



Puntuaciones de riesgo poligénico se están investigando enérgicamente en diferentes campos de la medicina.

Utilidad clínica de las puntuaciones de riesgo poligénicas

Introducción

La práctica de la medicina preventiva requiere estimar los riesgos de desarrollar enfermedades crónicas para permitir la implementación de medidas de mitigación de riesgos como la nutrición, el estilo de vida y las intervenciones médicas.

De manera similar, en la suscripción de seguros, evaluamos los riesgos de los solicitantes de desarrollar enfermedades crónicas comunes, que acortan la vida, con el fin de asignar correctamente a cada persona a una clasificación de riesgo adecuada para fines de tarificación.

Tanto los enfoques clínicos como de suscripción de seguros utilizados para obtener tales valoraciones de riesgo de enfermedad, son bien conocidos e incluyen las siguientes consideraciones:

- Características demográficas como edad y sexo
- Criterios de estilo de vida, por ejemplo, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol y hábitos de ejercicio físico
- Factores de riesgo clínico como presión arterial, analítica de sangre y biomarcadores

Llamativamente ausente de estas listas se encuentran las pruebas genéticas de rutina. La aparición de puntuaciones

de riesgo poligénicas para enfermedades comunes que se manifiestan en adultos tiene como objetivo cambiar esto y, en última instancia, mejorar las herramientas de valoración de riesgo disponibles.

Conceptos genéticos

Nuestros genes sirven como guías para producir moléculas llamadas proteínas, los componentes básicos de todo en nuestro cuerpo. En una enfermedad de un solo gen (monogénica), una mutación en solo uno de nuestros 20.000 genes es responsable de la enfermedad, aunque debe tenerse en cuenta que la presencia de una mutación no garantiza el desarrollo de la enfermedad.

A pesar del relativo éxito en la identificación de genes responsables de muchas enfermedades monogénicas, la mayoría de las enfermedades no se deben a una sola causa genética. La hipótesis de la variante común - enfermedad común (más conocida por sus siglas en inglés “CDCV” - common disease, common variant), sostiene que “si una enfermedad que es hereditaria es común en la población, entonces los contribuyentes genéticos a la enfermedad también deben ser comunes en la población.”¹

Cada núcleo celular contiene alrededor de 3 mil millones de pares de nucleobases, dos personas difieren en un promedio de 3 millones de posiciones en su ADN. La

¹ Ver El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. Springer, NY

mayoría de estas diferencias, o "polimorfismos de un solo nucleótido" (SNP), no parecen tener ningún efecto, pero un pequeño número se considera polimorfismos funcionales. Los científicos determinan la importancia del SNP comparando secuencias genéticas de individuos con un rasgo o enfermedad (fenotipo) con los que no lo tienen. Los SNP presentes en aquellos con el fenotipo y ausentes en el control se consideran "asociados" con el fenotipo y el grado de asociación se denomina "tamaño del efecto". Estos 'estudios de asociación del genoma completo' (GWAS) han identificado cientos de miles de SNP asociados con varios fenotipos y, si bien los GWAS se han realizado durante más de 15 años, la disponibilidad de datos y la mejora en las capacidades de procesamiento, han acelerado la investigación en este espacio en tiempos más recientes.

Acelerar aún más el uso de GWAS es la llegada de la puntuación de riesgo poligénico (PRS); una suma ponderada del número de variantes de riesgo para una enfermedad en particular, revelan un resultado muy claro y que se ajusta a una distribución normal. Esencialmente, puede pensar en PRS como un modelo de débito / crédito para perfiles genéticos, con la PRS más alta correlacionada con el riesgo relativo más alto de desarrollar una enfermedad o rasgo particular durante su vida. Podría decirse que PRS representa uno de los medios más utilizables para reflejar el riesgo genético, uno que podemos trasladar fácilmente al enfoque tradicional del paradigma de seguros para la clasificación de riesgos, donde la mayoría de las vidas son de riesgo promedio (tasas estándar) y aquellos riesgos que se sitúan a ambos lados de la curva normal, representan los riesgos más bajos y más altos (preferentes o tarados) respectivamente. Si bien la capacidad de predecir la probabilidad durante la vida de una enfermedad aumenta a medida que se identifican más

SNP asociados al fenotipo y la PRS avanza, hacia y dentro del percentil 90, el desarrollo de la enfermedad a menudo aún depende de otros estímulos. De hecho, las enfermedades comunes y las complejas parecen ocurrir como resultado de muchas variantes genómicas con efectos de pequeña magnitud, que interactúan con influencias ambientales a menudo modificables, como la dieta, el sueño, el estrés y el tabaquismo; es decir, la genética no es determinista.

Puntuaciones de riesgo poligénico y enfermedad arterial coronaria

La hipercolesterolemia familiar (HF), una enfermedad autosómica dominante, está causada más comúnmente por una mutación del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR).² Si bien se han encontrado otras mutaciones monogénicas, aproximadamente el 15% de los casos de HF parecen estar causados por mutaciones monogénicas de prevalencia indeterminada o por múltiples genes que interactúan de forma aditiva para influir en el rasgo (enfermedad poligénica). Aproximadamente uno de cada 250 personas de la población mundial desarrolla HF³ y se prevé que tengan hasta 3,9 veces más incidentes cardiovasculares a lo largo de su vida que los pacientes con hipercolesterolemia no familiar con un perfil de riesgo similar.⁴ Si bien gran parte de este riesgo puede atenuarse mediante una modificación temprana y agresiva de los factores de riesgo cardiovascular, el desafío suele estar en una identificación a tiempo, teniendo en cuenta que la exposición a las lipoproteínas de baja densidad elevadas comienza en el útero para las personas con HF.⁵

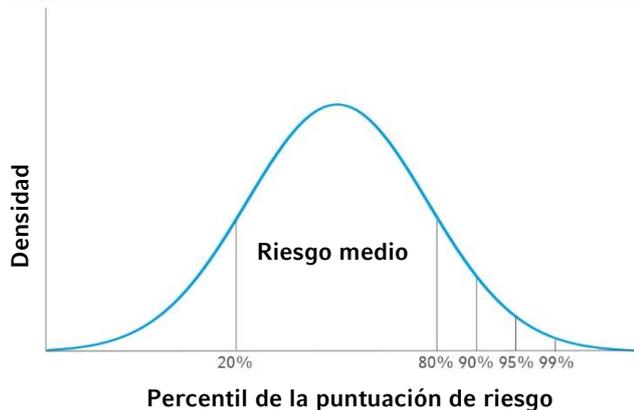
² Ver Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. Nature Education

³ Ver Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." Journal of biomedical science vol. 23 39. 16 Apr. 2016

⁴ Ver Guillermo Villa, et al., Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, Volume 3, Issue 4, (2017)

⁵ Ver Gidding S.S., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association.

Fig. 1: Impacto clínico de una puntuación de riesgo poligénica alta para enfermedad arterial coronaria ⁶



PRS - CAD	Grupo de Referencia	Probabilidad	95% CI
Top 20%	Restante 80%	2,55	2,43-2,67
Top 10%	Restante 90%	2,89	2,74-3,05
Top 5%	Restante 95%	3,34	3,12-3,58
Top 1%	Restante 99%	4,83	4,25-5,46
Top 0,5%	Restante 99,5%	5,17	4,34-6,12

Las puntuaciones de riesgo poligénico de la enfermedad de las arterias coronarias en el top 5% tiene probabilidad para CAD a un nivel similar al de la enfermedad monogénica. El PRS parece identificar un subconjunto diferente de vidas en riesgo de CAD que las identificadas mediante secuenciación monogénica y tiene una correlación muy baja con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.⁷ Teniendo en cuenta que alrededor del 15% de los primeros ataques cardíacos no ocurren en el contexto de ningún factor de riesgo cardiovascular⁸ importante, ¿podría ser que el PRS pueda ayudar a identificar un subconjunto significativo de estas vidas lo suficientemente temprano como para que la intervención pueda mitigar el riesgo de un ataque cardíaco? Dado que aproximadamente el 2% de los pacientes con un

ataque cardíaco temprano se identifican con una mutación monogénica, frente al 17% de los pacientes que tienen una PRS en el top 5%, el alcance para intervenir parece significativo. Las razones de riesgo de CAD en el top 20% de PRS son alrededor de 4 veces mayores que para el 20% inferior y este patrón se observa en numerosas enfermedades, lo que muestra un potencial significativo para el cambio de protocolo de detección y tratamiento.⁹

Sin embargo, otros resultados son mixtos. Los autores de un estudio¹⁰ de 2020 publicado en la revista JAMA encontraron que la misma puntuación de riesgo poligénico utilizado en el estudio de Khera et al.¹¹ no mejoró la estratificación del riesgo de enfermedad coronaria en poblaciones caucásicas de mediana edad en comparación con los resultados de riesgo clínico tradicionales, lo que sugiere que la utilidad clínica de la PRS desaparece a medida que las personas envejecen.

Puntuaciones de riesgo poligénico y psiquiatría

Dadas las estructuras poligénicas de los trastornos psiquiátricos, la puntuación del riesgo poligénico parece estar preparada para informar y cambiar fundamentalmente nuestra comprensión y, de hecho, la clasificación de los trastornos psiquiátricos.¹² La llegada de las puntuaciones de riesgo poligénicas ha generado un interés significativo en el campo de la psiquiatría, en gran parte debido a la falta de biomarcadores fiables en este campo. Aparte de los antecedentes familiares, actualmente no existen predictores clínicos o de laboratorio del riesgo probabilístico de trastornos psiquiátricos en poblaciones sanas.

Sin embargo, la investigación psiquiátrica reciente ha comenzado a explorar el uso de PRS y esto ha destacado dos áreas de desarrollo:

1. Estimación del riesgo latente de varios trastornos psiquiátricos en individuos sanos: hay datos que muestran que en una población general de estudiantes universitarios, una puntuación alta de PRS para esquizofrenia y neuroticismo puede identificar a

⁶ Ver Khera, Amit V et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." *Nature genetics* vol. 50,9 (2018)

⁷ Ver Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. (2018)

⁸ Ver Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." *JAMA* vol. 306,19 (2011)

⁹ Ver Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712

¹⁰ Ver Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* (2020)

¹¹ Ver Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Vol 139* (2019)

¹² Ver Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* (2019)

individuos con mayor riesgo de desarrollar ansiedad y depresión.¹³

2. Predecir los resultados de salud mental en aquellos con un diagnóstico psiquiátrico existente: se ha demostrado que tanto las puntuaciones de riesgo poligénico bipolar como las puntuaciones de riesgo poligénico de la esquizofrenia predicen resultados probables en los trastornos por adicción a sustancias.¹⁴

Puntuaciones de riesgo poligénico y cáncer de mama

Diferentes estudios^{15, 16} han demostrado que las mujeres con porcentajes de riesgo poligénico de cáncer de mama en el 1% más alto, tienen un riesgo de por vida de desarrollar cáncer de mama casi equivalente al riesgo de por vida observado en mujeres con mutaciones monogénicas de alto riesgo como BRCA1 y BRCA2. Por lo tanto, a estas mujeres poligénicas de alto riesgo se les debe ofrecer las mismas estrategias intensivas de reducción del riesgo como si tuvieran una mutación de BRCA de alto riesgo. Las puntuaciones de riesgo poligénico bajas para el cáncer de mama también pueden ser útiles para determinar el subconjunto de mujeres de mediana edad asintomáticas para las que es posible que no se requieren exámenes mamográficos y por ello los riesgos asociados: diagnósticos de falsos positivos y tratamientos innecesarios.¹⁷

Puntuaciones de riesgo poligénico como predictores de mortalidad por todas las causas

Han surgido algunos estudios que han buscado variantes genéticas asociadas con la esperanza de vida.^{18, 19} Wright y col. informó sobre once puntos (loci: las posiciones de un gen o mutación en un cromosoma) significativamente asociados con la esperanza de vida paterna y cuatro puntos significativamente asociados con la esperanza de vida materna.²⁰ No es sorprendente que varios de estos loci asociados a la vida útil también estén significativamente asociados con enfermedades que acortan la vida. En su

estimación, solo el 10% de la variación en la esperanza de vida humana observada se debe a variantes genéticas, lo que no augura nada bueno para el desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénicas sólidas, para la mortalidad por todas las causas.

¿Existe una puntuación de riesgo poligénico para predecir la esperanza de vida de una persona?

En lugar de realizar un estudio de puntuaciones de riesgo poligénico para la mortalidad por todas las causas, utilizando variantes genéticas supuestas de vida útil, los autores de un estudio interesante publicado en septiembre de 2020 en *The American Journal of Human Genetics* desarrollaron un marcador compuesto de riesgo poligénico de mortalidad por todas las causas, incorporando puntuaciones del riesgo poligénico para 13 enfermedades comunes y 12 factores de riesgo establecidos.²¹ Se sabe que estas enfermedades y factores de riesgo tienen algún componente genético y se ha demostrado que están significativamente asociados con la mortalidad. Llevaron a cabo sus análisis en un gran conjunto de datos del Biobanco del Reino Unido. Los datos de mortalidad se obtuvieron de registros de fallecimientos y cáncer vinculados al Biobanco del Reino Unido.

En general, su puntuación de riesgo poligénico específico del sexo, para la mortalidad por todas las causas, mostró una capacidad predictiva modesta. En los extremos de la distribución de la puntuación, la PRS puede ser más útil, ya que puede identificar a aquellos con riesgos significativamente reducidos y elevados de mortalidad por todas las causas. Las diferencias en la esperanza de vida entre el 5% superior e inferior de la PRS compuesta, se estimaron en 4,79 años y 6,75 años para mujeres y hombres, respectivamente. Comparativamente, Timmers et al. encontraron diferencias de porcentaje de riesgo

¹³ Ver Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018

¹⁴ Ver Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23

¹⁵ Ver footnote 2

¹⁶ Ver Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* (2019)

¹⁷ Ver footnote 2

¹⁸ Ver Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* (2019)

¹⁹ Ver Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;

²⁰ Ver footnote 18

²¹ Ver Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* (2020)

poligénico de 5 años de vida entre los deciles superior e inferior tanto para hombres como para mujeres.²² Claramente, tales resultados serían de interés para los actuarios y suscriptores de seguros de vida, particularmente en los mercados que ofrecen preferentemente seguros de vida.

Conclusión

Las puntuaciones de riesgo poligénico aún están en sus inicios, sin embargo, están siendo investigadas enérgicamente en diferentes campos de la medicina. En general, la capacidad predictiva actual de estas puntuaciones, para los rasgos fenotípicos parece ser modesta, con una mayor utilidad clínica para los individuos situados en los extremos superior e inferior de las distribuciones de puntuación. Estudios recientes sugieren que la PRS en presencia de una mutación monogénica, modifica significativamente la incidencia de las variantes de riesgo de enfermedad, volviéndonos a un continuo de variantes genéticas comunes de bajo riesgo a raras de alto riesgo que actúan acumulativamente para impulsar el riesgo general en cualquier individuo.²³ Las puntuaciones de riesgo poligénico para la mortalidad por todas las causas, han arrojado resultados que serían de interés para los actuarios y suscriptores, aunque es probable que el acceso para incorporar estas nuevas herramientas genómicas esté significativamente limitado debido a las restricciones legislativas y regulatorias que existen en varios países y regiones.

Síguenos en LinkedIn para estar al día de las últimas noticias de Vida y Salud.



²² Ver Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. eLife 2019;8:e39856 pp. 1-40

Autores



Gareth Matthews
Chief Underwriter
Tel. +44 20 3206-1707
gareth.matthews@hannover-re.com



Nico Van Zyl
VP, Chief Medical Director
Tel. +1 720 279 5050
nico.vanzyl@hlramerica.com

La información proporcionada en este documento no constituye en modo alguno asesoramiento legal, contable, fiscal u otro tipo de asesoramiento profesional. Si bien Hannover Rück SE se ha esforzado por incluir en este documento información que considera segura, completa y actualizada, la compañía no hace ninguna representación o garantía, expresa o implícita, en cuanto a la precisión, integridad o estado actualizado de dicha información. Por lo tanto, en ningún caso Hannover Rück SE y sus compañías afiliadas o directores, funcionarios o empleados serán responsables ante nadie por cualquier decisión o acción tomadas, o por cualquier daño relacionado con la información de este documento.

© Hannover Rück SE. Todos los derechos reservados. Hannover Re es la marca de servicio registrada de Hannover Rück SE

²³ Ver Fahed, A.C., et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. Nat Commun 11, 3635 (2020).

Bibliografía

Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* 2019, 22 pp. 77-81

Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. Retrieved from <http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/1125-Kathiresan-small-1.pdf>, Retrieved on 2 September 2020.

Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." *JAMA* vol. 306,19 (2011): 2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654

Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education* 1(1):192

Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018 Vol 48 (11) pp. 1814-1823

El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_1998

Fahed, A.C., Wang, M., Homburger, J.R. et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>

Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:2167–2192.

Guillermo Villa, Bruce Wong, Lucie Kutikova, Kausik K. Ray, Pedro Mata, Eric Bruckert, Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 3, Issue 4, October 2017, Pages 274–280,

Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." *Journal of biomedical science* vol. 23 39. 16 Apr. 2016, doi:10.1186/s12929-016-0256-1

Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712; doi: <https://doi.org/10.1101/250712>

Khera, AV et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." *Nature genetics* vol. 50,9 (2018): 1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z

Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation* 2019 Vol 139 pp. 1593-1602

Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* January 3, 2019, Vol 104 pp. 21-34

Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* September 3, 2020 Vol 107, pp. 1–14

Melzer D et al. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics* 11/5/2019 Vol 21(2) pp 88-101

Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* February 18, 2020 Volume 323, Number 7 pp. 627-635

Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23 (1) pp. 485-492

Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40

Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* September 2019 Vol 9 pp. 2863-2878

Publicaciones relacionadas en ReCent Noticias Médicas

[Genetic tests: are they all equal?\(English version only\)](#)

[Las pruebas genéticas personales \(PGP\), el consumidor y la industria de los seguros de vida?](#)

hr | equarium

[Descubra qué soluciones se centran en la genética en hr | equarium.](#)
