

UNIDAD DE GENÉTICA

ALZHEIMER - PERFIL GENÉTICO



PACIENTE	NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2
DNI	00000000X
FECHA NACIMIENTO	00/00/0000
#HISTORIA	000000
MÉDICO SOLICITANTE	NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2
FECHA SOLICITUD	00/00/0000

NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2
000000

ALZHEIMER - PERFIL GENÉTICO

OBJETO

Analizar las variantes genéticas localizadas en 18 genes relacionados con el riesgo heredado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA).

MÉTODO

Obtención del ADN mediante purificación con columnas QIAamp DNA Blood Mini kit (QIAGEN). Cuantificación del ADN por espectrofotometría, en un Biofotómetro, a través de la medida de la absorbancia a una longitud de onda de 260nm. Amplificación por RT-PCR mediante sondas TaqMan en OpenArray 12K Flex (Thermo Fisher Scientific) en 18 genes relacionados con el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

RESULTADO

AZM	alpha-2-macroglobulin	dbSNP	RIESGO	POLIMORFISMO	FRECUENCIA	RESULTADO
RIESGO BAJO El genotipo GG del polimorfismo V1000I se asocia con un mayor riesgo de EA, 3,8 veces mayor comparado con el genotipo AA.	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs669	0,31 (G)	A>G	47,61%	AA 
RIESGO BAJO La deficiencia de ABCA7 provoca una mayor producción de beta-amiloide facilitando la endocitosis y/o el procesamiento de APP.	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs3764650	0,20 (G)	T>G	64,00%	TT 
RIESGO MEDIO Se han descrito variantes de ACE relacionadas con riesgo de EA. Niveles incrementados de ACE en líquido cefalorraquídeo se correlacionan con niveles de tau y tau fosforilada.	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs4332	0,47 (T)	C>T	49,82%	CT 
RIESGO MEDIO APOE está involucrado en el metabolismo de beta-amiloide. APOE*E4 es el principal factor de riesgo genético para la EA, mientras que APOE*E2 evidencia un efecto protector.	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs429358 rs7412	0,15 (C) 0,08 (T)	T>C C>T	15,48%	*3*4 
RIESGO MEDIO BIN1 ha sido identificado como el locus de riesgo más importante para EA de inicio tardío, después de APOE.	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs744373	0,36 (G)	T>G	46,08%	AG 
RIESGO BAJO Las variaciones de C9ORF72 podrían conducir a un espectro fenotípico de enfermedad neurodegenerativa que incluye EA.	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs3849942	0,22 (T)	C>T	60,84%	CC 
RIESGO ALTO CLU se asocia fuertemente con EA de inicio tardío debido a que una péptidos de beta-amiloide y de ese modo influye en su agregación, deposición y/o aclaramiento.	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HOMOCIGOSIS (2 COPIAS)	rs11136000	0,38 (A)	G>A	14,44%	AA 
RIESGO ALTO La actividad carboxipeptidasa de CPZ elimina beta-amiloide, por lo que las variaciones en su capacidad enzimática pueden influir en el riesgo incrementado de desarrollar EA.	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HOMOCIGOSIS (2 COPIAS)	rs7436874	0,36 (C)	T>C	12,96%	CC 
RIESGO BAJO La variante de riesgo CR1 se asocia con un declive cognitivo más rápido, mayor carga neuropatológica y riesgo incrementado de EA en grupos poblacionales envejecidos.	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs3818361	0,25 (A)	G>A	56,25%	GG 
RIESGO BAJO El dominio intracelular de APP interactúa con el dominio N-terminal de DISC1. Se ha demostrado una asociación significativa entre un polimorfismo intrónico de DISC1 y EA de aparición tardía.	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs16856202	0,03 (G)	T>G	94,09%	TT 
RIESGO BAJO Las mutaciones en el gen LHFPL6 producen una degeneración del hipocampo que influye en el riesgo de EA.	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs7995844	0,35 (G)	A>G	42,25%	AA 
RIESGO MEDIO Las proteínas MS4A participan en la regulación de la señalización del calcio en el proceso neurodegenerativo, pudiendo contribuir de este modo a la patogénesis de la EA.	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs670139	0,38 (A)	C>A	47,12%	CA 

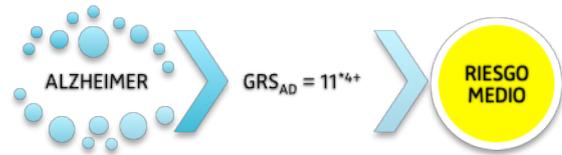
NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2

000000

MS4A6A	membrane spanning 4-domains A6A	dbSNP	RIESGO	POLIMORFISMO	FRECUENCIA	RESULTADO
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA) Las proteínas MS4A participan en la regulación de la señalización del calcio en el proceso neurodegenerativo, pudiendo contribuir de este modo a la patogénesis de la EA.	rs610932	0,38 (A)	C>A	49,50%	AC 
NOS3	nitric oxide synthase 3					
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO La implicación de NOS3 en el estrés oxidativo parece relacionarse con los cambios neurodegenerativos que conducen a la aparición de EA.	rs1799983	0,18 (T)	G>T	67,24%	GG 
PICALM	phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein					
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA) PICALM afecta a la internalización de APP y, por lo tanto, a la producción de beta-amiloide, lo que lo convierte en uno de los 10 principales genes de riesgo de EA de inicio tardío.	rs3851179	0,31 (T)	C>T	42,78%	CT 
PRNP	prion protein					
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO PRNP se asocia con enfermedades priónicas y la variante 129M también pueden explicar algunos casos de enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia frontotemporal (DTF).	rs1799990	0,73 (A)	A>G	7,29%	GG 
PSEN1	presenilin 1					
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA) El polimorfismo en el intrón 8 (rs165932) se relaciona con un aumento de susceptibilidad a padecer enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (>65 años).	rs165932	0,43 (G)	T>G	49,02%	GT 
TNF	tumor necrosis factor					
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO TNF-alfa es una citoquina inflamatoria involucrada en la respuesta inmune local que se produce en el SNC de pacientes con EA de inicio tardío.	rs1800629	0,09 (A)	G>A	82,81%	GG 

CONCLUSIÓN

El perfil genético del paciente muestra una moderada carga de riesgo de desarrollar Alzheimer, con un valor GRS (Genetic Risk Score) de 11 sobre un máximo de 36 y la presencia del alelo APOE*4 en heterocigosis. El paciente tiene estatus de RIESGO MEDIO para demencia con componente neurodegenerativo y/o vascular.



RIESGO BAJO: GRS_{AD} = 0-9, RIESGO MEDIO: GRS_{AD} = 10-27, RIESGO ALTO: GRS_{AD} = 28-36
APOE*4+: RIESGO MEDIO, APOE*4++: RIESGO ALTO

Médico Solicitante:

Elaborado por:

FECHA: 00/00/0000

NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2
000000

ANÁLISIS GENÉTICO

La genética es la rama de la medicina que se encarga de estudiar el papel que desempeñan los factores hereditarios respecto a un defecto congénito, una enfermedad, o la susceptibilidad heredada en el desarrollo de la misma.

Las pruebas genéticas consisten en el análisis de los genes de un individuo para determinar su genotipo. Conociendo el genotipo, el médico obtiene una información crucial para determinar: (a) la susceptibilidad de un individuo a padecer una enfermedad o la resistencia a contraerla (enfermedad poligénica o multifactorial) y (b) el diagnóstico de una enfermedad (enfermedad monogénica).

La información genética ofrece nuevos mecanismos para manejar problemas existentes al identificar y analizar factores de riesgo adicionales en enfermedades complejas.

ENFERMEDAD POLIGÉNICA O MULTIFACTORIAL VS. ENFERMEDAD MONOGENÉTICA

ENFERMEDAD MONOGENÉTICA: Es una enfermedad genética causada por la alteración de la secuencia de ADN de un único gen. Se transmite de generación en generación, en la descendencia, pudiendo manifestarse o no. Sigue un patrón de herencia mendeliana (autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al sexo). Más de 10,000 enfermedades son de origen monogénico. Ejemplos de estas enfermedades son: Enfermedad de Alzheimer familiar, Fibrosis Quística, Hemofilia, enfermedad de Huntington, diversos tipos de Ataxia, etc.

ENFERMEDAD COMPLEJA POLIGÉNICA O MULTIFACTORIAL: Son enfermedades genéticamente complejas. Producidas por la interacción de múltiples factores ambientales y mutaciones en diferentes genes. Estos polimorfismos genéticos determinan la susceptibilidad o la resistencia a la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Las enfermedades multifactoriales son aquellas asociadas con la hipertensión arterial y otras enfermedades del corazón y del sistema circulatorio, diabetes, obesidad, cáncer, enfermedades psiquiátricas, asma, artritis, etc. Debido a la interacción entre genes y ambiente, las enfermedades complejas se pueden prevenir a través de la actuación sobre los factores ambientales con un plan de prevención adecuado.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES COMPLEJAS

- La susceptibilidad genética es la probabilidad de un individuo de desarrollar una determinada enfermedad como resultante de su perfil genético y de los factores externos condicionantes.
- Las pruebas genéticas de enfermedades complejas determinan la susceptibilidad, de un individuo de padecer una enfermedad. Por lo tanto, el resultado de las pruebas sólo indica que una persona puede tener mayor probabilidad que la mayoría de la gente de padecer una enfermedad particular, pero no significa que la vaya a padecer, puesto que ese riesgo se ve condicionado por otras variables.
- El diseño de una estrategia médica personalizada basada en un determinado perfil genético que adecuará los factores externos condicionantes como la dieta y el estilo de vida (ejercicio, consumo de alcohol, consumo de tabaco, etc.) además del tratamiento farmacológico y el uso de nutraceúticos o alimentos funcionales, para poder intervenir en la susceptibilidad de un individuo para el desarrollo de una determinada enfermedad.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia progresiva en los ancianos. Es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por hallazgos neuropatológicos de marañas neurofibrilares intracelulares (NFT) y placas amiloides extracelulares que se acumulan en regiones cerebrales vulnerables. La enfermedad de Alzheimer es un trastorno genéticamente heterogéneo.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la demencia que típicamente comienza con una falla de memoria sutil y poco reconocida y lentamente se vuelve más severa y, finalmente, incapacitante. Otros hallazgos comunes incluyen confusión, falta de juicio, alteración del lenguaje, agitación, abstinencia y alucinaciones. Ocasionalmente, se presentan convulsiones, características parkinsonianas, aumento del tono muscular, mioclonía, incontinencia y mutismo. La muerte generalmente es consecuencia de la inanición general, la desnutrición y la neumonía. La duración clínica típica de la enfermedad es de 8 a 10 años, con un rango de 1 a 25 años. Aproximadamente el 25% de todas las EA son familiares, de las cuales aproximadamente el 95% tiene un inicio tardío (edad >60-65 años) y el 5% tiene un inicio temprano (edad <65 años).

Se han identificado más de 200 genes relacionados con el proceso neurodegenerativo presente en la enfermedad de Alzheimer. Dentro de este conjunto poligénico se diferencian: i) Genes primarios, con mutaciones directamente asociadas a la degeneración cerebral primaria caracterizada por los depósitos de proteína beta-amiloide en el tejido cerebral (placas seniles) y en los vasos sanguíneos (angiopatía amiloidea). Estas mutaciones tan sólo aparecen en un 5% de los enfermos de Alzheimer, y no son objeto del presente estudio de riesgo. ii) Genes secundarios, cuyos polimorfismos se han relacionado con un riesgo incrementado de neurodegeneración por su implicación en procesos que contribuyen al deterioro de la función cognitiva.

PREVENCIÓN DE LA SALUD CEREBRAL

El cerebro humano es el lugar donde no sólo se crea nuestra personalidad, nuestros pensamientos y sentimientos, sino que también es el sitio donde se desarrollan numerosas enfermedades crónicas incapacitantes. Estas patologías que afectan al cerebro han sido las olvidadas si las comparamos con otras, como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer.

Existe poca información disponible sobre como mantener el cerebro sano en comparación con la gran cantidad de información sobre un cuerpo y un corazón sanos.

En estos últimos años, a medida que la población de los países más desarrollados ha ido envejeciendo y las personas viven más tiempo, se ha producido un aumento de la prevalencia de los trastornos cerebrales degenerativos y cerebrovasculares.

Mantener intacta la función cognitiva es un factor crítico para tener una buena calidad de vida. Los cambios de la función cognitiva a medida que envejecemos pueden abarcar desde la pérdida de memoria, del deterioro cognitivo leve a la demencia, la situación más grave de deterioro cognitivo.

La falta de una apropiada salud cognitiva es uno de los principales determinantes de la calidad de vida de las personas, además de ser uno de los principales problemas asociados al envejecimiento, pues limita la capacidad del adulto de vivir de forma independiente y productiva.

En los próximos años, los gobiernos, las instituciones, la sociedad y las familias tendrán que hacer frente a los problemas asociados al envejecimiento de la población, y no pueden ni deben eludir esta responsabilidad por las implicaciones de todo tipo que el envejecimiento poblacional conlleva.