



Enfermedad de Alzheimer y Genética

Enfermedad de Alzheimer como desorden genético

Muy raras veces es hereditaria la Enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio temprano (antes de los 60 años). Las formas hereditarias de EA se transmiten en forma similar a los desórdenes tales como la enfermedad de Huntington y son sumamente raras, en todo el mundo. Tan sólo un par de centenares de familias, suelen estar afectadas por la forma hereditaria de EA. En estas familias es un cambio o mutación en un gen, el que causa la EA y estos cambios son transmitidos de generación en generación. Como hay una posibilidad del 50% de heredar un gen, en particular de alguno de los progenitores, se observa un patrón hereditario característico en que la mitad de una generación se ve afectada. El gen mutado no salta generaciones y puede afectar tanto a los varones como a las mujeres, sin diferencia alguna.

La genética para el inicio tardío (después de los 60 años) es muy distinta. Se sabe que cuando existe una historia familiar de EA el riesgo de padecer el desorden aumenta, pero se desconoce el porcentaje exacto. Es probable que sean muchos los genes que incrementan el riesgo de inicio tardío de EA, pero también es cierto que un sólo gen no será suficiente para causar el desorden.

Genes asociados con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano

Se conocen tres genes que son los que causan el raro inicio temprano, de la EA familiar. El gen de la proteína amiloidea precursora (APP) para el cromosoma 21, el gen de la presenilina-1 (PS-1) para el cromosoma 14, y el gen de la presenilina-2 (PS-2) para el cromosoma 1. De éstos, el gen PS-1 es probablemente el más común, pero

todos siguen siendo causas muy raras para un tipo especial de EA. Las personas que padecen síndrome de Down (3 ejemplares del cromosoma 21), casi siempre desarrollan EA a una edad mediana, probablemente por tener 3 ejemplares del gen APP. Es probable que aún queden por descubrir otros genes causantes de la EA familiar de inicio temprano.

Genes asociados con otras demencias

Hay otras enfermedades que causan demencias difíciles de distinguir de la EA y que también son causadas por genes. Por ejemplo, algunas formas de demencia del lóbulo frontal (a veces denominadas 'degeneración fronto-temporal' o 'enfermedad de Pick'), también son causadas por un cambio en un gen, el llamado 'tau'. Sin embargo, la mayoría de quienes la padecen no sufren de la forma hereditaria. Si se trata de una forma hereditaria, estarán afectadas muchas personas de la misma familia, y esto sucederá, por lo general, antes de los 60. Hay otras enfermedades que pueden causar demencia y son hereditarias, entre las cuales podemos citar la enfermedad de Huntington y un desorden conocido como la Arteriopatía Cerebral Autosomal Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (ACADISL). Estas enfermedades no sólo son raras sino que se dan muy esporádicamente.

Genes asociados con Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

Tan sólo un gen ha sido definitivamente asociado con la EA de inicio tardío. Se trata del gen de apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19, que tiene tres variantes comunes., E2, E3 y E4.

El tipo E4 aumenta el riesgo de desarrollar EA y el E2 probablemente disminuye el riesgo o es un protector. Sin embargo, muchas personas con EA no tienen el gen tipo E4 y muchas otras con dicho gen, no tienen EA. Como de cada progenitor se hereda un ejemplar de cada gen, todos tenemos dos ejemplares del gen APOE. Los que tienen dos del APOE4 están expuestos a un riesgo mayor de desarrollar la EA, pero no todas las personas con dos APOE4 desarrollarán la enfermedad.

Es probable que haya muchos otros genes que aumenten el riesgo de desarrollar la EA, pero el porcentaje de riesgo asociado con cada uno de estos genes será probablemente, menor que el asociado con APOE. Algunos investigadores encontraron otros genes posiblemente asociados con la EA, donde se incluye una leve modificación en PS-1, el gen de la butirilcolinesterasa E, la Enzima Convertidora Angiotensina, una región del cromosoma 12 y otra del cromosoma 10. Hasta ahora, ninguno de estos genes ha sido definitivamente ligado a la EA.

Empleo clínico de los ensayos genéticos

Los genes asociados con la EA pueden ser utilizados para:

- Predicción
- Diagnóstico
- Ensayo de susceptibilidad
- Ayudar con el manejo del paciente

Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano

La EA de inicio temprano es muy distinta de la de inicio tardío. Para el caso del inicio temprano es posible realizar, con los tres genes (APP, PS-1 y PS-2), tanto el ensayo predictivo como el de diagnóstico.

El ensayo predictivo indica cuáles son los individuos que podrían llegar a desarrollar una enfermedad hereditaria, mientras que el ensayo diagnóstico confirma un diagnóstico ya hecho con anterioridad. En estos casos, la detección de mutaciones ayudará con el diagnóstico y permitirá a los familiares recibir asesoramiento y testeo genético. Los individuos que tengan un familiar afectado por el inicio temprano de EA familiar (hereditaria) deberían contactar un centro de genética para obtener mayor asesoramiento.

Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

Es poco probable que el testeo del gen APOE contribuya al diagnóstico, dado que muchos pacientes tienen EA sin el tipo de APOE4. Por cierto, el tipo APOE4 puede ser un factor de riesgo para otras demencias, ya que ha quedado demostrado que algunos individuos con demencia vascular y de otro tipo también tienen el tipo APOE4. A pesar de que el testeo diagnóstico del gen APOE ha sido sugerido por algunos, en la actualidad esto no es recomendado por la mayoría de los expertos. NO SE RECOMIENDA el empleo de los tests de APOE para predecir quiénes podrían llegar a desarrollar EA.

En el futuro, los ensayos genéticos podrían ayudar a decidir quiénes obtendrán los mayores beneficios de las drogas diseñadas para el tratamiento de la EA, o para identificar los tipos de EA que requieran un tratamiento especial. Por ahora, todo esto sólo interesa a la investigación y (aún) no tiene aplicación clínica.

Ensayo genético y asesoramiento genético

El ensayo genético consiste en un simple análisis de sangre, mientras que el asesoramiento genético es el proceso clínico que precede y también va a continuación de dicho ensayo. El asesoramiento está diseñado para asegurar que el individuo reciba la información adecuada, sólo se realicen los ensayos si corresponden y luego se le ayude a adaptarse a la información que reciba como resultado de dichos ensayos. En el caso de la enfermedad de Huntington el asesoramiento se realiza a través de un

protocolo consensuado internacionalmente. Algunos individuos deciden no pasar por los ensayos después de recibida la información. Una investigación temprana mostró que muchos de quienes corrían el riesgo de padecer Huntington, al ser cuestionados indicaron que quisieran pasar por los ensayos, pero en realidad, muy pocos decidieron seguir adelante con los mismos.

En el caso de EA de inicio temprano, el asesoramiento genético que acompaña a los ensayos deberá seguir los lineamientos aceptados para la enfermedad de Huntington. Para la EA de inicio tardío, a pesar de que actualmente no se recomiendan los ensayos genéticos, los familiares deberían tener acceso a información actualizada, es decir, que existe la posibilidad de que pueden padecer la enfermedad y que también comprendan que los ensayos genéticos constituyen una posibilidad, pero siempre teniendo en cuenta posibles consecuencias serias. Si alguna vez se llegara a recomendar el ensayo genético para EA de inicio tardío, debería estudiarse y prepararse antes un procedimiento que permita asesorar debidamente,

Información sobre genética en la Enfermedad de Alzheimer

A través de las asociaciones nacionales de Alzheimer podrá obtenerse información general sobre genética en EA. Los individuos que deseen mayor información con respecto a su familia y estén preocupados por que puedan llegar a heredar la EA, deberían ponerse en contacto con un centro de genética. A veces será necesario hacerlo a través de un médico generalista. Algunas organizaciones han desarrollado lineamientos de consenso, como por Ej. la ADI (declaración de consenso para el ensayo predictivo en la Enfermedad de Alzheimer, disponible en la secretaría de ADI), el NIA (National Institute of Aging, USA) (Instituto Nacional del Envejecimiento, EEUU:). Hay una cantidad de información disponible a través de Internet, pero como con toda información que figura en Internet, hay que ser cauteloso y asegurarse de que dicha información provenga de una fuente confiable. A continuación detallamos algunas fuentes de

información confiables que figuran en Internet:

<http://www.alzforum.org/members/research/gene> (molecular genetics of AD)

<http://dsmallpc2.path.unimelb.edu.au/ad.html> (Alzheimer's web)

<http://www.coa.uky.edu/ADReview> (Alzheimer's Disease Review)

<http://www.medinfo.cam.ac.uk/phgu> (Public Health Genetics Unit, Cambridge)

Alzheimer's Disease International agradece por este medio al Dr Simon Lovestone del Institute of Psychiatry, Londres, por su colaboración en la preparación de esta hoja informativa.



**Alzheimer's Disease
International**

Para más información sobre la enfermedad de Alzheimer y Alzheimer's Disease International, contactar:
Alzheimer's Disease International
64 Great Suffolk Street
London SE1 0BL
Tel: +44 (0)20 7981 0880
Fax: +44 (0)20 7928 2357
Email: info@alz.co.uk
Web: www.alz.co.uk