Identifican 75 factores de riesgo de alzhéimer que aclaran sus causas

Identificar los factores de riesgo genéticos que contribuyen al desarrollo de alzhéimer es fundamental no solo para comprender mejor este tipo de demencia, sino para elaborar estrategias que ayuden a prevenir o a retrasar su aparición y nuevas terapias que sean efectivas. Un grupo de científicos del Inserm, el Institut Pasteur de Lille, el Hospital Universitario de Lille y la Universidad de Lille dentro del laboratorio U1167 'Factores de riesgo y determinantes moleculares de enfermedades relacionadas con la edad', en colaboración con equipos europeos, estadounidenses y australianos, acaban de identificar ahora 75 regiones del genoma asociadas con la enfermedad de Alzheimer, 42 de las cuales son nuevas y no se habían vinculado previamente con esta patología.

Existen dos procesos patológicos en el cerebro que se relacionan con la enfermedad de Alzheimer: la acumulación de proteínas beta-amiloides y la alteración de Tau, una proteína que se encuentra en forma de agregados en las neuronas. Las causas del alzhéimer se encuentran en la interacción defactores de predisposición genética y factores ambientales, y por lo general esta demencia empieza a manifestarse a partir de los 65 años.

Todavía no se ha descubierto un tratamiento curativo para el alzhéimer, y hasta ahora los medicamentos empleados se usan para ralentizar el deterioro cognitivo y aliviar algunos problemas de comportamiento. Comprender mejor los orígenes de la enfermedad y los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en su aparición ayudaría a desarrollar mejores tratamientos.

Regiones del genoma asociados a enfermedades específicas

Para identificar los nuevos factores genéticos asociados al alzhéimer, los investigadores realizaron un estudio de asociación **pangenómica (GWAS**, por sus siglas en inglés) en 111.326 personas que o bien tenían un diagnóstico de alzhéimer, o tenían familiares afectados por la enfermedad, y 677.663 personas sanas que actuaron como grupo de control. Estos datos proceden de varias grandes cohortes europeas agrupadas dentro del consorcio European Alzheimer & Dementia BioBank (EADB).

En estos estudios se analiza el genoma completo de decenas de

miles, o cientos de miles de individuos, sanos o enfermos, para identificar factores de riesgo genéticos asociados con enfermedades específicas. Este método permitió a los científicos identificar 75 regiones del genoma (llamadas loci) asociadas con el alzhéimer. “Después de este importante descubrimiento, el resto de nuestro trabajo consistió en caracterizar estas regiones del genoma que habíamos identificado para darles significado en relación con nuestro conocimiento biológico y clínico, y así entender mejor los mecanismos celulares y los procesos patológicos a nivel trabajo”, ha declarado Jean-Charles Lambert, director de investigación del Inserm, que ha coordinado la investigación.

Los análisis de las diferentes regiones del genoma que han analizado estos investigadores han confirmado que algunas de estas regiones están implicadas en la producción de péptidos amiloides y en el funcionamiento de la proteína Tau, y también han revelado que una disfunción de la inmunidad innata y de la acción de la microglía (célula inmune presente en el sistema nervioso central que desempeña el papel de “recolector de basura” eliminando sustancias tóxicas) está presente en la enfermedad de Alzheimer.

Puntuación de riesgo genético para desarrollar alzhéimer

Los resultados del estudio, que se han publicado en *Nature Genetics*, también han mostrado por primera vez la implicación en la patología de la vía de señalización dependiente del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina, una proteína del sistema inmunológico que interviene en el exceso de inflamación (‘tormenta de citoquinas’), especialmente en los mecanismos de daño tisular.

Los autores del trabajo han declarado que sus hallazgos confirman y consolidan el conocimiento sobre los procesos patológicos involucrados en el azhéimer, y abren nuevas vías para el estudio de alternativas terapéuticas, poniendo de relieve la gran utilidad que tiene realizar ensayos clínicos sobre tratamientos dirigidos a la proteína precursora amiloide, continuar estudiando las células microgliales y el TNF-alfa.

Basándose en los resultados del trabajo, sus autores elaboraron un sistema de puntuación de riesgo genético que ayuda a determinar mejor cuáles de las personas que presentan deterioro cognitivo llegarán a desarrollar alzhéimer en los tres años posteriores a la detección clínica del trastorno. “Esta herramienta actualmente no está pensada para la práctica

clínica, pero podría ser muy útil para establecer ensayos terapéuticos para categorizar a los participantes según su riesgo y evaluar mejor el beneficio de los medicamentos probados”, explica Jean-Charles Lambert.

Con información de WebConsultas