



Aplicación clínica de la prueba *genoSCORE*TM-LAB para el tratamiento del deterioro cognitivo ulterior en individuos con problemas cognitivos precoces

Para impulsar un cambio de comportamiento duradero, una persona debe conocer su riesgo genético de padecer enfermedad de Alzheimer, junto con otros factores de riesgo conocidos, y recibir medidas que contrarresten esos riesgos.

Aunque la reciente aprobación por parte de la Agencia del Medicamento de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) de aducanumab (Aduhelm) proporciona a los médicos y a los pacientes el primer fármaco modificador de la enfermedad de Alzheimer (EA), es posible que no esté disponible ni sea adecuado para todos los pacientes. Afortunadamente, existen cada vez más pruebas que demuestran que las intervenciones sobre el estilo de vida y los cambios conductuales pueden contribuir de manera significativa al mantenimiento de la capacidad intelectual y funcional, así como a la prevención o el retraso de la aparición

de demencia¹. De hecho, el conjunto de los factores modificables supone más del 40% del riesgo de presentar demencia. Por eso, es importante que los médicos que atienden a pacientes con problemas cognitivos precoces dispongan de las herramientas adecuadas para ayudar a comprender el riesgo futuro de empeoramiento de esta enfermedad a fin de orientar los consejos sobre el estilo de vida y el tratamiento clínico. En este sentido, es posible que las pruebas de puntuación del riesgo poligénico (PRS, por su sigla en inglés), como *genoSCORE*TM-LAB, contribuyan al tratamiento médico reduciendo la carga de análisis en los pacientes de menor

riesgo y dirigiendo el seguimiento y la prevención hacia aquellos que tienen más probabilidades de beneficiarse. El presente documento es un resumen ejecutivo de un libro blanco (publicado en inglés) que tiene como objetivo proporcionar una visión general del papel de las pruebas de PRS y su aplicación para apoyar las decisiones de tratamiento clínico para personas con riesgo genético elevado de presentar la enfermedad de Alzheimer. El libro blanco completo se puede consultar aquí: www.cytoxgroup.com/articles

La genética de la enfermedad de Alzheimer y las puntuaciones del riesgo poligénico

La enfermedad de Alzheimer es la forma más habitual de la demencia y su genética es la que mejor se comprende de todas las demencias frecuentes². Esta enfermedad puede aparecer en las familias como resultado de mutaciones monogénicas extremadamente infrecuentes y de complejos patrones de herencia multigénica. Las personas que presentan alzhéimer familiar, que también se conoce como EA de inicio precoz (EAIP), tienden a desarrollarla entre los 30 y los 50 años.

La mayoría de las personas presentan EA de inicio tardío (EAIT), la cual se asocia a circunstancias genéticas más complejas. De hecho, se sabe que más de 20 variantes genéticas y más de 100.000 polimorfismos mononucleotídicos influyen en el riesgo de que una persona presente alzhéimer³. Los efectos de estas variantes pueden ser sutiles y limitarse a aumentar o reducir ligeramente el riesgo de que una persona presente la enfermedad de Alzheimer, pero el poder predictivo de las pruebas de PRS como *genoSCORE-LAB* estriba en que generan un resultado a partir de una multitud de variantes genéticas conocidas y de sus ponderaciones de riesgo asociadas^{4,5,6}.

El factor genético aislado que más influye en la EAIT es el alelo E4 del gen *ApoE* (de la apolipoproteína E). No obstante, aunque existe mucha literatura sobre los efectos del genotipo de este gen en la capacidad intelectual, los datos no son coherentes. No todas las personas que tienen el alelo E4 presentan alzhéimer y un porcentaje importante de los pacientes que la padecen ni siquiera son portadores de dicho alelo. Por eso, una prueba que estratifique el riesgo de padecerla con independencia del estado del *ApoE* sería una herramienta valiosa para el tratamiento clínico y el reclutamiento de pacientes para los estudios clínicos.

Papel de las pruebas de PRS en la modificación de la conducta y de los factores del estilo de vida para mitigar el riesgo de padecer EA

Para impulsar un cambio de comportamiento duradero, una persona debe conocer su riesgo genético de padecer EA, junto con otros factores de riesgo conocidos, y recibir medidas que contrarresten esos riesgos.

En 2015, el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG, por sus siglas en inglés) definió la utilidad clínica de los servicios de genética y genómica: la utilidad clínica se produce cuando se logra “diagnosticar enfermedades genéticas contra las que se pueden tomar medidas médicas con un claro beneficio para los resultados de los pacientes”⁷. En el ACMG, se llegó a la conclusión de que, para maximizar el potencial de los riesgos relacionados con el ADN para cambiar los comportamientos, era necesario abordar estos factores:

- Es necesario que el paciente entienda la información.

“Solo disponible a través de los profesionales sanitarios”

genoSCORE-LAB es adecuado para cualquier persona mayor de 18 años que esté interesada en comprender el riesgo que tiene de poder desarrollar la enfermedad de Alzheimer. “En la práctica clínica, esto incluiría pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) u otros problemas cognitivos, además de personas con preocupaciones generales, como aquellas con familiares que padecen la enfermedad”, señala el CEO de Cytox, **Richard Pither**. Asimismo, “la prueba también tiene aplicaciones para las compañías farmacéuticas que realizan estudios clínicos sobre nuevos medicamentos para el tratamiento y abordaje de esta enfermedad. La prueba se puede utilizar como una herramienta de estratificación para identificar a las personas con mayor riesgo de deterioro cognitivo durante el período de un estudio clínico. La ampliación de los estudios clínicos con estos pacientes puede aumentar las posibilidades de conocer la eficacia de fármacos en desarrollo”, valora el experto.

Preguntado acerca de cómo puede afectar al paciente conocer con antelación la predisposición a padecer Alzheimer, Richard Pither señala que “una persona que reciba dicha información genética siempre debe tener acceso a atención médica experta para asegurarnos de que comprende el riesgo que tiene de desarrollar alzhéimer y cómo podría manejarlo adecuadamente en el futuro”. “Junto al riesgo genético, los factores del estilo de vida, como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2, los niveles de ejercicio, hábitos como fumar y beber, etc., representan alrededor del 40% del riesgo total asociado con la enfermedad. Es clave que las personas que hayan sido identificadas de alto riesgo trabajen con sus médicos para gestionar sus elecciones de estilo de vida”.



- La información tiene que ser importante para el paciente.
- Tiene que ser posible procesar la información.
- La información debe ser reforzada.

La prueba **genoSCORE-LAB** para la EAIT

Se ha demostrado que la nueva prueba de PRS, *genoSCORE-LAB*, predice el riesgo futuro de deterioro cognitivo debido a la EAIT y está disponible en Europa. Solo hace falta una muestra de hisopado bucal o de sangre, lo que permite que las personas mayores y los pacientes vulnerables proporcionen una muestra en casa si no desean desplazarse a un centro médico o no pueden hacerlo con facilidad. A través del portal web <https://www.genoscore-lab.com/physicians.html>, los profesionales sanitarios pueden registrarse y solicitar la prueba para sus pacientes.

Los pacientes con riesgo elevado según la prueba *genoSCORE-LAB* correspondían a los pacientes sintomáticos o presintomáticos que presentaban deterioro cognitivo importante medido con las escalas de puntuación ADAS-Cog13, CDR-SB y PACC durante un periodo de cuatro años, mientras que los pacientes de bajo riesgo según la prueba *genoSCORE-LAB*[®] apenas presentan cambios en la función cognitiva. Por lo tanto, en la práctica clínica, esta prueba puede proporcionar una proyección de cuatro a cinco años de la probabilidad de deterioro cognitivo, incluso en aquellos pacientes que todavía no muestran síntomas clínicos manifiestos.

Además, se ha demostrado que, en la gran mayoría de los pacientes que presentan un cociente elevado entre pTau y Aβ1-42

en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la puntuación de la prueba *genoSCORE* también está elevada. En la práctica clínica, se puede utilizar la prueba *genoSCORE-LAB* no invasiva para identificar a los individuos de mayor riesgo que pueden ser candidatos a un análisis del LCR más invasivo. +

Bibliografía:

1. Lancet. 2020 Aug 08;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext)
2. Alzheimer's society Factsheet 405LP May 2016 [Genetics of dementia (alzheimers.org.uk)]
3. Lambert J.C. et al, Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nature genetics 2013, 45(12), 1452-8
4. Dudbridge F. "Power and predictive accuracy of polygenic risk scores". PLOS Genetics 2103. 9 (3)
5. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. "The personal and clinical utility of polygenic risk scores". Nature Reviews. Genetics. 2018, 19 (9): 581-590.
6. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. "Towards clinical utility of polygenic risk scores". Human Molecular Genetics. 2019, 28 (R2): R133-R142.
7. ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2015;17:505-7.
8. Daunt P, et al, Polygenic risk scoring is an effective approach to predict those individuals most likely to decline cognitively due to Alzheimer's disease. J Prev. Alz. Dis. 2021; 1(8), 78-83.

Tome el control de su salud cerebral



Para las personas con algún tipo de problema o preocupación de ámbito cognitivo existe una nueva prueba genética, disponible a través de los profesionales sanitarios, que puede proporcionar información sobre el riesgo de presentar en el futuro la enfermedad de Alzheimer. Conociendo dichos datos, la persona puede comentar con su médico qué medidas tomar para reducir los riesgos de que aparezcan los síntomas de la enfermedad y de que estos se desarrollen.