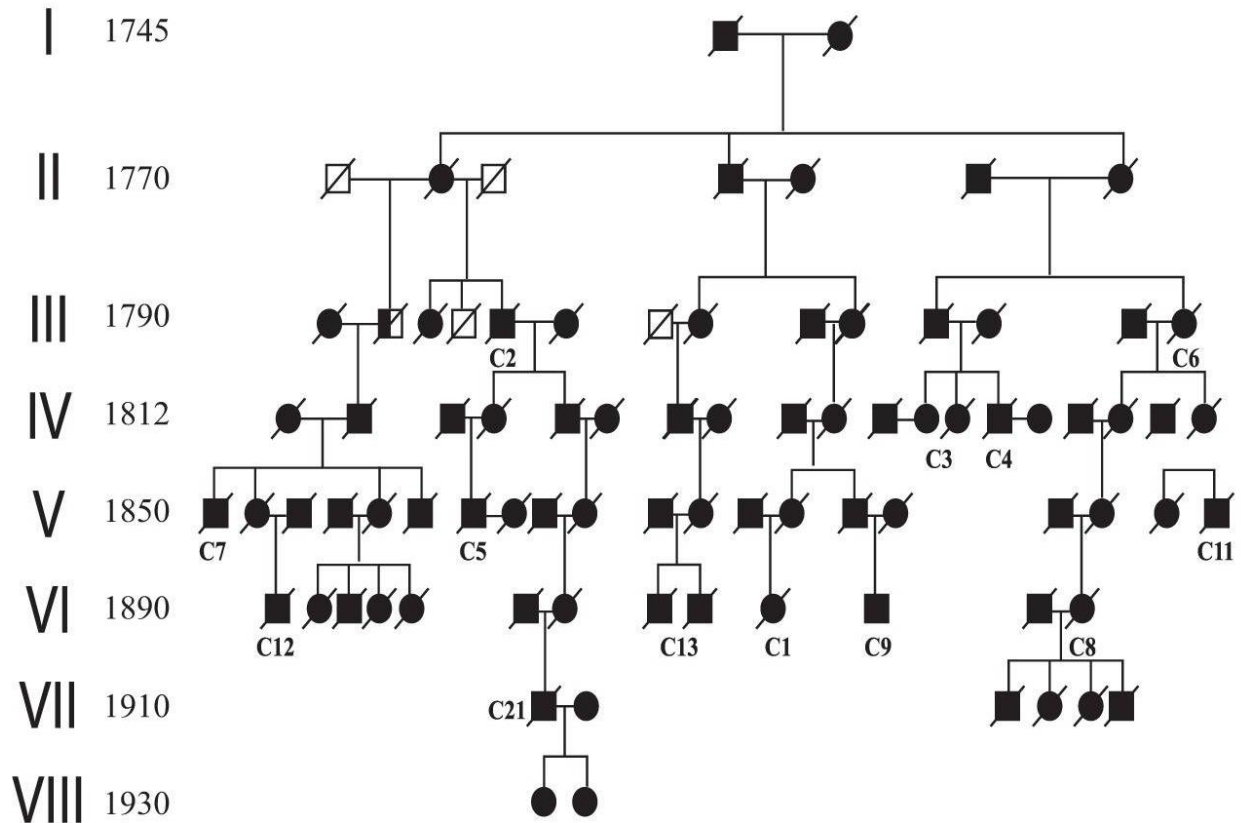




Origen de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz

CÓMO USAR ESTE RECURSO

Presente a los estudiantes la siguiente figura con la información de fondo. Las secciones “Interpretando la Gráfica” y “Preguntas de Discusión” ofrecen más información y preguntas recomendadas para guiar la discusión sobre las características de la gráfica, y sobre cómo interpretarla.



Leyenda: Pedigrí de una familia extendida en Antioquia, Colombia, que muestra una mutación en el gen PSEN1, causante de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz. Los círculos negros (mujer) y los cuadrados (hombres) representan individuos afectados por la enfermedad. Las figuras con una mitad negra y la otra blanca representan individuos de condición incierta. Las figuras en blanco representan a los individuos no afectados. Las figuras con una línea atravesada indican que ese familiar está fallecido. Los números romanos indican las generaciones, junto al año aproximado en que cada generación comenzó. Este pedigrí combina a 13 subpedigrís (cada uno marcado con una C y un número) que comparten un antepasado común.

INFORMACIÓN DE FONDO

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad cerebral caracterizada por la acumulación de placas de amiloide, la formación de estructuras conocidas como “ovillos”, la pérdida de conexiones entre neuronas, y la muerte celular en el cerebro. Hay dos tipos de enfermedad de Alzheimer, la de inicio precoz, y la de presentación tardía. La forma precoz afecta a personas de entre 30 y 60 años de edad y representa menos del 5% de todas las personas con Alzheimer. La mayoría de casos precoces son genéticos, causados por una mutación en uno de estos tres genes: presenilina-1 (PSEN1), presenilina-2 (PSEN2), o la proteína precursora de amiloide (APP).

Investigadores que estudiaron a una familia extendida en Antioquia, Colombia, con una alta prevalencia de EA familiar precoz, descubrieron que en estos individuos la EA era causada por una mutación en el gen PSEN1. Secuenciaron el genoma completo de cada familiar vivo en la familia, lo que les permitió confirmar que todos los miembros afectados tenían la misma mutación. Usando registros históricos y entrevistas con los familiares, determinaron cuáles de los familiares fallecidos habían desarrollado EA precoz, y construyeron un pedigrí de 13 familias que compartían este linaje.

INTERPRETANDO LA GRÁFICA

Esta mutación en el gen PSEN1 se hereda de forma autosómica dominante, y es altamente penetrante. Esto significa que la mutación no está ligada al sexo, y que todos los portadores de esa mutación desarrollarán la enfermedad. Sin embargo, no es posible determinar esto con sólo ver el pedigrí, dada la alta prevalencia de la enfermedad en esta familia. Ambos antepasados iniciales en este pedigrí, un hombre y una mujer casados en 1745, tenían la enfermedad. Es claro que la mutación estaba presente hace al menos ocho generaciones, pero no es posible determinar si la mutación apareció en alguna generación anterior, o si apareció independientemente en esta pareja.

Un miembro de esta familia tuvo dos matrimonios distintos con parejas que no tenían la enfermedad. Uno de esos matrimonios resultó en un hijo sin la enfermedad (cuadrado blanco), y el otro matrimonio resultó en un hijo de condición incierta (cuadrado con mitad negra). La madre del hijo sin la enfermedad debe ser heterocigótica para la mutación, dándole una probabilidad del 50% de tener descendientes no afectados, ya que la herencia es dominante.

Recomendaciones para el Maestro: Pida a los estudiantes que expliquen lo siguiente:

- **Tipo de Gráfica:** Pedigrí de una familia con alta prevalencia de una mutación en el gen PSEN1.
- **Datos Representados:** Número de hijos que cada pareja tuvo, si fueron hombres o mujeres, si los individuos están vivos o muertos, y si fueron afectados por la enfermedad.

PREGUNTAS DE DISCUSIÓN

- ¿Es posible inferir en base al pedigrí si la herencia de la mutación en el gen PSEN1 es dominante o recesiva? Explica tu respuesta.
- ¿Es posible inferir en base al pedigrí si la herencia de la mutación en el gen PSEN1 es autosómica o ligada al sexo? Explica tu respuesta.
- Se determinó que la mutación en el gen PSEN1 en este estudio es autosómica dominante. Teniendo esto en cuenta, ¿la madre del hijo no afectado en la generación III (cuadrado blanco) sería heterocigótica u homocigótica para la mutación? Explica tu respuesta.
- Calcula la probabilidad de tener hijos sin la mutación en los siguientes casos:
 - Un padre es homocigótico para la mutación y el otro no tiene la mutación.
 - Un padre es heterocigótico para la mutación y el otro no tiene la mutación.
 - Ambos padres son heterocigóticos para la mutación.
- ¿Es posible determinar en base a este pedigrí cuándo ocurrió la mutación inicial en el gen PSEN1? Si tu respuesta es sí, ¿cómo? Y si no, ¿por qué no?
- ¿Cómo fue posible que los científicos construyeran este pedigrí si la mayoría de los familiares estaban ya fallecidos y su ADN no estaba disponible para ser analizado?

FUENTE

Figura 1B de:

Lalli, M.A., *et al.* Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. 2014. *Alzheimers Dement.* 10(0): S277–S283.e10.

Ver artículo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019728/>

Lectura adicional:

Kosik, K., *et al.* Homozygosity of the autosomal dominant Alzheimer disease presenilin 1 *E280A* mutation. 2015. *Neurology.* 84(2): 206–208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336083/>

AUTOR

Original en inglés: Jessica Johnson

Editado por: Kenneth Kosik, MD, UC Santa Barbara; Mark Nielsen, PhD, and Bridget Conneely, HHMI

Traducido por: Nicole Velmeshev, PhD, Stanford University, Stanford, CA