



## 19004 - Herencia autosómico semidominante del gen APOE para la enfermedad de Alzheimer: Evidencias de anatomía patológica, clínica y de biomarcadores

Fortea Fortea, J.<sup>1</sup>; Pegueroles, J.<sup>1</sup>; Alcolea, D.<sup>1</sup>; Belbin, O.<sup>1</sup>; Dols, O.<sup>1</sup>; Gispert, J.<sup>2</sup>; Suárez, M.<sup>2</sup>; Johnson, S.<sup>3</sup>; Sperling, R.<sup>4</sup>; Bejanin, A.<sup>1</sup>; Lleó, A.<sup>1</sup>; Montal, V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>2</sup>Fundación Pasqual Maragall; <sup>3</sup>Wisconsin Alzheimer's Institute. University of Wisconsin-Madison School of Medicine and Public Health; <sup>4</sup>Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School.

### Resumen

**Objetivos:** Investigar si el gen APOE4 sigue un patrón de herencia autosómico semidominante en la enfermedad de Alzheimer (EA) y, específicamente, si los homocigotos para APOE4 representan una forma genéticamente determinada de EA.

**Material y métodos:** Obtuvimos datos del NACC y de 5 grandes cohortes con biomarcadores disponibles de EA. Analizamos los cambios neuropatológicos y de biomarcadores con la edad utilizando curvas LOESS, así como la edad media de inicio de la enfermedad (y su variabilidad). También comparamos los cambios en biomarcadores según el haplotipo en pacientes con demencia por EA.

**Resultados:** Incluimos 3.297 individuos en el estudio patológico y 10.039 en el clínico. Hubo un fuerte efecto de dosis génica de APOE4 en la neuropatología de EA y en la edad de inicio de la enfermedad y, crucialmente, en su variabilidad, la cual fue más baja (y similar a la EA autosómica dominante) en los homocigotos para APOE, intermedia en los heterocigotos y más alta en los no portadores. Se encontró una influencia similar de la dosis génica de APOE4 en los cambios de biomarcadores. Los homocigotos para APOE4 presentaron cambios más tempranos y casi universales en una secuencia predecible de eventos notablemente similar a la descrita en la EA autosómica dominante y en el síndrome de Down. Sin embargo, en pacientes con demencia por EA no hubo diferencias en los cambios de biomarcadores según los haplotipos.

**Conclusión:** El haplotipo APOE4 presenta una herencia semidominante para la EA, y los homocigotos para APOE4 podrían representar uno de los trastornos mendelianos más frecuentes.