genetics of Alzheimer's disease. [*Curr Psychiatry Rep.* 2000]
38. *Arch Neurol -- Alzheimer Disease Genes: Presenilin 2 Mutation Number 9 and Still Counting.* ALZHEIMER DISEASE (AD) is the most common form of dementia, affecting 5% of the elderly population older than 65 years and reaching epidemic levels in people older than 80 years. The annual direct and indirect cost of ... <http://archneur.ama assn.org/cgi/content/short/60/11/1521> - 53.0KB - *JAMA & Archives Journals*
39. [Arch Neurol -- Frequency of Mutations in the Presenilin and Amyloid Precursor Protein Genes ...](#) Background The relative contribution of mutations in the presenilin (PSEN) and amyloid precursor protein genes to autosomal dominant and other early-onset Alzheimer disease (AD) cases is not well established. ... <http://archneur.ama assn.org/cgi/content/short/59/11/1759> - 125.4KB - *JAMA & Archives Journals*
40. D.A. Evans y otros, "Estimated Prevalence of Alzheimer's Disease in the United States" (Prevalencia estimada del mal de Alzheimer en los Estados Unidos) *The Milbank Quarterly* 68:2 (1990) 267-289 a cifras del Censo sobre la cantidad total de hispanos en los Estados Unidos de 65 años en adelante en 2000 y proyecciones para el año 2050. Censo de los Estados Unidos 2000 PHC-T-8 Raza y origen hispano o latino por edad y sexo para los Estados Unidos 2000, Tabla 8. Oficina del Censo de los Estados Unidos. Proyecciones de la población residente total por 5 grupos de edad, raza, origen hispano con categorías especiales de edad, Middle Series, 2050 a 2070 Valle, R y Lee. B, Research Priorities in the Evolving Demographic Landscape of Alzheimer's Disease and Association Dementias. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders.* (Prioridades de la investigación en el panorama demográfico en evolución del mal de Alzheimer y demencias por asociación. Mal de Alzheimer y trastornos asociados). 2002. 16(2):S64-76. Censo de los Estados Unidos. Obra citada.
41. Castaño, E.M. & Fragione, B., 1988, "Biology of disease: Human amyloidosis, Alzheimer's disease and related disorders". *Laboratory Investigation*, 58:122.
42. Hardy, J., 1997, "Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease", *Trends Neurociences* 20:154.
43. Selkoe, D.J., 1992, "Aging brain, aging mind", *Scientific American*, Sept: 135.
44. Muin J. Khoury MD, PhD, Laura Beskow, MPH, Marta Gwinn, MD, MPH Cómo hacer que la visión de la medicina genómica se haga realidad: la necesidad de realizar investigación en salud pública en el Siglo 21.

45. Nathan DG, Fontanarosa PB, Wilson JD. Opportunities for medical research in the 21st century. JAMA 2001;285:533-4.
46. Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. JAMA 2001;285:540-4.
47. Khoury MJ. Human genome epidemiology: translating advances in human genetics into population-based data for medicine and public health. Genetics in Medicine 1999;1:71-4.
48. Beskow LM, Khoury MJ, Baker T, et al. The integration of genomics into public health research, policy, and practice in the United States. Community Genetics 2001 (in press).
49. ARIC. Atherosclerosis Risk in Communities Study description. [Online]. Disponible en: <http://www.csc.unc.edu/aric/description.htm> (en inglés) [2001, January 2].
50. National Heart, Lung, and Blood Institute. The Framingham Heart Study [Online]. Disponible en: <http://www.framingham.com/heart/index.htm> (en inglés) [2001, February 6].
51. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES III stored biologic specimens. Dec 2000. [Online]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/coverpage.htm> (en inglés) [2001, Feb 6].
52. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. Ann Intern Med 1997;127:895-903.
53. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening. JAMA 1997;277:1305-7.
54. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? Br Med J 1996;313:127-30.
55. National Cancer Institute. CancerNet: PDQ: screening/detection-colorectal cancer-health professionals. Jan 2001. [Online]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/> [2001, February 6].
56. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594-642.
57. CDC. Office of Genomics and Disease Prevention 1999 Highlights. Dec 2000. [Online]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/genomics/about/hglt1999.htm>. (en inglés) [2001 February 6]. 1.-Am. J. Hum. Genet. 71:154-161, 2002 Report
58. A Second Locus for Very-Late-Onset Alzheimer Disease: A Genome Scan Reveals Linkage to 20p and Epistasis between 20p and the Amyloid Precursor Protein Region.
59. Jane M. Olson, Katrina A. B. Goddard, and Doreen M. Dudek 2.-Am. J. Hum. Genet. 69:895-899, 2001 Report The Amyloid Precursor Protein Locus and Very-Late-Onset Alzheimer Disease.
60. Alzheimer Disease and Genetics: Anticipating the Questions Schutte, Debra L. PhD, RN Volume 106(12), December 2006, p 40-47.
61. De la Vega, R. y Zambrano, A. Alzheimer [en línea]. La Circunvalación del hipocampo, mayo 2008 [Consulta: 18 diciembre 2008].
62. The American Journal of Alzheimer's Care and Related Disorders & Research, Nov/Dec 1989
63. Jeffrey Cummins. Alzheimer disease JAMA mayo 8 2002 vol 283 No. 12. Localización: Revista de neurología, ISSN 0210-0010, Vol. 42, N°. 5, 2006 , pag. 302
64. Identifican nuevos genes que contribuyen a la enfermedad de Alzheimer. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS. 2008 OCT
65. Dennis Selkoe The origins of Alzheimer disease JAMA Mach 22/29 2000 vol. 283 No. 12.
66. Dennis J. Selkoe. Envejecimiento cerebral y mental. Investigación y ciencia Nov. 1992 pag: 97-103.
67. Asocian un nuevo gen a la enfermedad de Alzheimer. 2007-Jan-15 HEALTH DAY

