

# NeuroGenética

## I. Panel Genético de Demencia : Familiar y Esporádica

El Panel Genético de Demencia incluye marcadores genéticos de susceptibilidad que indican el riesgo de un individuo para desarrollar demencia, particularmente demencia tipo Alzheimer; y genes implicados en formas familiares de la enfermedad o de herencia autosómica dominante.

**Gen APOE:** codifica a la apolipoproteína E que interviene en catabolismo de las proteínas ricas en triglicéridos y en la homeostasis del colesterol. La presencia de un alelo e4 del gen APOE incrementa el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer esporádica de comienzo tardío (> 65 años) o familiar de comienzo precoz (< 65 años). La presencia de dos alelos e4 confiere un riesgo mayor de enfermedad de Alzheimer esporádica y/o familiar precoz (< 65 años). El alelo e4 del gen APOE también está relacionado con niveles altos de colesterol y betalipoproteínas, así como con un incremento de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

**Gen PSEN1, polimorfismo intron 8 (rs165932):** codifica a la proteína presenilina 1. El polimorfismo en el intron 8 se relaciona con un aumento de susceptibilidad a padecer enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (> 65 años). A (ALELO 1) ▶ C (ALELO 2). Genotipo de riesgo 1 / 1.

**Gen A2M, polimorfismos V1000I y Ex18 5bpDel:** codifica a la proteína alfa-2-macroglobulina, una glicoproteína inhibidora de las proteasas. Se detecta en placas amiloides e interactúa con el receptor lipoproteína (LRP) y con un número de otros ligandos, incluyendo la proteína β-amiloide, el precursor de la proteína amiloide, ApoE y el colesterol. El genotipo G/G del polimorfismo V1000I indica un mayor riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer. El genotipo D/D del polimorfismo 5bpdel incrementa el riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer.

**Gen ACE, polimorfismo inserción/delección:** La enzima convertidora de angiotensina, codificada por el gen ACE, cataliza la conversión de angiotensina I en el péptido fisiológicamente activo angiotensina II, que es el que controla el balance electrolítico en los fluidos y la presión sanguínea por medio del sistema renina-angiotensina. La presencia (inserción, I) o ausencia (delección, D) de una secuencia *alu* repetitiva de 287 pb de longitud total en el intrón 16 del gen se encuentra asociado a los niveles circulantes de la enzima y a patologías cardiovasculares. Según los últimos estudios, los heterocigotos son los que presentan asociado un mayor riesgo para padecer demencia tipo Alzheimer, mientras que los homocigotos para el alelo I (inserción) no tienen asociado un aumento de riesgo de enfermedad de Alzheimer y los homocigotos para el alelo D presentan ausencia de riesgo.

**Gen eNOS3, polimorfismo G894T:** codifica a el enzima sintasa 3 del óxido nítrico que sintetiza óxido nítrico a partir del aminoácido arginina. El genotipo G/G se asocia con un riesgo elevado de padecer enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío. Se cree que las lesiones de la microvasculatura que aparecen en la enfermedad de Alzheimer pueden ser debidas a la interacción que parece existir entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos y la proteína beta-amiloide, con la consiguiente producción de radicales libres.



Phone: +34 981 784 848  
Fax: +34 981 784 842

Department of Clinical Genetics and Genomics  
Polígono I. Bergondo  
C/ Parroquia de Guísamo, Parcela A-6, Nave-F  
15165 Bergondo ( La Coruña) Spain.

[genetica@ebiotec.com](mailto:genetica@ebiotec.com)  
[www.ebiotec.com](http://www.ebiotec.com)

**Gen PRNP, polimorfismo M129V:** codifica a la proteína priónica (PrP) Los priones son proteínas complejas (cadenas de polipéptidos). Existen dos isómeros principales de la proteína PrP: la forma celular o no patógena, denominada PrP<sup>C</sup>, y la forma patógena o forma inductora del scrapie, denominada PrP<sup>Sc</sup>. Tanto PrP<sup>C</sup> como PrP<sup>Sc</sup> tienen las mismas secuencias de aminoácidos, pero difieren en sus propiedades. El polimorfismo M129V proporciona susceptibilidad de padecer enfermedad por priones, sobre todo las formas esporádicas y adquiridas, además este polimorfismo actúa como un factor de variabilidad fenotípica. En resumen, la expresión de los genotipos homocigotos 129M/M y 129V/V, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

**Gen APP, identificación de mutaciones:** codifica a la proteína precursora del amiloide. El gen APP está relacionado con la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz y de herencia autosómica dominante. Se han descrito numerosas mutaciones en este gen, aunque sólo entre el 4 y el 8 % aproximadamente de los casos de enfermedad de Alzheimer son de tipo familiar. El metabolismo anómalo de la proteína APP da lugar a la formación de beta amiloide principal componente de una de las lesiones histopatológicas típicas de la enfermedad de Alzheimer, las placas seniles.

**Gen PSEN1, identificación de mutaciones:** codifica a la proteína presenilina  
1. El gen PSEN1 está relacionado con la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz y de herencia autosómica dominante. Se han descrito más de 40 mutaciones relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Mutaciones en este gen son responsables de más del 50% de los casos de enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz.

**Gen PSEN2, identificación de mutaciones:** codifica a la proteína presenilina  
2. El gen PSEN2 está relacionado con la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz y de herencia autosómica dominante. Es el gen donde menos mutaciones se han identificado, representando menos del 1% de los casos de enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz. Se cree que ambas presenilinas 1 y 2 intervienen en el metabolismo de la proteína APP.

**Gen MAPT (TAU), identificación de mutaciones:** codifica a la proteína tau que es una proteína que se encuentra en los microtúbulos celulares y que en condiciones normales, contribuye a formar el armazón de la célula. En la enfermedad de Alzheimer se observa una hiperfosforilación de tau, como consecuencia, el armazón de la neurona se altera y, con él, su forma. Mutaciones en el gen tau se han identificado con la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y la enfermedad de Pick.



Phone: +34 981 784 848  
Fax: +34 981 784 842

Department of Clinical Genetics and Genomics  
Polígono I. Bergondo  
C/ Parroquia de Guísamo, Parcela A-6, Nave-F  
15165 Bergondo ( La Coruña) Spain.

[genetica@ebiotec.com](mailto:genetica@ebiotec.com)  
[www.ebiotec.com](http://www.ebiotec.com)

	Gen Analizado	Relación del gen con la Demencia	Polimorfismo/ Mutación
<b>Marcadores de Susceptibilidad Genética</b>	APOE	Metabolismo Lipídico	Polimorfismo APOE
	ECA	Control Presión Arterial	Polimorfismo Inserción /delección
	PSEN1	Aumento de Beta-amiloide	Polimorfismo intron 8 (rs165932)
	A2M	Degradación de Beta-amiloide	Polimorfismos V1000I y Ex18 5bpDel
	PRNP	Proteína Priónica	Polimorfismo M129V
	ENOS3	Interacción con Beta-amiloide	Polimorfismo G894T
<b>Marcadores de Demencia Familiar</b>	PSEN2	Aumento de Beta-amiloide	Identificación de mutaciones
	APP	Formación de Beta-amiloide	Identificación de mutaciones
	MAPT (TAU),	Degeneración Neuronal	Identificación de mutaciones
	PSEN1	Aumento de Beta-amiloide	Identificación de mutaciones

#### Información Técnica

**Tipo de Enfermedad:** Demencia

**Enfermedad Testada:** Demencia. Enfermedad de Alzheimer esporádica o familiar y Demencia Frontotemporal.

**Técnica Utilizada:** PCR/RFLP/PCR en Tiempo Real/SSCP/Secuenciación

**Genes:** APOE / PSEN1pol/ A2M / ACE / PRNP/ APP / PSEN2 / TAU / PSEN1

**Variación / polimorfismo:** polimorfismos de susceptibilidad y búsqueda de mutaciones

#### Condiciones de Envío:

**Tipo de muestra:** Sangre venosa total

**Volumen:** 10 ml

**Tubo de Recogida:** EDTA

**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar

**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica

**Tiempo del Test:** 2 meses



Phone: +34 981 784 848  
Fax: +34 981 784 842

Department of Clinical Genetics and Genomics  
Polígono I. Bergondo  
C/ Parroquia de Guísamo, Parcela A-6, Nave-F  
15165 Bergondo ( La Coruña) Spain.

[genetica@ebiotec.com](mailto:genetica@ebiotec.com)  
[www.ebiotec.com](http://www.ebiotec.com)

## I. Genes asociados con demencia familiar o esporádica

### Evaluación de Polimorfismo APOE

**Tipo de Alteración:** Susceptibilidad a padecer demencia

**Enfermedad Testada:** Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

**Información Técnica:**

**Técnica Utilizada:** PCR con fluorescencia en tiempo real

**Locus / gen:** 19q13.2 / APOE

**Variación / polimorfismo:** detección de los alelos  $\epsilon$  2,  $\epsilon$  3, y  $\epsilon$  4

**Condiciones de Envío:**

**Tipo de muestra:** Sangre venosa total

**Volumen:** 10 ml

**Tubo de Recogida:** EDTA

**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar

**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica

**Tiempo del Test:** 2 semanas

### Polimorfismo PSEN1

**Tipo de Enfermedad:** Susceptibilidad a padecer enfermedad de Alzheimer

**Enfermedad Testada:** Enfermedad de Alzheimer

**Información Técnica:**

**Técnica Utilizada:** PCR/RFLP

**Locus / gen:** 14q24.3 / Presenilina 1

**Variación / polimorfismo:** polimorfismo intron 8

**Condiciones de Envío:**

**Tipo de muestra:** Sangre venosa total

**Volumen:** 10 ml

**Tubo de Recogida:** EDTA

**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar

**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica

**Tiempo del Test:** 2 semanas

### Polimorfismo $\alpha$ 2-Macroglobulin

**Tipo de Enfermedad:** Susceptibilidad a padecer enfermedad de Alzheimer

**Enfermedad Testada:** Enfermedad de Alzheimer

**Información Técnica:**

**Técnica Utilizada:** PCR/RFLP

**Locus / gen:** 12p13.3-p12.3 /  $\alpha$ -Macroglobulin

**Variación / polimorfismo:** V1000I /5bp insdel

**Condiciones de Envío:**

**Tipo de muestra:** Sangre venosa total

**Volumen:** 10 ml

**Tubo de Recogida:** EDTA

**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar

**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica

**Tiempo del Test:** 2 semanas



Phone: +34 981 784 848  
Fax: +34 981 784 842

Department of Clinical Genetics and Genomics  
Polígono I. Bergondo  
C/ Parroquia de Guísamo, Parcela A-6, Nave-F  
15165 Bergondo ( La Coruña) Spain.

[genetica@ebiotec.com](mailto:genetica@ebiotec.com)  
[www.ebiotec.com](http://www.ebiotec.com)

## Polimorfismo ACE

**Tipo de Enfermedad:** Susceptibilidad a enfermedad de Alzheimer

**Enfermedad testada:** Enfermedad de Alzheimer.

**Información Técnica:**

**Técnica Utilizada:** PCR/Análisis de fragmentos

**Locus / gen:** 17q23 / ACE

**Variación / polimorfismo:** InsDel

**Condiciones de Envío:**

**Tipo de muestra:** Sangre venosa total

**Volumen:** 10 ml

**Tubo de Recogida:** EDTA

**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar

**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica

**Tiempo del Test:** 2 semanas

## NOS3

**Tipo de Alteración:** Susceptibilidad a la Enfermedad de Alzheimer

**Enfermedad Testada:** Enfermedad de Alzheimer.

**Información Técnica**

**Técnica Utilizada:** PCR / RFLP

**Locus/Genes:** 7q42-q43 / Sintasa 3 del óxido nítrico

**Polimorfismo / Variación:** G894T

**Condiciones de Envío:**

**Tipo de Muestra:** Sangre Venosa Total

**Volumen:** 5-10 ml

**Tubo de Recogida:** EDTA

**Condiciones de Almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar

**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente, vía biológica

**Tiempo de la Prueba:** 2 semanas

## Polimorfismo PRNP Polymorphism

**Tipo de Enfermedad:** Demencia por priones

**Enfermedad testada:** Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

**Información Técnica:**

**Técnica Utilizada:** PCR fluorescente a tiempo real

**Locus / gen:** 20pter / PRNP

**Variación / polimorfismo:** M129V

**Condiciones de Envío:**

**Tipo de muestra:** Sangre venosa total

**Volumen:** 10 ml

**Tubo de Recogida:** EDTA

**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar

**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica

**Tiempo del Test:** 2 semanas



Phone: +34 981 784 848

Fax: +34 981 784 842

Department of Clinical Genetics and Genomics

Polígono I. Bergondo

C/ Parroquia de Guísamo, Parcela A-6, Nave-F

15165 Bergondo ( La Coruña) Spain.

[genetica@ebiotec.com](mailto:genetica@ebiotec.com)

[www.ebiotec.com](http://www.ebiotec.com)

## APP

**Tipo de Enfermedad:** Demencia  
**Enfermedad testada:** Enfermedad de Alzheimer familiar  
**Información Técnica:**  
**Técnica Utilizada:** PCR/SSCP/Secuenciación  
**Locus / gen:** 21q21 / APP  
**Variación / polimorfismo:** búsqueda de mutaciones exones 16 y 17  
**Condiciones de Envío:**  
**Tipo de muestra:** Sangre venosa total  
**Volumen:** 10 ml  
**Tubo de Recogida:** EDTA  
**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar  
**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica  
**Tiempo del Test:** 30 días

## PSEN1

**Tipo de Enfermedad:** Demencia  
**Enfermedad testada:** Enfermedad de Alzheimer familiar  
**Información Técnica:**  
**Técnica Utilizada:** PCR/SSCP/secuenciación  
**Locus / gen:** 14q24.3 / PSEN1  
**Variación / polimorfismo:** búsqueda de mutaciones en los exones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12  
**Condiciones de Envío:**  
**Tipo de muestra:** Sangre venosa total  
**Volumen:** 10 ml  
**Tubo de Recogida:** EDTA  
**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar  
**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica  
**Tiempo del Test:** 2 meses

## PSEN2

**Tipo de Enfermedad:** Demencia  
**Enfermedad Testada:** Enfermedad de Alzheimer familiar  
**Información Técnica:**  
**Técnica Utilizada:** PCR/SSCP/Secuenciación  
**Locus / gen:** 1q42.1 / PSEN 2  
**Variación / polimorfismo:** búsqueda de mutaciones exones 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11  
**Condiciones de Envío:**  
**Tipo de muestra:** Sangre venosa total  
**Volumen:** 10 ml  
**Tubo de Recogida:** EDTA  
**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar  
**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica  
**Tiempo del Test:** 2 meses

## TAU

**Enfermedad testada:** Enfermedad de Alzheimer familiar / Demencia Frontotemporal (DFT)  
**Información Técnica:**  
**Técnica Utilizada:** PCR/SSCP/Secuenciación  
**Locus / gen:** 17q21.1 / MAPT  
**Variación / polimorfismo:** búsqueda de mutaciones exon 10  
**Condiciones de Envío:**  
**Tipo de muestra:** Sangre venosa total  
**Volumen:** 10 ml  
**Tubo de Recogida:** EDTA  
**Condiciones de almacenamiento:** Refrigerado, evitar congelar  
**Condiciones de Envío:** Servicio de correo 24-horas a temperatura ambiente vía biológica  
**Tiempo del Test:** 2 meses



Phone: +34 981 784 848  
Fax: +34 981 784 842

Department of Clinical Genetics and Genomics  
Polígono I. Bergondo  
C/ Parroquia de Guísamo, Parcela A-6, Nave-F  
15165 Bergondo ( La Coruña) Spain.

[genetica@ebiotec.com](mailto:genetica@ebiotec.com)  
[www.ebiotec.com](http://www.ebiotec.com)