

Pruebas genéticas para la ELA y la demencia frontotemporal: impacto en el tratamiento clínico

Ref.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718499/>

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT) son trastornos neurodegenerativos devastadores que comparten características clínicas, patológicas y genéticas importantes. Las personas y familias afectadas por estas afecciones con frecuencia se preguntan por qué desarrollaron la enfermedad, cuál será el curso de la misma, las opciones de tratamiento y la probabilidad de que otros miembros de la familia se vean afectados. Las pruebas genéticas tienen el potencial de responder a estas importantes preguntas. A pesar del progreso en el descubrimiento de genes, la oferta de pruebas genéticas aún no es un protocolo bien definido en las clínicas de ELA y DFT.

Hace diez años, las pruebas genéticas comerciales para la ELA se limitaban a la secuenciación del gen SOD1, mientras que solo la secuenciación de MAPT y GRN estaba disponible para la demencia frontotemporal. Recientemente se ha experimentado un rápido progreso en el descubrimiento de genes asociados con estas dos patologías, y una creciente apreciación del componente genético de las variantes familiares y esporádicas. Es por ello, que los laboratorios comerciales ofrecen actualmente una amplia variedad de pruebas.

La identificación de una causa genética abre ahora la puerta a una nueva era de la medicina genética. A medida que las terapias enfocadas en los genes avanzan en el proceso de ensayos clínicos, es necesario la formación de los médicos y laboratorios para facilitar el diagnóstico genético en la ELA y la DFT.

Genética de la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal

En la ELA, aproximadamente el 35% tienen problemas cognitivos de leves a moderados y del 5% al 15% cumplen los criterios para la DFT.

Los casos de ELA y DFT a menudo se clasifican como casos familiares o esporádicos, según la presencia o ausencia de antecedentes familiares positivos de una afección similar o relacionada. Sin embargo, la enfermedad esporádica o familiar no se puede distinguir por características clínicas o patológicas independientes, y la causa genética se puede encontrar en ambos.

Aproximadamente entre el 10% y el 15% de los casos de ELA y el 40% de los casos de DFT son familiares; se puede identificar una causa genética en hasta el 70% de los casos de ELA familiar y el 10% de los casos esporádicos de ELA, mientras que se puede identificar una causa genética en aproximadamente el 10% de los casos de DFT familiar y del 5 - 6% de los casos de DFT esporádicos. Se han identificado más de 30 genes que están implicados en la aparición de ELA, DFT o ambas.

Genes significativos de esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal

Se describen los genes de ELA y DFT más prevalentes, por orden de su descubrimiento:

-SOD1: En 1993, SOD1 fue el primer gen identificado como causante de ELA familiar (ELAf), y es la segunda causa conocida más común de ELAf en las poblaciones europeas después de C9orf72. En particular, SOD1 no está asociado con la DFT. La frecuencia de variantes patogénicas en SOD1 varía entre las diferentes poblaciones etnogeográficas.

Se sabe que las distintas mutaciones de este gen se asocian con una progresión más rápida o más lenta de la enfermedad. La mayoría de las variantes patogénicas en SOD1 se transmiten de forma autosómica dominante con penetrancia variable y dependiente de la edad. Esto significa que una persona hereda una copia normal y otra mutada del gen y, sin embargo, la copia mutada domina sobre la copia funcional, esto provoca que la persona padezca la enfermedad.

-TARDBP: Las variantes patogénicas en TARDBP son autosómicas dominantes y causan ELA tanto familiar como esporádica con diversos grados de déficit cognitivo. También se han observado variantes de este gen en pacientes con DFT con o sin afectación de la neurona motora (EMN).

TARDBP codifica la proteína TDP-43, una proteína de unión a ARN/ADN que se cree regula múltiples pasos del metabolismo del ARN. Las características microscópicas de la neuropatología de la ELA incluyen inclusiones citoplasmáticas de la proteína TDP-43 mal plegada (98% de los casos de ELA y casi un 50 % en la DFT).

-FUS: Las variantes patogénicas en FUS se presentan con mayor frecuencia como EMN y se encuentran en aproximadamente el 5% de las ELA familiares y menos del 1% de las ELA esporádicas. La transmisión es autosómica dominante. La DFT asociada a este gen es rara y solo se ha informado en unas pocas familias.

El gen FUS codifica una nucleoproteína implicada en la reparación del ADN y la regulación del ARN. La neuropatología microscópica de ELA es única, presentando inclusiones citoplasmáticas de las proteínas FUS y TDP-43.

-C9orf72: Las variantes de repetición de hexanucleótidos expandidos (GGGGCC o G4C2) en el gen C9orf72 causan ELA, DFT o ELA-DFT y se transmiten de forma autosómica dominante. En las poblaciones de ascendencia europea, se han observado expansiones patogénicas en el 37% de los casos familiares y el 6% de los esporádicos de ELA, y en el 18% de los casos familiares y el 6% de los casos esporádicos de DFT.

Patológicamente, los pacientes con estas mutaciones muestran agregación de TDP-43, acompañada de pérdida de TDP-43 nuclear dentro de las neuronas.

Más del 95% de las personas neurológicamente sanas tienen 11 repeticiones C9orf72 o menos. No se ha establecido claramente el umbral de longitud mínima de repetición para la patogenicidad. La mayoría de los laboratorios clínicos utilizan un límite arbitrario de 30 repeticiones. Sin embargo, las expansiones grandes que van desde cientos a miles de repeticiones se observan con mayor frecuencia en ELA, DFT o ELA-DFT mediadas por C9orf72.

-SQSTM1: Las variantes de SQSTM1 causan ELA tanto familiar como esporádica; la transmisión es autosómica dominante. También se han identificado variantes de SQSTM1 en pacientes que presentan DFT con o sin EMN.

El gen SQSTM1 codifica una proteína de andamiaje que regula varios procesos celulares. Las variantes del gen SQSTM1 probablemente interrumpen el equilibrio inmunitario, evento ligado a la neurodegeneración.

-UBQLN2: Se han informado cuatro variantes diferentes en UBQLN2 en 4 familias no relacionadas con ELA ligada al cromosoma X y ELA-DFT ligada al cromosoma X. Todos los individuos eventualmente desarrollaron EMN. Las variantes de UBQLN2 son una causa poco común de DFT.

El gen UBQLN2 codifica la ubiquilina 2, que regulan la degradación de proteínas.

Las características microscópicas de neuropatología incluyen inclusiones para ubiquilina y escasamente positivas para TDP-43 en neuronas de la corteza y la médula espinal.

-TBK1: Se han informado variantes de pérdida de función en TBK1 en personas con ELA-DFT, DFT y ELA familiar; la transmisión es autosómica dominante.

TBK1 codifica una proteína implicada en la regulación vías de inflamación y eliminación de proteínas aberrantes.

-ATXN2: Los datos emergentes sugieren que las expansiones de ATXN2 (causante de ataxia espinocerebelosa tipo 2) también pueden causar ELA y pueden ser tan comunes como las variantes patogénicas en TARDBP; la transmisión es autosómica dominante. La acumulación citoplásmica de la proteína ATXN2 se puede observar en casos de ELA con o sin expansión del gen ATXN2. Se desconoce que las variantes de ATXN2 causen DFT.

Panorama de la Evaluación Genética

Los pacientes valoran la utilidad de las pruebas genéticas como parte del tratamiento clínico. Actualmente existe un consenso creciente para ofrecer pruebas genéticas a pacientes con enfermedad familiar, pero no existe un enfoque consistente para la oferta de pruebas al paciente típico, que aparentemente tiene una enfermedad esporádica.

Una encuesta reciente a médicos expertos en ELA reveló que el 74% tendría más probabilidades de ofrecer pruebas genéticas de ELA si existieran unas pautas de prueba definidas.

La importancia de la historia familiar

Aunque se puede identificar una causa genética en casos de ELA y DFT familiares o esporádicos, la información de los antecedentes familiares es, no obstante, útil para orientar el enfoque de las pruebas genéticas y proporcionar asesoramiento genético antes y después de la prueba.

Debería obtenerse información de al menos 3 generaciones que documente los casos de ELA, DFT, otras demencias, parkinsonismo, trastornos locomotores, degeneración frontotemporal o cerebelosa, trastornos psiquiátricos y suicidio. Estos antecedentes deben revisarse para evidenciar su transmisión autosómica dominante, la penetrancia incompleta, la información de antecedentes familiares inexacta o incompleta, el diagnóstico erróneo, la muerte prematura y otros factores puedan ocultar un patrón claro.

Aunque no existe una definición universal para la definición de ELA familiar o DFT, en la práctica la mayoría de los médicos consideran la presencia de un pariente de primer, segundo o tercer grado con la misma presentación de la enfermedad para representar una enfermedad familiar. Este protocolo tan simple, podría no identificar familias en las que personas afectadas tienen diferentes presentaciones de la enfermedad, como en el caso de familias con expansiones de C9orf72.

Las herramientas de clasificación genealógica pueden ayudar en la estratificación de los pacientes que probablemente porten una variante patogénica. Sin embargo, estas herramientas tienen un valor predictivo limitado en pacientes cuyas historias familiares no siguen una herencia autosómica dominante.

Prueba Genética

A todos los pacientes de ascendencia europea que tienen ELA, DFT o ELA-DFT, independientemente de sus antecedentes familiares, se les debería ofrecer la prueba de la expansión C9orf72. La frecuencia significativa de expansiones patogénicas en enfermedades esporádicas (aproximadamente 10% en ELA y 6% en DFT), las implicaciones para la evaluación del riesgo en familiares y la disponibilidad de ensayos terapéuticos dirigidos a C9orf72 justifican este enfoque. Limitar la oferta de la prueba de expansión C9orf72 a pacientes con ELA con antecedentes familiares positivos de ELA significaría perder el 50% de los portadores de expansión C9orf72.

A los pacientes con antecedentes familiares de ELA, DFT o ELA-DFT, que resulten negativos para la expansión C9orf72, se les debería ofrecer una prueba de panel multigénico. Estos paneles, a menudo denominados paneles de secuenciación de próxima generación o NGS, utilizan tecnología de secuenciación masiva paralela para lograr el análisis de unos pocos a cientos de genes a la vez, de una manera rentable tanto en tiempo como en coste.

Un panel multigénico combinado para ELA-DFT debería incluir los genes más prevalentes, incluidos como mínimo SOD1, FUS, TARDBP, TBK1, VCP, SQSTM1, UBQLN2, GRN y MAPT, APP, PSEN1, PSEN2.

La mayoría de los paneles comerciales contienen muchos más genes que los 12 propuestos, son las llamadas pruebas ELA-DFT "completas". Estos paneles pueden incluir genes raros con evidencia aceptable de patogenicidad, mientras que otros también incluyen genes con evidencia insuficiente de potencial patogénico. Tales paneles pueden incluir genes que albergan variantes que causan síndromes clínicos que se asemejan a la ELA, DFT o ambas, pero que presentan una neuropatología que no es completamente compatible con ellas.

Además, cada laboratorio varía en la profundidad de la cobertura proporcionada. No existe un conjunto estándar de genes en ninguna prueba de laboratorio comercial para ELA y DFT. Por lo tanto, se debe prestar especial atención al contenido de las pruebas multigénicas de ELA-DFT "completas", porque su sensibilidad y especificidad dependerán de qué genes se incluyan en el panel.

A los pacientes con ELA y DFT que presentan un inicio temprano de la enfermedad (50 años o antes), que dan negativo para la expansión C9orf72, también se les debería ofrecer la prueba de panel multigénico. Aunque no se dispone de datos extensos sobre el rendimiento de las pruebas genéticas en este grupo, un estudio reciente encontró variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el 18% de los casos esporádicos de ELA de inicio temprano, y estos pacientes podrían albergar variantes patogénicas de novo (no heredadas).

Las expansiones patogénicas en AXTN2, se han identificado recientemente como una causa de ELA. La detección de esta expansión repetida requiere un ensayo especial, que debe ofrecerse para casos de ELA familiar y de inicio temprano en los que no se encuentra una causa genética después de la expansión repetida de C9orf72 y la prueba de panel multigénico.

Este enfoque de prueba puede ser más aplicable a pacientes de ascendencia europea. La incidencia etnogeográfica variable de variantes patogénicas específicas (p. Ej., La expansión C9orf72) puede justificar enfoques de prueba específicos según la población. Por ejemplo, los estudios en poblaciones asiáticas indican que las variantes patogénicas en SOD1 y FUS son causas más frecuentes de ELA que C9orf72.

Muchos pacientes con ELA, DFT o ELA-DFT familiar o posiblemente familiar no tendrán una causa genética identificable a pesar de las pruebas exhaustivas. En un estudio reciente que aplicó un esquema de prueba similar en una cohorte clínica de ELA, se encontró una causa genética en solo el 56 % de los casos de ELAf.

Los pacientes con sospecha de enfermedad familiar pueden tener una nueva causa de un solo gen. Estos pacientes deben ser remitidos a un genetista para discutir pruebas adicionales y/o la participación en investigaciones. Un profesional en genética puede determinar si la secuenciación del exoma es una prueba apropiada como siguiente paso. La secuenciación del exoma analiza las porciones codificantes (partes que darán lugar a proteínas) de todos los genes. Sin embargo, dependiendo de la profundidad y cobertura de la secuenciación, se puede perder aproximadamente el 10% de estas regiones.

Limitaciones y Retos

Aunque se reporta una causa genética en el 70% de los casos de ELAf y en el 54% de los casos de DFTf en las cohortes de investigación, el rendimiento de las pruebas genéticas en las poblaciones clínicas puede ser menor (en particular, la incidencia de variantes patogénicas en genes distintos de C9orf72). Las posibles explicaciones de esta discrepancia incluyen las siguientes:

- (1) Los estándares usados en la interpretación de las variantes genéticas identificadas pueden diferir.
- (2) Las cohortes de investigación pueden enriquecerse para casos de ELA y DFT familiares en líneas genealógicas de “alta penetrancia”.
- (3) La ascendencia geográfica de la población analizada puede diferir de la de las cohortes de investigación.

Además de los problemas con la interpretación de los resultados, también existen desafíos con los aspectos técnicos de las pruebas. Se ha cuestionado la precisión de los ensayos de C9orf72 basados en PCR, ya que el tamaño exacto de una repetición expandida es difícil de estimar.

En un estudio ciego de laboratorios comerciales que utilizan técnicas basadas en PCR, solo 5 de 14 laboratorios informaron resultados de C9orf72 en concordancia con el resultado de técnicas moleculares de detección de ADN en laboratorio, y se identificaron resultados falsos negativos y falsos positivos.

Se ha demostrado que una delección (eliminación) de 10 pares de bases adyacente a la repetición interfiere con la detección de la expansión utilizando ensayos basados en PCR.

Además, los límites para considerar una repetición como normal o intermedia varían. Actualmente no existe un límite validado que distinga entre repeticiones patológicas y no patológicas, pero la mayoría de los pacientes con expansiones patógenas tienen cientos o miles de repeticiones.

Faltan datos sobre pequeñas expansiones entre 30 y 100 repeticiones de tamaño. No hay consenso sobre las correlaciones entre el tamaño de las repeticiones, cuantificado en sangre o cerebro, y las variables clínicas. Los informes de las pruebas de laboratorio deberían enfatizar que la patogenicidad de los tamaños de repetición entre 30 y 100 es desconocida, pero probablemente aumenta con el tamaño de la repetición.

Las variantes de significado incierto (VUS) se identifican con frecuencia en las pruebas de panel multigénico. Una encuesta reciente de laboratorios comerciales de EE.UU. encontró que las tasas de VUS en paneles multigénicos de ELA oscilaron entre el 12% y el 30%. Los resultados de VUS presentan un desafío para los médicos y pueden ser confusos para los pacientes. Aunque la carga de variantes raras puede desempeñar un papel en el riesgo de enfermedad, el número de VUS debe abordarse con precaución en el entorno clínico.

Se necesitan más datos sobre los métodos de prueba y los resultados, incluida la precisión de los ensayos actuales de C9orf72, así como orientación con la interpretación de las VUS. Los resultados falsos positivos o negativos podrían tener profundas implicaciones para los pacientes y sus familiares.