



Perfil Genético *Alzheimer*

 **Biosalud**
day hospital

Perfil Genético Alzheimer

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

Gene	Nombre	SNP	Riesgo	Polimorfismo	Frecuencia	Resultado
MS4A4E	membrane spanning 4-domains A4E					
FEN1	ACT1	rs670139	0,38 (A)	C>A	FREC1	r1
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.						
MS4A6A	membrane spanning 4-domains A6A					
FEN1	ACT1	rs610932	0,45 (A)	C>A	FREC1	r1
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.						
NOS3	nitric oxide synthase 3					
FEN1	ACT1	rs1799983	0,18 (T)	G>T	FREC1	r1
La implicación de NOS3 en el estrés oxidativo parece relacionarse con los cambios neurodegenerativos que conducen a la aparición de EA.						
PICALM	phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein					
FEN1	ACT1	rs3851179	0,31 (T)	C>T	FREC1	r1
PICALM afecta a la internalización de APP y, por lo tanto, a la producción de beta-amiloido, lo que lo convierte en uno de los 10 principales genes de riesgo de EA de inicio tardío.						
PRNP	prion protein					
FEN1	ACT1	rs1799990	0,73 (A)	A>G	FREC1	r1
PRNP se asocia con enfermedades priónicas y la variante 129M también pueden explicar algunos casos de enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia frontotemporal (DTF).						
PSEN1	presenilin 1					
FEN1	ACT1	rs165932	0,43 (G)	T>G	FREC1	r1
El polimorfismo en el intrón 8 (rs165932) se relaciona con un aumento de susceptibilidad a padecer enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (>65 años).frontotemporal (DTF).						
TNF	tumor necrosis factor					
FEN1	ACT1	rs1800629	0,09 (A)	G>A	FREC1	r1
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.						

Conclusión - Riesgo vascular con componente inflamatorio

El perfil genético del paciente muestra un riesgo relativo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer del x% (x genes alterados en homocigosis y x genes alterados en heterocigosis). La presencia del alelo APOE*4 en heterocigosis supone un riesgo añadido de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.



Consejo genético

El perfil genético del paciente muestra alteraciones en X de los 18 genes (X%) analizados, además de ser portador de la variante de riesgo APOE*4 en heterocigosis, lo que le confiere un riesgo MEDIO-ALTO de desarrollo de enfermedad de Alzheimer.

Médico Solicitante:

Dr. RAMÓN CACABELOS GARCÍA
Col. 7699

Elaborado por:

XXX XXX
Col. 20745-x
Fecha: 09/08/2024



Genes analizados

A2M alpha-2-macroglobulin

GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I

La alfa 2-macroglobulina es un inhibidor de la proteasa y un transportador de citocinas. Inhibe muchas proteasas, incluidas la tripsina, la trombina y la colagenasa. A2M está implicado en la enfermedad de Alzheimer debido a su capacidad para mediar en el aclaramiento y la degradación de A-beta, el principal componente de los depósitos de beta-amiloide. A2M es capaz de unirse a proteínas mal plegadas y propensas a la agregación y puede tener un papel importante en la patogénesis de la EA. Dos líneas principales de evidencia de estudios en humanos sugieren que A2M puede tener un papel clave en la respuesta neuroinflamatoria a la patogénesis de EA. Estos incluyen su localización simultánea con placas amiloides en EA, y estudios proteómicos que muestran un aumento en la concentración plasmática de A2M en pacientes con EA en relación con los controles. El genotipo GG del polimorfismo V1000I se asocia con un mayor riesgo de Alzheimer, 3,8 veces mayor comparado con el genotipo AA. El genotipo GA puede incrementar el riesgo de sufrir demencia tipo Alzheimer.

ABCA7 ATP binding cassette subfamily A member 7

GEN ID: 10347 OMIM: 605414 LOCUS: 19p13.3 dbSNP: rs4147929 POLIMORFISMO: c.5713-100A>C

ABCA7 pertenece a la superfamilia de transportadores de unión a ATP (ABC) que regula la homeostasis de los fosfolípidos y el colesterol en el sistema nervioso central, así como en los tejidos periféricos. Comparte un 54% de identidad de secuencia con ABCA1. Expresa en una variedad de tejidos y órganos, incluido el cerebro. Recientes estudios de asociación del genoma (GWAS) han identificado variantes del gen ABCA7 como loci de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio tardío. Las mutaciones que generan un codón de terminación prematura en ABCA7 están asociadas con un mayor riesgo de EA. La deficiencia de ABCA7 agrava la patología beta-amiloide en modelos *in vitro* e *in vivo*. Aunque se ha demostrado que ABCA7 media en la actividad fagocítica en macrófagos, ABCA7 también está implicado en la vía de eliminación del beta-amiloide microglial. Además, la deficiencia de ABCA7 da como resultado una producción acelerada de beta-amiloide probablemente al facilitar la endocitosis y/o el procesamiento de APP. En conjunto, la evidencia actual sugiere que la pérdida de función de ABCA7 contribuye a los fenotipos relacionados con EA a través de múltiples vías.

ACE angiotensin I converting enzyme

GEN ID: 1636 OMIM: 106180 LOCUS: 17q23.3 dbSNP: rs4332 POLIMORFISMO: c.496-66T>C

Es una dipeptidil carboxipeptidasa que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y en el balance de electrolitos y la presión sanguínea hidrolizando la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasopresor, y un péptido estimulante de aldosterona. La enzima también es capaz de inactivar la bradicinina, un potente vasodilatador. 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. ACE determina los niveles de angiotensina II, que tiene acciones tróficas dentro del cerebro y contribuye a la regulación del flujo sanguíneo cerebral. Los metaanálisis previos de estudios de genes candidatos identificaron variantes dentro de ACE asociadas con EA. Variantes en el gen ACE se relacionan con atrofia del hipocampo y la amígdala, y los niveles incrementados de proteína ACE en líquido cefalorraquídeo se correlacionan con niveles elevados de tau y tau fosforilada.

APOE apolipoprotein E

GEN ID: 348 OMIM: 107741 LOCUS: 19q13.32 dbSNP: rs429358 POLIMORFISMO: *4, c.3932T>C, C112R
rs7412 *2, c.4070C>T, C158R

La apolipoproteína E (ApoE) es una proteína plasmática involucrada en el transporte de colesterol. ApoE es producida y secretada en el sistema nervioso central por los astrocitos. El cerebro contiene grandes cantidades de ARNm de APOE, solo superado por el hígado.

El alelo APOE*E4 es el principal factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer (EA). La proteína codificada por este gen es el principal componente de los quilomicrones. Se une a un receptor celular periférico específico del hígado, y es esencial para el catabolismo normal de los componentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Varios estudios demuestran un efecto protector del alelo APOE*E2, además del efecto de la dosis del alelo APOE*E4 en la EA esporádica. Aunque una proporción sustancial (65%) de EA es atribuible a la presencia de alelos *E4, el riesgo de EA es más bajo en sujetos con el genotipo *E2/*E3, con un 23% adicional de EA atribuible a la ausencia de un alelo *E2. Las acciones opuestas de los alelos *E2 y *E4 respaldan aún más la participación directa de APOE en la patogénesis de EA.

Diferentes estudios sugieren que el efecto principal de las isoformas de ApoE sobre el riesgo de EA está relacionado con el metabolismo de beta-amiloide, lo que influye en el tiempo de inicio de la deposición de beta-amiloide tanto en el parénquima cerebral como en la vasculatura. Al influir en el inicio, la ubicación y la cantidad de agregación de beta-amiloide en el cerebro, es probable que desencadene un conjunto de eventos descendentes que culminen en EA, angiopatía amiloidea cerebral o ambos. Dado que la ApoE modula no solo el aclaramiento sino también la agregación de beta-amiloide, así como otros cambios neuropatológicos, ha sido difícil dilucidar el mecanismo patológico exacto detrás de los fenotipos de beta-amiloide observados en estudios humanos y en animales. Una pregunta crítica pero aún no resuelta es si el alelo APOE*E4 influye en la patogénesis de EA, mediante una ganancia de función tóxica, una pérdida de función protectora o una combinación de ambas.

BIN1 bridging integrator 1

GEN ID: 274 OMIM: 601248 LOCUS: 2q14.3 dbSNP: rs744373 POLIMORFISMO: g.127137039A>G

Es una dipeptidil carboxipeptidasa que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y en el balance de electrolitos y la presión sanguínea hidrolizando la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasopresor, y un péptido estimulante de aldosterona. La enzima también es capaz de inactivar la bradicinina, un potente vasodilatador. 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. ACE determina los niveles de angiotensina II, que tiene acciones tróficas dentro del cerebro y contribuye a la regulación del flujo sanguíneo cerebral. Los metaanálisis previos de estudios de genes candidatos identificaron variantes dentro de ACE asociadas con EA. Variantes en el gen ACE se relacionan con atrofia del hipocampo y la amígdala, y los niveles incrementados de proteína ACE en líquido cefalorraquídeo se correlacionan con niveles elevados de tau y tau fosforilada.

C9ORF72 chromosome 9 open reading frame 2

GEN ID: 203228 OMIM: 614260 LOCUS: 9p21.2 dbSNP: rs3849942 POLIMORFISMO: g.27543283T>C

Se han identificado variaciones en C9ORF72 que explican el componente familiar de la demencia frontotemporal (FTD) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Dada la superposición clínica de FTD con la enfermedad de Alzheimer (EA), se plantea la hipótesis de que las expansiones C9ORF72 puedan contribuir a la EA. Las variaciones de C9ORF72 podrían conducir a un espectro fenotípico de enfermedad neurodegenerativa que incluya EA.

CLU	clusterin	GEN ID: 1191	OMIM: 185430	LOCUS: 8p21.1	dbSNP: rs11136000	POLIMORFISMO: c.247-478A>G
------------	------------------	---------------------	---------------------	----------------------	--------------------------	-----------------------------------

La clusterina es una glicoproteína altamente conservada que funciona principalmente como chaperona extracelular. Múltiples estudios de asociación del genoma (GWAS) han descubierto variantes de clusterina que se asocian fuertemente con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

Los niveles de clusterina están elevados en el cerebro con EA, pero se desconoce cómo la proteína afecta la patogénesis de la EA. Una posibilidad sería que las variantes de clusterina patógenas debiliten la capacidad del cerebro para responder a los factores estresantes, y otra que funcionen a través de la expresión reducida de clusterina. Las hipótesis prevalentes giran en torno a la capacidad de la clusterina para unir péptidos de beta-amiloide y de ese modo influir en su agregación, deposición y/o aclaramiento, pero los mecanismos subyacentes aún no se conocen.

CPZ	carboxypeptidase Z	GEN ID: 8532	OMIM: 603105	LOCUS: 4p16.1	dbSNP: rs7436874	POLIMORFISMO: g.8649098C>T
------------	---------------------------	---------------------	---------------------	----------------------	-------------------------	-----------------------------------

Codifica para un miembro de la familia de las metalocarboxipeptidasas. Esta enzima muestra actividad de carboxipeptidasa hacia sustratos con residuos C-terminales básicos. Es más activo a pH neutro y es inhibido por inhibidores dirigidos a sitios activos de metalocarboxipeptidasas.

La deposición de beta-amiloide se considera un evento temprano importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA), por lo que la eliminación de beta-amiloide representa una ralentización del proceso patogénico.

La actividad carboxipeptidasa es capaz de eliminar el beta-amiloide secuencialmente comenzando desde el residuo C-terminal, y variaciones en la capacidad enzimática de CPZ pueden influir en el riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

CR1	complement C3b/C4b receptor 1	GEN ID: 185430	OMIM: 120620	LOCUS: 1q32.2	dbSNP: rs3818361	POLIMORFISMO: c.4946-54A>G
------------	--------------------------------------	-----------------------	---------------------	----------------------	-------------------------	-----------------------------------

El gen del receptor 1 del complemento (CR1) codifica una glucoproteína transmembrana que funciona en el sistema inmune innato. CR1 se expresa en células sanguíneas y microglia. Como receptor de los componentes del complemento C3b y C4b, CR1 ayuda a regular la activación de la cascada del complemento y promueve la fagocitosis de los complejos inmunes y los restos celulares, así como el beta-amiloide. CR1 atrajo la atención en la investigación de Alzheimer cuando las variantes en el locus CR1 demostraron estar asociadas con el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

El papel de CR1 en la patogénesis de EA aún no está claro, pero las evidencias sugieren una desregulación del complemento con efecto sobre la inflamación y la acumulación de amiloide. Clínicamente, un alelo de riesgo CR1 se asocia con un declive cognitivo más rápido y una mayor carga neuropatológica en grupos poblacionales envejecidos.

DISC1	disrupted in schizophrenia 1	GEN ID: 27185	OMIM: 605210	LOCUS: 1q42.2	dbSNP: rs16856202	POLIMORFISMO: c.2242-7030T>G
--------------	-------------------------------------	----------------------	---------------------	----------------------	--------------------------	-------------------------------------

Este gen codifica una proteína con múltiples motivos en espiral que se encuentra en el núcleo, el citoplasma y las mitocondrias. La proteína está involucrada en el crecimiento de neuritas y el desarrollo cortical a través de su interacción con otras proteínas. Este gen se interrumpe en una translocación t (1; 11) (q42.1; q14.3) que segregá con esquizofrenia y trastornos psiquiátricos relacionados.

Un estudio reciente de GWAS ha demostrado una asociación significativa entre un polimorfismo de un solo nucleótido en el intrón de DISC1 y EA de aparición tardía.

Se ha evidenciado que el dominio intracelular de APP interactúa con el dominio N-terminal de DISC1. Parece que la región citoplásica de APP interactúa transitoriamente con DISC1 para ayudar a regular la translocación de DISC1 al centrosoma, donde desempeña un papel clave en el control de la migración neuronal durante el desarrollo cortical.

LHFPL6	LHFPL tetraspan subfamily member 6	GEN ID: 10186	OMIM: 606710	LOCUS: 13q13.3-q14.11	dbSNP: rs7995844	POLIMORFISMO: g.39298100G>A
---------------	---	----------------------	---------------------	------------------------------	-------------------------	------------------------------------

LHFPL6 es un miembro de la familia de genes de fusión en lipoma HMGIC (LHFPL), que es un subconjunto de la superfamilia de genes que codifican la proteína transmembrana tetraspan. Este gen se fusiona con un clúster génico de alta movilidad en un lipoma asociado a la translocación. Las mutaciones en el gen LHFPL producen una degeneración del hipocampo que influye en el riesgo de EA.

MS4A4E	membrane spanning 4-domains A4E	GEN ID: 643680	OMIM: 608401	LOCUS: 8p21.1	dbSNP: rs6701399	POLIMORFISMO: c.279-2443C>A
---------------	--	-----------------------	---------------------	----------------------	-------------------------	------------------------------------

La mayoría de los genes MS4A, incluyendo MS4A4E, codifican proteínas con al menos 4 dominios transmembrana potenciales y dominios citoplasmáticos N- y C-terminales codificados por distintos exones.

Varias variantes dentro de la subfamilia de 4 dominios que abarca la membrana del clúster del gen MS4A han sido implicadas recientemente en la asociación de la enfermedad de Alzheimer (EA) mediante estudios recientes de asociación del genoma completo (GWAS). Como proteínas de la membrana celular, se encuentra que los miembros de la familia MS4A participan en la regulación de la señalización del calcio, que se ha discutido ampliamente en la neurodegeneración y la EA. Además, aunque los miembros de la familia MS4A están pobresmente caracterizados, ya se ha identificado un papel importante en la inmunidad para varios miembros de este grupo, lo que indica la posible participación del grupo de genes MS4A en la patogénesis de la EA.

NOS3	nitric oxide synthase 3	GEN ID: 4846	OMIM: 163729	LOCUS: 7q36.1	dbSNP: rs1799983	POLIMORFISMO: c.894G>T, E298D
-------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------	-------------------------	--------------------------------------

NOS3, gen que codifica la óxido nítrico sintasa 3, se encuentra en el cromosoma 7q36.1 y se ha estudiado ampliamente en varias poblaciones de EA. El estrés oxidativo causado por el óxido nítrico (NO) puede desempeñar un papel patogénico en la EA. Los depósitos de beta-amiloide en cerebros con EA pueden conducir a la producción de radicales superóxido. Estos radicales se combinan con NO en las células endoteliales para formar peroxinitrito, que a su vez induce lesiones celulares y causa la peroxidación de los lípidos para acelerar aún más los cambios neurodegenerativos que conducen a la aparición de EA. El NO en las células endoteliales se sintetiza principalmente a partir de L-arginina por NOS3. Por lo tanto, NOS3 puede ser una proteína fundamental involucrada en una cascada compleja de eventos en el estrés oxidativo. El polimorfismo G894T (rs1799983, E298D), y concretamente la presencia del alelo NOS3*894G está asociada a una mayor actividad del enzima NOS3, lo que implica una mayor actividad oxidativa y una mayor susceptibilidad de padecer patologías neurodegenerativas.

PICALM phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein

GEN ID: 8301

OMIM: 603025

LOCUS: 11q14.2

dbSNP: rs3851179

POLIMORFISMO: g.85868640T>C

PICALM es una proteína accesoria en la vía endocítica. PICALM se une a la clatrina y sus proteínas adaptadoras, que juntas regulan la formación del enrejado de clatrina durante la endocitosis. PICALM fue identificado en uno de los primeros estudios de asociación de genoma a gran escala (GWAS) para la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y sigue siendo uno de los 10 principales genes de riesgo de EA. Las variantes patogénicas y los mecanismos subyacentes por los cuales afectan el riesgo de AD de una persona siguen siendo desconocidos.

PICALM está involucrado en muchos procesos celulares, con muchas oportunidades para influir en la patogénesis de la EA. Una hipótesis prominente sostiene que afecta la internalización de APP y, por lo tanto, la producción de A β . Además, PICALM podría actuar a través de efectos sobre la endocitosis y el tráfico de otras moléculas importantes para la función neuronal.

PRNP prion protein

GEN ID: 5621

OMIM: 176640

LOCUS: 20p13

dbSNP: rs1799990

POLIMORFISMO: c.385A>G, M129V

La proteína codificada por este gen es una glicoproteína glicosilfosfatidilinositol anclada a la membrana que tiende a agregarse en estructuras similares a varillas. Contiene una región altamente inestable de cinco repeticiones de octapéptidos en tandem. PRNP se asocia con enfermedades prionómicas y la variante M129V también pueden explicar algunos casos de enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia frontotemporal (DTF). Los portadores del alelo 129V (VV+MV) tienen un 13% menos de riesgo de AD, en comparación con los homocigotos 129MM (rs1799990*AA).

PSEN1 presenilin 1

GEN ID: 5663

OMIM: 104311

LOCUS: 14q24.2

dbSNP: rs165932

POLIMORFISMO: c.856+16G>T

PSEN1 (presenilina 1) está relacionado con la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz y de herencia autosómica dominante. Se han descrito más de 40 mutaciones que son responsables de más del 50% de los casos de enfermedad de Alzheimer familiar precoz. El polimorfismo en el intrón 8 (rs165932) se relaciona con un aumento de susceptibilidad a padecer enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (>65 años).

TNF tumor necrosis factor

GEN ID: 7124

OMIM: 191160

LOCUS: 6p21.33

dbSNP: rs1800629

POLIMORFISMO: c.-308G>A

Este gen codifica una citoquina multifuncional proinflamatoria que pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF). Esta citoquina es secretada principalmente por los macrófagos. Se puede unir a, y así funciona a través de sus receptores TNFRSF1A / TNFR1 y TNFRSF1B / TNFBR. Esta citoquina está implicada en la regulación de un amplio espectro de procesos biológicos que incluyen la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis, el metabolismo lipídico y la coagulación. Esta citoquina ha sido implicada en una variedad de enfermedades, que incluyen enfermedades autoinmunes, resistencia a la insulina y cáncer.

Los procesos inflamatorios locales asociados con las placas amiloides contribuirían a la progresión de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD). TNF-alfa es una citoquina inflamatoria involucrada en la respuesta inmune local que se produce en el sistema nervioso central de pacientes con EA de inicio tardío. La variación genética en este gen podría contribuir al riesgo de desarrollar AD o influir en la edad al inicio de la enfermedad.

Referencias

- Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing ed., Corunna, Spain. 2012.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics of Cognitive Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders in Dementia. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 26;21(9):3059. doi: 10.3390/ijms21093059. PMID: 32357528; PMCID: PMC7246738.
- Carril JC, Cacabelos R. Genetic Risk Factors in Cerebrovascular Disorders and Cognitive Deterioration. *Curr Genomics.* 2017 Oct;18(5):416-429. doi: 10.2174/1389202918666170426165226.
- Flachsbart, F., Caliebe, A., Nothnagel, M. et al. Depletion of potential A2M risk haplotype for Alzheimer's disease in long-lived individuals. *Eur J Hum Genet* 18, 59–61 (2010). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.136>
- Liu, G., Zhang, H., Liu, B. et al. rs4147929 variant minor allele increases ABCA7 gene expression and ABCA7 shows increased gene expression in Alzheimer's disease patients compared with controls. *Acta Neuropathol* 139, 937–940 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02135-9>
- Wang L, Jiao Y, Zhao A, Xu X, Ye G, Zhang Y, Wang Y, Deng Y, Xu W, Liu J. Analysis of Genetic Association Between ABCA7 Polymorphism and Alzheimer's Disease Risk in the Southern Chinese Population. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 25;14:819499. doi: 10.3389/fnagi.2022.819499.
- Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, Ewers M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The BIN1 rs744373 SNP is associated with increased tau-PET levels and impaired memory. *Nat Commun.* 2019 Apr 16;10(1):1766. doi: 10.1038/s41467-019-09564-5.
- Ben-Dor I, Pacut C, Nevo Y, Feldman EL, Reubinoff BE. Characterization of C9orf72 haplotypes to evaluate the effects of normal and pathological variations on its expression and splicing. *PLoS Genet.* 2021 Mar 29;17(3):e1009445. doi: 10.1371/journal.pgen.1009445.
- Ma Jin , Qiu Shizheng .Genetic variant rs11136000 upregulates clusterin expression and reduces Alzheimer's disease risk. *Frontiers in Neuroscience.* 2022. doi: 10.3389/fnins.2022.926830
- Zhu R, Liu X, He Z. Association between CLU gene rs11136000 polymorphism and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *Neurology Sci.* 2018 Apr;39(4):679-689. doi: 10.1007/s10072-018-3259-8.
- Li Y, Song D, Jiang Y, Wang J, Feng R, Zhang L, Wang G, Chen Z, Wang R, Jiang Q, Liu G. CR1 rs3818361 Polymorphism Contributes to Alzheimer's Disease Susceptibility in Chinese Population. *Mol Neurobiol.* 2016 Aug;53(6):4054-4059. doi: 10.1007/s12035-015-9343-7.
- Jingrong Luo, Shan Li, Xue Qin, Liuying Song, Qiliu Peng, Siyuan Chen, Yantong Xie, Li Xie, Taijie Li, Yu He, Yan Deng, Jian Wang, Zhiyu Zeng. Meta-analysis of the association between CR1 polymorphisms and risk of late-onset Alzheimer's disease, *Neuroscience Letters*, Volume 578, 2014, Pages 165-170, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.055>.
- Carless, M., Glahn, D., Johnson, M. et al. Impact of DISC1 variation on neuroanatomical and neurocognitive phenotypes. *Mol Psychiatry* 16, 1096–1104 (2011). <https://doi.org/10.1038/mp.2011.37>
- Liu YJ, Yin SY, Zeng SH, Hu YD, Wang MQ, Huang P, Li JP. Prognostic Value of LHFPL Tetraspan Subfamily Member 6 (LHFPL6) in Gastric Cancer: A Study Based on Bioinformatics Analysis and Experimental Validation. *Pharmgenomics Pers Med.* 2021 Nov 20;14:1483-1504. doi: 10.2147/PGPM.S332345.
- Giri M, Zhang M, Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clinical Interventions in Aging.* 2016 ;11:665-681. DOI: 10.2147/cia.s105769. PMID: 27274215; PMCID: PMC4876682.
- Jucimara Ferreira Figueiredo Almeida and Lúcia Ramos dos Santos and Marília Trancozo and Flavia de Paula. Meta-Analysis of BIN1, CR1, MS4A6A, CLU, and ABCA7 Variants in Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2018;64:471 – 477.
- Manso-Calderón R, Cacabelos-Pérez P, Sevillano-García MD, Herrero-Prieto ME, González-Sarmiento R. Analysis of endothelial gene polymorphisms in Spanish patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2023 Aug 18;13(1):13441. doi: 10.1038/s41598-023-39576-7.
- Vogrinc D, Goričar K, Dolžan V. Genetic Variability in Molecular Pathways Implicated in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Front Aging Neurosci.* 2021 Mar 18;13:646901. doi: 10.3389/fnagi.2021.646901.
- Mead S, Lloyd S, Collinge J. Genetic Factors in Mammalian Prion Diseases. *Annu Rev Genet.* 2019 Dec 3;53:117-147. doi: 10.1146/annurev-genet-120213-092352.
- Akram Husain, K. Subramaniyan, Shiek S.S.J. Ahmed, V. Ramakrishnan. Association of PSEN1 rs165932 polymorphism with Alzheimer's disease susceptibility: An extensive meta-analysis, *Meta Gene*, Volume 19, 2019, Pages 123-133, <https://doi.org/10.1016/j.mg.2018.11.007>.
- Culjak M, Perkovic MN, Uzun S, Strac DS, Erjavec GN, Leko MB, Simic G, Tudor L, Konjevod M, Kozumplik O, Mimica N, Pivac N. The Association between TNF-alpha, IL-1 alpha and IL-10 with Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(11):972-984. doi: 10.2174/156720501766620130092427.

Relevancia de las pruebas genéticas

- 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 nutraceuticos 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.