

EL CURIOSO CASO DE LAS DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS: ¿UN CULPABLE O VARIOS SOSPECHOSOS?

Palabras clave: Demencia, Neurodegeneración, Poligénico, Monogénico.
Key words: Dementia, Neurodegeneration, Polygenic, Monogenic.

La demencia es la principal causa de discapacidad en adultos a nivel mundial. El número de personas con demencia ha incrementado considerablemente, lo que implica un importante reto para la salud pública.

Grandes esfuerzos se han hecho en los últimos años para mejorar los sistemas de diagnóstico, prevención y tratamiento.

En el ámbito clínico, muchas personas realizan consultas preocupados por sus antecedentes familiares de demencia, buscando saber si pueden haber heredado la enfermedad. Lamentablemente, esta respuesta no es tan sencilla.

Se suelen estudiar principalmente los casos cuyo inicio de síntomas ocurre antes de los 65 años (comienzo temprano). Y en estas familias, el modo en el que se está transmitiendo la enfermedad y la edad de comienzo de síntomas son algunos de los datos necesarios para el correcto diseño del estudio genético.

Las dos demencias de comienzo temprano más comunes son la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Demencia Frontotemporal (DFT).

Hay descritos 6 genes, en los cuales una mutación patogénica en alguno de estos podría ser suficiente para explicar casos de EA y DFT familiar. Estas son las demencias con un tipo de herencia monogénica.

Nuevos avances en las técnicas de secuenciación han permitido describir genes de "riesgo" y ha evidenciado que ciertos casos de demencia podrían ser explicados por una sumatoria de mutaciones en estos genes. Estas serían las demencias con un tipo de herencia poligénica.

Un mayor entendimiento de estas enfermedades a partir de un enfoque poligénico permitirá en un futuro, mejorar el diagnóstico y el tratamiento.

Dementia is the leading cause of disability in adults worldwide. The prevalence of dementia has increased considerably, which implies a major challenge for public health. In the last few years, great efforts have been made to improve diagnosis, prevention and treatment. In the clinical setting, people come concerned about their family history of dementia, seeking to know if they may have inherited the disease. Unfortunately, this answer is not so straightforward. Usually we study family cases whose symptoms onset occurs in early stages of life (<65 years). The correct design of the genetic testing depends on the information given regarding the type of disease inheritance and the age of onset of each family member. Alzheimer's Disease (AD) and Frontotemporal Dementia (FTD) are known to be the two most common early-onset dementias.

Six genes have already been associated with familial AD and FTD. Thus, having a pathogenic mutation in any of these could explain the cause of the disease. This would be the case of dementias with a monogenic type of inheritance.

New advances in sequencing techniques have made it possible to describe genes with the role of "risk factors". Thereby, there are cases of dementia that may be explained by a combination of mutations in these genes giving evidence of a polygenic type of inheritance. A better understanding of diseases from a polygenic approach will allow in the future to improve diagnosis and treatment.

■ **Matías D. Niikado, Tatiana Itzcovich, Ezequiel I. Surace***

Fleni, Montañeses 2325, CABA

E-mail: (*) esurace@fleni.org.ar

■ GENERALIDADES

La genética médica es una rama joven de la medicina cuya signi-

ficanza comenzó a ser tenida en cuenta hace no mucho más que 50 años atrás. -

Esta rama se encarga de estudiar los desórdenes genéticos. Hoy en día en el estudio de patologías

donde se sospecha una causa genética es necesario estudiar el modo de herencia de la misma. Para esto es necesario el estudio tanto de la persona afectada (caso índice) como también el de su familia. De esto se encarga la genética médica humana.

¿Cómo se llega a un diagnóstico genético? ¿Qué importancia tiene la genética en los casos de demencia neurodegenerativa? Para poder comprender esto es importante repasar algunos conceptos básicos sobre genética, herencia y neurodegeneración.

■ INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA Y HERENCIA

Una forma sencilla de entender y visualizar estos conceptos es comprender qué ocurre primero a nivel celular y luego escalarlo a un organismo complejo. Como bien sabemos, cada célula de nuestro cuerpo contiene en el núcleo ADN (ácido desoxirribonucleico) el cual sirve como un instructivo para sintetizar biomoléculas (como, por ejemplo, ácido ribonucleico y proteínas) con funciones determinadas. Este ADN se encuentra empaquetado en estructuras llamadas cromosomas, y cada cromosoma tiene miles de segmentos llamados genes.

La información contenida en los genes está escrita en forma de un código de 4 letras (A, T, C y G) cuya secuencia particular (genotipo) determina cómo una célula va a construir sus componentes necesarios. A nivel de un organismo complejo, las interacciones de distintas biomoléculas codificadas en el ADN, tanto entre ellas como con el medio ambiente se manifiestan como características tales como el color de ojos, la altura, etc. A la interacción entre genotipo y ambiente, que da una característica particular, se la conoce

como el fenotipo. Si bien los seres humanos compartimos más del 99% de la secuencia del genoma, pueden existir variaciones (variantes de secuencia) entre individuos. Estas variantes pueden ser responsables de diferencias en fenotipos o incluso en la aparición de alguna enfermedad.

Aunque es una pequeña porción de todo el ADN, entre dos personas existen aproximadamente 3 millones de variantes o diferencias en su secuencia de ADN. Si bien la gran mayoría no van a tener importancia y van a pasar desapercibidos a nivel de salud, podría ocurrir que haya alguna variante que afecte una porción de un gen que sea fundamental. Si esto ocurre, el gen va a ser defectuoso y va a generar una biomolécula (p. ej., proteína) que no será funcional, lo cual llevará a una alteración del correcto funcionamiento de la célula. En estos casos se dice que la variante es patogénica y comúnmente se la denomina mutación.

Existen caracteres o enfermedades que pueden ser explicadas por

una variante (mutación) en un solo gen, llamadas caracteres o enfermedades monogénicas (o mendelianas por seguir las leyes de Mendel); y otros que necesitan ser explicados por la acción conjunta de mutaciones en varios genes, llamadas poligénicas.

Entonces podría considerarse a estas dos categorías como dos extremos de un modelo teórico bastante útil.

Pero, ¿es suficiente pensar únicamente en el componente genético para poder explicar la causa de cierta enfermedad? Definitivamente hay que tener en cuenta el efecto ambiental (como puede ser el estilo de vida, la dieta, el ejercicio, la exposición a distintos contaminantes, etcétera). De esta forma la etiología de cualquier enfermedad podría estar representada por cualquier punto dentro de un triángulo (como muestra la figura 1) en cuyos extremos estarían las enfermedades monogénicas, poligénicas y 100% ambientales.

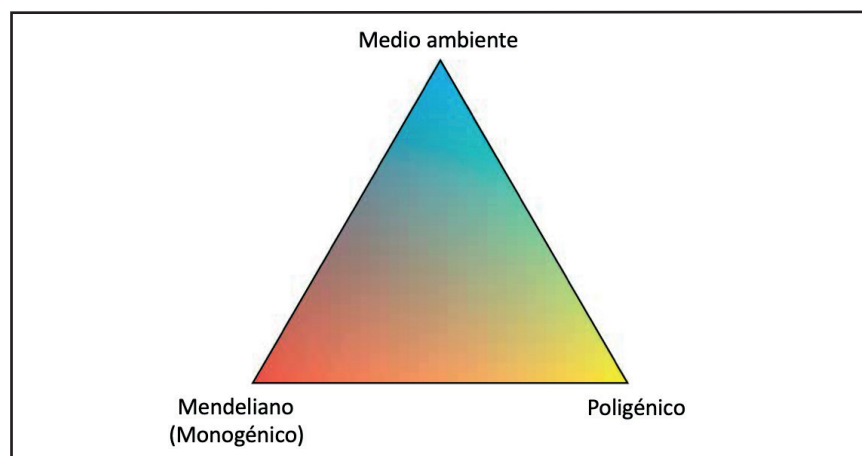


Figura 1: La etiología de cualquier enfermedad puede ser representada como un punto en cualquier lugar dentro de este triángulo. En los extremos encontramos caracteres explicados por factores medioambientales, por mutaciones en un solo gen (monogénicos) o por pequeñas contribuciones de distintos genes (poligénico). En cambio, en caracteres o enfermedades representados dentro del triángulo va a haber un balance o contribución de cada componente al fenotipo final.

¿Cómo encarar un estudio genético habiendo tantas opciones posibles? Una historia familiar detallada podrá dar las primeras pistas: información sobre antecedentes familiares si es que los hubiera, así como la forma en que la enfermedad se fue transmitiendo de generación en generación son de fundamental importancia. Por ejemplo, los casos con un tipo de herencia autosómica dominante (ver tabla 1) fueron y son muy estudiados en el ámbito científico. Se sabe que las demencias neurodegenerativas que siguen un patrón de herencia autosómico dominante tienen una etiología monogénica.

Sabiendo que el ser humano tiene aproximadamente 23 mil genes, ¿cómo sabemos cuál es el responsable de la enfermedad? Para eso hay que tener un gran entendimiento de cómo es la enfermedad, que células afecta y cuáles son los mecanismos de la patología.

■ LAS DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas del adulto son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la pérdida progresiva de diversas poblaciones neuronales del sistema nervioso central o periférico. Al estar ligadas al envejecimiento, estas

enfermedades son cada vez más frecuentes debido al aumento de la expectativa de vida de la población mundial.

De acuerdo a las características clínicas primarias y dependiendo qué región del sistema nervioso está afectado, pueden ser clasificadas en síndromes motrices o cognitivos (también conocidas como demencias).

En las enfermedades caracterizadas por una disminución de las capacidades motrices generalmente hay una pérdida progresiva de neuronas llamadas neuronas motoras, que son las encargadas de controlar la actividad muscular. Funciones que se encuentran alteradas en estos casos pueden ser el habla, la marcha, la respiración y la deglución.

Por el contrario, la demencia, es un término general que describe una amplia gama de síntomas asociados con el deterioro de la memoria y otras habilidades del pensamiento, que llevan a reducir la capacidad de una persona de realizar sus actividades diarias (Alzheimer's Association, 2020).

Entonces, ¿en qué punto del triángulo (Figura 1) podríamos ubicar a las demencias neurodegenerativas? Si bien hasta hace unos años atrás

se consideraba que las demencias neurodegenerativas se encontraban, o bien en el extremo medioambiental (demencias esporádicas), o en el extremo monogénico (demencias hereditarias), últimamente se sumó evidencia, y cada vez son más los casos con causa poligénica. Por esto mismo, es que actualmente se la considera una enfermedad con una etiología compleja.

A nivel científico y médico, se subclasifican las demencias según de la edad a la cual el paciente comienza con síntomas. De modo arbitrario, se llegó a un consenso que las edades de comienzo mayores a 65 años son demencias de comienzo tardío mientras que las demencias que inician a una edad menor a 65 años son de comienzo temprano.

¿Por qué esta división? Si pensamos que la edad o el envejecimiento es el principal factor de riesgo, sumado a otros como pueden ser factores ambientales y de estilo de vida, entonces es esperable encontrar casos en adultos mayores de 65 años. Por el contrario, llama la atención cuando el comienzo de síntomas se da en forma temprana debido a que el/los factor/es genético/s tendrían un mayor peso en el desarrollo de la enfermedad.

Tabla 1. Resumen del modo de herencia autosómico dominante

- Una persona afectada tiene generalmente al menos un progenitor afectado.
- Afecta indistintamente a ambos sexos.
- Se transmite independientemente del sexo.
- Una persona con un progenitor afectado y otro padre no afectado, tiene un 50% de chances de heredar la enfermedad.

Tabla 1: Características y patrones de herencias que se observan en árboles genealógicos cuyo modo de herencia de la patología es autosómico dominante (AD)

■ DEMENCIAS DE COMIENZO TEMPRANO: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Las dos demencias de comienzo temprano más comunes son la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Frontotemporal. En la Enfermedad de Alzheimer los casos de comienzo temprano son realmente muy raros, entre el 1 al 5% del total de casos (Goldman et al, 2011) mientras que los casos de comienzo temprano en Demencia Frontotemporal son aproximadamente el 75% de los casos (Sang Won Seo et al, 2018). Incluso el comienzo de los síntomas de la DFT se suele manifestar a edades más tempranas en comparación a la EA.

Como mencionamos anteriormente, al tratarse de enfermedades neurodegenerativas, existirán regiones del cerebro que se verán afectadas y dependiendo de cuáles sean, se manifestarán distintos síntomas. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer la región del cerebro llamada hipocampo es la primera en sufrir daños. La misma es el centro de memoria y aprendizaje, de ahí la pérdida de memoria como uno de los síntomas comunes y tempranos del Alzheimer. La Demencia Frontotemporal, como su nombre lo indica, evidencia daños en los lóbulos frontales y temporales del cerebro. Esto lleva a cambios en el comportamiento y alteraciones en el lenguaje, mientras que la memoria y las funciones visuoespaciales se conservan en general intactas.

Entonces, ¿valdrá la pena analizar genéticamente a un paciente siendo un caso de comienzo temprano? Sí, sin duda es candidato a estudiar variantes genéticas conocidas asociadas a la enfermedad. Y, ¿es necesario que se estudien todos los familiares? Depende del resultado del paciente y de su historia

familiar. Veamos algunos ejemplos de lo que se podría presentar en la práctica clínica.

■ DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA: PRIMERAS HERRAMIENTAS EN EL ESTUDIO GENÉTICO

Las personas con historia familiar de demencia podrían estar preocupadas por su propio riesgo o el de otros familiares de desarrollar la enfermedad. Por eso es común que se acerquen a una consulta genética con el objetivo de averiguar las probabilidades de herencia de la enfermedad. Esto pone al médico o genetista en un rol de detective, que estudiará el caso y evaluará el riesgo de cada uno de los familiares.

Como ya mencionamos, hay un paso clave a la hora de decidir cómo encarar el asesoramiento genético: la confección del árbol genealógico. Para esto, el médico y/o genetista realizará un interrogatorio mediante el cual tratará de recopilar la máxima información posible. Las preguntas seguramente estén enfocadas a saber si hay más afectados en la familia e identificar las relaciones entre ellos; reportar si hay casos de consanguinidad; determinar si la enfermedad afecta en la misma proporción hombres y mujeres; conocer las edades de comienzo de los síntomas de cada uno de ellos y, si hay más información acerca de la evolución de la enfermedad, aún mejor.

Dato curioso: puede que el paciente o algún integrante familiar no sea hijo biológico de uno o ambos padres de crianza ya sea por adopción o por las múltiples opciones de reproducción asistida. Es fundamental dar esa información para poder realizar el correcto asesoramiento genético.

El diseño del árbol genealógico

se realiza en base a una serie de reglas y convenciones que fueron propuestas por la "National Society of Genetic Counselors" en el año 2008 y siguen vigentes hasta el día de hoy (Bennett et al, 2008).

Veamos algunos testimonios y armemos el árbol de la misma forma que lo haríamos en un consultorio o en el laboratorio.

CASO NÚMERO 1: Demencia Frontotemporal Familiar

Testimonio (hermano del caso índice): "Hoy acompaño a mi hermano que fue diagnosticado con demencia frontotemporal hace unos años. Esta enfermedad nos viene persiguiendo durante muchos años y yo estoy muy preocupado por mi salud y la de mis futuros hijos. Mi papá y su hermana mayor la sufrieron, deterioraron muy rápido. Ahora algunos de mis primos ya están con síntomas. El registro más antiguo que tengo de esta enfermedad es el de mi abuelo, que no se sabía bien qué es lo que tenía en su momento, pero ahora suponemos que lo mismo que mi papá y hermano".

Luego de recopilar un poco más de información se pudo confeccionar el árbol de la Figura 2. A simple vista se puede ver que hay varios afectados en la familia. En este caso, cada individuo enfermo fue diagnosticado con Demencia Frontotemporal. Llama la atención que hay afectados en cada una de las generaciones sin importar el sexo del individuo. Si se entra en detalle, no solo se ve que las edades de comienzo de síntomas son muy similares entre los afectados (entre 47 a 51 años) sino que también son edades de comienzo muy tempranas.

Este es un claro ejemplo de una enfermedad con un tipo de herencia autosómica dominante. Hay

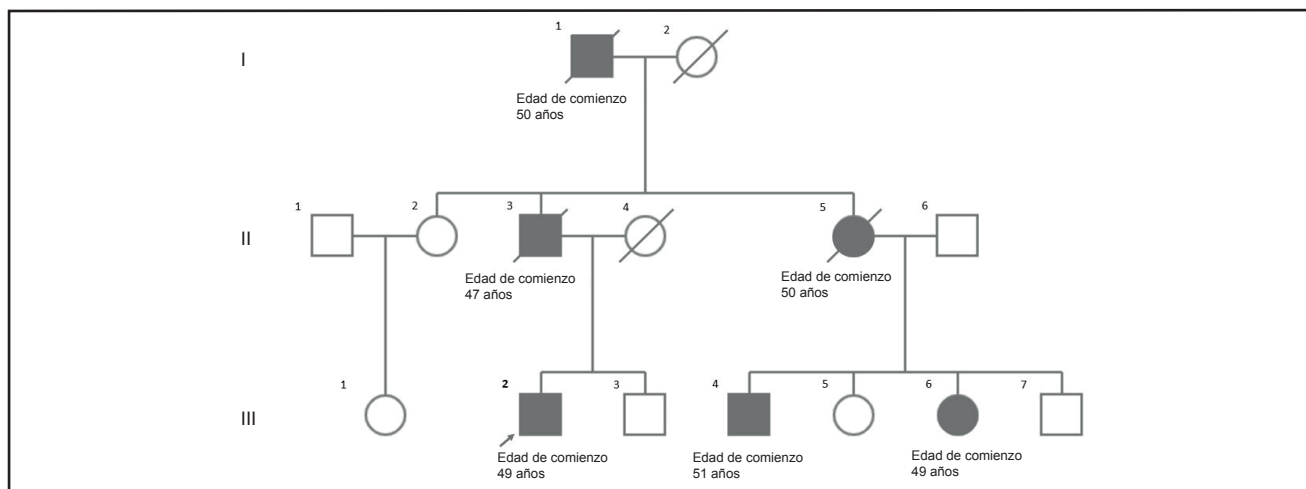


Figura 2: Árbol genealógico del caso N°1. Personas coloreadas están afectadas con Demencia Frontotemporal. Los círculos representan a individuos de sexo femenino y los cuadrados individuos del sexo masculino. Aunque con el fin de preservar la confidencialidad de los individuos se recomienda representarlos con un rombo. Con la flecha se indica el caso índice. La línea diagonal que atraviesa a las figuras indica que el individuo ha fallecido. Los números romanos indican el número de generación.

informes que indican que, en estos casos, las probabilidades de encontrar una mutación patogénica son del 40-80% (Goldman et al, 2011). Dado este panorama, es altamente probable que en esta familia exista una causa genética para DFT.

Luego de un asesoramiento genético y de los correspondientes consentimientos informados se diseñó el análisis genético. Lógicamente, siempre se empieza estudiando los genes que se encuentran más comúnmente afectados en esta patología.

En esta familia, se encontró una variante patogénica en un gen llamado *MAPT* en todos los afectados. Su nombre se debe a las siglas en inglés del gen que codifica para la proteína tau asociada a microtúbulos. La proteína tau ayuda a estabilizar los microtúbulos, que representan el andamiaje y estructura de los axones neuronales. Es de esperar que defectos en esta proteína afecte a la conectividad neuronal. Hemos encontrado al primer sospechoso. Considerando que esta misma mu-

tación ya fue descrita en otros casos muy similares y que el gen *MAPT* está muy estudiado y asociado a Demencia Frontotemporal, bastaría con además comprobar que la mutación está ausente en los familiares sin síntomas como para considerarlo el único responsable. Estamos frente a una enfermedad de causa **monogénica**.

¿Qué quiere decir este hallazgo en esta familia? ¿Cuáles son las probabilidades de que un padre afectado le transmita la enfermedad a sus hijos? Cada individuo afectado y portador de la mutación encontrada tiene un 50% de chances de transmitir el gen defectuoso a cada uno de sus hijos. Como tirar una moneda y que caiga en cara o seca.

¿De qué sirve la información genética en esta familia? Quizás sea una pregunta que se debería hacer y tener en cuenta antes de realizar el análisis genético. Por un lado, en las personas sintomáticas ayuda a confirmar el diagnóstico e identificar la causa de la demencia que muchas veces no es algo menor consideran-

do la ardua odisea que atraviesan los pacientes por falta de diagnóstico certero. Por más que hoy en día no existe un tratamiento para la demencia, el diagnóstico genético permitirá el acceso a ciertos ensayos clínicos para potenciales abordajes terapéuticos.

Por otro lado, en familiares asintomáticos permite una detección temprana y minimizar la odisea del diagnóstico, acceso a ensayos de prevención y tomar decisiones a futuro que incluyan por ejemplo una planificación familiar.

CASO NÚMERO 2: Enfermedad de Alzheimer

Testimonio (hermano del caso índice): "Acompañé a la consulta a mi hermana quien fue diagnosticada a los 60 años con demencia. Ella había estado desde hace un año con problemas de memoria y ahora ya ni siquiera me reconoce. Empezó muy temprano y su evolución fue muy rápida. Mis padres fueron dos personas muy sanas. La enfermedad de mi hermana nos sorprendió a todos. Di-

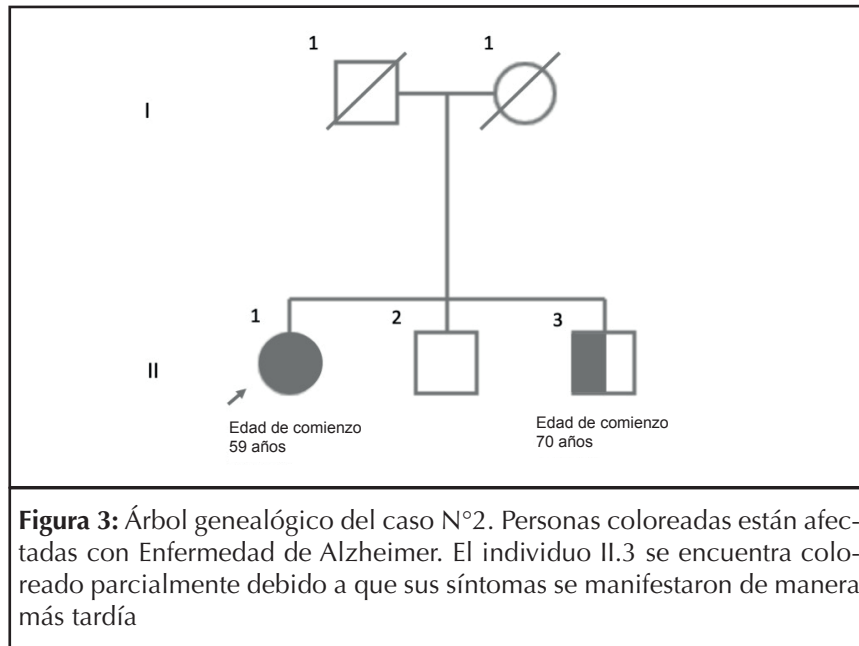


Figura 3: Árbol genealógico del caso N°2. Personas coloreadas están afectadas con Enfermedad de Alzheimer. El individuo II.3 se encuentra coloreado parcialmente debido a que sus síntomas se manifestaron de manera más tardía

ría que fue el primer caso de demencia en mi familia, aunque, ahora que lo pienso bien, mi hermano menor empezó el año pasado a manifestar problemas en algunas actividades cotidianas”.

Con un poco más de detalle se obtuvo el árbol genealógico de la Figura 3. En la familia se registran dos hermanos afectados. El caso índice (mujer indicada con la flecha) presentó un cuadro de Alzheimer a la edad de 59 años. Su hermano menor, presentó cambios cognitivos leves a una edad más avanzada (70 años). Sus padres fueron individuos sanos, o eso reflejaron hasta el momento de su muerte.

¿Vale la pena hacer un análisis genético en este caso? ¿Qué información adicional nos puede brindar? Dado que el caso índice tuvo un inicio de síntomas a una edad temprana, por más de que no hay una clara herencia familiar debido a que sus padres fueron aparentemente asintomáticos, se decide analizar en este caso los tres genes más frecuentemente mutados que podrían explicar un comienzo temprano. En los casos de Alzheimer, estos tres

genes son *PSEN1*, *PSEN2* y *APP*. Recordemos que de todos los casos de Alzheimer de comienzo temprano, estos 3 genes permiten explicar solo entre el 5 al 10% de los casos (Rita Cacace et al 2016).

La secuenciación y el análisis de estos tres genes en el caso índice muestran una secuencia normal. Es decir, en este caso no se puede explicar la patología ni el comienzo temprano por tener uno de estos genes tan estudiados defectuosos. Por lo tanto, este paciente pertenece al 90-95% de pacientes con comienzo de síntomas temprano que hasta el momento no puede ser explicado por una etiología monogénica.

¿Qué se puede hacer en estos casos? ¿Dejamos el caso inconcluso? La respuesta es no. Aunque no podemos encontrar hoy en día un único responsable, podemos decir que hay varios sospechosos. Las nuevas tecnologías para secuenciar el ADN hoy en día permiten analizar varios genes (por no decir todos) al mismo tiempo. Por lo tanto, a pesar de no haber encontrado mutaciones en los 3 genes más importantes, sí se encontraron variantes en otros. Se trata

de genes que hasta el momento no han sido descritos como responsables del desarrollo de Alzheimer sino que, más bien, han sido asociados a la enfermedad como factores de riesgo.

Así como la edad, fumar, la diabetes, la falta de actividad física, una mala alimentación son factores de riesgo para estas enfermedades neurodegenerativas, se puede pensar de la misma forma a algunas variantes genéticas. Por más que no hayan sido reportadas como patogénicas en esta enfermedad, la ciencia ha demostrado que las mismas pueden ejercer un efecto menor, funcionar como variantes de riesgo y conferir una susceptibilidad más alta a desarrollar la patología. La sumatoria de factores de riesgo puede determinar la aparición o no de síntomas.

Entonces, volviendo a la familia, el caso índice (señalado con una flecha en el árbol genealógico) presenta 3 variantes en tres de estos genes que confieren distintos niveles de riesgo. Mientras que el hermano, más levemente afectado, presentó dos de estas variantes. Obviamente estas variantes en genes fueron heredadas de uno o ambos padres. Sin embargo, tiene sentido pensar que las variantes en los padres no hayan sido suficientes para desarrollar la enfermedad por lo menos hasta el momento de su muerte.

¿Qué información nos brindó este estudio genético? A nivel individual hay mucha controversia respecto al asesoramiento genético en estos casos donde no hay una variante patogénica reportada como tal. Pero el aporte y la información es importante en el ambiente científico donde se sigue sumando evidencia de casos de demencia de comienzo temprano con una sumatoria de factores de riesgo genéticos, es decir, con una etiología **poligénica**.

■ ¿ENFERMEDAD MONOGENICA O POLIGENICA? ¿UN CULPABLE O VARIOS SOSPECHOSOS?

Tiene que quedar claro que suelen existir casos en los cuales el culpable está a la luz de los hechos, pero lamentablemente para los detectives de la genética estos no suelen ser la mayoría. La mayoría de los casos que presentan suelen ser complejos, como este último ejemplo, donde no parece haber un único culpable si no que hay varios sospechosos trabajando conjuntamente. Hoy por hoy, resulta difícil determinar el grado de culpabilidad de cada uno de estos sospechosos, pero no cabe duda que desenmascararlos es un gran avance e incluso puede llegar a solucionar muchos casos futuros.

El campo de la herencia poligénica en enfermedades neurodegenerativas está en pleno esplendor y presupone dejar en "stand by" la herencia monogénica que ya ha sido muy estudiada. Hay muchas expectativas puestas en el estudio de estos casos; primero, porque quizás empiecen a poder explicarse algunos que antes quedaban inconclusos y, segundo, porque permitirá tener un entendimiento genético más abarcativo y un impacto a nivel clínico en el futuro.

Se espera que, en un futuro no tan lejano, una persona pueda analizar todo su ADN, es decir todos sus genes, y se pueda calcular un valor que indique la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Este valor, o en ciencia llamado PRS (puntaje de riesgo poligénico) tendrá en cuenta todas las variantes, evaluará el peso de cada una y arrojará un valor que permitirá saber si el paciente o sus familiares se encuentran en un grupo de alto o bajo riesgo. Cabe enfatizar que un puntaje de riesgo alto no significa que la persona indefectiblemente desarrollará la enfermedad, ni que la de bajo riesgo nunca

presentará síntomas. Sin embargo, podría ser importante a la hora de adoptar cambios en el estilo de vida.

■ ¿QUÉ NOS DEPARA LA CIENCIA EN EL CAMPO DE LA NEURODEGENERACIÓN?

Imaginemos el siguiente panorama: si cada vez más grupos de investigación ponen énfasis en el descubrimiento de genes y mutaciones tanto causales como de riesgo va a haber más información de cuáles son los componentes que al verse afectados confieren riesgo de desarrollo de la enfermedad. Al identificarlos, el próximo paso es identificar todas las vías celulares en las que estos están involucradas y así poder dilucidar los mecanismos de las patologías.

¿Para qué sirve esto? No solo para la búsqueda de alternativas terapéuticas sino para desarrollar nuevas formas de monitorear las enfermedades e incluso poder identificar pacientes antes del inicio de síntomas.

¿Qué pasaría si el diagnóstico de demencia se hace antes del comienzo de los síntomas? Futuros tratamientos podrían ser utilizados en estas etapas, aún antes que el daño cerebral irreversible y el deterioro cognitivo ocurra.

Adoptando un abordaje más amplio, si a todos los hallazgos a nivel genético, le sumamos los avances que se están dando en el área de la proteómica, transcriptómica, metilómica, nuevos desarrollos de fármacos y de factores ambientales, se podrán implementar en el mediano plazo nuevas estrategias preventivas y de tratamiento.

■ GLOSARIO:

ADN (ácido desoxiribonucleico): Macromolécula compuesta por una

cadena de nucleótidos. Los cuatro nucleótidos que forman estas cadenas son adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Constituye el almacenamiento del material hereditario de una célula.

Árbol genealógico: representación gráfica de los vínculos familiares y la historia de fenotipo(s) característico(s)

Axón: Larga prolongación de una célula nerviosa capaz de conducir con rapidez impulsos nerviosos a largas distancias, proporcionando señales a otras células.

Consanguinidad: relación o unión familiar entre personas que tienen un antepasado en común.

Demencia: término general que describe una amplia gama de síntomas asociados con el deterioro de la memoria y otras habilidades del pensamiento, que llegan a reducir la capacidad de una persona de realizar sus actividades diarias.

Ensayo clínico: Estudios de investigación que se realizan en individuos, los cuales se diseñan con el fin de responder preguntas científicas y para encontrar nuevos y mejores tratamientos para ayudar a quienes padecen distintas enfermedades.

Etiología: Parte de la medicina que estudia el origen o las causas de las enfermedades.

Fenotipo: Características observables y/o cuantificables producto de la interacción entre genotipo y ambiente.

Gen: Unidad biológica de información genética. Se localiza en una posición definida (locus) en un cromosoma determinado y contiene la información para obtener un producto funcional.

Generación: Grupo de individuos genéticamente relacionados que constituyen un nivel dentro de la línea de descendencia.

Genotipo: Conjunto de genes que tiene una célula individual o un organismo. También se utiliza para designar secuencias específicas de regiones acotadas en el genoma.

Herencia: Características fisiológicas, morfológicas o bioquímicas que los progenitores transmiten a través de las generaciones.

Hipocampo: Región del cerebro que es el centro del aprendizaje y la memoria.

Neurona: Célula nerviosa con sus prolongaciones colaterales y terminal; unidad estructural del sistema nervioso

Proteína: Principal constituyente macromolecular de las células. Polímero lineal de aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos, siguiendo una secuencia determinada.

Secuenciación: Determinación del orden de nucleótidos de una molécula de ADN.

Variante (mutación): Cambio en la secuencia del ADN con respecto a una secuencia de referencia.

Vía celular: Serie de reacciones que ocurren entre moléculas dentro de una célula que lleva a la obtención de un producto o a un cambio a nivel celular. Pueden desencadenar la síntesis de nuevas moléculas o, incluso, llevar a la expresión o silenciamiento de genes.

■ BIBLIOGRAFÍA:

Alzheimer's Association (2020). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement* 2020;16(3):391+.

Bennett, RL (2008). Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling* vol. 17,5.:424-33.

Cacace, R (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* vol. 12,6: 733-48.

Goldman, JS (2011). Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* vol. 13,6: 597-605.

Seo, SW (2018). Early vs late age at onset frontotemporal dementia and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* vol. 90,12: e1047-e1056.

Strachan, T. (2018) Human molecular genetics 5th ed. Garland Science.