



Simposium  
sobre  
enfermedades  
degenerativas

## GENES Y DEMENCIA

### Resumen

La incidencia de demencias se espera aumente de forma alarmante en los próximos años en los países de Latinoamérica y Venezuela no escapa a esta realidad. Existen formas de demencia con herencia autosómica dominante como la Demencia Fronto Temporal (DFT) y la Enfermedad de Alzheimer (EA) de aparición temprana, en donde tienen gran validez los estudios genéticos para determinar que sujetos van a presentar la patología. La EA de aparición tardía, es la forma de demencia más común y existen variantes genéticas que pueden identificar individuos de alto riesgo. Un ejemplo lo constituye el alelo  $\epsilon 4$  de gen que codifica para APOE. Sin embargo, la sola presencia de esta u otras variantes genéticas no son determinantes para la aparición de la EA. Por esta razón las mismas deben ser analizadas con cautela en la población general. El estudio de estas variantes se hará cada vez más relevante en la medida que se desarrollen fármacos capaces de prevenir y/o detener la historia natural de la enfermedad.

**Palabras clave:** Alzheimer; variantes genéticas; riesgo; prevención; APOE  $\epsilon 4$ .

## GENES AND DEMENTIA

### Abstract

The incidence of dementia is expected to increase dramatically in the coming years in Latin America, and Venezuela does not escape this reality. There are forms of dementia with autosomal dominant inheritance such as Fronto Temporal Dementia (FTD) and early onset Alzheimer's Disease (AD). Genetic studies for these conditions in order to determine affected subjects are of relevance. Late-onset AD is the most common form of dementia and there are genetic variants that can identify high-risk individuals. The best example is the  $\epsilon 4$  allele of the APOE gene. However, the mere presence of this or other genetic variants are not conclusive for the development of AD. Therefore their analysis should be undertaken with caution in the general population. Variant determination will become increasingly relevant as soon as drugs able to prevent and / or stop the natural history of disease are developed.

**Keywords:** Alzheimer; genetic variants; risk; prevention; APOE  $\epsilon 4$ .

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la demencia como un síndrome crónico caracterizado por el detrimento progresivo de la función cognitiva. La demencia repercute en la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El deterioro generalmente ocurre en edades avanzadas, observándose en personas mayores de 60 años y es lo suficientemente discapacitante para reducir de manera significativa la habilidad de los individuos para realizar las actividades cotidianas. El ICD-10 ("International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems") de la OMS clasifica las demencias en cuatro grandes grupos: a) Demencia en la Enfermedad de Alzheimer (EA), b) Demencia Vascular, c) Demencia en otras enfermedades que incluye la Demencia Fronto-Temporal (DFT) y d) Demencias no especificadas.

CARMEN C. GARCÍA<sup>1</sup>, SILVIA MARTÍNEZ<sup>2</sup>, BÁRBARA OCHOA<sup>1</sup>, MARIO LOSADA<sup>1</sup>, RAFAELA PÉREZ<sup>3</sup> Y FÁTIMA TORRICO<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. carcrig@gmail.com

<sup>2</sup>Universidad Simón Bolívar. Estudiante del Postgrado en Ciencias Biológicas. silviamartinezzanetti@gmail.com

<sup>3</sup>Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. rafaela\_88@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia. ftorricom@gmail.com

Una de las entidades dentro del grupo de las demencias que ha sido considerablemente estudiada desde el punto de vista genético es la DFT, esta se caracteriza por la degeneración progresiva de los lóbulos temporal y frontal o ambos. Desde el punto de vista clínico hay un deterioro progresivo del comportamiento, el lenguaje, afectándose en un menor grado la memoria y la función visuoespacial (Neary *et al.*, 1998). La DFT constituye la segunda causa más común de demencia de inicio temprano (antes de los 60 años), después de la EA. Mutaciones en tres genes explican más del 80% de los casos de DFT con patrón hereditario autosómico dominante. Estos genes son el *MAPT*, que codifica para la proteína Tau, estabilizadora del citoesqueleto neuronal; el gen *GRN*, que da origen a la proteína granulina que regula el crecimiento celular y el gen *C9ORF72*, el cual genera una proteína del mismo nombre, muy abundante en las células nerviosas.

Por su parte, la EA es la forma más frecuente de demencia, representando un 60 a un 70% de los casos. Las características principales de esta patología, desde el punto de vista anatómico-patológico, lo constituyen una pérdida neuronal severa, agregación de proteína beta amiloide en placas seniles extracelulares y formación de ovillos neurofibrilares constituidos por proteína Tau hiperfosforilada. La predisposición genética a la EA ha sido ampliamente estudiada, por lo que va a constituir el enfoque principal de este trabajo y la discutiremos más adelante.

## Epidemiología

Las cifras del reporte de Alzheimer mundial de 2015 indican que para el año pasado 46 millones de personas habían sido diagnosticadas con demencia. Solo en el 2015 se reportaron 9,9 millones de casos nuevos en el mundo. El reporte estima un aumento importante en este número que pudiera llegar a 131,5 millones de pacientes en el año 2050. Los datos también sugieren que 58% del total de personas que padece esta enfermedad vive en países clasificados por el Banco

Mundial como de bajo o medios ingresos. En estos países la proporción de personas con demencia va a aumentar a 63% para el año 2030 y a 68% para el año 2050. Estos números causan preocupación, sobre todo si se analizan las proyecciones específicas para nuestro continente y nuestro país. Se calcula para Latinoamérica un incremento porcentual de 393% de personas que padecerán EA en un periodo aproximado de 40 años (2001-2040), el más alto del mundo (Reitz *et al.*, 2011). En Venezuela 130.000 adultos mayores (7 de cada 10) sufren de la patología (Fundación Alzheimer Venezolana). La mayor incidencia se reporta en el estado Zulia 12,13%, seguida del estado Miranda 11,67% y luego el Distrito Capital 9,91%. El número de casos aumenta exponencialmente con la edad, de hecho dentro de los países estudiados por el grupo 10/66 “Dementia Research Group” (Cuba, República Dominicana, Perú, México, China y Venezuela), Venezuela tuvo la mayor incidencia dentro del grupo de personas mayores de 80 años (Prince *et al.*, 2012). Esto es de gran relevancia, dado que las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística (INE), sugieren que la población de adultos mayores se va a triplicar en 30 años, pasando de 1.991.738 en el año 2015 a 6.304.070 en el año 2045. Este aumento en la población de adultos mayores va entonces a incidir directamente en las cifras de demencia del país, a menos que se puedan desarrollar medidas preventivas eficaces, como el diagnóstico y tratamiento precoz, a fin de detener el avance de esta enfermedad.

## Genética de la Enfermedad de Alzheimer

La EA se clasifica en Alzheimer precoz y Alzheimer de aparición tardía (clásica). En el primer caso los síntomas aparecen antes de los 65 años, mientras que en la EA de aparición tardía se diagnostica en mayores de 65 años. La edad y el sexo femenino constituyen los factores de riesgo mejor caracterizados para padecer la EA clásica. Según el Instituto Nacional

del envejecimiento (National Institute of Aging), el riesgo de desarrollar EA se duplica cada 5 años luego de alcanzar los 65 años.

Es de hacer notar, que en los últimos años la búsqueda de factores genéticos como predictores de riesgo para padecer EA se ha constituido en un gran campo de investigación. El hallazgo de mutaciones con penetrancia completa en genes que codifican proteínas como la proteína precursora de amiloide (*APP*), presenilina 1 (*PSEN1*) y presenilina 2 (*PSEN2*) como causantes de EA familiar precoz autosómica dominante, ha sido un hito muy relevante. En la base de datos de mutaciones para la EA y DFF (<http://www.molgen.ua.ac.be/admutations>) se han reportado 49 mutaciones en *APP*, 216 en *PSEN1* y 15 en *PSEN2*.

Uno de los grupos con EA familiar mejor identificados en nuestras latitudes, es el de los pobladores de la población de Yumaral del Departamento de Antioquia, Colombia. El Dr. Francisco Lopera ha estudiado un grupo de cerca de 5.000 personas pertenecientes a 25 diferentes familias con la mutación E280A en *PSEN1*, incluyendo a individuos sanos y en situación de riesgo. En este grupo de individuos la edad media de inicio es de 46,8 años (34-62), la duración media de la demencia es de diez años, con una edad promedio de fallecimiento a los 54,8 años (38-64). No reportaron diferencias significativas entre mujeres y hombres (Alzheimer's disease collaborative group). La existencia de este conglomerado ha sido de gran ayuda para la comunidad científica, e investigadores de diversas latitudes se han abocado a estudiar a los habitantes de Yarumal, a fin de tratar de establecer un tratamiento precoz que detenga la aparición y/o progresión de la patología. En estos casos las pruebas genéticas contribuyen como herramienta diagnóstica, para detectar los individuos a riesgo antes de que aparezcan las características clínicas de la EA.

En nuestro laboratorio, hemos buscado esta misma mutación (E280A en PSEN1) en pacientes con Alzheimer precoz, sin embargo no hemos tenido éxito en los pocos pacientes estudiados.

Por otra parte, el factor de riesgo más importante desde el punto de vista genético para desarrollar EA clásica es la presencia del alelo  $\epsilon 4$  del gen que codifica para la Apolipoproteína E (*APOE*). Individuos con un alelo  $\epsilon 4$  tienen una probabilidad 3 veces mayor de desarrollar Alzheimer que aquellos que no lo poseen y los portadores homocigotos para el  $\epsilon 4$  tiene 15 veces más posibilidad de padecer la enfermedad (Saunders *et al.*, 1993). El alelo  $\epsilon 4$  constituye también un factor de riesgo para la aterosclerosis (Zhu *et al.*, 2016), la angiopatía amiloidea cerebral (Shinohara *et al.*, 2016), la demencia con cuerpos de Lewy (Tsuang *et al.*, 2013) y un factor que incrementa el deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple (Shi *et al.*, 2011). Estas observaciones sugieren que el alelo  $\epsilon 4$  debe estar asociado con una acelerada neurodegeneración común a varias enfermedades neurodegenerativas. Es conveniente aclarar que la sólo presencia de este alelo no significa que el individuo va a sufrir la enfermedad, únicamente indica que tiene un riesgo mayor de padecerla. De hecho, alrededor del 75% de las personas portadores de una copia del alelo  $\epsilon 4$  nunca manifiestan la patología. Por otro lado, 50% de las personas de padecen EA no tienen el alelo de alto riesgo (Ferrer *et al.*, 1995). Es por esto que el tamizaje de pacientes en los que se estudie la predisposición genética para EA, debe ser realizado por personal especializado que sepa explicar detalladamente el resultado de los análisis genéticos que se llevan a cabo en el paciente.

Nuestro grupo de investigación ha venido realizando estudios en este sentido en adultos mayores de Caracas, aparentemente sanos y con diagnóstico de EA. Nuestros datos preliminares demuestran que la

frecuencia alélica en nuestra población control es comparable con lo reportado para la población caucásica a nivel mundial y en Maracaibo, Venezuela (Tabla 1). Estamos en este momento analizando los grupos de pacientes.

**Tabla 1.** Frecuencia (%) de los alelos de APOE.

$\epsilon 2$ (%)	$\epsilon 3$ (%)	$\epsilon 4$ (%)	Referencia
8,4	77,9	13,7	Ferrer <i>et al.</i> , 1997
5	84	11	Molero <i>et al.</i> , 2001
6	79	15	Presente estudio

También hemos tenido la oportunidad de analizar una población autóctona venezolana de Pemones Kamarokotos, habitantes del Valle de Kamarata, Edo. Bolívar, donde el hallazgo más relevante ha sido la ausencia del alelo  $\epsilon 2$ . Estos hallazgos coinciden con los reportados en otras poblaciones indígenas Venezolanas (Fernández-Maestre *et al.* 2005).

### Otros genes en Enfermedad de Alzheimer

Recientemente se han descrito por lo menos 21 loci de riesgo adicionales en estudios de asociación del genoma ampliado (GWAS) y plataformas de secuenciación masiva (Van Cauwenberghe *et al.*, 2016). Estos genes están involucrados en el metabolismo de lípidos, la respuesta inmune, endocitosis y variantes que alteran la función sináptica, entre otros (Karch *et al.*, 2014). Sin embargo cada uno de estos loci sólo contribuye en un pequeño porcentaje a la susceptibilidad para EA. Por lo tanto todavía, una gran proporción de la herencia genética para EA no ha podido ser explicada por GWAS.

En los últimos años, se ha identificado que la variante R47H en el gen *TREM2* (receptor de activación expresado en células mieloides 2) tiene una asociación importante con la

EA (Jonsson *et al.*, 2013). Dado al papel antiinflamatorio de la proteína TREM en el cerebro, se sospecha que de alguna forma interfiere con la habilidad de este órgano para prevenir la formación de las placas amiloides (Hickman y El Khoury, 2014). Los individuos con esta variante tienen 3,4 veces más riesgo de presentar EA. Nuestro laboratorio también está analizando esta variante en la población venezolana.

### Conclusiones

El costo emocional y económico de este tipo de patologías es muy grande, especialmente para los familiares que están al cuidado de la persona enferma. De hecho un paciente con alteraciones cognitivas severas necesita cuidados constantes la mayor parte del tiempo. Se ha estimado que “el cuidador” tiene un riesgo de 3 a 5 veces mayor que la población general de sufrir depresión y los gastos de manutención del enfermo (hospitalización, tratamiento farmacológico, etc.) son excesivos. Es por ello, que es fundamental la detección precoz de factores de riesgo y la pesquisa de biomarcadores de dicha patología en nuestra población a fin de practicar estrategias de prevención temprana, con la finalidad de retardar la aparición de la enfermedad y de ser posible, modificar su historia natural. Lamentablemente en la actualidad, las opciones terapéuticas para EA son limitadas y poco efectivas.

Los estudios genéticos en aquellos pacientes con riesgo familiar importante de demencia y cuando se sospecha de un síndrome hereditario, como EA o DFT autosómico dominante, están plenamente justificados. Sin embargo, para EA clásica sigue siendo un debate, ya que solo se pueden estudiar genes de susceptibilidad. Todavía se considera a APOE  $\epsilon 4$  como el factor de riesgo de más relevancia desde el punto de vista genético para EA clásica.

Se han ensayado drogas específicas para la enfermedad basadas en la predisposición genética, incluyendo la inmunoterapia con bapineuzumaban, un anticuerpo específico

contra el segmento N terminal de la proteína A $\beta$  que había sido efectivo para prevenir la deposición del A $\beta$  en los portadores de APOE que presentaban enfermedad leve o moderada (Liu *et al.*, 2013). Sin embargo, en los estudios de fase III, no se han obtenido los resultados deseados con este medicamento (Vandenberghe *et al.*, 2016). En estos momentos se están llevando a cabo estudios específicos que buscan transferir la secuencia codificante de la APOE $\epsilon$ 2 (alelo protector) al sistema nervioso central de individuos de alto riesgo para desarrollar Alzheimer (APOE $\epsilon$ 4 positivos), usando transferencia con Virus Adeno Asociados (Alzheimer's drug discovery foundation). Aún se está en espera de los resultados de este tipo de ensayos.

A medida que aumente la disponibilidad de fármacos para pacientes con predisposición genética se justificará cada vez más el uso de pruebas genéticas para la identificación y tratamiento precoz de los pacientes a riesgo.

## Referencias

- ALZHEIMER'S DRUG DISCOVERY FOUNDATION: <https://www.alzdiscovery.org/>
- ALZHEIMER'S DISEASE COLLABORATIVE GROUP. (1995). "The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families". *Nature Genetics*, 11 (2), 219-222.
- FARRER LA, BRIN MF, ELSAS L, ET AL. AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS/AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS WORKING GROUP ON APOE "Alzheimer's Disease: statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease". *JAMA* 1995; 274: 1627-29
- FARRER LA, CUPPLES LA, HAINES JL, HYMAN B, KUKULL WA, MAYEUX R, MYERS RH, PERICAK-VANCE MA, RISCH N, VAN DUIJN CM (1997). "Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium". *JAMA* 278 (16): 1349-56.
- FERNÁNDEZ-MESTRE MT, YEHIROBI C, MONTAGNANI S, BALBAS O, LAYRISSE Z. "Genetic variability of Apolipoprotein E in different populations from Venezuela". *Dis Markers*. 2005;21(1):15-9.
- FUNDACIÓN DE ALZHEIMER DE VENEZUELA: <http://www.alzheimer.org.ve/picture/el-alzheimer-en-venezuela/>
- HICKMAN SE, EL KHOURY J (2014). "TREM2 and the neuroimmunology of Alzheimer's disease". *Biochem Pharmacol*. 88 (4): 495-8
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA: [http://www.ine.gov.ve/index.php?option=com\\_content&view=category&id=98&Itemid=51](http://www.ine.gov.ve/index.php?option=com_content&view=category&id=98&Itemid=51).
- ICD-10: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
- JONSSON, T., STEFANSSON, H., STEINBERG S, JONSDOTTIR I, JONSSON PV, SNAEDAL J, BJORNSSON S, HUTTENLOCHER J, ET AL. "Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease". *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):107-16.
- KARCH, C. M, CRUCHAGA, C., GOATE, A. M. "Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic". *Neuron*. 2014 Jul 2;83(1):11-26.
- LIU CC, KANEKIYO T, XU H, BU G. "Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy". *Nat Rev Neurol*. 2013 Feb;9(2):106-18.
- MOLERO AE, PINO-RAMÍREZ G, MAESTRE GE. "Modulation by age and gender of risk for Alzheimer's disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Aging Study". *Neurosci Lett*. 2001 Jul 6;307(1):5-8.
- NEARY D, SNOWDEN JS, GUSTAFSON L, ET AL. "Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria". *Neurology*. 1998; 51: 1546-54
- OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
- PRINCE M, ACOSTA D, FERRI CP, GUERRA M, HUANG Y, LLIBRE RODRIGUEZ JJ, SALAS A, SOSA AL, WILLIAMS JD, DEWEY ME, ACOSTA I, JOTHEESWARAN AT, LIU Z. PRINCE M, ACOSTA D, FERRI CP, GUERRA M, HUANG Y, LLIBRE RODRIGUEZ JJ, SALAS A, SOSA AL, WILLIAMS JD, DEWEY ME, ACOSTA I, JOTHEESWARAN AT, LIU Z. "Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study". *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):50-8.
- REITZ, C., BRAYNE, C., MAYEUX, R. "Epidemiology of Alzheimer disease". *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):137-52.
- REPORTE MUNDIAL DE ALZHEIMER: <http://www.worldalzreport2015.org/>

- SAUNDERS AM, STRITTMATTER WJ, SCHMECHEL D, ET AL. "Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease". *Neurology* 1993;43:1467-1472.
- SHI J, TU JL, GALE SD, BAXTER L, VOLLMER TL, CAMPAGNOLO DI, TYRY TM, ZHUANG Y, KUNIYOSHI SM. "APOE ε4 is associated with exacerbation of cognitive decline in patients with multiple sclerosis". *Cogn Behav Neurol*. 2011 Sep;24(3):128-33.
- SHINOHARA M, MURRAY ME, FRANK RD, SHINOHARA M, DETURE M, YAMAZAKI Y, TACHIBANA M, ATAGIY,DAVISMD,LIUCC,ZHAO N, PAINTER MM, PETERSEN RC, FRYER JD, CROOK JE, DICKSON DW, BU G, KANEKIYO T. "Impact of sex and APOE4 on cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease". *Acta Neuropathol*. 2016 May 14. [Epub ahead of print]
- TSUANG D, LEVERENZ JB, LOPEZ OL, HAMILTON RL, ET AL. "APOE ε4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies". *JAMA Neurol*. 2013 Feb;70(2):223-8.
- VAN CAUWENBERGHE C, VAN BROECKHOVEN C, SLEEGERS K. "The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives". *Genet Med*. 2016 May;18(5):421-30.
- VANDENBERGHER, RINNEJO, BOADA M, KATAYAMA S, SCHELTENS P, VELLAS B, TUCHMAN M, GASS A, FIEBACH JB, HILL D, LOBELLO K, LI D, MCRAE T, LUCAS P, EVANS I, BOOTH K, LUSCAN G, WYMAN BT, HUA L, YANG L, BRASHEAR HR, BLACK RS; BAPINEUZUMAB 3000 AND 3001 CLINICAL STUDY INVESTIGATORS. "Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials". *Alzheimers Res Ther*. 2016 May 12;8(1):18.
- ZHU H, XUE H, WANG H, MA Y, LIU J, CHEN Y. "The association of apolipoprotein E (APOE) gene polymorphisms with atherosclerosis susceptibility: a meta-analysis". *Minerva Cardioangiol*. 2016 Feb;64(1):47-54.