

Monodosis

¿Un marcador biológico fiable para la enfermedad de Alzheimer?

Aunque la genética permite explicar en gran parte el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, con estimaciones de heredabilidad entre el 60% y el 80%, no obstante todavía no se conoce con detalle la base genética de la enfermedad y, de hecho, menos de la mitad de la contribución genética a la enfermedad de Alzheimer está soportado por las variaciones genéticas actualmente conocidas.

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio genético combinando el *Framingham Heart Study* y el estudio de cohortes familiares *NIA-CARGA*, utilizando un enfoque que tiene en cuenta la estructura familiar y calcula una puntuación de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. Dichos resultados han mostrado una clara asociación con un polimorfismo de un solo nucleótido *PLXNA4* (rs277470) situado en una región que codifica el dominio de unión a la semaforina-3A (Sema3A). La transfección de células SH-SY5Y o neuronas primarias de rata de longitud completa con *PLXNA4* (TS1) aumentó la fosforilación de la proteína tau estimulada por Sema3A. Se observó el efecto opuesto cuando las células fueron transfectadas con isoformas más cortas (TS2 y TS3). Los casos de Alzheimer tardío presentaban una expresión 1,9 veces mayor de TS1 en el tejido cerebral cortical, en comparación con los controles. La expresión de TS1 se correlacionó significativamente con la mayor puntuación del *Clinical Dementia Rating* y una mayor densidad de la placa.

En definitiva, los, según los investigadores, este gen (*PLXNA4*, TS1) promueve la formación de ovillos neurofibrilares constituidos por la proteína tau descompuesta, una de las dos principales características patológicas de la enfermedad y, de hecho, se demuestra que el gen *PLXNA4* afecta el procesamiento de la proteína tau en su relación con los ovillos neurofibrilares, el principal marcador de la enfermedad de Alzheimer. La mayoría de los medicamentos que se han desarrollado o que están en fase desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer están destinados a reducir la forma tóxica de beta-amiloido y ninguno ha mostrado un nivel significativo de eficacia, mientras que sólo unos pocos fármacos han sido dirigidos a la vía de la proteína tau, por lo que el descubrimiento de esta nueva asociación genética puede dar lugar a nuevas op-

ciones de tratamiento de fármacos selectivamente dirigidos al gen *PLXNA4*.

– Jun G, Asai H, Zeldich E, Drapeau E, Chen C, Chung J, Park JH, Kim S, Haroutunian V, Foroud T, Kuwano R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Scheffenberg GD, Lunetta KL, Kim JW, Buxbaum JD, Mayeux R, Ikezu T, Abraham CR, Farrer LA. *PLXNA4 is associated with Alzheimer disease and modulates tau phosphorylation*. *Ann Neurol*. 2014 Jul 8. doi: 10.1002/ana.24219. [Epub ahead of print]

... y mientras tanto, a aprovechar los favorables efectos cognitivos del aceite de pescado

La utilización de suplementos de aceite de pescado parece asociarse con una preservación de las funciones cognitivas y, concretamente, con diferencias significativas en la puntuación de la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer y mayores puntuaciones en la *Mini-Mental State Examination*, entre personas con cognición normal.

Estas conclusiones proceden de un estudio de cohortes retrospectivo realizado para examinar la relación entre el uso de suplementos de aceite de pescado durante Iniciativa *Neuroimaging* de la Enfermedad de Alzheimer y los indicadores de deterioro cognitivo. Un conjunto de adultos mayores (229 individuos cognitivamente normales, 397 pacientes con deterioro cognitivo leve y 193 pacientes con la enfermedad de Alzheimer) fueron evaluados con pruebas neuropsicológicas y de imagen por resonancia magnética cerebral cada 6 meses.

Por otro lado, las pruebas de neuroimagen realizadas durante este estudio mostraron que los pacientes cognitivamente normales que utilizaban regularmente los suplementos de aceite de pescado presentaban una menor contracción de áreas muy relevantes de la corteza cerebral, en comparación con los no usuarios. Los resultados favorables solo se apreciaron en personas que no eran portadoras del gen *APOE-4*.

– Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimer's & Dementia*, June 18, 2014 (on line). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.005>

Telómeros largos y cardiosaludables

Según una reciente revisión sistemática con su correspondiente metaanálisis estadístico, parece existir una relación inversa entre la longitud de los telómeros de los leucocitos y el riesgo de padecer una enfermedad coronaria, con independencia de otros factores conocidos de riesgo cardiovascular. Sin embargo, esta relación es más dudosa con la enfermedad cerebrovascular.

Los telómeros son los extremos de los cromosomas, que corresponde a regiones de ADN aparentemente no codificantes, con una estructura muy repetitiva y a los que se atribuyen funciones celulares muy relevantes desde el punto de vista de la estabilidad estructural de los cromosomas, con importantes implicaciones en la división y el durabilidad de funciones principales como la estabilización estructural de los cromosomas y en la durabilidad de las estípites celulares.

Se revisaron sistemáticamente un total de 24 estudios que incluyeron 43.725 participantes y 8.400 pacientes con enfermedad cardiovascular (5.566 con enfermedad coronaria y 2.834 con la enfermedad cerebrovascular). Comparando los telómeros de leucocitos más cortos con los más largos de longitud, el riesgo relativo (RR) combinado para la cardiopatía coronaria fue de 1,54 ($IC_{95\%}$ 1,30 a 1,83) en todos los estudios, 1,40 ($IC_{95\%}$ 1,15 a 1,70) en los prospectivos y 1,80 ($IC_{95\%}$ 1,32 a 2,44) en los retrospectivos. Los resultados para la enfermedad cardíaca coronaria fueron similares en el meta-análisis restringido a los estudios que se ajustaron para los factores de riesgo vascular convencionales (RR= 1,42; $IC_{95\%}$ 1,17 a 1,73); estudios con ≥ 200 casos (RR= 1,44; $IC_{95\%}$ 1,20 a 1,74); estudios con una puntuación de alta calidad (RR= 1,53; $IC_{95\%}$ 1,22 a 1,92); y en los análisis que corrigieron el sesgo de publicación (RR= 1,34; $IC_{95\%}$ 1,12 a 1,60). Por su parte, el riesgo relativo combinado para la enfermedad cerebrovascular fue de 1,42 ($IC_{95\%}$ 1,11 a 1,81); sin embargo, los telómeros más cortos no se asociaron significativamente con el riesgo de enfermedad cerebrovascular en estudios prospectivos (RR= 1,14; $IC_{95\%}$ 0,85 a 1,54) ni en los estudios con una puntuación de alta calidad (RR= 1,21; $IC_{95\%}$ 0,83 a 1,76).

– Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349: g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.