

# UNIDAD DE GENÉTICA

## CEREBROVASCULAR - PERFIL GENÉTICO



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

NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2  
000000

## CEREBROVASCULAR-METABOLISMO LIPÍDICO - PERFIL GENÉTICO

### OBJETO

Analizar las variantes genéticas localizadas en 5 genes implicados en la modificación de los niveles colesterol en sus distintas formas y su contribución en el proceso aterogénico como factor de riesgo vascular.

### 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 5 genes relacionados con el riesgo vascular.

### RESULTADO

GEN	PROTEÍNA	dbSNP	RIESGO	POLIMORFISMO	FRECUENCIA	RESULTADO
<b>APOE</b>	<b>apolipoprotein E</b>					
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs429358	0,15 (C)	T>C	15,48%	*3*4 
	APOE*E4 está ligada a niveles altos de colesterol y de betalipoproteínas, así como a la propensión a sufrir enfermedades cardiovasculares. APOE*E2 está ligada a riesgo incrementado de Hiperlipoproteinemia tipo III, niveles altos de colesterol, triglicéridos y beta-VLDL, así como al desarrollo de aterosclerosis e incremento del riesgo vascular.	rs7412	0,08 (T)	C>T		
<b>APOC3</b>	<b>apolipoprotein C-III</b>					
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs5128	0,23 (C)	C>G	35,42%	35,42% 
	APOC3*3175G se relaciona con riesgo incrementado de enfermedad vascular debido a su implicación en el metabolismo de triglicéridos.					
<b>APOB</b>	<b>apolipoprotein B</b>					
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs693	0,25 (T)	C>T	37,50%	CT 
	APOB*2488C esta asociado a menores niveles de triglicéridos, colesterol y colesterol LDL. Los portadores del alelo APOB*2488T responden mejor a una dieta baja en grasa y colesterol, con una disminución significativamente mayor de sus niveles de LDL y ApoB.					
<b>CETP</b>	<b>cholesteryl ester transfer protein</b>					
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs708272	0,38 (A)	G>A	47,12%	GA 
	CETP*+279G está asociado con niveles bajos de colesterol HDL y niveles altos de actividad CETP en plasma, que contribuyen a un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares.					
<b>LPL</b>	<b>lipoprotein lipase</b>					
RIESGO ALTO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HOMOCIGOSIS (2 COPIAS)	rs328	0,81 (C)	C>G	65,61%	CC 
	El polimorfismo LPL*1421C>G se relaciona con un menor riesgo de padecer CAD, debido a su relación con un aumento de HDL y una disminución de triglicéridos. La variante LPL*1421G tiene una mayor actividad enzimática y se le atribuye un efecto protector contra el desarrollo de la aterosclerosis y CAD posterior.					

### RECOMENDACIONES

En base a este perfil genético de metabolismo lipídico, y dada la gran relevancia de factores no genéticos, se debe actuar especialmente en los hábitos de vida saludables: i) la dieta; ii) no sedentarismo; iii) no tabaquismo; iv) desarrollo de un ánimo optimista.

### CONCLUSIÓN

El perfil genético del paciente muestra una moderada carga de riesgo vascular con componente lipídico, con un valor GRS (Genetic Risk Score) de 6 sobre un máximo de 10. El paciente tiene estatus de RIESGO MEDIO para riesgo vascular con componente lipídico.



RIESGO BAJO: GRS<sub>LIP</sub> = 0-3, RIESGO MEDIO: GRS<sub>LIP</sub> = 4-6, RIESGO ALTO: GRS<sub>LIP</sub> = 7-10

Médico Solicitante:

Elaborado por:

FECHA: 00/00/0000

NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2  
000000

## CEREBROVASCULAR-FUNCIÓN ENDOTELIAL E HIPERTENSIÓN - PERFIL GENÉTICO

### OBJETO

Analizar las variantes genéticas localizadas en 3 genes implicados en la regulación endotelial y la hipertensión y su contribución en el proceso aterogénico como factor de riesgo vascular.

### 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 3 genes relacionados con el riesgo hipertensivo.

### RESULTADO

GEN	PROTEÍNA	dbSNP	RIESGO	POLIMORFISMO	FRECUENCIA	RESULTADO
<b>NOS3</b> RIESGO BAJO NOS3*894T está asociada con una menor actividad, lo que implica una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares.	<b>nitric oxide synthase 3</b> SIN VARIANTES DE RIESGO	rs1799983	0,18 (T)	G>T	67,24%	GG 
<b>ACE</b> RIESGO MEDIO Las variantes de riesgo en este gen están asociadas con una alta predisposición a desarrollar hipertensión arterial esencial lo que favorece el padecimiento de otras patologías cardiovasculares.	<b>angiotensin I converting enzyme</b> PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs4332	0,47 (T)	T>C	49,82%	TC 
<b>AGT</b> RIESGO BAJO AGT*620T (174Met) están asociados con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial esencial.	<b>angiotensinogen</b> SIN VARIANTES DE RIESGO	rs4762	0,10 (T)	C>T	81,00%	CC 
<b>AGT</b> RIESGO BAJO AGT*803C (235Tyr) se asocia con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial esencial.	<b>angiotensinogen</b> SIN VARIANTES DE RIESGO	rs699	0,70 (C)	T>C	9,00%	TT 

### RECOMENDACIONES

Se recomienda prestar especial atención a la tensión arterial del paciente controlándola diariamente, así como tomar las medidas preventivas recomendadas para hipertensos: i) Reducir la ingesta diaria de sodio (menos de 4 g/día); y, ii) sustituirlo en la medida de lo posible por potasio. Consulte con su médico aquellas pautas para evitar un aumento de su tensión arterial.

### CONCLUSIÓN

El perfil genético del paciente muestra una moderada carga de riesgo vascular con componente hipertensivo, con un valor GRS (Genetic Risk Score) de 1 sobre un máximo de 8. El paciente tiene estatus de RIESGO BAJO para riesgo vascular con componente hipertensivo.



RIESGO BAJO:  $GRS_{HTA} = 0-2$  RIESGO MEDIO:  $GRS_{HTA} = 3-5$ , RIESGO ALTO:  $GRS_{HTA} = 6-8$

Médico Solicitante:  
Dr. RAMÓN CACABELOS GARCÍA  
Col. 7699

Elaborado por:  
Dr. JUAN C. CARRIL  
Col. 19912-X

FECHA: 00/00/0000

NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2  
000000

## CEREBROVASCULAR-RESPUESTA INMUNITARIA E INFLAMACIÓN - PERFIL GENÉTICO

### OBJETO

Analizar las variantes genéticas localizadas en 4 genes implicados en la respuesta inmunitaria y la inflamación y su contribución en el proceso aterogénico como factor de riesgo vascular.

### 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 4 genes relacionados con el riesgo vascular.

### RESULTADO

IL1B	interleukin 1 beta	dbSNP	RIESGO	POLIMORFISMO	FRECUENCIA	RESULTADO
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs1143634	0,13 (T)	T>C	22,62%	TC 
Variantes en IL1 afectan a la modulación del patrón inflamatorio involucrado en la formación de trombos que desencadenan procesos arteriales isquémicos.						
IL6	interleukin 6					
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs1800795	0,14 (C)	G>C	73,96%	GG 
IL6*-174G se asocia con mayor secreción de IL6 y con niveles incrementados de triglicéridos plasmáticos, VLDL y ácidos grasos libres, así como niveles más bajos de HDL. También se ha descrito una fuerte asociación entre el genotipo IL6*-174CC y el infarto lacunar.						
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs1800796	0,31 (C)	G>C	47,61%	GG 
IL6*-573C está significativamente asociado con infarto cerebral aterotrombótico y hemorragia intracerebral.						
IL6R	interleukin 6 receptor					
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs693	0,36 (C)	A>C	40,96%	AA 
IL6R*1510C tiene una incidencia del 35% en europeos y de tan sólo el 4% en africanos, siendo responsable de diferencias en la concentración de IL6SR circulante.						
TNF	tumor necrosis factor					
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs1800629	0,09 (A)	G>A	82,81%	GG 
TNF afecta al metabolismo lipídico, la coagulación, la resistencia a insulina y la función endotelial. El genotipo TNF*-308AA se relaciona con niveles incrementados de cortisol en saliva y obesidad. TNF*-308GG se relaciona con riesgo incrementado de padecer migraña, debido probablemente al efecto de este polimorfismo sobre el flujo sanguíneo cerebral.						

### RECOMENDACIONES

Pautas Anti-inflamatorias: Dieta. Se recomienda que consulte con su médico o nutricionista ciertas pautas alimentarias asociadas a una modulación de los procesos inflamatorios.

### CONCLUSIÓN

El perfil genético del paciente muestra una moderada carga de riesgo vascular con componente inflamatorio, con un valor GRS (Genetic Risk Score) de 1 sobre un máximo de 10. El paciente tiene estatus de RIESGO BAJO para riesgo vascular con componente inflamatorio.



RIESGO BAJO:  $GRS_{INF} = 0-2$ , RIESGO MEDIO:  $GRS_{INF} = 3-5$ , RIESGO ALTO:  $GRS_{INF} = 6-10$

Médico Solicitante:  
Dr. RAMÓN CACABELOS GARCÍA  
Col. 7699

Elaborado por:  
Dr. JUAN C. CARRIL  
Col. 19912-X

FECHA: 00/00/0000

NOMBRE APELLIDO1 APELLIDO2  
000000

## CEREBROVASCULAR- TROMBOSIS - PERFIL GENÉTICO

### OBJETO

Analizar las variantes genéticas localizadas en 3 genes implicados en la modificación de los niveles colesterol en sus distintas formas y su contribución en el proceso aterogénico como factor de riesgo vascular.

### 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 3 genes relacionados con el riesgo vascular.

### RESULTADO

F2	coagulation factor II, thrombin	dbSNP	RIESGO	POLIMORFISMO	FRECUENCIA	RESULTADO
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs1799963	0,03 (A)	G>A	94,09%	GG 
F2*20210A se encuentra en el 3% de la población del sur de Europa. Esta alteración está relacionada con un aumento de los niveles plasmáticos de protrombina. Los portadores del alelo F2*20210A tienen 6 veces más probabilidades de sufrir una tromboembolia. Las mujeres embarazadas o tratadas con anticonceptivos tienen un riesgo 16,3 veces mayor de sufrir tromboembolia si son portadoras de la mutación.						
F5	coagulation factor V					
RIESGO BAJO	SIN VARIANTES DE RIESGO	rs6025	0,05 (A)	G>A	90,25%	GG 
La presencia de la mutación F5*1691A impide la inactivación del factor V por parte de la proteína C, provocando un estado de hipercoagulabilidad y un aumento del riesgo trombótico. Los homocigotos F5*1691AA tienen un riesgo incrementado de 50 a 100 veces de trombosis venosa y de 5 a 10 veces en heterocigotos.						
MTHFR	methylentetrahydrofolate reductase					
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs1801133	0,25 (T)	C>T	37,50%	CT 
MTHFR*677CT da lugar a una proteína con actividad enzimática reducida. Los homocigotos MTHFR*677TT presentan niveles en plasma de homocisteína elevados y tienen un riesgo 3 veces mayor de padecer una enfermedad cardiovascular prematura.						
RIESGO MEDIO	PORTADOR DE LA VARIANTE DE RIESGO EN HETEROCIGOSIS (1 COPIA)	rs1801131	0,25 (C)	A>C	37,50%	AC 
MTHFR*1298C está relacionada con una reducción en la actividad enzimática, aunque este descenso en la actividad no parece estar relacionado con niveles plasmáticos de homocisteína incrementados ni concentraciones menores de folato en plasma.						

### RECOMENDACIONES

Aumentar la ingesta de folato (0,8 mg de ácido fólico) reduce en un 16% el riesgo de cardiopatía isquémica y en un 24% el de accidente cerebrovascular (Wald *et al.* 2002), por lo que se recomienda mantener niveles adecuados de ácido fólico. Se recomienda que consulte con su médico o nutricionista ciertas pautas de hábitos alimentarios que lleven asociados la ingesta de flavonoides.

### CONCLUSIÓN

El perfil genético del paciente muestra una moderada carga de riesgo vascular con componente trombótico, con un valor GRS (Genetic Risk Score) de 2 sobre un máximo de 8. El paciente tiene estatus de RIESGO MEDIO para riesgo vascular con componente trombótico.



RIESGO BAJO:  $GRS_{TROM} = 0-1$ , RIESGO MEDIO:  $GRS_{TROM} = 2-4$ , RIESGO ALTO:  $GRS_{TROM} = 5-8$

Médico Solicitante:  
Dr. RAMÓN CACABELOS GARCÍA  
Col. 7699

Elaborado por:  
Dr. JUAN C. CARRIL  
Col. 19912-X

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.

### ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

El accidente cerebrovascular consiste en una alteración permanente o transitoria de la función cerebral que aparece como consecuencia de un trastorno circulatorio, bien de los vasos cerebrales (arterias, venas o capilares) o bien de alteraciones hemáticas. La incidencia de nuevos casos en España se sitúa alrededor de 200 por 100.000 habitantes, es decir, 1 de cada 500 individuos sufrirán algún episodio de ACV a lo largo de su vida. Los perfiles de riesgo medio o elevado presentan una probabilidad 2 o 3 veces superior de padecer ACV. La mortalidad oscila entre un 10% y un 34%, siendo mucho más elevada en los casos de hemorragia cerebral.

Entre los muchos factores de riesgo ambientales y genéticos, los niveles elevados de colesterol en suero son, por sí solos, suficientes para provocar el desarrollo arteriosclerótico, incluso en ausencia de otros factores de riesgo. El panel de metabolismo lipídico aborda el estudio de genes implicados en la modificación de los niveles de colesterol en sus distintas formas y su contribución en el proceso aterogénico como factor de riesgo vascular.

En la lesión aterotrombótica, la transición desde la relativamente simple línea grasa hasta la lesión más compleja, se caracteriza por la inmigración de células de músculo liso desde la capa media de la pared arterial, pasando la lámina elástica interna, hasta la íntima o el espacio subendotelial.

La aterosclerosis puede ser considerada como una forma de inflamación crónica resultante de la interacción entre lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, células T, y los elementos celulares normales de la pared arterial. Este proceso inflamatorio puede, en última instancia, conducir al desarrollo de lesiones complejas, o placas, que aparecen en el lumen arterial. Como resultado de la ruptura de placa aparecen las complicaciones clínicas agudas como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Los marcadores circulantes de inflamación se asocian con riesgo de aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, y progresión de la enfermedad autoinmune, aunque las razones para estas asociaciones siguen sin estar claras. Actualmente se reconoce que la aterosclerosis es un ejemplo específico de una respuesta inflamatoria crónica a la dislipidemia y a otros factores de riesgo. Las células espumosas y el endotelio activado también producen citoquinas proinflamatorias tales como la interleuquina-1 (IL-1), IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), que promueven el desarrollo de la respuesta inflamatoria.

Aunque las lesiones ateroscleróticas avanzadas pueden dar lugar a síntomas isquémicos como resultado del progresivo angostamiento del lumen del vaso, los eventos vasculares agudos que resultan en infarto de miocardio e ictus se achacan generalmente a la ruptura de la placa y trombosis.

La trombosis venosa es una enfermedad de etiología múltiple, desencadenada por la asociación de factores genéticos, factores adquiridos y la influencia del medio ambiente. La presencia de las alteraciones hemostáticas relacionadas con la aparición de fenómenos trombóticos supone un riesgo relativo, que con frecuencia necesita de la asociación de factores ambientales para manifestarse. En los pacientes con alguna de estas alteraciones el riesgo trombótico aumenta de forma exponencial cuando se asocian situaciones de riesgo: intervenciones quirúrgicas, traumatismos, tratamientos hormonales y sobre todo la edad. Es frecuente además que individuos con defectos similares tengan comportamientos clínicos distintos, y a la inversa, no se encuentran alteraciones detectables en algunos pacientes con episodios trombóticos de repetición o en familias con alta incidencia de las mismas.