

Estudios de la asociación genética de la apolipoproteína E con la longevidad, el deterioro cognoscitivo y la demencia

Paola Castelli*
Carlos Campillo*
Humberto Nicolini**
Ana L. Sosa*

Summary

Recent studies suggest that aging and cognitive deterioration occur as a result of changes in molecular information. Thus, different genetic theories have been proposed to explain neuronal loss associated to aging, however, a recent finding has opened a new path in this field. It is about the association of the ApoE genotype with an increased risk for Alzheimer's disease.

Apolipoprotein E (ApoE) is a glycoprotein expressed by a variety of body tissues, particularly the liver and the brain. This protein has been associated with lipid transportation and metabolism, coordinating cholesterol mobilization and distribution in the repairment of neuronal membranes. ApoE has been studied with respect to its role in the regulation of the lipid metabolism in the central nervous system and neuronal plasticity.

This study pretends to describe the ApoE function in lipid metabolism and through its biological effect, study the relationship of its genotype with longevity, cognitive impairment and dementia.

Key words: Dementia, Alzheimer, apolipoprotein.

Resumen

Las investigaciones recientes sugieren que el envejecimiento y el deterioro cognoscitivo son resultado de los cambios en la información a nivel molecular. Así, se han formulado teorías genéticas que han intentado explicar la pérdida neuronal que se produce con la edad. Sin embargo, un hallazgo reciente ha abierto un nuevo camino en esta área. Se trata de la asociación que hay entre el genotipo molecular de la apolipoproteína E (ApoE) y el aumento del riesgo de padecer demencia senil de tipo Alzheimer.

La ApoE es una glicoproteína producida por una variedad de tejidos en el organismo, particularmente en el hígado y el cerebro, que interviene en el transporte y metabolismo de los lípidos, coordinando la movilización y redistribución del colesterol en los procesos de reparación de las membranas neuronales. Se ha estudiado cuál es su papel en el metabolismo de las lipoproteínas en el sistema nervioso y su importancia en la plasticidad cerebral.

* Hospital Español, Servicio de Psiquiatría, Ejército Nacional 613, Col. Granada. 11520, México, D.F.

** Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D. F.

La presente revisión tiene por objeto describir la función de la ApoE en el metabolismo de los lípidos y por medio de su efecto biológico, profundizar en la relación de su genotipo molecular con la longevidad, el deterioro cognoscitivo y la demencia.

Palabras claves: Demencia, Alzheimer, apolipoproteína.

Introducción

La apolipoproteína E (ApoE) es una glicoproteína que se produce en el organismo, sobre todo en el hígado y el cerebro. Las investigaciones recientes la relacionan con el envejecimiento, el deterioro cognoscitivo, la longevidad y la demencia senil tipo Alzheimer (DSTA). Su acción la ejerce al intervenir en el metabolismo de los lípidos, al transportar y metabolizar las lipoproteínas y al movilizar y redistribuir el colesterol en la reparación de las membranas neuronales, fenómeno este último relacionado con la plasticidad cerebral. El propósito de la presente revisión es describir la función de la ApoE en el metabolismo de los lípidos y mostrar cómo se relaciona su genotipo molecular con la longevidad, el deterioro cognoscitivo y las demencias.

La función de las lipoproteínas y la ApoE en el metabolismo de los lípidos

Las ApoE y los diferentes tipos de lipoproteínas intervienen en el transporte y en el metabolismo de los lípidos. Las lipoproteínas son complejos macromoleculares encargados de transportar los distintos lípidos (triglicéridos, colesterol y fosfolípidos) en la sangre; son esféricas y tienen una organización estructural común: una parte hidrofóbica y otra hidrofílica. La primera es interna, lo que le permite cubrir al lípido (insoluble en agua) para que de esa manera pueda ser transportado, mientras que la parte hidrofílica es externa y es donde se localizan las apolipoproteínas, lo cual les permite actuar como intermediarias externas en el complejo transporte de los lípidos, mediando su depuración en el plasma (48).

Las diferentes lipoproteínas son: a) los quilomicrones, que son partículas grandes que se unen a los lípidos provenientes de la dieta y son transportados por la circulación linfática; b) las lipoproteínas endógenas secretadas por el hígado, mejor conocidas como: VLDL, que son lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*), que al ser hidrolizadas por las lipasas se transforman en IDL, lipoproteínas de densidad intermedia (*intermediate density lipoproteins*), que a su vez, pueden ser reconocidas por los receptores hepáticos y removidas de la circulación o transformarse en partículas más pequeñas llamadas LDL, lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein*), que también son removidas por receptores hepáticos específicos y, c) las HDL, lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoproteins*), las cuales absorben el colesterol de los tejidos periféricos.

Como ya se mencionó, las apolipoproteínas son las encargadas de ejercer las funciones de vinculación externa en el transporte de los lípidos, mediante los siguientes mecanismos: a) favoreciendo la unión entre los receptores de las células hepáticas y las partículas de lipoproteínas, b) actuando como cofactor enzimático en el metabolismo de los lípidos y c) formando parte de la estructura de algunos de ellos (44).

Por lo anterior, no es de extrañar que las fallas de estas partículas contribuyan a la patología de los lípidos, como la aterogénesis, la hipercolesterolemia o las hiperlipidemias, la mayoría de las cuales tienen un origen genético (17).

Se considera que en el organismo hay por lo menos diez tipos de apolipoproteínas que son codificadas por genes localizados en los cromosomas 1, 2, 6, 11 y 19. En el cromosoma 11, se codifican las apo AI, CIII y AIV que se unen a las HDL. Los diversos trastornos asociados con las mutaciones en este cromosoma causan defectos en la síntesis o función de la HDL, por lo que se desarrolla una aterosclerosis prematura. Además, como la HDL es la encargada de transportar el exceso de colesterol desde las células, también se le ha relacionado con el riesgo de desarrollar una enfermedad isquémica cardíaca (15). Como esto depende de su concentración en la sangre, mientras mayor sea la cantidad de HDL circulante, menor será el riesgo de desarrollar isquemia.

Otra apolipoproteína importante es la apolipoproteína E, que es uno de los principales constituyentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), cuya función principal es el transporte de triglicéridos desde el hígado hacia los tejidos periféricos; también es constituyente de una subclase de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de los quilomicrones, los cuales poseen una actividad potencial aterogénica. A nivel fisiológico un papel importante de la ApoE en el metabolismo de las lipoproteínas es su habilidad para mediar la unión entre las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los receptores hepáticos (48), lo que inicia su degradación y la conduce a que use el colesterol de estas lipoproteínas en la regulación del metabolismo del colesterol intracelular.

La ApoE es codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 19 y se encuentra en tres tipos, o isoformas funcionalmente distintas: la E2, la

E3, y la E4, las cuales son codificadas por tres alelos: el e2, el e3 y el e4. Estas distintas formas de ApoE difieren entre sí sólo por la sustitución de uno o dos aminoácidos, lo que les confiere distintas propiedades físicas y bioquímicas (11).

Se ha estimado que un 60% de la variación del colesterol en la sangre está genéticamente determinado y que la ApoE ocupa el 15% de esta variación (57). De esta manera se han relacionado las isoformas E3 y E4 con altos niveles de colesterol plasmático, y la E2 con bajos niveles. Los estudios poblacionales han mostrado que las formas más frecuentes son la E3 y la E4, siendo la E3 mayor del 60% (17). La frecuencia de la E4 es variable: en los orientales con una baja incidencia de enfermedad isquémica y bajos niveles de colesterol, la frecuencia del alelo e4 es de alrededor de 0.08; en los aborígenes australianos es de 0.39 y se acompaña de altas tasas de enfermedad isquémica, lo que concuerda con otros estudios, como el de Cumming y Robertson (15), en el que relacionan a la E4 con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad isquémica cardíaca.

La isoforma E2 es rara y se relaciona frecuentemente con bajo colesterol plasmático. Sin embargo, alrededor de 2% de los homocigotos de la E2 desarrollan un tipo de hiperlipidemia generalmente asociada con otras anomalías metabólicas presentes en el alcoholismo y la diabetes (66).

Por lo anterior, se ha investigado la relación que hay entre el genotipo de la ApoE, es decir, la presencia de alguno de sus alelos, y el riesgo de morir por trastornos cardiovasculares, o de sobrevivir por no presentarse estos trastornos, lo que se ha relacionado con la longevidad.

La ApoE y la longevidad

Como las enfermedades cardiovasculares son algunas de las principales causas de muerte del anciano y en ellas subyacen causas genéticas, Schächter y cols. (52), decidieron investigar la posible asociación genética entre la longevidad y los alelos de dos genes candidatos. En una población de 338 sujetos (294 mujeres y 44 hombres mayores de 100 años de edad) comparados con un grupo control de 160 adultos (20.70 años de edad), examinaron el polimorfismo en los genes que codifican para la ApoE (asociada con la enfermedad isquémica cardíaca) y el de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), que interviene en el sistema renina-angiotensina, que es importante para controlar la presión arterial, el equilibrio del sodio, y el agua a nivel celular. Indicaron que el alelo e4 de la ApoE era significativamente menos frecuente en los sujetos de cien o más años, al contrario del alelo e2 y la variante alélica de la ACE, que fueron más frecuentes en estos individuos, en relación con el grupo control ($p=0.001$).

Es probable el pacto del alelo e4 en el riesgo cardiovascular, que es atribuido a su efecto hipercolesterolémico; en cambio, el alelo e2 tiene un efecto opuesto que pudiera relacionarse con un bajo nivel de colesterol y una baja frecuencia de la enfermedad isquémica, y podría tener un efecto protector. Por otro lado, la elevada frecuencia de la variante alélica de la

enzima ACE en estos pacientes, podría deberse a su papel benéfico en los procesos de reparación del daño celular, lo que favorecería la sobrevivencia (8). Concluyen que las asociaciones encontradas son un buen ejemplo de las influencias genéticas en los efectos dependientes de la edad y de la longevidad, aunque mencionan que también hay otros factores que intervienen en este proceso, como las mutaciones del DNA propias del envejecimiento (33,57).

Otro estudio con hallazgos similares es el de Davignon (17) en canadienses octogenarios, en el que se encontró una baja frecuencia del e4 comparada con la de los sujetos jóvenes, por lo que se sugiere que pocos portadores del e4 llegan a una edad avanzada.

Sin embargo, en un estudio de sujetos menores de 40 años con enfermedad coronaria, se encontró una marcada sobrerrepresentación (16 veces) de la isoforma E4 sin elevación del colesterol plasmático (7). Al respecto, las investigaciones recientes indican que los individuos homocigotos para el alelo e4, tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad isquémica y demencia, y en este caso el efecto del alelo e4 opera independientemente en los lípidos plasmáticos. Al parecer, la ApoE ejerce su efecto en el sistema nervioso central, por medio de otros mecanismos que tienen una implicación directa en el funcionamiento cognoscitivo del anciano.

La ApoE en el sistema nervioso

El cerebro produce alrededor de 20% de la ApoE, la cual es uno de los componentes principales del líquido cefalo-raquídeo (4.5%). Es sintetizada tanto en el sistema nervioso central (por astrocitos y macrófagos) como en el sistema nervioso periférico, y es la única de las apolipoproteínas que tiene especial importancia en el tejido nervioso (48). Se ha demostrado que coordina la movilización y redistribución del colesterol y de los fosfolípidos en los procesos de reparación, crecimiento y mantenimiento de las membranas neuronales durante el desarrollo o después de una lesión del sistema nervioso periférico (30).

Es sabido que en el sistema nervioso central, es muy limitada la capacidad de las neuronas para regenerarse, sin embargo, en áreas específicas cerebrales, la ApoE tiene la habilidad de inducir la proliferación de los axones o de las terminales de las neuronas dañadas. Esto se llama sinaptogénesis, y es una respuesta compensatoria del tejido cerebral a las lesiones en las células, generándose nuevas sinapsis en pocos meses (31, 42). De esta manera, sus efectos biológicos son favorecer la mielinización y modificar la plasticidad cerebral (26), pero también favorece la formación de depósitos de B-amiloide y la formación de marañas neurofibrilares, que constituyen los principales cambios neuropatológicos en la demencia senil de tipo Alzheimer (22).

Debido a la relación de la ApoE con la patogénesis de la demencia, algunos investigadores creyeron necesario profundizar en el efecto de la ApoE en las funciones cognoscitivas en el anciano, tales como la memoria, con el objeto de buscar cuáles son los factores predictores de su deterioro.

La ApoE y el deterioro cognoscitivo

El funcionamiento cognoscitivo es un indicador importante de salud en el anciano, aunque algunos tienen falta de memoria que puede ser considerada como parte del proceso normal de envejecimiento. El dilema para el clínico es decidir qué pacientes pueden desarrollar demencia y quienes permanecerán estables. Por lo tanto, para muchos el declinamiento cognoscitivo puede considerarse como un marcador del proceso demencial (45).

Al respecto, Petersen y cols. (39) hicieron un estudio prospectivo y longitudinal en 66 pacientes con deterioro cognoscitivo leve, en el que evaluaron la tasa de conversión a demencia después de 12, 18 y 54 meses, y encontraron que el alelo e4 de la ApoE había sido el mayor predictor para la progresión clínica a la demencia. Así también, Feskens y cols. (18) refieren haber obtenido hallazgos similares en el seguimiento a tres años de 538 hombres de 70 a 89 años de edad, ajustando sus resultados de acuerdo con la edad, ocupación, uso de tabaco, alcohol y enfermedad cardiovascular. Concluyeron que el alelo e4 predispuso al declinamiento cognoscitivo de una población general de hombres ancianos.

Por otro lado, se ha considerado que el alelo e2 es un factor que protege del deterioro cognoscitivo. Talbot (61) encontró una disminución significativa de e2 ($p = 0.0048$) en 93 pacientes demenciados *versus* 67 controles, y Benjamin (4), en un estudio de autopsias, correlacionó la densidad de las marañas y las placas en la corteza frontal y temporal, con la presencia de este alelo, observando una disminución significativa de anomalías anatomopatológicas en aquéllos que tenían el alelo e2, comparados con los que no lo tenían.

Sin embargo, la correlación entre el genotipo de ApoE y el resultado clínico, no siempre es constante. Es decir, hay pacientes que tienen el alelo e4 y no presentan deterioro, mientras que algunos que no poseen este alelo se demencian. Por esto es importante no como una prueba diagnóstica sino como un factor de riesgo para desarrollar la demencia (1).

La apolipoproteína E y la demencia

La palabra demencia denota un declinamiento progresivo y persistente de las funciones mentales que compromete, por lo menos, tres de las siguientes esferas: lenguaje, memoria, habilidades visuales-espaciales, emociones, personalidad y cognición (cálculo, juicio, abstracción y discernimiento). La prevalencia aumenta con la edad y afecta aproximadamente a 20% de las personas mayores de 80 años. Su etiología es múltiple, sin embargo, no es una consecuencia inevitable del envejecimiento (60).

Alrededor de 50 a 70% de los casos de demencia se deben a la enfermedad de Alzheimer, llamada actualmente Demencia Senil de Tipo Alzheimer (DSTA). Aproximadamente 15% son por causa vascular y otro 15% se relaciona con otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, así como con otras condiciones que pueden ser corregidas con tratamiento, como las in-

fecciosas, las deficiencias vitamínicas, las enfermedades metabólicas o endocrinas y los tumores, o con el incremento crónico de la presión intracraneal, como la hidrocefalia normotensa. La DSTA afecta fundamentalmente la memoria y al iniciarse puede ser insidiosa. El deterioro es uniformemente progresivo y se acompaña de alteraciones de la conducta, de pérdida paulatina del lenguaje, errores de juicio, letargo, apatía o estados confusionales que pueden llegar a la agitación.

En el cerebro de estos pacientes ocurre una serie de alteraciones microscópicas. Con frecuencia se encuentran placas seniles que se acumulan en el espacio extracelular y cuyo componente principal es la proteína B-amiloide. Otra característica es la presencia de marañas neurofibrilares que consisten en filamentos anormales que se acumulan en los cuerpos celulares y axones neuronales en el cerebro de estos pacientes. Además, es importante el fenómeno de muerte celular neuronal, que se produce principalmente en la corteza frontal, parietal y temporal anterior, así como en la amígdala y en el sistema olfatorio (27). La DSTA también se caracteriza por una profunda pérdida de células colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, lo cual es la principal causa de la severa deficiencia de acetilcolina en el cerebro de los pacientes que tienen esta enfermedad.

En las últimas décadas se han hecho diversos estudios para identificar los factores etiopatogénicos causales de la DSTA. Se han mencionado como factores potenciales: la edad, el sexo femenino, el síndrome de Down y los factores culturales y tóxicos. Sin embargo, el único factor con relevancia epidemiológica es el antecedente familiar, debido a la naturaleza genética de esta enfermedad. La evidencia del componente genético es particularmente importante en aquéllas de inicio temprano (antes de los 65 años), sin embargo, es muy heterogénea y compleja. En ocasiones hay casos genéticos y no genéticos en una misma familia, o se confunde el diagnóstico de DSTA con otras demencias. Se han propuesto distintos patrones de heredabilidad, desde la herencia multifactorial hasta un patrón autosómico dominante (10, 36). Se han identificado por lo menos cuatro genes: 1, 14, 19 y 21, que confieren susceptibilidad para heredarla:

1. El primero fue el gen de la proteína precursora del amiloide (PPA) que se encuentra en el cromosoma 21. Se encontraron mutaciones en este gen en un subgrupo de familias con DSTA de inicio temprano (20, 64). Al respecto, una gran proporción de pacientes con síndrome de Down desarrollan cerca de los 35 años de edad, las lesiones anatomopatológicas características de la DSTA (9). Como ya se mencionó, en este cromosoma se codifica una proteína precursora del amiloide, que es uno de los principales elementos de las lesiones anatomopatológicas de la DSTA. Así se explica la alta frecuencia de lesiones de tipo Alzheimer en los pacientes con síndrome de Down, quienes tienen tres cromosomas 21 y, por lo tanto, mayores probabilidades de poseer el gen anormal (36). Por otro lado, la edad de inicio de la DSTA causada por la mutación en la PPA puede ser modificada por el genotipo de la ApoE (16, 56).
2. Otras investigaciones refieren mutaciones del gen AD3 en el cromosoma 14, en pacientes con DSTA

de inicio temprano (53, 59). Asimismo, se han identificado mutaciones en el gen de la presinilina-1 (62), que se expresa en los casos de la DSTA de inicio temprano, con una alta frecuencia (60-80%). La presinilina-1 es una proteína de membrana, cuya función no se conoce con exactitud, pero parece que su mutación produce una alteración conformacional de efecto tóxico.

3. Los estudios de enlace génico en un grupo de familias alemanas han demostrado la presencia de una mutación en la DSTA en el cromosoma 1 (28). Además, el gen de la presinilina-2 se codifica en este cromosoma y se relaciona con un número reducido de casos de DSTA familiar temprana (<5%).
4. Numerosos estudios han descrito una relación muy significativa entre la DSTA familiar y la esporádica de inicio tardío, con el alelo e4 del gen de la ApoE (12, 41, 63). Este se codifica en el cromosoma 19 y la heredabilidad del alelo e4 es un factor de alto riesgo, de tal manera que en una persona que haya heredado un genotipo heterocigoto 3 / 4 y haya tenido un progenitor con demencia, el riesgo de padecer la enfermedad se eleva de 20% (población general) a 80%, mientras que en una que haya heredado un ApoE 4/4 y tenga historia de demencia en la primera generación, alcanza un riesgo próximo a 100% (49, 51).

La historia del alelo ApoE-4 como factor de riesgo de desarrollar DSTA se inició en 1990, cuando Margaret Pericak-Vance, de la Universidad de Duke, publicó la asociación de la DSTA con el cromosoma 19. En 1992, Alan Roses describió la asociación de la ApoE con la DSTA familiar y esporádica, y el mismo grupo identificó, posteriormente, su asociación con la DSTA de inicio tardío (47).

De 34% a 65% de los individuos con DSTA son portadores del alelo e4 de la ApoE, mientras que sólo son portadores de 24% a 31% de la población adulta no afectada (1, 32, 35). Esta asociación ha sido confirmada en estudios clínicos y epidemiológicos en los Estados Unidos, Canadá, Europa y Japón (6, 29).

La ApoE-e4 eleva el riesgo de desarrollar la DSTA de inicio tardío reduciendo posiblemente la edad de inicio (21, 38, 54). Corder y cols. (13), en un estudio de pacientes con DSTA de inicio tardío, indicaron que el riesgo de demencia aumenta de 20% a 90%, mientras que la edad de inicio disminuye de 84 a 68 años, al incrementarse el número de alelos e4. Al respecto, Roses y cols. (47) refieren que una población portadora de dos copias del alelo e4, el inicio de la DSTA ocurrió antes de los 70 años, mientras que en aquellos sin el alelo e4, el promedio de inicio fue a los 85 años.

Mientras que el alelo e4 parece estar asociado con la edad de inicio de la DSTA, el efecto del genotipo ApoE en la tasa de progresión de la enfermedad es menos evidente. Hay informes que refieren un incremento en la tasa de progresión en aquellos pacientes que son portadores del alelo e4 (21), sin embargo, esto no se ha corroborado en otros estudios (5, 34).

En otras demencias, los hallazgos también son contradictorios (23). Amouyel (2) encontró una mayor susceptibilidad de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en

los pacientes con el alelo e4 (frecuencia de 0.33 vs 0.11 en los controles). Sin embargo, en un estudio similar, Zerr (67) no logró repetir este hallazgo. Arai (3) indicó un aumento de la frecuencia del e4 en los pacientes demenciados con enfermedad de Parkinson (0.32) en relación con los no-demenciados (0.9) y los controles (0.08). En otros estudios en pacientes con Parkinson (25) y Enfermedad de Huntington (50), la frecuencia del e4 no difiere de la de los controles.

Noguchi (37) y Frisoni (19) informaron de un incremento de e4 en los pacientes con demencia vascular, y sugirieron que el aumento del colesterol plasmático, y la aterosclerosis resultante, asociados con el e4, contribuyeron a esta condición.

Por otro lado, en la neuropatología de la DSTA, Schmechel y cols. (55) encontraron un incremento en el número y depósito de proteína B-amiloide en las placas seniles de los pacientes homocigotos e4, en comparación con los homocigotos e3; y con los heterocigotos e4 encontraron valores intermedios no significativos, concluyendo que en la DSTA de inicio tardío, los pacientes con uno o dos alelos e4 tienen un fenotipo diferente en la neuropatología del o de los pacientes homocigotos e3.

Por otro lado, a nivel neuroquímico, los cambios más constantes en los cerebros de los pacientes con DSTA fueron: la disminución significativa de acetilcolinotransferasa en la neocorteza y en el hipocampo, y la degeneración de las neuronas que contienen acetilcolina en el núcleo basal de Meynert. Al respecto, Soininen y cols. (58) estudiaron *postmortem* la relación que había entre el alelo e4 y la depleción de acetilcolina en la corteza frontal de 32 sujetos que habían estado demenciados, *versus* los controles. Indicaron que los homocigotos con el alelo e4 tenían un déficit mayor de acetilcolina, y que el promedio de edad de los pacientes portadores de este alelo había sido siete veces menor que el de los pacientes demenciados que no tenían este alelo. Esta relación entre el ApoE-e4 y la función colinérgica cortical y subcortical puede explicar la falta de respuesta de los pacientes que han desarrollado rápidamente demencia por los inhibidores de colinoesterasa, como la tacrina, aunque esto aún no ha quedado claramente establecido (43).

De esta manera, el polimorfismo de la ApoE, es uno de los principales contribuyentes a la heterogeneidad de la Demencia Senil de tipo Alzheimer, lo cual puede tener importantes implicaciones para las diferentes aproximaciones terapéuticas a este trastorno (46).

Conclusiones

Las apolipoproteínas desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de los lípidos, favoreciendo la unión a receptores celulares o formando parte de sus componentes. Un tipo específico, la apolipoproteína E, ha cobrado recientemente una enorme importancia debido a su asociación genética con los procesos relacionados al envejecimiento, como la longevidad, el deterioro cognoscitivo y las demencias.

Esta asociación se debe a su función en el metabolismo de los lípidos, con un papel fundamental en la movilización y distribución del colesterol, especialmen-

te después de sufrir lesiones en el sistema nervioso central, propiciando la formación de nuevas sinápsis (sinaptogénesis), por lo que desempeña una función específica en los procesos de reparación y plasticidad cerebral.

La forma en la que la apolipoproteína E favorece el proceso del deterioro cognoscitivo relacionado con la edad o con la aparición de la demencia, o por el contrario, la longevidad, depende de su genotipo molecular, es decir, de la información codificada a nivel genético.

El genotipo de la apolipoproteína E puede considerarse como un prototipo de la valoración de los factores de riesgo genético aplicada a las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, y en las que intervienen la interacción de diversos genes y los factores medioambientales.

Las diferentes investigaciones aquí descritas proporcionan una serie de pruebas de que el genotipo de la ApoE es uno de los que más contribuyen a la heterogeneidad de la demencia. Tanto en los pacientes con DSTA, en los que tienen otras demencias y en los ancianos no demenciados, las funciones cognoscitivas, como la memoria y las estructuras del lóbulo temporal medial, como el hipocampo (27), parecen ser particularmente vulnerables al efecto deletéreo del alelo e4 de la apolipoproteína E. En contraste, la presencia del alelo e2 parece preservar ciertas funciones cognoscitivas, como el aprendizaje, y proteger del deterioro cognoscitivo relacionado con la edad.

El área que ha generado más investigaciones es la asociación que hay entre la apolipoproteína E y el riesgo de padecer la DSTA. Se ha relacionado tanto con las formas familiares como con las esporádicas, con la edad de inicio, la progresión y la severidad, la formación de placas y depósitos de proteína B-amiloide, con la homeostasis de los lípidos y con la integridad sináptica, y tiene valor como predictor de progresión y como factor de susceptibilidad. Su presencia puede estar o no asociada con la enfermedad, sin embargo, el número de alelos e4 y la historia de los familiares de primer grado con trastornos de la memoria, pueden influir en el riesgo de desarrollar la DSTA, pero aún no queda claro si estos factores actúan interactiva o aditivamente.

Es importante dilucidar los mecanismos biológicos subyacentes a la asociación entre la ApoE y la DSTA, especialmente la naturaleza y significancia de la interacción entre la ApoE y otros constituyentes de las placas seniles y marañas neurofibrilares, así como el efecto del polimorfismo de la ApoE en la plasticidad neuronal. Estas investigaciones deberán ser integradas al estudio de los factores genéticos identificados, que incluyen la neurobiología y la neuropatología de la proteína precursora del amiloide (49), la proteína tau (24) y las presenilinas 1 y 2 (65).

Las frecuencias de las variantes alélicas difieren también en cada población (14), por lo que es necesario generar datos propios para poder estimar el riesgo de la población mexicana asociado a la demencia.

Finalmente, se deben coordinar los estudios de investigación tanto básicos como clínicos para esclarecer el papel exacto que desempeña la apolipoproteína E en la demencia.

REFERENCIAS

1. ACMG/ASHG: Working group apoe testing for AD. *JAMA*, 274:1627-1629, 1975.
2. AMOUYEL P, VIDAL O, LAUNAY y cols.: The apoe alleles as major susceptibility factors for CJD. *Lancet*, 344:1315-1318, 1994.
3. ARAI H: Apoe gene in Parkinson's disease with o without dementia. *Lancet*, 334:889, 1994.
4. BENJAMIN R, LEAKE B y cols.: (letter) Protective effect of apoE e2. *Lancet*, 344:473, 1994.
5. BASUN H, GRUT M y cols.: Apoe-e4 and disease progression in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 183:32-34, 1994.
6. BEYER K, LAO J, CACABELOS R: Molecular genetics and genotyping in Alzheimer's disease. *Annals Psychiatry*, 6:173-187, 1996.
7. BOCKXMEER F, MAMOTTE C: Apolipoprotein e4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Clin genet*, 36:183-188, 1989.
8. BOCKXMER F: Apoe and ACE genes: impact on human longevity. *Nature Genetics*, 6:4-5, 1994.
9. BRUGKE K y cols.: The role of alterations in free radical metabolism in mediating cognitive impairments in Down's Syndrome. *Exs.*, 62:190-198, 1993.
10. CABELOS R, LAO J y cols.: Genetic testing in Alzheimer's disease. ApoE genotyping and etiopathogenic factors. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 18(supl. A):161-179, 1996.
11. CACABELOS R: Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). *Acta Neurol Scand (supl.)* 165:72-84, 1996.
12. CORDER E: Gene dose of Apoe 4 and the risk of AD in late onset families. *Science*, 261:921-923, 1993.
13. CORDER y cols.: Protective effect of apoe e2 for late onset AD. *Nature Genetics*, 7:180-184, 1994.
14. CRUZ C, CAMARENA B, MEJIA J y cols.: The dopamine D2 receptor gene taq A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Archives Med Res*, 26(4):421-426, 1995.
15. CUMMING A y cols.: Polymorphism at the apoE locus in relation to risk of coronary disease. *Clin Genet*, 25:310-313, 1984.
16. CHARTIER M y cols.: Early-onset AD caused by mutations at codon 717 of the B-amyloid precursor protein gene. *Nature*, 353:844-846, 1991.
17. DAVIGNON J, GREG R, SING C: Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 8:1-21, 1988.
18. FESKENS E: Apoe 4 and cognitive decline in elderly men. *BMJ*, 309:1202-1206, 1994.
19. FRISONI G: Association of apolipoprotein-e-e4 with vascular dementia. *JAMA*, 271:1317, 1994.
20. GOATE A y cols.: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familiar AD. *Nature*, 349:704-706, 1991.
21. GOEDERT M: Risky apo in brain. *Nature*, 372:45-46, 1994.
22. GOLDMAN J, LUCIAN C: Aging of the brain. Dementia of Alzheimer's type. Principles of neural science. 3a. edición, Apleton and Lange, Connecticut, 1991.
23. HELISALMI S, LINNARANTA K y cols.: Apolipoprotein E polymorphism in patients with different neurodegenerative disorders. *Neurosci Lett*, 205:61-64, 1996.
24. GARRUTO V: Tau protein, aluminium and AD. *Lancet*, 343:989, 1994.
25. KOLLER W, GLATT S y cols.: Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia. *Ann Neurol*, 37:242-245, 1995.
26. KOSIK K: Alzheimer's disease: A cell biological perspective. *Science*, 256: 780-783, 1992.
27. LEHTOVIRTA M, LAAKSO M y cols.: Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neurosci*, 67:65-72, 1995.
28. LEVY-LAHAD E, WIJSMAN E y cols.: A familial Alzheimer's disease locus on Chromosome 1. *Science*, 269:970-977, 1995.
29. MAESTRE G y cols.: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: Ethnic variation in genotypic risks. *Ann Neurol*, 37:254-259, 1995.
30. MAHLEY R: Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240:622-630, 1988.
31. MATTHEWS D y cols.: *Brain Res*, 115:1-41, 1976.
32. MAYEUX R y cols.: The apo-e4 allele in patients with AD. *Ann Neurol*, 34:752-754, 1993.
33. MEDVEDEC Z: Repetition of molecular-genetic information as a possible factor in evolutionary changes of life span. *Exp. Gerontol*, 7:227-238, 1972.
34. MURPHY G, TAYLOR J y cols.: No association between apoe-e4 and rate of decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 154:603-608, 1997.
35. NALBANTOGLU J, GILFIX B, POIRIER J y cols.: Predictive value of Apoe genotyping in AD: Results of an autopsy series and an analysis of several combined studies. *Ann Neurol*, 36:889-895, 1994.
36. NICOLINI H, ORTEGA H, DE LA FUENTE JR: Aspectos bioquímicos y etiopatogénicos de la demencia senil de tipo Alzheimer. *Acta Psiquiátr Psicol Amér Lat.*, 34:343-348, 1988.
37. NOGUCHI y cols.: Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342:737, 1993.
38. NORMAN J: Apoe genotype and its effect on duration and severity of early and late onset AD. *B J. Psy*, 167:533-536, 1995.
39. PETERSEN R y cols.: Apoe status as a predictor of AD. *JAMA*, 273:1274-1278, 1995.
40. POLVIKOSKI T, SULKAVA R y cols.: Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of B-amyloid protein. *N Engl J Med*, 333:1242-1247, 1995.
41. POIRIER J y cols.: Apoe polymorphism and AD. *Lancet*, 342, 697-699, 1993.
42. POIRIER J: Apoe in animals models of CNS injury and in AD. *TINS*, 17:525-530, 1994.
43. POIRIER J y cols.: Apolipoprotein E allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Pro Natl Acad Sci*, 92(12):260-64, 1995.
44. REBECK W, REITER J, STRICKLAND D, HYMAN B: ApoE in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron*, 11:575-580, 1993.
45. REBECK W y cols.: Reduced apo e4 in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology*, 44:1513-1516, 1994.
46. RICHARD F y cols.: ApoE genotyping and response to drug treatment in Alzheimer's disease. *Lancet*, 349:539, 1997.
47. ROSES A y cols.: Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer disease. *Lancet*, 343:1564-1565, 1994.
48. RUBINSTEIN D: ApoE: A review of its roles in lipoprotein metabolism, neuronal growth and repair and as a risk factor for Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 25:223-229, 1995.
49. SAUNDERS y cols.: Association of apo E allele e4 with late-onset familial and sporadic AD. *Neurology*, 43:1467-1472, 1993.
50. SAUNDERS A y cols.: Apoe4 distributions in late-onset AD and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*, 342: 710-711, 1993.
51. SAUNDERS A, HULETTE C y cols.: Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *Lancet*, 348:90-93, 1996.
52. SCHÄCHTER F y cols.: Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genetics*, 6:329-332, 1994.
53. SCHELLENBERG G: Genetic Linkage evidence for a familial AD on Cr 14. *Science*, 258:668-671, 1992.
54. SCHELLENBERG G y cols.: *Am J Hum Genetic*, 54:631, 1994.
55. SCHEMMCHEL y cols.: Increased amyloid B- peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of ApoE

- genotyping to Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America, 90:9649-9653, 1993.
56. SHERRINGTON y cols.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial AD. *Nature*, 375:754-760, 1995.
 57. SING C, DAVIGNON J: *Am J. Hum Genet*, 37:268-285, 1985.
 58. SOININEN H, RIEKKINEN P: Apolipoprotein E, memory and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 19:224-228, 1996.
 59. ST. GEORGE-HYSLOP P y cols.: Genetic evidence for a novel familial Alzheimer disease locus on chromosoma 14. *Nature Genetics*, 2:330-334, 1992.
 60. STREHLE B, HIRSCH G y cols.: Codon restriction theory of aging and development. *J Theor Biol*, 33:429-474, 1971.
 61. TALBOT C y cols.: (letter) Protection against AD with apoe2. *Lancet*, 343:1432-1433, 1994.
 62. VAN BROECKHOVEN: Presenilins and Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 11:230-232, 1995.
 63. VAN DUIJN C y cols.: Apoe-ε4 allele in a population-based study of early-onset AD. *Nature Genetics*, 7:74-78, 1994.
 64. VAN DUIJN y cols.: Amyloid precursor protein gene mutation in early-onset AD. *Lancet*, 335:978-979, 1991.
 65. WRAGG M y cols.: Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet*, 347:509-512, 1996.
 66. WILSON P y cols.: ApoE alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. *JAMA*, 272:1666-1671, 1994.
 67. ZERR I: ApoE in CJD. *Lancet*, 345:68-69, 1995.

**RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

1. c
2. d
3. e
4. a
5. b
6. c
7. a
8. b
9. a
10. c
11. e
12. d
13. e
14. b
15. a