

## Genética en la enfermedad de Alzheimer

Núria Setó-Salvia, Jordi Clarimón

Laboratorio Alzheimer;  
Hospital de la Santa Creu i  
Sant Pau; Barcelona. Centro  
de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades  
Neurodegenerativas, CIBERNED  
(N. Setó-Salvia, J. Clarimón).  
Grupo de Autoecología Humana  
del Cuaternario; Universitat Rovira  
i Virgili-IPHES (N. Setó-Salvia).  
Tarragona, España.

### Correspondencia:

Dr. Jordi Clarimón. Laboratorio  
Alzheimer (pabellón 19). Hospital  
de la Santa Creu i Sant Pau. Sant  
Antoni M. Claret, 167. E-08025  
Barcelona.

### E-mail:

jclarimon@santpau.cat

Aceptado tras revisión externa:  
18.01.10.

### Cómo citar este artículo:

Setó-Salvia N, Clarimón J. Genética  
en la enfermedad de Alzheimer.  
Rev Neurol 2010; 50: 360-4.

© 2010 Revista de Neurología

**Introducción y desarrollo.** La enfermedad de Alzheimer (EA), la causa más frecuente de demencia, es una enfermedad compleja en la que factores ambientales y genéticos interactúan para dar lugar al fenotipo final. Existen tres genes que se han asociado a formas preseniles autosómicas dominantes de la enfermedad: el gen que codifica para la proteína precursora del péptido beta-amiloide (*APP*) y los genes de las presenilinas (*PSEN1* y *PSEN2*). Un cuarto gen, el gen de la apolipoproteína E (*APOE*), es el único gen mayor de susceptibilidad para las formas, tanto esporádicas como familiares, tardías, de EA. Aunque se han realizado miles de estudios genéticos, se conoce poco sobre la arquitectura genética de la EA. Aun así, en los últimos tres años ha habido un salto cualitativo extraordinario gracias a la utilización de las novedosas tecnologías de genotipado masivo, las cuales han permitido un análisis exhaustivo del genoma.

**Conclusión.** Esta revisión resume el conocimiento actual de las causas genéticas relacionadas con la EA.

**Palabras clave.** Amiloide. APOE. Enfermedad de Alzheimer. Estudios de asociación. Genética. Presenilina.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA), con una incidencia que incrementa exponencialmente desde los 2,8 pacientes cada 1.000 personas al año (entre 65 y 69 años) hasta alcanzar la cifra de 56,1 pacientes cada 1.000 personas al año (en la población con más de 90 años), es la causa más frecuente de demencia degenerativa primaria [1]. Estimaciones recientes indican que la prevalencia global de la enfermedad es de unos 35 millones de personas en el mundo, y las predicciones apuntan a que en el año 2030 existirán más de 115 millones de casos con EA [2]. Por consiguiente, es tarea imprescindible establecer las causas etiopatológicas de la EA, ya que sólo así se podrá luchar contra esta pandemia del siglo XXI.

Aunque el factor de riesgo más importante relacionado con la EA es el envejecimiento, el segundo factor de riesgo es la historia familiar de enfermedad. Aproximadamente el 40% de los individuos afectados presenta historia familiar de EA, y los estudios epidemiológicos señalan que el riesgo de padecer EA en un individuo con un familiar de primer grado afecto es de dos a tres veces superior al de la población general [3,4]. Asimismo, estudios llevados a cabo con gemelos indican que la concordancia de enfermedad en gemelos monocigóticos (comparten el 100% de su genoma) es del 40-50%, mientras que en los dicigóticos (comparten el 50% del genoma) baja al 10-50% [5]. Por último, los análisis de heredabilidad en la EA, es decir, la propor-

ción de la variación fenotípica atribuible a factores genéticos, muestran que ésta estaría en el rango del 60-80% [6]. En conclusión, no hay duda sobre la existencia de factores genéticos de riesgo para la EA, los cuales son responsables no sólo de formas genéticamente puras de la EA (ver más adelante), sino también de aquellas formas esporádicas, tardías, de la enfermedad.

Una de las maneras en las que se puede dividir la EA es atendiendo a su edad de inicio: anterior a los 60 años (formas tempranas) o posterior a la séptima década (formas tardías). Aunque minoritarias, el estudio genético de las formas tempranas (representan tan sólo el 1-6% de los enfermos) ha sido de inestimable valor para establecer alguna de las causas biológicas asociadas a la EA, y gran parte de la investigación neurobiológica de la EA se basa en estos hallazgos.

## Formas tempranas de EA

Aproximadamente en el 60% de las formas tempranas de EA existe una historia familiar de enfermedad, y en el 13% la agregación familiar sigue un patrón de herencia de tipo autosómico dominante (la mitad de la descendencia tiene la enfermedad). El estudio de estas familias ha dado lugar al descubrimiento de tres genes causales: el gen que codifica para la proteína precursora del péptido  $\beta$ -amiloide (*APP*), el gen de la presenilina 1 (*PSEN1*) y el gen de

la presenilina 2 (*PSEN2*) [7] (Tabla I). A continuación se describe de forma detallada cada uno de estos genes. Aun así, para un análisis más exhaustivo y actualizado de las mutaciones relacionadas con la EA, recomendamos visitar varias de las bases de datos que se encuentran disponibles: <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/> o <http://www.alzforum.org/res/com/mut/>.

### Gen *APP*

En el año 1987, el estudio genético de familias con segregación autosómica dominante de la enfermedad permitió el primer ligamiento genético en el brazo largo del cromosoma 21 [8]. El hecho de que en la misma región cromosómica se localizara el gen que codifica la proteína mayoritariamente presente en las placas seniles de cerebros enfermos (el péptido  $\beta$ -amiloide) dio lugar al descubrimiento, en 1991, de las primeras mutaciones en *APP*, las cuales se relacionaban inequívocamente con la EA familiar [9,10]. Hasta el momento se han descrito 30 mutaciones en 83 familias, lo que representa el 10% de estas formas genéticas tempranas de EA (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>). Cabe remarcar que estas mutaciones se encuentran ubicadas en regiones críticas para el procesamiento fisiológico de la proteína precursora del amiloide y, por consiguiente, alteraciones dentro de estos dominios afectarán significativamente el metabolismo normal de *APP*. La proteína *APP* es una glucoproteína transmembrana de tipo I formada por 770 aminoácidos, que es procesada por distintas proteasas (llamadas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  secretasas). El corte de *APP* por la  $\alpha$ -secretasa (entre los aminoácidos 687 y 688, correspondientes a los residuos 16 y 17 del péptido  $A\beta$ ) provoca la liberación del extremo extracelular, el cual es soluble y se llama *sAPP $\alpha$* , dejando un fragmento menor anclado en la membrana (C83). Este fragmento es procesado por la  $\gamma$ -secretasa (entre los aminoácidos 712, 714 o 715, correspondientes a los residuos 40, 42 o 43 del péptido  $A\beta$ ). A esta vía se la llama no amiloidogénica, porque conlleva la formación de péptidos que no se agregan y, por consiguiente, no son patológicos. Por otro lado, existe una vía menos común, donde participan la  $\beta$ -secretasa y la  $\gamma$ -secretasa. La  $\beta$ -secretasa corta la proteína en los residuos 671 y 672, liberando un fragmento soluble llamado *sAPP $\beta$* . En la membrana permanece anclado un fragmento de proteína (C99) que procesa la  $\gamma$ -secretasa, cortando por los mismos residuos 712, 714 o 715, y generando así tres posibles péptidos, mayoritariamente de 40 aminoácidos, pero también, y en menor proporción, de 42

**Tabla I.** Genética de las formas de enfermedad de Alzheimer familiares con segregación autosómica dominante.

Locus	Gen (símbolo)	Cromosoma	Proporción	Edad de inicio (media $\pm$ DE)
AD3	<i>PSEN1</i>	14q24.3	20-70%	44 $\pm$ 8 años
AD1	<i>APP</i>	21q21	10-15%	49 $\pm$ 7 años
AD4	<i>PSEN2</i>	1q31-q42	< 1%	59 $\pm$ 7 años

DE: desviación estándar.

o 43 aminoácidos. Estos péptidos, llamados  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$  o  $A\beta_{43}$ , son capaces de formar agregados que constituyen las fibras insolubles que se encuentran en los depósitos de amiloide. Así pues, una parte de las mutaciones de *APP* se encuentra en residuos involucrados en el procesamiento de la proteína. No obstante, existen otras mutaciones (como la ártica o la Iowa), que se encuentran en la región central del péptido  $\beta$ -amiloide y provocan un incremento de la agregación del péptido, lo cual conlleva al acúmulo precoz de oligómeros [11].

Por otro lado, las alteraciones de la dosis génica de *APP* podrían dar lugar al 8% de los casos familiares tempranos de EA [12]. Así, se ha descrito la duplicación de un segmento del cromosoma 21 que contiene el gen *APP* en distintas familias con formas autosómicas dominantes de la enfermedad.

### Genes de las presenilinas: *PSEN1* y *PSEN2*

En 1995 se clonó el gen responsable del 50% de los casos familiares de la EA [13]. Este gen se llamó *S182* y poco después se bautizó como presenilina 1 (*PSEN1*). Actualmente se han descrito 177 mutaciones distintas en *PSEN1*, las cuales causan EA a edades tan tempranas como los 23 años, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad se presenta entre la cuarta y quinta décadas de vida [14]. Pocos meses después de su descubrimiento, y gracias al proyecto internacional de secuenciación del genoma humano, se encontró en el cromosoma 1 una secuencia genética muy similar a *PSEN1* [15]. El análisis de este gen permitió descubrir el tercer locus relacionado con formas familiares de la enfermedad. Este gen, inicialmente llamado *E5-1*, pero rebautizado como presenilina 2 (*PSEN2*), es responsable de una proporción muy pequeña de los casos de EA autosómicos dominantes (menos del 1%) y, a fecha de hoy, tan sólo se han descrito 14 mutaciones.

El hecho de que las mutaciones en *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* causen el mismo fenotipo ya hizo sospechar la existencia de una relación en el mecanismo molecular. De hecho, actualmente se conoce que las presenilinas son un cofactor del complejo multiproteico de la  $\gamma$ -secretasa.

Recientemente hemos propuesto un algoritmo de clasificación de las mutaciones ligadas a formas genéticas de EA, que permite clasificar cualquier mutación en posible, probable o definitivamente patogénica [16]. Este algoritmo podría ser una herramienta de interés en el consejo genético de la EA, pues permite establecer de una forma más certera las posibles consecuencias que una mutación concreta pudiera tener en el individuo portador.

### Formas tardías de EA

Como hemos mencionado con anterioridad, aproximadamente en el 95% de los casos de EA la enfermedad aparece a edades avanzadas. A diferencia de alguna de las formas tempranas, los genes implicados en la EA tardía no son determinantes, aunque sí confieren una susceptibilidad al individuo, que a su vez es modulada por otros genes con efectos protectores o potenciadores de riesgo, así como por factores ambientales no bien establecidos. Esta complejidad, unida a la heterogeneidad genética que existe en la EA, hace difícil el abordaje de las causas genéticas asociadas a la forma común de la enfermedad. Hasta la fecha, el único gen que se ha relacionado de forma consistente con la EA de aparición tardía es el gen que codifica para la apolipoproteína E (*APOE*), aunque cabe destacar que en los últimos años, y gracias a las nuevas tecnologías de genotipado, ha habido un cambio cualitativo importante en el estudio de la EA.

#### Gen *APOE*

El gen *APOE*, situado en el cromosoma 19, codifica para tres isoformas proteicas comunes ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ) diferenciadas entre sí por la presencia de los aminoácidos cisteína o arginina en las posiciones 112 y 158 de la *APOE*. La variante  $\epsilon 2$  tiene una frecuencia aproximada del 6% en la población caucásica,  $\epsilon 3$  se encuentra en el 78% y  $\epsilon 4$  tiene una presencia del 16%. Cuando se comparan las frecuencias de cada una de las isoformas entre pacientes y controles apareados por edad, existe, de forma consistente, un incremento del alelo  $\epsilon 4$  en pacientes con EA tardía respecto a controles sanos de edades avanzadas [17-21] (Tabla II). Esto significa que un individuo por-

**Tabla II.** Frecuencias alélicas de *APOE* en la población general española, población afectada de enfermedad de Alzheimer de origen caucásico y frecuencia de portadores de uno o dos alelos  $\epsilon 4$  (modificado de [20,21]).

Alelo <i>APOE</i>	Población general española	Población con EA
$\epsilon 2$	5%	4%
$\epsilon 3$	85%	60%
$\epsilon 4$	10%	37%
$\epsilon 4+$ <sup>a</sup>	16%	58%

*APOE*: apolipoproteína E; EA: enfermedad de Alzheimer. <sup>a</sup> Frecuencia de los individuos portadores de, al menos, un alelo  $\epsilon 4$ . Nota: las frecuencias alélicas hacen referencia al porcentaje de cromosomas que son portadores de una variante (alelo) concreta. Así, si escogiéramos 50 individuos caucásicos al azar, tendríamos 100 cromosomas 19, y de estos cromosomas, 10 serían portadores del alelo  $\epsilon 4$ . De la misma manera, de estos 50 individuos esperaríamos que ocho (16%) fueran portadores de uno o dos alelos  $\epsilon 4$ .

tador de una copia del alelo  $\epsilon 4$  tiene un riesgo de contraer la enfermedad de entre 1,1-5,6 veces mayor respecto a la población general, mientras que el riesgo para un homocigoto  $\epsilon 4$  (dos copias) es de entre 2,2-33,1 veces.

Es importante remarcar que entre el 40-50% de los pacientes con EA no posee ningún alelo *APOE*- $\epsilon 4$ , lo que apunta hacia la más que probable existencia de otros genes relacionados con la enfermedad. Aun así, desde 1993, fecha en la que se describió la primera asociación entre *APOE* y EA, no se ha encontrado ningún otro gen con el mismo efecto, y todos los estudios indican que muy probablemente existan otras variantes genéticas que contribuyen a la EA, aunque con impactos menores.

#### Otros genes

Desde el 2007 ha habido una auténtica revolución en el estudio genético de la EA. Esto ha sido posible gracias a las novedosas tecnologías de genotipado de alto rendimiento (*high-throughput genotyping*). Estas tecnologías permiten analizar en poco tiempo y con gran fiabilidad una información genética extraordinaria. Gracias, pues, a estas nuevas técnicas han aparecido los primeros estudios de asociación del genoma entero (*genome-wide association studies*) en la EA. Estos análisis se caracterizan por:

- Presentar un elevado número de pacientes y controles (a menudo, más de un millar de individuos por grupo, con lo que resulta posible alcanzar su-

ficiente poder estadístico y hallar genes de efecto menor.

- Replicar las asociaciones en muestras independientes dentro del mismo estudio.
- Utilizar tecnología que permite genotipar miles de variantes genéticas bialélicas (de un único nucleótido) en cada una de las muestras.

El primer estudio de asociación utilizando este tipo de tecnología se realizó en una muestra relativamente pequeña de 405 pacientes con EA y 195 controles, todos con confirmación neuropatológica [22]. Se genotiparon medio millón de variantes genéticas y se compararon las frecuencias de cada una entre casos y controles. La única variante genética que se encontró significativamente incrementada fue una región del cromosoma 19, donde se encuentra el gen *APOE*. Estos resultados indicaron de forma indiscutible que con una muestra relativamente limitada, pero bien estudiada y clasificada, se puede detectar la implicación de *APOE* en la EA, y que muy probablemente no exista en todo el genoma ningún *locus* con un efecto igual al de *APOE*.

Desde entonces han aparecido ocho estudios que utilizan estrategias similares de genotipado masivo e inclusión de grandes muestras, cuyos resultados indican que muy probablemente exista una heterogeneidad genética importante en la EA [23-30]. De estos estudios, cabe destacar los análisis liderados por dos laboratorios europeos independientes, los cuales se han convertido, con más de 14.000 muestras, en los más potentes hasta la fecha [29,30]. Ambos estudios demostraron una asociación entre el gen *CLU*, localizado en el cromosoma 8 y que codifica para la apolipoproteína J (APOJ), y una disminución de ~15% del riesgo de padecer EA. Otros genes, como *PICALM* (en el cromosoma 11) y *CR1* (en el cromosoma 1) también se sugirieron como posibles factores genéticos asociados a la enfermedad. El hecho de que APOJ se exprese en el sistema nervioso central y sea, junto con APOE, la apolipoproteína que más abunda en el cerebro, que se encuentre presente en las placas amiloides típicas de los cerebros de pacientes con EA, que el tejido cerebral de pacientes con EA expresen más APOJ que cerebros de individuos controles sanos, y que se haya postulado una posible relación entre APOJ y el aclaramiento del péptido A $\beta$ , hace de éste un gen candidato interesante para posteriores estudios genéticos y fisiológicos.

Cabe esperar que en los próximos años aparezcan estudios similares en otras poblaciones e incluso con mayor número de muestras. Esto, unido a las nuevas tecnologías de secuenciación a gran es-

cala, a los estudios de epigenética y a los análisis de expresión, serán herramientas imprescindibles para poder caracterizar con mayor precisión la arquitectura genética de la EA. El conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad será indispensable para el desarrollo de nuevas propuestas terapéuticas, que, juntamente con otras aproximaciones, como la potenciación de la neurogénesis en el cerebro adulto [31], serán cruciales para la lucha contra la EA y otras enfermedades neurodegenerativas.

### Bibliografía

1. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1737-46.
2. Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1082-3.
3. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? *Neurology* 1996; 46: 641-50.
4. Van Duijn CM, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology* 1992; 11 (Suppl 1): S106-13.
5. Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetic susceptibility to Alzheimer disease. *Trends Genet* 1995; 11: 504-8.
6. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 168-74.
7. Rademakers R, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetics of early-onset Alzheimer dementia. *Sci World J* 2003; 3: 497-519.
8. St George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, Haines JL, Nee L, Watkins PC, et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987; 235: 885-90.
9. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlihan H, Warren A, Hughes D, Fidani L, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 1991; 353: 844-6.
10. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704-6.
11. Brouwers N, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. *Ann Med* 2008; 40: 562-83.
12. Rovelet-Lecruix A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 2006; 38: 24-6.
13. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
14. Pérez-Tur J. Presenilinas en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2001; 33: 967-72.
15. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995; 376: 775-8.
16. Guerreiro RJ, Baquero M, Blesa R, Boada M, Bras JM, Bullido MJ, et al. Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiol Aging* 2008; Jul 28. [Epub ahead of print].
17. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E

- type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
18. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467-72.
  19. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1977-81.
  20. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997; 278: 1349-56.
  21. Valveny N, Esteban E, Kandil M, Moral P. APO E polymorphism in Spanish and Moroccan populations. *Clin Genet* 1997; 51: 354-6.
  22. Coon KD, Myers AJ, Craig DW, Webster JA, Pearson JV, Lince DH, et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 613-8.
  23. Li H, Wetten S, Li L, St Jean PL, Upmanyu R, Surh L, et al. Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genomewide association study of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 45-53.
  24. Grube A, Abraham R, Li Y, Rowland C, Hollingworth P, Morgan A, et al. Evidence for novel susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease from a genome-wide association study of putative functional variants. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 865-73.
  25. Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, Hardy J, Dunckley T, Zismann VL, et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron* 2007; 54: 713-20.
  26. Rogava E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007; 39: 168-77.
  27. Bertram L, Tanzi RE. Genome-wide association studies in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 137-45.
  28. Carrasquillo MM, Zou F, Pankratz VS, Wilcox SL, Ma L, Walker LP, et al. Genetic variation in PCDH11X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 192-8.
  29. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088-93.
  30. Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094-9.
  31. Fernández-Verdecia CI, Díaz del Guante MA, Castillo-Díaz L, Álvarez-Blanco J. Neurogénesis como diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2009; 49: 193-201.

### Genetics of Alzheimer's disease

**Introduction and development.** Alzheimer's disease (AD), the leading cause of dementia, is a complex disorder in which genetic and environmental factors interact. Three genes—the amyloid precursor protein (*APP*) and the presenilin 1 and 2 (*PSEN1* and *PSEN2*)—have been linked to autosomal dominant forms of AD. Besides, a fourth gene—the apolipoprotein E gene (*APOE*)—seems to be the only major genetic factor related to late-onset sporadic and familial AD cases. Although more than a thousand studies have been performed to date, little is known about other genetic factors leading to this devastating dementia. Nevertheless, the last three years have witnessed a surge in genetic research of AD due to the implementation of novel technologies enabling large-scale genetic analyses.

**Conclusion.** This review provides a summary of current knowledge about AD in the genetic field.

**Key words.** Alzheimer. Amyloid. APOE. Genetics. Genome-wide association studies. Presenilins.