



Informe genético

Celiaquía e intolerancias

Predisposición genética a celiaquía, intolerancia a la lactosa e intolerancia a la histamina

* IMPORTANTE: ESTOS RESULTADOS NO CONSTITUYEN UN DIAGNÓSTICO - Research Use Only (RUO). El fenotipo y las características de cada individuo son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Estos resultados están destinados a su uso por investigadores y profesionales, basados en una búsqueda sencilla ("simple search") en el archivo genético de la muestra para las variantes genéticas reportadas. No debe utilizarse con propósitos de prevención, diagnóstico o tratamiento de condiciones médicas. Para una adecuada interpretación de estos resultados y una comprensión integral de sus posibles implicaciones, se recomienda la consulta con un profesional de la salud.

** N·GENE no garantiza la precisión o fiabilidad de los genotipos si estos han sido importados de un archivo RAW. N·GENE no se hace responsable de posibles errores o inexactitudes del informe que pudieran derivarse de emplear los resultados de un archivo externo.

Análisis genético para la enfermedad celíaca

Estudio genético molecular para detectar la presencia de haplotipos HLA asociados a celiaquía

Gen	Alelos identificados*	Probabilidad inferida**
HLA-DQA1	03:03 05:05	81.86%
HLA-DQB1	03:01 03:02	99.04%

Tras analizar los genes *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1* no se han identificado haplotipos asociados a celiaquía (DQ2.5 ni DQ8).

Valor predictivo negativo (VPN) del test: Este resultado permite descartar la predisposición a esta enfermedad con una fiabilidad del 92-95%. No obstante, en caso de presentar sintomatología, la ausencia de la enfermedad debe ser validada mediante pruebas serológicas/histológicas complementarias.

RESULTADO: Haplotipos de riesgo HLA-DQ2.5 y HLA-DQ8 **NO** identificados

HAPLOTIPOS HLA-DQ

El sistema HLA es un conjunto de proteínas que ayuda al sistema inmunológico a distinguir entre células del cuerpo y sustancias extrañas. Desempeña un papel importante en la compatibilidad de tejidos y órganos en trasplantes, así como en la predisposición a determinadas enfermedades.

El complejo HLA-DQ está compuesto por dos cadenas de proteínas, denominadas alfa y beta (genes *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*). La unión de estas cadenas forma lo que se conoce como heterodímero.

Los haplotipos DQ2.5 y DQ8 se asocian con una alta predisposición a desarrollar enfermedad celíaca. El 95% de los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca presentan DQ2.5, mientras que el haplotipo DQ8 está presente sólo en el 5% de los casos. Sin embargo, la presencia de los haplotipos DQ2.5 y/o DQ8 no garantiza el desarrollo de la enfermedad celíaca. Estos haplotipos están presentes en el 35-40% de la población general, de la cual sólo el 3% desarrollan finalmente la enfermedad celíaca. Por otro lado, la minoría de casos presentan haplotipos DQ2.2 o, en situaciones aún más excepcionales, no presentan ningún haplotipo de riesgo (<1%).

Referencias

1. Megiorni, F., Pizzuti, A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. J Biomed Sci 19, 88 (2012). <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-88>

* Resultado obtenido por HIBAG, un software bioinformático perteneciente al paquete Bioconductor de R. Este software utiliza un enfoque estadístico avanzado para inferir, gracias a modelos entrenados, los tipos de HLA a partir de cambios en el ADN llamados SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms). El modelo de predicción HIBAG utilizado fue el modelo multiétnico de resolución de dos campos (4 dígitos) Illumina Infinium Global Screening Array v2.0. Este modelo infiere los alelos de estas regiones genéticas con una probabilidad determinada. A la hora de evaluar el riesgo de celiaquía, el software tiene un valor predictivo negativo del 92-95% y una sensibilidad del 85-90%.

** La probabilidad de los alelos inferidos por dicho software.

Análisis genético de intolerancia a la lactosa

El estudio genético molecular se centra en el déficit de lactasa

Gen	Variante analizada (rsID)	Genotipo ***	Interpretación fenotípica
MCM6	rs4988235*	AA	Producción de lactasa: N
MCM6	rs182549**	TT	Producción de lactasa: N

N, normal; R, reducida; RR, muy reducida

Tras analizar estas dos variantes del gen *MCM6*, se ha encontrado 0 o 1 un alelo de riesgo asociado a un déficit de lactasa.

RESULTADO: Riesgo bajo de intolerancia a la lactosa

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

La lactosa es un azúcar presente en la leche y los productos lácteos, digerida en el intestino delgado por una enzima llamada lactasa. Durante la infancia, la actividad de la lactasa es elevada, pero en la mayoría de los adultos disminuye significativamente, afectando aproximadamente al 70% de la población mundial. Esta reducción en la producción de lactasa es una regulación genética programada.

La intolerancia a la lactosa en los adultos ocurre generalmente cuando el cuerpo no produce suficiente lactasa, impidiendo la digestión de la lactosa. Esto provoca que la lactosa no digerida pase al intestino grueso, donde es fermentada por bacterias intestinales, causando síntomas como hinchazón, dolor abdominal y diarrea. El gen *MCM6* es el que se analiza en estudios genéticos de intolerancia a la lactosa porque regula la actividad del gen *LCT*, responsable de la producción de lactasa. La prevalencia de esta condición varía geográficamente, siendo baja en poblaciones europeas (alrededor del 10%) y alta en poblaciones asiáticas (cerca del 70%), una distribución que podría deberse a la selección natural y la evolución cultural relacionada con la dieta y prácticas agrícolas.

Referencias

1. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil Á. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*. 2020 Sep 3;12(9):2689. doi: 10.3390/nu12092689. PMID: 32899182; PMCID: PMC7551416.

* También conocida como c.-13910C>T - reportada en la cadena complementaria.

** También conocida como c.1362+117G>A - reportada en la cadena complementaria.

*** Resultado obtenido mediante Illumina Infinium genotyping array. Datos reportados en GRCh37(b37) y hebra positiva.

Análisis genético de intolerancia a la histamina

Estudio genético molecular del déficit de diamino oxidasa (DAO) e histamina N-metiltransferasa (HNMT)

Gen	Variante analizada (rsID)	Genotipo*	Interpretación fenotípica
AOC1	rs10156191	TC	Actividad de DAO: R
AOC1	rs1049742	TC	Actividad de DAO: R
AOC1	rs1049793	GC	Actividad de DAO: R
AOC1	rs2052129	TG	Actividad de DAO: R
HNMT	rs11558538	CC	Actividad de HNMT: N

N, normal; R, reducida; RR, muy reducida

Tras analizar estas 5 variantes en los genes *AOC1* y *HNMT*, se han identificado 4 de 10 alelos de riesgo asociados a un déficit en la metabolización de la histamina.

RESULTADO: Riesgo medio de intolerancia a la histamina

INTOLERANCIA A LA HISTAMINA

La intolerancia a la histamina, también conocida como déficit de DAO, es una condición donde el cuerpo no puede descomponer eficazmente la histamina, una sustancia química presente en muchos alimentos y bebidas alcohólicas, así como producida por el cuerpo en respuesta a la inmunidad. Esta intolerancia se debe generalmente a la baja actividad de dos enzimas principales: DAO y histamina N-metiltransferasa (HNMT). La DAO es crucial para degradar la histamina alimentaria, y su deficiencia puede llevar a un exceso de histamina en el cuerpo.

La HNMT, por otro lado, desactiva la histamina producida por las células inmunes. Factores como variantes genéticas en los genes *DAO* y *HNMT*, el consumo de alcohol, niveles elevados de estrógenos, la edad, alergias y alimentos ricos en histamina pueden exacerbar esta condición.

Referencias

- García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Ayuso P, Navacerrada F, Agúndez JA, Jiménez-Jiménez FJ. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. Headache. 2015 Feb;55(2):276-86. doi: 10.1111/head.12493. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25612138.
- Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, Novak N. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. Allergy. 2011 Jul;66(7):893-902. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21488903.
- Ayuso P, García-Martín E, Martínez C, Agúndez JA. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. Pharmacogenet Genomics. 2007 Sep;17(9):687-93. doi: 10.1097/FPC.0b013e328012b8e4. PMID: 17700358.
- Agúndez JA, Ayuso P, Cornejo-García JA, Blanca M, Torres MJ, Doña I, Salas M, Blanca-López N, Canto G, Rondon C, Campo P, Laguna JJ, Fernández J, Martínez C, García-Martín E. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. PLoS One. 2012;7(11):e47571. doi: 10.1371/journal.pone.0047571. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23152756; PMCID: PMC3495953.