

Investigación y riesgo genético en Alzheimer

Dr. Mario Cornejo

Si para mis maestros es un honor, imagínense para mí, debe ser como un doble honor el poder compartir con ustedes unos minutos algo de la aún corta experiencia que tenemos en el servicio de neurogenética respecto a los aspectos que tienen que ver con la genética de la enfermedad de Alzheimer.

La genética de la enfermedad de Alzheimer ha ido creciendo exponencialmente los últimos años. Si nosotros damos una visión de cuantas publicaciones en realidad respecto a aspectos moleculares en genética de Alzheimer en los últimos 20 años, el crecimiento ha sido realmente exponencial y está en estos momentos sobretodo orientado a entender un poquito cual es la etiología de esta enfermedad que es bastante compleja. Y hay muchas interrogantes al respecto.

Si bien es cierto que la enfermedad de Alzheimer más frecuente, la variante esporádica, es de origen multifactorial, con factores ambientales y también predisposiciones de tipo genético, también es cierto que aún en los casos esporádicos existe una "familiaridad en la enfermedad". Existe mucho riesgo para aquella persona que tiene otro familiar con la enfermedad de Alzheimer que aún no es explicada del todo con los estudios que se tienen en genética hasta el momento.

Respecto a la genética de la enfermedad de Alzheimer tenemos que en aras de poder entender los factores genéticos, dividir a la enfermedad, como ya lo comentó la Dra. Meza, respecto a la edad de inicio, porque desde el punto de vista genético

también eso nos va a ayudar muchísimo a entender cuáles son los factores en uno u otro grupo.

Alrededor de los 60 a 65 años, se considera la edad de inicio. La enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, representa alrededor del 1-5% de todos los casos. Y la enfermedad de inicio tardío después de esta edad evidentemente es la forma predominante. No olvidemos que también existen formas cromosómicas, como por ejemplo, en el síndrome de Down, que tiene también sus propias características y bueno también hay que considerarlas porque tienen un aspecto genético muy importante y diferente.

Respecto a los genes causales, hasta el momento, y desde hace varias décadas, solamente se tiene conocimiento de tres genes causales de enfermedad de Alzheimer, sobretodo de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. El gen de la proteína precursora de amiloide.

Sin embargo, más del 90% son las formas esporádicas en mayores de 65 años. Bueno, en ese gran grupo en genética podemos concluir que hay solamente un gen hasta el día de hoy que consistentemente asociado a enfermedad Alzheimer esporádico de inicio tardío que sería el gen de la apolipoproteína E o APOE.

Respecto a la investigación en la enfermedad de Alzheimer, si hacemos una revisión rápida de pubmed/ medline y esto lo saqué hace unos días nomás y miren ustedes, tenemos un crecimiento exponencial de las publicaciones que tienen que

ver con genética y enfermedad de Alzheimer y que han ido incrementando sobre todo las últimas dos o tres décadas casi de manera exponencial. De tal manera que ahora tenemos inclusive una página web que es alzgene.org, que es una base de datos genética que nos muestra con regularidad y está permanentemente actualizada, cuáles son los genes que están vinculados en este momento y con mayor evidencia para enfermedad de Alzheimer. Y los 10 primeros y de echo a la cabeza como podemos ver en un segundo momento es APOE nuevamente el primero de todos los genes y luego viene el gen BIN1, el CLU. Hay muchas publicaciones al respecto y con bastante fuerte evidencia y entendamos que esto ha sido producto de 1395 estudios alrededor de 695 genes estudiados casi más cercanos a los 3 mil polimorfismos y producto de más de 3 centenares de meta-análisis.

Nos concentraremos entonces un poquito para entender cómo ha ido progresando lo que es la investigación en genética de la enfermedad de Alzheimer y desde el inicio, como en general en todas las investigaciones en genética, se han hecho progresivamente y a medida de que la tecnología y el conocimiento en epidemiología genética ha ido progresando, diversos tipos de estudios y diversas metodologías que incluyen los estudios de grandes familias en varios casos en un primer momento, pasando luego por los casos de estudios de tipo control ya de nivel poblacional, cuando ya teníamos por ejemplo la disponibilidad de nuevas técnicas moleculares y en este momento, debido a la gran complejidad y las nuevas técnicas de genética molecular, hablando de los estudios de genoma completo, los estudios que tienen que ver con secuenciamiento de nueva generación o next generation secuency, es posible inclusive hacer estos estudios en familias que son pequeñas y que solamente podrían ser, por ejemplo tríos que se puedan ir estudiando, o inclusive pacientes no relacionados.

La enfermedad de Alzheimer si la podemos y la tratamos de ubicar dentro del espectro de

enfermedades, respecto solamente a aquellas que son puramente genéticas o aquellas solamente de tipo ambiental, la debiéramos ubicar casi casi digamos en la mitad, y si somos un poquito más acuciosos está un poquito más tirado hacia el lado genético que hacia el lado ambiental y eso tiene un motivo. En las formas tempranas de la enfermedad como ya lo hemos comentado, son tres genes los responsables, ahí tenemos los porcentajes. Presenilina 1 representa la causa mayor en todas estas formas que tienen una herencia conocida de forma mendeliana, seguida por el gen del precursor del Beta-amiloide, y la Presenilina 2 en realidad es un gen cuyas mutaciones solamente han sido encontradas en unas familias belgas, alemanas y son realmente de presentación muy rara a nivel mundial.

En las formas seniles, todavía no tenemos ningún gen que tenga una asociación bastante significativa. La reunión de la Academia Americana de Neurología el año pasado presentaron como una posible asociación a este gen SORL1 que podría tener cierta vinculación en este grupo.

Y el grueso de los casos que tienen que ver con las formas esporádicas, como les comentaba nuevamente, la forma el gen APOE cuyo alelo E4 es el que se considera como factor de riesgo es el que está mucho más estudiado y el que ha demostrado una asociación consistente, y ya van apareciendo una cantidad de genes bastante grande de los cuales se rescatan los que tenemos en pantalla.

Vamos a hablar de aquí en adelante solamente de dos modelos. El primero de ellos es el que tiene que ver con la Presenilina1, como modelo de una enfermedad de Alzheimer que tiene una herencia mendeliana conocida autosómica dominante, y como podemos ver aquí la Presenilina, o las dos Presenilinas en realidad forman parte del complejo de la gamma-secretasa, que tiene cuatro proteínas dentro de este complejo, una de ellas que corresponde a la Presenilina, Presenilina1 o Presenilina2. Este complejo gama-secretasa tiene

una región que participa en el clivaje de la proteína precursora del amiloide, y es por este motivo que las mutaciones en el gen de la Presenilina1 podrían generar este desbalance, en la formación de las formas tóxicas del beta-mioloide por una alteración en el clivaje.

En nuestro país, recientemente estamos siguiendo una familia del norte de nuestro país, con esta forma de herencia de inicio temprano de tipo autosómico dominante, y como ustedes pueden ver, probando, nuestro paciente tiene además una hermana, que en realidad ya está en un estado bastante avanzado en silla de ruedas, y con un inicio si ustedes logran apreciar, apenas por encima de los 35 años de edad.

Son dos hermanos en un lado de la familia y tres hermanos de la línea paterna que además se encuentran afectados, y el antecedente del padre que también habría tenido un deterioro cognitivo, falleciendo tempranamente a la edad de los 42 años. Con apoyo de la Universidad de Washington hemos podido hacer el diagnóstico de esta familia, y efectivamente, la mutación corresponde a una mutación en uno de los exones del gen de la Presenilina1.

Pasemos ahora al gen que tiene que ver con la enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico. Como veremos la Apolipoproteína E, es una proteína que tiene que ver con el transporte de los lípidos es sintetizada a nivel de los hepatocitos y también en otros tejidos. El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 19. Existen tres alelos para este gen basados en dos polimorfismos que nos generan seis diferentes genotipos, de los cuales el más frecuente a nivel mundial, y esto está reportado en gran cantidad de estudios en diferentes grupos étnicos, es el genotipo 33. Aquí vemos a grandes rasgos cuál es la conformación y cómo es que se conforman estos 3 alelos por los dos polimorfismos. Y esta es la manera a través de un gel de electroforesis por PCR convencional que hacemos en nuestro

laboratorio, cómo es que nosotros identificamos el genotipo que tienen los individuos respecto a APOE. Esta proteína tiene varias funciones a nivel del sistema nervioso y como ven tiene que ver con varias áreas del metabolismo y del funcionamiento del sistema nervioso, como la migración, con la plasticidad neuronal, con la regeneración a nivel de los axones, con el depósito del amiloide. En general, con varias etapas del metabolismo de las células dentro del sistema nervioso.

Pues bien, la asociación entre APOE y Alzheimer ha tenido una larga historia, de la cual solo resalto algunos puntos que fueron realmente muy importantes.

Desde el año 93 ya se habían identificado una alta frecuencia del genotipo del alelo E4 en una serie de personas afectadas con la enfermedad de Alzheimer, que era significativamente mayor comparado con controles. Un año después encuentran lo opuesto para el otro alelo, que sería el alelo2 entre comillas, dando a entender que éste sería un alelo protector. Ese mismo año se sugiere también, y después de varios estudios, que no existiría relación entre APOE con las formas familiares, y eso es algo que también después de varios estudios se ha demostrado. Tiene más relación con las formas esporádicas, pero no se encuentra esta misma asociación con las formas familiares. Para el año 1996, se reconoce que la mayoría de los portadores de E4, no hacen demencia, y que la mitad de los casos de enfermedad de Alzheimer no tienen alelo E4. Eso significa que este gen, a pesar de tener bastante asociación en su alelo 4 en la enfermedad de Alzheimer, no es causa necesaria ni causa suficiente para hacer enfermedad de Alzheimer. Solamente sería un gen de susceptibilidad.

Y también podemos ver por qué un alelo de este gen tiene mayor riesgo para deterioro cognitivo y para enfermedad de Alzheimer. Pues existen varias explicaciones. Pero grosso modo, a este nivel tiene que ver en cierta manera con el aclaramiento

del beta-amiloide. Como ustedes pueden ver, la función del alelo E3, mucho más que el alelo 4 en condiciones normales, se encarga de lo que es la reparación sináptica, la plasticidad, el transporte de colesterol y el aclaramiento del beta-amiloide. Pero cuando tenemos un predominio del alelo E4 por encima de los otros alelos del gen de la APOE, lo que tenemos como consecuencia son alteraciones en todas estas vías. Es decir, hay agregación del beta-amiloide, se forman los ovillos, el proceso amiloidogénico se incrementa y también la toxicidad neuronal.

Pues bien, con todos los estudios que hasta el momento se han hecho, podemos decir hasta el momento que tener uno o dos alelos E4 del gen de la APOE, estaría asociado a un riesgo incrementado para enfermedad de Alzheimer que va desde 3 veces el riesgo para un alelo, hasta 8 inclusive 30 veces de acuerdo a la serie para aquellas personas que tienen los dos alelos. Y como pueden ver, en esta imagen bastante ilustrativa, se logran apreciar los genotipos. Pero aquí tenemos una neuro imagen de una persona con un genotipo E3E3, con E3E4 y con dos alelos E4. Creo que es bastante evidente y bastante característico el grado de hipotrofia cerebral que se logra apreciar. Por supuesto que esto es solo un estudio de neuro imagen que se ha hecho en personas en grandes series en personas normales. Sin embargo, tenemos que el riesgo de enfermedad de Alzheimer por el genotipo respecto al genotipo más frecuente no es tan significativo ni tan alarmante como los números previamente mencionados, solamente en base a ORs. En este caso tenemos que para la raza caucásica el portar por ejemplo, un alelo E4 nos da un riesgo relativo de 1.5 y el portar los dos alelos un riesgo relativo igual de 1.5, con cierta variación en la raza afro-americana.

Lo que quiero es llamar la atención del porqué de estas diferencias. Y es que la estadística lo puede y lo hace todo. Decir que una persona tiene 3 veces el riesgo de tener Alzheimer si tiene un alelo de hasta 8 veces e incluso más de tener 2 alelos, no es lo mismo que decir que una persona

tiene apenas 1.5% de riesgo relativo de hacer enfermedad de Alzheimer. Y es por eso que es bastante importante tener y ver bien los números, el tipo de análisis estadístico que presentan los estudios. Porque estos números que son los más alarmantes, corresponden a estudios que solamente se basan en un índice de correlación de odds ratio, este es una comparación que es mucho más real, mucho más cercana, teniendo como molde el genotipo más frecuente que es el E3E3 y miren la gran diferencia que hay. Efectivamente se sigue manteniendo un riesgo pero no es tan alto como originalmente... con otro tipo de modelo se puede encontrar.

Y más aún existen diferencias en la distribución de los genotipos y de estos alelos y del alelo de riesgo para APOE a nivel mundial. Aquí ya figuramos en una reciente investigación en la revista de salud pública hemos encontrado que en 189 individuos el 93% de los alelos corresponde al alelo E3 y apenas el 5% de ellos corresponde al alelo 4 que es considerado el alelo de riesgo, estaríamos un poco cercanos a la población colombiana. Miren ustedes, la población africana con alelo E4 mucho mayor, tremendamente mayor. En los países europeos, digamos que en índices intermedios.

Y lo mismo en la población asiática, los japoneses de este grupo Shibata con un índice mayor. Esto estaría en relación también a que el alelo E4 está considerado como el alelo ancestral y es por eso en las poblaciones que son las poblaciones teóricamente más antiguas como las del origen africano, serían las que concentran la mayor cantidad de este alelo. Es por eso que también la interpretación de los resultados y de los estudios de asociación tiene que tener en cuenta el nivel de población que están utilizando, porque como pueden ver, la distribución de los alelos es completamente diferente.

Con todo esto lo que vino a la luz es ver si era posible utilizar esta información, y esta información bastante consistente del riesgo de APOE para

la enfermedad de Alzheimer y hacer disponible el estudio genético para APOE y poderle decir a una persona si es que ella tenía o no, uno, o dos o ninguno de los alelos E4 para APOE. Y acá como pueden ver, existen dos modelos. Justo los dos que hemos estado comentando. El modelo que tiene que ver con la Presenilina1 desde el punto de vista genético, pasado cierto punto etario por encima de los digamos casi 60 años, la penetrancia, es decir, el porcentaje de las personas, que teniendo el alelo que expresa ya la enfermedad, o teniendo la mutación, casi es cercana al 100%. Es una penetrancia completa, y este modelo es casi semejante al modelo de enfermedades con una herencia clara, como el tipo Huntington, y allí se encuentran los tres genes causales que hemos mencionado. En estos casos inclusive el test predictivo está bastante recomendado y se puede utilizar, teniendo en cuenta todas las indicaciones que hay que hacer en estos casos.

En el caso de APOE, sin embargo, como ustedes pueden ver la curva es diferente. La penetrancia no llega a ser tan alta, incluso en edades muy avanzadas y es por eso que la interpretación de los riesgos es bastante complicada, hay mucha variabilidad y la estimación de riesgos se hace muy confusa.

Por todo ello hasta el momento se ha concluido que el test de APOE no se ofrece rutinariamente para el uso clínico, aunque sí se utiliza, y hay varios estudios de investigación que se han hecho con APOE y por supuesto que también tenemos ya un problema, no muy frecuente en nuestro país, pero pronto llegará, el que la persona puede pedir directamente su test por internet y puede encontrar los resultados, y lo que tendríamos como médicos es recibir a un paciente que diga Dr. aquí está mi resultado de APOE y ahora qué hago. Entonces, ese es otro problema que también tendríamos que enfrentar.

La conclusión hasta este momento es que el gen del APOE el alelo 4 no es causa ni necesaria ni suficiente para enfermedad de Alzheimer, por todo lo que hemos conversado. Hay baja sensibilidad y

especificidad del test, hay ausencia de estrategias preventivas para enfermedad de Alzheimer. Si fuera una enfermedad que tuviera una intervención, si nosotros hiciéramos un test predictivo y pudiéramos hacer algo para evitar que ocurra la enfermedad, pues sería incluso antiético no hacerlo, pero no estamos en esas circunstancias en este momento. Hay dificultad para establecer el riesgo como lo hemos mencionado, hay diferencias por grupo étnico, inclusive por sexo y el riesgo cuando uno lo explica por OR es completamente diferente a cuando uno lo explica por riesgo relativo, además que en los estudios que se han hecho con un genotipado de APOE en grandes poblaciones, también tenemos resultados contradictorios. Por un lado, las personas que se han hecho test predictivo de APOE, al nivel de investigación, los estudios concluyen que aquellas personas a los que se les dice, Sr. usted tiene E2E2 o usted tiene E3E3 y no se preocupe no le va a ocurrir, su riesgo de Alzheimer es bajo, pues estas personas se olvidan de que existen otros factores de riesgo tanto o más importantes para enfermedad de Alzheimer u otra enfermedades degenerativas y pues no cuidan el colesterol, no cuidan el alcohol, se dedican a beber, etc., etc,etc. Entonces, realmente la utilidad está bastante, bastante cuestionada.

Pero también tenemos opiniones a favor, que en algunos estudios han encontrado que en aquellas personas en las cuales se le ha dado su diagnóstico, su información respecto al genotipo de APOE, pues ha habido disminución de niveles de stress, se han organizado, etc. O sea ambos extremos respecto a cómo reaccionan los individuos respecto a estos resultados.

En resumen, en genética de la enfermedad de Alzheimer aún tenemos mucho que conocer. Hay grandes avances hasta el momento. Los estudios de genoma completo tienen capacidad para detectar muchos genes, muchos polimorfismos, genes de susceptibilidad. El gran problema viene ahora en realidad en entender un poquito si esta asociación que uno encuentra entre los genes y

la enfermedad es una asociación causal y en qué parte, o qué porcentaje de la torta de la causa representa. Entonces es bastante complejo en estos momentos entender tanta información y se están utilizando ya enfoques sistemáticos, con modelamientos tipo informático para sumar qué es lo que se cree. Cuál es la relación entre una mutación y otra y así hacer enfoques sistémicos para explicar este aún grande problema que hay con el Alzheimer. Si bien es cierto, es una enfermedad multifactorial, es evidente, y eso todos los estudios lo demuestran que cuando uno tiene un familiar con Alzheimer, inmediatamente su riesgo es mucho mayor y no lo podemos explicar del todo hasta el momento.

Y bueno, para concluir la historia que la Dra. Meza comentaba, Augusta Detter, la primera paciente que tuvo enfermedad de Alzheimer, pues ya tiene diagnóstico, y ya tiene diagnóstico molecular. Se hicieron estudios de nivel molecular y genético en las piezas de corte histopatológico que se guardaban y los resultados fueron estos. Imaginen ustedes.

Augusta tenía el genotipo APOE E3E3, y esa fue una de las primeras razones por la cual sorprendió mucho, porque la verdad, por el inicio de la enfermedad, que fue antes de los 65 años, correspondería a una forma temprana de la enfermedad y no teniendo un genotipo de riesgo que no tiene ninguno de los alelos E4, pues lo primero que pensaron fue buscar las formas causales de la enfermedad de Alzheimer y encontraron una mutación en el axón 6 de la Presenilina1. Entonces, Augusta es portadora de la mutación del gen de la Presenilina1.

Hay mucho todavía por avanzar. En este momento se considera la enfermedad como una enfermedad multifactorial.

Los factores genéticos son importantes, también los ambientales. Solo tenemos tres genes causales. APOE es el único factor de riesgo consistente en

todos los estudios, pero aún no tiene mucha utilidad en el ambiente clínico.

Gracias por su atención.

Comentario (Dra. Mazetti)

Muchas gracias al Dr. Cornejo por esta exposición. Creo que el mestizaje tiene sus ventajas. Los países nórdicos tienen, en estudios de población sobre APOE 27, 28, 29 por ciento de alelo 4, y tienen desde el punto de vista de población no de individuos, una estadística de mucho mayor frecuencia de esta enfermedad, y se han organizado al respecto.

Nosotros tenemos solo un 5% de población peruana mestiza y a través de una alianza con la Universidad del Altiplano vamos a evaluar la distribución de genotipo de APOE en población quechua y en población aymara, para retroceder aún más en nuestra ancestría y ver realmente de dónde hemos partido. Creo que nos da tranquilidad saber que tenemos un 5% de APOE, alelo 4 y nos hace un poquito aterrizar la realidad. Lo que tenemos que hacer no es el genotipo de APOE, eso es para asuntos de población, interesa al Ministerio saber si tienen que salir corriendo a tomar asuntos de prevención o puedes hacerlo con un poco más de calma. Pero lo que interesa es que cuidemos nuestra reserva neuronal para un envejecimiento saludable.

Vamos a terminar las exposiciones del día de hoy con tal vez, uno de los aspectos más importantes. Para qué sirve todo lo que hemos hablado si algo no cambia en nuestro país. Vamos a ver hoy día junto con el Dr. José del Carmen qué es lo que se está haciendo para aproximarnos al envejecimiento saludable, para aproximarnos a los trabajos en relación a la detección de demencia.

El Dr. José del Carmen es neurólogo, trabaja en el Hospital Daniel Alcides Carrión, cuando no es Vice-Ministro de Salud.