

Nuevos genes descubiertos relacionados con la Enfermedad de Alzheimer

New genes discovered related to Alzheimer's Disease

Gabriel Cruz Díaz¹, Diana Citlali García Plata¹

¹Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey Campus Guadalajara D. en C. José María Jiménez Avila

Correspondencia a:

Gabriel Cruz Díaz
cruz.gabriel.777@gmail.com

Palabras clave: Alzheimer, Genes, CHAT, APOE, TREM2.

Keywords: Alzheimer, Genes, Chat, APOE, TREM2.

RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer es un problema neurodegenerativo cuyas causas aún no están bien definidas, sin embargo, existen distintas relaciones entre cambios genéticos y la presencia de los síntomas y signos de la enfermedad. Entre ellos están los genes ya conocidos APP, PSEN1 y PSEN2. Con los nuevos avances científicos, se conocen nuevos genes relacionados a esta enfermedad como lo son el gen CHAT, APOE, 5-HTTLPR, SORL1, NINJ2, CST3, EXOC3L2, CLU, NGFR, TREM2, APOC1, ACE, SLC2A14, entre otros. La relación entre estos genes y la enfermedad es muy estrecha y podría ser la brecha en encontrar una posible cura.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative problem which cause is not well defined, however, there are different relationships between genetic changes and the presence of symptoms and signs of the disease. Among them, there are some well known such as the APP gene, PSEN1 and PSEN2. With new scientific advances now we know new genes associated with the disease such as the CHAT, APOE, 5-HTTLPR, SORL1, NINJ2, CST3, EXOC3L2, CLU, NGFR, TREM2, APOC1, ACE, SLC2A14 genes, among others. The knowledge about these genes and the disease could help to find the cure.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad progresiva y neurodegenerativa, constituye el tipo más común de demencia en adultos. Aunque los eventos etiológicos y patológicos que llevan a la enfermedad siguen sin ser conocidos, existen cambios neuropatológicos comunes en la enfermedad (placas amiloideas, ovillos neurofibrilares y reactividad glial intensa). Según estadística después de los 85 años la posibilidad de contraer la enfermedad de Alzheimer es de 40% y las proyecciones de la misma son: 66 millones de personas en el 2030 y 115 millones en el 2050^{1,2,3}. Las investigaciones realizadas han dado a conocer a los genes APP, PSEN1, PSEN2, APOE, CLU, PICALM, CR1, EPHA1, ABCA7, MS4A4A, MS4A6E, CD33, CD2AP2 que se encuentran implicados en el desarrollo de la enfermedad. Gracias a los nuevos estudios de asociación del genoma completo, se ha podido diferenciar nuevos genes, que alteran la predisposición a la Enfermedad de Alzheimer.

reducción entre el 30 al 90% y también la reducción del 50% de los niveles de ChATmRNA en las neuronas colinérgicas de la corteza parietal y temporal, en el hipotálamo, en la corteza entorrinal y en la amígdala, se encuentra en estrecha relación con la severidad de la EA. La expresión del gen CHAT es mayor en las cortezas frontales y entorrinal que en la parietal y temporal, sin embargo en pacientes con EA, la expresión esta disminuida en todas las cortezas. La expresión de CHAT en EA esta 39% abajo del normal y la proteína ChAT está disminuida en un 17%¹.

Gen APOE

El alelo APOE ε4 actúa como un indicador de riesgo para desarrollar la EA: las personas con un alelo ε4 llegan a tener un incremento de tres veces el riesgo, mientras que las personas con dos alelos ε4 llegan a presentar hasta 15 veces más riesgo en comparación con las personas cuyo genotipo es APOE ε3ε3 normal. Incluso, los portadores de APOEε4ε4 en una edad entre 60 y 69 años llegan a presentar 35 veces más riesgo que aquellos con APOE ε3ε3. Un estudio realizado en Alemania encontró una asociación de la APOE ε4 con una disminución de los niveles de proteína β-amiloide 42(Aβ42) en personas sanas. La Aβ42 está relacionada con las placas amiloideas en la EA. Pacientes con APOE ε4, NINJ2 y SNP4 están significativamente relacionadas con el riesgo a

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:

20 de noviembre del 2013
Aceptado para publicación:
28 de noviembre del 2013

Citar como:

Rev Cient Cienc Med
2013; 16(2): 34-36

DESARROLLO

Gen CHAT

Codifica la enzima Acetiltransferasa de colina (ChAT), la cual está reducida en las neuronas colinérgicas de la corteza parietal y temporal, el hipotálamo, la corteza entorrinal y la amígdala en la EA, su

EA^{2,4,5,6,7}. Los pacientes homocigotos con APOE ϵ 4 tienen una evolución de la enfermedad más lenta que los pacientes homocigotos con APOE ϵ 38.

Gen 5-HTTLPR

Variantes alélicas del 5-HTTLPR se han encontrado en pacientes con demencia, en estos pacientes los alelos se encuentran más pequeños que en sujetos sanos. Los pacientes con demencia presentan un exceso en el genotipo 5-HTTLPR*S (5-HTTLPR LS y 5-HTTLPR SS). Otra variante de genes que se relaciona a esta es la variación del Q7R STH (STH*G y STH AA). La combinación de 5-HTTLPR*S y STH AA son más frecuentes en pacientes con EA, mientras que la combinación de 5-HTTLPR LL y STH AA son menos frecuentes³.

Gen de SORL1

Ha sido relacionada con efectos protectores contra la amiloidogénesis en EA. SORL1 parece ser capaz de regular el tráfico intracelular y el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP), mediante una α -secretasa, β -secretasa y γ -secretasa de modo que se reducen los niveles de APP soluble (sAPP) y de proteína β -amiloide. Se ha encontrado reducción de la expresión de SORL1 en pacientes con placas amiloides⁶.

Gen NINJ2

NINJ2 es una proteína transmembranal, que media interacciones célula a célula y célula a matriz intracelular durante el desarrollo, la diferenciación y la regeneración del sistema nervioso. El gen que codifica a NINJ2 se encuentra en el cromosoma 12p13 y está expresado en células de la neuroglia radial y linfocitos. Estudios realizados en el gen NINJ2 encontraron dos polimorfismos de nucleótido único relacionado con demencia: rs11833579 y rs12425791. Participantes con polimorfismos de nucleótido único (SNP) 2 y 5 tienen un riesgo reducido de EA. Solo NINJ2 SNP4 ha sido asociado a un aumento del riesgo de EA en pacientes con APOE ϵ 47.

Genes CST3 y EXOC3L2

Polimorfismos en los genes CST3 y EXOC3L2, aunado a una ausencia de APOE ϵ 4, están asociados a un curso de EA más agresiva. De manera más específica, los pacientes con genotipo CST3 C tienen un curso más grave que los que tienen T; los pacientes con EXOC3L2 con una variante C tienen un mayor riesgo a tener una enfermedad más rápida y agresiva.

Gen CLU

El gen Clusterina (CLU) está localizado en el cromosoma 8p21-p12. La unión del CLU a A β facilita la depuración de A β y el transporte del complejo CLU-A β . Solo la SNP rs111360000 está asociada a un riesgo reducido de EA. Pacientes con dos copias de la variante rs111360000 fueron asociados a un

descenso del riesgo a EA. Se identificaron cinco copias de haplotipos en la CLU. Pacientes con 2 copias del Hap3 TATT con APOE ϵ 4 tienen un descenso en el riesgo a EA. Por lo tanto se encontró que la SNP rs111360000 de CLU está relacionada con un descenso del riesgo a EA⁹.

Gen NGFR

El gen de NGFR regula la producción de receptor de factor de crecimiento nervioso (NGFR) y se encuentra en el cromosoma 17q21-q22. El receptor se encuentra al final del axón colinérgico. NGFR también regula el receptor de tirosina cinasa tipo 1 (TrkA), con lo cual induce señalización para la supervivencia de la célula nerviosa. En el cerebro de una persona con EA, el NGFR actúa como un receptor proapoptótico en la muerte de células nerviosas mediante la unión al β -amiloide. No se han encontrado pruebas de una asociación entre polimorfismos del gen NGFR y un aumento del riesgo a EA; más que, en un solo estudio en una población Italiana. Sin embargo, estudios han encontrado que la variante rs2072446 está asociada a un descenso en el riesgo de EA familiar. La variante rs734194 también fue asociada a un descenso del riesgo de EA¹⁰.

Gen TREM2

Se encontraron más variantes del gen TREM2, en pacientes con Alzheimer que en pacientes sanos. Se encontraron 22 variantes en pacientes con EA y solo 5 en personas sanas. La variante rs75932628 fue la más común relacionada a EA. Los pacientes heterocigotos de variantes raras de TREM2 mostraron una asociación significativa en el aumento al riesgo de EA¹¹.

Gen APOC1 y ACE

El gen APOC1 y APOE se relacionan con la EA; los haplotipos más comunes de estos dos genes en conjunto son APOE ϵ 3/ APOC1 -317*del y APOE ϵ 4/ APOC1 -317*ins, mientras que los conjuntos más relacionados con EA son APOE ϵ 3/ APOC1 -317*ins y APOE ϵ 4/ APOC1 -317*ins. ACE solo tiene importancia en pacientes con APOE ϵ 312.

Gen SLC2A14

El polimorfismo rs10845990 del gen SLC2A14 que codifica para GLUT14 se muestra en pacientes con EA y con una ganancia y pérdida de la función de GLUT1. En sujetos con APOE ϵ 3 se encontró mayor evidencia a riesgo de EA debido al gen rs1084599013.

Gen TNF- α

El genotipo TNF- α , -308 G/A se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con EA; se encuentra en alrededor de 44.69% de pacientes con EA mientras que solo se encuentra en el 6.25% de personas sanas¹⁴.

Otros genes

Otros genes que apenas se comienzan a estu-

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

EA: Enfermedad de Alzheimer

APP: Proteína precursora de amiloide

SNP: Polimorfismo de Nucleótido Sencillo

diar en relación con la EA son: CASS4, FERMT2, CRI, TREM2, PTK2B, MEF2C, CELF1, NME8 y INPP5D¹⁵.

DISCUSIÓN

Es muy interesante observar como los avances en las ciencias nos llevan a poder generar un mayor conocimiento sobre ciertas enfermedades. La sociedad avanza apresuradamente y la ciencia va de la mano con ella. Como se puede observar en la investigación, muchos genes están siendo descubiertos y cada uno de esos genes es un campo abierto a búsqueda del tratamiento de esta enfermedad.

En esta investigación se tomaron en cuenta muchas investigaciones de distintas partes del mundo como lo fue México, Estados Unidos, Inglaterra, China, Japón, Tailandia, Brasil e Irán.

La Enfermedad de Alzheimer es un problema que aqueja a todo el mundo, con consecuencias que repercuten tanto en los pacientes como en sus familias; la sintomatología puede llevar a ocasionar varios problemas en el núcleo familiar y social.

CONCLUSIÓN

Los factores genéticos que hacen que una persona sea predispuesta a padecer Alzheimer son muchos y muy variados, y entre ellos algunas veces se complementan y otras se antagonizan. El hecho de que los genes que aumentan el riesgo a padecer la enfermedad sean tan variados hace que la población mundial esté en riesgo a padecerla. Esto se ve reflejado en un aumento esporádico y rápido en la tasa de esta enfermedad. Muchas investigaciones quedan por hacerse para poder crear un mapa genético de la enfermedad y así poder crear una cura o una forma de evitar el desarrollo de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. González-Castañeda R, Sánchez-González V, Flores-Soto M, Vázquez-Camacho G, Macías-Islas M, Ortiz G. **Neural restrictin factor and cholineacetyltransferase expression in cerebral tissue of Alzheimer's Disease patients: A pilot study.** Sociedade Brasileira de Genética 2013 36 (1): 28-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615522/>
2. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. **Genetic insights in Alzheimer's disease.** The Lancet Neurology 2013 01;12(1):92-104.
3. Lorenzi C, Marcone A, Pirovano A, Marino E, Cordici F, Cerami C, et al. **Serotonin transporter and saitoihin genes in risk of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar dementia: preliminary findings.** Neurological Sciences 2010 12;31(6):741-9.
4. Alzheimer Disease; **NIH-funded research provides new clues on how ApoE4 affects Alzheimer's risk.** Obesity, Fitness & Wellness Week 2012 Jun 02:772.
5. Alzheimer Disease; **ApoE4 blocks environmental stimulation of synaptogenesis and memory.** Health & Medicine Week 2003 Oct 13:37.
6. Guo L, Westerteicher C, Wang X, Kratzer M, Tsolakidou A, Jiang M, et al. **SORL1 genetic variants and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2012 09;262(6):529-34.
7. Lin K, Chen S, Lai L, Huang Y, Chen J, Chen T, et al. **Genetic Polymorphisms of a Novel Vascular Susceptibility Gene, Ninjurin2 (NINJ2), Are Associated with a Decreased Risk of Alzheimer's Disease.** PLoS One 2011 06;6(6).
8. Schmidt C, Wolff M, Von Ahnen N, Zerr I. **Alzheimer's Disease: Genetic Polymorphisms and Rate of Decline.** Dement Geriatr Cogn Disord 2012 06;33(2-3):84-9.
9. Lin Y, Chen S, Lai L, Chen J, Yang S, Huang Y, et al. **Genetic polymorphisms of clusterin gene are associated with a decreased risk of Alzheimer's disease.** Eur J Epidemiol 2012 01;27(1):73-75.
10. Cheng H, Sun Y, Lai L, Chen S, Lee W, Chen J, et al. **Genetic polymorphisms of nerve growth factor receptor (NGFR) and the risk of Alzheimer's disease.** Journal of Negative Results in Biomedicine 2012;11:5.
11. Guerreiro R, PhD., Wojtas A, M.S., Bras J, PhD., Carrasquillo M, PhD., Rogaeva E, PhD., Majounie E, PhD., et al. **TREM2 Variants in Alzheimer's Disease.** N Engl J Med 2013 Jan 10;368(2):117-27.
12. Lucatelli JF, Barros AC, Silva VK, Da, Machado FD, Silva, et al. **Genetic Influences on Alzheimer's Disease: Evidence of Interactions Between the Genes APOE, APOC1 and ACE in a Sample Population from the South of Brazil.** Neurochem Res 2011 08;36(8):1533-9.
13. Wang W, Yu J, Zhang W, Cui W, Wu Z, Zhang Q, et al. **Genetic Association of SLC2A14 Polymorphism with Alzheimer's Disease in a Han Chinese Population.** Journal of Molecular Neuroscience 2012 07;47(3):481-4.
14. Ardebili SMM, Yeghaneh T, Ghahesouran J, Rezazadeh M, Farhoudi M, Ayromlou H, et al. **Genetic association of TNF-alpha]-308 G/A and -863 C/A polymorphisms with late onset Alzheimer's disease in Azeri Turk population of Iran.** Journal of Research in Medical Sciences 2011 08;16(8):1006-1013.
15. **Alzheimer Disease;** 11 new genetic susceptibility factors for AD discovered through the largest study. NewsRx Health & Science 2013 Nov 17:25.