



ORIGINAL

Papel de las variantes *GSTM1*, *GSTT1* y *MnSOD* en el desarrollo de enfermedad de Alzheimer de aparición tardía y su relación con el alelo 4 de *APOE*



E. de Mendonça, E. Salazar Alcalá y M. Fernández-Mestre*

Laboratorio de Fisiopatología, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela

Recibido el 3 de mayo de 2014; aceptado el 10 de octubre de 2014

Accesible en línea el 24 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Polimorfismo;
Alzheimer;
GSTM1;
GSTT1;
MnSOD;
Daño oxidativo

Resumen

Introducción: Diversos estudios han descrito que en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) hay una mayor oxidación de lípidos, proteínas y ADN. Además, en estos pacientes se ha observado diferencias en la actividad y polimorfismos de los genes que codifican las enzimas GST (T1 y M1) y MnSOD. En virtud de ello se planteó estudiar la variabilidad de los genes *GSTT1*, *GSTM1* y *MnSOD* en individuos venezolanos sanos y con EA.

Métodos: Se incluyeron 179 individuos venezolanos, no relacionados, agrupados en pacientes con EA (n = 79) e individuos sanos (n = 100). La presencia o ausencia de los genes *GSTT1/GSTM1* se determinó por PCR-SSP y los polimorfismo de los genes *MnSOD* y *APOE* por PCR-RFLP.

Resultados: El genotipo *GSTT1+/GSTM1-* parece favorecer el desarrollo de la EA (OR = 2,06; p = 0,01), siendo el riesgo mayor al estar en combinación con el alelo ϵ 4 del gen *APOE*: *GSTT1+/GSTM1-/\epsilon*3 ϵ 4 (OR = 3,07; p = 0,05), *GSTT1+/GSTM1-/\epsilon*4 ϵ 4 (OR = 5,52; p = 0,02). El polimorfismo *Ala-9Val* por sí solo no parece estar relacionado con la EA, sin embargo, la presencia del genotipo *Ala/Ala* incrementa el riesgo que proporciona el alelo ϵ 4 del gen *APOE*: *AlaAla/\epsilon*3 ϵ 4 (OR = 3,47; p = 0,03), *AlaAla/\epsilon*4 ϵ 4 (OR = 6,3; p = 0,01).

Conclusiones: Los resultados apoyan la hipótesis de que el deterioro de la función mitocondrial y el aumento de daño oxidativo están involucrados en la patogénesis de la EA. Es importante estudiar otros genes relacionados con estrés oxidativo y vías antioxidantes, los cuales pudiesen estar involucrados en la susceptibilidad a desarrollar la EA.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autora para correspondencia.

Correos electrónicos: mfernandezmestre@gmail.com, mfernand@ivic.gob.ve (M. Fernández-Mestre).

KEYWORDS

Polymorphism;
Alzheimer disease;
GSTM1;
GSTT1;
MnSOD;
Oxidative damage

Role of genes *GSTM1*, *GSTT1*, and *MnSOD* in the development of late-onset Alzheimer disease and their relationship with *APOE**4

Abstract

Introduction: Several studies have reported increased oxidation of lipids, proteins and DNA in the brains of patients with Alzheimer disease (AD). Moreover, these patients display differences in the activity and polymorphisms of the genes encoding the enzymes GST (T1, M1) and MnSOD. For these reasons, we designed a study of the variability in *GSTT1*, *GSTM1*, and *MnSOD* genes in healthy and AD groups from a Venezuelan population.

Methods: We included 179 unrelated Venezuelan subjects classified as either AD patients (n=79) or healthy individuals (n=100). Presence or absence of the *GSTT1/GSTM1* genes was determined using PCR-SSP, and polymorphisms of *MnSOD* and *APOE* genes were identified with PCR-RFLP.

Results: The genotype *GSTT1+/GSTM1-* seems to favour development of AD (OR=2.06, P=.01). The risk level is higher when it is combined with the ϵ 4 allele of the *APOE* gene: *GSTT1+/GSTM1-/\epsilon*3 ϵ 4 (OR=3.07, P=.05), *GSTT1+/GSTM1-/\epsilon*4 ϵ 4 (OR=5.52, P=.02). The Ala-9Val polymorphism does not appear to be related to AD. However, the presence of the Ala/Ala genotype increases the risk provided by the ϵ 4 allele of the *APOE* gene: *AlaAla/\epsilon*3 ϵ 4 (OR=3.47, P=.03), *AlaAla/\epsilon*4 ϵ 4 (OR=6.3, P=.01).

Conclusions: The results support the hypothesis that impaired mitochondrial function and increased oxidative damage are involved in the pathogenesis of AD. It is important to study other genes related to oxidative stress and antioxidant pathways which could be involved in susceptibility to AD.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), el daño oxidativo es común, aunque no está claro si es causa o consecuencia de la enfermedad¹. El daño oxidativo puede ser causado por el péptido β amiloide (A β) y los filamentos pareados helicoidalmente de la proteína tau, los cuales constituyen las lesiones características de la EA. Se ha descrito que el péptido A β puede originar radicales libres² e inhibir la enzima citocromo oxidasa, contribuyendo así al estrés oxidativo³. Igualmente, se ha evidenciado que los filamentos pareados helicoidalmente de la proteína tau pueden formar productos avanzados de glucación, generando especies reactivas de oxígeno (ERO) suficientes para causar daño oxidativo⁴. Al poseer el cerebro un alto consumo de oxígeno, con altas demandas de energía, así como una capacidad antioxidante limitada en comparación con otros tejidos, lo hacen muy susceptible al daño oxidativo, por lo que es de gran importancia que las defensas antioxidantes sean efectivas en la eliminación de los radicales libres⁵. En pacientes con EA se han observado alteraciones en la actividad de las enzimas glutatión S transferasa (GST) y superóxido dismutasa de manganeso (MnSOD)⁶. Las GST constituyen una familia de enzimas que ejercen un control crítico en la protección celular contra sustancias tóxicas y estrés oxidativo y son codificadas por, aproximadamente, 16 genes, subdivididos en 8 clases⁷. La clase μ comprende 5 isoenzimas diferentes, denominadas desde *GSTM1* a *GSTM5*, mientras que la clase θ comprende 2 isoenzimas, la *GSTT1* y la *GSTT2*. Los genotipos nulos de los genes *GSTM1* y *GSTT1* se caracterizan por una eliminación homocigota del gen completo, por lo que no hay actividad

de la enzima (revisado en Cooper⁸). Tanto la enzima *GSTT1* como la *GSTM1* son conocidas por su capacidad de catalizar la desintoxicación de oxígeno reactivo y los productos de la peroxidación lipídica⁹, por esta razón la inactividad enzimática de *GSTT1/M1* se relaciona con una mayor exposición al estrés oxidativo¹⁰.

La enzima superóxido dismutasa (SOD) es una de las principales defensas contra los daños que puede provocar el radical superóxido (O⁻²), catalizando la conversión del superóxido en oxígeno molecular (O₂) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que luego será convertido en agua por la acción de la enzima catalasa o la glutatión peroxidasa¹¹. Existen 3 isoformas de esta enzima: la citosólica [Cu/ZnSOD], la extracelular [EC-SOD] y la mitocondrial [MnSOD]¹². El 90% de las ERO se originan en la mitocondria, por lo que la MnSOD es un antioxidante crítico en la protección de las células frente al estrés oxidativo. La actividad de esta enzima mitocondrial provee una defensa frente a la peroxidación de lípidos y, a nivel cerebral, protege la viabilidad de la membrana neuronal¹³. La enzima MnSOD es sintetizada en el citosol y luego es transportada a la mitocondria. En este transporte está involucrada una secuencia de 24 aminoácidos que se denomina secuencia blanco mitocondrial (MTS), la cual forma una estructura anfífilica helicoidal necesaria para su transporte hacia la mitocondria¹⁴. Se ha descrito que el gen que codifica para la MnSOD posee un polimorfismo que consiste en una sustitución de una timina (T) por una citosina (C) en el nucleótido 47, provocando un cambio de aminoácido (Val \rightarrow Ala) en la posición -9 de la MTS, causando alteraciones en la estructura de la enzima. Estos cambios en la estructura afectan el transporte de la MnSOD dentro de la mitocondria y, por tanto, afectan la defensa celular contra

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5631729>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5631729>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)