



## 21527 - LA HETEROCIGOSIDAD KLOTHO-VS MITIGA LOS EFECTOS DE APOE-?4 EN LA ATROFIA DEL HIPOCAMPO

Zhang, L.<sup>1</sup>; Silva Rodríguez, J.<sup>1</sup>; Alfayate Sáez, E.<sup>1</sup>; Calero Lara, M.<sup>2</sup>; Medina, M.<sup>3</sup>; Sánchez Juan, P.<sup>4</sup>; Strange, B.<sup>5</sup>; Grothe, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Plataforma de Neuroimagen. Fundación CIEN. Instituto de Salud Carlos III; <sup>2</sup>Unidad Funcional de Investigación de Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III; <sup>3</sup>Área de Enfermedades Neurodegenerativas. CIBERNED. Instituto de Salud Carlos III; <sup>4</sup>Dirección científica. Fundación CIEN. Instituto de Salud Carlos III; <sup>5</sup>Centro de Tecnología Biomédica. Universidad Politécnica de Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** La heterocigosidad KLOTHO-VS (KL-VShet+) se ha postulado como un factor protector frente a las patologías relacionadas con la edad y el deterioro cognitivo subyacente. Por el contrario, el alelo APOE-?4 es un factor de riesgo primario para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). Pocos estudios han investigado la interacción entre ambos factores genéticos.

**Material y métodos:** 443 sujetos de edad avanzada y cognitivamente normales (edad media: 74,7 años) se sometieron a al menos dos adquisiciones RM 3T y a un genotipado de APOE y KL-VS durante el transcurso de un estudio longitudinal monocéntrico (seguimiento medio: 4,7 años). Se estudió el efecto de la interacción entre KL-VS y APOE-?4 en la progresión de la atrofia hipocampal, las puntuaciones neuropsicológicas y los biomarcadores plasmáticos de la EA (disponibles para un subconjunto: n = 186) utilizando modelos de regresión lineal y modelos lineales de efectos mixtos.

**Resultados:** No se encontraron interacciones significativas entre genotipos para ninguna comparación transversal, ni longitudinalmente para las puntuaciones neuropsicológicas y los niveles de biomarcadores. Sin embargo, se observó una interacción significativa en la atrofia longitudinal del hipocampo derecho, donde los portadores de APOE-?4 con KL-VShet+ mostraron una atrofia más lenta que los portadores de APOE ?4+ sin heterocigosidad KLOTHO-VS ( $\beta = 52,94$ ; SE = 25,03;  $p = 0,03$ ) y tasas de atrofia similares a los no portadores de APOE-?4.

**Conclusión:** La heterocigosidad KL-VS atenúa los efectos perjudiciales de APOE-?4 sobre la atrofia hipocampal en adultos mayores sanos, aunque estos efectos no se tradujeron en mejores rendimientos cognitivos.