Circulation Research: Las variantes genéticas de la APOE, implicadas en alzhéimer, también se asocian con el desarrollo de aterosclerosis subclínica

23/01/2024

El factor de riesgo genético más potente para desarrollar alzhéimer, APOE4, se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis subclínica en la mediana edad, mientras que la variante protectora del mismo gen, APOE2, también protege del desarrollo de aterosclerosis subclínica

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), centro dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), organismo adscrito al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, han determinado que uno de los genes considerados como el factor de riesgo más potente para desarrollar la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, el gen de la apolipoproteína E4 (APOE4), también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis subclínica en la mediana edad. La investigación muestra además que, por el contrario, las personas portadoras de la variante APOE2 están protegidas; dicha variante también se considera protectora para el desarrollo de alzhéimer.

Los resultados de este estudio, que se publican en la revista *Circulation Research*, y que ha sido coordinado por la **Dra. Marta Cortés Canteli y el Dr. Valentín Fuster, Director General del CNIC**, arrojan luz sobre el papel de APOE en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, y tienen importantes implicaciones terapéuticas y preventivas para la salud cardiovascular, especialmente en la primera mitad de la vida adulta.

Se sabe que el gen APOE codifica para la apolipoproteína E que, entre otras funciones importantes, ayuda a transportar los lípidos en la sangre. El gen tiene tres alelos principales que dan lugar a distintas isoformas de esta lipoproteína: APOE2, APOE3 y APOE4. “El haber heredado uno u otro de estos alelos confiere al individuo un riesgo diferente de desarrollar distintas enfermedades, entre ellas **enfermedad cardiovascular y enfermedad de Alzheimer**”, explica la Dra. Cortés Canteli, neurocientífica del CNIC e investigadora Miguel Servet del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz.

Las personas que heredan APOE4 tienen niveles elevados de colesterol y un consecuente riesgo mayor de sufrir aterosclerosis, mientras que aquellas que tienen APOE2 presentan menos colesterol y menor prevalencia de aterosclerosis.

No obstante, los mecanismos responsables de estas asociaciones son complejos y el impacto de la edad, el sexo y otros factores de riesgo cardiovascular no estaba claro, en particular en las etapas iniciales del desarrollo de la enfermedad.

Estudio Pesa-CNIC-Santander

Lo que ahora ha hecho el equipo de investigadores del CNIC es corroborar en individuos de mediana edad del estudio PESA-CNIC-Santander (entre 40 y 54 años) que existe un mayor riesgo al desarrollo de aterosclerosis subclínica en individuos APOE4 debido a que tienen niveles elevados de LDL colesterol (o colesterol “malo”), lo que abre una ventana para implementar estrategias de intervención temprana.

Además, la investigación desvela que las personas con **APOE2** presentaban menos aterosclerosis subclínica en arterias carótidas, femorales y coronarias.

Los investigadores explican que esta protección frente a la aterosclerosis se debe a que presentan niveles normales de triglicéridos, o, en el caso de las mujeres y en el grupo más joven (de 40 a 44 años de edad), a tener niveles de LDL-colesterol más bajos. “Todo esto resalta, una vez más, la importancia de mantener un estilo de vida saludable”, asegura el Dr. Fuster, también **Presidente del Instituto Cardiovascular y “Physician-in-Chief“ del Mount Sinai Medical Center de Nueva York**.

No obstante, en los hombres y en las personas más mayores (de 45 a 54 años), dicha protección de APOE2 parecía requerir algún mecanismo adicional. De hecho, los investigadores identificaron un enriquecimiento en rutas moleculares asociadas con procesos anti-inflamatorios y una disminución

en genes implicados en procesos coagulatorios y de activación de complemento en las personas portadoras del APOE2. Ello sugiere, asegura la Dra. **Raquel Toribio Fernández**, co-primera autora del estudio, “que la modulación del sistema inmune presente en los individuos APOE2 podría estar contribuyendo a la protección frente aterosclerosis en los estadios más tempranos”.

Estos resultados sugieren que conocer qué isoforma de APOE está presente en cada individuo podría mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular, “especialmente durante las etapas iniciales del desarrollo de la enfermedad cardiovascular”, destaca la Dra. Catarina Tristão Pereira, co-primera firmante del artículo.

El PESA-CNIC-Santander, dirigido por el Dr. Fuster, es un estudio prospectivo que **incluye a más de 4.000 participantes** asintomáticos de mediana edad en los cuales se está evaluando exhaustivamente la presencia y desarrollo de aterosclerosis subclínica desde el año 2010.

Este estudio fue financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER–Una manera de construir Europa) y el Fondo Social Europeo (FSE–Invertir en tu Futuro).

El estudio PESA está cofinanciado a partes iguales por CNIC y Banco Santander. Además, recibe financiación del ISCIII (PI15/02019, PI17/00590 & PI20/00819) y para este estudio en particular también ha recibido financiación de la Fundación BrightFocus. En el estudio han participado investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CiberCV) y del CIBER de Enfermedades Raras (CiberRER).

- Toribio-Fernández R, Tristão-Pereira C, Silla-Castro JC, Callejas S, Oliva B, Fernandez-Nueda I, Garcia-Lunar I, Perez-Herreras C, Ordovás JM, Martin P, Blanco-Kelly F, Ayuso C, Lara-Pezzi E, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Alvarez A, Dopazo A, Sanchez-Cabo F, Ibanez B, Cortes-Canteli M, Fuster V. Apolipoprotein E-ε2 and Resistance to Atherosclerosis in Midlife—The PESA Observational Study. Circulation Research. 2024 Jan 23. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323921

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-research-variantes-geneticas-apoe-implicadas-alzheimer-tambien-se-asocian-con