

ALZHEIMER Y MUTACIONES EN APOE

Autor: Sandra López Hurtado

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA)

factores

Epigenéticos Genéticos Medioambientales

Mutación en:
• APP
• PSNE1
• PSNE2

Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (ADAD)

Aumenta la acumulación de péptido Aβ amiloide. Portadores desarrollan deterioro cognitivo leve (DCL) mediana de 44 y 49 años.

APOE; 3 isoformas
• APOE2
• APOE3
• APOE4
Principal factor de riesgo ❌

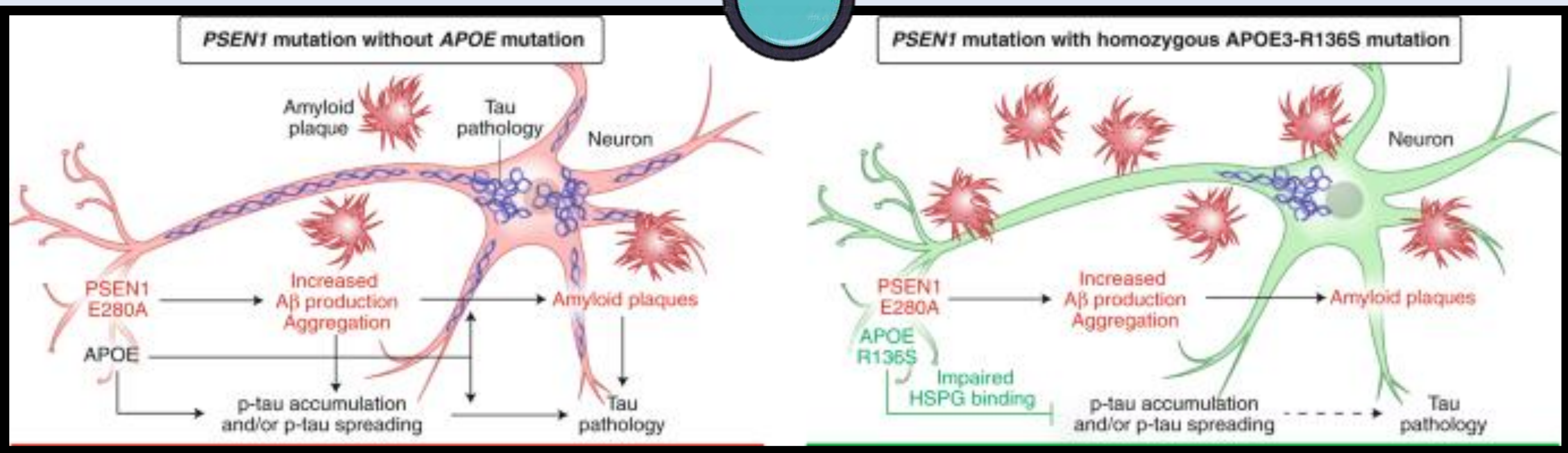
Una portadora de la mutación no desarrollo DCL hasta los 69 años. La secuenciación del exoma mostró que, además de la mutación en PSNE1, tenía dos copias de la variante rara Christchurch (APOE3ch)

MATERIAL Y MÉTODOS

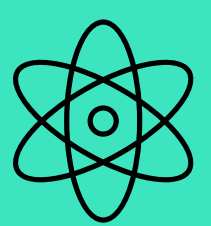
Modelo experimental de Alzheimer una cepa de ratones la mutación en heterocigosis en el gen PSEN1

Introducir mediante CRISPR la mutación en homocigosis de APOE3ch
Analizar las estructuras cerebrales mediante PET.

Cultivos celulares para evaluar el estado de agregación de tau en células transfectadas con APOE3, APOE4, APOE2 O APOEch.



RESULTADOS



Tomografía por emisión de positrones (PET)

- Carga inusualmente alta de Aβ amiloide, expansión de tau y neurodegeneración relativamente limitadas.



Agregación in vitro de las diferentes isoformas de APOE

- Mayor agregación en presencia de APOE3
- Menor en presencia de APOEch
- Nivel más bajo en ausencia de APOE

DISCUSIÓN/CONCLUSIONES

La variante APOEch retrasa la expansión de tau y con ello la neurodegeneración de la ADAD

Factor genético protector

Este estudio solo informa de la mutación homocigota

BIBLIOGRAFÍA: 1. Zalusky K, Nelson M, Huang Y. An Alzheimer's-disease-protective APOE. Nat Med. 2019 November; 25:1648-1649.
2. Arboleda-Velasquez J, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, et al. Nat Med. 2019 November; 25(11):1680-1683.

