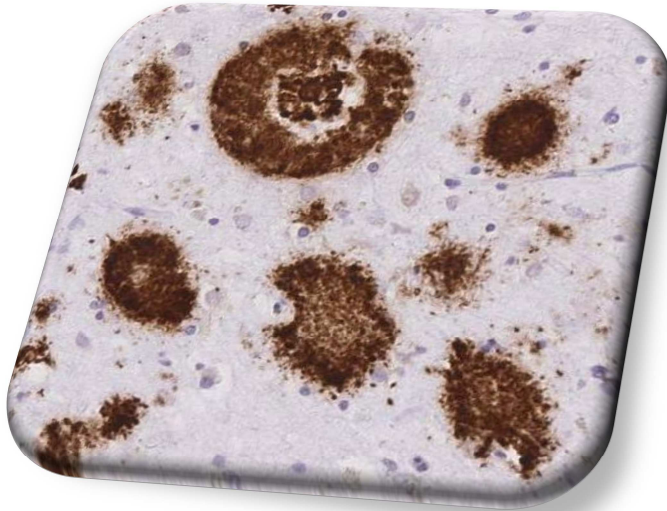
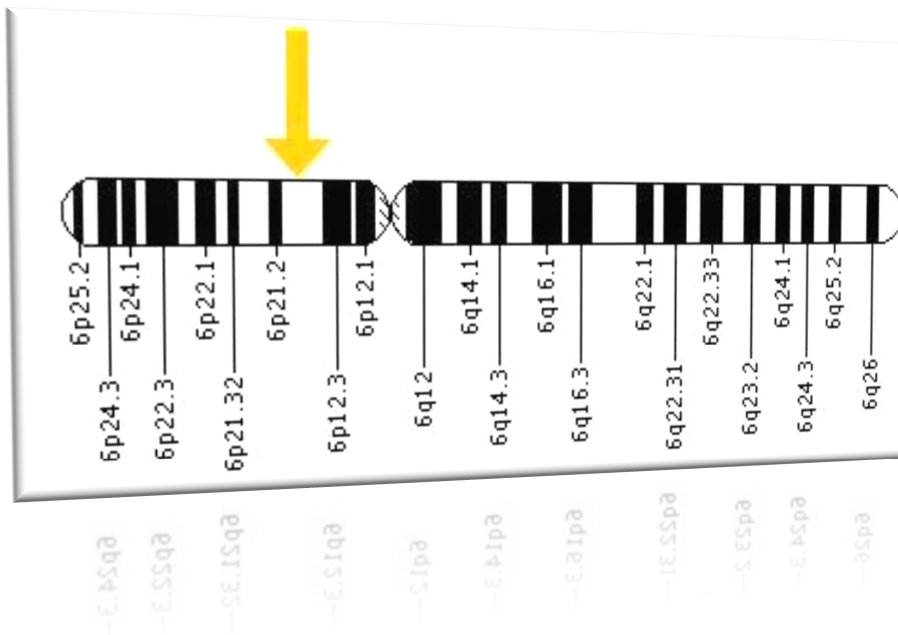


ENFERMEDAD DE ALZHEIMER LIGADA A UNA MUTACIÓN QUE DAÑA LA RESPUESTA INMUNITARIA



La investigación básica tanto independiente como vinculada a la industria farmacéutica se ha concentrado durante años sobre un aspecto fundamental de la enfermedad de *Alzheimer*: la producción de una proteína y su acumulación en forma de placas en el tejido cerebral.

Dos grupos de investigación, trabajando independientemente, y partiendo de postulados distintos, han convergido sobre una mutación genética que involucra otro aspecto de la demencia de *Alzheimer*: el papel del sistema inmunitario en el desarrollo de la enfermedad. Se sospecha que la mutación genética interfiere con la capacidad del cerebro para prevenir la formación de placas de la proteína *amiloide*, denominada así porque remeda al almidón cuando se visualiza en las preparaciones microscópicas.



Según los investigadores, este descubrimiento proporciona pistas sobre cómo y por qué progresa la enfermedad. El gen, conocido como **TREM2** (acrónimo de “**T**riggering **R**eceptor **E**xpressed **M**yeloid cells type **2**”, cuyo *locus* se halla en el cromosoma 6), es el segundo descubierto que se halla asociado con un incremento sustancial del riesgo de desarrollar la enfermedad en personas provecas.

Según *William Thies*, responsable médico y científico de la [*Alzheimer's Association*](#): “el hallazgo científico se entronca en la forma como progresa la enfermedad”.

Queda mucho y arduo trabajo por hacer para comprender cómo la mutación génica da lugar a la demencia de *Alöis Alzheimer*, pero ya existen algunas pistas a partir de estudios experimentales en ratones.

Cuando el gen (TREM2) no ha está mutado, los leucocitos (células incoloras de la sangre) entran en acción, rodeando la placa en formación y destruyendo la proteína tóxica *β -amiloide*. Como resultado, el sistema inmunitario puede prevenir y evitar la formación de placas *amiloides* que esclerotizan tejido cerebral, signo clínico premonitorio de la sintomatología degenerativa de la enfermedad de *Alzheimer*.

Sin embargo, cuando se ha producido la mutación del gen (TREM2), los leucocitos se muestran menos efectivos en su ataque frente a la proteína *β -amiloide*.

Las personas con la mutación del gen TREM2 tienen una probabilidad estimada entre 3 veces y 5 veces mayor de desarrollar la enfermedad de *Alzheimer* en su edad adulta.

Expresado gráficamente, *John Hardy*, de la *University College of London*, el gen no mutado proporciona una red de seguridad frente a los factores externos (apenas conocidos) que pueden contribuir al desarrollo de la demencia. *John Hardy* es el autor principal de uno de los trabajos en que se han dado a conocer estos hallazgos científicos.

Este descubrimiento sugiere que se podría desarrollar un nuevo tipo de fármaco con la capacidad de aumentar la expresión del gen, haciendo posible (al menos teóricamente) que los leucocitos trabajen más eficazmente.

La enfermedad de *Alzheimer* precisa de una farmacoterapia verdaderamente eficaz. Los medicamentos disponibles hoy día apenas si logran limitar el progreso de la degeneración neuronal en los estadios iniciales de la enfermedad.

La circunstancia de que dos grupos de trabajo hayan convergido en el mismo gen aumenta la confianza acerca de la validez y trascendencia de las investigaciones. Ambos trabajos se han publicado en la revista *New England Journal of Medicine*.

Los dos estudios se han concentrado en el gen TREM2. Pero existe otro gen que incrementa también la probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer: **ApoE4** (abreviatura de **Apolipoprotein E4**). Aun cuando las mutaciones de ambos genes parecen conferir la misma probabilidad de desarrollar la enfermedad, las mutaciones del gen ApoE4, descubierto en el año 1993, son mucho más frecuentes.

Las mutaciones de estos genes son raras, con una prevalencia no superior al 2% de los pacientes con enfermedad de *Alzheimer*. La verdadera importancia de estos descubrimientos es que proporcionan pistas para potenciales nuevos abordajes farmacológicos.

Para descubrir este gen (TREM2), el Dr. *Kari Stefansson*, de *CODE Genetics*, afincada en Islandia se planteó una cuestión: ¿podemos encontrar alguna diferencia que separe a las personas que son admitidas en residencias asistidas antes de los 75 años de aquellas que todavía viven en su hogar a los 85 años?.

Los científicos analizaron los genomas de 2.261 habitantes de Islandia e identificaron que las mutaciones del gen TREM2 eran más comunes entre las personas con enfermedad de *Alzheimer*, pero también entre las personas que aun cuando no habían sido diagnosticadas comenzaban a manifestar sintomatología (vg, pérdida de memoria) que auguraba el desarrollo de la enfermedad.

Los investigadores confirmaron los resultados obtenidos con la población islandesa, estudiando el gen, y sus variantes, en otras poblaciones, algunas analizadas en la *Emory University* (Estados Unidos); así como en Noruega, Holanda y Alemania.

La conexión entre la demencia de *Alöis Alzheimer* y el gen TREM2 supuso una sorpresa para los investigadores. A pesar de que se conoce desde tiempo ha, que el cerebro de los enfermos de *Alzheimer* está inflamado, esta circunstancia se había desechado como un factor trascendente en la enfermedad.

En una investigación independiente, *John Hardy* y *Rita Guerreiro*, de la *University College of London*, junto a *Andrew Singleton*, del *National Institute on Aging*, estaban intrigados por una [extraña e infrecuente enfermedad](#), de la que existían muy pocos

pacientes. La sintomatología era muy sorprendente: desmoronamiento óseo, demencia y leucoencefalopatía esclerosante.

El Dr. *Hardy* estudió a una paciente en la tercera década de su vida, cuya enfermedad cerebral se manifestaba en comportamiento sexual inapropiado y extremada fragilidad ósea. La enfermedad parecía estar causada por la homocigosis del gen TREM2 (las dos copias del gen estaban mutadas).

Los investigadores comenzaron a buscar personas heterocigóticas para el gen TREM2. E, inesperadamente, hallaron que estas personas tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedad de *Alzheimer*.

Un extenso estudio de campo constató que las mutaciones de este gen, TREM2, se manifestaban en el 0,5% de la población general; pero en casi el 2% (cuatro órdenes de magnitud superior) en los pacientes con enfermedad de *Alzheimer*.

Zaragoza, a 17 de noviembre de 2012

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza