

Genetica în boala Alzheimer

Genetics in Alzheimer's disease

Dr. Elza MORUZZI

Spitalul de Psihiatrie Voila, Câmpina

REZUMAT

Boala Alzheimer este cea mai comună formă de demență, predominant neurodegenerativă, care se asociază cu un declin cognitiv și în funcționarea socială, cu evoluție progresivă, cel mai adesea ireversibil.

Implicarea factorului genetic a fost semnalată doar în forma de boală Alzheimer debutată precoce în care mecanismele neurodegenerative sunt corelate cu modificările genetice.

Cuvinte cheie: boala Alzheimer, gena precursora a amiloidului, presenilina 1 și presenilina 2, apolipoproteina E

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common form of dementia, predominantly degenerative, which is associated with a cognitive decline and, in the social functioning, with a progressive evolution, mostly irreversible.

The involvement of the genetic factor was signaled only in early-onset Alzheimer's disease, in which the neurodegenerative mechanisms are correlated to the genetic modification.

Keywords: Alzheimer's disease, the amyloid precursor gene, presenilis 1 and presenilis 2, apolipoprotein E

Boala Alzheimer reprezintă cea mai comună formă de demență predominant neurodegenerativă, care antrenează pierderea progresivă și ireversibilă a funcțiilor mentale, care se asociază cu declin cognitiv și care rămâne una dintre problemele importante de sănătate publică actuale. Boala Alzheimer reprezintă în prezent principala cauză de demență la persoanele în vârstă, afectând 26 de milioane de persoane în întreaga lume, estimându-se că cifra va crește de 4 ori în 2050. În general, este diagnosticată după 65 de ani, aproximativ 10% din populație fiind afec-

tată, primele semne ale bolii fiind confundate cu aspecte normale ale procesului de îmbătrânire ale creierului sau cu alte afecțiuni neurologice precum demența vasculară.

Etiologia bolii Alzheimer este multifactorială, cu implicarea unor variate mecanisme de declanșare și progresie a bolii, fiind o demență cu patogenie complexă. Cel mai important factor de risc al bolii Alzheimer este reprezentat de avansarea în vârstă sau, astfel spus, dacă nu apar metode noi de prevenire a bolii Alzheimer, numărul persoanelor cu această maladie va crește pro-

Adresă de corespondență:

Dr. Elza Moruzzi, Spitalul de Psihiatrie Voila, Str. Voila nr. 114, Câmpina, România
E-mail: elzamoruzzi@yahoo.com

porțional cu dimensiunea populației vârstnice. (1)

Provocarea majoră actuală este reprezentată cu siguranță de diagnosticul cât mai precoce al bolii Alzheimer, înțelegând prin aceasta realizarea unor instrumente diagnostice cât mai eficiente, capabile să ajute la diagnosticare.

În principiu, vârsta înaintată, prezența apolipoproteinei E, obezitatea, rezistența la insulină, factorii vasculari, dislipidemia, hipertensiunea arterială și factorii inflamatori, endocrinologici și imunologici pot declanșa o cascadă fiziopatologică care în timp va conduce la apariția bolii Alzheimer.

Factorii genetici au o valoare deosebită în boala Alzheimer având în vedere studiile de genetică moleculară care au evidențiat existența unor mutații la membrii familiilor cu boală Alzheimer la care s-a demonstrat prezența unui pattern autozomal dominant. Testarea genetică este în prezent utilizată în vederea realizării diagnosticului diferențial al diferitelor forme de demență.

În noul Manual de diagnostic și tratament al Asociației Americane (ediția a V-a), capitolul privind manifestările de tip demențial a fost modificat, apărând așa-numitele tulburări neurocognitive în care factorul genetic reprezintă un element important de diagnostic. Pentru tulburarea neurocognitivă majoră, boala Alzheimer probabilă este diagnosticată dacă în istoricul familiei există o mutație genetică cauzatoare de boală Alzheimer sau o mutație evidențiată prin testare genetică. (2)

Pentru tulburarea neurocognitivă ușoară, boala Alzheimer probabilă este diagnosticată dacă se evidențiază o mutație genetică ce ar putea cauza boala Alzheimer provenind fie din testare genetică, fie din istoricul familiei, iar boala Alzheimer posibilă este diagnosticată dacă nu se evidențiază o mutație genetică provenind fie din testare genetică, fie din istoricul familiei.

Genele au în principal un rol determinant în producerea proceselor degenerative și sunt descoperite pe baza biologiei moleculare, ajutând la realizarea diagnosticului diferențial al acestor procese și în vederea evaluării riscului de transmitere a bolii la membrii familiei.

Până în prezent se cunosc patru gene legate de posibilitatea apariției și dezvoltării bolii Alzheimer. Acestea sunt:

1. gena precursoră a amiloidului;
2. presenilina 1;
3. presenilina 2;
4. apolipoproteina E, varianta ε - 4.

Proteina precursoră a amiloidului, presenilinele PS 1 și PS 2, produc boala Alzheimer, în timp ce prezența apolipoproteinei E se poate considera un posibil risc. Existența unei mutații patogene cunoscute în proteina precursoră a amiloidului sau a presenilinelor se consideră că ar putea avea rol predictiv pentru boala Alzheimer cu o acuratețe de 95-100%.

Mutațiile prezente în proteina precursoră a amiloidului și a presenilinelor PS 1 și PS 2 se consideră că ar putea fi formă familială cu debut precoce a bolii Alzheimer, implicând cazurile de boală apărute la persoane cu vârstă mai mică de 65 de ani, considerându-se a fi transmisă de la părinții afectați. Acest tip de pattern autosomal dominant reprezintă o formă rară de boală Alzheimer, cu debut precoce și transmisie familială, fiind genetic heterogenă. Ea implică existența a cel puțin trei gene:

1. Gena proteinei precursoră a amiloidului
2. ε Gena presenilinelor PS 1 și PS 2 care acționează asupra a trei cromozomi separați:
 - 21 pentru proteina precursoră a amiloidului;
 - 14 pentru presenilina 1;
 - cromozomul 1 pentru presenilina 2.

Apolipoproteina E este asociată cu aproape toate formele de boală Alzheimer, dar prezența ei nu poate confirma și nici exclude existența sau riscul de a dezvolta boala Alzheimer. Prezența apolipoproteinei E a fost evidențiată și în altă formă de demență cum ar fi: demența vasculară, demența cu corpusculi Lewy și demența frontotemporală.

1) Proteina precursoră a β-amiloidului (APP) este o proteină transmembranară de tip I, ce joacă rol central în patogeneza bolii. Clivarea secvențială a APP de către β și γ-secretaza generează β-amiloidul (Aβ), care se depozitează în creierul pacienților afectați sub formă de plăci senile, reprezentând unul dintre semnele patologice principale. γ-secretaza este un complex proteolitic care scindează domeniul transmembranar al APP până când acesta este destul de scăzut pentru a determina eliberarea de Aβ din membrană. Peptidele generate de clivajul γ-secretazei diferă prin capătul carboxi-terminal. Elementul majoritar este Aβ 40, în timp ce Aβ 38 și Aβ 42 reprezintă categoriile minore. Aβ 42, peptid neurotoxic și predispus la agregare, este considerat a fi agentul cauzal al inițierii cascadei de manifestări patologice, care determină moartea neuronală, distrugerea sinapselor, formarea de ghemuri neurofibrilare și plăci senile, iar în cele

din urmă neurodegenerescenta și demența. Creșterea producției de A β 42 stă la baza mutațiilor asociate cu boala Alzheimer familială care se manifestă cu debut precoce. Majoritatea mutațiilor au fost găsite la nivelul presenilinei 1, care codifică subunitatea catalitică a γ -secretazei, în timp ce doar câteva mutații au fost găsite în presenilina 2.

Există studii la toate persoanele cu sindrom Down și care dezvoltă semne distinctive neuropatologice de boală Alzheimer după 40 de ani, iar 50% prezintă semne clinice de declin cognitiv. Asocierea dintre boala Alzheimer și sindromul Down se datorează supraexpresiei genei APP de pe cromozomul 21 ce codifică proteina precursoră a amiloidului. Acumularea β -amiloidului începe în cazul acestor pacienți în prima decadă de viață.

Există două studii care nu au găsit nicio asociere între prezența genei apolipoproteinei E în vârsta de debut a demenței la persoanele cu sindrom Down, dar există și studii care asociază vârsta debutului demenței cu polimorfismul genei precursoră a amiloidului.

S-a demonstrat un risc inexplicabil de boală Alzheimer la mame care au născut copii cu sindrom Down înainte de vârsta de 35 de ani.

2) **Presenilina 1** este o genă cu conservare bună, ale cărei funcții nu sunt pe deplin cunoscute și se consideră a fi în prezent cauza cea mai frecventă a formelor familiale de boală Alzheimer, cu debutul precoce. Există peste 40 de mutații diferite de PS1, fiecare dintre acestea fiind suficiente pentru a produce boala Alzheimer. Vârsta de debut se conturează în intervalul 28-65 de ani. Cu excepția unui individ în vârstă de 68 de ani, care a rămas asimptomatic, fiecare purtător de mutație a PS1 a dezvoltat boală Alzheimer înainte de 65 de ani, penetranța fiind mai mare de 99%.

3) A treia genă este **PS2** și prezintă similaritate cu PS1. Numai 4 mutații ale genei PS2 au fost identificate până în prezent și recunoscute de specialiștii în domeniu.

4) A patra genă implicată în transmiterea bolii Alzheimer este **apolipoproteina E**.

Formele de boală Alzheimer, adică formele de boală cu debut precoce, cu debut tardiv sporadic, precum și formele cu debut tardiv sunt determinate de o complexă interacțiune a genelor, pe de o parte, și a factorilor din mediul ambiant pe de altă parte.

Există o corelație asociativă între apolipoproteina E și boala Alzheimer, dar nu se exclude posibilitatea corelării apolipoproteinei E cu celelalte procese neurodegenerative dependente de vârstă.

Apolipoproteina E este una dintre genele implicate în acest proces complex, fiind situată pe cromozomul 19, existând trei izoforme ale proteinei E 2, E 3 și E 4 și care sunt codificate de trei alele diferite – ϵ 2, ϵ 3 și ϵ 4.

Purtătorii alelei ϵ 4 a genei apolipoproteinei E au șansa cea mai mare de a dezvolta boala Alzheimer. Homozigoții pentru alela ϵ 4 a genei apolipoproteinei E dezvoltă boală Alzheimer la o vârstă mai mică decât heterozigoții. Genotiparea apolipoproteinei E nu este nici specifică, nici sensibilă și poate avea rol adjuvant în diagnosticul bolii Alzheimer la persoanele care prezintă manifestări clinice, iar pentru persoanele asimptomatice rolul este minor. Prezența alelei ϵ 4 nu este necesară și nici suficientă pentru a dezvolta boala Alzheimer.

S-a sugerat că 50-60% dintre cazurile de boală Alzheimer sunt produse de mai mulți factori. De curând modificări la nivelul cromozomilor 1, 9, 10, 12 și 13 au fost evidențiate în forma de boală apărută tardiv.

Cercetările efectuate până în prezent au sprijinit ideea că boala Alzheimer cu debut tardiv este o formă complexă care implică mai multe gene.

Există până în prezent trei forme de boală apărute în acele familii în care manifestările de boală au apărut precoce, cauzate de mutații în una din trei gene:

1) Boala Alzheimer subtipul 1 (FAD 1) reprezintă 10-15% dintre cazuri și este determinată de mutația genei precursoră a amiloidului, care codifică β -amiloidul A4.

2) Boala Alzheimer subtipul 3 (FAD3) reprezintă 30-70% dintre cazurile cu debut precoce și este cauzată de mutația PSEN1 care codifică presenilina 1.

3) Boala Alzheimer subtipul 4 (FAD4) reprezintă mai puțin de 5% din totalul formelor apărute precoce și este cauzată de mutații ale genei presenilinei 2.

Forma familială cu debut precoce este transmisă autosomal dominant, ceea ce semnifică un risc de îmbolnăvire de 50% pentru rudele de gradul I. Această afecțiune este diagnosticată în familiile care au mai multe persoane suferind de boala Alzheimer, la care vârsta de debut este constant mai mică de 60-65 de ani și de cele mai multe ori survine înainte de vârsta de 55 de ani.

Gena	Localizare cromozom	Proteina codificată	Număr de mutații
PSEN2	1q 31-q 42	Presenilina 2	8
APP	21 q 2	Amiloidul β A4	20
PSEN1	14 q 24-3	Presenilina 1	124

1. Boala Alzheimer subtipul 1 (FAD1) reprezintă o formă de demență observată în familiile cu mutații la nivelul proteinei precursoră a amiloidului și are un aspect tipic de boală Alzheimer cu debut la 40-50 ani (ocasional 60 de ani).

2. Boala Alzheimer subtipul 3 (FAD3) apare de obicei în decada a patra sau a cincea de viață, dar au fost prezente cazuri de debut la 30 de ani sau după 60 de ani (debutul după 65 de ani) și este considerată o formă rară de boală. Progresia este relativ rapidă și se asociază cu convulsii, mioclonii, tulburări de vorbire și paraplégie spastică.

3. Boala Alzheimer subtipul 4 (FAD4) apare la o vârstă cuprinsă între 40 și 75 de ani, dar există situații de apariție a bolii și după 80 de ani, durata medie a bolii 11 ani.

Mutațiile genelor presenilinelor 1 și presenilinelor 2 determină depunerea excesivă de β -amiloid asociată cu degenerescență neurofibrilară.

Deoarece boala Alzheimer este genetic heterogenă, consilierea genetică a persoanelor cu boală Alzheimer și a membrilor familiilor lor trebuie să fie adaptată la informațiile disponibile pentru această familie. În forma determinată multifactorial, riscul de îmbolnăvire la membrii familiei unui pacient se poate aprecia numai empiric, iar cu ocazia prezentării la medic pacientul trebuie informat că boala Alzheimer este o afecțiune comună și că riscul oricărei persoane pentru de a dezvolta demență pe parcursul vieții este de aproximativ 10-12%. Membrii familiei unui pacient cu boală Alzheimer (un singur caz într-o familie) au un risc total de apariție a bolii de aproximativ 15-30%. Riscul este de 2-5 ori mai mare decât riscul de fond (~27% vs 10,4%).

Pentru testarea adulților fără manifestări clinice, dar prezentând riscul de a face boala, sunt disponibile teste pentru mutații la nivelul genelor PSEN1, PSEN2 și APP. Aceste investigații nu

permit estimarea vârstei de debut, severitatea tipului de simptome sau modalității de progresie a bolii.

Testarea persoanelor cu risc de boală implică, de obicei, chestionare în care sunt solicitate motivele testării, sunt discutate cunoștințele individuale ale pacientului despre forma de boală apărută precoce, influența rezultatelor pozitive sau negative și evaluat și statusul neurologic. Persoanele participante la chestionare ar trebui în principal să fie informate asupra eventualelor probleme pe care le pot întâmpina privind starea sănătății, invaliditate, educație, discriminare, interacțiune socială și familială.

CONCLUZII

1. Persoanele cu antecedente familiale cu debut precoce al bolii Alzheimer vor fi candidați pentru testare genetică.

2. Deoarece toate mutațiile sunt din categoria autosomal dominantă, un urmaș al unei persoane afectate de boala Alzheimer prezintă riscul de 50% de a avea o mutație de tip patogenic.

3. Un test pozitiv are valoare informativă. Persoanele cu mutații patogenice au riscul de 95-100% de a dezvolta boala Alzheimer.

4. Un test cu valoare negativă este adeseori lipsit de valoare informativă. Persoanele fără mutații patogenice ar putea prezenta riscul de a dezvolta boala Alzheimer.

5. Testarea genetică va fi efectuată la subiecții la care s-a obținut consimțământul informat, să respecte confidențialitatea și să permită acordarea unui sfat genetic, atât înaintea, cât și după efectuarea testului.

6. Testarea genetică poate fi folosită cu relevanță pentru diagnosticul diferențial al demențelor. Genele patogene, cum ar fi proteinele precursoră ale amiloidului, genele presenilinelor, pot fi utilizate ca testare predictivă la indivizi asimptomatici, cât și pentru diagnosticul diferențial la pacienții diagnosticați cu demență. Factorii de risc, cum ar fi apolipoproteina E, au valoare probabilă, deci apolipoproteina E nu este utilă ca test predictiv și utilizarea ei pentru diagnosticul diferențial urmează să fie investigată.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ghețau V.**, Cadrul demografic al maladiei Alzheimer, în România, a III-a Conferință Națională, Alzheimer 2013.
2. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) Fifth Edition American Psychiatric Publishing, 2013.
3. **Tudose C., Tudose F.**, Importanța diagnosticului precoce în boala Alzheimer – noi criterii, noi dificultăți, *Revista Medicală Română*, Vol. LX, Nr. 2., Anul 2013.
4. **Tudose C.**, Aging and Neurodegenerative Disorders in the 21-th Century Symposium Aging in the 21-th Century WPA Regional Meeting, Bucharest, 10-13 April, 2013.
5. **Aftab M.F., Waraich R.S.**, A review of biochemical markers for early diagnosis of Alzheimer's Disease, *American Journal of Neuroscience*, 2012.
6. **Lowry F.**, Early Diagnosis of Alzheimer's Disease, June 21, 2012, SNM 2012 Annual Meeting; Scientific paper 148, Presentend June 11, 2012.
7. **Bird T.D.** Alzheimer Disease Overview. Gene Reviews, 2007. www.ncbi.nlm.nih.gov. Reference Type: Internet Communication.
8. **Bird T.D.** Early Onset Familial Alzheimer Disease Overview, Gene Reviews, 2007. www.ncbi.nlm.nih.gov. Reference Type: Internet Communication.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro