



Perfil Genético

Cerebrovascular

Perfil Genético Cerebrovascular

Metabolismo lipídico


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

APOE	apolipoprotein E	dbSNP	Riesgo	Polimorfismo	Frecuencia	Resultado
FEN1	ACT1	rs429358 rs7412	0,15 (C) 0,08 (T)	T>C C>T	FREC1 FREC1	r1 


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.

APOC3	apolipoprotein C-III	dbSNP	Riesgo	Polimorfismo	Frecuencia	Resultado
FEN2	ACT2	rs5128	0,23 (G)	C>G	FREC2	r2 


APOC3*3175G se relaciona con riesgo incrementado de enfermedad vascular debido a su implicación en el metabolismo de triglicéridos.

APOB	apolipoprotein B	dbSNP	Riesgo	Polimorfismo	Frecuencia	Resultado
FEN3	ACT3	rs693	0,25 (T)	C>T	FREC3	r3 

APOB*2488T 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.

CETP	cholesteryl ester transfer protein	dbSNP	Riesgo	Polimorfismo	Frecuencia	Resultado
FEN4	ACT4	rs708272	0,38 (A)	G>A	FREC4	r4 

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.

LPL	lipoprotein lipase	dbSNP	Riesgo	Polimorfismo	Frecuencia	Resultado
FEN5	ACT5	rs429358	0,81 (C)	C>G	FREC5	r5 

El polimorfismo LPL*1421C 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.

Conclusión - Riesgo vascular con componente lipídico

El perfil genético del paciente muestra un riesgo relativo vascular con componente lipídico del x% (x genes alterados en homocigosis y x genes alterados en heterocigosis).



Perfil Genético Cerebrovascular

Función endotelial e hipertensión





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

NOS3	nitric oxide synthase 3	dbSNP	Riesgo	Polimorfismo	Frecuencia	Resultado
FEN1	ACT1	rs1799983	0,18 (T)	G>T	FREC1	r1 
NOS3*894T está asociada con una menor actividad, lo que implica una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares.						
ACE	angiotensin I converting enzyme					
FEN1	ACT1	rs4332	0,47 (T)	C>T	FREC1	r1 
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.						
AGT	angiotensinogen					
FEN1	ACT1	rs4762	0,10 (T)	T>C	FREC1	r1 
AGT*620T (174Met) están asociados con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial esencial.						
FEN1	ACT1	rs429358	0,70 (C)	T>C	FREC1	r1 
AGT*803C (235Tyr) se asocia con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial esencial.						

Conclusión - Riesgo vascular con componente hipertensivo

El perfil genético del paciente muestra un riesgo relativo vascular con componente hipertensivo del x% (x genes alterados en homocigosis y x genes alterados en heterocigosis).



Perfil Genético Cerebrovascular

Respuesta inmunitaria e inflamación






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
FEN1	ACT1	rs1143634	0,13 (T)	T>C	FREC1	r1 
Variantes en IL1 afectan a la modulación del patrón inflamatorio involucrado en la formación de trombos que desencadenan procesos arteriales isquémicos.						
IL6	interleukin 6					
FEN2	ACT2	rs1800795	0,14 (G)	G>C	FREC2	r2 
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.						
FEN2	ACT2	rs1800796	0,31 (G)	G>C	FREC2	r2 
IL6*-573C está significativamente asociado con infarto cerebral aterotrombótico y hemorragia intracerebral.						
IL6R	interleukin 6 receptor					
FEN3	ACT3	rs2228145	0,36 (T)	A>C	FREC3	r3 
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					
FEN4	ACT4	rs1800629	0,38 (A)	G>A	FREC4	r4 
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.						

Conclusión - Riesgo vascular con componente inflamatorio

El perfil genético del paciente muestra un riesgo relativo vascular con componente inflamatorio del x% (x genes alterados en homocigosis y x genes alterados en heterocigosis).



Perfil Genético Cerebrovascular

Trombosis





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
FEN1	ACT1	rs1799963	0,03 (A)	G>A	FREC1	r1 
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 trombosis. Las mujeres embarazadas o tratadas con anticonceptivos tienen un riesgo 16,3 veces mayor de sufrir trombosis si son portadoras de la mutación.						
F5	coagulation factor V					
FEN1	ACT1	rs6025	0,05 (A)	G>A	FREC1	r1 
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	methylenetetrahydrofolate reductase					
FEN1	ACT1	rs1801133	0,25 (T)	C>T	FREC1	r1 
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.						
FEN1	ACT1	rs1801131	0,25 (C)	A>C	FREC1	r1 
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.						

Conclusión - Riesgo vascular con componente trombótico

El perfil genético del paciente muestra un riesgo relativo vascular con componente trombótico del x% (x genes alterados en homocigosis y x genes alterados en heterocigosis).



Consejo genético

El perfil genético del paciente muestra alteraciones en X de los 15 genes (X%) analizados, lo que le confiere un riesgo ALTO de desarrollo de enfermedad vascular, con un destacado componente de riesgo asociado al METABOLISMO LIPÍDICO y a la HIPERTENSIÓN.

Médico Solicitante:
Dr. RAMÓN CACABELOS GARCÍA
Col. 7699

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



Genes analizados

APOE apolipoprotein E

GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 rs7412 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I *2, c.4070C>T, C158R

Codifica para la apolipoproteína E, que interviene en catabolismo de las proteínas ricas en triglicéridos y en la homeostasis del colesterol. La presencia del alelo APOE*E4 del gen APOE está ligada a niveles altos de colesterol y de betalipoproteínas, así como a la propensión a sufrir enfermedades cardiovasculares. La presencia del alelo 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.

APOC3 apolipoprotein C-III

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

El gen APOC3, localizado en la región cromosómica 11q23.3, codifica para una glicoproteína sintetizada en hígado e intestino que juega un papel fundamental en el metabolismo lipoproteico. El polimorfismo C3175G (rs5128), también conocido como Sst I, se encuentra en la región 3'UTR del mRNA de APOC3. La variante APOC3*3175G (S2) está relacionada con mayor estabilidad y mayores niveles de expresión de APOCIII, por lo que se relaciona con riesgo incrementado de enfermedad vascular debido a su implicación en el metabolismo de triglicéridos.

APOB apolipoprotein B

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

Codifica para la apolipoproteína B presente en todas las lipoproteínas excepto las HDL. Los niveles aumentados de ApoB se asocian directamente con las lipoproteínas aterógenas, VLDL, IDL y LDL. Se sintetiza principalmente en hígado e intestino. El alelo APOB*2488C está asociado a menores niveles de triglicéridos, colesterol y colesterol LDL. Sin embargo, individuos 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.

CETP cholesteryl ester transfer protein

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

Codifica para la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) que facilita el intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol estimulando la recuperación de colesterol. El polimorfismo G+279A (rs708272) del gen CETP (también denominado Taq IB) está asociado con niveles bajos de colesterol HDL y niveles altos de actividad CETP en plasma (presencia del alelo CETP*+279G o B1), que contribuyen a un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

LPL lipoprotein lipase

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

Desempeña una función clave en el metabolismo lipoproteico hidrolizando los triglicéridos que forman parte del VLDL y los quilomicrones, así como eliminando las lipoproteínas de la circulación. LPL influye en la interacción de las lipoproteínas aterogénicas con la superficie de la célula y con los receptores de la pared vascular. Estudios recientes relacionan el polimorfismo C1421G (rs328) [S447X] con un menor riesgo de padecer CAD, debido a su relación con un aumento de HDL y una disminución de triglicéridos. Por lo tanto, la variante 447X tiene una mayor actividad enzimática, por lo que se le atribuye un efecto protector contra el desarrollo de la aterosclerosis y CAD posterior.

NOS3 nitric oxide synthase 3

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

Codifica para la enzima óxido nítrico sintetasa 3, que sintetiza óxido nítrico a partir del aminoácido arginina y es constitutiva de las células del endotelio vascular. El polimorfismo G894T (rs1799983, E298D), y concretamente la presencia del alelo NOS3*894T está asociada a una menor actividad del enzima NOS3, lo que implica un mayor riesgo vascular y una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares.

ACE angiotensin converting enzyme

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

Desempeña una función clave en el metabolismo lipoproteico hidrolizando los triglicéridos que forman parte del VLDL y los quilomicrones, así como eliminando las lipoproteínas de la circulación. LPL influye en la interacción de las lipoproteínas aterogénicas con la superficie de la célula y con los receptores de la pared vascular. Estudios recientes relacionan el polimorfismo C1421G (rs328) [S447X] con un menor riesgo de padecer CAD, debido a su relación con un aumento de HDL y una disminución de triglicéridos. Por lo tanto, la variante 447X tiene una mayor actividad enzimática, por lo que se le atribuye un efecto protector contra el desarrollo de la aterosclerosis y CAD posterior.

AGT angiotensinogen

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

Codifica el angiotensinógeno, que mediante la renina se transforma en angiotensina I. Los alelos AGT*803C (235T) y AGT*620T (174M) están asociados con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial esencial.

IL1B interleukin 1 beta

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

Codifica para un miembro de la familia de citoquinas interleuquina 1, sintetizadas como proproteínas por macrófagos activados y posteriormente procesadas catalíticamente a formas activas por la caspasa 1 (CASP1/ICE). Se han descrito niveles incrementados de marcadores de inflamación con enfermedad vascular isquémica. Se postula la influencia de polimorfismos en IL1 en la modulación del patrón inflamatorio involucrado en la formación de trombos que pudiera desencadenar procesos arteriales isquémicos.

IL6 **interleukin 6**
GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 rs7412 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I *2, c.4070C>T, C158R

Es una citoquina pleiotrópica implicada en la regulación de la reacción de fase aguda, la respuesta inmune, y la hematopoyesis, pudiendo jugar un papel en la megacariocitopoyesis y producción plaquetaria. El polimorfismo -174G>C (rs1800795) en la región 5' parece estar asociado con diferencias en los niveles plasmáticos de IL-6 en voluntarios sanos. Se ha encontrado que los portadores del alelo IL6*-174G, que se asocia con mayor secreción de IL-6, tienen niveles incrementados de triglicéridos plasmáticos, VLDL y ácidos grasos libres, así como niveles más bajos de HDL-colesterol. Por otra parte, se ha descrito una fuerte asociación entre el genotipo IL6*-174CC y el infarto lacunar. El polimorfismo IL6*G-573C (rs1800796) en la región 5' está significativamente asociado con infarto cerebral aterotrombótico y hemorragia intracerebral.

IL6R **interleukin 6 receptor**
GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I

Codifica para una subunidad del complejo receptor de IL6. El polimorfismo 1510A>C (rs8192284): D358A, está significativamente asociado con niveles circulantes de IL6SR. La variante 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**
GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I

Codifica para el factor de necrosis tumoral, una citoquina proinflamatoria secretada predominantemente por monocitos y macrófagos y que afecta al metabolismo lipídico, coagulación, resistencia a insulina y función endotelial. Se han encontrado evidencias in vivo de la implicación de TNF-alfa en la hidrólisis de esfingomielina, producción de ceramida y apoptosis mediada por ceramida. El polimorfismo TNFA-308G>A (rs1800629) se ha relacionado con niveles incrementados de cortisol en saliva y obesidad en individuos homocigotos -308AA. También se ha descrito una asociación entre la variante TNFA*-308G en homocigosis y un riesgo incrementado de padecer migraña, debido probablemente al efecto de este polimorfismo sobre el flujo sanguíneo cerebral.

F2 **coagulation factor II, thrombin**
GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I

Codifica para el Factor II de coagulación o protrombina, implicado en la coagulación sanguínea. Esta proteína plasmática es la precursora de la trombina, implicada en la formación del coágulo. El polimorfismo G20210A (rs1799963) 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. Las personas que llevan una copia de esta mutación (alelo F2*20210A) tienen 6 veces más probabilidades de sufrir una trombosis. Las mujeres embarazadas o tratadas con anticonceptivos tienen un riesgo 16,3 veces mayor de sufrir trombosis si son portadoras de la mutación.

F5 **coagulation factor V**
GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I

Codifica para la enzima óxido nítrico sintetasa 3, que sintetiza óxido nítrico a partir del aminoácido arginina y es constitutiva de las células del endotelio vascular. El polimorfismo G894T (rs1799983, E298D), y concretamente la presencia del alelo NOS3*894T está asociada a una menor actividad del enzima NOS3, lo que implica un mayor riesgo vascular y una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares.

MTHFR **methylenetetrahydrofolate reductase**
GEN ID: 2 OMIM: 103950 LOCUS: 12p13.31 dbSNP: rs669 rs7412 POLIMORFISMO: c.2998A>G, V1000I *2, c.4070C>T, C158R

Codifica para la Metilentetrahidrofolato Reductasa, que cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cosubstrato para la remetilación de homocisteína a metionina. El polimorfismo MTHFR*677C>T (rs1801133): A222V da lugar a una proteína con actividad enzimática reducida y termolabilidad incrementada cuando aparece la variante 222V en homocigosis o heterocigosis. Los individuos MTHFR*677TT presentan niveles en plasma de homocisteína elevados y tienen niveles de riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular prematura hasta tres veces superiores al resto. Otra mutación también relacionada con una reducción en la actividad enzimática es la A1298C (rs1801131): E429A, aunque este descenso en la actividad no parece estar relacionado con niveles plasmáticos de homocisteína incrementados ni concentraciones menores de folato en plasma como ocurre con los MTHFR*677T homocigotos. 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.

Referencias - *Metabolismo lipídico*

- Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing ed., Corunna, Spain. 2012.
- 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.
- Tai LM, Thomas R, Marottoli FM, Koster KP, Kanekiyo T, Morris AW, Bu G. The role of APOE in cerebrovascular dysfunction. *Acta Neuropathol*. 2016 May;131(5):709-23. doi: 10.1007/s00401-016-1547-z.
- Au A, Griffiths LR, Irene L, Kooi CW, Wei LK. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017 Oct;265:60-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003.
- Karami F, Salahshourifar I, Houshmand M. The Study of rs693 and rs515135 in APOB in People with Familial Hypercholesterolemia. *Cell J*. 2019 Apr;21(1):86-91. doi: 10.22074/cellj.2019.5692.
- Srisawasdi P, Rodcharoen P, Vanavan S, Chittamma A, Sukasem C, Na Nakorn C, Dejthevaporn C, Kroll MH. Association of CETP Gene Variants with Atherogenic Dyslipidemia Among Thai Patients Treated with Statin. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021 Jan 6;14:1-13. doi: 10.2147/PGPM.S278671. PMID: 3344707
- Semaev, S.; Shakhtshneider, E.; Orlov, P.; Ivanoshchuk, D.; Malyutina, S.; Gafarov, V.; Ragino, Y.; Voevoda, M. Association of RS708272 (CETP Gene Variant) with Lipid Profile Parameters and the Risk of Myocardial Infarction in the White Population of Western Siberia. *Biomolecules* 2019, 9, 739. <https://doi.org/10.3390/biom9110739>
- Nejati M, Atlasi MA, Karimian M, Nikzad H, Azami Tameh A. Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis. *Iran J Basic Med Sci*. 2018 Jul;21(7):701-708. doi: 10.22038/IJBMS.2018.29009.7001.

Referencias - *Función endotelial e hipertensión*

- Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing ed., Corunna, Spain. 2012.
- 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.
- Shi, J., Liu, S., Guo, Y. et al. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord* 21, 385 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02192-2>
- Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*. 2013 Nov 1;342(6158):1238411. doi: 10.1126/science.1238411.
- Chaimati, S., Shantavasinkul, P. C., Sritara, P., & Sirivarasai, J. (2023). Effects of AGT and AGTR1 Genetic Polymorphisms and Changes in Blood Pressure Over a Five-Year Follow-Up. *Risk Management and Healthcare Policy*, 16, 2931–2942. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S442983>

Referencias - *Respuesta inmunitaria e inflamación*

- Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing ed., Corunna, Spain. 2012.
- 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.
- Chai Jie , Cao Xian-Ling , Lu Feng. Association of Interleukin-6–174G/C Polymorphism With Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*. VOLUME=12. 2022. DOI=10.3389/fneur.2021.799022
- Lin J, Zhang W, Wang Z, Zhao F. Interleukin-1 and Interleukin-6 Polymorphisms Might Influence Predisposition to Hemorrhagic Cerebral Vascular Diseases: A Meta-Analysis. *Neuroimmunomodulation*. 2021;28(4):222-228. doi: 10.1159/000506990.
- Miwa K, Okazaki S, Sakaguchi M, Mochizuki H, Kitagawa K. Interleukin-6, interleukin-6 receptor gene variant, small-vessel disease and incident dementia. *Eur J Neurol*. 2016 Mar;23(3):656-63. doi: 10.1111/ene.12921.
- Duan Ranran , Wang Na , Shang Yanan , Li Hengfen , Liu Qian , Li Li , Zhao Xiaofeng. TNF- α (G-308A) Polymorphism, Circulating Levels of TNF- α and IGF-1: Risk Factors for Ischemic Stroke—An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 14.2022. DOI=10.3389/fnagi.2022.831910

Referencias - *Trombosis*

- Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing ed., Corunna, Spain. 2012.
- 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.
- Svyatova G, Boranbayeva R, Berezina G, Manzhuova L, Murtazaliyeva A. Genes of Predisposition to Childhood Beta-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the Kazakh Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Aug 1;24(8):2653-2666. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.8.2653.
- Ames PRJ, D'Andrea G, Marottoli V, et al. Juvenile patients with the homozygous MTHFR C677T genotype develop ischemic stroke 5 years earlier than wild type. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2022 Aug;54(2):330-338. DOI: 10.1007/s11239-022-02678-6.
- Mazdeh M, Khazaie M, Omrani MD, Noroozi R, Komaki A, Karimi M, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Association between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2021 Jan;131(1):44-48. doi: 10.1080/00207454.2020.1733554

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 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 sufrirá 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 pro-inflamatorias tales como la interleuquina-1 (IL-1), IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), 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.