



NeuroProgram.V2

RESULTADOS DE LABORATORIO

CÓDIGO MUESTRA: ANEXO NEUROPROGRAM

FECHA DE NACIMIENTO: OXXXXXX

SEXO: XXXXX

FECHA DEL INFORME: XXXX

LA MEDICINA GENÓMICA EN LA ERA DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

El conocimiento de la secuencia del genoma humano ha supuesto un cambio radical en el campo del diagnóstico ya que ha optimizado y acelerado la asociación de variantes genéticas al riesgo de padecer determinadas enfermedades humanas y a la respuesta a su tratamiento farmacológico.

En la práctica de la Genética Médica tenemos dos escenarios de actuación diferentes: uno para diagnóstico y otro para pronóstico o análisis de susceptibilidad. El primero es el escenario clásico donde los genetistas médicos han estado principalmente involucrados. En este campo, la genética es la causa más importante de la enfermedad (la mayoría de ellos debido a mutaciones genéticas heredadas o espontáneas en un solo gen) y, por esa razón, este es el campo del análisis genético para fines de diagnóstico. El otro ha sido menos conocido y más controvertido dentro de la práctica de la genética médica y la medicina en general, porque realmente es más complejo de considerar. Esta vez, la genética no es un factor determinante para las enfermedades y las mutaciones no son necesariamente causantes de forma aislada de ningún problema de salud. Aquí preferimos hablar de variaciones genéticas (o polimorfismos) porque es necesaria la interacción de varios de ellos (no un solo cambio genético en un solo gen) con factores ambientales para tener una predisposición variable a alguna condición de salud.

En este contexto, existe una interacción a nivel genético que predetermina una combinación genética (genotipo) asociada a un riesgo o susceptibilidad individual. Particularmente en el caso de procesos de carácter multifactorial, es además de vital importancia conocer el papel directo que juegan otros factores de riesgo no genético, bien con un efecto negativo (Ej. malos hábitos de vida) o con efecto positivo (Ej. control de dichos hábitos). Estos últimos son sobre los que podemos actuar, desplazan el equilibrio en uno u otro sentido modulando el fenotipo o expresión clínica final y determinando, en último término, un mejor o peor pronóstico global.

Entonces, aquí estamos hablando de factores de riesgo o de susceptibilidad genética, en ningún caso hablamos de diagnóstico. Actuando en esta línea, a través de este conocimiento podríamos diseñar estrategias preventivas para modular la expresión de estos genes (nutrigenómica, farmacogenómica), por lo que estamos actuando en el campo de la **Medicina Genómica**. Este es el campo de acción de la presente prueba: una novedosa herramienta para actuar con la práctica de la Medicina Genómica en el campo de la Medicina **Predictiva, Preventiva, Personalizada y Participativa**.

En el campo de la Medicina Predictiva, Preventiva, Personalizada y Participativa, uno de los principales objetivos que resulta de la información obtenida en los análisis genéticos es el de promover la salud y el bienestar del individuo. Llegamos al más alto nivel de **predicción** con la ayuda de un conocimiento genético que nos provee de una herramienta útil que ayuda al diseño de estrategias **preventivas** para mejorar la salud de los niños de una manera altamente **personalizada**, ya que se basa en información genómica. Sin embargo, este enfoque siempre debe desarrollarse bajo un protocolo participativo y multidisciplinario que involucre esfuerzos tanto de los familiares como de los médicos.

Solo siendo capaz de reconocer esta suposición, se recomienda proceder con el presente análisis.

La variación genética entre las personas

El proyecto Genoma Humano ha documentado nuestra secuencia genética y entre sus hallazgos más importantes destaca el hecho de que dicha información es idéntica en un 99.9% en todos los seres humanos.

Sin embargo, de cada gen hay **versiones** (llamadas **alelos**) que, según su frecuencia en la población, son más o menos frecuentes (siempre mayor del 1%). Estas variaciones explicarían la variabilidad que podemos observar tanto dentro de los individuos de una misma población, como entre las diferentes poblaciones y razas. Es lo que los genetistas llaman **POLIMORFISMO GENÉTICO**. El polimorfismo genético hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen.

La combinación de alelos presente en un individuo respecto a cada gen se denomina **genotipo**. El genotipo está compuesto por la combinación de 2 alelos: uno que nos llega por **línea materna** y otro heredado por **línea paterna**. Si **ambos** alelos o versiones del gen son **iguales** se le llama **genotipo homocigótico**, pero cuando el miembro de cada par es **diferente** el genotipo será **heterocigótico**.

Las bases de la variación genética: los polimorfismos genéticos

Los polimorfismos genéticos

En el lenguaje coloquial la palabra “polimorfismo” se refiere a las diversas formas que puede tener un objeto. Cuando hablamos de POLIMORFISMO GENÉTICO nos estamos refiriendo a cambios o variaciones en la secuencia del ADN que de forma aislada no suelen implicar ningún problema o complicación de salud que limite la capacidad de supervivencia de su portador, por tanto, se mantienen con una frecuencia alta (>1%) en la población.

Dentro de los polimorfismos genéticos, **los de nucleótido único (“Single Nucleotide Polymorphisms”, SNP)**, son la forma más sencilla ya que consisten en el cambio de un sólo nucleótido en el contexto de una secuencia genética. Se consideran una forma de mutación puntual que ha sido lo suficientemente exitosa evolutivamente para que se mantenga en una proporción (frecuencia) fija en una parte significativa de la población.

No obstante, existen otros tipos de polimorfismos genéticos como los de inserción o delección de material genético que pueden afectar tanto a la región que codifica proteínas (exoma) como a regiones reguladoras (intrones, regiones intergénicas) que también analizamos en el presente test.

Estas variaciones en la secuencia del ADN (polimorfismos genéticos) pueden afectar nuestra variabilidad de respuesta a enfermedades, nutrientes de la dieta, bacterias, virus, productos químicos, tóxicos ambientales, fármacos, y al entorno en general. Todo ello influenciado por la interacción entre varios de dichos polimorfismos en nuestro genoma (interacción gen-gen), por las interacciones gen-ambiente y por mecanismos más complicados que se ubican fuera de nuestros genes pero que determinan el momento y el grado en que dichas manifestaciones (expresión final de los genes) tienen lugar: la epigenética.

¿A qué se refiere el INFORME cuando habla del MODELO MULTIFACTORIAL?

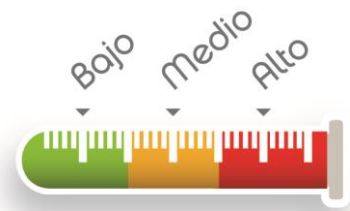
En primer lugar, al hecho de que valorando exclusivamente el resultado de este análisis (genotipos) no podemos afirmar ni negar con carácter absoluto que se vaya a desarrollar la enfermedad o que se vaya a tener un efecto final predeterminado. Estos resultados jamás marcarán un destino de forma invariable, sino tendencias sobre las que podemos actuar. En esta misma línea de valoración, encontrará en algunos casos que una misma combinación genética (genotipo) puede tener diferente categorización de riesgo en función del panel o sección donde se analice su efecto.

El marco multifactorial donde se han de analizar estos resultados ha de tener en cuenta las interacciones gen-gen + interacciones genes-ambiente + epigenómica. Todas las variables son analizadas integralmente dentro de una misma fórmula cuyo resultado siempre será traducido en términos de **tendencias** y planes de soporte preventivos para evitar la expresión negativa de dichas tendencias.

En resumen, dentro del marco multifactorial este test sólo representa una parte dentro de la fórmula que ha de aplicar su médico para establecer el plan preventivo que de una forma más objetiva y eficaz se ajuste a su persona.

¿Qué ES NeuroProgram?

Lo primero a dejar claro es que no se trata de una prueba diagnóstica ya que se basa en el análisis de polimorfismos genéticos, NO de mutaciones patogénicas. Por tanto, es un análisis genético que basado en el estudio de polimorfismos genéticos, permite realizar una valoración global sobre la mayor o menor eficacia funcional en diversas vías moleculares que pueden estar implicadas en una mayor vulnerabilidad o susceptibilidad para algún trastorno del desarrollo y maduración neurológica como el Trastorno de espectro autista (TEA), los Trastornos generalizados del desarrollo (TGD), trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDA/H), la discapacidad intelectual (DI) o incluso problemas del desarrollo motor como la parálisis cerebral (PC), entre otros. Todos ellos muestran características similares, incluyendo disfunciones cerebrales (dificultades en los sistemas sensorial y motor, trastornos del lenguaje) y una serie de deficiencias cognitivas (por ejemplo, en el aprendizaje y las habilidades de organización).



El término **trastorno del neurodesarrollo** es un concepto relativamente nuevo que incluye aquellos trastornos complejos causados por alteraciones en el desarrollo cerebral y que suelen manifestarse a través de problemas de conducta de diverso grado. La mayoría de los trastornos del neurodesarrollo presentan sus manifestaciones de por vida y tienen un impacto severo en el funcionamiento normal del cerebro, lo que conlleva a menudo grandes problemas emocionales y físicos, además de económicos, no solo para el individuo, sino también para la familia y la sociedad, de ahí la relevancia de poder diferenciarlos y de esta forma, actuar precozmente para atenuar sus repercusiones.

Se cree que los trastornos complejos del neurodesarrollo, tales como los trastornos del espectro autista, el trastorno por déficit de atención (hiperactividad), la discapacidad mental y la parálisis cerebral, son el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales.

Hoy, como primer paso para la prevención, el desafío está en poder identificar a estas personas especialmente vulnerables para evitar una exposición y actuar preventivamente de acuerdo con su potencial de tolerancia.

Varios investigadores han identificado muchos genes asociados con estos trastornos, y aunque todavía hay mucho por aprender en esta área debido a su heterogeneidad y complejidad, en la actualidad podemos utilizar muchos de los genes identificados para explicar las diferencias que podemos encontrar en la mayoría de los casos, siendo este análisis el objetivo principal que podemos cubrir al aplicar el presente test.

Basándonos en esta complejidad y heterogeneidad, es fácil entender que no podremos contar con una estrategia de tratamiento única universalmente válida para todos los casos con el mismo diagnóstico clínico. En este sentido, el presente estudio es una herramienta de valoración de gran utilidad para reconocer dichas diferencias interindividuales.

¿Qué implicaciones tienen los resultados de NeuroProgram?

Como estamos analizando POLIMORFISMOS GENÉTICOS dentro del **modelo MULTIFACTORIAL** de análisis de riesgos, el resultado obtenido en cada gen analizado únicamente nos alerta sobre **potenciales de diferenciales de respuesta** y, por tanto, de forma aislada **no tendrán carácter diagnóstico**. Tampoco tienen un valor absoluto y jamás podrán ser considerados de forma aislada sin ser **contextualizados** en el marco de toda la información recogida en la historia personal y familiar de cada caso.

En muchos de los **polimorfismos genéticos** analizados, el resultado obtenido (la combinación de alelos o genotipo) puede tener un **efecto negativo o positivo**, una **aparente paradoja** que sólo nos la aclarará el contexto en el que sea evaluada. Por ejemplo, se encontrará que un mismo polimorfismo con el mismo resultado sea considerado de efecto positivo o beneficioso en un caso, mientras que, en otro, exactamente a este mismo resultado, se le atribuya un efecto adverso. Esto sólo en apariencia pues si analizamos otros polimorfismos en otros genes, que, sí resultarán diferentes en ambos casos, encontraremos la respuesta.

Por esta razón **insistimos** en que **los resultados** obtenidos en cada vía analizada **siempre han de ser analizados** bajo el **criterio** de un **profesional** cualificado y capacitado **para** llevar a cabo **la interpretación contextualizada**. Sólo así tendremos la garantía de estar utilizando la información de forma útil y objetiva para individualizar las estrategias a seguir con cada caso. Es importante evaluar de forma integral todas las vías analizadas pues su interacción, de forma secuencial, puede darnos pistas para entender las causas que llevan a la mayoría de las manifestaciones que observamos en cada caso (ver esquema resumen al final de este documento).

Al permitir analizar diversas vías relacionadas con el potencial de neuroplasticidad, de defensa frente al estrés oxidativo, de actividad del sistema inmune, de respuestas a los fármacos y a la dieta, entre otros, facilitará a su médico una valiosa información que le ayudará a establecer un plan de soporte secuencial, adecuado a cada caso según su individualidad biológica y de esta forma, bajo el reconocimiento de la idiosincrasia metabólica de cada caso, se garantizará una mayor objetividad y racionalización de los protocolos de actuación.

Con esta valoración conoceremos el grado de vulnerabilidad frente al efecto de los factores no genéticos o ambientales, donde destaca el papel de la nutrición y de los diferentes agentes tóxicos que pueden haber actuado desde fases prenatales, incluso pre-concepcionales, y que determinarán las capacidades innatas de respuesta y tolerancia que le acompañarán durante toda la vida post-natal.

El análisis genético es el único tipo de test que permite reconocer oportunamente estos potenciales y en las familias que estén valorando tener nueva descendencia, sería recomendable analizarlos también, al menos en la madre.

La información contenida en los genes permanece invariable en el tiempo, por esta razón, no será necesario repetir este análisis de polimorfismos genéticos. Ello supone una ventaja respecto a los factores hematológicos, bioquímicos y fisiológicos complementarios (análisis de sangre, orina, heces, folículo piloso, EEG, etc) que si cambian bajo la influencia

de los tratamientos y por eso si se harán en varias ocasiones pues serán los que nos mostrarán la evolución en respuesta a nuestras estrategias de actuación sobre la expresión de dichos genes.

¿Qué beneficios nos aporta esta información?

- Conocer los puntos débiles de salud que puedan ser fuente para la aparición de complicaciones.
- Evitar todos los factores negativos (hábitos, estilo de vida, elementos de la dieta, factores físicos externos) que puedan desencadenar complicaciones de salud al actuar sobre los puntos débiles.
- Potenciar todos los factores exógenos de efecto positivo (determinados nutrientes, tratamientos preventivos) para evitar complicaciones como las reacciones adversas a los medicamentos y la mala orientación de suplementos.
- Disponer de una estrategia de vigilancia de complicaciones específicas según las particularidades reveladas en el estudio, algo que programaremos en conjunto facilitándole su realización.
- Diseñar los esquemas de tratamientos bajo una perspectiva más objetiva (farmacogenética) y de esta manera garantizar su mayor seguridad y eficacia.

Información de laboratorio:

El presente análisis de polimorfismos genéticos se lleva a cabo en un laboratorio de genética molecular de acuerdo con la siguiente metodología:

1. Extracción de ADN genómico

La metodología de extracción del ADN genómico varía según el tipo de muestra:

a. Purificación de ADN genómico a partir de saliva utilizando kits apropiados (p.ej. ORAGENE DNA Kits):

La extracción manual se realiza con el sistema ReliaPrep™ Blood gDNA MiniPrep System (Promega), óptimo para sangre o fluidos corporales. Este método de extracción se basa en el aislamiento de ADN mediante un sistema de filtración basado en columna de sílice seguido de lavados sin etanol que dan como resultado un ácido nucleico de alta pureza y recuperación.

b. Purificación de ADN genómico a partir de hisopo bucal utilizando kits apropiados (p.ej. ORAGENE ORACOLLECT DNA Kits):

La extracción automática se realiza utilizando el kit de purificación de ADN sanguíneo Maxwell® 16 (Promega). Este método de extracción se basa en el aislamiento del ADN mediante la unión de perlas magnéticas, seguido de lavados de purificación que dan como resultado un ácido nucleico de alta pureza y concentración.

2. Amplificación de ADN y análisis de secuencia.

Se utilizan varias tecnologías para generar y filtrar los resultados con la mayor fiabilidad:

PCR convencional y análisis de fragmentos:

La información molecular con respecto a 137 polimorfismos genéticos se estudia mediante análisis de fragmentos. Esta tecnología emplea un oligonucleótido marcado con fluoróforo en un sistema de PCR convencional seguido de electroforesis capilar que permite la detección específica de cada polimorfismo.

Preparación de la biblioteca y secuenciación mediante técnicas de última generación (NGS):

Las restantes regiones incluidas en el panel son llevadas a cabo por NGS. Esta tecnología emplea un complejo sistema de preparación de bibliotecas dirigido a procesar individualmente cada muestra en una reacción de PCR multiplex diseñada para amplificar las regiones a analizar. Los índices y los adaptadores de secuenciación se ligan posteriormente a los amplicones de PCR mediante PCR convencional y se purifican con perlas magnéticas AMPure XP. Siguiendo un exhaustivo control de calidad para garantizar la pureza y el tamaño de las bibliotecas; estos se cargan en un secuenciador MiSeq (lecturas de 2 x 150 pb) marca Illumina.

3 Análisis bioinformático

Se lleva a cabo utilizando el software DataGenomics, que integra algoritmos desarrollados internamente para permitir el análisis preciso de cada SNV (variaciones de nucleótido único).

El control de calidad establece como criterios de aceptación que el 100% de las regiones de interés (ROI) presenten una cobertura mínima de 30X. Las regiones objetivo con una cobertura menor, serán secuenciadas por Sanger para confirmar el genotipo obtenido por NGS.

4 Interpretación y redacción de informes.

Todos los polimorfismos genéticos, incluso para el análisis, muestran una frecuencia de alelos similar en la población autóctona europea.

El análisis se lleva a cabo de acuerdo con el modelo multifactorial mediante el análisis de las interacciones epistáticas gen-gen.

Los haplotipos que contienen genes con variaciones de secuencia de ADN específicas que aumentan o disminuyen la susceptibilidad se definen por bloques para evaluar el riesgo que siempre será de una magnitud relativa.

La estimación del riesgo siempre será relativa. La magnitud final dependerá del análisis clínico, considerando los factores de riesgo no genéticos presentes en cada caso.

Resultados de laboratorio:

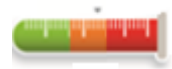
El siguiente apartado recoge la información obtenida en laboratorio a partir del análisis de su ADN, con detalle de los genes, alelos y significado clínico de los diferentes polimorfismos analizados y riesgos genéticos asociados a ellos. La estructura de este apartado consta de un Resultado General del Test en el que aparece resumida la información de riesgo genético analizado en cada bloque en forma de indicadores. Consecuentemente puede encontrar cada bloque analizado, desglosado en:

1. Explicación del Bloque
2. Tabla de Genes y alelos del paciente
3. Tabla explicativa del significado e implicaciones de cada gen y su expresión

Para interpretar la información proporcionada en dichas tablas y genes, el paciente puede en primer lugar leer el apartado 1 del bloque para entender su significado, y comparar los resultados del apartado 2 con la información del apartado 3 para ver su caso particular. Por Ejemplo:

Resultado

VALORACION DE: **HEMODINÁMICA Y ACTIVIDAD ADRENÉRGICA**



GEN SNP	GENOTIPO	POTENCIAL ASOCIADO
ADRA2A rs1800544	C/G	BAJO
ADRB1 rs1801253	A/G	BAJO
ADRB2 rs1042713	A/G	BAJO
ADRB2 rs1800888	T/T	ALTO
ACE rs4343	G/G	ALTO

ACE angiotensin I converting enzyme	rs4343 (Intron 16 Ins/Del)	ACE cataliza la conversión de angiotensina a angiotensina II que controla la presión sanguínea por medio del sistema renina-angiotensina. Participa también en la regulación de la coagulación y la fibrinólisis. El genotipo del/del se ha asociado como factor de riesgo genético de la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial esencial. Además, pacientes con diabetes mellitus no-insulina dependiente con este genotipo muestran una mayor intolerancia a la glucosa, y por ello son más propensos a desarrollar complicaciones vasculares.
---	----------------------------------	---

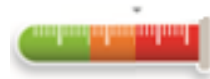
Cabe destacar, que no en todos los casos, el paciente encontrará exactamente la explicación a su composición del gen, ya que solo están detalladas y especificadas aquellas formas genéticas que tienen un significado tanto positivo como negativo especialmente relevante, de lo contrario, se considera igual a la media o en su correcta expresión con lo que no se detalla.

** Es importante que tenga en cuenta que la información proporcionada en este apartado es un resumen de la base con la que hemos trabajado para la interpretación de su genética, y consecuentes explicaciones y recomendaciones médicas descritas en el apartado principal de este informe.*

Está adaptada a la capacidad de entendimiento del paciente no especialista en genética clínica y para facilitar su comprensión.

RESULTADO GENERAL DEL TEST

VALORACION RIESGO GLOBAL



La determinación de este resultado o riesgo genético global se calcula a partir de una combinación de potenciales genéticos particulares cuyo resultado se muestra a continuación:

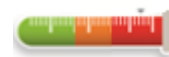
1. RIESGO NEUROPLASTICIDAD

- 1.1. APOLIPOPROTEINA E
- 1.2. PLASTICIDAD SINÁPTICA
- 1.3. SISTEMA ADRENÉRGICO
- 1.4. COAGULACIÓN/TROMBOSIS
- 1.5. METILACIÓN: CAPACIDAD / TRATAMIENTO
- 1.6. DOPAMINA/SEROTONINA



2. TOLERANCIA A FACTORES AMBIENTALES

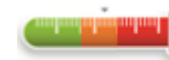
- 2.1. TOLERANCIA A TÓXICOS - FASE I DE DETOXIFICACIÓN
- 2.2. TOLERANCIA A TÓXICOS - FASE II DE DETOXIFICACIÓN
- 2.3. TOLERANCIA A LA LACTOSA



3. PERFIL INMUNOGENÉTICO: RIESGO INFLAMACIÓN/RESPUESTA INMUNE

4. SALUD ÓSEA

5. RESPUESTA GENERAL A FARMACOS:

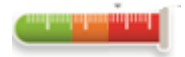


A partir de este punto, se presenta para cada apartado incluido en el análisis, información extensa, las tablas de resultados y las tablas resumen del significado clínico de los polimorfismos genéticos con las referencias a la bibliografía en cada caso.

1. RIESGO NEUROPLASTICIDAD

Resultado

VALORACION DE: **RIESGO NEUROPLASTICIDAD**



1.1 APOLIPOPROTEINA E

Resultado

VALORACION DE: **APOLIPOPROTEINA E**



Diversos estudios llevados a cabo en modelos celulares y moleculares aportan una serie de datos relevantes que, además, están en consonancia con los hallazgos anatomopatológicos y la propia observación clínica. Estos estudios apuntan a ciertas moléculas cuya relevancia está en que participan tanto en la formación, como la remodelación y el ajuste funcional de las sinapsis cerebrales. Entre ellas se encuentra la proteína secretada reelina y la vía de señalización que ésta media a través de los receptores de lipoproteínas como la Apolipoproteína E (ApoE).

El gen de ApoE, que se representa como APOE, está localizado en el brazo largo del cromosoma 19 y se muestra polimórfico en humanos: presencia de los alelos APOE2, APOE3 y APOE4.

De acuerdo con diferentes estudios, se ha podido saber que quienes porten el alelo E4 (el 27 % de los individuos de la población caucásica) suelen tener niveles elevados de colesterol total y LDL-colesterol y muestran, además, menor respuesta al tratamiento con estatinas y una reactividad exagerada a los cambios de la dieta.

Por otro lado, la presencia de la variante APOE4, el principal factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer. El alelo E4 de la ApoE confiere riesgo para el desarrollo de Alzheimer de manera "dosis-dependiente", es decir, mientras una copia de dicho alelo supone un factor de riesgo de 3.6, la presencia de dos copias aumenta el riesgo hasta 18.

La presencia de este APOE4 se ha asociado a la menor capacidad para detoxificar el mercurio (Hg), particularmente en casos homocigóticos (que han heredado el APOE4 de ambos progenitores). En estos casos se ha de vigilar más estrechamente y controlar más precozmente los niveles de mercurio. Esta información también es importante a considerar en las madres portadoras de dicha variante genética a fin de comenzar la prevención del efecto nocivo del Hg desde el embarazo.

También se ha asociado el APOE4 con la menor capacidad de recuperación tras un traumatismo craneal por lo que sus portadores son más vulnerables al daño neuronal post-traumático. Parece que el APOE4 es capaz de alterar o interrumpir las conexiones de la red neuronal interfiriendo con la actividad normal de algunos receptores moleculares.

Respecto al riesgo a otros trastornos del desarrollo, la frecuencia de APOE4 está particularmente elevada en niños con parálisis cerebral (PC), especialmente con tetraplejia/triplejia, un hallazgo que ha sido reportado independiente del peso al nacer. El estado de portador del alelo e4 también se ha asociado con una mayor gravedad de la PC y con una mayor tendencia a la microcefalia. También la variante APOE2 ha sido vinculada al mayor riesgo para la PC entre otros problemas del desarrollo del sistema nervioso, aunque este efecto sólo tendría lugar en la vida prenatal. Mientras que el efecto negativo de la variante APOE4 sería tanto pre como postnatal, el de APOE2 sería más bien beneficioso a partir del nacimiento.

Los resultados para la muestra analizada son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	BENEFICIO ASOCIADO
APOE Alelos *2, *3, *4	*3/*3	BAJO

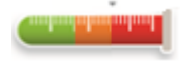
Significado clínico del polimorfismo genético: APOLIPOPROTEINA E

GEN	POLIMORFISMO	RIESGO ASOCIADO
APOE apolipoprotein E	<p>APOE Alelos *2, *3, *4</p> <p>rs7412 (Arg176Cys)</p> <p>rs429358 (Cys130Arg)</p>	<p>Estudios recientes han determinado que la apolipoproteína E juega un papel importante en la detoxificación de metales pesados en el SNC. La Apolipoproteína E (APO-E), es muy abundante en el líquido cefalorraquídeo, pudiendo ser de tres tipos: APO-E2, APO-E3, y APO-E4. Cada uno de estos tipos presenta una habilidad diferente en este proceso de detoxificación, en especial el de detoxificar el mercurio.</p> <p>Los portadores del APOE4 serán los más afectados al exponerse a los metales pesados siendo uno de los principales factores que determinarían un peor pronóstico, sobre todo a nivel del deterioro cognitivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● APO-E2 es capaz de transportar 2 átomos de mercurio fuera del cerebro. ● APO-E3 transporta 1 átomo de mercurio fuera del cerebro. ● APO-E4 es incapaz de transportar mercurio <p>Por otra parte, ApoE4 ejerce sus efectos mediante la interacción con los receptores de una molécula llamada relina. Tanto ApoE4 como la relina compiten por el mismo receptor a nivel cerebral. Cuando la relina se une al receptor, la combinación desencadena una cascada bioquímica que hace que el receptor de glutamato sea más sensible a las señales entrantes, sin embargo, cuando lo hace ApoE4, queda “taponada” la unión de la relina con el receptor y en este sentido, se bloquea la entrada a las señales entrantes. APOE4 tiene un impacto negativo en la sincronización neuronal y en la interacción neuronal entre las diferentes regiones del cerebro, fundamentalmente en la región frontal.</p> <p>Investigaciones recientes revelan que ser portador del APOE4 altera las conexiones en el cerebro incluso en edades tempranas. En adultos este proceso es demostrable mucho antes del deterioro cognitivo sea evidente.</p> <p>En resumen, al menos hay 3 mecanismos que explican el impacto negativo de la variante APOE4 sobre el cerebro:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alterando el metabolismo de las grasas (favorece el aumento del colesterol LDL) ante una dieta descuidada respecto al control de las grasas. 2. Limita la capacidad para detoxificar metales pesados (especialmente el mercurio, pero también el aluminio y el plomo). 3. Limita la capacidad de neuroplasticidad neuronal al bloquear el procesamiento de señales entrantes.

1.2 PLASTICIDAD SYNÁPTICA

Resultado

VALORACIÓN: **PLASTICIDAD SYNÁPTICA**



La NEUROPLASTICIDAD es la potencialidad del sistema nervioso de modificarse para formar conexiones nerviosas en respuesta a la información nueva, la estimulación sensorial, el desarrollo, la disfunción o el daño. Suele asociarse al aprendizaje que tiene lugar en la infancia, pero sus definiciones van más allá y tienen un recorrido histórico. Hay diversos componentes bioquímicos y fisiológicos detrás de un proceso de neuroplasticidad y esto lleva a diferentes reacciones biomoleculares químicas, genómicas y proteómicas que requieren de acciones intra y extra neuronales para generar una respuesta neuronal. Aquí destaca la PLASTICIDAD SINÁPTICA que depende de la expresión genética de proteínas de remodelación y la modulación de factores neurotróficos. Entre estos factores destaca la NEUREXINA y la proteína codificada por el gen MET, ambas vinculadas con las señales bioquímicas necesarias para la formación de los circuitos neuronales.

Neurexin (NRXN) es una proteína que ayuda a conectar las neuronas en la sinapsis. Desempeña un papel crucial para promover la conexión entre dos neuronas y la producción de una sinapsis.

En los humanos, las alteraciones en los genes que codifican las neurexinas están implicadas en varios síndromes de discapacidad intelectual, autismo y otras enfermedades cognitivas, como el síndrome de Tourette y la esquizofrenia. Por esa razón, hemos incluido el análisis de dos variantes genéticas en el gen CNTNAP2 que codifica la proteína 2 similar a contactina asociada, un miembro de la superfamilia de neurexina.

Entre todos los genes que contribuyen a la formación correcta del circuito cerebral hay otro candidato particularmente prometedor que se conoce como gen MET. Una variante genética descrita en el promotor del gen MET, la rs1858830 (alelo C), incluida en el presente análisis ha sido significativamente asociada con el ASD y muchas afecciones de salud relacionadas con la interrupción de la señalización de la corteza cerebral.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO POTENCIAL
CNTNAP2- rs7794745	A/T	MEDIO
CNTNAP2- rs2710102	T/T	ALTO
MET- rs1858830	C/G	MEDIO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: PLASTICIDAD SINÁPTICA

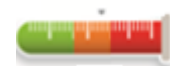
GEN	POLIMORFISMO	RIESGO ASOCIADO
CNTNAP2 The Contactin Associated Protein-like 2	rs7794745	<p>Este es un gen cuyo producto (la proteína CNTNAP2) resulta esencial para garantizar la integridad estructural y funcional del cerebro actuando desde fases muy tempranas del desarrollo del sistema nervioso. Los portadores de estas variantes en CNTNAP2, presentan una falta de conexión entre el lóbulo frontal y otras áreas del cerebro que son importantes para el lenguaje.</p> <p>Estudios basados en escáner del cerebro en niños que portaban la variante del gen de riesgo, han mostrado que el lóbulo frontal estaba mayoritariamente conectado entre sí, en lugar de conectarse, como de manera normal, con las otras zonas del cerebro. Además, esta región estaba conectada sólo localmente en una red bilateral difusa en quienes portan estas combinaciones de riesgo, mientras que en aquellos con el alelo sin riesgo la corteza prefrontal medial transmitía información a regiones más posteriores a través de una red en el lado izquierdo (esta conexión anteroposterior funcional lateralizada izquierda involucra precisamente las regiones del cerebro que controlan el procesamiento del lenguaje). En los portadores de las variantes de riesgo es posible que la falta de transferencia eficiente de información a estas regiones desde las áreas frontales pueda contribuir a una mayor probabilidad de que se vean afectados por el autismo u otros trastornos relacionados.</p> <p>La disección cuidadosa de las contribuciones genéticas a aspectos discretos de la estructura y función del cerebro (los llamados endofenotipos), como se informa aquí, es una forma de comenzar a desenredar las bases de las variaciones de la cognición y el comportamiento entre humanos.</p> <p>Por otra parte, también afecta la conducta social. Básicamente, se ha comprobado que su interferencia afecta la migración de las neuronas, interrumpiendo el crecimiento neuronal en la corteza cerebral y provocando un efecto similar en el cerebelo (por lo que también puede llevar a afectación a nivel de la coordinación motora).</p> <p>Dentro de la evolución de las manifestaciones, curiosamente se menciona que en alrededor del 20% de los casos, tras un período de desarrollo normal hasta un promedio de 2 a 5 años, aparece una regresión (cognitiva) que afecta, en primer lugar, al lenguaje, provocando una pérdida paulatina de las habilidades lingüísticas adquiridas hasta ese momento. En aquellos niños que logran adquirir una competencia lingüística aparentemente normal en lo concerniente a la fonología, la morfología o la sintaxis, se sigue manteniendo un déficit característico en lo que se refiere al componente pragmático del lenguaje.</p> <p>No obstante, aunque de forma excepcional, hay casos con estas combinaciones donde puede aparecer un desarrollo precoz de la capacidad de lectura (hiperlexia).</p> <p>También se ha descrito un subtipo caracterizado por un trastorno lingüístico semejante al TEL pero sin manifestaciones TEA.</p> <p>El polimorfismo genético rs7794745 en CNTNAP2 se ha asociado con una mayor susceptibilidad a los trastornos del espectro autista y muchos otros trastornos del neurodesarrollo debido a una capacidad alterada para promover la conexión entre las dos neuronas y la producción de una sinapsis. La combinación de alto riesgo está representada por el genotipo T/T.</p>
CNTNAP2 The Contactin Associated Protein-like 2	rs2710102	<p>El polimorfismo genético rs2710102 en CNTNAP2 se ha asociado con una mayor susceptibilidad a los trastornos del espectro autista y muchos otros trastornos del neurodesarrollo debido a una capacidad alterada para promover la conexión entre las dos neuronas y la producción de una sinapsis.</p>

		<p>Esta variación genética se asoció significativamente con un retraso en el inicio del habla, medida por la edad a la que un niño pronuncia sus primeras palabras, en niños con autismo. Este efecto se observa principalmente en los hombres, tal vez se correlaciona con la sobrerrepresentación de 4-5x de los varones con autismo en comparación con las mujeres.</p> <p>Las combinaciones de alto riesgo serían:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genotipo T/T: asociada a retraso en desarrollar el lenguaje - genotipo C/C: asociada tanto a retraso en desarrollar el lenguaje como a su deterioro
<p>MET proto-oncogén, receptor tirosin kinasa (AUTS9)</p>	<p>rs1858830</p>	<p>El gen MET codifica un receptor tirosina quinasa que media la señalización del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) en la formación del circuito cerebral, pero también está relacionado con la función inmune y la reparación gastrointestinal. Se ha demostrado que la variante del promotor MET rs1858830, alelo "C", está fuertemente asociada con ASD y da como resultado una transcripción génica reducida.</p> <p>Esta variación genética (polimorfismo genético) se reportó originalmente en el año 2006 demostrándose que su presencia confiere un aumento multiplicado por 2 en el riesgo para el autismo. El estudio estuvo basado en el análisis de ~ 700 familias.</p> <p>En un análisis de casos y controles llevado a cabo en 2009, también se demostró que esta variante (alelo C) se asociaba con el autismo, siendo el tercer estudio independiente que confirma esta asociación. Es por eso que también se le conoce como gen AUTS9 (gen de AUTISMO).</p> <p>Sin embargo, esta asociación no ha sido confirmada en la población japonesa ni china.</p>

1.3 SISTEMA ADRENÉRGICO

Resultados

VALORACIÓN DE: SISTEMA ADRENÉRGICO



Existe una fuerte evidencia de que se requiere una función noradrenérgica adecuada para la función óptima de la corteza prefrontal, que es importante para el control de la atención.

Los receptores adrenérgicos son parte del sistema de las catecolaminas y se dividen en alfa y beta. Los receptores alfa son constrictores mientras que los beta son dilatadores.

Específicamente en el receptor 2 (ADRB2) existen dos variantes en dos sitios polimórficos del gen que codifica para el receptor (ADRB2) algo que induce a una mayor una mayor actividad. Se ha descrito que la sobre estimulación de este receptor puede alterar el desarrollo del cerebro, algo que ha sido relacionado con el autismo en estudios llevados a cabo en gemelos no idénticos o fraternos.

Por otra parte, hay estudios que han reportado que una sobre estimulación de los receptores beta adrenérgicos durante el embarazo, ya sea por el uso de medicamentos agonistas (beta-agonistas) o por la susceptibilidad genética conferida por la presencia de las variantes de riesgo en los genes ADRB, pueden afectar la respuesta celular y alterar los programas de desarrollo del cerebro fetal, llevando a problemas del neurodesarrollo diversos.

Por otra parte, también ha sido demostrada la utilidad de medicamentos que actúan bloqueando la actividad de estos receptores (fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos como el propanolol) en el tratamiento de parte de la sintomatología observada en la mayoría de los niños afectados con algunas de estas patologías, fundamentalmente lo relacionada con el habla, la mejora de la interacción social y con el control de la hiperactividad.

Está demostrado que el uso de beta-bloqueadores tendría efectos ansiolíticos (contrarrestar la ansiedad). Bloquean las manifestaciones motoras como el temblor y han mostrado ser muy eficaces en el control del estrés en personas que deben actuar en público.

Los betabloqueantes han sido y son ampliamente utilizados en cardiología, pero en los últimos años van mostrando un gran potencial terapéutico en muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos, de ahí que vale la pena analizarlos siendo el objetivo de este apartado dentro de nuestro test.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	BENEFICIO ASOCIADO
ADRA2A rs1800544	G/C	BAJO
ADRB1 rs1801253	C/C	ALTO
ADRB2 rs1042713	G/G	BAJO
ADRB2 rs1800888	C/C	BAJO
ACE rs4343	G/G	ALTO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: SISTEMA ADRENÉRGICO

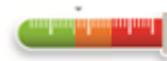
GEN	POLIMORFISMO	SIGNIFICADO CLÍNICO
ADRA2A Receptor alfa-adrenérgico 2A	rs1800544 (C-1291G)	El receptor codificado por este gen actúa en la regulación de la liberación de neurotransmisores desde los nervios del sistema simpático y las neuronas adrenérgicas. En un estudio poblacional amplio se detectó que los portadores del genotipo GG tenían puntuaciones significativamente más altas en las escalas para la evaluación de la depresión, y las puntuaciones significativamente más bajas respecto a moral y el orden en comparación con los portadores de CC. Las niñas con CC y genotipos CG puntuaron más alto que los niños con los mismos genotipos en una evaluación del comportamiento extrovertido. Los chicos con genotipos GG, sin embargo, tuvieron una mayor puntuación que las niñas con genotipos GG. El alelo G se asocia con la mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento con metilfenidato. Por otra parte, el genotipo GG se suele asociar con mayor tendencia al déficit de atención.
ADRB1 receptor beta adrenergico-1	rs1801253 [Gly389Arg]	Los receptores adrenérgicos (ADRB) son los principales receptores cardiacos de adrenalina y noradrenalina. Regulan el mecanismo por el cual se incrementa el gasto cardíaco a través de la activación del sistema nervioso simpático. La variante alélica C codifica para la Arg y la G para la glicina del gen ADRB1. Los portadores CC (Arg389) presentan una mayor frecuencia de síncope vasovagal, especialmente niños. Los niños CC tienen mayor riesgo a palpitaciones y arritmias en general, además muestran una peor tolerancia al estrés psicológico respecto a manifestaciones como taquicardia, sudoración, aumento de tics y tartamudeo.
ADRB2 receptor beta adrenérgico-2	rs1042713 [Gly16Arg] rs1800888 [Ile164]	ADRB2 juega un papel importante en la regulación de las funciones cardiacas, vasculares, pulmonares y metabólicas. En el caso de los pulmones, su estimulación produce una acción broncodilatadora. El polimorfismo rs1042713 , también conocido como Arg16, G16R, y 16 Arg> Gly, es un SNP en el gen del receptor beta-2 adrenérgico, donde el alelo G codifica la forma glicina, que es la más común en la mayoría de las poblaciones, mientras que el alelo A codifica para la arginina en esta posición del receptor. En niños asmáticos la combinación genotípica A/A conllevaría a una respuesta negativa frente al uso de inhaladores que contengan betabloqueantes como el salbutamol (ventolín). Sólo se aconseja su uso ante la combinación GG . El segundo polimorfismo analizado, rs1800888, también conocido como Ile164, es un SNP en el gen ADRB2 del receptor adrenérgico beta2. El rs1800888 (T) codifica el alelo Ile mucho más raro. La variante de riesgo T confiere mayor riesgo a complicaciones cardíacas adversas.
ACE Enzima convertidor de angiotensina	rs4343 [A/G Intron16 ins/del]	Respecto al gen ACE (Angiotensin Converting Enzyme), codifica un enzima (el enzima convertidor de angiotensina) que transforma la angiotensina I, un vasoconstrictor débil, en angiotensina II, un vasoconstrictor potente, lo que a su vez provoca disfunción endotelial, aumento de estrés oxidativo por mayor producción de radicales libres, y estimula la liberación de aldosterona por la glándula adrenal, algo que aumenta el nivel de estrés. El genotipo del/del (representado por la combinación GG) se ha asociado al aumento de actividad del enzima ECA lo que conlleva al exceso en la producción de angiotensina II. Esta situación puede inducir la sobreproducción de la interleuquina pro-inflamatoria IL6 provocando daños en sistema nervioso (neurotoxicidad) desde la etapa prenatal.

Independientemente, en la etapa postnatal un aumento de actividad ACE inducida por el **genotipo GG**, también puede alterar el equilibrio mineral esencial en el organismo debido a la disminución de la excreción de sodio con el aumento en la excreción de potasio por la orina, siempre y cuando los riñones están funcionando adecuadamente. La disminución del potasio en el organismo puede conducir a la disminución de la producción de energía y, por tanto, tendencia a la fatiga. Esta reacción también está relacionada con la respuesta al estrés, ya que las situaciones de estrés crónico pueden dar lugar a la retención de sodio adicional y aumento de la excreción de potasio.

1.4 COAGULACIÓN/TROMBOSIS

Resultados

EVALUACIÓN DE: TROMBOSIS



El presente apartado está diseñado para cubrir las principales causas de lo que se conoce como TROMBOFILIAS HEREDITARIAS.

Se ha reconocido que la identificación de las trombofilias hereditarias está aumentando nuestra comprensión de la del origen del tromboembolismo venoso (TEV) y de los estados de hipercoagulabilidad en general. Estos trastornos pueden ocurrir en la madre o en el feto, o en ambos de forma concomitante, dando lugar tanto a efectos adversos maternos como fetales.

Cuando la trombosis se presenta por el lado materno, la consecuencia puede ser la preeclampsia severa, retardo de crecimiento intrauterino (CIUR), desprendimiento de placenta, o la pérdida fetal.

Cuando la trombosis afecta al lado fetal, puede ser una fuente de émbolos que afecten diversas vías circulatorias viajando hasta el cerebro del feto. Como resultado, puede ocurrir un accidente arterial cerebrovascular perinatal, si es a través de la trombosis arterial, o una trombosis del seno venoso cerebral o incluso una trombosis de la vena renal. Todas ellas con consecuencias catastróficas para la salud del niño, como por ejemplo los daños cerebrales severos que puedan llevarle a una encefalopatía vascular de diverso grado o una parálisis cerebral. Entre un 50% a un 70% de los casos de parálisis cerebral hemipléjica congénita se explican por esta causa.

A nivel genético, para este apartado se han considerado polimorfismos en genes que codifican factores de coagulación, entre estos el factor II y el factor V. Se ha visto como la presencia de la variante a nivel del polimorfismo G20210A en el gen del factor II incrementa el riesgo tromboembólico y este incremento es aún superior en los pacientes con enfermedad trombótica recurrente. Así mismo, el polimorfismo G1691A en el exón 10 del gen del factor V que es considerado como el factor trombofílico con mayor implicación en la trombosis venosa recurrente, provoca la síntesis anómala del factor V resistente a la degradación por la proteína C, generando un estado de hipercoagulabilidad.

Para la evaluación genética a trombosis, en el test se analizan 8 SNPs en 7 genes (ITGB3, FII, FV Leiden, F13A1, MTHFR, FGB), relacionados con la alteración de la pared del vaso sanguíneo, el flujo sanguíneo y la capacidad de coagulación de la sangre.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
PAI rs1799768	5G/5G	BAJO
ITGB3 rs5918	T/T	BAJO
FGB rs1800790	G/G	BAJO
FII rs1799963	G/G	BAJO
FV rs6025	G/G	BAJO
F13A1 rs5985	G/G	BAJO
MTHFR rs1801133 (C677T)	C/C	BAJO
MTHFR rs1801131 (A1298C)	C/C	ALTO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: COAGULACIÓN / TROMBOSIS

GEN	POLIMORFISMO	RIESGO ASOCIADO
PAI1 Inhibidor del activador del plasminógeno, tipo 1	rs1799768 (4G>5G)	<p>PAI1 participa en la regulación de los niveles de plasminógeno y, como tal, modula el riesgo de enfermedad coronaria. El alelo 4G se asocia con capacidades fibrinolíticas plasmáticas reducidas y, por lo tanto, aumenta la viscosidad del plasma. Algunos autores sugieren que dicho alelo es un indicador más de trombosis que de aterosclerosis, y requiere placa de ateroma preexistente para que el efecto del genotipo 4G / 4G se haga evidente.</p> <p>Por otra parte, el alelo 5G reduce la actividad transcripcional y la producción de PAI-1, por lo que debe considerarse un alelo beneficioso. Sin embargo, para definir con respecto a lo favorable o desfavorable con relación a este polimorfismo, es necesario analizar otros factores genéticos y no genéticos (marco multifactorial) ya que este alelo 5G, también se ha relacionado con una mayor tendencia a la hemorragia si coexiste con otros defectos que favorecen el sangrado, por ejemplo, el defecto en el factor 13.</p>
ITGB3 Integrina, beta 3	rs5918 [Alelo 'A2']	<p>ITGB3 es una integrina que participa en la adhesión celular. El polimorfismo analizado, rs5918, consta de 2 alelos: el C que es alelo de riesgo (también conocido como A2) y el T que es el común y en este caso el de efecto protector. El alelo C (A2) está relacionado con la formación de una proteína con mayor interacción con el fibrinógeno, aumento de la agregación plaquetaria y generación de trombina. Dicha variante alélica está asociada con resistencia al efecto anticoagulante de la aspirina (baja eficacia de la aspirina). El efecto es muy evidente en los homocigóticos CC y también, aunque en menor medida afecta a los heterocigóticos CT.</p>
FGB Polipéptido beta del fibrinógeno	rs1800790 [-455 G>A]	<p>FGB es una glicoproteína crítica en la formación de fibrina, constituyente prioritario en la formación de coágulos. Niveles elevados de FGB están asociados a riesgo de trombosis. Los sujetos homocigotos A/A tienen valores de fibrinógeno plasmático mayores que los heterocigotos G/A, especialmente en los fumadores (efecto pro inflamatorio que activa IL-6, la que induce la producción de FGB).</p>
FII Factor II de la coagulación	rs1799963 20210 G>A	<p>FII de la protrombina es un componente esencial del sistema de coagulación sanguínea, activa la transformación de fibrinógeno en fibrina que activa los factores de coagulación formando complejos con la proteína C y trombomodulina. La mutación 20210 G>A ha sido identificada en 1%-2% de individuos sanos; 6,2% de pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda y 18% de los pacientes con trombofilia familiar no explicada.</p> <p>El alelo 20210A se asocia con un aumento del riesgo de infarto de miocardio.</p> <p>En resumen, las posibles combinaciones genéticas serían:</p> <ul style="list-style-type: none"> -(A;A) riesgo de trombosis -(A;G) riesgo de trombosis -(G;G) normal/común

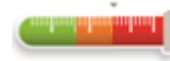
<p>FV Leiden Factor V de Leiden</p>	<p>rs s6025 Arg506Gln</p>	<p>FV o factor Leiden tiene un papel fundamental en el proceso de coagulación sanguínea. El alelo A codifica para la conocida mutación R506Q (Arg506Gln) del factor V de Leiden, una mutación que aparece entre el 3-5% de la población mundial. Está comprobado que 1 de cada 10 personas que la portan desarrollan tromboembolismo venoso a lo largo de su vida. La mutación ha sido identificada en alrededor el 20% de los casos con trombosis venosa profunda y 50% de los casos donde existe historia familiar de la enfermedad, ya que causa resistencia a proteína C activada induciendo un defecto en el sistema anticoagulante. El alelo A (506Gln) está asociado a riesgo de trombosis, ya que según The Leiden Trombophilia Study, el riesgo relativo de trombosis conferido por este factor es de 7 veces para los portadores heterocigotos A/G (Arg/Gln) y de 80 veces en homocigotos Gln/Gln.</p> <p>Los pacientes que son rs6025 (A; G) heterocigotos pero carecen de otros SNPs como el del factor II o los que confieren hiperhomocisteinemia, tendrán un riesgo de trombosis venosa profunda igual a pacientes sin estos SNPs. Por el contrario, los pacientes que son heterocigotos para ambos rs6025 y el rs1799963 del factor II, presentarán un incremento significativo del riesgo de trombosis recurrente.</p> <p>En resumen, las posibles combinaciones genéticas serían:</p> <ul style="list-style-type: none"> -(A;A) 9x riesgo de trombosis -(A;G) Susceptible a trombosis (calcular con el efecto de otros SNPs) -(G;G) normal/común
<p>F13A1 Factor XIII A1</p>	<p>c.103G>T Val34Leu</p>	<p>F13A1 es responsable de la formación de uniones covalentes entre las cadenas gamma y alfa del fibrinógeno (cross-linking), confiriendo estabilidad al coágulo. Por esta razón, el F13A1 es otro factor genético con importantes evidencias científicas de su implicación en el riesgo de trombosis. La estabilización de las moléculas de fibrina por el F13 activado es un proceso esencial para la formación del coágulo. Este proceso tiene un mecanismo de retroalimentación positiva donde la fibrina activa al F13. Esta activación es más rápida cuando el aminoácido 34 del F13 es una Leu (codificada en el ADN por el alelo T) que cuando es una Val (codificada en el ADN como un G). Como consecuencia, esta alteración cambia la conformación de la fibrina que polimeriza formando una malla más delgada en el coágulo, con poros más pequeños y alterando las características de permeabilidad del coágulo. La variación genética está compuesta por:</p> <p>El alelo (variante) G (Val 34) El alelo (variante) T (Leu34)</p> <p>El riesgo de trombosis venosa profunda es algo menor entre los portadores del alelo T (34Leu) sugiriendo un efecto protector de esta variante genética contra la trombosis venosa, pero tiene un cierto papel en el desarrollo de la hemorragia intracerebral primaria no traumática.</p> <p>El genotipo de riesgo para el sangrado sería el T/T (Leu/Leu), siempre considerando su coexistencia con otros factores que lo favorezcan (en sinergia). No obstante, el genotipo T/T es un factor protector frente al tromboembolismo destacando la protección frente a la enfermedad coronaria.</p> <p>Como no existe ninguna prueba sanguínea capaz de detectar el efecto funcional de la variante Leu34 sobre la formación del coágulo, la detección a nivel genético de esta alteración puede suponer un dato relevante para evaluar el riesgo individual de enfermedad tromboembólica, un dato que no se obtendría de no ser por un test de ADN como el presente.</p>

<p>MTHFR Metilentetrahidrofolato reductasa</p>	<p>C677T (C677T) A1289C</p>	<p>MTHFR participa en el metabolismo de homocisteína a metionina. En este gen analizamos 2 polimorfismos genéticos: C677T (también conocido como Ala222Val) y el A1298C.</p> <p>El alelo T (222Val) en doble dosis (TT) está asociado a hiperhomocisteinemia leve. La combinación en heterocigosis (CT) no suele asociarse con el aumento de la homocisteína por lo que suele considerarse normal siempre que el aporte de folatos en la dieta sea adecuado. La homocisteína favorece la peroxidación y captación de los lípidos por el tejido subendotelial, por lo que actúa como estimulador de la placa de aterosclerosis. También aumenta la afinidad de la Lp(a) por la fibrina. La hiperhomocisteinemia se ha asociado con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica (principalmente en los casos en los que los aportes de folato de la dieta son deficientes).</p> <p>Respecto al polimorfismo A1298C, el genotipo de riesgo para el aumento de la homocisteína sería el CC. El heterocigótico el A/C sólo sería considerado si coexiste con el C/T o el T/T en el polimorfismo C677T. En estos casos sería importante valorar la suplementación con MTF y aumentar el aporte de folatos en la dieta.</p> <p>El alelo C del polimorfismo A1298C también aparece más representado en casos de hombres con infertilidad (azoospermia) no obstructiva.</p> <p>Los dobles heterocigóticos CT en C677T y AC en A1298C, tendrían el 50% de actividad enzimática.</p> <p>El MTHF constituye la mayor fuente de folato plasmático y proviene de la reducción de 5,10-metilentetrahidrofolato, catalizada por la enzima 5,10-metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR). MTHFR participa en el metabolismo de homocisteína a metionina. Mediante la remetilación la homocisteína se transforma en metionina y S-adenosilmetionina (SAM), que es un importante dador de grupos metilo del organismo, actuando en la remetilación de más de 100 metabolitos (DNA, creatina/creatinina, hormonas, neurotransmisores). Las deficiencias en folato en las embarazadas están asociadas a trastornos en el desarrollo del tubo neural del bebé. La suplementación periconcepcional con folato reduce la incidencia de defectos en el tubo neural.</p> <p>Se ha demostrado que los pacientes con déficit de MTHFR tienen bajos niveles de neurotransmisores (ácido homovalínico, ácido 5-hidroxiindolacético, bipterinas) en LCR, especialmente durante los episodios de deterioro neurológico agudo; además la metionina y S-adenosilmetionina están también muy disminuidas en LCR.</p>
--	---------------------------------	--

1.5 METILACIÓN CAPACIDAD / TRATAMIENTO

Resultados

EVALUACIÓN DE: CAPACIDAD DEL METABOLISMO EN EL CICLO DE LA METILACIÓN



Durante mucho tiempo se ha utilizado la suplementación con vitaminas B12, ácido fólico, S-adenosil-metionina (SAME) dentro de las estrategias de soporte para mejorar la calidad de vida de los casos con trastornos del neurodesarrollo, especialmente en los casos con TEA, síndromes como el X Frágil y en casos con parálisis cerebral y con alteraciones mitocondriales, entre otros. Todas estas vitaminas y moléculas juegan un papel crucial en el mantenimiento del

llamado ciclo de la metilación el nivel de eficacia metabólica que diferencia a cada individuo es dependiente de las diferentes combinaciones de variantes genéticas (polimorfismos) que determinan la cinética enzimática (grado de actividad de los diferentes enzimas que intervienen en el ciclo).

Por tanto, la suplementación sólo resultaría óptima y segura si se planifica después de conocer las peculiaridades metabólicas, genéticamente determinadas, de cada paciente.

Funciones principales del ciclo de metilación:

- Regulación de la expresión genética: La metilación es el proceso más importante de regulación epigenética, y afecta de forma directa a los otros dos (Impronta genética y modificación de las histonas). De esta manera la metilación es fundamental para la activación/desactivación de genes, silenciamiento de genomas virales, etc.
- Protección del ADN evitando las mutaciones en la replicación celular.
- Producción de antioxidantes como el glutatión. El ciclo de metilación es necesario para crear antioxidantes como el glutatión, encargados de evitar el daño oxidativo de los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Esto es especialmente importante para la generación de energía celular, dado que algunas de las enzimas participantes en el metabolismo energético (glucólisis, ciclo de Krebs, transporte de electrones, fosforilación oxidativa), son muy susceptibles de oxidación, pudiendo ser inhibidas.
- Producción de nuevo material genético (ADN/ARN), necesario para la síntesis de nuevas células y para su reparación. Esto es extremadamente importante para aquellos sistemas que requieran una rápida replicación celular, como es el caso del sistema inmunológico, o de las células epiteliales del intestino.
- Síntesis de proteínas, y regulación de la actividad de las mismas (procurando la apropiada expresión genética de los genes que las codifican).
- Mantenimiento del tejido nervioso y formación de neurotransmisores.
- Movilización de las grasas y del colesterol para que no se acumulen en las arterias y el hígado.
- Regulación hormonal, incluyendo estrógenos, adrenalina y melatonina, regulando de esta manera nuestro "reloj" interno.

Respecto a otras de las vías analizadas en este TEST: MTHFR-CBS (metabolismo del folato), un estudio realizado recientemente en EEUU ha demostrado que las mujeres que mantenían una suplementación de 6 mg de folato o vitamina B-9 durante el primer mes del embarazo pueden tener un riesgo reducido para tener descendientes con trastornos del desarrollo del sistema nervioso, especialmente si eran portadoras de la variante en el gen MTHFR asociada al metabolismo menos eficiente del folato. Estos estudios han demostrado su potencial para prevenir hasta en un 70 por ciento de los defectos o la formación inadecuada tanto del cerebro como de la médula espinal embrionaria. Sobre todo, se ha de tener especial cuidado cuando las madres y / o los hijos portan la variante del gen MTHFR 677 C> T. Además, se ha documentado que la suplementación con folatos en estas situaciones permite mejorar la atención, la socialización y los resultados conductuales durante el desarrollo del niño.

Folato es un término genérico que hace referencia tanto a los folatos naturales en los alimentos como al ácido fólico, la forma sintética usada en suplementos y alimentos fortificados. El folato es crítico en el metabolismo de los precursores del ácido nucleico y varios aminoácidos, como también en las reacciones de metilación. La metilación es la adición de un grupo metilo (-CH₃) a una molécula. En biología del desarrollo, la metilación es el principal mecanismo epigenético.

El tipo funcional del enzima COMT y del receptor VDR determinan el nivel de sensibilidad a los donantes de grupo metilo. La actividad lenta e intermedia de la COMT nos aconseja tener precaución al suplementar con ácido fólico y sus cofactores en el ciclo de la metilación (betaina o trimetilglicina; SAME; metilcobalamina). Además, se debe limitar el aporte de toda sustancia que potencia la liberación de dopamina ya que en estos casos hay tendencia a que la dopamina se acumule.

Si coexiste la variante lenta de COMT (Met/Met) con la variante VDR bb, se debe extremar la precaución con los precursores de dopamina y además la necesidad de usar grupos donantes de metilo ha de evaluarse en función de los genotipos MTHFR. Para la evaluación genética de este apartado analizamos 18 SNPs en 8 genes relacionados con el metabolismo de la homocisteína.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
MTHFR rs1801133	C/C	BAJO
MTHFR rs1801131	C/C	ALTO
MTR rs1805087	A/A	ALTO
MTRR rs1801394	A/A	BAJO
CBS rs234706	C/C	BAJO
CBS rs234715	C/C	BAJO
SHMT1 rs1979277	T/T	ALTO
MTHFD1 rs2236225	C/C	BAJO

Resultados

EVALUACIÓN DE: **TRATAMIENTO**



POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
COMT rs4680	A/G	MEDIO
NOS3 rs2070744	T/T	BAJO
NOS3 rs1799983	G/G	BAJO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: METILACIÓN CAPACIDAD / TRATAMIENTO

GEN	POLIMORFISMO	RIESGO ASOCIADO
MTHFR Metilentetrahidrofolato reductasa	rs1801133 (C677T)	<p>MTHFR participa en el metabolismo de homocisteína a metionina. En este gen analizamos 2 polimorfismos genéticos: C677T (también conocido como Ala222Val) y el A1298C.</p> <p>El alelo T (222Val) en doble dosis (TT) está asociado a hiperhomocisteinemia leve. La combinación en heterocigosis (CT) no suele asociarse con el aumento de la homocisteína por lo que suele considerarse normal siempre que el aporte de folatos en la dieta sea adecuado. La homocisteína favorece la peroxidación y captación de los lípidos por el tejido subendotelial, por lo que actúa como estimulador de la placa de ateroma.</p> <p>Respecto al polimorfismo A1298C, los genotipos de riesgo para el aumento de la homocisteína serían: CC y el AC si coexiste con el CT en el polimorfismo C677T. En estos casos sería importante valorar la suplementación con MTF y aumentar el aporte de folatos en la dieta.</p> <p>Si fuera homocigótico TT en C677T, tendría menos del 70% de actividad del enzima. Los heterocigóticos CT el 40%. Los dobles heterocigóticos CT en C677T y AC en A1298C, tendrían el 50% de actividad enzimática.</p>
	rs1801131 (A1289C)	<p>El metil-folato (MTF) es la forma activa del ácido fólico y es producido por el enzima MTHFR. Por tanto, ante una función normal de la MTHFR no se recomienda suplementar con metil-folato. Un exceso de MTF, sin la adecuada cantidad de B12, bloquearía el ciclo de la metionina y a partir de aquí desencadenaría una cascada de eventos negativos donde destaca la inhibición de todo el ciclo de la metilación. También tiene el potencial de aumentar la posibilidad de que ocurran roturas de la cadena del ADN debido a un aumento en uracilo y la disminución de la timidina.</p> <p>MTHFR participa en el metabolismo de homocisteína a metionina. Mediante la remetilación la homocisteína se transforma en metionina y S-adenosilmetionina (SAM), que es un importante dador de grupos metilo del organismo, actuando en la remetilación de más de 100 metabolitos (DNA, creatina/creatinina, hormonas, neurotransmisores). Las deficiencias en folato en las embarazadas están asociadas a trastornos en el desarrollo del tubo neural del bebé. La suplementación periconcepcional con folato reduce la incidencia de defectos en el tubo neural.</p> <p>Se ha demostrado que los pacientes con déficit de MTHFR tienen bajos niveles de neurotransmisores (ácido homovalínico, ácido 5-hidroxiindolacético, biopterinas) en LCR, especialmente durante los episodios de deterioro neurológico agudo; además la metionina y S-adenosilmetionina están también muy disminuidas en LCR.</p>

<p>MTR Metionina sintasa</p>	<p>rs1805087 [A2576G]</p>	<p>La metionina sintasa (MS o también llamada MTR) es una enzima clave en el ciclo de la metionina, que forma parte de la vía de metilación más amplia. MS genera metionina a partir de homocisteína utilizando 5-MTHF como donante de un grupo metilo. Con una falta de 5-MTHF, como ocurre en aquellos con MTHFR menos funcional, esta reacción se detiene y conduce a una acumulación de homocisteína.</p> <p>El polimorfismo tipo SNP de interés dentro de MTR, que es que analizamos, es el rs1805087 o A2756G.</p> <p>Curiosamente, aunque "G" es el alelo menor y menos común, se cree que aumenta la actividad de la MTR, ya que se asocia con reducciones en los niveles de homocisteína en la sangre, por lo que en este caso el alelo "A" se clasifica como de riesgo. No se han realizado más estudios que investiguen este efecto, incluidos aquellos a nivel nutricional. Sin embargo, se sabe que la MTR utiliza la vitamina B12 como cofactor para funcionar correctamente, y que esto requiere un recambio frecuente (la molécula de vitamina B12 necesita ser renovada) para mantener la función, por lo que se puede recomendar la suplementación si la homocisteína se detecta en exceso.</p> <p>El alelo raro (G), está presente en aproximadamente un 20% de la población, mientras que el común (el alelo A) lo está en el 80%. La presencia del alelo G también ha sido vinculada al mayor riesgo a malformaciones como el labio leporino (hendiduras orofaciales).</p> <p>También se asocia con defectos en la cobalamina (B12) lo que indica la necesidad de suplementar con esta vitamina.</p> <p>Es importante evaluar este polimorfismo ya que el déficit de B12 puede provocar entumecimiento u hormigueo en los brazos y las piernas, problemas de equilibrio, debilidad y anemia.</p> <p>Al final el efecto depende de la tolerancia, la tolerancia depende de nuestra capacidad metabólica y nuestra capacidad metabólica está genéticamente determinada. El estudio genético nos ayudará a definir el tipo de B12 a utilizar según nuestra capacidad innata para asimilarla.</p> <p>El tipo de B12 a utilizar siempre dependerá del si está o no presente la variante A (Met) en el gen COMT (usar hidroxil B12 en COMT AA y AG siempre que en VDR el genotipo no sea el tt. Por otra parte, puede usar MB12 en COMT GG).</p> <p>Otra precaución antes de suplementar: Evaluar los niveles de litio en sangre (en su defecto en células del folículo piloso), muy prudente hacerlo antes de suplementar con B12, ya que el litio interviene en el transporte de la B12 y suele estar bajo en casos portadores del genotipo GG. Si el litio estuviera muy bajo se puede llegar a tener niveles muy altos de B12 en circulación sin que se observe un efecto positivo desde el punto de vista clínico.</p>
<p>MTRR Metionina sintasa reductasa</p>	<p>rs1801394 [A66G]</p>	<p>La metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferasa reductasa (MTRR) o la metionina sintasa reductasa (MSR), para darle su nombre un poco más fácil de recordar, interactúa con la EM mencionada anteriormente. MTR convierte la homocisteína en metionina, utilizando MTHF producido por MTHFR como donante de metilo. Como se mencionó anteriormente, la actividad de la EM requiere vitamina B12 como cofactor, sin embargo, con el tiempo esta se inactiva. MTRR rompe la asociación entre la metionina sintasa y la vitamina B12 inactiva, permitiendo que se una nueva molécula funcional de vitamina B12, asegurando la producción continua de metionina.</p> <p>En el presente test analizamos el polimorfismo rs1801394 o A66G que</p>

		<p>afecta negativamente la eficacia de la enzima y que se asocia al aumento de la homocisteína (Hcy). Tenga en cuenta que el mayor riesgo de la mayoría de los estudios que se han realizado está en que no eran suficientemente grandes como para avalarlos estadísticamente. Un metaanálisis de 2014 mostró un riesgo de cardiopatía congénita asociada con el polimorfismo A66G. El alelo "G" de rs1801394 está asociado con una acumulación de homocisteína. Se cree que las alteraciones en la estructura de MTRR asociada con el alelo "G" dan como resultado una unión menos eficiente entre MTRR y MTR, lo que significa que la molécula de vitamina B12 asociada con MTR no es renovada, lo que limita su función. La función limitada de la MTR promueve una acumulación de homocisteína a medida que se reduce su conversión en metionina. Sin embargo, debe tener en cuenta que existen varios tipos de B12, y algunas funcionan mejor que otras, dependiendo de los polimorfismos COMT.</p>
<p>CBS Cistationina beta sintetasa</p>	<p>rs234706 [C699T] rs234715 [G/T]</p>	<p>El metabolismo de la homocisteína además de por las vías anteriores (MTHFR y MTR) ocurre por la vía de la transulfuración. En la vía de la transulfuración, la Homocisteína es convertida a Cistationina por la enzima Cistationina beta sintasa (CBS) utilizando como cofactor a la Vitamina B6 (Fosfato de piridoxil). La cistationina se transforma en cisteína, precursora del glutatión y la taurina, compuestos de gran importancia metabólica como antioxidante (glutatión) y neurotransmisor (taurina). Si existiera un exceso de metionina debido a una elevada ingesta proteica, entonces la homocisteína es catabolizada preferentemente por la vía de la trans-sulfuración, transformándose en cisteína y eliminándose por la orina en forma de sulfato.</p> <p>C699T (rs234706): El SNP rs234706 o C699T en el gen CBS es quizás el SNP de CBS más investigado y también el más controvertido. Los estudios iniciales mostraron que el alelo de riesgo "T" se asociaba con una mayor actividad del CBS, sin embargo, esta situación no está del todo corroborada al hacer análisis de cinética enzimática. Si fuera así, ante el genotipo T/T deberíamos esperar niveles bajos de homocisteína y niveles altos de amonio en sangre. Hay grupos de profesionales e incluso protocolos de actuación que consideran que estas variantes (las que incluyen la T) tiene una repercusión negativa ya que estos grupos proclaman que lleva al aumento de expresión del gen CBS y (eventualmente) a una sobreproducción de amoníaco y/o una disminución del glutatión. No obstante, la mayoría de las publicaciones científicas revisadas por pares reportan que hay poca o ninguna evidencia de algún efecto negativo de la variante 699T. Por esa razón, en nuestro estudio la evaluamos con cautela, ya que hay otros genes que hemos incluido para análisis que nos revelarán si se potencia en sinergia este efecto en detrimento de las reservas glutatión o potenciando sinérgicamente el aumento del amonio. Con respecto al rs234715 [G/T], las combinaciones de riesgo (genotipos) son T/T y G/T, que son relevantes si coexisten con la falta de ingesta prenatal de vitamina B9 periconcepcional materna y genotipos maternos MTHFR 677 TT y CBS rs234715 GT + TT y los genotipos MTHFR 677 TT, CBS rs234715 GT + TT y COMT 472 AA. El alelo de riesgo, esta vez por limitar el funcionamiento de la CBS, es el T, así que en homocigosis (y en menor grado en heterocigosis) puede verse asociado con la hiper homocisteinemia. Especialmente con el polimorfismo C699T, donde el alelo T induce</p>

		<p>aumento de actividad de la CBS, además de bajos niveles de Hcy y altos de amonio, también puede llevar al aumento de taurina en orina. A su vez esto revierte en la disminución de los de glutatión en su forma activa (GSH) Esta situación es más negativa si además está afectada la actividad del enzima SUOX.</p> <p>A la larga puede darse una depleción de dopamina y serotonina, cambios en el balance GABA/glutamato.</p> <p>También puede ocasionar un predominio del tono simpático sobre el parasimpático, lo que se notará por la mayor excitación/ansiedad.</p> <p>En cualquier caso, el análisis de ambos polimorfismos en CBS constituye un ejemplo típico de resultados que pueden ser considerados favorable o desfavorable según sea el contexto de cada caso analizado.</p> <p>Cuando exista metionina y S-Adenosil Metionina (SAME) en exceso, la homocisteína sigue la vía de la transulfuración hacia cisteína, activándose la cistationina β-sintetasa (CBS), que utiliza la vitamina B6 como cofactor. En casos donde la vía ya tenga la tendencia a estar muy activada, pueden encontrarse niveles bajos de homocisteína en ayunas después del test de sobrecarga con metionina.</p> <p>Se han de tener precaución con compuestos que contengan azufre y con las sulfamidas. Esto implica que hasta que no sea demostrado analíticamente que los niveles de azufre estén en el rango normal, se han de evitar los medicamentos y suplementos que contienen azufre (glutatión, N-acetil cisteína, taurina, DMSA, DMPS). Se ha de evitar ayunos prolongados siendo importante el desayuno.</p> <p>Evitar en la dieta los sulfitos y compuestos fenólicos. También se ha de moderar el consumo de carnes (proteínas).</p> <p>Es importante considerar el apoyo de un nutricionista para ayudar a planificar y actualizar una dieta con restricción de proteínas sin que se afecte el buen crecimiento. Por otra parte, sería útil establecer una suplementación con Magnesio citrato 100mg (entre 30 minutos a 1 hora antes de la comida).</p> <p>En los controles se deben monitorizar niveles de sulfatos y amonio, además de perfil de enzimas hepáticas, ya que puede que en las analíticas también se detecten niveles alterados de enzimas hepáticas, en especial la GOT, algo que debe ser evaluado con cuidado.</p>
<p>SHMT1 Serina hidroximetil transferasa 1 (citoplasmática)</p>	<p>rs1979277 [C1420T]</p>	<p>La SHMT1 es una enzima que contiene piridoxal fosfato y que cataliza la conversión reversible de serina y tetrahidrofolato a glicina y 5,10-metileno tetrahidrofolato, por tanto, es un enzima crucial dentro del metabolismo de 1 carbono. Es precisamente el paso previo que “alimenta” al de la MTHFR.</p> <p>En el polimorfismo rs1979277 o C1420T, el 24% de las personas tienen el alelo variante T y el 75% tienen el tipo salvaje (típico) alelo C del polimorfismo que analizamos en este test.</p> <p>El producto de este gen juega un papel esencial en reconducir el ciclo de la metilación hacia la síntesis del material genético (ADN). La variante T (en algunos sitios identificada con T) (especialmente en la combinación T/T) altera el ciclo normal de la metilación y puede llevar al aumento de la homocisteína pues el genotipo T/T conduce a un aumento de los niveles citoplasmáticos de la proteína y, por lo tanto, menos remetilación de la homocisteína en metionina.</p> <p>El ácido folínico o 5-formil tetrahidrofolato es otra forma activa del ácido fólico, también conocido como folinato de calcio o de sodio. El ácido folínico es producido por la enzima SHMT y debe ser convertido</p>

		<p>en metilfolato (MTF) por la enzima MTHFR. Si la enzima MTHFR no está funcionando, entonces el proceso de conversión a metilfolato puede interrumpirse y quedaría bloqueada toda la vía de la metilación. Aumentarían los niveles en sangre del 5-formil tetrahydrofolato.</p> <p>Por tanto, si SHMT no funciona (T/T ó T/C) y tampoco la MTHFR, la suplementación sería con metilfolato (MTF) siempre valorando el status COMT, (sin olvidar la B12 en función del estatus en MTR).</p> <p>Si SHMT no funciona (T/T, T/C) pero la MTHFR sí, la suplementación sería con ácido fólico (5-formil-tetrahydrofolato), sin olvidar la B12 en función del estatus en MTR.</p> <p>Estos casos también pueden beneficiarse de la suplementación con P-5-P y Zinc que aumentarían la función de SHMT1 (citoplasmática). Por otro lado, no sería conveniente suplementar con vitamina A.</p> <p>Si SHMT funciona adecuadamente (C/C) y MTHFR también, es preferible actuar únicamente a nivel dietético y nunca suplementar. Si se excede la cantidad de ácido fólico, éste tiende a acumularse excesivamente en sangre lo que llevaría a la inhibición de la MTHFR, implicaría la alteración del sistema inmunológico y enmascararía el déficit de vitamina B12.</p> <p>Para evaluar el estado previo a la decisión, recorro al Test de excreción de ácido formiminoglutámico (FIGLU). El FIGLU es producto del catabolismo de la histidina y es el compuesto sobre el que actúa la formiminoglutamato transferasa, enzima folato dependiente, para dar lugar a ácido glutámico. El Test se basa en la administración de una dosis de histidina (15 g) por vía oral. Si la excreción de FIGLU en la orina de 8 horas es mayor a lo normal (18 mg) se puede sospechar una carencia en folatos.</p>
MTHFD1	rs2236225 [c.1958G>A]	<p>La variante genética (polimorfismo genético) rs2236225, también conocida como c.1958G> A, G1958A, p.Arg653Gln y R653Q, es un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el gen MTHFD1 en el cromosoma 14, implicado en el metabolismo del folato.</p> <p>En un estudio realizado en Quebec, Canadá, se mostró una asociación en niños con mutaciones en MTHFD1 con mayor riesgo de defectos cardíacos, posiblemente en dependencia del estado del folato (IE más aún si su madre no recibía suficiente folato durante el embarazo).</p> <p>Un metaanálisis del 2014 revisando nueve estudios con un total de 4.302 casos de niños nacidos con defectos del tubo neural (DTN) concluyó que las madres caucásicas que portaban los alelos rs2236225 (C; T) o rs2236225 (T; T) tenían un mayor riesgo de tener hijos afectados en comparación con las madres sin (T) alelos.</p>

<p>COMT Catecol-O-metiltransferasa</p>	<p>rs4680 (Val158Met)</p>	<p>La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) puede parecer algo alejada un poco de los genes discutidos con anterioridad al considerar la metilación, sin embargo, está más que demostrado que los SNP que afectan su actividad también pueden conducir a la acumulación de homocisteína. Como veremos más adelante en el panel de neurotransmisores, COMT es una enzima que inactiva los neurotransmisores como la dopamina y la epinefrina al unir un grupo metilo en su estructura que evita que se unan a sus diversos receptores. Este grupo metilo proviene de una molécula conocida como S-adenosil metionina (SAM), que se ha formado a partir de la metionina. Entonces, es posible ver cómo estas vías complejas y aparentemente independientes sí pueden interconectarse.</p> <p>Si bien se habla de dos polimorfismos o SNPs de interés presentes en COMT: rs4680 (Val158Met) y rs4633. Gracias a los avances en las pruebas genéticas y a diversos estudios regulados se ha demostrado que el rs4633 no tiene ningún efecto directo sobre la actividad de COMT, por eso sólo en el NeuroProgram sólo nos centramos en el rs4680.</p> <p>El alelo de riesgo 'A' de rs4680 está asociado con una actividad COMT reducida (hasta un 75 % si se llevan dos copias del alelo 'A'), lo que provocaría una acumulación de metionina que, a su vez, limita la actividad de otra enzima de esta vía: la metionina sintasa (MTR), lo que eventualmente repercute en la acumulación de homocisteína.</p> <p>En quienes portan la variante A, ya sea en doble dosis (homocigosis) A/A o en una dosis (heterocigosis): G/A, debemos extremar las precauciones a la hora de utilizar suplementos que contengan inhibidores del enzima COMT.</p> <p>Aquí destacan algunos flavonoides naturales que contienen una estructura de catecol como la quercetina, la fisetina, luteolina, rutina y la oleaceína (polifenol del aceite de oliva).</p> <p>También se ha de tener precaución con las vitaminas metiladas. Si se necesitara estimular el funcionamiento de la MS, en lugar de recurrir al uso de metil-B12, en las personas con genotipo rs4680 A/A usaremos con mayor seguridad la hidroxocobalamina o adenosilcobalamina. Estos tipos de B12 no contienen un grupo metilo y, por lo tanto, es menos probable que causen problemas a las personas sensibles a los suplementos de donantes de metilo.</p>
<p>NOS3 Sintasa de óxido nítrico 3</p>	<p>rs1799983 (Glu298Asp G894T)</p> <p>rs2070744 (-786 T>C)</p>	<p>La enzima NOS juega un papel en la desintoxicación del amoníaco como parte del ciclo de la urea. Los individuos que portan en su genoma las combinaciones genéticas consideradas de riesgo, tienen una actividad reducida de esta enzima. Estas serían la variante T tanto en el polimorfismo rs1799983 como en el rs2070744. La disfunción del enzima NOS implicará el exceso de amonio y la deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) con exceso en la producción de radicales libres y de un elemento endógeno altamente tóxico como el peroxinitrito (ONOO-). Cuando falta el BH4, se afecta el balance de los neurotransmisores, especialmente, la producción de serotonina (limita la conversión de triptófano en serotonina). Esta situación se “agravaría” si además en el gen CBS aparecen las combinaciones que determinan un aumento en su funcionamiento, algo que generaría más toxicidad por amonio y menos BH4 para mantener el equilibrio de neurotransmisores.</p> <p>Otro factor que contribuiría sinérgicamente a estos efectos negativos (aumento de amonio + déficit de BH4) sería la presencia de la variante de riesgo en el polimorfismo A1298C del gen MTHFR. En estos casos, sería muy favorable valorar, en función de analíticas especiales, la suplementación con BH4 (a dosis bajas- 1.25 mg- y/o SAME) si se detectaran niveles elevados de amonio en sangre.</p> <p>Este efecto negativo es aún más importante si además coexiste con la tendencia genética pro-inflamatoria.</p>

Para controlarlo se debe limitar la ingesta de fuente de amonio (carnes) y recurrir a agentes neutralizantes como el carbón activo.

Por otro lado, la tendencia al déficit del óxido nítrico (NOS) un factor que también está entre las entre las teorías que tratan de explicar el origen de la FM, SFC y la SQM. Estas teorías relacionan el papel tanto del óxido nítrico como de sus derivados: el peroxinitrito, que se forma por la reacción del óxido nítrico (NO) con el oxígeno (O2). Esta teoría explica la sensibilidad a los disolventes orgánicos que en apariencia estaría inducida por la exposición previa a dichas sustancias químicas (un efecto acumulativo que llega hasta un umbral determinante del momento de la manifestación. Esto explicaría por qué hay unos años previos sin síntomas y llega un momento en que comienza a manifestarse la enfermedad, algo muy típico en la SQM.

1.5 DOPAMINA / SEROTONINA

Resultados

VALORACION DE: **DOPAMINA/SEROTONINA**



A nivel genético, para este apartado se han considerado polimorfismos en genes que intervienen en el mantenimiento del equilibrio de la química cerebral (neurobioquímica).

En la actualidad se sabe que la acción del neurotransmisor dopamina en las regiones pre frontales del cerebro determina la eficacia de importantes funciones mentales, como la atención y la memoria, por esta razón ha sido la vía más estudiada a la hora de abordar las causas neurobioquímicas de los trastornos del neurodesarrollo que afectan fundamentalmente la atención, la esfera afectiva y el comportamiento social. El papel de la enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT) en el metabolismo de la dopamina ha centrado diversas investigaciones teniendo en cuenta el papel de sus variantes en la etiología de varios trastornos psiquiátricos incluidos procesos psicóticos, afectivos y trastornos de ansiedad. El enzima COMT se encarga de la degradación de la dopamina en la región frontotemporal del cerebro. De esta forma, actuando junto a otros genes en esta vía, la enzima COMT se encarga de mantener el equilibrio en los niveles de la dopamina sináptica. De dichos niveles dependerá la eficiencia de la transmisión sináptica en neuronas dopaminérgicas que a su vez determinará la capacidad para resolver problemas mentales complejos, o para afrontar situaciones novedosas y conflictivas. Además, analizamos polimorfismos en genes que codifican otras enzimas como la monoaminoxidasa A (MAOA), un enzima que regula la degradación metabólica de catecolaminas y serotonina (5-HT) en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos.

Por otra parte, analizamos polimorfismos en genes de receptores, tanto para la dopamina como para la serotonina cerebral. También el gen del receptor opioide Mu y el gen del receptor de la oxitocina ya que esta hormona es una vía prometedora que parece actuar a nivel de la regulación de los trastornos sociales y del comportamiento. Algo que ha sido comprobado al demostrarse que en niños con problemas en el comportamiento social (tanto en casos con TEA, TGD, incluso con Asperger) los niveles de oxitocina en plasma suelen ser muy bajos.

Además de brindarnos pautas para valorar la mejor estrategia de tratamiento, respecto a fármacos y suplementos, tener en cuenta estos factores genéticos a través de este análisis nos revelará pautas importantes a considerar a la hora de planificar la dieta. En este sentido cabe destacar los trabajos de C. J Harmer y colaboradores quienes en un estudio en sujetos sanos observaron alteraciones significativas en funciones en las que está implicada directamente la dopamina tras una depleción de tirosina, algo que en el 2003 confirmaron A. J. Montgomery y colaboradores aplicando técnicas de PET asociado a ciclotrón: un cambio del 6% en el núcleo estriado tras una dieta exenta de tirosina y fenilalanina. Con estos trabajos queda abierta la puerta a la manipulación proteica a través de cambios en la dieta en pacientes con una hiperfunción dopaminérgica, o sea, en aquellos casos que tengan las variantes lentas (genotipo AA en la COMT) que determinan un exceso de dopamina sináptica. Esta dieta NO se puede aplicar en el caso de que se encuentre la combinación genotípica que determine una alta actividad del enzima COMT, el genotipo GG, ya que si además damos una dieta exenta de tirosina y fenilalanina (precursores de dopamina), además de la depleción de este importante neurotransmisor, aumentaría la prolactina en plasma y se perjudicarían algunas funciones cerebrales importantes, como la memoria espacial de reconocimiento.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
ADRA2A rs1800544	G/C	BAJO
COMT rs4680	G/A	BAJO
DRD2 rs1076560	C/A	MEDIO
DRD2 rs6277	C/C	ALTO
DRD2 rs4648317	C/T	MEDIO
SLC6A3 (DAT1) rs27072	C/C	ALTO
SLC6A4/5-HTTLPR rs25531	SA-LA	BAJO
SLC6A4/5-HTTLPR, rs140701	G/A	MEDIO
5-HTR2A rs6314	C/C	BAJO
5-HTR2A rs6313	C/C	ALTO
MAO-A, rs909525	A/A	ALTO
MAO-A rs72554632	C/C	BAJO
OPRM1 rs10485057	A/G	BAJO
OPRM1 A118G/rs1799971	A/A	BAJO
OXTR rs1042778	G/G	BAJO
OXTR rs13316193	T/C	MEDIO
OXTR rs53576	A/G	MEDIO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: DOPAMINA/SEROTONINA

GEN	POLIMORFISMO	RIESGO ASOCIADO
ADRA2A adrenergic receptor alpha 2A	rs1800544 (C-1291G)	<p>El receptor codificado por este gen actúa en la regulación de la liberación de neurotransmisores desde los nervios del sistema simpático y las neuronas adrenérgicas. En un estudio poblacional amplio se detectó que los portadores del genotipo GG tenían puntuaciones significativamente más altas en las escalas para la evaluación de la depresión, y las puntuaciones significativamente más bajas respecto a moral y el orden en comparación con los portadores de CC. Las niñas con CC y genotipos CG puntuaron más alto que los niños con los mismos genotipos en una evaluación del comportamiento extrovertido. Los chicos con genotipos GG, sin embargo, tuvieron una mayor puntuación que las niñas con genotipos GG. El alelo G se asocia con la mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento con metilfenidato. Por otra parte, el genotipo GG se suele asociar con mayor tendencia al déficit de atención.</p>
COMT catecol- O-metil transferasa	rs4680 (Val158Met)	<p>COMT es una metiltransferasa con función clave en el metabolismo de las catecolaminas, tanto endógenas circulantes como administradas (adrenalina, noradrenalina y dopamina).</p> <p>El polimorfismo rs4680 es el factor genético predominante que determina la actividad COMT en la llamada corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC) humana (una región crítica en cuanto a función cognitiva se refiere), y su efecto sobre la señalización de dopamina prefrontal. Tres estudios (dos americanos y uno español) han relacionado la variabilidad de este gen con la eficacia en la ejecución del test de función frontal -Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin- (en adelante WCST) en población sana. En concreto estos estudios ponen de manifiesto como los individuos A/A (Met/Met), con una variante del enzima menos eficiente y, por tanto, con una mayor disponibilidad de dopamina en el espacio intersináptico, ejecutan mejor el test WCST, con un menor número de errores perseverativos. Por el contrario, los individuos G/G (Val/Val), la variante de actividad rápida, cometen un mayor número de errores perseverativos en el test y los heterocigotos A/G (Val/Met) obtienen puntuaciones intermedias. COMT no está implicada en la aparición de ninguno de los trastornos del neurodesarrollo como tal, pero se ha encontrado que existe una asociación entre la presencia del alelo G (Val158) con una mayor probabilidad de aparición de desorden de la conducta asociado a alguno de ellos como pasa con el TDA. Sin embargo, en estos casos es mayor la probabilidad de respuesta al tratamiento con metilfenidato (esta variante determina una mayor actividad del enzima y, por tanto, una menor concentración de dopamina sináptica en la región frontotemporal del cerebro). Por otro lado, los portadores de la variante A (Met158) presentan una actividad hasta 4 veces menor y son los que no deberían tratarse con metilfenidato ni potenciadores dopaminérgicos en general. Esta combinación AA (variante lenta) y también la GA (variante intermedia) indican que el uso de grupos donantes de metilo ha de ser restringido y evaluado con precaución.</p>

<p>DRD2 Gen del receptor de dopamina tipo 2</p>	<p>rs1076560 [intron 6]</p> <p>rs6277 [957C>T, Pro319Pro]</p> <p>rs4648317 C/T]</p>	<p>La dopamina es concebida como uno de los neurotransmisores catecolaminérgicos más importantes del sistema nervioso central (SNC) se le relaciona con la regulación de diversas funciones motoras, neuroendocrinas, motivacionales, efectivas, así como con el consumo de drogas altamente adictivas como la cocaína, las anfetaminas y otros psicoestimulantes. Los receptores dopaminérgicos están distribuidos en diversas áreas del SNC dependiendo del subtipo y están relacionados con la deficiencia de dopamina, con las enfermedades de Parkinson, Esquizofrenia, Epilepsia, Trastorno Hiperactivo de Déficit de Atención (ADHD) y tendencia hacia el alcoholismo, de ahí que su estudio se considere de vital importancia.</p> <p>El receptor de dopamina tipo 2 (DRD2) ha sido relacionado con la regulación de los centros de recompensa a nivel cerebral. En este sentido, ha sido muy vinculado con las tendencias adictivas y también con la mayor respuesta negativa ante situaciones estresantes y estímulos adversos.</p> <p>En este sentido, las variaciones genéticas analizadas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El rs1076560 que se encuentra en el intrón 6 del gen receptor de dopamina D2. Está representado por dos variantes (alelo): A (alelo de riesgo) y G (variante normal). La combinación genética (genotipo) AA tiene una influencia negativa sobre la actividad neuronal durante la memoria de trabajo. La variante A también está asociada a un mayor riesgo de alcoholismo. - El rs6277 (957C> T, Pro319Pro). El alelo de riesgo es el C en combinación genética, CC y CT. El genotipo normal (o combinación genética) es TT. <p>La variante de riesgo C se ha asociado significativamente con el trastorno de estrés postraumático y con un mayor riesgo de esquizofrenia en algunos casos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El rs4648317 definido por C como el alelo normal y T como alelo de riesgo. <p>Se ha demostrado que los portadores del alelo T son propensos a una mayor dependencia de la nicotina y a una búsqueda más impulsiva / de sensaciones.</p>
<p>SLC6A3 (DAT1) proteína transportadora de la dopamina</p>	<p>rs27072 C/T</p>	<p>El gen DAT1 o SLC6A3 codifica para la proteína transportadora de la dopamina. Es una proteína de la membrana cuya función es la de bombear la dopamina desde el espacio sináptico hacia el interior de las neuronas. Se ha demostrado que existen variaciones genéticas (polimorfismos) a nivel del gen del transportador de dopamina (DAT1) que correlacionan síntomas como la impulsividad y falta de atención, dos características destacables tanto en casos con TEA como TDA/H, así como en varios otros trastornos del neurodesarrollo.</p> <p>El polimorfismo rs27072 en la combinación C/C, se ha asociado con el aumento de las probabilidades de TDAH y, además, con los síntomas más graves tras la abstinencia de alcohol (como convulsiones) en personas alcohólicas.</p> <p>Por otra parte, las combinaciones T/T y C/T se asocian con un menor riesgo para ambas situaciones, señalando la posibilidad de que el locus SLC6A3 es en parte un factor de riesgo para TEA y trastornos del desarrollo neurológico en general.</p> <p>Por otra parte, la sensibilidad del alelo menor (el T) rs27072 al nivel de expresión del ARNm de DAT tiene un papel en las fases ascendentes y descendentes del trastorno bipolar. En este sentido, rs27072 DAT podría representar un modificador que contribuya al diagnóstico del trastorno bipolar, en lugar de ser un factor de riesgo de enfermedad</p>

		<p>per se. En un estudio sobre TDAH, se descubrió que el alelo menor "T" de rs27072 tiene un efecto protector. Quizás la función reducida de DAT ayude a prevenir la aparición de TDAH, a diferencia de los medicamentos estimulantes utilizados para tratar los síntomas del TDAH al reducir la función de DAT. Esto sugiere que los que portan el genotipo T/T pueden constituir un subgrupo de sujetos bipolares y posiblemente con TDAH, que podrían responder de manera diferente a la terapia farmacológica.</p>
<p>5-HTT Gen del Transportador de Serotonina (SLC6A4) locus</p>	<p>5-HTTLPR: +43 (L- Long/LARGO)/ -43 (S-Short/CORTO)</p> <p>rs25531 A/G</p> <p>rs140701</p>	<p>El gen transportador de la serotonina humana (SLC6A4, 5-HTT) es el gen que codifica el transportador de serotonina. Se ha investigado extensamente en relación con los aspectos conductuales, psiquiátricos y farmacogenéticos de los trastornos neuropsiquiátricos.</p> <p>El gen transportador de la serotonina humana (SLC6A4, 5-HTT) puede tener variaciones (polimorfismos) que afectan su expresión o función. En el presente análisis hemos incluido los 3 más representativos.</p> <p>El primer polimorfismo cubre una región polimórfica (5-HTTLPR) representada por dos variantes comunes, una larga (L) 16 repeticiones y una corta (S) 14 repeticiones. En relación con la variante o alelo L, la variante o alelo S da lugar a una actividad menos eficiente (expresión reducida de 5-HTT) y, por lo tanto, produce menos proteína (niveles de serotonina más bajos). Se ha documentado que los portadores del alelo S evidencian una menor densidad de 5-HTT en el cerebro y muestran una mayor reactividad a nivel de la amígdala cerebral. Esto es realmente importante porque la amígdala es el área involucrada en la regulación de las conductas sociales y afectivas.</p> <p>De forma general, la forma corta del polimorfismo 5-HTTLPR (S-alelo) correlaciona con los niveles más bajos de serotonina, la tendencia a ser un poco menos feliz (más depresivo) y sus portadores son los que necesitan más apoyo o soporte. Por otro lado, los portadores de la forma larga (L-alelo) de 5-HTTLPR tienen niveles más altos de serotonina y generalmente son menos sensibles al dolor.</p> <p>En el otro polimorfismo, el rs25531 (donde se da un cambio de A por G), si lo analizamos en conjunto con el anterior podemos encontrar esta sustitución de A por G dentro del alelo L, y el alelo L apareciendo la variante A (LA) que es la que se asocia con un aumento de la expresión del ARNm 5-HTT (niveles más altos de serotonina) en comparación con el alelo S y el alelo L con la variante G (LG), de esta forma podemos hablar de un polimorfismo trialélico.</p> <p>Se ha demostrado que los portadores del genotipo LA/LA muestran una mayor unión de 5-HTT y, por lo tanto, una mayor densidad de 5-HTT en varias regiones cerebrales.</p> <p>Combinando las variantes 5-HTTLPR / rs25531 podemos encontrar las siguientes combinaciones genéticas (genotipos): LA/LA, LA/LG, LG/LG, SA/LA, SA/LG, SA/SA y SA/SG.</p> <p>La alta expresión (niveles más altos de serotonina) es LA/LA (al aumentar los niveles de serotonina son los que se relacionan con más síntomas de hiperactividad).</p> <p>El alelo L se corresponde al alelo de más longitud (largo) y está asociado con los mayores niveles de SEROTONINA. Está descrito que los casos con TEA y al menos una copia L suelen tener más síntomas de hiperactividad.</p> <p>En este sentido, confiere mayor riesgo a los comportamientos rígidos-compulsivos. Estos incluyen (1) estereotipias, (2) las preocupaciones inusuales, (3) compulsiones / rituales, (4) la resistencia a los cambios</p>

		<p>triviales en el medio ambiente, y (5) el apego inusual a objetos. Por su parte, el Alelo S, que es el alelo corto, correlaciona con menos niveles de serotonina, de ahí que los casos con TEA que porten este alelo tienen mayor compromiso en sus habilidades sociales.</p> <p>Los que muestran niveles intermedios de serotonina son los llamados heterocigotos (LA/LG, SA/LA).</p> <p>Los niveles más bajos de serotonina están relacionados con los portadores del alelo corto (S) y los G/G para el polimorfismo rs25531: S/S (SA/SA, SA/SG, SA/LG) y la combinación LG/LG.</p> <p>El alelo corto del gen transportador de la serotonina (S) se asocia con un mayor riesgo de ansiedad y depresión en caucásicos.</p> <p>LA/LA= versión larga = más serotonina = mayor hiperactividad = más trastornos del sueño = más riesgo de convulsiones si hay alteraciones en el EEG.</p> <p>SA/SA = versión más corta = menos serotonina = menos socialización= más deprimido.</p> <p>Está demostrado que los niños con TEA o problemas del neurodesarrollo que portan al menos una copia de la variante o alelo S o el LG suelen tener síntomas más severos de hiperactividad que los niños homocigotos para el alelo LA (LA/LA). Los niveles más bajos de serotonina también están asociados con la tendencia a ser menos feliz y son los que necesitan más soporte y apoyo psicológico.</p> <p>Por otro lado, es importante considerar que algunos estudios han relacionado los niveles más altos de serotonina que están presentes entre los portadores LA/LA con la mayor dificultad para la interacción social (especialmente en casos con trastornos del neurodesarrollo y con combinaciones de riesgo en el receptor de serotonina).</p> <p>El otro polimorfismo: rs140701</p> <p>Un estudio de pacientes con trastorno de pánico o trastorno de ansiedad social, ambos trastornos de ansiedad moderadamente hereditarios, concluyó que el alelo rs140701 (A) se asoció con un mayor riesgo de ambos trastornos, en mayor grado en la combinación A/A, pero también a considerar en la A/G..</p>
<p>5-HTR2A Receptor de serotonina tipo 2A</p>	<p>rs6313 (T102C)</p> <p>rs6314 (C1354T)</p>	<p>La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un neurotransmisor involucrado en la regulación de funciones biológicas como el comportamiento emocional, el sueño, la sensibilidad al dolor y la liberación de hormonas, y juega un papel crucial en la sinaptogénesis y el neurodesarrollo. Se ha demostrado que algunos niños con autismo carecen del pico de producción de serotonina visto en niños con desarrollo normal. Aunque periféricamente (plaquetas) se encuentran altos los niveles de serotonina, se ha mostrado una reducción significativa en la unión de la neurotransmisora sus receptores 5HT2 en la corteza cerebral de individuos con trastornos del espectro autista y sus familiares en primer grado, mostrándose que era inversamente proporcional a los niveles de serotonina en plaquetas. El gen que codifica para el receptor 2A de serotonina (5-HT2A), ha sido implicado en la fisiopatología del autismo mediante diferentes estudios funcionales. Existe una reducción de la densidad de receptores, así como de la respuesta neuroendocrina mediada por receptores 5-HT2, en pacientes con autismo. Estas alteraciones en la unión de los receptores 5-HT2 se han observado en familiares en primer grado de</p>

		<p>los pacientes, y en ambos estudios estos hallazgos se correlacionaron negativamente con los niveles de serotonina en plaquetas.</p> <p>Uno de los polimorfismos analizados: rs6313, también conocido como T102C, está asociado en sus dos versiones al aumento de riesgo para diferentes manifestaciones. Por eso, la combinación intermedia (la heterocigótica T/C) es la que podemos asumir como la “normal” aunque el efecto final estará dado por el resto de las variables presentes en cada persona, tanto genéticas como no genéticas.</p> <p>La combinación genética T/T está relacionada con un mayor riesgo de depresión, pánico, peor respuesta al estrés y enuresis nocturna primaria polisintomática. En general, esta variante está asociada con puntajes más bajos de salud general y función social.</p> <p>Por otra parte, los portadores de la variante C muestran menor expresión del receptor y son los que tienen mayor riesgo a cuadros depresivos por déficit de serotonina. No obstante, muestran la mejor respuesta al tratamiento con paroxetina.</p> <p>En general, la combinación (genotipo) C/C, se asocia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de síndrome del intestino irritable - Aumento del número de síntomas psicósomáticos (más tendencia a ser hipocondríacos). - Mayor riesgo de síndrome de Fibromialgia (SFM), síndrome de Fatiga Crónica (CFS) y trastorno de la articulación temporo-mandibular. - Los portadores C/C, ante un cuadro depresivo, tienen más riesgos a Intento de suicidio. - Entre pacientes con trastorno límite de la personalidad, son los que muestran mayores puntuaciones de personalidad de extraversión. - En pacientes con enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (LOAD) se dan con más frecuencia las alucinaciones visuales y auditiva. - Peor memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia. <p>El polimorfismo rs6314, también conocido como C1354T o His452Tyr / H452Y, es un SNP en el gen HTR2A del receptor 2A de serotonina que analizamos en la presente prueba. El alelo de riesgo es rs6314 es T=Tyr (A). La combinación más beneficiosa C= Hys. Los portadores C suelen tener mayor capacidad para activar los receptores de serotonina comparados con los que portan la combinación de riesgo T/T. La variante T, tanto en homocigosis (T/T) como en heterocigosis (C/T) llevaría a sus portadores a mayor tendencia a desarrollar fatiga mental, peor memoria, más riesgo a desarrollar TDA/H. También se ha señalado que los heterocigóticos (C/T) son los que mejor responden a tratamientos con antidepresivos tipo IRSS. Por otra parte, ha sido reportado que en casos con epilepsia del lóbulo temporal el alelo T anticipa la edad de debut en 10 años.</p>
<p>MAO-A monoaminoxidasa- A</p>	<p>rs909525</p> <p>rs72554632 [XLMR-BRUNNER S]</p>	<p>Las monoaminoxidasas (MAO) son enzimas que intervienen en la descomposición de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina y, por lo tanto, son capaces de influir en los sentimientos, el estado de ánimo y el comportamiento de las personas. Tanto el exceso de actividad (tasa enzimática alta) como el funcionamiento enlentecido (baja tasa enzimática), pueden dar lugar a trastornos a estos niveles. La monoamino oxidasa A (MAOA) tiene una mayor afinidad por la</p>

serotonina y la norepinefrina. MAOA es una enzima presente en el cerebro y el hígado y su gen se ubica en el cromosoma X, algo que determina una mayor afectación en los varones.

En el Neuroprogram analizamos 2 polimorfismos genéticos que determinan diferentes tasas de actividad. Varios estudios han postulado que los niveles bajos de MAOA puede ser el desencadenante de la cadena de eventos metabólicos que llevarían al autismo.

Con relación a los trastornos del neurodesarrollo los más importantes a evaluar serían el **rs909525 (genotipo G/G)** y el **rs72554632 (genotipo T/T)** que son los que determinan una menor tasa de actividad de la MAOA.

La disminución de los niveles de MAOA daría como resultado una **descarga neurológica deficiente a través de las sinapsis** y podría conducir a un **desarrollo neurológico deteriorado** a lo largo del tiempo, lo que daría como resultado habilidades motoras finas y gruesas deterioradas.

Por otra parte, las variantes genéticas que lleven a un de alto nivel de funcionamiento del provocarán un defecto de dichos neurotransmisores. Estos son los casos típicos de trastorno de atención y mayor tendencia a la depresión. Además, trastornos del sueño.

El primer polimorfismo analizado: rs909525, está representado por 2 variantes o alelos: G y A.

- **GENOTIPO A/A = mayor actividad MAOA=menos SEROTONINA**
- **GENOTIPO G/G = actividad lenta MAOA= exceso de SEROTONINA**

El segundo, el polimorfismo el rs72554632, se asocia con el **síndrome de Brunner** que es un trastorno recesivo ligado a X caracterizado por agresividad impulsiva y retraso mental leve como resultado de la deficiencia de MAOA debido al codón de parada prematuro en la maquinaria celular de síntesis de la MAOA ocasionado por la variante genética rs72554632.

Las personas con esta característica generalmente tienen antecedentes familiares de depresión y otras enfermedades mentales.

- **GENOTIPO C/C = mayor actividad MAOA=menos SEROTONINA**
- **GENOTIPO T/T = actividad lenta MAOA= exceso de SEROTONINA= Síndrome de Brunner**

En resumen, una **actividad lenta de la MAOA (genotipo G/G en rs909525)**, cuando lleve al exceso en los niveles de la serotonina, puede manifestarse con:

- Comportamiento agresivo (de ahí que también se le conozca como el gen del guerrero)
- Comportamiento antisocial
- Confusión
- Agitación extrema
- Malestar gastro-intestinal /náuseas
- Espasmos musculares
- Mala respuesta ante el uso de 5HTP, triptófano, melatonina (aumento de su metabolito en orina) y antidepresivos, especialmente los IMAOs. Esta situación se agudiza si la COMT también fuera lenta (AA-Met/Met).

Como dato relevante para tener en cuenta por los padres, se ha

		<p>señalado que la epidural y la oxitocina sintética pueden inhibir aún más la acción de la MAO-A, por tanto, si se tienen antecedentes de autismo o algún caso con trastorno del neurodesarrollo o casos con depresión endógena donde se ha comprobado que existe este genotipo, sería recomendable evitar el uso de estos fármacos durante el parto</p> <p>Por otro lado, una MAOA de alta actividad (genotipo A/A en rs909525), que llevaría menor serotonina, puede verse asociada con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agresividad en varones - Mayor tendencia a la ira en mujeres - Ansiedad / Ansiedad social - Mayor deseo por comer carbohidratos - Estreñimiento: la serotonina es necesaria para controlar la motilidad intestinal, ya que activa la actividad del músculo liso. - Depresión - peor durante el invierno - Tendencias impulsivas - Insomnio - Baja tolerancia al dolor - Baja autoestima - Desorden obsesivo compulsivo - Trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático - Menor capacidad para recordar sueños - Fobia social - Las mujeres con esta característica no se ven tan afectadas por el efecto placebo <p>Como la MAO-A está en el cromosoma X, los hombres al tener un único cromosoma X, tendrían menor actividad de este enzima y esto sería una explicación posible al porqué hay más casos de sexo masculino que del femenino con el TEA.</p> <p>Como dato relevante a tener en cuenta por los padres, se ha señalado que la epidural y la oxitocina sintética pueden inhibir aún más la acción de la MAO-A, por tanto, si se tienen antecedentes de autismo o algún caso con trastorno del neurodesarrollo o casos con depresión endógena donde se ha comprobado que existe este genotipo, sería recomendable evitar el uso de estos fármacos durante el parto.</p>
<p style="text-align: center;">OXTR oxytocin receptor</p>	<p style="text-align: center;">rs1042778 rs13316193 rs53576</p>	<p>La oxitocina es necesaria para el crecimiento normal del sistema hipotálamo- Neurohipofisial (HNS) que es el relacionado con el comportamiento límbico (emocional) y social. Las variaciones polimórficas en el gen del receptor de oxitocina se han asociado con la sociabilidad, volumen de la amígdala cerebral y el riesgo diferencial para condiciones psiquiátricas que incluyen el autismo, la depresión y el trastorno de ansiedad, dependiendo de la calidad de las experiencias ambientales tempranas.</p> <p>Por otro lado, se ha demostrado que los metales pesados como el mercurio (Hg) y el aluminio (Al) también tienen el potencial de inhibir la oxitocina.</p> <p>Las variantes consideradas normales serían: G para rs1042778 C para rs13316193 T para rs53576</p> <p>Los genotipos de ALTO riesgo son rs1042778 T/T, rs13316193 T/T y rs53576 A/A, que estarían asociados a:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de los niveles de oxitocina en el cerebro. - Mayor riesgo de estados de ánimo depresivos. -Disminución de la empatía hacia una pareja en una relación romántica. - Menos comportamiento social - Menos generosidad y amabilidad - Mayor riesgo a rasgos de autismo (TEA) <p>Las combinaciones intermedias: G/T; T/C y A/T, respectivamente muestran estos rasgos, aunque en menor grado que en los anteriores.</p>
<p style="text-align: center;">OPRM1 receptor de opioides μ1</p>	<p style="text-align: center;">rs10485057</p> <p style="text-align: center;">rs1799971 [A118G Asn40Asp]</p>	<p>El polimorfismo rs1799971 está relacionado con la susceptibilidad a la dependencia para los opioides y el alcohol que son trastornos que pueden verse asociados al fenotipo clínico del TDA/H. Los fármacos opioides no suelen funcionar bien en los portadores del alelo G (no experimentan bien el alivio del dolor con los opioides) debido a que afecta el funcionamiento de los receptores a los opiodes (codeína o morfina y heroína) y se desencadena un círculo vicioso con más dolor, más uso de opioides (todavía más dolor); lo que lleva a la drogodependencia.</p> <p>Se ha reportado que los niños que llevan una o dos copias del alelo G en este polimorfismo del gen OPRM1 son más propensos al retraimiento social (timidez) e incluso muestran menor capacidad para procesar los estímulos afectivos. Se ha documentado que entre los portadores de la variante A118G existe mayor riesgo de aparición de alcoholismo y drogodependencias. En los heterocigóticos A/G el riesgo de alcoholismo es mayor, pero en los tratamientos de deshabituación suelen tener buena respuesta el uso de naltrexona.</p> <p>En los portadores G/G también hay mayor tendencia al dolor crónico. Por otra parte, la presencia de la variante G suele asociarse con mayor nivel de cortisol (hormona del estrés) en estado basal.</p> <p>En el otro polimorfismo analizado: el rs10485057, un estudio de 688 fumadores caucásicos (y controles no fumadores) indicó que el alelo raro rs10485057 (G) se asoció con una mayor probabilidad de inicio de tabaquismo y dependencia a la nicotina, aunque únicamente en la combinación G/G.</p>

2. TOLERANCIA A FACTORES AMBIENTALES

Resultados	
VALORACIÓN DE: TOLERANCIA A FACTORES AMBIENTALES	
2.1 TOLERANCIA A TÓXICOS - FASE I DE DETOXIFICACIÓN	
2.2. TOLERANCIA A TÓXICOS - FASE II DE DETOXIFICACIÓN	
2.3. TOLERANCIA A LA LACTOSA	

La oxidación es un proceso natural que está ocurriendo constantemente en todo el organismo pues necesitamos del oxígeno para vivir. Nuestra respiración al proporcionarnos la oxigenación, crea los llamados radicales libres en todas nuestras células. Nuestro organismo dispone de mecanismos de defensa enzimáticos que nos garantizan una concentración tolerable de dichos radicales libres, ya que, en exceso, los radicales libres pueden causar daño a las células, en especial a las del sistema nervioso. Cuando la defensa antioxidante no resulta totalmente eficiente, al fallar algunos de nuestros mecanismos naturales de protección, se incrementa la formación y acumulación de radicales libres en el organismo, estamos entonces bajo los efectos del estrés oxidativo. Por tanto, el estrés oxidativo ocurre cuando hay un desequilibrio en nuestras células debido a un aumento en los radicales libres y/o una disminución en los antioxidantes. Estos antioxidantes son internos (los dependientes de los enzimas que nos protegen) y también externos (los que ingerimos ya sea por la dieta o como suplementos y que también son llamados no enzimáticos).

Los sistemas de defensa antioxidante, tanto enzimáticos como no enzimáticos, actúan cooperativamente y protegen al organismo de los riesgos que conlleva el estrés oxidativo. Las enzimas de FASE I transforman los productos tóxicos en formas intermedias más accesibles para la fase II. En esta fase de activación se oxidan los tóxicos liposolubles a través de una serie de enzimas llamadas **citocromos P450**. El riesgo está en que estas formas intermedias son mucho más activas químicamente (por ej. Radicales libres) y, por lo tanto, más tóxicas por lo que dependerán de la eficiencia de la FASE II para su neutralización y eliminación. Como enzimas de fase I destacan las del complejo del citocromo P450: CYP1A1, SOD.

En la FASE II participan las enzimas encargadas de neutralizar estos productos intermedios tan reactivos y tóxicos mediante diferentes vías, con el objetivo de transformarlos para favorecer su eliminación por la orina, heces o sudor. En esta fase, también identificada como la fase de conjugación, se reducen los productos oxidados en la fase anterior, a través de antioxidantes captadores de radicales libres como las enzimas Superóxido-dismutasa (SOD), las glutatión-transferasas (GSTs) encargadas de la conjugación con glutatión, la acetilación (NAT2), la catalasa (CAT) y la tolerancia a los sulfitos (SUOX). La correcta actividad de estos enzimas requiere de cofactores aportados principalmente en la nutrición.

Finalmente, teniendo en cuenta nuestro potencial de tolerancia ambiental, también incluimos la intolerancia a la lactosa porque es muy común en niños y adultos en todo el mundo.

La intolerancia a la lactosa puede ocurrir entre lactantes y niños pequeños con enfermedad diarreica aguda, aunque la importancia clínica suele ser limitada, excepto en los niños más gravemente afectados. Los síntomas de la intolerancia a la lactosa son relativamente comunes entre los niños mayores y los adolescentes; sin embargo, la lesión intestinal asociada se observa con poca frecuencia.

La intolerancia a la lactosa es una entidad distinta de la sensibilidad a la proteína de la leche de vaca, que involucra al sistema inmune y causa diversos grados de lesión en la superficie de la mucosa intestinal.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

TOLERANCIA A TÓXICOS - FASE I DE DETOXIFICACIÓN

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
CYP1A1 rs4646903	T/T	BAJO
CYP1A1 rs1048943	A/A	BAJO
CYP1B1 rs1056836	C/C	BAJO
CYP1B1 rs1800440	T/T	BAJO
SOD2 rs4880	A/G	MEDIO

TOLERANCIA A TÓXICOS - FASE II DE DETOXIFICACIÓN

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
CAT rs769217	C/C	BAJO
CAT rs1001179	G/G	BAJO
GSTM1 Presente>Nulo	Presente	BAJO
GSTT1 Presente>Nulo	Ausente	ALTO
GSTP1 rs1695	G/G	ALTO
GSTP1 rs1138272	C/C	BAJO
NAT2 genotype	*5B / *5B	ALTO
SUOX- rs121908007	G/G	BAJO
SUOX rs121908008	C/C	BAJO
SUOX rs121908009	G/G	BAJO

TOLERANCIA A LA LACTOSA

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
MCM6-LCT rs4988235	C/C	ALTO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: TOLERANCIA A FACTORES AMBIENTALES

GEN	POLIMORFISMO	SIGNIFICADO CLÍNICO
CYP1A1 Citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 1	rs4646903 [3801 T>C] rs1048943	<p>CYP1A1 es un enzima de FASE I que juega un papel esencial en la detoxificación de los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs) o las aminas heterocíclicas (AHs). Las personas con baja actividad de este enzima están más expuestas a los efectos nocivos de los humos, tanto los industriales como el humo del tabaco. Está demostrado que las madres con un perfil bajo para CYP1A1 que fuman o están expuestas al tabaco durante el embarazo, tienen mayor riesgo a tener hijos con bajo peso, a mayor riesgo de prematuridad y que su descendencia padezca algún trastorno del desarrollo neurológico, desde TEA hasta PC. Por otra parte, si la actividad es enzimática es rápida, la exposición al contaminante (tabaquismo, incluso de forma pasiva) es continua y además coexiste con genotipo nulo en GSTM1 y/o GSTT1, este riesgo es similar al de la situación anterior.</p> <p>Los alelos C y G de los rs4646903 y rs1048943 están asociados con la disminución de la actividad enzimática de CYP1A1, y, por tanto, menor capacidad de acción de fase I sobre los tóxicos (efecto desfavorable). Esta situación se asocia con un mayor riesgo ante la exposición al tabaco y los humos en general, además de la alta contaminación ambiental. Especialmente, si además existen fallos en mecanismos de detoxificación dependientes de las GSTs (GSTM1, GSTT1). También en esta situación, resultaría dañino tener los genotipos de actividad normal en CYP1A1.</p>
CYP1B1 Citocromo P450, familia 1, subfamilia B, polipéptido 1	rs1056836 [4326G/C, Val432Leu] rs1800440 [*1/*4 Asn453Ser]	<p>En este gen analizamos 2 polimorfismos: el rs1056836, también conocido como 4326C/G o Val432Leu, y el rs1800440, también representado como *1/*4 o Asn453Ser. CYP1B1 interviene en la detoxificación de los llamados bifenilos policlorados (PCB) que son compuestos catalogados dentro de los 12 contaminantes orgánicos más tóxicos para los organismos vivos. Sus propiedades físicas hicieron que se usaran ampliamente en la industria. No son biodegradables y se acumulan en el ambiente, se transfieren dentro de la cadena alimenticia y tienden a concentrarse más al final de ésta, por lo que en los alimentos se han encontrado en concentraciones que sobrepasaban los límites establecidos por el Organismo de Protección del Ambiente de los Estados Unidos. Ha sido ampliamente demostrado que los PCB afectan la función de los sistemas endocrino, inmunológico y nervioso, entre otros. Los PCB son capaces de atravesar la placenta y pasar al feto, y permanecen en la leche materna, lo que puede contribuir al manteniendo de los niveles elevados en el cerebro de los niños y de esta forma seguir afectando al neurodesarrollo. Se ha reportado que los PCB producen la muerte de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo estriado y en la corteza prefrontal.</p> <p>En este enzima, el riesgo lo confieren aquellos alelos cuya combinación determinan el aumento de actividad del enzima: alelo G (genotipo GG, seguido del CG) en rs1056836 y alelo C (genotipo CC, seguido del AG) en rs1800440. Esta situación se agudiza se agudiza si además aparece compromiso en sistemas de defensa de fase II como la GSTs, NAT2 y/o SUOX.</p>
SOD2 superóxido dismutasa 2- manganeso SOD (MnSOD) SOD mitocondrial	rs4880 [C47T- Ala16Val]	<p>La superóxido dismutasa (SOD) es una importante enzima antioxidante citoplásmica que metaboliza radicales superóxido a oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno, proporcionando así una defensa contra toxicidad del oxígeno. En este test analizamos la superóxido dismutasa 2 (SOD2), también conocida como manganeso dependiente (MnSOD). El polimorfismo que analizamos en este test consiste en el cambio de un nucleótido citosina (C) por timina (T) en la posición 47 del ácido ribonucleico mensajero (C47T), el cual se traduce en un cambio de aminoácido valina (Val) por alanina (Ala) en la posición 16 (Val16Ala) de la enzima. Esta mutación parece afectar la estructura secundaria de la secuencia dirigida a la mitocondria alterando su incorporación a la matriz mitocondrial, lo que causa acumulación de los radicales libres de oxígeno (ROS) en la célula. Los ROS son moléculas de alto potencial oxidativo derivadas del oxígeno. Como el defecto repercute en las mitocondrias, a la SOD2 (MnSOD) también se le llama SOD mitocondrial.</p> <p>El genotipo GG se ha asociado con una disminución del 39% en la actividad de SOD2 tanto en los glóbulos rojos como en las células hepáticas humanas y, por lo tanto, con un mayor estrés oxidativo. Por otro lado, también se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de la motoneurona. Además, el genotipo GG se ha relacionado con un aumento de las citocinas proinflamatorias (IL6, IL1B, TNFa) junto con las menores concentraciones de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, mucho más si coexisten en el genoma con las combinaciones de riesgo en el panel de inmunogenética e inflamación que también se analiza en el presente test. El genotipo GG también se ha asociado con diversos riesgos, como el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Diversos estudios han verificado que, en algunos pacientes con trastornos del neurodesarrollo, los niveles de SOD suelen estar muy bajos.</p> <p>Por otro lado, debemos evitar usar suplementos de SOD y manganeso en portadores del genotipo AA (causaríamos un mayor estrés oxidativo al aumentar las concentraciones de H2O2), especialmente en pacientes con daño neuronal, ya que esto aumentaría el deterioro neurológico debido a la neurotoxicidad causada de por sí por exceso de H2O2. Este efecto puede compensarse si existe un buen potencial para la</p>

		<p>actividad de catalasa (enzima de fase II). Por tanto, como se va reiterando al hablar del marco multifactorial ya que el efecto final de este genotipo queda definido en el contexto de los otros genotipos y de cada persona analizada.</p> <p>En los individuos con genotipo AA/GA se da el aumento en la actividad del enzima SOD2, lo que lleva al aumento del peróxido de hidrógeno (H2O2), mientras que en los individuos con genotipo GG, que presentan una actividad lenta del enzima SOD2, hay una baja capacidad para neutralizar radicales libres de oxígeno. En ambos casos, las interacciones ambientales parecen aumentar o disminuir el riesgo de enfermedades no transmisibles como cáncer y enfermedades cardiovasculares, todo ello a través de la interacción entre este polimorfismo y patrones de dieta antioxidante y otras variables del estilo de vida como el tabaquismo. También teniendo en cuenta la interacción (epistasia) con otros polimorfismos analizados en este test.</p> <p>Debemos evitar suplementos SOD y manganeso si la SOD2 es muy rápida en su función como ocurre con los genotipos AA/GA (provocaríamos mayor estrés oxidativo al aumentar las concentraciones de H2O2) sobre todo en pacientes con daño neuronal ya que aumentaría deterioro neurológico por la neurotoxicidad del exceso de H2O2. Este efecto puede compensarse si hay un buen potencial de actividad de las catalasas (enzima de fase II). Por tanto, el efecto final de este genotipo queda definido en el contexto de los otros genotipos y de cada persona analizada.</p> <p>Por otro lado, debemos evitar usar suplementos de SOD y manganeso en portadores del genotipo AA (causaríamos un mayor estrés oxidativo al aumentar las concentraciones de H2O2), especialmente en pacientes con daño neuronal, ya que esto aumentaría el deterioro neurológico debido a la neurotoxicidad causada de por sí por exceso de H2O2. Este efecto puede compensarse si existe un buen potencial para la actividad de catalasa (enzima de fase II). Por tanto, el efecto final de este genotipo queda definido en el contexto de los otros genotipos y de cada persona analizada.</p>
<p>CAT catalasa</p>	<p>rs769217 [+22348C>T] rs1001179 [262G/T]</p>	<p>La catalasa es un enzima antioxidante puede catalizar la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. El peróxido de hidrógeno es un subproducto del metabolismo celular que por su alta toxicidad ha de ser neutralizado rápidamente, de ahí la importancia de la catalasa como responsable de esta función: la prevención del estrés oxidativo. Las personas con baja actividad de las catalasas presentan mayor estrés oxidativo y curiosamente a nivel del pelo esta situación se ha asociado con la aparición prematura de canas (ya que se da la acumulación excesiva de peróxido de hidrógeno en la raíz de los folículos).</p> <p>En el polimorfismo de ADN rs769217, el alelo T es la variante menos común y la que se asocia riesgos para la salud. El alelo T (Tanto en heterocigosis CT, como homocigosis TT) confiere riesgo a: - Mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo - Mayores concentraciones de plomo en la sangre - Disminución de la densidad del fémur en los hombres</p> <p>Con relación al polimorfismo de ADN rs1001179: la combinación GG está relacionado con el nivel de actividad CAT más alto. Por otro lado, TT y GT son genotipos relacionados con un nivel de actividad CAT disminuido, y por tanto representan las combinaciones de riesgo. Se ha demostrado que una de las principales fuentes alimentarias de catalasa es la cebolla.</p>
<p>GSTM1 glutathione Stransferase M1</p>	<p>Presente/Nulo</p>	<p>Los glutatión S-transferasa (GST) son enzimas antioxidantes que juegan un papel importante en la desintoxicación celular y en la excreción de los contaminantes ambientales, incluyendo a los metales pesados. La enzima GSTM1 ocurre de solo dos formas en la población: presente o nula. Las personas que nacen con la forma nula no pueden producir la misma.</p> <p>La desintoxicación es el proceso por el cual los químicos y sustancias perjudiciales son removidos de forma segura de nuestro cuerpo. Con la combinación genética que determina una actividad NULA, el organismo NO responde adecuadamente respecto a la capacidad para neutralizar y eliminar los tóxicos y sustancias químicas en general presentes en el medio ambiente.</p> <p>A nivel intestinal, diversos investigadores han demostrado que el déficit del glutatión es un factor causal para padecer enfermedad inflamatoria intestinal, incluso la enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerosa. También se ha señalado que las personas que carecen de la enzima GSTM1 muestran una respuesta alérgica más alta ya que carecen de una de las principales armas para luchar contra los efectos perjudiciales del aire contaminado.</p> <p>Por otra parte, se ha demostrado que en muchos niños con trastornos del neurodesarrollo los niveles de glutatión suelen ser muy bajos, de ahí que garantizar su equilibrio sea una de las bases dentro de la estrategia de soporte.</p> <p>De hecho, tanto el genotipo nulo GSTM1 como el GSTT1 son los más comúnmente encontrados en los casos con TEA. Este genotipo puede predisponer a los niños con TEA a una disminución del estado antioxidante (actividad de la enzima GST) que, a la larga, conduce a una mala desintoxicación de metales pesados como el aluminio y el mercurio. Hay un marcado aumento en las concentraciones de aluminio en el cabello de los niños con TEA y los marcadores oxidativos [aumento en Malondialdehído (MDA) y bajos niveles de GSH] que conducen al daño oxidativo que puede desempeñar un papel importante en el estado autista. Confirmar este estado mediante el presente estudio nos da argumentos para recomendar agregar suplementos antioxidantes a la dieta diaria de l@s niñ@s con TEA para mejorar su estado antioxidante y, en definitiva,</p>

		<p>mejorar el manejo de los pacientes con trastornos del espectro autista en general.</p> <p>Se ha señalado que cuando es ingerido por mujeres embarazadas, el metilmercurio atraviesa la placenta y se acumula en el cerebro y el sistema nervioso central del feto en desarrollo, esta agresión sería mayor si los mecanismos defensivos están comprometidos (como ocurre al estar anulada la función defensiva GSTM1 y GSTP1) y en estos casos, incluso cantidades relativamente insignificantes, pueden producir serios retrasos motores o en la esfera cognitiva.</p>
GSTT1 glutathione S-transferase theta 1	Presente/Nulo	<p>GSTT1 se encuentra involucrado en la detoxificación de diversos metabolitos, entre los que se incluyen ciertos carcinógenos.</p> <p>El polimorfismo nulo tiene las mismas implicaciones que el polimorfismo nulo GSTM1.</p> <p>De hecho, tanto el genotipo nulo GSTM1 como el GSTT1 son los más comúnmente encontrados en los casos con TEA. Este genotipo puede predisponer a los niños con TEA a una disminución del estado antioxidante (actividad de la enzima GST) que, a la larga, conduce a una mala desintoxicación de metales pesados como el aluminio y el mercurio. Hay un marcado aumento en las concentraciones de aluminio en el cabello de los niños con TEA y los marcadores oxidativos (aumento en MDA y NO) que conducen al daño oxidativo que puede desempeñar un papel importante en el estado autista. Confirmar este estado mediante el presente estudio nos da argumentos para recomendar agregar suplementos antioxidantes a la dieta diaria de los niños con TEA para mejorar su estado antioxidante y, en definitiva, mejorar el manejo de los pacientes con trastornos del espectro autista en general.</p> <p>También el polimorfismo presente/nulo está asociado a riesgo carcinogénico. Los individuos fumadores y portadores de la variante nula podrían tener un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón o de vejiga debido a una disminución de la capacidad metabólica de los carcinógenos asociados al tabaco.</p>
GSTP1 glutathione S-transferase pi	<p>rs1695 [Ile105Val]</p> <p>rs1138272 [Ala114Val]</p>	<p>GSTP1 es otra enzima de la familia de las GSTs que también está involucrada en procesos de detoxificación. Por ello, los alelos G (105Val) y T (114Val) que se han asociado con una disminución de la actividad de GSTP1 se relacionan con mayor riesgo a la toxicidad por metales pesados, especialmente el mercurio.</p> <p>Por otra parte, las personas que portan la combinación de alto riesgo (G/G) que lleva a la versión menos activa de GSTP1, se favorecen más si aumentan en su dieta habitual más vegetales crucíferos y en estos casos también debe asegurarse obtener suficiente vitamina E a través de la alimentación.</p> <p>Los portadores G/G logran mayor beneficio antiinflamatorio suplementados regularmente a dosis baja de vitamina E. Este genotipo se asocia con una menor producción de IL-6 después de la suplementación con alpha-tocoferol.</p> <p>Sin embargo, en los casos con combinaciones (genotipos) A/A y A/G, estas recomendaciones han de evitarse, especialmente los suplementos con alfa-tocoferol han de evitarse en estos casos.</p> <p>Por otro lado, quienes porten la combinación A/A, tienen mayor riesgo a desarrollar complicaciones respiratorias si se exponen a ambientes muy ricos en ozono.</p>
NAT2 N-acetyltransferase 2	<p>191G>A R64Q</p> <p>282C>T Y94Y</p> <p>341T>C I114T</p> <p>481C>T L161L</p> <p>590G>A</p> <p>R197Q</p> <p>803A>G</p> <p>K268R</p> <p>857G>A</p> <p>G286E</p>	<p>NAT2 es una enzima polimórfica que activa aminas aromáticas heterocíclicas y N-nitrosaminas carcinógenas, siendo una enzima importante en la detoxificación. Por tanto, su acción protectora es vital frente a estos carcinógenos, prestando especial interés a los del humo del tabaco, principalmente en el caso de metabolizadores intermedios y lentos.</p>

<p>SUOX SULFITO OXIDASA</p>	<p>rs121908007 [R160Q] rs121908008 [A/C] rs121908009 [GLY473ASP]</p>	<p>El gen SUOX codifica la enzima sulfito oxidasa, que cataliza la transformación de sulfito a sulfato, un proceso esencial para el catabolismo de los aminoácidos que contienen azufre.</p> <p>La deficiencia total de SUOX es una enfermedad genética grave y no es lo que se analiza en el presente test, aquí analizamos un polimorfismo que suele asociarse al déficit parcial (no total) debido a la presencia del alelo de riesgo G y cuyo efecto final depende de la coexistencia con otros polimorfismos en otros genes relacionados con las vías de la metilación (especialmente la vía de la transulfuración de la homocisteína) y de la detoxificación.</p> <p>Los sulfitos son un subproducto natural del ciclo de metilación y por tanto se generan de forma endógena. No obstante, también pueden llegar de forma exógena a nuestro organismo ya que se ingieren en forma de aditivos presentes en algunos alimentos.</p> <p>Los sulfitos son compuestos neurotóxicos que se producen en exceso en nuestro organismo cuando aumenta la función del enzima CBS. La sulfito oxidasa (SUOX) es la enzima que neutraliza los sulfitos pasándolos a sulfatos, por tanto ha de funcionar en óptimas condiciones, sobre todo si la CBS está muy activada. El molibdeno es un oligoelemento esencial para el buen funcionamiento de SUOX.</p> <p>En 1998 se describió en un paciente que sufría de deficiencia de sulfito oxidasa que portaba dos copias del alelo rs121908007 (A) -genotipo AA.</p> <p>Respecto al rs121908008, la variante de riesgo (alelo) también es A en ambas combinaciones genéticas (genotipos) AA y AC, siendo el genotipo CC normal.</p> <p>Para la última variante de gen analizada en el gen SUOX, el rs121908009, también conocido como GLY473ASP, el alelo de riesgo es el alelo A en ambas combinaciones genéticas (genotipos) AA y AG.</p>
<p>Gen MCM6</p>	<p>rs4988235 LCT C/T (-13910)</p>	<p>La intolerancia a la lactosa no es una alergia. Los síntomas son causados por la lactosa no digerida en el intestino. La lactasa está compuesta por células que recubren la parte superior del intestino delgado. Si no hay suficiente lactasa en el intestino delgado, la lactosa no puede descomponerse ni absorberse. Esto conduce a la intolerancia a la lactosa.</p> <p>La variante genética (polimorfismo) analizada en el presente test [C / T (-13910)] se encuentra en el gen MCM6 pero con influencia en el gen LCT de lactasa, siendo uno de los dos SNP asociados con la hipolactasia primaria, más comúnmente conocida como intolerancia a la lactosa en las poblaciones caucásicas europeas. Los portadores de la combinación genética (genotipo) C / C son probablemente intolerantes a la lactosa en la edad adulta.</p> <p>Por otro lado, en la población mediterránea se demostró que este polimorfismo está fuertemente asociado con el IMC y la obesidad y modulado por la ingesta de lactosa.</p> <p>El riesgo de obesidad se mostró significativamente más alto en portadores de alelo T que en individuos CC. Se encontró que esta asociación es significativa solo entre aquellos que mantienen una ingesta de lactosa de moderada o alta (> 8 g / día).</p>

3. PERFIL INMUNOGENÉTICO

Resultados

VALORACIÓN DE: **RIESGO INFLAMACIÓN/RESPUESTA INMUNE**



Diversas evidencias científicas soportan la asociación entre el Trastorno del Espectro Autista (TEA) y la alteración de la respuesta inmunitaria donde han sido reportadas anomalías relacionadas con la respuesta inmunitaria innata. Diversos estudios han revelado niveles elevados de citoquinas pro inflamatorias.

Basándose en estas evidencias hay investigadores que plantean que el TEA y en general, la mayoría de los problemas del neurodesarrollo que afecten el comportamiento, pueden estar acompañados por anomalías en el sistema de respuesta inflamatoria (IRS, por sus siglas en inglés "Inflammatory Response System"). Los productos del IRS, tales como citoquinas o citoquinas pro inflamatorias, pueden inducir algunos de los síntomas conductuales del autismo, tales como aislamiento social, resistencia a las novedades y trastornos del sueño.

Los niños con estos problemas, fundamentalmente los casos con TEA, sufren a menudo de muchas enfermedades que son bien conocidas como claros ejemplos de trastornos inmunológicos e inflamatorios. Por ejemplo, eczema, alergias a los alimentos, alergias de tipo general, infecciones crónicas del virus herpes tipo 6, infecciones crónicas por hongos, candidiasis, enfermedad inflamatoria intestinal, por nombrar algunas de las más relevantes. En TDAH hay un patrón de problemas similares, con síntomas como diarrea y cólico, dolor estomacal y mayor vulnerabilidad frente a los parásitos.

De igual forma, tanto en autismo como en TDAH, se ha reportado una notable inflamación de los nódulos linfáticos en el intestino delgado. Otro hecho curioso: estudios recientes revelan que los niños con dermatitis atópica están predispuestos al desarrollo de trastornos de salud mental tales como la hiperactividad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la ansiedad y la depresión. De ahí que se plantee que en varios casos con trastornos del neurodesarrollo se ha de considerar la aparición de un proceso inflamatorio en diferentes regiones del cerebro producido por la activación del propio sistema inmune del cerebro (activación microglial).

Según el Dr. Mario Capecchi, genetista de la Universidad de Utah ganador en el 2007 del Premio Nobel de Medicina y Fisiología: "Existe una correlación directa, en esencia, entre el sistema inmune y el comportamiento". Esta afirmación se basa en las evidencias científicas que determinan que el sistema inmunológico y la inflamación son piezas cruciales en el análisis que no debemos obviar pues nos darán pautas terapéuticas esenciales.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
IL6 rs1800795	G/G	ALTO
IL10 rs1800896	A/G	MEDIO
IL1B rs16944	T/T	BAJO
TNF- α rs1800629	G/G	BAJO
IL23R rs11209026	G/G	ALTO
FCRL3 rs7528684	G/G	ALTO
VDR rs731236	T/T	BAJO
VDR rs1544410	G/G	BAJO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: RIESGO INFLAMACIÓN / RESPUESTA INMUNE

GEN	POLIMORFISMO	SIGNIFICADO CLÍNICO
IL1B Gen de la interleukina 1 beta	rs16944	<p>Las interleucinas o citoquinas son proteínas del sistema inmune que participan tanto en la respuesta innata como en la adaptativa. Estas proteínas producidas por células del sistema inmune controlan la intensidad, la duración y el carácter de una respuesta inmune. En el cerebro, las citoquinas provocan reacciones que afectan la producción de neurotransmisores tales como: epinefrina, serotonina, dopamina, glutamato y ácido gama-amino-butirico (GABA). Se postula que los desbalances en algunos neurotransmisores contribuyen a las alteraciones en la conducta de los niños con autismo. Inicialmente, los estudios no demostraron una asociación entre condiciones alérgicas y el autismo debido a la ausencia de grupos controles y a la falta de criterios diagnósticos uniformes para los problemas alérgicos. Recientemente, varios investigadores han reportado una frecuencia más alta de manifestaciones alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergia a alimentos en niños con autismo. La presencia de alergias en niños y niñas con autismo se ha relacionado con el hecho de que su sistema inmune en la periferia está dominado por el eje de linfocitos colaboradores tipo 2(Th2 -T helper 2), o sea, que la producción de citoquinas mantiene a los linfocitos colaboradores tipo 2 en predominio sobre los linfocitos colaboradores tipo 1(Th1- T helper 1).</p> <p>El rs16944 es un SNP en el gen de la interleucina 1 beta (IL1b), un miembro de la familia de citocinas o interleukinas involucrado en la respuesta inflamatoria. La variante genética (alelo) rs16944 A aumenta la susceptibilidad a la osteoartritis, en una magnitud de 1.80 veces para heterocigotos (AG) y 2.90 veces para homocigotos (AA) [PMID 15077300].</p> <p>Curiosamente, en estudios que examinaron cerebros de individuos esquizofrénicos [PMID 22763186] y bipolares [PMID 19125864] se encontró que la sustancia gris aparecía reducida e en casos con el genotipo GG. Además, este genotipo (el GG) se ha asociado con la menor capacidad para lograr la remisión en un estudio de 256 personas caucásicas con depresión (odds ratio = 1,74; intervalo de confianza del 95% 1,2-4,3) [PMID 20044070].</p> <p>Por tanto, la combinación AA y AG son las combinaciones genéticas de riesgo para la inflamación, sin embargo, la GG (la normal respecto al riesgo pro-inflamatorio) se ha vinculado a problemas psiquiátricos.</p>
IL6 Gen de la interleukina 6	rs1800795 (-174 C> G)	<p>IL6 es una citoquina pro-inflamatoria. La variante alélica 174G está asociada con un aumento de los niveles de expresión de IL6, lo que se ha relacionado con procesos patológicos crónicos y con una mayor morbi mortalidad. Se ha demostrado que esta citoquina tiene un papel esencial tanto en el desarrollo intrauterino como en la vida postnatal. El mayor riesgo se da en portadores homocigóticos GG, seguidos de heterocigóticos CG.</p>

<p>IL10 Gen de la interleukina 10</p>	<p>rs1800896 (1082G>A)</p>	<p>El polimorfismo en el gen de la IL10 1082G>A (rs1800896) determina el grado de producción de la IL10. Los portadores de la variante (Alelo) A tendrán los niveles más bajos de esta interleuquina anti-inflamatoria, de ahí que sea la variante considerada como de riesgo. La presencia de las variantes del gen que determinen una menor producción de IL10 están asociadas, entre otras complicaciones, con las siguientes: - Riesgo a enfermedades inflamatorias en general - - Riesgo a alergias - Riesgo a enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa - Arteritis de células gigantes (sobre todo en población española) - Pérdida de embarazos antes de la semana 10 (3 veces más riesgo que las portadoras del alelo G) - Enfermedad periodontal (periodontitis crónica).</p>
<p>TNF-α factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)</p>	<p>rs1800629 (-308G/A)</p>	<p>El TNF-α, una potente citoquina pleiotrópica con múltiples funciones celulares, se ha relacionado de manera crítica con la patogénesis de diversas enfermedades crónicas inflamatorias, incluyendo la EAC y enfermedades autoinmunes. El alelo A es el relacionado con la mayor expresión del gen, por tanto, con los mayores niveles de esta citoquina, de ahí que sea el alelo de riesgo. Los genotipos de riesgo serían el homocigótico para la variante: AA y el heterocigótico GA. El homocigótico GG se consideraría sin efecto negativo o normal.</p>
<p>IL23R Gen del receptor de la interleukina 23</p>	<p>rs11209026 [c.1142G>A, p.Arg381Gln]</p>	<p>El alelo de riesgo G (solo en la combinación homocigota GG) está relacionado con varias enfermedades autoinmunes: enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, susceptibilidad a la espondilitis anquilosante, psoriasis y respuestas en la enfermedad de Lyme humana. La combinación genética AA y AG parecen proporcionar un efecto protector bastante fuerte contra el desarrollo de la enfermedad de Crohn tanto en poblaciones judías como no judías.</p>
<p>FCRL3 Receptor de Fc, familia 3</p>	<p>rs7528684 [-169CT promoter]</p>	<p>El alelo de riesgo (en la entrada dbSNP) es (G) (que informan como C). La combinación genética (genotipo) GG está asociada con el riesgo de artritis reumatoide; diversos riesgos de enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (LES). Por otro lado, se describió que la combinación genética (genotipo) AA está relacionada con la reducción del riesgo de la enfermedad de Graves. Este gen también ha estado involucrado en la patogénesis de la esclerosis múltiple (EM) y con una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Addison. Curiosamente, en un estudio llevado a cabo en España, el alelo G (C) de FCRL3_3 resultó ser protector para la esclerosis múltiple (EM), siendo las combinaciones de riesgo AA y AG (o TT + TC).</p>
<p>VDR Gen del receptor de la vitamina D</p>	<p>rs731236 [TaqI] rs1544410 [BsmI]</p>	<p>La vitamina D es una hormona lipolítica que cumple importantes funciones en la homeostasis del hueso y del calcio y se une a los receptores nucleares de la vitamina D (VDR). La vitamina D está presente en ciertos alimentos y se sintetiza en la piel expuesta a la luz solar. La principal forma de la vitamina es la 25(OH)D3, cuya determinación permite conocer el estado vitamínico.</p> <p>Mientras que la vitamina D está comúnmente asociada con la reabsorción mineral y el metabolismo, en particular desempeñando un papel clave en el metabolismo del calcio y fósforo, en los últimos años la comunidad científica ha llegado a determinar que juega un papel importante en la modulación de la actividad inmune. Se encontró que el receptor de vitamina D (VDR) se expresa activamente en los monocitos de la sangre periférica humana y en las células B y T activadas, y trabajos adicionales han confirmado definitivamente que el VDR está localizado en las células T así como en los macrófagos y los monocitos. Más recientemente, se ha demostrado que la vitamina D es un inhibidor de la maduración de las células dendríticas, así como la</p>

función estimuladora de las células T y la diferenciación y proliferación de las células B. También se ha encontrado que favorece el desarrollo tanto de células Th2 (con producción de IL-4, IL-5 y IL-10) como sobre el desarrollo Th1 (producción de INF-gamma).

En los últimos años, la deficiencia de vitamina D ha sido implicada en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Una de las observaciones iniciales es que la EII tiene mayor incidencia en los climas más septentrionales, donde hay menos exposición al sol y, por lo tanto, niveles generalmente más bajos de vitamina D. En cuanto a la actividad de la enfermedad, varios estudios muestran una relación inversa entre los niveles de inflamación intestinal y vitamina D. Además, la falta de vitamina D también se ha demostrado que altera el microbioma en modelos experimentales en ratones.

Por otra parte, diversos investigadores han encontrado que la carencia de vitamina D puede estar asociada con muchos de los trastornos del neurodesarrollo en la población infantojuvenil. También se ha publicado un estudio que demuestra en un modelo animal que la carencia de vitamina D durante el embarazo correlaciona con alteraciones en el desarrollo del cerebro del feto, afectando tanto su morfología como la expresión correcta de genes relacionados con la síntesis de dopamina y con el desarrollo del lenguaje.

VDR es el receptor de la vitamina D y a este nivel, en este estudio analizamos 2 polimorfismos (2 combinaciones genéticas): El denominado BsmI y el Taq I.

El **polimorfismo rs1544410** también conocido como polimorfismo BsmI, se compone de 2 alelos: el **G** que es el común (el que podemos considerar como "normal") y el **A** (también representado con la **B**) que es la variante rara, el que se asocia a defecto en la vitamina D. Aquellos sujetos con genotipo **AA (BB)** son los que tienen comprometida la función de dicho receptor seguidos de los **portadores AG** (heterocigóticos). La función normal sería la de los portadores **GG**.

Otro polimorfismo que analizamos, el rs731236 también conocido como Taq I, está representado por 2 alelos: el **T** (alelo salvaje o común) y el **C** (alelo raro o variante de riesgo). De efecto negativo sería especialmente el genotipo CC mientras que se le ha asociado un efecto protector al TT.

Las combinaciones genéticas que determinan un buen funcionamiento del receptor de la vitamina D (**genotipos GG^{rs1544410} & TT^{rs731236}**) mostrarán las mayores concentraciones de 1,25 (OH) 2D.

Por otra parte, ante las combinaciones genéticas que determinan el **FALLO** en el funcionamiento del receptor de la vitamina D (genotipos **AA^{rs1544410}/CC^{rs731236} & AG^{rs1544410}/TC^{rs731236}**) tendremos:

- **Bajos niveles de vitamina D.**
- **Tendencia al déficit de dopamina.**
- **Mejor tolerancia a los compuestos donantes de metilo**

Cuando aparece comprometida la función del VDR (genotipos **AA/CC** y **AG/TC**), los niveles de vitamina D3 aparecen muy bajos y esta situación aumentaría sinérgicamente la tendencia pro-inflamatoria.

En estos casos sería aconsejable suplementar con vitamina D3 hasta lograr niveles entre 70-80 ng/ml para poder actuar sobre la expresión de los genes de las IL pro-inflamatorias.

4. VALORACION SALUD OSEA

Resultados

VALORACIÓN DE: SALUD OSEA



La masa ósea en etapas posteriores de la vida depende de la masa ósea máxima alcanzada durante el crecimiento y la tasa de pérdida ósea posterior relacionada con la edad. El desarrollo de la masa ósea máxima durante el crecimiento y la reducción de la pérdida de hueso más adelante en la vida son las dos estrategias principales para prevenir la osteoporosis.

Cualquier factor que influya en el desarrollo del pico de masa ósea o la pérdida de hueso en la mediana edad afectará el riesgo de fractura posterior. Se cree que varios factores influyen en la masa ósea. Estos se pueden agrupar en factores que no se pueden modificar, como la genética y los factores que pueden modificarse, como el estado hormonal, los factores de estilo de vida como los niveles de actividad física, los patrones de consumo de tabaco y alcohol y la dieta (incluidos los alimentos funcionales).

La interacción de estos factores genéticos, hormonales, ambientales y nutricionales influye tanto en el desarrollo del hueso como en la masa ósea máxima en la madurez y su posterior pérdida. Por lo tanto, es importante conocer nuestros factores de riesgo genéticos para definir lo antes posible la mejor estrategia preventiva con el fin de alcanzar la masa ósea máxima más alta durante el crecimiento.

Los niños con trastornos del neurodesarrollo pueden tener dificultades para alimentarse, así como comportamientos restrictivos y rituales que afectan su correcto equilibrio nutricional. Por esa razón, muchos de ellos corren un alto riesgo de deficiencias nutricionales que podrían conducir a la desnutrición y al crecimiento inadecuado.

Por lo tanto, es muy necesario determinar sus requisitos nutricionales especiales si queremos asegurar su crecimiento y madurez adecuados. En este punto, analizamos 4 SNP en algunos genes relacionados con la salud ósea. Estos genotipos deben considerarse junto con los otros polimorfismos genéticos incluidos en la presente prueba con el fin de revelar pistas para diseñar el plan de dieta más apropiado para cada caso.

Los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores analizados en este caso son:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	RIESGO ASOCIADO
LRP5 rs4988321	G/G	BAJO
LRP5 rs3736228	C/C	BAJO
VDR Taq rs731236	T/T	BAJO
VDR Bsm rs1544410	G/G	BAJO

Significado clínico de los polimorfismos genéticos: SALUD ÓSEA

GEN	POLIMORFISMO	SIGNIFICADO CLÍNICO
LRP5 Gen de proteína 5 relacionada con receptores de lipoproteínas de baja densidad	rs4988321 [V667M] rs3736228 [A1330V]	<p>En condiciones favorables, la curva de crecimiento de los niños siempre refleja su potencial genético. Las situaciones adversas, como una nutrición deficiente y una dieta pobre y equilibrada, y ciertas enfermedades, tienen un impacto negativo en el peor crecimiento en los casos en que la genética es menos favorable.</p> <p>Centrados en los factores genéticos que consideramos para evaluar el gen LRP5 que es uno de los genes más relevantes relacionados con el potencial de masa ósea. Aquí tenemos dos variaciones genéticas que confieren riesgo para la reducción de la masa ósea, una de ellas es la rs4988321 que también se conoce como Val667Met o V667M; el alelo más común (G) codifica el Val (valina), mientras que el alelo más raro (A) codifica el Met (metionina), que es el alelo de riesgo. La variante A (alelo A) se asocia con fracturas vertebrales y densidad mineral ósea reducida (DMO).</p> <p>También probamos la variación genética conocida como rs3736228 (también conocida como Ala1330Val o A1330V). Aquí, el alelo (normal) más común es C que codifica Ala (alanina), mientras que la forma o variante más rara (alelo) es T que codifica Val (valina), siendo el alelo de riesgo porque está asociado con fracturas vertebrales y menor densidad mineral ósea (DMO) en general, pero especialmente en la columna lumbar y el cuello femoral.</p>
VDR Gen del receptor vitamina D	rs1544410 [BsmI] rs731236 [Taq I]	<p>VDR es receptor de vitamina D, hormona esencial en el sistema endocrino que participa en la homeostasis del calcio y en el metabolismo óseo. La vitamina D en sí misma es biológicamente inactiva, y debe ser metabolizada a su forma biológicamente activa. Luego de ser consumida en la dieta o de ser sintetizada en la epidermis de la piel, la vitamina D entra a la circulación y es transportada hasta el hígado. En el hígado, la vitamina D es hidroxilada para formar 25-hidroxivitamina D (calcidiol; 25-hidroxivitamina D, la principal forma de vitamina D circulante). La exposición aumentada a luz solar o la ingesta recomendada aumentada de vitamina D incrementan los niveles de 25-hidroxivitamina D en el plasma, haciendo a la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D un indicador útil del estado nutricional de vitamina D. La deficiencia de vitamina D causa dolor y debilidad muscular en niños y adultos. En niños, la deficiencia severa de vitamina D resulta en el fracaso de la mineralización de los huesos. Los huesos que crecen rápidamente son los afectados más severamente por el raquitismo. Las placas de crecimiento de los huesos continúan agrandándose, pero en ausencia de una mineralización adecuada, los miembros que soportan el peso (brazos y piernas) se arquean. En niños muy pequeños, el raquitismo podría producir un retraso en el cierre de las fontanelas (partes blandas) en el cráneo, y la caja torácica podría deformarse debido a la acción de arrastre del diafragma. En casos severos, bajos niveles de calcio plasmático (hipocalcemia) podrían causar convulsiones. Además de su función en el mantenimiento de la salud ósea, la vitamina D en la forma de 1,25-dihidroxivitamina D es un potente modulador del sistema inmune. El receptor de vitamina D (RVD) se expresa en la mayoría de las células del sistema inmune, incluyendo células T y células presentadoras de antígeno, como células dendríticas y macrófagos. Bajo ciertas circunstancias, los macrófagos también producen la enzima 25-hidroxivitamina D3-1-hidroxilasa que convierte a la 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D. Existe evidencia científica considerable de que la 1,25-dihidroxivitamina D tiene una variedad de efectos sobre la función del sistema inmune, los que podrían mejorar la inmunidad innata e inhibir el desarrollo de autoinmunidad</p>

5. RESPUESTA GENERAL A FÁRMACOS

Resultados

VALORACIÓN DE: RESPUESTA GENERAL A FÁRMACOS



La gran variabilidad observada en la respuesta de los pacientes a los medicamentos constituye la regla, y no la excepción, para la mayoría de los mismos. Por ello, llegar a comprender las bases moleculares de la acción farmacológica de los diferentes fármacos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en su mejor o peor respuesta y que condicionan la toxicidad, optimizará el uso de los mismos, en lo que se conoce como medicina personalizada.

La acción farmacológica de un medicamento está condicionada, entre otros, por polimorfismos genéticos que influyen tanto en el proceso de farmacocinética como en el de farmacodinámica. En el caso del proceso de metabolización de fármacos destacar, 3 vías principales con 3 enzimas responsables: 1) enzima acetiltransferasa que acetila ciertas sulfonamidas, isoniacida, hidralacina y procainamida; 2) enzima hidroxilador que cataliza el metabolismo de fármacos del tipo debrisoquina y esparteína y un gran número de fármacos ampliamente prescritos; y 3) otro enzima hidroxilador que cataliza la oxidación de los fármacos del tipo fenitoína. Sin embargo, se han descrito otras muchas vías de metabolización que presentan polimorfismos de compuestos endógenos y exógenos. NAT2 (N-acetiltransferasa 2): La acetilación es la ruta de biotransformación para arilaminas y fármacos de hidrazina, así como para un gran número de toxinas y carcinógenos presentes en la dieta, humo de cigarro y medio ambiente. Por eso, el polimorfismo de la N-acetilación es una de las vías farmacogenéticas más intensamente estudiadas y que pone de manifiesto las diferencias interindividuales en la respuesta a xenobióticos y los efectos terapéuticos y reacciones adversas de diversos fármacos que contienen aminas. En el test se analiza exclusivamente las combinaciones de los alelos *4, *5A, *5B, *5C, *6A, *6B, *7A, *7B, *12A, *14A y *14B del gen NAT2 que generan un fenotipo metabolizador rápido (actividad normal), intermedio o lento, y que están definidos por los SNPs R64Q, Y94Y, I114T, L161L, R197Q, K268R y G286E. El resto de las combinaciones dan lugar a un fenotipo no determinado por el test.

CYP2D6 (Citocromo P450 2D6), una enzima del complejo citocromo P450 metaboliza muchos de los fármacos más comúnmente utilizados incluyendo antidepresivos, antiarrítmicos y agentes antihipertensivos. La deficiencia de este enzima se hereda de forma autosómica recesiva afectando aproximadamente al 5-10% de individuos de raza caucásica. El fenotipo metabolizador lento es de gran importancia clínica ya que los individuos que lo porten son susceptibles a tener niveles muy altos (tóxicos) de los medicamentos que son sustrato del enzima a las dosis que pudieran ser inocuas para el resto de la población con metabolización normal. En el test se analiza exclusivamente las combinaciones de los alelos *4, *7 y *10 del gen CYP2D6 que generan un fenotipo metabolizador lento. El resto de las combinaciones dan lugar a un fenotipo no determinado por el test.

CYP2C19 (Citocromo P450 2C19): El polimorfismo G681A en el gen CYP2C19 adquirió especial relevancia cuando se conoció que era la vía de metabolización de fármacos tan comúnmente prescritos como el diazepam o el omeprazol. El omeprazol, un potente inhibidor de la bomba de protones muy utilizado como protector gástrico, llega a alcanzar niveles plasmáticos muy elevados. Como este fármaco no es tóxico y es específico en cuanto a su localización y acción, los posibles efectos secundarios no se han asociado hasta el momento con el fenotipo metabolizador lento. Sin embargo, en otros casos, como con los agentes antimaláricos tipo proguanil y clorproguanil sí lo son a niveles plasmáticos elevados como los alcanzados en los metabolizadores lentos. En poblaciones de raza caucásica se ha descrito una frecuencia de metabolizadores lentos del orden de un 2-5 %. En el test se analiza exclusivamente las combinaciones de los alelos *1 y *2, del gen CYP2C19 que generan un fenotipo metabolizador rápido (actividad normal), intermedio o lento, y que está definidos por el SNP G681A. El resto de las combinaciones dan lugar a un fenotipo no determinado por el test.

CYP2C9 (Citocromo P450 2C9): Diferentes variantes alélicas del CYP2C9 pueden influir en el descenso de actividad metabólica de esta enzima. En el test se detecta exclusivamente las combinaciones de los alelos *1, *2 y *3, del gen CYP2C9 que generan un fenotipo metabolizador rápido (actividad normal), intermedio, lento o muy lento, y que está definido por los SNPs Arg144Cys y Ile359Leu. El resto de las combinaciones dan lugar a un fenotipo no determinado por el test.

RESULTADO DE RESPUESTA GENERAL A FÁRMACOS (fármacos de uso común)

Según los alelos detectados, en el test, en base al tipo de metabolización de los fármacos de uso común, clasificados según su uso terapéutico diferenciamos:

- **Metabolizadores extensivos o rápidos**, asociados a una actividad normal o correcta. Los fenotipos se predicen a partir de la combinación de dos alelos activos.
- **Metabolizadores ultra-rápidos**, es un individuo que transforma los fármacos muy rápidamente. En este caso el individuo porta más de dos copias de alelos funcionales (CYP2D6).
- **Metabolizadores intermedios**, asociado a una actividad disminuida. Los fenotipos se predicen a partir de la presencia de dos alelos con actividad disminuida o la combinación de un alelo con actividad normal o disminuida y otro sin actividad.
- **Metabolizadores lentos**, indicativo de una actividad reducida o ausente. Los fenotipos se predicen por la presencia de dos alelos inactivos.

La actividad y respuesta asociadas aparecen resumidas en la siguiente tabla:

TIPO DE METABOLIZADOR	Nº de alelos funcionales AC: Activo DIS: Actividad Disminuida INAC: Inactivo	Actividad predicha	Consecuencias de la administración de un fármaco activo
Metabolizador extensivo [EM]	2 alelos AC	Actividad enzimática normal	Respuesta esperada a la dosis estándar
Metabolizador intermedio [IM]	alelo AC 1 alelo INAC o 2 alelos DIS o 1alelo DIS 1 alelo INAC	Actividad enzimática reducida	Pueden experimentar en mayor o menor grado las mismas consecuencias que los metabolizadores lentos
Metabolizador lento [PM]	2 alelos INAC	Actividad enzimática reducida o ausente	Puede darse una disminución del metabolismo, se incrementan las concentraciones plasmáticas del fármaco. Pueden darse más reacciones adversas de lo usual.
Metabolizador ultra-rápido [UM]	Más de dos copias de alelos funcionales	Actividad enzimática aumentada	*Puede darse el aumento del metabolismo, no se alcanza la ventana terapéutica. Fallo terapéutico.

(*): En el caso de ser profármaco puede no responder debido a que las concentraciones del metabolito activo son más bajas de lo esperado.

El resultado del perfil general de metabolización de respuesta a fármacos es el siguiente:

POLIMORFISMO	GENOTIPO	METABOLIZADOR
NAT2 (Alelo *4 (wt))	*5B/*5B	PM
CYP2D6 (ALELOS *4, *7, *10)	*35/N	EM
CYP2C19 (Alelos *1 (wt), *2 y *3)	*1/*1	EM
CYP2C9 (Alelos *1 (wt), *2 y *3)	*1/*1	EM

Limitaciones del test

Se está analizando un fenómeno complejo de carácter poligénico y multifactorial, por lo que las conclusiones aquí plasmadas no tienen valor absoluto, sino más bien relativo en función de cada caso. Los polimorfismos analizados no indican necesariamente que se vayan a padecer enfermedades. Sólo nos avisarán si somos algo más vulnerables respecto al resto de la población y nos indicarán a qué nivel esta vulnerabilidad sería más evidente para poder establecer medidas oportunas de control (prevención).

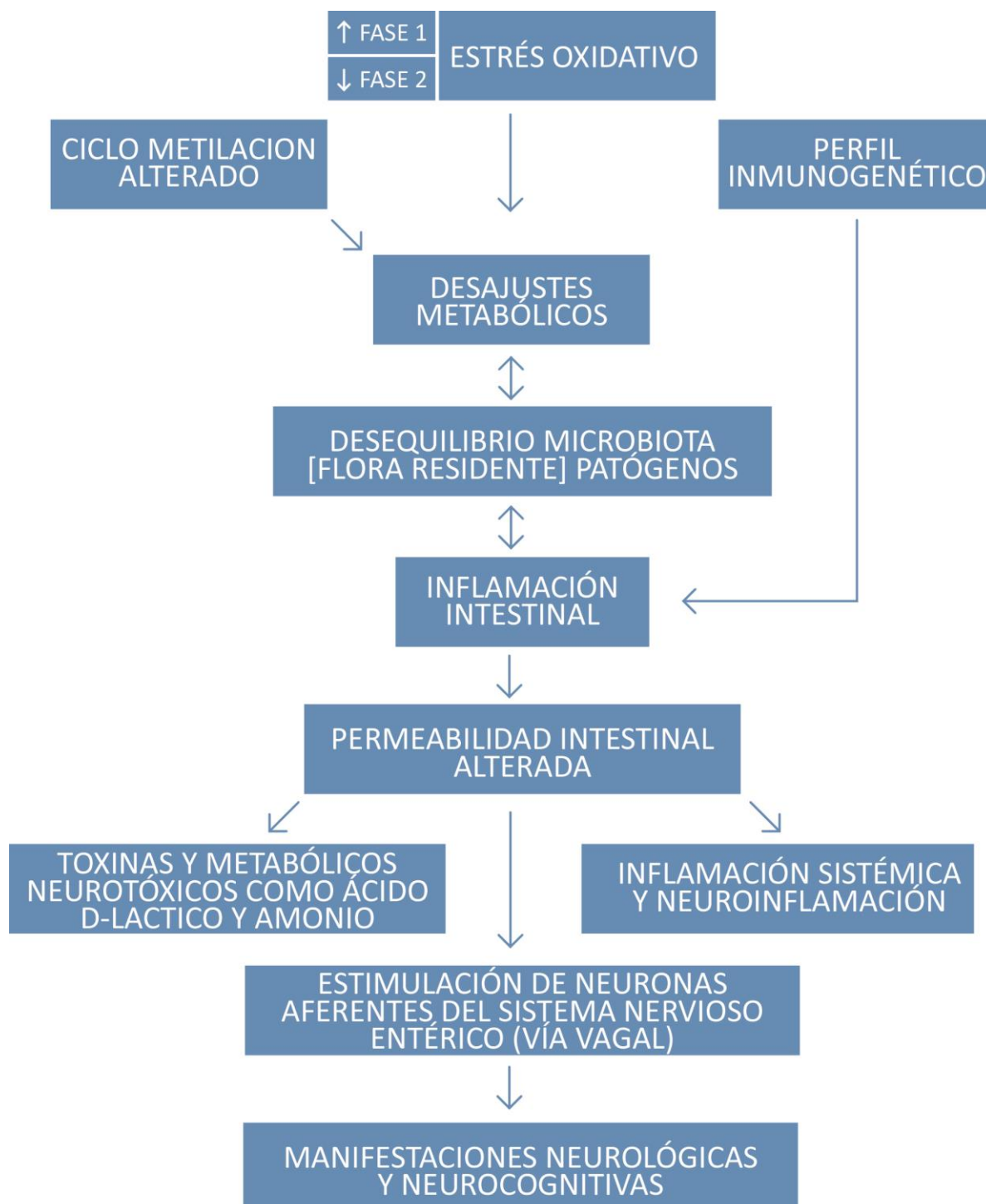
La magnitud final del riesgo puede verse afectada por influencia de otros genes (sinergia o antagonismo entre ellos) y el efecto final dependerá del equilibrio entre éstos y el resto de los factores de riesgo no genéticos, factores ambientales particulares que actúen en cada caso, fundamentalmente hábitos y estilos de vida.

Los SNPs o variaciones analizadas en el test y su relación con los diferentes apartados se basan en los estudios científicos de asociación genética realizados hasta el momento y en población caucásica. Es probable, que el mayor desafío actual en la investigación de la genética de los procesos poligénicos y multifactoriales, como los incluidos en el actual análisis genético, sea el descubrimiento de nuevos genes implicados en vías metabólicas y mecanismos desconocidos que influyan en su impacto y tratamiento.

En el siguiente esquema podemos ver resumida y de forma secuencial, la interacción entre algunos de los principales mecanismos analizados en este test cuya valoración, junto a los datos clínicos, nos permitirán entender muchas de las manifestaciones clínicas, tanto generales como neurocognitivas.

ANEXO I

ESQUEMA GENERAL DE POSIBLE INTERACCIÓN ENTRE LAS PRINCIPALES VÍAS ANALIZADAS EN EL PRESENTE TEST.



ANEXO II

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GENERAL

Lao Villadóniga JI. Diagnosis and genetic counseling in mental retardation. *Rev Neurol*. 2001 Oct;33
PMID: 12447810.

Lao JI. Autism Spectrum Disorders: An Intervention Approach Based on Genomic Analysis. *Biol Med J.*, 2014, S1. <http://dx.doi.org/10.4172/0974-8369.S1-002>.

Hamidpour R, et al. Antipurinergic Therapy with Suramin as a Treatment for Autism Spectrum Disorder. *J Biomedical Sci*. 2016, 5:2.

APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) Y TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Ng S, Lin CC, Hwang YH, Hsieh WS, Liao HF, Chen PC. Mercury, APOE, and children's neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 2013 Jul;37:85-92. doi: 10.1016/j.neuro.2013.03.012. Epub 2013 Apr 18.

Etto M, Watanabe K, Chonan N, Ishii K. Familial hipercolesterolemia and apolipoprotein E4. 1988. *Atherosclerosis* 72: 123-128.

Hixson JE. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. 1991. *Arterioscler Thromb* 11: 1237-1244.

Janicak P. Et al. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Williams & Wilkins. 1993. pp. 154, 165, 166, 395, 477, 497.

Stewart WF, Schwartz BS, Simon D, Kelsey K, Todd AC: ApoE genotype, past adult lead exposure, and neurobehavioral function. *Environ Health Perspect* 2002, 110:501-505

Wright RO, Hu H, Silverman EK, et al. Apolipoprotein E genotype predicts 24-month Bayley Scales of Infant Development score. *Pediatr Res*. 2003;54(6):819-825.

Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA. Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity. *J Alzheimer Dis*. 2003; 5:189-195.

Mutter, J., J. Naumann, C. Sadaghiani, R. Schneider, and H. Walach. 2004. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuroendocrinol. Lett*. 25: 331-339.

Wojcik DP, Godfrey ME, Haley B: Mercury toxicity presenting as chronic fatigue, memory impairment and depression: diagnosis, treatment, susceptibility, and outcomes in a New Zealand general practice setting (1994-2006). *Neuro Endocrinol Lett* 2006, 27:415-423.

Alexander D.M. y cols. The contribution of apolipoprotein E alleles on cognitive performance and dynamic neural activity over six decades. *Biological Psychology* 2007, 75, 229-238.

Kuroda MMM, Weck ME, Sarwark JF, Hamidullah A, Wainwright MS. Association of apolipoprotein E genotype and cerebral palsy in children. *Pediatrics*. 2007; 119(2):306-313.

Shaw P, Lerch JP, Pruessner JC, Taylor KN, Rose AB, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN. Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):494-500

Filippini N, Macintosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, Matthews PM, Beckmann CF, Mackay CE. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr 28;106(17):7209-14.

Dumanis SB, Tesoriero JA, Babus LW, Nguyen MT, Trotter JH, LaDu MJ, Weeber EJ, Turner RS, Xu B, Rebeck GW, Hoe HS. ApoE4 decreases spine density and dendritic complexity in cortical neurons in vivo. *J Neurosci*. 2009 Dec 2;29(48):15317-22.

Giunco, CT., et al. Association between APOE polymorphisms and predisposition for autism. *Psychiatric Genetics*: December 2009 - Volume 19 - Issue 6 - p 338.

Acevedo S, Piper B, Craytor M, Benice T, and Raber J. Apolipoprotein E4 and sex affect neurobehavioral performance in primary school children. *Pediatr Res*. 2010 March; 67(3): 293-299.

Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, Price JL, Yan Z, D'Angelo G, Liu C, Dixit S, Benzinger T, Fagan A, Goate A, Mintun MA. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Aβ42. *J Neurosci*. 2010 Dec 15;30(50):17035-40.

Ying Chena, Murat S. Durakoglugila, Xunde Xiana, Joachim Herza. ApoE4 reduces glutamate receptor function and synaptic plasticity by selectively impairing ApoE receptor recycling. *PNAS* June 29, 2010 vol. 107 no. 26 12011-12016. doi: 10.1073/pnas.0914984107.

Yvette I. Sheline, John C. Morris, Abraham Z, et al. APOE4 Allele Disrupts Resting State fMRI Connectivity in the Absence of Amyloid Plaques or Decreased CSF Aβ42. *J Neurosci* 15, 2010, 30(50): 17035-17040; doi: 10.1523/JNEUROSCI.3987-10.2010.

Watson GE, Evans K, Thurston SW, van Wijngaarden E, et al. Prenatal exposure to dental amalgam in the Seychelles Child Development Nutrition Study: associations with neurodevelopmental outcomes at 9 and 30 months. *Neurotoxicology*. 2012 Dec;33(6):1511-7. doi: 10.1016/j.neuro.2012.10.001. Epub 2012 Oct 12.

APO E2

Persico AM, et al. Enhanced APOE2 transmission rates in families with autistic probands. *Psychiatr Genet*. 2004 Jun;14(2):73-82.

Kuroda MMM, Weck ME, Sarwark JF, Hamidullah A, Wainwright MS. Association of apolipoprotein E genotype and cerebral palsy in children. *Pediatrics*. 2007; 119(2):306–313.

Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye M-C. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4):1425–1430.

Gaynor W.J y cols. Apolipoprotein E genotype modifies the risk of behavior problems after infant cardiac surgery. *Pediatrics*. 2009 July; 124(1): 241–250.

PLASTICIDAD SINÁPTICA

CNTNAP2 [<http://autism.mindspec.org/GeneDetail/CNTNAP2>]

Alarcón M, et al. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet*. 2008 Jan;82(1):150-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.005.

Arking DE, et al. A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. *Am J Hum Genet*. 2008 Jan;82(1):160-4. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.015.

Tan GC, Doke TF, Ashburner J, Wood NW, Frackowiak RS. Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of CNTNAP2. *Neuroimage*. 2010 Nov 15;53(3):1030-42. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.018. Epub 2010 Feb 20.

Li et al. Association analysis of CNTNAP2 polymorphisms with autism in the Chinese Han population. *Psychiatr Genet*. 2010 Jun;20(3):113-7. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833a216f.

Rodenas-Cuadrado P, Ho J2, Vernes SC. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders. *Eur J Hum Genet*. 2014 Feb;22(2):171-8. doi: 10.1038/ejhg.2013.100. Epub 2013 May 29

Chiocchetti AG, et al. Variants of the CNTNAP2 5' promoter as risk factors for autism spectrum disorders: a genetic and functional approach. *Mol Psychiatry*. 2015 Jul;20(7):839-49. doi: 10.1038/mp.2014.103. Epub 2014 Sep 16.

Nascimento PP, et al. Single nucleotide polymorphisms in the CNTNAP2 gene in Brazilian patients with autistic spectrum disorder. *Genet Mol Res*. 2016 Feb 5;15(1). doi: 10.4238/gmr.15017422.

Zhang T, et al. Association between CNTNAP2 polymorphisms and autism: A family-based study in the Chinese Han population and a meta-analysis combined with GWAS data of psychiatric genomics consortium. *Autism Res*. 2019 Apr;12(4):553-561. doi: 10.1002/aur.2078. Epub 2019 Jan 25.

MET [AUTS9] - <http://autism.mindspec.org/GeneDetail/MET>

Maina F, et al. Coupling Met to specific pathways results in distinct developmental outcomes. *Mol Cell*. 2001 Jun;7(6):1293-306.

Campbell DB et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Nov 7;103(45):16834-9. Epub 2006 Oct 19.

Jackson PB, et al. Further evidence that the rs1858830 C variant in the promoter region of the MET gene is associated with autistic disorder. *Autism Res*. 2009 Aug;2(4):232-6. doi: 10.1002/aur.87.

Thanseem I, et al. Further evidence for the role of MET in autism susceptibility. *Neurosci Res*. 2010 Oct;68(2):137-41. doi: 10.1016/j.neures.2010.06.014. Epub 2010 Jul 6.

Hedrick A, et al. Autism risk gene MET variation and cortical thickness in typically developing children and adolescents. *Autism Res*. 2012 Dec;5(6):434-9. doi: 10.1002/aur.1256. Epub 2012 Oct 24.

Volk HE, et al. Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. *Epidemiology*. 2014 Jan;25(1):44-7. doi: 10.1097/EDE.0000000000000030.

Xie Z, et al. Hepatocyte Growth Factor Modulates MET Receptor Tyrosine Kinase and β -Catenin Functional Interactions to Enhance Synapse Formation. *eNeuro*. 2016 Aug 29;3(4). pii: ENEURO.0074-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0074-16.2016. eCollection 2016 Jul-Aug.

Ma X, et al. Disruption of MET Receptor Tyrosine Kinase, an Autism Risk Factor, Impairs Developmental Synaptic Plasticity in the Hippocampus. *Dev Neurobiol*. 2019 Jan;79(1):36-50. doi: 10.1002/dneu.22645. Epub 2018 Oct 21.

FACTORES GENÉTICOS SISTEMA ADRENÉRGICO-HEMODINÁMICA

Janicak P. et al. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Williams & Wilkins. 1993. pp. 154, 165, 166, 395, 477, 497.

Connors SL, et al. beta2-adrenergic receptor activation and genetic polymorphisms in autism: data from dizygotic twins. *J Child Neurol*. 2005 Nov;20(11):876-84.

Witter FR, Zimmerman AW, Reichmann JP, Connors SL. In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Dec;201(6):553-9.

Croen LA, et al. Prenatal exposure to β 2-adrenergic receptor agonists and risk of autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*. 2011 Dec;3(4):307-15. Epub 2011 Aug 27.

Ananth Narayanan, et al. Effect of Propranolol on Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder—A Pilot Study. *Brain Imaging and Behavior* (2010) 4:189–197.

Cheslack-Postava K, Fallin MD, Avramopoulos D, Connors SL, Zimmerman AW, Eberhart CG, Newschaffer CJ. beta2-Adrenergic receptor gene variants and risk for autism in the AGRE cohort. *Mol Psychiatry*. 2007 Mar;12(3):283-91. Epub 2007 Jan 2.

Hartley L. et al. The Effect of Beta Adrenergic Blocking Drugs on Speakers Performance and Memory. *British Journal of Psychiatry*. 142.

Bartres-Faz D, Junque C, Clemente IC, Lopez-Alomar A, Valveny N, Lopez-Guillen A, Lopez T, Cubells MJ, Moral P: Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neurosci Lett* 2000, 290:177-180.

David R Harding y cols. Does angiotensin-1 converting enzyme genotype influence motor or cognitive development after pre-term birth? *Journal of Neuroinflammation* 2005, 2:6

Iossifov I, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014 Nov 13;515(7526):216-21. doi: 10.1038/nature13908. Epub 2014 Oct 29.

FACTORES GENÉTICOS TROMBOSIS

Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C, Battistella PA, Drigo P, Gavasso S, Laverda AM, Simioni P. High prevalence of inherited thrombophilia in 'presumed peri-neonatal' ischemic stroke. *Eur J Haematol*. 2008 Jan;80(1):71-5. Epub 2007 Nov 19.

Stella CL, et al. Fetal thrombophilia, perinatal stroke, and novel ideas about CP. *OBG Management* 2008; 20(10): 26

Herak DC, Antolic MR, Krleza JL, et al. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics*. 2009;123:e653–e660.

Nacinovich R, Galli J, Bomba M, et al. Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 59:345–351.

Ricci D, Mercuri E, Barnett A, et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. *Stroke*. 2008; 39:403–410.

Christine K. Fox & Heather J. Fullerton. Recent Advances in Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2010 July; 12(4): 217–224.

Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, Trauner DA. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain*. 2008; 131:2975–2985.

Harum KH, Hoon AH, Casella JF. Factor V Leiden: a risk factor for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 7815.

Halliday JL, Reddihough D, Byron K, Ekert H, Ditchfield M. Hemiplegic cerebral palsy and the factor V Leiden mutation. *J Med Genet* 2000; 37: 7879.

Lynch JK, Nelson KB, Curry CJ, Grether JK. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. *J Child Neurol* 2001; 16: 73544.

FACTORES GENÉTICOS METILACIÓN

Boris M, Goldblatt A, Galanko J. Et al. Association of MTHFR Gene Variants with Autism. *Journal of American Physicians and Surgeons*. 2004; 9:106-8

Lao JI, et al. The homocysteine pathway: A new target for Alzheimer disease treatment? *Drug Dev. Res*. 62:221–230, 2004.

Beyer K, Lao JI, et al. Cystathionine beta synthase as a risk factor for Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res*. 2004 May;1(2):127-33.

James SJ, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Dec 5;141B (8):947-56.

Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ, Tassone F, Hertz-Picciotto I. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology.* 2011 Jul;22(4):476-85.

Schmidt RJ, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jul;96(1):80-9. Epub 2012 May 30.

del Rio Garcia C, Torres-Sanchez L, Chen J, et al. Maternal MTHFR 677C>T genotype and dietary intake of folate and vitamin B(12): their impact on child neurodevelopment. *Nutr Neurosci.* 2009; 12:13-20.

Schlotz W, Jones A, Phillips DI, et al. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyper-activity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psy-chiatry.* 2010; 51-5: 594-602.

Krull KR, Brouwers P, Jain N. Et al. Folate Pathway Genetic Polymorphisms are Related to Attention Disorders in Childhood Leukemia Survivors. *J Pediatr.* 2008Jan;152(1):101-5

Cem Gokcen , Nadir Kocak, Ahmet Pekgor. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Int J Med Sci* 2011; 8(7):523-528. doi:10.7150/ijms.8.523.

Schmidt RJ, et al. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2011;22(4):476-485. doi:10.1097/EDE.0b013e31821d0e30.

Christensen KE, et al. The MTHFD1 p. Arg653Gln variant alters enzyme function and increases risk for congenital heart defects. *Hum Mutat.* 2009 Feb;30(2):212-20. doi: 10.1002/humu.20830.

Jiang J, Zhang Y, Wei L, Sun Z, Liu Z. Association between MTHFD1 G1958A polymorphism and neural tube defects susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jun 30;9(6):e101169. doi: 10.1371/journal.pone.0101169. eCollection 2014.

Pall ML. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle. *Med Hypotheses* 2007; 69:821-825.

Schmidt RJ, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jul;96(1):80-9. doi: 10.3945/ajcn.110.004416. Epub 2012 May 30.

Pu D, et al. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res.* 2013 Oct;6(5):384-92. doi: 10.1002/aur.1300. Epub 2013 May 7.

Muratore CR , et al. Age-dependent decrease and alternative splicing of methionine synthase mRNA in human cerebral cortex and an accelerated decrease in autism. *PLoS One.* 2013;8(2): e56927. doi: 10.1371/journal.pone.0056927. Epub 2013 Feb 20.

Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. *Metab Brain Dis.* 2016 Aug;31(4):727-35. doi: 10.1007/s11011-016-9815-0. Epub 2016 Mar 8.

Willsey AJ , et al. De Novo Coding Variants Are Strongly Associated with Tourette Disorder. *Neuron.* 2017 May 3;94(3):486-499.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.024.

FACTORES GENÉTICOS DOPAMINA, SEROTONINA

ADRA2A

Comings DE, et al. Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet.* 1999 Mar;55(3):160-72.

Mäestu J. Et al. Associations between an alpha 2A adrenergic receptor gene polymorphism and adolescent personality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Jun 5;147B(4):418-23.

Kiive E., et al. Effect of alpha2A-adrenoceptor C-1291G genotype and maltreatment on hyperactivity and inattention in adolescents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Feb 1;34(1):219-24. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.11.011. Epub 2009 Nov 14.

DRD2

Zhang Y. et al. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Dec 18;104(51):20552-7. Epub 2007 Dec 11.

Laucht M, et al. Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008 Jun;47(6):673-81. doi: 10.1097/CHI.0b013e31816bff77.

Voisey J et al. The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety*. 2009;26(1):28-33. doi: 10.1002/da.20517.

Hettinger JA , et al. DRD2 and PPP1R1B (DARPP-32) polymorphisms independently confer increased risk for autism spectrum disorders and additively predict affected status in male-only affected sib-pair families. *Behav Brain Funct*. 2012 May 4;8:19. doi: 10.1186/1744-9081-8-19.

Eicher JD and Gruen JR Language impairment and dyslexia genes influence language skills in children with autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2015 Apr;8(2):229-34. doi: 10.1002/aur.1436. Epub 2014 Dec 1.

Luykx JJ, Broersen JL, de Leeuw M. The DRD2 rs1076560 polymorphism and schizophrenia-related intermediate phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Mar;74(Pt A):214-224. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.006. Epub 2017 Jan 16.

Pardias AF , et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*. 2018 Mar;50(3):381-389. doi: 10.1038/s41588-018-0059-2. Epub 2018 Feb 26.

DAT1 [SLC6A3]

Gill M, et al. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry*. 1997 Jul;2(4):311-3.

Le Strat Y, et al. The 3' part of the dopamine transporter gene DAT1/SLC6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Jan;32(1):27-35. Epub 2007 Dec 7.

Sander T, et al. Variation of the genes encoding the human glutamate EAAT2, serotonin and dopamine transporters and Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2000 Aug;41(1):75-81.

Mazei-Robison MS, et al. Sequence variation in the human dopamine transporter gene in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology*. 2005 Nov;49(6):724-36. Epub 2005 Sep 19.

Ouellet-Morin I, et al. Association of the dopamine transporter gene and ADHD symptoms in a Canadian population-based sample of same-age twins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec 5;147B(8):1442-9. doi: 10.1002/ajmg.b.30677.

Hamilton PJ, et al. De novo mutation in the dopamine transporter gene associates dopamine dysfunction with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2013 Dec;18(12):1315-23. doi: 10.1038/mp.2013.102. Epub 2013 Aug 27.

Bowton E, et al. SLC6A3 coding variant Ala559Val found in two autism probands alters dopamine transporter function and trafficking. *Transl Psychiatry*. 2014 Oct 14;4:e464. doi: 10.1038/tp.2014.90.

Campbell NG, et al. Structural, functional, and behavioral insights of dopamine dysfunction revealed by a deletion in SLC6A3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Feb 26;116(9):3853-3862. doi: 10.1073/pnas.1816247116. Epub 2019 Feb 12.

COMT

Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:652-654. doi: 10.1176/appi.ajp.159.4.652.

Bishop Sonia J y cols. COMT genotype influences prefrontal response to emotional distraction. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2006, 6(1): 62-70.

Bishop SJ, Fossella J, Croucher CJ, Duncan J. COMT val158met genotype affects recruitment of neural mechanisms supporting fluid intelligence. *Cereb Cortex* 2008, 18:2132-2140.

de Frias CM y cols. Influence of COMT gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *J Cogn Neurosci*. 2009, 22:1614-1622.

Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet*. 2003; 118B:103-109. doi: 10.1002/ajmg.b.10064.

Thapar A., Langley K., Fowler T., Rice F., Turic D., Whittinger N., et al. (2005). Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 62, 1275-1278.

Halleland H. y cols. Association Between Catechol O-methyltransferase (COMT) Haplotypes and Severity of Hyperactivity Symptoms in Adults. *Am J Med Genet* 2009, Part B 150B:403-410.

Pálmason H., Moser D., Sigmund J., Vogler C., Hänig S., Schneider A., et al. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder phenotype is influenced by a functional catechol-O-methyltransferase variant. *Journal of Neural Transmission*, 117,259-67.

Nijmeijer J.S. y cols. Perinatal Risk Factors Interacting With Catechol O-Methyltransferase and the Serotonin Transporter Gene Predict ASD Symptoms in Children With ADHD. *J Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 51, 1242-1250, 2010.

Kereszturi E, Tarnok Z, Bogнар E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:1431–5.

A. Salatino-Oliveira y cols. Catechol-O-Methyltransferase Valine158Methionine Polymorphism Moderates Methylphenidate Effects on Oppositional Symptoms in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder *Biol Psychiatry* 2011;70:216–221.

Matthews Natasha y cols. The COMT Val158 allele is associated with impaired delayed-match-to-sample performance in ADHD. *Behavioral and Brain Functions* 2012, 8:25.

Green A.E y cols. A Gene-Brain-Cognition Pathway: Prefrontal Activity Mediates the Effect of COMT on Cognitive Control and IQ. *Cerebral Cortex* 2012 doi:10.1093/cercor/bhs035.

Harmer CJ, McTavish SF, Clark L, Goodwin GM, Cowen PJ. Tyrosine depletion attenuates dopamine function in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;154(1):105-11.

Montgomery AJ, McTavish SF, Cowen PJ, Grasby PM. Reduction of brain dopamine concentration with dietary tyrosine plus phenylalanine depletion: an [¹¹C] raclopride PET study. *Am J Psychiatry.* 2003 Oct;160(10):1887-9.

Hamidovic A, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype modulates sustained attention in both the drug-free state and in response to amphetamine. *Psychiatric Genetics* 2010, 20:85–92.

SLC6A4

Cook EH Jr, et al. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry.* 1997 May;2(3):247-50.

Grabe HJ, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry.* 2009 Aug;166(8):926-33. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08101542. Epub 2009 Jun 1.

Wei CC, Wan L, Lin WY, Tsai FJ. Rs 6313 polymorphism in 5-hydroxytryptamine receptor 2A gene association with polysymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(6):371-5. doi: 10.1002/jcla.20386.

Zhang L, Kendler KS, Chen X. The mu-opioid receptor gene and smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Brain Funct.* 2006 Aug 4; 2:28.

Velasquez F, et al. The influence of 5-HTTLPR transporter genotype on amygdala-subgenual anterior cingulate cortex connectivity in autism spectrum disorder. *Dev Cogn Neurosci.* 2017 Apr; 24:12-20. doi: 10.1016/j.dcn.2016.12.002. Epub 2016 Dec 23.

OPRM1

Moles A, et al. Deficit in attachment behavior in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Science.* 2004 Jun 25;304(5679):1983-6.

Kasai S, Ikeda K. Pharmacogenomics of the human μ -opioid receptor. *Pharmacogenomics.* 2011 Sep;12(9):1305-20. doi: 10.2217/pgs.11.68.

Becker JA, et al. Autistic-like syndrome in mu opioid receptor null mice is relieved by facilitated mGluR4 activity. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Aug;39(9):2049-60. doi: 10.1038/npp.2014.59. Epub 2014 Mar 12.

Swann G, ET AL. Effect of OPRM1 and stressful life events on symptoms of major depression in African American adolescents. *J Affect Disord.* 2014 Jun; 162:12-9. doi: 10.1016/j.jad.2014.03.020. Epub 2014 Mar 27.

Slavich GM, Tartter MA, Brennan PA, Hammen C. Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Nov; 49:141-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.009. Epub 2014 Jul 18.

Francès F, Portolés O, Castelló A, Costa JA, Verdú F. Association between Opioid Receptor mu 1 (OPRM1) Gene Polymorphisms and Tobacco and Alcohol Consumption in a Spanish Population. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015 Apr 25;15(2):31-6. doi: 10.17305/bjbms.2015.243.

OXTR

Wu S, et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry.* 2005 Jul 1;58(1):74-7.

Rodrigues SM, et al. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec 15;106(50):21437-41. doi: 10.1073/pnas.0909579106. Epub 2009 Nov 23.

Kim HS, et al. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 7;107(36):15717-21. doi: 10.1073/pnas.1010830107. Epub 2010 Aug 19.

Chen FS, et al. Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 13;108(50):19937-42. doi: 10.1073/pnas.1113079108. Epub 2011 Nov 28.

Saito Y, et al. Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxytocin receptor gene. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014 Oct;9(10):1443-50. doi: 10.1093/scan/nst136. Epub 2013 Aug 14.

Karen J., et al. Hardan. Plasma oxytocin concentrations and OXTR polymorphisms predict social impairments in children with and without autism spectrum disorder. *PNAS* 2014; published ahead of print August 4, 2014, doi:10.1073/pnas.1402236111.

Di Napoli A, et al. Genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene is associated with Asperger Syndrome. *Mol Autism*. 2014 Sep 16;5(1):48. doi: 10.1186/2040-2392-5-48. eCollection 2014.

Luo S, et al. Interaction between oxytocin receptor polymorphism and interdependent culture values on human empathy. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015 Sep;10(9):1273-81. doi: 10.1093/scan/nsv019. Epub 2015 Feb 13.

Montag C, et al. A functional polymorphism of the OXTR gene is associated with autistic traits in Caucasian and Asian populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017 Dec;174(8):808-816. doi: 10.1002/ajmg.b.32596. Epub 2017 Oct 13.

Yang S, et al. Serum Oxytocin Levels and an Oxytocin Receptor Gene Polymorphism (rs2254298) Indicate Social Deficits in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci*. 2017 Apr 21; 11:221. doi: 10.3389/fnins.2017.00221. eCollection 2017.

Ocakolu FT, et al. The oxytocin receptor gene polymorphism -rs237902- is associated with the severity of autism spectrum disorder: A pilot study. *Asian J Psychiatr*. 2018 Jan; 31:142-149. doi: 10.1016/j.ajp.2018.01.002. Epub 2018 Jan 31.

MAOA

Cohen IL, et al. Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism. *Clin Genet*. 2003 Sep;64(3):190-7.

Pinsonneault JK, Papp AC, Sadée W. Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: dissection of epigenetic and genetic factors. *Hum Mol Genet*. 2006 Sep 1;15(17):2636-49. Epub 2006 Aug 7.

Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook IA, Alpert JE. Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Aug;29(4):372-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ac4aaf.

Verma D, et al. Sexual dimorphic effect in the genetic association of monoamine oxidase A (MAOA) markers with autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Apr 3;50:11-20. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.010. Epub 2013 Nov 28.

Palmer EE, et al. New insights into Brunner syndrome and potential for targeted therapy. *Clin Genet*. 2016 Jan;89(1):120-7. doi: 10.1111/cge.12589. Epub 2015 Apr 19.

Xu MK, et al. Monoamine Oxidase A (MAOA) Gene and Personality Traits from Late Adolescence through Early Adulthood: A Latent Variable Investigation. *Front Psychol*. 2017 Oct 11; 8:1736. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01736. eCollection 2017.

FACTORES GENÉTICOS Y TOLERANCIA A FACTORES AMBIENTALES

Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:319-26.

Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ et al. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 1999;134:33-41.

Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr* 2003;143:780-8.

Gray KA, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Darden R et al. In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *J Epidemiol* 2005;162:17-26.

Orito K, Gotanda N, Murakami M, Ikeda T, Egashira N et al. Prenatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) promotes anxiogenic behavior in rats. *Tohoku J Exp Med* 2007;212:151-7.

Hsieh CJ1, Jeng SF, Wu KY, Su YN, Liao HF, Hsieh WS, Chen PC. GSTM1 modifies the effect of maternal exposure to environmental tobacco smoke on neonatal primitive reflexes. *Nicotine Tob Res*. 2011 Nov;13(11):1114-22. doi: 10.1093/ntr/ntr124. Epub 2011 Aug 17.

Delpisheh A, Brabin L, Topping J, Reyad M, Tang AW, Brabin BJ. A case-control study of CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms, pregnancy smoking and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Mar;143(1):38-42. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.11.006. Epub 2009 Jan 14.

Robin Bernhoft, Rashid Buttar. Autism: A Multi-System Oxidative and Inflammatory Disorder. *Townsend Letter*, April, 2008, pp 86-90.

Herbert MR, Russo JP, Yang S, Roohi J, Blaxill M, Kahler SG, Cremer L, Hatchwell E. Autism and environmental genomics. *Neurotoxicology* 2006; 27(5): 671-684.

James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, Neubrandner JA: Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004, 80(6):1611-1617.

Hsieh CJ, Liao HF, Wu KY, Hsieh WS, Su YN, Jeng SF, Yu SN, Chen PC. CYP1A1 Ile462Val and GSTT1 modify the effect of cord blood cotinine on neurodevelopment at 2 years of age. *Neurotoxicology*. 2008 Sep;29(5):839-45. doi: 10.1016/j.neuro.2008.05.006. Epub 2008 Jun 3.

Steven Buyske et al. Analysis of case-parent trios at a locus with a deletion allele: association of GSTM1 with autism. *BMC Genetics* 2006, 7:8 doi:10.1186/1471-2156-7-8.

N. G. Gorovenko, Z. I. Rossokha, S. V. Podolskaya, V. I. Pokhylko, G. A. Lundberg. The role of genetic determinant in the development of severe perinatal asphyxia. *Cytology and Genetics* 2010, 44(5): 294-299

Burgess, J. R., Stevens, L., Zhang, W. and L. Peck. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000.71(1S):327S-330S.

Antalis, C. J., L. J. Stevens, M. Campbell, R. Pazdro, K. Ericson and J. R. Burgess. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75(4-5): 299-308, 2006.

Dvoráková M, Sivonová M, Trebatická J, Skodáček I, Waczuliková I, Muchová J, Duracková Z. The effect of polyphenolic extract from pine bark, Pycnogenol on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Redox Rep*. 2006;11(4):163-72.

Kalpna J, y cols. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* Volume 74, Issue 1, January 2006, Pages 17–21.

Buyske S. y cols. Analysis of case-parent trios at a locus with a deletion allele: association of GSTM1 with autism. *BMC Genetics* 2006, 7:8.

Paintlia, M. K., Paintlia, A. S., Contreras, M. A., Singh, I. & Singh, A. K. (2008). Lipopolysaccharide-induced peroxisomal dysfunction exacerbates cerebral white matter injury: Attenuation by N-acetyl cysteine. *Experimental Neurology*, 210(2), 560-76.

Morales E, Sunyer J, Julvez J, Et Al. GSTM1 polymorphisms modify the effect of maternal smoking during pregnancy on cognitive functioning in preschoolers. *International Journal of Epidemiology* 2009;38:690–697. doi:10.1093/ije/dyp141.

Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Jan 21:1-26.

Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;34(8):1491-4. Epub 2010 Aug 20.

Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Apr;66(3):220-6. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02330.x.

Didem Oztop y cols. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Biochemistry*. Volume 45, Issues 10–11, July 2012, Pages 745–748.

Joshi G Et al. Glutathione elevation by gamma-glutamyl cysteine ethyl ester as a potential therapeutic strategy for preventing oxidative stress in brain mediated by in vivo administration of adriamycin: Implication for chemobrain. *J Neurosci Res*. 2007 Feb 15; 85(3):497-503.

Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res*. 2012 Apr; 46(4):451-5. Epub 2012 Jan 17.

Pocernich CB, Butterfield DA. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1822(5):625-30. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.10.003. Epub 2011 Oct 12.

Altaf Alabdali, Laila Al-Ayadhi and Afaf El-Ansary. A key role for an impaired detoxification mechanism in the etiology and severity of autism spectrum disorders. *Behavioral and Brain Functions*2014, 10:14. DOI: 10.1186/1744-9081-10-14

Gribble MO, Karimi R, Feingold BJ, et al. Mercury, selenium and fish oils in marine food webs and implications for human health. *J Mar Biol Assoc U.K*. 2016 Feb;96(1):43-59. Epub 2015 Sep 8.

Balmus IM, Ciobica A, Antioch I, Dobrin R3, Timofte D. Oxidative Stress Implications in the Affective Disorders: Main Biomarkers, Animal Models Relevance, Genetic Perspectives, and Antioxidant Approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3975101. doi: 10.1155/2016/3975101. Epub 2016 Aug 1

Garrett RM, et al. Human sulfite oxidase R160Q: identification of the mutation in a sulfite oxidase-deficient patient and expression and characterization of the mutant enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95(11):6394-8.

Kisker C, et al. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell*. 1997 Dec 26;91(7):973-83.

Enattah NS, et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet*. 2002 Feb;30(2):233-7. Epub 2002 Jan 14.

Bersaglieri T, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet.* 2004 Jun;74(6):1111-20. Epub 2004 Apr 26.

RIESGO INFLAMACIÓN/RESPUESTA INMUNE

Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougle CJ (2003). Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 112: e420–e424.

Nelson, K. B. (2008). Causative factors in cerebral palsy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 51(4), 749-62.

Romero, R., Gotsch, F., Pineles, B. & Kusanovic, J. P. (2007). Inflammation in pregnancy: Its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutrition Reviews*, 65(12 Pt. 2), S194-202.

Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol.* 2010 Sep;27(8):631-40. doi: 10.1055/s-0030-1249366.

Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J et al (2010). Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 68: 368–376.

Ryan M. McAdams and Sandra E. Juul, "The Role of Cytokines and Inflammatory Cells in Perinatal Brain Injury," *Neurology Research International*, vol. 2012, Article ID 561494, 15 pages, 2012. doi:10.1155/2012/561494.

S. Kannan, H. Dai, R. S. Navath, B. Balakrishnan, A. Jyoti, J. Janisse, R. Romero, R. M. Kannan. Dendrimer-Based Postnatal Therapy for Neuroinflammation and Cerebral Palsy in a Rabbit Model. *Science Translational Medicine*, 2012; 4 (130): 130ra46 DOI: <http://stm.sciencemag.org/content/4/130/130ra46>

Meulenbelt I, et al. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1179-86.

Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation* 2011 May;852.

Fatjó-Vilas M, et al. Effect of the interleukin-1 β gene on dorsolateral prefrontal cortex function in schizophrenia: a genetic neuroimaging study. *Biol Psychiatry.* 2012 Nov 1;72(9):758-65. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.035. Epub 2012 Jul 3.

El-Ansary A, Al-Ayadhi L. Neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2012 Dec;9265.

Sorokin Y, Romero R, Mele L2, Iams JD3, Et al. Umbilical cord serum interleukin-6, C-reactive protein, and myeloperoxidase concentrations at birth and association with neonatal morbidities and long-term neurodevelopmental outcomes. *Am J Perinatol.* 2014 Sep;31(8):717-26. doi: 10.1055/s-0033-1359723. Epub 2013 Dec 11.

Christopher J McDougle and William A Carlezon. Neuroinflammation and Autism: Toward Mechanisms and Treatments. *Neuropsychopharmacology Reviews* (2013) 38, 241–242; doi:10.1038/npp.2012.174

Qing M. Wang, MD, PhD; Andrew Z. Luo; Xuejun Kong, MD, PhD. Neuroinflammation and Autism. *N A J Med Sci.* 2014;7(3):118-122. DOI: 10.7156/najms.2014.0703118.

Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007 Nov;39(11):1329-37. Epub 2007 Oct 21.

Duerr RH1, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006 Dec 1;314(5804):1461-3. Epub 2006 Oct 26.

Cotterill L, et al. Replication and meta-analysis of 13,000 cases defines the risk for interleukin-23 receptor and autophagy-related 16-like 1 variants in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2010 May;24(5):297-302.

Grigoras CA, Ziakas PD, Jayamani E, Mylonakis E. ATG16L1 and IL23R variants and genetic susceptibility to Crohn's disease: mode of inheritance based on meta-analysis of genetic association studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Apr; 21(4):768-76. doi: 10.1097/MIB.0000000000000305.

Thabet MM, et al. FCRL3 promoter 169 CC homozygosity is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in Dutch Caucasians. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun;66(6):803-6. Epub 2006 Dec 19.

Martínez A, et al. FCRL3 and multiple sclerosis pathogenesis: role in autoimmunity? *J Neuroimmunol.* 2007 Sep;189(1-2):132-6. Epub 2007 Jul 6.

Matesanz F, et al. The high producer variant of the Fc-receptor like-3 (FCRL3) gene is involved in protection against multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2008 Mar;195(1-2):146-50. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.01.004. Epub 2008 Mar 3.

Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ (2013) Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 34: 47–64. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001.

Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J* June 2014 28:2398-2413.

Christopher J McDougle and William A Carlezon. Neuroinflammation and Autism: Toward Mechanisms and Treatments *Neuropsychopharmacology* 38, 241-242 (January 2013) | doi:10.1038/npp.2012.174.

Cannell JJ: Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2008, 70:750-759.

Meguid NA, et al. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med* 2010, 16:641-645.

Levenson CW, Figueirôa SM: Gestational vitamin D deficiency. long-term effects on the brain. *Nutr Rev* 2008, 66:726-729.

Kočovská E, et al. Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil* 2012, 33:1541-1550..

FACTORES GENÉTICOS Y SALUD ÓSEA

van Meurs JB, et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1277-90. doi: 10.1001/jama.299.11.1277.

Xu GY, Qiu Y, Mao HJ. Common polymorphism in the LRP5 gene may increase the risk of bone fracture and osteoporosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:290531. doi: 10.1155/2014/290531. Epub 2014 Dec 14.

Ferrari S, Manen D, Bonjour JP, Slosman D, Rizzoli R. Bone Mineral Mass and Calcium and Phosphate Metabolism in Young Men: Relationships with Vitamin D Receptor Allelic Polymorphisms. 1999. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2043–2048.

FACTORES GENÉTICOS Y RESPUESTA GENERAL A FÁRMACOS

Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjoqvist F, Spina E, Brockmoller J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. 2001. *Acta Psychiatr Scand* 104:173-192.

Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Feb; 46(2):242-51.

Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, Wrishko RE, Witcher JW, Buitelaar JK. CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Feb;18(2):79-86. Epub 2007 Aug 14.

Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, Miners JO, Birkett DJ, Goldstein JA. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. 1996. *Pharmacogenetics* 6:341-349.

Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. 2001. *Pharmacogenetics* 11:287-291.

Kirchheiner J, Tsahuridu M, Jabrane W, Roots I, Brockmüller J. The CYP2C9 polymorphism: from enzyme kinetics to clinical dose recommendations. 2004. *Personalized Med* 1:63-84.

Shu-Feng Z Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. 2009. *Drug Metab Rev*.41:89-295.

Guengerich FP. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J*. 2006.

Zanger Ulrich M, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. 2008. *Anal Bioanal Chem*. 392:1093-108.

Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Müller M, Hiemke C, Freymann N, Zobel A, Maier W, Rao ML. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. 2004. *Eur J Clin Pharmacol*. 60:329-336.

Hermann R, Borlak J, Munzel U, Niebch G, Fuhr U, Maus J, Erb K The role of Gilbert's syndrome and frequent NAT2 slow acetylation polymorphisms in the pharmacokinetics of retigabine. 2006. *Pharmacogenomics J* :211-219.

Okumura K Chikazawa S, Komada F, Iwakawa S, Tanigawara Y. Genotyping of N-acetylation polymorphism and correlation with procainamide metabolism. 1997 *Clin Pharmacol Ther*. 61:509-17.

Spielberg SP N-acetyltransferases: pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. 1996. *J Pharmacokin Biopharm*. 24:509-519.

Yamasaki Y, Ieri I, Kusuhara H, Sasaki T, Kimura M, Tabuchi H, Ando Y, Irie S, Ware J, Nakai Y, Higuchi S, Sugiyama Y. Pharmacogenetic characterization of sulfasalazine disposition based on NAT2 and ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms in humans. 2008. Clin Pharmacol Ther. 84:95-103.

Schwartz GL and Turner ST Pharmacogenetics of antihypertensive drug responses. 2004. Am J Pharmacogenomics. 4:151-160.

Bijl Mj Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Witteman JC, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH. Genetic Variation in the CYP2D6 Gene Is Associated With a Lower Heart Rate and Blood Pressure in beta-Blocker Users. 2008. Clin Pharmacol Ther. 85:45-50.

Kirchheiner J. And Rodríguez-Antona C. Cytochrome P450 2D6 Genotyping: Potential Role in Improving Treatment Outcomes in Psychiatric Disorders. 2009. CNS Drugs. 23: 181-191.

Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK Pharmacogenetics of opioids. 2007. Clin Pharmacol Ther. 81:429-444.

Zhou SF. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and its Clinical Significance: Part II. 2009. Clin. Pharmacokinetic; 48 (12): 761-804.

Shams ME Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R, Lackner K, Härtter S. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. 2006. J Clin Pharm Ther. 31: 493-502.



Dr. Jose I. Lao Villadóniga [080841722]

E-mail: pacientes@genomicgenetics.com

E-mail2: coordinadora@genomicgenetics.com



Tel. +34 932 530 282 |

Av. Diagonal, 490 1º 1ª | 08006 Barcelona (España)