

## **ESTUDIOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA EN ARGENTINA: RELEVANCIA, ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS**

### ***GENETIC STUDIES ASSOCIATED WITH SPORADIC ALZHEIMER'S DISEASE IN ARGENTINA: RELEVANCE, STATE OF THE ART AND PERSPECTIVES.***

### ***ESTUDOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER ESPORÁDICA NA ARGENTINA: RELEVÂNCIA, SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS.***

MARIA CAROLINA DALMASSO<sup>1</sup>, MARÍA BÁRBARA POSTILLONE<sup>1</sup>, JULIETA LISSO<sup>1</sup>, ZULMA SEVILLANO<sup>1</sup>, NICOLÁS IRURETA<sup>1</sup>, IVANA VELLILLA<sup>1</sup>, INÉS MINTZ<sup>1</sup>, NANCY MEDEL<sup>1</sup>, JUAN PABLO PRINCICH<sup>1</sup>, MARIANA NAHIR VALLEJO AZAR<sup>1</sup>, PATRICIA SOLIS<sup>1</sup>, SILVIA KOCHEN<sup>1</sup>, PAULA GONZALEZ<sup>1</sup>.

**Contacto:** Maria Carolina Dalmaso - **Email:** mcdalmaso@unaj.edu.ar

**FILIACIONES:** 1 Unidad de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS-CONICET-HEC-UNAJ).

**Citar como:** Dalmaso MC, Postillone MB, Lisso J, Sevillano Z, Irureta N, Vellilla I, Mintz I, Medel N, Princich JP, Vallejo Azar MN, Solis P, Kochen S, Gonzalez P. Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas. Desde Acá. 2024; 2: p-p. 70-90

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en personas mayores. Existen dos formas de esta enfermedad, una es hereditaria, denominada Familiar (EAF), que representa el 3% de los casos de EA y la otra, denominada Esporádica (EAE) que es la forma más común y está determinada por múltiples factores genéticos y ambientales. En la última década, los estudios de asociación genética del genoma completo (GWAS, del inglés Genome Wide Association Study) en enfermedad de Alzheimer esporádica (EAE) posibilitó la identificación de 83 variantes de riesgo y de nuevas vías involucradas en la patogénesis de la enfermedad, como también la obtención de un índice de riesgo genético capaz de detectar a la población de mayor riesgo. Lamentablemente, estos estudios fueron realizados en población europea. Dado que las frecuencias de las variantes genéticas son diferentes entre poblaciones, es imperativa la necesidad de realizar este tipo de estudios en personas de otras regiones para validar estos resultados. Recientemente publicamos el primer estudio de GWAS en EAE realizado en Sudamérica, incluyendo 1018 argentinos. En este trabajo analizaremos el impacto de los resultados obtenidos, cómo continuamos con este estudio y cuáles son las perspectivas a futuro.

**Palabras Clave:** Enfermedad de Alzheimer, Genética, Índice de riesgo genético, Latinoamérica.

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia in the elderly. There are two forms of this disease, one is hereditary, called Familial (EAF), which represents 3% of cases of AD and the other, called Sporadic (EAE) which is the most common form and is determined by multiple genetic and environmental factors. In the last decade, genome-wide association studies (GWAS) in sporadic Alzheimer's disease (SAD) successfully identified 83 risk variants and new pathways involved in the pathogenesis of the disease, and led to the generation of a genetic risk score capable

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

of detecting the population at greatest risk. Unfortunately, these studies were performed in a Caucasian population. Given that the frequencies of genetic variants are different among populations, it is imperative to perform this type of study in other ethnic groups to validate these results. We recently published the first GWAS study in EAE performed in South America, including 1018 Argentines. In this paper we will analyze the impact of the results obtained, how we continue with this study and what are the perspectives for the future.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Genetics, Genetic Risk Score, Latin America.

### Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em pessoas idosas. Há duas formas dessa doença: uma é hereditária, chamada Familiar (EAF), que representa 3% dos casos de DA, e a outra, chamada Esporádica (EAE), que é a forma mais comum e é determinada por vários fatores genéticos e ambientais. Na última década, os estudos de associação de todo o genoma (GWAS) na doença de Alzheimer esporádica (DAE) possibilitaram a identificação de 83 variantes de risco e novas vias envolvidas na patogênese da doença, bem como a obtenção de um índice de risco genético capaz de detectar a população de maior risco. Infelizmente, esses estudos foram realizados em uma população caucasiana. Considerando que as frequências das variantes genéticas diferem entre as populações, é imperativo que esses estudos sejam realizados em outros grupos étnicos para validar esses resultados. Recentemente, publicamos o primeiro estudo GWAS sobre DAE realizado na América do Sul, incluindo 1018 argentinos. Neste artigo, analisaremos o impacto dos resultados obtidos, como continuamos com esse estudo e quais são as perspectivas futuras.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, genética, escore de risco genético, América Latina.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

## ESTUDIOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA EN ARGENTINA: RELEVANCIA, ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS

MARIA CAROLINA DALMASSO, MARÍA BÁRBARA POSTILLONE, JULIETA LISSO, ZULMA SEVILLANO, NICOLÁS IRURETA, IVANA VELLILLA, INÉS MINTZ, NANCY MEDEL, JUAN PABLO PRINCICH, MARIANA NAHIR VALLEJO AZAR, PATRICIA SOLIS, SILVIA KOCHEN, PAULA GONZALEZ

### Generalidades de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa y progresiva, cuya incidencia aumenta con la edad. Se caracteriza por la acumulación anormal en el cerebro de un péptido que forma ovillos neurofibrilares por lo cual, afecta el funcionamiento y la actividad neuronal. Esto, a su vez, provoca una pérdida progresiva de la función cerebral. Tanto Abeta como Tau son proteínas funcionales que, por algún motivo aún no bien definido y asociado a la edad, se empiezan a acumular. Las neuronas que se dañan primero son las de las partes del cerebro responsables de la memoria, el lenguaje y el pensamiento. Por ello, los primeros síntomas suelen estar relacionados con estas funciones. Sin embargo, éstos aparecen entre 15 a 20 años después que comienzan las primeras alteraciones en el cerebro, las cuales no son detectadas por ninguna metodología disponible actualmente en la práctica clínica. (1). Las personas con síntomas leves a menudo pueden seguir trabajando, conduciendo y participando en sus actividades favoritas, con la ayuda ocasional de familiares y amigos. Sin embargo, la EA es una enfermedad progresiva, lo que significa que empeora con el tiempo. La rapidez con que progresa y las capacidades que se ven afectadas varían de una persona a otra (2). A medida que pasa el tiempo, se dañan más neuronas y se ven afectadas más zonas del cerebro, viéndose afectadas también las actividades de la vida diaria, como vestirse y bañarse; pueden observarse cambios en el estado de ánimo, en la personalidad o el comportamiento. Con

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmasso, María Bárbara Postillone, Julieta Lisso, Zulma Sevillano, Nicolás Irureta, Ivana Vellilla, Inés Mintz, Nancy Medel, Juan Pablo Princich, Mariana Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis, Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

el tiempo, el daño neuronal se extiende a partes del cerebro que permiten funciones corporales básicas como caminar y deglutir, lo que impide a las personas ser autónomas para moverse y alimentarse. Los estudios indican que las personas mayores de 65 años sobreviven una media de cuatro a ocho años después de un diagnóstico de demencia de Alzheimer, aunque algunos pueden llegar a vivir hasta 20 años (2), probablemente, debido a el diagnóstico precoz, cuidados paliativos y tratamientos adecuados.

### ¿Enfermedad de Alzheimer o demencia senil?

Demencia senil es un término que se utilizaba antes para definir a todas las demencias asociadas a la edad. “Demencia” es un término general para un grupo concreto de síntomas, que alude a las dificultades con la memoria, el lenguaje, la resolución de problemas y otras habilidades del pensamiento (3). La EA es una de las causas de la demencia y la más común, caracterizada por la acumulación anormal de las proteínas Abeta y Tau, así como la degeneración de las neuronas. Las otras demencias asociadas a la edad son la demencia frontotemporal, la demencia vascular, la demencia mixta, la esclerosis hipocampal, la demencia de cuerpos de Lewi y la demencia asociada a Parkinson (4).

### Progresión de la enfermedad de Alzheimer

Se define como el continuo de la EA a la progresión de la enfermedad desde cambios cerebrales imperceptibles para la persona hasta cambios cerebrales que causan problemas de memoria y, finalmente, discapacidad física. En este continuo, existen tres grandes fases: el estadio preclínico, el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia tipo Alzheimer (5). Esta última, la fase de demencia tipo Alzheimer, puede dividirse en demencia leve, moderada y grave (Figura 1). La duración de cada parte del continuo depende de la edad, la genética y el sexo biológico. (6).

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

En la **fase preclínica**, es decir, aquella donde no se detectan cambios conductuales, al ser estudiados por evaluaciones neu-

ropsicológicas, ni estructurales, al realizarse un estudio de imágenes del cerebro; sin embargo, ya comienzan los primeros cambios cerebrales asociados a la EA. Las determinaciones que miden estos cambios se denominan biomarcadores. Los que se conocen hasta el momento y definen este estadio son los niveles anormales de Abeta observados por tomografía por emisión de positrones (PET) y por determinación de sus niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR); disminución de la proteína tau en el LCR, y la disminución del metabolismo de la glucosa en cerebro por PET (Figura 1). El cerebro es capaz de compensar estos primeros cambios, lo que permite a las personas no presentar ningún síntoma. Como vemos, si bien los cambios que ocurren en esta etapa pueden ser captados por medio de estudios, las metodologías que se necesitan son muy caras (como PET) o muy invasivas (como análisis de LCR) para ser realizadas como métodos de pesquisa en personas que no presentan ninguna alteración. Es por esto que en los últimos años las investigaciones se han focalizado en identificar biomarcadores plasmáticos que permitan ver estos cambios de una manera más accesible y menos invasiva para mejorar el diagnóstico temprano. Si bien aún se encuentran en etapas de investigación y desarrollo, la determinación de biomarcadores específicos de Alzheimer (Abeta40/Abeta42, Tau total y Tau fosforilada), indicadores de lesión axonal (NfL, GAP-43) y marcadores de inflamación (GFAP, TREM2) mostraron resultados prometedores, con un gran potencial clínico futuro (7)

La **fase de DCL** se caracteriza por la aparición de síntomas sutiles, como problemas de memoria, lenguaje y pensamiento (Figura 1). Estos problemas cognitivos pueden ser imperceptibles para el paciente y sus familiares, pero pueden ser detectados en estudios de evaluación neuropsicológica y se evidencian en imágenes de cerebro por resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada. Estos síntomas no interfieren en la capacidad de la persona para llevar a cabo sus actividades cotidianas. Todas las personas que desarrollan demencia tipo Alzheimer experimentan primero un DCL. Sin embargo, algunas personas con DCL no sufren un deterioro cognitivo adicional y hasta pueden

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

recuperar una cognición normal. Entre los estudios basados en la población, una revisión sistemática y meta-análisis informó de una tasa de reversión del 26%, lo cual, si bien no es muy alta, indica la importancia del diagnóstico precoz(7,8). Es por eso que identificar qué individuos con DCL tienen más probabilidades de desarrollar demencia es uno de los principales objetivos de la investigación actual.

La **demencia tipo Alzheimer** se caracteriza por síntomas perceptibles de memoria, lenguaje, pensamiento o comportamiento que merman la capacidad de la persona para desenvolverse en la vida cotidiana (4). A medida que la enfermedad progresa, las personas suelen experimentar múltiples tipos de síntomas que cambian con el tiempo. Estos síntomas reflejan el grado de daño de las neuronas en distintas partes del cerebro. En la fase *leve* es posible que aún puedan conducir, trabajar y participar en sus actividades favoritas. Sin embargo, manejar las finanzas y pagar las facturas puede ser especialmente difícil y pueden necesitar más tiempo para completar las tareas diarias. En la fase *moderada*, que suele ser la más larga, las personas experimentan más problemas con la memoria y el lenguaje, son más propensas a confundirse y les resulta más difícil realizar tareas de varios pasos, como bañarse y vestirse. A veces, pueden llegar a sufrir incontinencia y pueden empezar a tener cambios de personalidad y comportamiento, como desconfianza y agitación. En la fase *grave* la capacidad de comunicación verbal de las personas se ve muy afectada y es probable que necesiten cuidados las 24 horas del día. Se ve afectado el movimiento, lo que lleva a complicaciones físicas como coágulos sanguíneos, infecciones cutáneas y sepsis, que pueden desencadenar un fallo orgánico. Otro de los mecanismos comúnmente afectados es la deglución, lo que puede hacer que los alimentos vayan hacia la tráquea, las partículas de comida se depositen en los pulmones y cause una neumonía por aspiración, la cual es una de las causas de muerte común en enfermos de Alzheimer (4).

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

**Figura 1.** Representación esquemática del Continuo de la enfermedad de Alzheimer. DCL, Deterioro Cognitivo Leve



Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmasso, María Bárbara Postillone, Julieta Lisso, Zulma Sevillano, Nicolás Irureta, Ivana Vellilla, Inés Mintz, Nancy Medel, Juan Pablo Princich, Mariana Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis, Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

## Herencia de la enfermedad de Alzheimer

Existen dos formas de la EA, la que se denominan *Familiar* y la *Esporádica* (9). La EA familiar comprende aproximadamente el 3-5% de los casos, generalmente los primeros síntomas se observan a edades más tempranas (30-60 años), es hereditaria y está causada por mutaciones autosómicas dominantes en tres genes involucrados en la generación de Abeta: la proteína precursora de amiloide y las presenilinas 1 y 2.

Sin embargo, la mayoría de los casos de la EA pueden ser englobados en la forma esporádica (EAE). Ésta se observa en personas mayores de 65 años, por lo que también se la denomina de inicio tardío. Es una enfermedad compleja y multifactorial, donde la genética se asocia con el riesgo de desarrollar la enfermedad, pero no la determina, sino que depende de la suma de factores ambientales para que la enfermedad aparezca o no (9). Podemos decir que la aparición de la enfermedad depende de factores no modificables y factores modificables que pueden prevenir el desarrollo y/o la progresión de la EA. Las recomendaciones para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia se encuentran desarrolladas en el informe de la Organización Mundial de la Salud, un artículo de la Alzheimer's Association y un informe de la Academia Nacional de Medicina norteamericana (10-12). Entre estas recomendaciones, podemos destacar el ejercicio físico y el desarrollo de una actividad artística, los cuales se ha demostrado que llevan a una estimulación neuronal que ayuda a proteger el cerebro.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

## Factores no modificables

La edad, la genética y la historia familiar son los factores de riesgo no modificables. La edad es el principal de los tres. El porcentaje de personas con enfermedad de Alzheimer aumenta drásticamente con la edad. Sin embargo, es importante resaltar que esta demencia no es una parte *necesaria* del envejecimiento; o sea, que la edad avanzada por sí sola no es suficiente para causar demencia de Alzheimer (13).

Tampoco es necesario tener antecedentes familiares de Alzheimer para que una persona desarrolle la enfermedad. Sin embargo, las personas que tienen o han tenido un familiar de primer grado con EAE tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad. Un amplio estudio poblacional (14) descubrió que tener un progenitor con demencia aumenta el riesgo independientemente de los factores de riesgo genéticos, probablemente debido a los factores ambientales compartidos (por ej. alimentación saludable y hábitos de actividad física).

En 1993 se descubrió el primer factor genético de riesgo para la EAE: el alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E (*APOE4*). Un alelo es una de las formas alternativas en las que un gen puede existir en una región específica de un cromosoma. Los alelos pueden ser diferentes versiones de un mismo gen que codifican diferentes características físicas o funciones bioquímicas. Este alelo aumenta el riesgo de EAE de 3 a 4 veces (15). Un año más tarde, se observó que otro alelo, el  $\epsilon 2$  de *APOE* (*APOE2*) disminuye significativamente el riesgo de EAE (16), lo que confirmaba el importante papel del gen *APOE* en esta enfermedad. La *APOE4* es el factor genético de mayor riesgo asociado a la EAE observado hasta el día de hoy. Es importante resaltar que, si bien ha sido validado en diversas poblaciones, el tamaño del efecto y su frecuencia varían. Por ejemplo, en población de ascendencia africana (AFR), *APOE4* es más frecuente y confiere un riesgo menor (17), mientras que en población de ascendencia nativa americana (NAM) *APOE4* presenta el mismo efecto, pero su frecuencia es menor (18). Fue gracias a la llegada de la técnica de GWAS, en inglés Genome Wide Association Study y al uso de un número de muestras cada vez mayor, que pudieron detectarse otros factores de riesgo genético de EAE. En el año 2023, se publicó el estudio de GWAS más grande hasta el momento (111.326 casos y 677.663 controles) realizado por el consorcio europeo de genética de Alzheimer EADB (European Alzheimer Data Bank) (19). Este trabajo permitió identificar 83 variantes genéticas asociadas a la EAE, más allá de las variantes en *APOE*, confirmando la complejidad poligénica de la enfermedad. A su vez, permitió detectar nuevos mecanismos involucrados en la fisiopatología de la EA. El

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

éxito más notable fue sin duda la identificación de un rol importante de la microglía. La microglía es un tipo de célula glial del sistema nervioso central que se encuentra principalmente en el cerebro y la médula espinal. La función principal de la microglía es actuar como la principal célula inmune, desempeñando un papel crucial en la respuesta inmune y la protección del sistema nervioso contra agentes patógenos, lesiones y enfermedades. El GWAS identificó variantes no-sinónimas y muy poco frecuentes en los genes *TREM2*, *PLCG2* y *ABI3* (20). Es decir, de este modo, ha cambiado la concepción de la enfermedad evidenciando que es un fenómeno complejo resultante de procesos fisiopatológicos con muchos puntos de entrada que pueden desencadenar la enfermedad o interactuar para acelerar o ralentizar su progresión. Estos descubrimientos, además de haber repercutido en nuestro conocimiento, están empezando a utilizarse en la investigación traslacional, que es un enfoque que busca aplicar los hallazgos científicos básicos en la práctica clínica y en la mejora de la salud pública. Implica el movimiento bidireccional de conocimientos entre la investigación básica (o de laboratorio) y la investigación clínica (o aplicada), con el objetivo de acelerar el desarrollo de nuevas terapias, diagnósticos y enfoques preventivos para enfermedades. La herramienta diagnóstica más desarrollada hasta el momento es el denominado Genetic Risk Score, que podríamos traducir como índice de riesgo genético (IRG).

Este índice proporciona una puntuación determinada por el efecto acumulativo de las variantes genéticas de riesgo presentes en cada individuo. Esto permite definir la población con mayor riesgo de desarrollar EAE, pero no funciona como predictor de la demencia por sí solo. En parte, porque aún quedan variantes por descubrir y validarlas en diversas poblaciones, pero además, porque no contempla los factores de riesgo ambiental que son igualmente determinantes de la aparición de la EA. Se han publicado diversas formas de obtener el IRGs, el más reciente utiliza sólo las 83 variantes de riesgo descritas al momento (19). Se observó que el 37.5% de los pacientes con DCL y los valores más altos de este IGR, desarrollan demencia en los siguientes 3 años (19), fortaleciendo su potencial uso en la práctica clínica.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

María Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

La función del IRG es contribuir en el diagnóstico temprano de la enfermedad, dado que el riesgo genético es el mismo desde que nacemos. Las ventajas de identificar personas con mayor riesgo (IRG muy alto), podrían ser: el desarrollo de un protocolo de intervención temprana de optimización de los riesgos ambientales modificables y un análisis de biomarcadores cuando la persona aún no presenta síntomas (fase preclínica de la EA). Al mismo tiempo, en combinación con otros biomarcadores, permitiría redefinir los límites y las relaciones entre las enfermedades neurodegenerativas, para mejorar el diagnóstico.

Finalmente, dentro del grupo de personas ya diagnosticadas con EA, podría ayudar a integrar la heterogeneidad en los procesos fisiopatológicos y conocer mejor la evolución de cada caso. Estas potenciales aplicaciones cobran importancia a la hora de desarrollar fármacos potencialmente dirigidos a genes/vías compartidos y el desarrollo de una medicina de precisión eficiente (21).

### **Importancia de realizar estudios genéticos de EAE en nuestro país**

Los estudios genéticos y la identificación de las variantes asociadas a la enfermedad son la base de la medicina de precisión. La medicina de precisión, también conocida como medicina personalizada o medicina individualizada, es un enfoque médico que se centra en la personalización del tratamiento y la atención médica para cada individuo, teniendo en cuenta las características únicas de su genética, su estilo de vida y su entorno. Si bien, ésta se encuentra aún en desarrollo y en etapas de investigación, es importante hacer avances en nuestra población para no quedarnos afuera. Entre diferentes poblaciones existen lo que se denomina variación genética, dado que las variantes genéticas se encuentran con más frecuencia en determinadas regiones geográficas o en personas con ascendencia de esas regiones (22), que en otras. El estudio de la variación genética humana tiene importancia evolutiva ya que permite reconstruir y comprender los patrones de migración humana en el pasado. Pero a su vez, tiene gran apli-

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmasso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

cación médica, ya que las variantes causantes de enfermedades pueden darse con más frecuencia en determinados grupos de población. Por lo tanto, observaciones realizadas en una población no necesariamente se aplican a otra. El mayor ejemplo es la diversidad observada para *APOE4*, el factor de riesgo más importante y conocido de la EAE, tanto en efecto como en frecuencia. La población que habita en Argentina, dada su historia, es una mezcla o admixture genético principalmente de europeos (EUR) y NAM (23,24); en consecuencia, lo observado en europeos podría no aplicarse a nuestra población. Además, las variantes de riesgo de EAE identificadas hasta el momento, a excepción de *APOE4*, presentan un efecto muy pequeño. Esto significa que para poder hacer descubrimiento de nuevas variantes es necesario tener un número de muestras extremadamente grande, lo cual va a llevar tiempo, esfuerzo y recursos. Actualmente nos encontramos colaborando con laboratorios de Brasil, Colombia y México para incrementar el número de muestras y así mejorar nuestro conocimiento acerca de la genética de la EAE en población latina.

### ¿Qué sabemos de genética de la EAE en Argentina?

En el contexto del consorcio argentino de genética de Alzheimer (AGA-ALZAR), reclutamos más de mil participantes de nuestro país para realizar el primer estudio genético de EAE de Latinoamérica (23 - 25). Lo primero que realizamos fue un estudio de ancestría, para evaluar la composición de la población. Confirmamos que nuestra población es un admixture genético de las poblaciones ancestrales EUR y NAM, sin un gran aporte de ascendencia AFR ( $5 \pm 0.03\%$ ) (25). En promedio, las muestras presentaron un 71% de ancestría EUR y un 25% de ancestría NAM (25).

Estudiamos el riesgo conferido por *APOE4* en esta población. Observamos que poseer un alelo 4 confiere un riesgo de EAE de 3,14 ( $p < 0.0001$ ) veces más que no tenerlo. Es decir, que en nuestra población esta variante presenta un efecto similar al observado EUR, pero una frecuencia ligeramente menor (23,24). Además, evaluamos la presencia y efecto de las variantes raras en los ge-

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

María Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

nes *TREM2*, *PLCG2* y *ABI3* (20). Encontramos que estas variantes presentan una frecuencia y riesgo asociado a la EAE similar al observado en EUR en nuestra población y proponemos que podrían haber llegado a nuestro país con los europeos (23). Recientemente completamos el primer estudio de GWAS en nuestra población (24), validando la presencia de numerosas variantes de riesgo genético previamente descritas (19). Además, observamos que el IRG desarrollado por el consorcio EADB (19) funciona bien en la población argentina, con un efecto similar al observado en población española (24). Cabe resaltar, que si bien el IRG presenta la misma capacidad de diferenciar entre casos y controles independientemente de la ancestría, la puntuación obtenida es mayor en personas con mayor proporción de ascendencia EUR, que en personas con mayor proporción de ascendencia NAM (24). Esto nos estaría diciendo que las variantes utilizadas para generar el IRG no presentan la misma frecuencia en población EUR y NAM y que es probable que haya otras variantes representan mejor el riesgo en nuestra población. En resumidas cuentas, es importante destacar la necesidad de seguir desarrollando este tipo de estudios en poblaciones mas grandes, para obtener mejor diversidad y conocer más sobre nuestra población.

### La propuesta actual para afrontar estos desafíos

Este proyecto propone el estudio de biomarcadores plasmáticos y de neuroimágenes, asociados con los hallazgos genéticos. Esto nos permite mejorar el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes.

En esta línea, en el año 2023 comenzamos con un proyecto de investigación que propone continuar con los estudios genéticos realizados hasta el momento, pero con mayor énfasis en la población de Florencio Varela y aledañas. Nuestro equipo de trabajo está integrado por personal científico de CONICET, personal especializado del Servicio de Imágenes del Hospital El Cruce (HEC) y profesionales de los consultorios AMI (Asistencia Médica Integral), que también pertenecen al HEC, se encuentran en el centro de Florencio Varela y son exclusivos para afiliados de PAMI.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

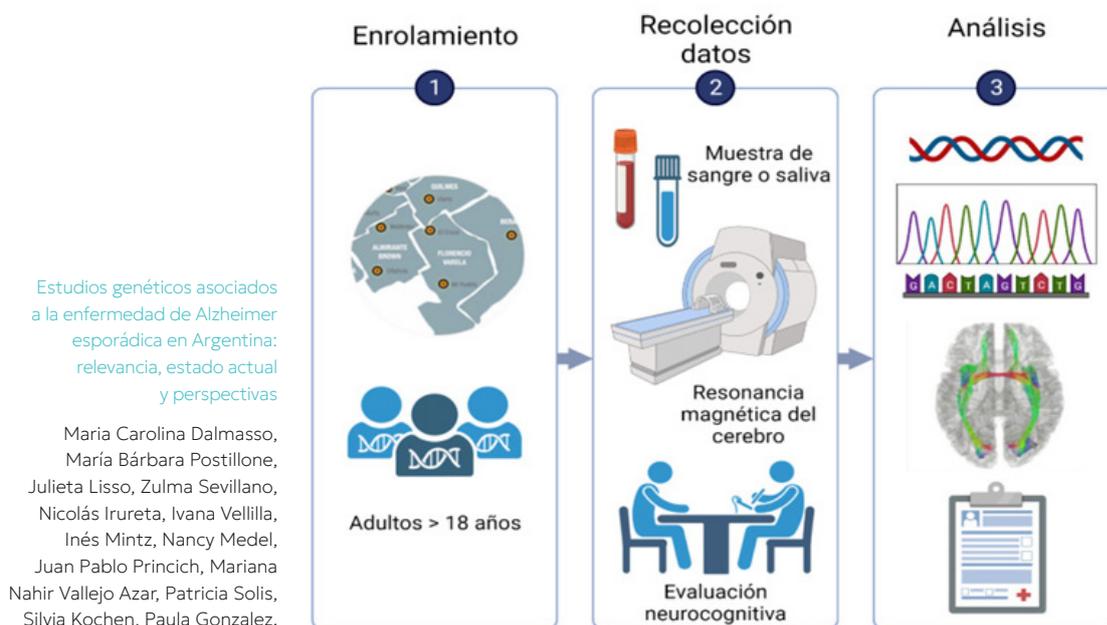
Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

El protocolo propuesto consiste en el reclutamiento y enrolamiento de participantes, la recolección de muestras de sangre e información clínica y el análisis de los mismos, con una posterior traslación de los resultados al sector clínico.

### La metodología propuesta

**Reclutamiento y población de estudio:** Se seleccionaron pacientes que asisten a los consultorios AMI, sin problemas cognitivos, con deterioro cognitivo leve (DCL) o Enfermedad de Alzheimer (EA). Como es un centro de atención de PAMI, todos los participantes son mayores de 60 años. Por otro lado, enrolamos a cualquier persona mayor de 18 años interesada en participar del proyecto. Los criterios de exclusión son la presencia de otra patología neurodegenerativa, trastorno psiquiátrico, accidentes cerebrovasculares, cáncer y/o cualquier contraindicación para ingresar al resonador. Todos los participantes y/o familiares son informados respecto al proyecto y dan su consentimiento informado.

**Figura 2.** Etapas del proyecto de investigación actual en la enfermedad de Alzheimer.



Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmasso, María Bárbara Postillone, Julieta Lisso, Zulma Sevillano, Nicolás Irureta, Ivana Vellilla, Inés Mintz, Nancy Medel, Juan Pablo Princich, Mariana Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis, Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

De todos los participantes se obtiene:

(i) una muestra de sangre, de la cual se purifica el ácido deoxirribonucleico (ADN) para los análisis genéticos de GWAS y plasma para los análisis de biomarcadores plasmáticos.

(ii) imágenes de resonancia magnética (IRM) de cerebro de alto campo, obtenidas en el HEC con un resonador de alto campo (3 Teslas).

(iii) información demográfica, obtenida a través de una encuesta socio-ambiental.

**Análisis:** De las muestras de ADN se obtendrán los resultados de GWAS, lo que nos permitirá continuar con el estudio realizado hasta el momento, conocer la ancestría y estimar el IRG de la población de esta región. En las muestras de plasma se determinarán los niveles de Abeta40/Abeta42, Tau total, Tau fosforilada en la serina 217, NfL y GFAP

### Los resultados obtenidos hasta el momento

Hasta el momento no contamos con resultados definitivos porque nos encontramos en etapa de reclutamiento. Al tratarse de un estudio poblacional con gran número de pacientes, esta etapa puede extenderse durante años.

Actualmente contamos con 107 personas enroladas. (Tabla 1). De éstas, 82 participantes son cognitivamente sanos (CS), 20 presentan DCL y 5 tienen diagnóstico de EAE. El porcentaje de sexo femenino es mayor en casi todos los grupos, excepto en EA donde el número de muestras es muy pequeño para poder obtener un resultado confiable. Esto refleja que, en general, las mujeres se encuentran más dispuestas a participar de estudios que los hombres. Por último, podemos observar que los participantes sanos presentan más años de escolaridad que los que presentan problemas cognitivos.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

**Tabla 1. Población de Florencio Varela reclutada hasta el momento**

	<b>CS</b>	<b>DCL</b>	<b>EA</b>
<b>ADN</b>	82	20	5
<b>Plasma</b>	73	20	5
<b>IRM</b>	69	9	4
<b>Femenino (%)*</b>	74.4	65	40
<b>Edad (años)**</b>	64 [24-85]	74 [66-91]	75 [59-83]
<b>Escolaridad (años)***</b>	12 ± 4	6 ± 4	3 ± 2

CS, cognitivamente sano; DCL, Deterioro Cognitivo Leve; EAE, Enfermedad de Alzheimer; ADN, número de muestras de ácido deoxiribonucleico purificado; IRM, número de imágenes de resonancia magnética de cerebro; \*sexo biológico expresado en porcentaje; \*\*años de edad expresada como media [rango]; \*\*\*años de escolaridad formal expresada como media ± desviación estándar.

Por un lado, este resultado se correlaciona con que la educación es un factor de riesgo ambiental modificable y menos años de escolaridad se asocian con un mayor riesgo de desarrollar EAE. Sin embargo, en nuestro caso, la mayoría de los participantes CS provienen de la población general, la cual se enteró del proyecto mediante lectura e investigación sobre el tema en internet y redes sociales, como en participación de charlas de divulgación científica, que en general se asocian con actividades que realizan personas con mayor educación y/o ansias de conocimiento.

### Nuestra perspectiva a futuro

Nuestro principal objetivo es continuar con este estudio a lo largo de los años. Esta colección de muestras y datos, junto con los resultados obtenidos de los análisis que vayamos realizando nos permitirá conocer cada vez más sobre la EA en nuestra población. Así mismo, como estamos dentro de una institución hospitalaria y en contacto directo con el personal médico, nuestros hallazgos podrán ser fácilmente trasladados a la práctica clínica. Nuestro objetivo a largo plazo es construir de este modo un centro de referencia para el estudio, tratamiento y seguimiento de la EA en nuestro país.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

María Carolina Dalmasso,  
 María Bárbara Postillone,  
 Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
 Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
 Inés Mintz, Nancy Medel,  
 Juan Pablo Princich, Mariana Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
 Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

## Referencias bibliográficas

1. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid's deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(4):357-367.
2. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28(11):1109-1124.
3. WHO. Dementia. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2023; 19:1598-1695.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3):280-292.
6. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement.* 2019; 15:888-898.
7. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, et al. Spontaneous reversion of mild cognitive impairment to normal cognition: a systematic review of literature and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(10):943-948
8. Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, et al. NIA-AA Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease. DRAFT as of October 9, 2023. Disponible en: <https://aaic.alz.org/nia-aa.asp>

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmasso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

9. Piaceri I, Nacmias B, and Sorbi S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Front. Biosci.* (Elite Ed) 2013; 5(1):167-177.
10. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Accessed December 16, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia>
11. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):718-726.
12. Institute of Medicine. *Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunity for Action.* The National Academies Press; 2015.
13. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011;121:571-587.
14. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology.* 2017; 88:1642-1649.
15. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1993; 90:1977-81.
16. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet.* 1994; 7:180-4.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

17. Rajan KB, Barnes LL, Wilson RS, *et al.* Racial differences in the association between apolipoprotein E risk alleles and overall and total cardiovascular mortality over 18 years. *JAGS*. 2017; 65:2425- 2430.
18. Kataoka S, Robbins DC, Cowan LD, *et al.* Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16:918-925.
19. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, *et al.* New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022; 54:412-36.
20. Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, *et al.* Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2017; 49:1373-84.
21. Lambert J, Ramirez A, Grenier-Boley B, *et al.* Step by step: towards a better understanding of the genetic architecture of Alzheimer's disease *Molecular Psychiatry* 2023; doi: 10.1038/s41380-023-02076-1. Online ahead of print.
22. Bergström A, McCarthy SA, Hui R, *et al.* Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes. *Science* 2020; 367(6484):1339
23. Dalmaso MC, Brusco LI, Olivar N, *et al.* Transethnic meta-analysis of rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 supports their general contribution to Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2019; 9:55-61
24. Dalmaso MC, de Rojas I, Olivar N, *et al.* First GWAS on Alzheimer's Disease in Argentina and Chile populations. *medRxiv* 2023.01.16.23284609.

Estudios genéticos asociados a la enfermedad de Alzheimer esporádica en Argentina: relevancia, estado actual y perspectivas

Maria Carolina Dalmaso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.

25. Horimoto ARVR, Boyken LA, Blue EE, *et al.* Admixture mapping implicates 13q33.3 as ancestry-of-origin locus for Alzheimer disease in Hispanic and Latino populations. *HGG Adv* 2023; 4(3):100207.

Estudios genéticos asociados  
a la enfermedad de Alzheimer  
esporádica en Argentina:  
relevancia, estado actual  
y perspectivas

Maria Carolina Dalmasso,  
María Bárbara Postillone,  
Julieta Lisso, Zulma Sevillano,  
Nicolás Irureta, Ivana Vellilla,  
Inés Mintz, Nancy Medel,  
Juan Pablo Princich, Mariana  
Nahir Vallejo Azar, Patricia Solis,  
Silvia Kochen, Paula Gonzalez.