

Genética y enfermedad de Alzheimer

Los científicos creen que muchos factores influyen cuando la enfermedad de Alzheimer comienza y en la manera como esta progresa. Cuanto más estudian esta enfermedad devastadora, más se dan cuenta de que los genes* juegan un papel importante.

Una investigación realizada y financiada por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA), los Institutos de Salud (NIH) y otros está avanzando en nuestra comprensión de la genética de la enfermedad de Alzheimer.

La genética de la enfermedad

Algunas enfermedades son causadas por mutación genética o cambios permanentes en uno o más genes específicos.

Si una persona hereda de un progenitor una mutación genética que causa cierta enfermedad, entonces él o ella generalmente contraen la enfermedad. La anemia de células falciformes, la fibrosis quística y la enfermedad de inicio temprano de enfermedad familiar de Alzheimer son ejemplos de trastornos genéticos hereditarios.

En otras enfermedades, puede ocurrir una variante genética. Un solo gen puede tener muchas variantes. A veces estas diferencias en un gen pueden causar una enfermedad directamente. Más a menudo, una variante desempeña un papel en el aumento o la disminución del riesgo de una persona de desarrollar una enfermedad o condición.

Cuando una variante genética aumenta el riesgo de enfermedad, pero no causa una enfermedad, se la denomina factor de riesgo genético. La identificación de variantes genéticas puede ayudar a los investigadores a encontrar la mejor forma de tratar o prevenir enfermedades tales como el Alzheimer en un individuo. Este enfoque, llamado medicina de precisión, tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el

medio ambiente y el estilo de vida para cada persona.

Genética de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad irreversible. Es una enfermedad cerebral progresiva. Se caracteriza por el desarrollo de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares, la pérdida de conexiones entre las células nerviosas (neuronas) en el cerebro y la muerte de dichas células.

Hay dos tipos de enfermedad de Alzheimer: de inicio temprano y de inicio tardío. Ambos tipos tienen un componente genético.

Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano

La enfermedad de Alzheimer de inicio precoz ocurre en personas de 30 a 60 años y representa menos del cinco por ciento de las personas con Alzheimer. La mayoría de los casos son causados por un cambio heredado en uno de los tres genes, resultando en un tipo conocido como inicio familiar precoz de enfermedad de Alzheimer o FAD. Según otros, la enfermedad parece desarrollarse sin ninguna causa específica y conocida.

¿Qué son el ADN, los cromosomas y los genes?

El núcleo de casi todas las células humanas contiene un «modelo» que lleva las instrucciones que la célula necesita para hacer su trabajo. Ese modelo está compuesto de ADN (ácido desoxirribonucleico), que está presente en largas cadenas que se estirarían hasta casi seis pies de largo si están unidas de extremo a extremo.

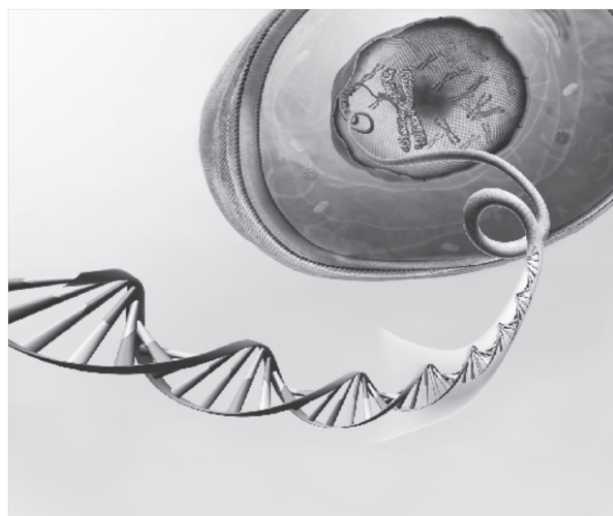
El ADN está bien apretado junto con proteínas en estructuras compactas llamadas cromosomas. Normalmente, cada célula tiene

46 cromosomas en 23 pares, que se heredan igualmente de los padres biológicos de la persona. El ADN en casi todas las células de un individuo es idéntico.

Cada cromosoma contiene miles de segmentos, llamados genes. Las personas heredan dos copias de cada gen de sus padres, a excepción de los genes en los cromosomas X y Y, que, entre otras funciones, determinan el sexo de una persona. Los genes «instruyen» a la célula para hacer proteínas únicas que, a su vez, dictan los tipos de células hechas. Los genes también dirigen casi todos los aspectos de la construcción, la operación y la reparación.

Incluso ligeros cambios en un gen pueden producir una proteína que funciona anormalmente, lo cual puede conducir a la enfermedad. Otros cambios en los genes pueden aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar una enfermedad en particular.

Un niño cuya madre o padre biológico tiene una mutación genética de inicio temprano de FAD tiene una probabilidad de 50/50 de heredar esa mutación. Si la mutación es de hecho heredada, el niño tiene una probabilidad muy fuerte de desarrollar FAD de inicio temprano.



El FAD de inicio temprano es causado por una serie de diferentes mutaciones de genes individuales en los cromosomas 21, 14 y 1.

Cada una de estas mutaciones causa la formación de proteínas anormales. Mutaciones en

el cromosoma 21 pueden causar la formación de proteína anormal precursora de amiloide (APP). Una mutación en el cromosoma 14 causa una fabricación de presenilina anormal, y una mutación en el cromosoma 1 conduce a la presenilina anormal 2.

Cada una de estas mutaciones desempeña un papel en el rompimiento de APP, una proteína cuya función precisa aún no se conoce completamente. Este rompimiento es parte de un proceso que genera formas nocivas de placas amiloides, un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer.

Los hallazgos críticos del Alzheimer de inicio precoz han ayudado a identificar los pasos clave en la formación de anomalías cerebrales típicas de la forma más común de aparición tardía del Alzheimer. Estudios genéticos han ayudado a explicar por qué la enfermedad se desarrolla en personas de diferentes edades. Los científicos apoyados por NIA han continuado la investigación continua sobre la aparición temprana de la enfermedad a través de la Inherited Alzheimer Network (DIAN), una asociación internacional para estudiar familias con FAD de inicio temprano.

Al observar los cambios cerebrales que ocurren en familia de la enfermedad de Alzheimer mucho antes de los síntomas como pérdida de memoria o problemas cognitivos, los científicos esperan obtener conocimientos de cómo y por qué la enfermedad se desarrolla en sus formas de inicio temprano y tardío. Además, un estudio clínico apoyado por NIA en Colombia, América del Sur, se está desarrollando para probar la eficacia de un sistema de control de amiloide en voluntarios sin síntomas pero con alto riesgo de desarrollar enfermedad de inicio temprano FAD.

Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

En la mayoría de las personas con Alzheimer, en la forma de aparición tardía de la enfermedad, los síntomas se manifiestan a mediados de los años sesenta o posteriormente. Las causas de Alzheimer de aparición tardía no son completamente comprendidas, pero probablemente incluyen una combinación de genética, ambiente y factores de estilo de vida que afec-

tan el riesgo de una persona para desarrollar la enfermedad.

Los investigadores no han encontrado un gen que cause directamente la forma de inicio tardío de la enfermedad. Sin embargo, un factor de riesgo genético es tener una forma de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19; de esta manera se aumenta el riesgo para una persona. La APOE viene en varias formas o alelos diferentes:

- APOE e2: Es relativamente raro y puede proporcionar alguna protección contra la enfermedad. Si la enfermedad de Alzheimer ocurre en una persona con este alelo, por lo general se desarrolla más tarde en la vida de lo que lo haría en alguien con el gen APOE e4.
- APOE e3: Es el alelo más común; desempeña un papel neutral en la enfermedad, pues ni disminuye ni aumenta el riesgo.
- APOE e4: Aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer y también está asociado con una edad de inicio temprano de la enfermedad. Una persona tiene cero, uno o dos alelos APOE e4. Teniendo más alelos APOE e4 aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer.

APOE e4 se llama gen de factor de riesgo porque aumenta el riesgo de una persona de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, heredar un alelo e4 de APOE no significa que una persona definitivamente va a desarrollar Alzheimer. Algunas personas con un alelo APOE e4 nunca desarrollan la enfermedad, y otras que desarrollan Alzheimer no tienen alelos APOE e4.

Utilizando un enfoque relativamente nuevo llamado *genoma-wide Association Study (GWAS)*, los investigadores identificaron varias regiones de interés en el genoma (conjunto completo de ADN de un organismo, incluidos todos sus genes) que pueden aumentar el riesgo de que el Alzheimer de inicio tardío varíe de grados. Para 2015, habían confirmado 33 regiones de interés en el genoma de Alzheimer.

Un método llamado *secuenciación completa del genoma* determina la secuencia de ADN del genoma de una persona de una sola vez. Otro

método llamado *secuenciación de todo el exoma* permite ver las partes del genoma que codifican directo para las proteínas. Utilizando estos dos enfoques, los investigadores pueden identificar nuevos genes que contribuyen a proteger contra el riesgo de enfermedad.

Los recientes descubrimientos han contribuido con conocimientos sobre las vías biológicas que están involucradas en el Alzheimer para así algún día conducir a intervenciones eficaces.

Prueba genéticas

Un análisis de sangre puede identificar cuál alelo APOE tiene una persona, pero los resultados no pueden predecir quién va o no a desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Es poco probable que las pruebas genéticas sean capaces de predecir la enfermedad con cien por ciento de precisión.

Los investigadores creen que también muchos otros factores pueden influir en su desarrollo y progresión.

En la actualidad, las pruebas APOE se utilizan en investigación para identificar participantes del estudio con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer.

Este conocimiento ayuda a los científicos que buscan cambios tempranos en el cerebro en los participantes y comparar la eficacia de los tratamientos en personas con diferentes perfiles de APOE.

La mayoría de los investigadores creen que las pruebas APOE son útiles para el estudio del riesgo de la enfermedad de Alzheimer en grandes grupos de personas, pero no para determinar el riesgo de una persona.

Las pruebas genéticas son utilizadas por investigadores que llevan a cabo estudios clínicos y por los médicos para ayudar a diagnosticar la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Sin embargo, las pruebas genéticas no se recomiendan de otra manera.

Epigenética: la naturaleza se une a la nutrición

Los científicos han pensado durante mucho tiempo que los factores genéticos y ambientales

influyen en la composición biológica de una persona, incluida la predisposición a enfermedades.

Más recientemente, han descubierto los mecanismos biológicos para interacciones. La expresión de genes (cuando genes particulares son «conmutados» [encendidos o apagados]) puede verse afectada —positiva o negativamente— por factores ambientales en cualquier tiempo en la vida.

Estos factores incluyen el ejercicio, la dieta y los productos químicos a que el individuo puede estar expuesto, incluso en el útero. La epigenética es una ciencia emergente centrada en cómo y cuándo determinados genes son activados o desactivados. La dieta y la exposición a productos químicos en el medio ambiente, entre otros factores, pueden alterar el ADN de una célula en formas que afectan la actividad de los genes. Eso puede hacer que las personas sean más o menos susceptibles al desarrollo de una enfermedad.

Hay evidencia emergente de que los mecanismos epigenéticos contribuyen a la enfermedad de Alzheimer.

Los cambios epigenéticos, ya sean protectores, benignos o nocivos, pueden ayudar a explicar, por ejemplo, por qué un miembro de la familia desarrolla la enfermedad y otro no. Los científicos están aprendiendo más sobre la epigenética relacionada con Alzheimer, con la esperanza de desarrollar tratamientos individualizados basados en marcadores epigenéticos y su función.

Interrogantes para investigación futura

Descubrir todo lo que podemos acerca del riesgo genético de la enfermedad de Alzheimer y actores protectores es un factor del área de investigación. Entender más sobre la base genética de la enfermedad ayudará a los investigadores a:

- Responder preguntas básicas: ¿Qué hace que el proceso de la enfermedad comience?
- ¿Por qué algunas personas con fallas de memoria y otros problemas de pensamiento desarrollan Alzheimer mientras que otras no lo hacen?

- Determinar cómo el riesgo genético y los factores protectores pueden interactuar con otros genes y estilo de vida o factores ambientales para afectar el riesgo de Alzheimer en cualquier persona.
- Identificar a las personas que están en alto riesgo de desarrollar Alzheimer que pueden beneficiarse de nuevas intervenciones y tratamientos tan pronto como sea posible.
- Enfocarse en la prevención y tratamiento.

Los principales esfuerzos de investigación de la genética de Alzheimer

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento apoya varios programas de investigación genética.

- The Alzheimer's Disease Sequencing Project (ADSP): Es una colaboración entre la NIA y la National Human Genome Research Institute, ambas parte del NIH. La primera fase del proyecto determinó el orden de los 3.000 millones de letras en los genomas individuales de 580 participantes. También generó datos de secuenciación de exoma completos para otros 11.000 voluntarios.
- The Alzheimer's Disease Genetics Consortium: Es un esfuerzo colaborativo para recopilar y analizar datos genéticos de miles de familias alrededor del mundo para identificar los genes asociados con un mayor riesgo de desarrollar aparición tardía de Alzheimer.
- The Late-Onset Alzheimer's Disease Genetics Study: Está reuniendo y analizando información genética y de otra índole de 1.500 familias o más en Estados Unidos con dos o más miembros que tienen Alzheimer de inicio tardío.
- The International Genomic Alzheimer's Project (IGAP): Está compuesto por cuatro consorcios en Estados Unidos y Europa que han estado trabajando conjuntamente desde 2011 sobre los estudios de asociación genómica (GWAS) involucrando miles de muestras de ADN

y conjuntos de datos compartidos. En un estudio de más de 74.000 individuos, el IGAP recientemente informó la identificación de 19 nuevas regiones de interés que están asociados con la enfermedad.

- The Genetics of Alzheimer's Disease Data Storage Site (NIAGADS):

Es un repositorio nacional de datos genéticos que ofrece a los investigadores acceso a los datos para estudiar la genética de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

- The National Cell Repository for Alzheimer's Disease (NCRAD): Es una fuente nacional que ayuda a los investigadores a encontrar genes que aumentan el riesgo de Alzheimer proporcionando muestras biológicas y datos.

Los voluntarios son fundamentales para la investigación de la genética de la enfermedad de Alzheimer. Cuanto más información genética los investigadores puedan recopilar y analizar en individuos y familias –tanto voluntarios sanos como aquellos que pueden estar en riesgo–, más pistas tendrán para encontrar genes adicionales de factor de riesgo.