

# Identifican una nueva forma de Alzheimer que afecta a personas con dos copias de un gen

Investigadores del Instituto de Investigación del Hospital de Sant Pau de Barcelona han identificado una nueva forma genética de la enfermedad de Alzheimer que afecta prácticamente a todas las personas que tienen dos copias del gen APOE4.

La investigación, publicada este lunes en la revista Nature Medicine, modifica la concepción sobre los efectos de este gen y abre la puerta a nuevos enfoques en la investigación del mal de Alzheimer, la forma más común de demencia que afecta a millones de personas en todo el mundo.

«Es una reconceptualización bastante profunda, porque estamos diciendo que, si tienes este tipo APOE4, con más de 95% de probabilidades desarrollarás la biología de la enfermedad de Alzheimer a los 65 años», ha explicado el director de la Unidad de Memoria del Servicio de Neurología de Sant Pau, Juan Fortea.

Desde hace décadas, la comunidad científica sabe que el APOE4 está asociado a un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer, pero hasta ahora no se había determinado que pudiera ser una causa determinante de la enfermedad.

«Muchos de los genes que se publican y se investigan son muy importantes desde el punto de vista fisiopatológico -como posibles factores de desarrollo de la enfermedad-, pero no informan a la persona o a la familia del riesgo individual que tiene» de acabar sufriendo Alzheimer, ha señalado el especialista.

Con esta nueva investigación, la variante genética del gen APOE4 ya no es solo un factor de riesgo, como se creía hasta el presente, sino que representa una nueva forma genética de la enfermedad de Alzheimer.

De este modo, estaría al mismo nivel que otras dos formas que ya están catalogadas así: el Alzheimer asociado a síndrome de Down -son dos condiciones extremadamente conectadas genéticamente- y el Alzheimer autosómico dominante -un tipo poco frecuente de demencia, de componente genético-.

En el caso del APOE4, se estima que entre un 2 y un 3% de la población general presenta esta variante del gen y, entre los que tienen Alzheimer, representa entre el 15% y 20%.

«Estamos hablando de millones de personas en España y muchos más millones a nivel europeo y de todo el mundo, así que estamos ante una oportunidad», ha destacado Fortea.

En este sentido, el hallazgo puede permitir que, a partir de ahora, la investigación, la prevención y los tratamientos ya existentes para frenar el avance de la enfermedad, más los que vengan próximamente, estén mejor enfocados a este segmento de la población con esta característica genética.

## **Prioridad en los tratamientos**

«Estas personas tienen que estar entre los primeros de la lista a la hora de recibir estas intervenciones -terapéuticas- y probablemente requieran de un seguimiento mucho más exhaustivo que las personas que tengan otras condiciones genéticas de menos riesgo», ha juzgado el investigador.

Al mismo tiempo, en investigaciones futuras, tener esta definición de nueva forma genética de alzhéimer puede servir para desarrollar ensayos clínicos dirigidos a este colectivo concreto, para avanzar en un modelo de medicina personalizada.

«El Alzheimer nos da esta oportunidad, porque es una enfermedad lenta, de décadas, en la que ya podemos determinar la presencia de biología del Alzheimer con biomarcadores -como las proteínas TAU y beta amiloide-, por lo que se trata de impulsar ensayos clínicos que puedan prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad», ha señalado Fortea.

Si bien el investigador ve con «esperanza» esta «nueva era del Alzheimer», gracias a las herramientas existentes y las que se están investigando «para modificar el curso de la enfermedad», ha señalado que es «prematureo» recomendar cribados poblacionales previos a la sintomatología para determinar quien tiene APOE4, como tampoco se hace con los niveles de amiloide, en gran parte porque no hay un tratamiento específico que cure la enfermedad.

Para la investigación hecha pública este lunes, los investigadores evaluaron los cambios clínicos, patológicos y de biomarcadores en homocigotos APOE4 -dos copias del mismo gen- para determinar el riesgo de desarrollar Alzheimer.

Utilizaron datos de 3.297 donantes de cerebro, incluyendo muestras de 273 homocigotos APOE4 del Centro Nacional de

Coordinación del Alzheimer de Estados Unidos.

También datos clínicos y de biomarcadores de más de 10.000 personas, incluyendo 519 homocigotos APOE4 de cinco grandes cohortes de Europa y Estados Unidos, entre ellas la Fundación Pasqual Maragall.

Los resultados sugieren que prácticamente todos los homocigotos APOE4 mostraban patología de Alzheimer y tenían niveles más altos de biomarcadores asociados a la enfermedad a los 55 años en comparación con las personas con otro tipo, el APOE3.

A los 65 años, más del 95% de los homocigotos APOE4 mostraban niveles anormales de proteína amiloide en el líquido cefalorraquídeo -una característica patológica temprana clave en el Alzheimer - y el 75% tenían exploraciones de amiloide positivas.

Con información de 800 noticias