

POLIMORFISMOS DETECTADOS CON RIESGO ATRIBUIBLE

## Identifican nuevos genes de susceptibilidad para Alzheimer

**Dos nuevos estudios internacionales han identificados polimorfismos genéticos de susceptibilidad para enfermedad de Alzheimer (EA). Del conocimiento y del trabajo con grandes grupos de población dependerá que en el futuro pueda cuantificarse el riesgo de cada persona.**

R. Serrano - Lunes, 7 de Septiembre de 2009 - Actualizado a las 00:00h.



Ana Frank

Un equipo multicéntrico e internacional de investigadores ha descubierto dos nuevos genes de susceptibilidad asociados a la enfermedad de Alzheimer (EA). El trabajo, conocido como GWAS, corresponde al mayor estudio pangenómico de las bases de la enfermedad que se ha llevado a cabo hasta ahora. Para su elaboración se ha trabajado con 16.000 pacientes y los resultados se publican hoy en Nature Genetics.

**Trabajar en equipo, con grandes grupos de afectados y empleando técnicas a gran escala es la única forma de abrir camino y homogeneizar datos**

El hallazgo cobra más importancia si se tiene en cuenta que se trata de los primeros nuevos genes que se asocian al desarrollo de la enfermedad desde los descubiertos en el año 1993. Además de centros de diversos países, han colaborado en la investigación varios hospitales españoles.

En concreto, entre los firmantes se encuentran Onofre Combarros e Ignacio Mateo, del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander; María J. Bellido, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, en Madrid; Marian M. de Pancorbo, del Banco de ADN de la Universidad del País Vasco; Victoria Álvarez, del Hospital Universitario Central de Asturias, en Oviedo, y Ana Frank,

del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz, en Madrid, quien ha destacado a DM la importancia de trabajar en equipo, con grupos amplios de población y con técnicas que emplean algoritmos a gran escala "como única forma de abrir camino

y poder cuantificar en el futuro el potencial riesgo individual".

## Los polimorfismos de susceptibilidad CLU y CR1 también promueven el barrido de péptido amiloide en el cerebro, lo cual es beneficioso

---

### Riesgo atribuible

Según se apunta en el trabajo, el polimorfismo CLU, localizado en el cromosoma 8 y conocido también como APOJ, forma parte de nuevas vías de señalización que conducen al desarrollo de la enfermedad y, por tanto, al hipotético y futuro diseño de nuevos agentes terapéuticos.

El otro gen de susceptibilidad es CR1, que codifica el componente del complemento 3b/4b, receptor 1, en el cromosoma 1. Según los resultados, el primero produce clusterina, proteína que normalmente interviene en diversas vías destinadas a proteger el cerebro, pero cuyas alteraciones,

paradójicamente, pueden contribuir al desarrollo del Alzheimer.

Aunque estudios previos ya habían vinculado a los polimorfismos de susceptibilidad o predisposición CLU y CR1 con la liberación de péptidos beta amiloide, este metanálisis se caracteriza por ser el primero en destacar otros genes además de APO4, situado en el cromosoma 19 y codificador de la apolipoproteína E, único gen ligado directamente a la enfermedad hasta ahora. Según Frank, estos dos polimorfismos determinan susceptibilidad, pero no significan que su presencia produzca la enfermedad.

De hecho, "de los genes de susceptibilidad que se conocen hasta el momento, el que más riesgo aporta es el APOE, que sigue teniendo un peso más específico, ya que confiere un 25 por ciento de susceptibilidad. En estos nuevos el riesgo atribuible se sitúa en un 8 por ciento para el CLU, y en un 3,8 por ciento para el CR1".

## El gen Picalm está relacionado con la sinapsis y con el transporte de moléculas al interior de las células nerviosas, lo que ayuda a la memoria

---

El resto de variaciones genéticas analizadas en otros estudios y que se habían conectado con el Alzheimer sólo destacan en casos muy raros de la enfermedad, asociados a formas poco prevalentes y familiares, que representan sólo el 1 por ciento de la patología.

### Función benefactora

Para la neuróloga, uno de los puntos más importantes del informe es que se piensa que las proteínas que codifican estos polimorfismos sirven para barrer los depósitos de beta-amiloide en el cerebro de los enfermos de Alzheimer. Las mutaciones genéticas que se conocían hasta ahora -la proteína precursora de

amiloide y la presenilina 1 y 2-, son hereditarias y sí predestinan a la enfermedad.

Los tres tipos de mutaciones tienen en común que favorecen la acumulación excesiva de péptido amiloide en el cerebro formando placas tóxicas. "Sin embargo, los nuevos polimorfismos descritos en la investigación tienen la peculiaridad de que promueven el barrido, al contrario de las mutaciones.

Tendrían, por tanto, un efecto beneficioso para aclarar el amiloide. La clave está en qué polimorfismo se hereda en el mismo gen: la versión protectora o la que no lo es". Reto cercano Otro estudio que se publica también hoy en Nature Genetics, y que ha capitaneado Julie Williams, de la Universidad de Cardiff, en Gran Bretaña, también habla de otro polimorfismo de susceptibilidad, el Picalm.

Es importante para la sinapsis y está implicado en el transporte de moléculas al interior de las células nerviosas, ayudando así a los procesos memorísticos y a otras funciones cerebrales.

La EA es uno de los retos sanitarios más importantes a los que habrá que hacer frente en este siglo teniendo en cuenta que, según las últimas estimaciones, su incidencia en mayores de 65 años podría duplicarse en 2020 y triplicarse en 2050, lo que supondría que uno de cada 85 sujetos la padecerá. Actualmente, más de 26 millones de personas padecen Alzheimer en el mundo.

(Nature Genetics; DOI: 10-1038/ng.439 y ng.440).