

1. INTRODUCCIÓ

La malaltia d'Alzheimer (MA) és la principal causa de demència arreu del món, afectant 25 milions de persones. Per aquest motiu, és crucial identificar els factors que incrementen el risc de desenvolupar-la, entre els quals destaquen els d'origen genètic (70%) i les dislipèmies.

La MA i les dislipèmies no semblen estar directament relacionades, però diversos estudis suggereixen que l'al·lel ε4 del gen APOE proporciona un major risc per a l'aparició tardana de la MA.



Objectius

Anàlisi de la relació entre l'APOE ε4 i la MA, mitjançant l'estudi de:

- La fisiopatologia de la MA
- L'estructura i la funció de l'apolipoproteïna E
- Les diferències entre els al·lells d'APOE i com influeixen en la MA
- La freqüència al·lèlica i genotípica d'APOE en poblacions amb la MA i sense

Metodologia

Revisió de la literatura a través de PubMed.

Paraules clau:

- "Alzheimer's disease"
- "Dyslipidaemias"
- "APOE"
- "Apolipoprotein E"



2. LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Caracteritzada per la presència de les següents lesions al cervell:

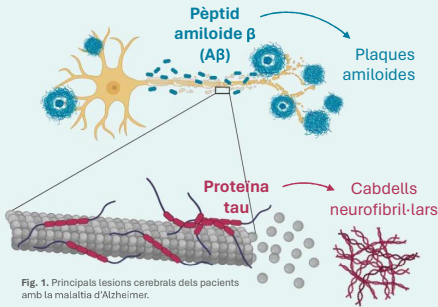
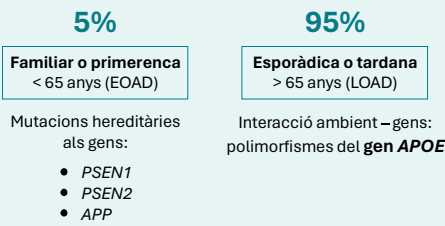


Fig. 1. Principals lesions cerebrals dels pacients amb la malaltia d'Alzheimer.

Classificació (segons l'edat d'aparició)



4. LA RELACIÓ DE L'APOE AMB L'ALZHEIMER

L'al·lel ε4 del gen APOE és el **principal factor de risc genètic** per a la forma esporàdica o tardana de la MA. No obstant això, és necessari que altres factors (edat, dislipèmies, tabaquisme...) interaccionin amb aquesta variant per al desenvolupament final de la malaltia.

Contràriament, l'al·lel ε2 del gen confereix protecció envers la MA.

Freqüències al·lèliques

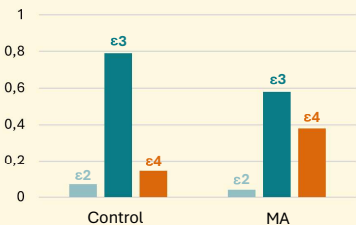


Fig. 3. Representació gràfica de les freqüències dels al·lells d'APOE (1).

- L'al·lel ε3 és el més comú en ambdós grups
- L'al·lel ε4 ↑ en la MA, mentre que l'al·lel ε2 ↓

Freqüències dels genotips

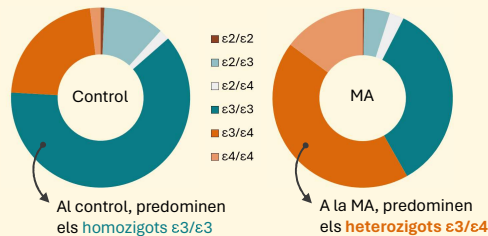
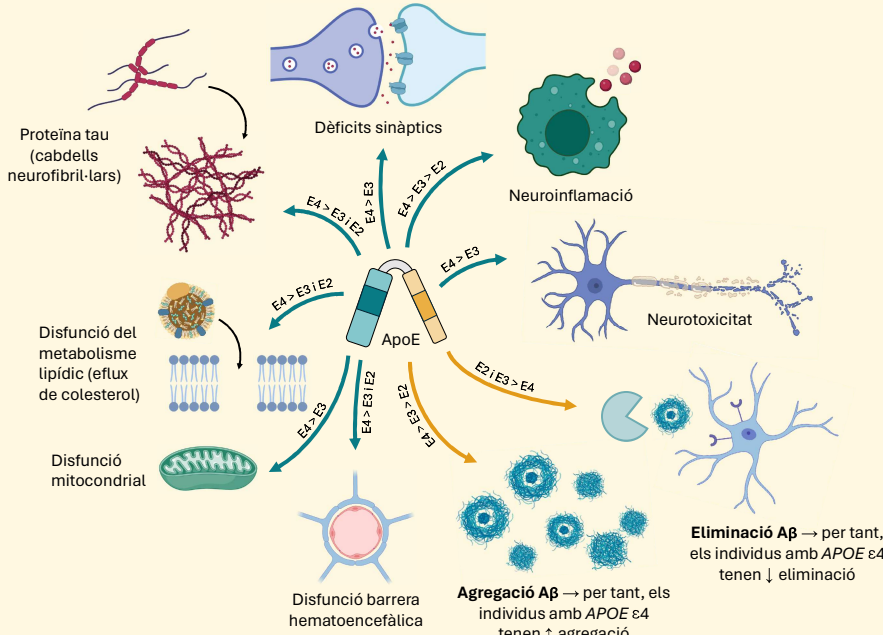


Fig. 4. Representació gràfica de les freqüències dels genotips d'APOE (1).

- 1 al·lel ε4 → ↑ 2-4 vegades el risc
- 2 al·lells ε4 → ↑ 15 vegades el risc

L'apoE contribueix a la patogènesi de la MA a través de la pèrdua de funcions protectores, el guany de funcions tòxiques o una combinació d'ambdues. Els efectes resultants poden ser **dependents** o **independents** d'Aβ:



3. L'APOLIPOPROTEÏNA E

El gen APOE (19q13.32) codifica per l'**apolipoproteïna E (apoE)**, la qual té 3 isoformes (apoE2, apoE3 i apoE4) en funció dels al·lells presents del gen (ε2, ε3 i ε4).

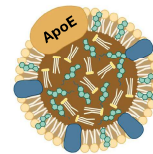
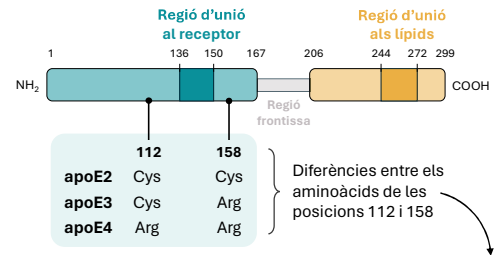


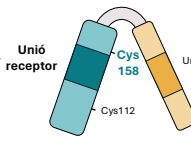
Fig. 2. Representació esquemàtica d'una lipoproteïna que conté l'apolipoproteïna E.

- Forma part de les lipoproteïnes
- Funció principal → transport de lípids
- Àmplia expressió → perifèria (fetge) i SNC (astròcits i microglia)
- Important al SNC → distribució de lípids a les neurones a través dels receptors d'apoE

Estructura



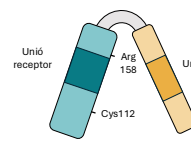
Isoformes



Modifiquen l'estructura i la funció de les isoformes respecte a l'apoE3

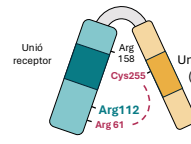
apoE2

↓ afinitat unió receptor → ↓ eliminació lipoproteïnes → s'acumulen + altres factors → **disbetalipoproteïnèmia**



apoE3

Isoforma estàndard, la més freqüent a la població



apoE4

Canvi de conformació → Arg61 exposat → interacció amb Cys255 → canvi d'unió als lípids → **VLDL > HDL**

5. CONCLUSIONS I ESTUDIS FUTURS

- L'APOE ε4 és el principal factor de risc genètic per a la MA.
- L'apoE4 contribueix al desenvolupament de la MA actuant tant a nivell de l'agregació i l'eliminació de l'Aβ, com en altres mecanismes no relacionats amb l'Aβ.
- L'estudi del genotip d'APOE podria ajudar a millorar la supervivència de la MA, a través del desenvolupament d'aproximacions terapèutiques i noves eines de diagnòstic.
- S'ha demostrat recentment com els homozigots APOE ε4/ε4 representen una nova variant genètica específica i distintiva de la malaltia (3).

Bibliografia

1. Yamazaki Y, Zhao N, Cautfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*, 15(9):501-518 (2019).
2. Yu JT, Tan L, Hardy J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an Update. *Annu Rev Neurosci*, 37:79-100 (2014).
3. Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, Belbin O, Dols-Icardo O, Vaqué-Alcázar L, Videla L, Gisbert JD, Suárez-Calvet M, Johnson SC, Sperling R, Bejanin A, Lleó A, Montal V. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nat Med* (2024).