



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: “BIOMARCADORES EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”**

Autor: Javier Álvarez Criado

D.N.I.: 47463798D

Tutor: María Jesús Oset Gasque

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
2.1 Caracterización de la demencia.....	3
2.2 Clasificación de la enfermedad de Alzheimer.....	5
2.3 Marcadores de la enfermedad.....	6
2.4 Diagnóstico y tratamiento.....	6
3. OBJETIVO.....	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1 Cambios neuropatológicos.....	9
5.2 ADAD y LOAD.....	10
5.3 Cascada amiloide y APP.....	13
5.4 Presenilinas.....	16
5.5 Apolipoproteína E.....	17
5.6 MicroRNA.....	19
6. CONCLUSIONES.....	20
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

1. RESUMEN

Desde la publicación de Alois Alzheimer describiendo la enfermedad en 1907, la genética de la enfermedad ha avanzado de tal manera que la etiología está más definida aunque todavía queda mucho para comprenderla completamente, entendiéndose que es una patología genéticamente heterogénea por diferentes mutaciones que se producen en genes como APP, PSEN-1 y PSEN-2, los cuales se heredan de forma autosómica dominante y van a provocar distintas formas de la enfermedad, y pudiéndose utilizar como biomarcadores específicos para la detección de la demencia. Otros factores de riesgo importante para padecer la enfermedad es el ApoE4, sobre todo cuando está de forma homocigótica.

Es importante seguir investigando sobre los mecanismos que producen la enfermedad, ya que el número de personas ancianas en el mundo está creciendo, y el Alzheimer como otras demencias tendrá incluso más impacto en la sociedad del que tiene actualmente. Por lo que todos los métodos de detección y tratamiento deben tener en cuenta la diferente etiología que produce la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Alzheimer, biomarcador, APP, PSEN-1, PSEN-2.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 Caracterización de la demencia

Para la OMS la demencia, donde está incluida la enfermedad de Alzheimer (AD), es un síndrome –generalmente de naturaleza crónica o progresiva– caracterizado por el deterioro de la capacidad para procesar el pensamiento, más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal del ser humano. La demencia afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. La conciencia de la persona no se encuentra afectada. El deterioro de la función cognitiva suele ir acompañado por el deterioro del control emocional, el retraimiento social o la falta motivación.^{1,2}

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo. A menudo hay una falta de concienciación y

comprensión de la enfermedad, lo que ocasiona en muchos casos un estigmatización, lo que supondrá un obstáculo para acudir a los profesionales sanitarios para su diagnóstico.

El proceso demente afecta a cada persona de manera diferente, dependiendo del impacto de la enfermedad y de la personalidad del sujeto antes de empezar a padecerla. Los signos y síntomas relacionados con la demencia se pueden entender en tres etapas.

Etapa temprana: a menudo pasa desapercibida, ya que el inicio es paulatino. Los síntomas más comunes incluyen:

- Tendencia al olvido.
- Pérdida de la noción del tiempo.
- Desubicación espacial, incluso en lugares conocidos.

Etapa intermedia: a medida que la demencia evoluciona hacia la etapa intermedia, los signos y síntomas se vuelven más evidentes y más limitadores. En esta etapa las personas afectadas:

- Empiezan a olvidar acontecimientos recientes, así como los nombres de sus familiares.
- Tienen cada vez más dificultades para comunicarse.
- Empiezan a necesitar ayuda con el aseo y cuidado personal.
- Sufren cambios de comportamiento.

Etapa tardía: en la última etapa de la enfermedad, la dependencia y la inactividad son casi totales. Las alteraciones de la memoria son graves y los síntomas y signos físicos se hacen más evidentes. Los síntomas incluyen:

- Dificultades para reconocer a familiares y amigos.
- Necesidad cada vez mayor de ayuda para el cuidado personal.
- Dificultades para caminar.

La muerte se produce generalmente cuando ya no existe la capacidad de andar y ni de sentarse por sí mismo. Siendo la causa de muerte más común la neumonía por aspiración, otra causa frecuente son las úlceras de decúbito infectadas (aparecen por estar sentados durante todo el día). Pero también estas personas son más a todas las causas de

mortalidad de las personas de edad avanzada, como el accidente vascular cerebral, la enfermedad cardíaca y el cáncer.³

2.2 Clasificación de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, se calcula que representa entre un 60% y un 70% de los casos, que afecta en torno a 30 millones de personas en el mundo. Otras formas frecuentes son la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy (agregados anormales de proteínas en el interior de las células nerviosas) y un grupo de enfermedades que pueden contribuir a la demencia frontotemporal (degeneración del lóbulo frontal del cerebro). Los límites entre las distintas formas de demencia son difusos y frecuentemente coexisten formas mixtas. En la AD se pueden establecer divisiones en grupos atendiendo a dos criterios: el primero según la edad del comienzo de los primeros síntomas de la enfermedad y la segunda división en dos grupos según la historia familiar.

Los pacientes que debutan con la enfermedad antes de los 65 años de edad se consideran pertenecientes al grupo de la AD de comienzo precoz, **EOAD** (early-onset AD). Este grupo representa aproximadamente el 10 % de todos los casos de AD y la gran mayoría de enfermos con historia familiar positiva pertenecen a él. El 90 % restante de individuos debutan después de los 65 años de edad y se clasifican como enfermos de la AD de comienzo tardío, **LOAD** (late-onset AD).

Una pequeña parte, alrededor del 1% de todos los pacientes presenta una historia familiar positiva caracterizada por un patrón de herencia autosómico dominante con enfermos en todas las generaciones. Estos casos se denominan AD familiar, **ADAD** (autosomal-dominant AD), mientras que los otros enfermos pertenecen al grupo de AD esporádica, que son la gran mayoría.

Además los síntomas típicos de la pérdida de memoria, también puede verse afectada la zona cortical, lo que va a degenerar por ejemplo en pérdida de visión, apraxia, afasia; estos síntomas se han reportado más veces en EOAD comparado con LOAD.⁴

Como la mayoría de los enfermos ADAD empiezan los síntomas antes de los 65 años, en este trabajo se nombrará indistintamente ADAD como EOAD.

2.3 Marcadores de la enfermedad

Los marcadores neuropatológicos del AD en el cerebro son la acumulación extracelular de placas amiloides, compuestas por el péptido β amiloide (A β), y el depósito intraneuronal de ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína tau en su forma hiperfosforilada. Además de lo anterior, se une la gliosis (modificación de las células del tejido nervioso) y la pérdida neuronal, por lo que la sinapsis se encuentra afectada.² La ADAD tiene una baja prevalencia, y su fisiopatología se basa en la mutación de determinados genes como en la proteína precursora de amiloide (APP), presenilina1 (PSEN-1) o presenilina2 (PSEN-2), existiendo una relación causa-efecto entre la presencia de la mutación y la aparición de la enfermedad.²⁶ En el caso de la enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico existen una serie de factores de riesgo que predisponen a la aparición de la enfermedad, pero que no implican en sí mismos el inicio del proceso degenerativo; el principal factor de riesgo en estas personas es el envejecimiento propio del paso del tiempo. Otro factor de riesgo importante es tener una isoforma determinada de un transportador del colesterol que se expresa en cerebro, la apolipoproteínaE (ApoE).³

2.4 Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer no es una tarea sencilla, pues suele confundirse con otras demencias, y ya es en la autopsia postmortem cuando se pueden observar estructuras características de la patología en el cerebro como son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Este diagnóstico ha mejorado mucho actualmente gracias al avance tecnológico en áreas como el diagnóstico por imagen, con la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET).³

En la actualidad no existe una cura para la enfermedad de Alzheimer, pero si hay medicamentos que pueden ayudar a controlar sus síntomas y la progresión de la enfermedad. Las personas con Alzheimer tienen niveles bajos de acetilcolina, por lo que se utilizan los inhibidores de la enzima que degrada este neurotransmisor (acetilcolinesterasa), y así elevar los niveles de acetilcolina en el cerebro. Los fármacos *Tacrina*, *Donepezilo*, *Galantamina*, *Memantina* y *Rivastigmina* son los indicados en las primeras etapas de la enfermedad, con ellos retrasa el deterioro de la memoria y la atención. También se pueden utilizar fármacos que disminuyan parcialmente la actividad de las enzimas que producen el péptido A β , fármacos antiinflamatorios y compuestos antioxidantes.^{1,3}

Sobre todo un aspecto fundamental, es la disposición de los familiares y cuidadores encargados de atender a esta persona, dando el apoyo y necesidades que precise en todo momento.

La mayoría de las veces cuando se diagnostica la enfermedad, ya se encuentra muy avanzada, y los tratamientos no son muy eficaces para limitar la progresión.¹

Por ello es necesario el diagnóstico precoz para que así la terapéutica sea la más eficaz posible, y aquí entran en juego los biomarcadores moleculares que se consideran un evento (de estado conocido) que puede usarse como guía para la evaluación de sistemas biológicos (Schlenk)⁵. Son cambios biológicos observables o cuantificables en los individuos que indican alteraciones o cambios en la salud humana. Las características que los biomarcadores deben poseer son la reproducibilidad, sensibilidad, especificidad, reversibilidad, facilidad de uso y relación coste/efectividad.⁵

Dentro de los **biomarcadores moleculares** hay varios tipos como: **genéticos, proteicos, enzimáticos o reguladores de la actividad**. Este trabajo de fin de grado va a estar enfocado en el estudio de los **biomarcadores moleculares de tipo genético**, explicar su fisiopatología, y si la conocemos al detalle podremos mejorar la investigación en el desarrollo de nuevas moléculas para impedir el progreso de la enfermedad o incluso para curarla de forma completa.

3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo de fin de grado va a consistir en la búsqueda de información sobre la enfermedad de Alzheimer, para así entender la patología desde el punto de vista molecular, centrándonos en los mecanismos implicados, y conocer los biomarcadores más relevantes y que se dan con mayor frecuencia en los pacientes, más enfocado en los biomarcadores de tipo genético. Gracias a ésto podremos mejorar la detección de la enfermedad y también su tratamiento, con la finalidad de incrementar la calidad de vida del enfermo y de los familiares.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo de fin de grado se ha realizado una búsqueda y análisis de información bibliográfica, utilizando la base de datos científica de PubMed-NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Además de la base científica se ha usado páginas web oficiales, como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para obtener otros datos epidemiológicos de la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, una vez extraída toda la información necesaria, se ha procedido a resumirla y exponerla de forma ordenada y clara para facilitar la lectura y comprensión de este trabajo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Cambios neuropatológicos

Las características de la enfermedad de Alzheimer (AD), independientemente de la edad de inicio de la enfermedad, son la agregación del péptido β amiloide ($A\beta$) en placas amiloides y el desarrollo de los ovillos neurofibrilares que están compuestos por la forma hiperfosforilada de la proteína tau, asociada a los microtúbulos.³

-Placas amiloides β : hace tiempo se pensaba que eran un iniciador de la disfunción y muerte cerebral pero ahora se conoce más específicamente este proceso y qué vías se encuentran interrelacionadas, como por ejemplo la escisión de la proteína precursora amiloide (APP) en placas amiloide β ($A\beta$) ($A\beta$ 1-40 y $A\beta$ 1-42) y la importancia de los oligómeros $A\beta$ (que son agregados de 2 a 12 placas β). Los pequeños oligómeros pueden ser incluso más tóxicos que las propias fibras madres β de las que proceden.³

-Ovillos neurofibrilares: la proteína Tau es el principal componente de los ovillos neurofibrilares, y está asociada a los microtúbulos.

A continuación una pequeña enumeración de los biomarcadores más importantes, y en lo que vamos a profundizar para entender la enfermedad del Alzheimer:

- Factores genéticos: como las mutaciones dominantes en la proteína precursora de amiloide (APP) y en presenilinas 1 y 2 (PSEN-1 y PSEN-2).

- Genes de alto riesgo: no influyen en el Alzheimer familiar, pero tener estos genes hacen al portador más propenso a padecer la enfermedad. El más estudiado es la apolipoproteínaE (ApoE).

- miRNA: se han descubierto hace poco, y muchas enfermedades con gran prevalencia tienen miRNA mutados, lo que ayuda para un diagnóstico específico de distintas patologías.

5.2 ADAD y LOAD

Como se ha explicado anteriormente, dentro de la enfermedad de Alzheimer existen dos tipos: la enfermedad de tipo familiar, que se transmite de forma dominante a la descendencia (ADAD=EOAD), y la forma tardía de la patología (LOAD). A continuación se van a explicar las características de ambas formas de la enfermedad para así entender por qué estudiamos los distintos biomarcadores.

En comparación con LOAD que es un desorden complejo con un etiología heterogénea y debido a la herencia en torno al 75%, ADAD es una forma de AD determinada totalmente por la genética, casi con un 100% de herencia. Entre el 35 y 60% de los pacientes con ADAD tienen al menos un familiar de primer grado que sufre AD, y de estos en torno al 15% el modo de la herencia es una transmisión autosómica dominante. Mediante análisis genéticos, y tras largos estudios e investigaciones se identificaron las mutaciones en los genes que producen la EOAD, que son el APP, PSEN1 y PSEN2. Figura 1 y Tabla 1.

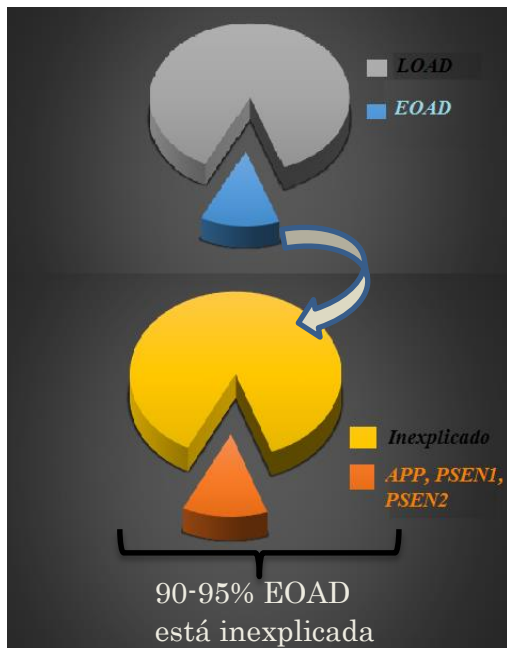


Tabla 1. Mutaciones por gen ⁶

GEN	MUTACIONES
APP	49 (10,04%)
PSEN1	216 (44,26%)
PSEN2	15 (3,07%)
OTRAS (FUS, GRN,...)	208
TOTAL	488

Figura 1. Clasificación AD y mutaciones más frecuentes. ⁶

Un factor que se relaciona con la AD es el síndrome de Down (DS), que es causado por la trisomía del cromosoma 21, jugando un papel esencial en la de ADAD.⁷ Los pacientes con DS presentaban un patología cerebral con placas amiloides y ovillos con proteína tau comparables a los pacientes de AD, esta similitud entre las placas β y los péptidos amiloides β tanto de los cerebros de pacientes que padecían DS y de AD, fue una indicación de que ambas enfermedades compartían un mecanismo genético común que se encontraba en el cromosoma 21 q., que es el lugar donde se encuentran el gen de la proteína precursor de amiloide (APP), un biomarcador de la AD.²⁰ Además de las importantes alteraciones en el sistema nervioso, sistema cardiaco, sistema motor, estas personas desarrollarán AD inevitablemente por los cambios neuropatológicos impulsados por el aumento de los niveles de metabolitos APP, que son característicos de las personas que padecen DS. También la trisomía del cromosoma 21 conduce a la desregulación de múltiples genes y la inflamación, el estrés, que por lo tanto pueden influir en la manifestación de la patología de la AD en personas con DS, por todo lo anterior estas personas van a presentar enfermedad a una edad incluso más precoz, en torno a los 50 años de edad, que son casi 10 años antes de la edad a la cual se suele presentar la ADAD.^{8,9,10}

Se realizaron varios estudios para corroborar esta relación entre el gen APP y la AD, en el primero que fue un estudio de tipo multigeneracional en personas que presentaban hemorragias cerebrales, de forma autosómica dominante con amiloidosis tipo Dutch (HCHWA-D), y en este estudio concluyó que el gen APP estaba relacionado con la enfermedad de Alzheimer. La patología cerebral de los enfermos HCHWA-D consistía en el depósito amiloide en los vasos cerebrales, siendo el mismo amiloide A β que se observa en el cerebro de las personas con Alzheimer. Este descubrimiento confirmó el papel que se presentaba el APP en la patogénesis de algunas formas de AD familiares.^{9,11}

En otra investigación para conocer los factores implicados y como se transmitía la enfermedad, se estudió el árbol genealógico de pacientes que presentaban la enfermedad en varios de sus miembros, pero en este caso, eran personas que no poseían mutaciones en APP, y así se consiguió identificar un nuevo lugar diferente al gen APP, donde se producía la forma temprana de la enfermedad, siendo el cromosoma 14q24.3 donde se halló la mutación en esta familia.⁹ Posteriormente se realizó un mapeado genético y se clonaron distintos genes, y para identificar la mutación, la cual fue la presenilina 1

(PSEN-1), otro gen implicado en la forma prematura de la enfermedad, que actualmente se utiliza como otros biomarcador de la ADAD. Un poco de tiempo después se descubrió la presenilina 2 (PSEN-2) en la base 112 en el cromosoma 1q31-q42, gracias a la homología que presentaba con PSEN-1, en los descendientes Volga German, que eran 7 familiares que presentaban EOAD, pero no poseían ninguna mutación en los cromosomas 21 (APP) ni 14 (PSEN-1) ^{9,12}

Todos estos biomarcadores descubiertos se encontraron en la forma prematura de la enfermedad (ADAD), mientras que en la forma tardía (LOAD) no se encontraban alterados, por lo que se pueden utilizar para diferenciar los dos tipos de la enfermedad.³

El trabajo de Gomez-Isla puso de manifiesto otras diferencias entre ADAD y LOAD, donde se evaluó el péptido A β , tanto de forma total como también sus oligómeros de forma individual. Pudo corroborar que los niveles totales de oligómeros A β y A β 42, aunque no del oligómero A β 40, se incrementaron en la corteza de las personas con ADAD, y esto puede producir una variabilidad en los cambios neuropatológicos que se desarrollan en ADAD, incluso entre los miembros de la familia con la misma mutación.¹³ Aunque no hubo diferencia en la cantidad absoluta de A β 42, en personas con LOAD los niveles A β 42 en las zonas corticales era mayores que en personas con ADAD, las cuales tenían mayor nivel en las zonas subcorticales (por ejemplo, la amígdala, el cuerpo estriado, hipotálamo, tálamo, cerebelo). Los altos niveles de A β 42 están relacionados con marcadores sinápticos en la LOAD y con el metabolismo de APP en ADAD, lo que lleva a deducir que la patología de LOAD se produce por la acumulación de A β 42, mientras que en ADAD se origina por un procesamiento anómalo del gen APP debido a la mutación del propio gen, o de otros genes que están relacionados en la escisión del APP.^{14,15,16}

La medición del metabolismo de A β in vivo en seres humanos también ha confirmado que las tasas de aclaramiento de A β se reducen en la LOAD, aunque las tasas de producción son normales, mientras que las personas con mutaciones PSEN-1 se caracterizan por un aumento en la tasa de síntesis de A β . Esto sugiere que aunque algunos de los objetivos terapéuticos (por ejemplo, A β 42 intentando disminuir sus concentraciones) son comunes entre estas formas de AD; algunas potenciales dianas terapéuticas más específicas tienen que ser priorizadas como pueden ser la actividad sináptica o la actividad β -secretasa, para así mejorar la eficacia en el tratamiento de la enfermedad y al fin al cabo, la vida de los pacientes.^{13,14}

5.3 Cascada amiloide y APP

Las mutaciones en APP son la segunda causa más común de ADAD, solo por detrás de las mutaciones de PSEN-1, como recoge la tabla 1, jugando un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad.^{6,17}

Para poder entender la ADAD y por qué el APP es un biomarcador de la enfermedad hay que conocer el mecanismo de escisión de esta proteína y cómo se originan sus productos que son los péptidos β amiloides. En el procesamiento anómalo de esta proteína, es en el que se basa la denominada “hipótesis de la cascada amiloide”. Esta hipótesis establece que la acumulación del péptido $A\beta$ es la causante de la enfermedad de AD, induciendo la formación de los ovillos neurofibrilares, y por último la muerte neuronal.

Hay dos maneras de escindir el APP, las cuales son mutuamente excluyentes, va a ir por una vía o por la otra.^{18,19,20} Por la primera, denominada **no amiloidogénica**, la escisión se produce por la α -secretasa en el aminoácido 687, y por la γ -secretasa (formado por presenilina, nicastrina, Aph-1, y Pen-2) obteniéndose 3 fragmentos: un fragmento extracelular de gran tamaño y soluble (sAPP α), p83 y el dominio APP intracelular (AICD). Por la segunda vía, la **amiloidogénica**, el APP es escindido por la β -secretasa (sus componentes son enzimas como BACE1 y BACE2) y después por la γ -secretasa. El corte por la β -secretasa, que escinde en el aminoácido 671, produce un fragmento de dominio extracelular (sAPP β), 16 aminoácidos más pequeño que sAPP α , el resto del fragmento de APP es procesado por la γ -secretasa para dar lugar al AICD. Dependiendo del punto de corte de la γ -secretasa, que puede ocurrir a la altura de los aminoácidos 712, 714 o 715, se producen péptidos que difieren en su tamaño, incluyéndose A β 40 (el fragmento más común), A β 42 (el fragmento agregante) y A β 43; el A β 42 es el péptido β amiloide que es insoluble y va a tender a agregarse para formar las placas amiloides. Esta última vía, la amiloidogénica es la tóxica para el organismo que va a producir daño neuronal, para desencadenar finalmente la AD, pero también es fisiológica aunque mucho menos común que la no amiloidogénica (Figura 2).^{18,19,20}

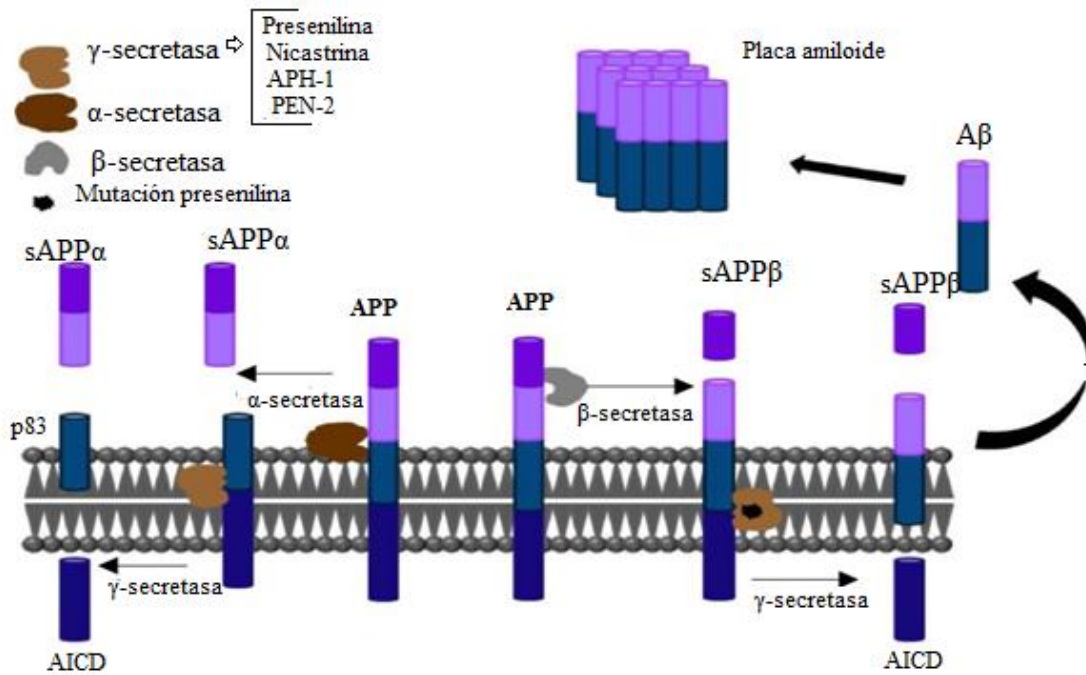


Figura 2. Vías de procesamiento de la proteína precursora de Aβ (APP).^{18,19,20}

Hay distintas mutaciones en el gen APP que causan la enfermedad como las que están cerca del sitio de escisión de la β-secretasa (entre aminoácidos 670-682), cerca del sitio de la corte γ-secretasa (aminoácidos 713-724), o dentro de la secuencia del propio oligómero Aβ, que es dentro del gen APP (aminoácidos 692-705). Además de las mutaciones anteriormente descritas, es posible que ocurran mutaciones fuera de estas regiones de APP, y que se puedan relacionar con la enfermedad. Esto es una diferencia con la presenilinas, cuyas mutaciones se encuentran dispersas por toda la secuencia de la proteína. Algunas de las mutaciones que se producen van a dar lugar a AD, a veces por un procesamiento erróneo de la secuencia de APP, que va a generar una cantidad de péptido Aβ mayor de la fisiológica, como se demostró en estudios in vitro con mutaciones cerca del sitio de escisión β-secretasa, que causan un aumento general en la cantidad de total de Aβ producido,²¹ mientras que otras veces las mutaciones cerca del sitio de corte γ-secretasa causan específicamente un aumento en la cantidad de Aβ42 producido.²² Por lo tanto, hay diversas formas por las que las alteraciones del gen APP pueden conducir a la AD, y pueden tener características clínicas e histológicas distintas.²³

Esta hipótesis ha estado en entredicho, siendo Gary P. Morris quien la cuestionó por diferentes motivos¹⁸:

-La deposición $A\beta$ ocurre también en personas que no sufren demencia, y siguiendo los criterios de diagnóstico serían positivos.

-El estudio de la toxicidad de los oligómeros $A\beta$ in vivo es muy complicado por lo tanto no se puede saber con certeza por lo limitado de los estudios.

-Mutaciones en APP no siempre incrementan el riesgo de sufrir AD, sino que actúan de forma protectora, como es la mutación A673T, que es una mutación que se produce por la sustitución de alanina en treonina en la posición 673 del gen APP. Stefansson y cols., analizando el genoma de 1.795 personas descubrieron que la mutación confiere resistencia in vitro, reduciendo en un 40 por ciento la formación de las placas amiloides. Con este descubrimiento se teorizó que reduciendo la escisión β se puede proteger frente a la enfermedad.²⁴

Entre los pacientes que sufrieron la ADAD, los que poseían mutaciones de APP, presentaron con mayor frecuencia las características típicas de la AD, entre las que se incluyen la pérdida de memoria y la atrofia del lóbulo temporal. Aunque todas sean mutaciones del gen APP, existe variabilidad entre la edad de inicio y diferentes características fenotípicas entre las posibles mutaciones en el gen APP que causan la AD, como por ejemplo sustituciones de distintos aminoácidos en el mismo codón; que fue estudiado por Suárez-Calvet (2014), quién observó que la sustitución I716F provocaba la aparición más temprana de la enfermedad y además tenía efectos adicionales sobre la escisión de la γ -secretasa, con relación a otras dos mutaciones de aminoácidos en el mismo codón (I716V y I716T). Ésto que nos lleva a deducir que aunque englobemos todas estas mutaciones del gen APP en un mismo tipo, cada una de ellas provoca una ADAD, con un comienzo diferente y con distintas características.²⁵

Además de la deposición en el parénquima de $A\beta$ que se generan por la escisión amiloidogénica del APP, estas placas también pueden depositarse en las paredes de las arteriolas y capilares cerebrales, lo que va a dar lugar a la **angiopatía amiloide cerebral** (CAA)²⁶. Lo más frecuente es que la CAA sea asintomática, pero ya la propia deposición de $A\beta$, va a predisponer a la persona a episodios sintomáticos de hemorragias intracerebrales. Las personas con mutaciones de APP pueden tener CAA, y dependiendo del tipo de mutación implicada será más o menos severa, siendo las más importantes las mutaciones que se encuentran dentro de la secuencia del péptido $A\beta$. Además de las mutaciones del gen, es también común que se produzca CAA cuando existe duplicidad

en el gen APP, incluso en la trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down) ²⁴, se produce la angiopatía amiloide cerebral. Como A β 40 es la especie más común de péptido amiloide que se encuentran en los vasos sanguíneos afectados, el autor Kumar-Singh en su trabajo piensa que las alteraciones genéticas que aumentan la cantidad absoluta de A β en lugar de aumentar la proporción de A β 42 / A β 40 son las que predisponen a las personas enfermas de AD a sufrir la CAA. ^{17,22,26}

5.4 Presenilinas

Las mutaciones en PSEN-1 son las causas más comunes de ADAD y mutaciones en PSEN-2 son las causas más raras, con 216 y 15 mutaciones patógenas, respectivamente, que han sido descritas (Tabla 1). ⁶

Un rasgo clínico de los enfermos de AD con mutaciones en PSEN-1 es su comienzo en edades muy tempranas, pudiendo aparecer los primeros síntomas de la enfermedad durante los primeros 20 años de vida, mientras que las mutaciones en PSEN-2 van a producir una forma de la enfermedad más tardía, parecida en el comienzo a la LOAD. Síntomas como pueden ser mioclonías, convulsiones y síntomas corticoespinales se presentan con más frecuencia en pacientes con algún tipo de mutación PSEN-1, por lo que gracias a esto, se puede hacer un diagnóstico diferencial solo con los síntomas, siempre avalado con un estudio genético detallado del individuo.

Las presenilinas 1 (cromosoma 14) y 2 (cromosoma 1) son proteínas de membrana, muy semejantes entre sí, constituidas por 467 y 448 aminoácidos, respectivamente; en ambos casos la cadena de aminoácidos atraviesa la membrana de 7 a 9 veces y, en el cerebro se localizan en el cuerpo de las neuronas y en las dendritas, excluyéndose los axones. Las presenilinas, forman parte del complejo γ -secretasa, siendo estas el componente catalítico activo, mientras que los otros componentes como la nicastrina, aph-1 (anterior pharynx defective 1) y pen-2 (presenilin-enhancer-2) (figura 2), median el ensamblaje del complejo y el reconocimiento del sustrato. Las presenilinas también juegan un papel en otras funciones celulares, incluyendo la regulación del calcio, el desarrollo de los axones y el transporte axonal, y se asocian con cambios bioquímicos en la sustancia blanca. ^{27,28}

Las mutaciones que se encuentran en las presenilinas incrementan generalmente la producción de A β 42 y A β 43 como en el caso de las mutaciones V96F, L166P en PSEN-1; T122P y N141I en PSEN-2. ³⁰ Esto fue corroborado por el grupo de investigación de

Kumar-Singh, donde mediante un inmunoensayo (ELISA) comprobó que todas las mutaciones incrementaban el rango la proporción $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, por el descenso en este caso de $A\beta_{40}$, y con una gran acumulación de fragmento Carboxi terminal del APP, lo que denotaba un descenso en la actividad de las presenilinas. Mientras que solo en la mitad de las mutaciones se observó un aumento de $A\beta_{42}$, como en las mutaciones N135D, L166P, M233T en PSEN-1; y T122P, N141I en PSEN-2.^{30,31,32}

Las presenilinas también poseen actividades independientes del complejo γ -secretasa, como la regulación de la vía de señalización WNT (son un grupo de vías de transducción de señales formadas por glicoproteínas que transfieren las señales del exterior de una célula a través de la superficie receptora de dicha célula hasta su interior) a través de la interacción con la β -catenina (proteína de la familia de las cateninas, es un componente esencial en la regulación transcripcional, sobre todo durante el período embrionario). Mutaciones en esta vía conducen a gran variedad de enfermedades, incluyendo cáncer de mama y próstata, glioblastoma y diabetes de tipo II, entre otras patologías.³³

Recientemente el grupo de Tu H. Nelson, descubrió otra función independiente del complejo γ -secretasa, para las holoproteínas de las presenilinas, que era su papel regulador de los canales de Ca^{+} .³⁴

Por lo tanto, no sólo las mutaciones en el dominio de las presenilinas que afectan a la actividad de la γ -secretasa es importante, sino que además también mutaciones en los dominios independiente de esa función juegan un papel esencial en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

5.5 Apolipoproteína E

La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína de 299 aminoácidos, que se encuentra en el cromosoma 19, pudiéndose presentar en tres isoformas diferentes, que son E2, E3 y E4, siendo ApoE3 la isoforma más común en la población. La base molecular del polimorfismo consiste en intercambios de los aminoácidos cisteína y arginina en los codones 112 y 158 de la proteína. La isoforma E2 contiene cisteínas en ambas posiciones, la isoforma E3 contiene cisteína en el codón 112 y arginina en el 158, mientras que la isoforma E4 presenta dos argininas tanto en el residuo 112 como en el 158.³⁴

ApoE regula el metabolismo lipídico, mediando el transporte de un tejido o célula a otra. En los tejidos periféricos es producida mayoritariamente por el hígado y los macrófagos, mientras que en el sistema nervioso central es producido por los astrocitos, y transporta el colesterol a las neuronas mediante receptores de ApoE, los cuales son miembros de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La isoforma E4 se ha asociado con hiperlipidemia e hipercolesterolemia, que desencadenará en aterosclerosis, complicaciones cardíacas e ictus.³⁵

Estudios genómicos han confirmado que el alelo ε4 de ApoE es el factor genético más importante para padecer AD. La presencia de este alelo se asocia con el incremento del riesgo tanto de EOAD como de LOAD.³⁶ Un meta-análisis basado en estudios de autopsia realizado por Farrer (1997), comparó individuos con genotipo ε3/ε3, y observó que el riesgo de AD estaba incrementado con sólo una copia del alelo ε4 (ε2/ε4 OR 2.6; ε3/ ε4 OR 3.2) o con dos copias del alelo (ε4/ ε4 OR 14.9), entre los sujetos de etnia Caucásica. El alelo ε2 tiene un efecto protector contra la AD, el OR era menor que 1, si se presentaba en homocigosis o en heterocigosis con el ε3.³⁷ ApoE4 está asociado con una mayor prevalencia de AD y con un comienzo más temprano de la patología, cuando se encuentra en homocigosis el 91% padece la enfermedad y en torno a los 68 años, si se encuentra en heterocigosis la prevalencia es del 47% y una edad de comienzo de 76 años, mientras que si no son portadores del alelo la prevalencia disminuye al 20% y los primeros síntomas empezarían al cumplir los 80 años. Todo esto indica que ApoE4 confiere un riesgo de forma exponencial de sufrir la enfermedad con un comienzo precoz.³⁸

ApoE tiene un papel muy importante en el metabolismo Aβ. La deposición de Aβ es más abundante cuando se porta el alelo ε4 comparado con los no portadores. Los portadores del alelo ε4 tienen incrementado el riesgo de padecer AD porque el inicio y la velocidad tanto de acumulación, agregación y deposición del péptido Aβ en el cerebro.

ApoE4 también ha mostrado asociación con CAA y las hemorragias derivadas de ésta, independientes de la AD. Los pacientes con el alelo ε4 presentan su primera hemorragia cerebral más de 5 años antes que los que no poseen este alelo (73.4+/- 8 frente a 78.9 +/- 7.4 años de edad, p=0.033).³⁹

5.6 MicroRNA

Un diagnóstico temprano y eficaz es crucial para mejorar el tratamiento inicial y así enlentecer o curar la enfermedad. Los actuales métodos de neuroimagen como la resonancia magnética nuclear (MRI), son técnicas que no tienen la suficiente sensibilidad para realizar un diagnóstico claro entre pacientes que sufren AD y personas que no lo padecen. Ésto ha mejorado con la tomografía de emisión de positrones (PET), aunque con grandes variaciones de sensibilidad y especificidad.⁴⁰ Por eso es importante utilizar técnicas poco invasivas, como un análisis de sangre, para detectar biomarcadores; cobrando gran importancia los microRNA.

Los microRNAs (miRNAs/miR) son un tipo de RNAs de pequeño tamaño (18-25 nucleótidos), no codificantes, que actúan como reguladores endógenos de la expresión de diferentes genes uniéndose a las secuencias complementarias del mRNA. La desregulación de los miRNAs se piensa que puede estar involucrado en numerosas enfermedades.⁴¹

En reciente estudio de Hirosha Geekiyanage (2012) demostró que **miR-137, miR-181c, miR -9 y miR -29a/b** están involucrados en AD modulando los niveles de ceramidas. Las ceramidas son un tipo esfingolípido, que se encuentran incrementado en la corteza de pacientes con AD esporádico, junto con niveles elevados de la palmitoiltransferasara (SPT), que es la enzima limitante de la síntesis de novo de ceramidas. Este trabajo demostró que las cadenas largas de la SPT estaban reguladas por miR-137, miR-181c, miR-9 y miR-29a/b, y que esta correlación se observaba en las autopsias, con un aumento de la deposición de péptido A β .⁴²

Otros miR alterados son p. ej. los **miR-146a/b**, que se encuentran disminuidos en la enfermedad, por lo que su función fisiológica que es la de suprimir la respuesta inmune mediante la inhibición de las señales de las células pro inflamatorias, por lo que su alteración implica que no se lleve a cabo esta acción, y así se va a producir más inflamación. Otros miR son **miR-132 y miR-138**, que en las neuronas tienen función sináptica y modulando eventos morfológicos asociados con la neuroplasticidad de procesos cognitivos y de memoria.⁴³

6. CONCLUSIONES

Hace muchos años el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer era complicado y muy poco sensible. Además a todas las personas diagnosticadas con la patología se les incluía en el mismo grupo, sin hacer ningún tipo de clasificación, lo que derivaba en fracasos terapéuticos.

Gracias a los avances en el conocimiento molecular de la enfermedad se ha podido estratificar a los enfermos dependiendo de la etiología, sobre todo por el descubrimiento de los genes APP, PSEN-1 y PSEN-2, ya que sus mutaciones abarcan más del 50 % de todas las producen enfermedad mediante herencia dominante, y por ello se pueden utilizar como biomarcadores para el diagnóstico. También es importante el estudio de la apolipoproteína E, y cuáles son sus funciones en el organismo y que vías están interrelacionadas para llegar a tener más riesgo de padecer enfermedad dependiendo del alelo que posea, ya que poseer el alelo $\epsilon 4$ es el factor de riesgo más importante de padecer la enfermedad.

Y por último la utilización de los microRNA como biomarcadores, es una técnica novedosa y que necesita más tiempo de investigación, pero que mejora el diagnóstico de la enfermedad siendo menos invasivo y más sensible que las técnicas actuales por imagen.

Después de realizar este trabajo, la conclusión del mismo, es la de enfatizar la necesidad de continuar investigando para mejor tanto el diagnóstico como el tratamiento de la demencia que afecta a más personas en el mundo, y así conseguir mejorar la calidad de vida de los enfermos y de las personas de su entorno.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. who.int/es/. Organización Mundial de la Salud (OMS)
2. Wu Y, Zhang Y, Liu Y, et al. Distinct Changes in Functional Connectivity in Posteromedial Cortex Subregions during the Progress of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2016;10:41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
3. Khanahmadi M, Farhud DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's Disease: A Narrative Review Article. *Iranian Journal of Public Health*. 2015;44(7):892-901. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
4. Van der Flier, W.M., Pijnenburg, Y.A., Fox, N.C., and Scheltens, P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 280–288 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

5. Schlenk, D. (1999). "Necessity of defining biomarkers for use in ecological risk assessments" en *Marine Pollution Bulletin*, núm. 99 (1-12), England. Pergamon, pp. 48-53.
6. molgen.ua.ac.be, Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. Acceso 14 Abril 2016
7. Yu Choong X et al. Dissecting Alzheimer disease in Down syndrome using mouse models. *Front. Behav. Neurosci.*, 13 October 2015 | Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
8. Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L., and Beyreuther, K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985; 82:4245–4249 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
9. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer disease revisited. March 23, 2016
10. Yu Choong X et al. Dissecting Alzheimer disease in Down syndrome using mouse models. *Front. Behav. Neurosci.*, 13 October 2015 | Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
11. Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L. et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991; 349: 704–706 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
12. Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H. et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995; 269: 973–977 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
13. Gomez-Isla T, Growdon WB, McNamara MJ, et al. The impact of different presenilin 1 and presenilin 2 mutations on amyloid deposition, neurofibrillary changes and neuronal loss in the familial Alzheimer's disease brain: evidence for other phenotype-modifying factors. *Brain*. 1999;122(9):1709–19 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
14. Joshi, Aditi et al. "Comparison of Clinical Characteristics between Familial and Non-Familial Early Onset Alzheimer's Disease." *Journal of neurology* 259.10 (2012): 2182–2188. PMC. Web. 13 Mar. 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
15. Pera M, Alcolea D, Sanchez-Valle R, et al. Distinct patterns of APP processing in the CNS in autosomal-dominant and sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 2013;125:201–13 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
16. Borchelt D et al. Familial Alzheimer's Disease–Linked Presenilin 1 Variants Elevate Aβ1–42/1–40 Ratio In Vitro and In Vivo. February 26, 2014 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
17. Weller RO, Preston SD, Subash M, Carare RO. Cerebral amyloid angiopathy in the aetiology and immunotherapy of Alzheimer disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2009;1(2):6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
18. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*. 2014;2:135. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
19. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer disease revisited. March 23, 2016 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
20. Masters CL, Selkoe DJ. Biochemistry of Amyloid β-Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(6) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
21. Li R, Lindholm K, Yang L-B, et al. Amyloid β peptide load is correlated with increased β-secretase activity in sporadic Alzheimer's disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(10):3632-3637. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
22. Williamson J, Goldman J, Marder KS. Genetic Aspects of Alzheimer Disease. *The neurologist*. 2009;15(2):80-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
23. Suárez-Calvet M et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease mutations at the same codon of amyloid precursor protein differentially alter Aβ production. *J Neurochem*. 2014 Jan;128(2):330-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
24. Jonsson T, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. 2 August 2012. vol488. *Nature* 99. Acceso: 17 Abril 2016. Disponible : doi:10.1038/nature11283
25. Suárez-Calvet M et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease mutations at the same codon of amyloid precursor protein differentially alter Aβ production. *J Neurochem*. 2014 Jan;128(2):330-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
26. Kumar-Singh, S. Cerebral amyloid angiopathy: pathogenetic mechanisms and link to dense amyloid plaques. *Genes, Brain and Behavior*, 2008 7: 67–82 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
27. Walter J. Twenty Years of Presenilins—Important Proteins in Health and Disease. *Molecular Medicine*. 2015;21(Suppl 1):S41-S48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
28. Schroeter EH, Ilagan MX, Brunkan AL, Hecimovic S, Li YM, Xu M, Lewis HD, Saxena MT, De Strooper B, Coonrod A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:13075–13080 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
29. Walker ES, Martinez M, Brunkan AL, Goate A. *J Neurochem*. 2005;92:294–301. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
30. Shen J, Kelleher RJ. The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: Evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(2):403-409. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
31. Kumar-Singh S, Theuns J, Van Broeck B, Pirici D, Vennekens K, Corsmit E, Cruts M, Dermaut B, Wang R, Van Broeckhoven C. *Hum Mutat*. 2006;27:686–695. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
32. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008;4(2):68-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

33. Tu H, Nelson O, Bezprozvanny A, Wang Z, Lee SF, Hao YH, Serneels L, De Strooper B, Yu G, Bezprozvanny I. *Cell*. 2006;126:981–993. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
34. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2009;63(3):287-303. doi:10.1016/j.neuron.2009.06.026.
35. Mahley RW, Rall SC., Jr Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507–37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
36. Chartier-Harlin MC, et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet*. 1994;3:569–74 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
37. Farrer LaCLHJL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA*. 1997;278:1349–1356. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
38. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nature reviews Neurology*. 2013;9(2):106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263.
39. Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, Kokoris GJ, Takis C, Kanter DS, Kase CS, Pessin MS. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1333-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
40. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. 2004 Apr;231(1):73-80. Epub 2004 Feb 27.
41. Dong H, Li J, Huang L, et al. Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Disease Markers*. 2015;2015:625659. doi:10.1155/2015/625659.
42. Geekiyana H, Jicha GA, Nelson PT, Chan C. Blood serum miRNA: Non-invasive biomarkers for Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*. 2012;235(2):491-496. doi:10.1016/j.expneurol.2011.11.026.
43. Garza-Manero S, Arias C, Bermúdez-Rattoni F, Vaca L, Zepeda A. Identification of age- and disease-related alterations in circulating miRNAs in a mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9:53. doi:10.3389/fncel.2015.00053.