



EOSAL-CNV  
para  
LDLR

Ref. EOS-LDLR-24

Ref. EOS-LDLR-96

## ¿POR QUÉ ANALIZAR LAS CNV EN EL GEN LDLR?

La Hipercolesterolemia Autosómica Dominante (ADH) se caracteriza por niveles elevados de LDL-colesterol (LDL-C). El 2-3% de los casos de infarto de miocardio en individuos menores de 60 años son debidos a esta enfermedad.

En general, hasta un 80-95% de los casos de ADH son causados por mutaciones en heterocigosis en los genes LDLR, APOB y PCSK9 (Youngblom et al, 2014). En el caso de individuos con mutaciones en homocigosis los niveles son mucho más elevados y, por tanto, aumentan enormemente el riesgo cardiovascular y pueden producir la muerte temprana (normalmente entre 20 y 30 años de edad) de los pacientes, si no son tratados.

Se trata de una enfermedad muy frecuente: la forma heterocigótica afecta a 1 de cada 200 o 250 individuos de la población (aunque en determinadas regiones esta proporción puede ser de 1 afectado cada 80 individuos). La forma homocigótica normalmente se presenta en 1 de cada 170.000 o 250.000 habitantes.

Aproximadamente el 80% de las mutaciones descritas en pacientes con HAD se localizan en el gen LDLR. En estos casos, la HAD se conoce como Hipercolesterolemia Familiar. En general, un 10% de las mutaciones del gen LDLR son CNVs (Chaves et al, 2001; Bertolini et al, 2013) y en algunas poblaciones puede haber porcentajes mayores debido a un efecto fundador (Aalto-Setälä et al, 1992; Simard et al, 2004). En PCSK9 y APOB no se han

identificado mutaciones de estas características causantes de HAD. En estos dos genes sí que se han identificado CNVs que producen una reducción de los niveles LDL-C o hipobetalipoproteinemia.

Dada la elevada proporción de este tipo de mutaciones en el LDLR, y la gran variabilidad de las mismas, es recomendable realizar el estudio de CNVs en el mismo en los casos de pacientes con alto riesgo de Hipercolesterolemia Autosómica Dominante.

### ¿CÓMO SE PUEDEN ANALIZAR LAS CNVs?

Las CNVs que afectan a un gen no se detectan mediante secuenciación Sanger estándar y muchas veces tampoco por NGS. Muchas metodologías empleadas en la detección de

CNVs requieren que las CNVs identificadas sean validadas con una segunda metodología independiente. **EOSAL-CNV** puede detectar estas alteraciones y, por tanto, complementa el análisis de secuencia del gen LDLR y mejora así el diagnóstico genético de los pacientes.

### ¿EN QUÉ CONSISTE EL ANÁLISIS DE CNVs EN EL GEN LDLR MEDIANTE EOSAL?

**EOSAL-CNV** es una tecnología muy sencilla desarrollada por Seqplexing, con la cual podemos detectar la presencia de CNVs en el gen LDLR en **dos horas y media**, empleando solo **15 minutos** de trabajo manual.

EOS-LDLR permite la detección de CNVs que afecten a cualquiera de los exones del gen LDLR.

El kit **EOS-LDLR** incluye 1 o 4 tubos con la mezcla de reacción, dependiendo de si se trata del formato 24 o 96 muestras. Esta mezcla se distribuye en tubos de reacción de PCR a los que se le añade el ADN a analizar. Se colocan en un termociclador, donde se realizan los ciclos de PCR indicados en el protocolo. Al finalizar, los productos de la reacción se analizan directamente en un secuenciador capilar, sin necesidad de purificación entre un paso y otro. Por último, los resultados son analizados de forma sencilla y fiable mediante un programa desarrollado específicamente para ello. La siguiente figura muestra un esquema general de nuestro procedimiento.

Es importante decir que para que los resultados sean totalmente fiables, el kit **EOS-LDLR** cuenta con varios controles internos que



permiten la normalización de los resultados. Sin embargo, para una total normalización de

los mismos es necesario analizar 3 muestras control de ADN obtenido con los mismos procedimientos que los ADN que se van a analizar, y que no van incluidos en el kit, dados los diferentes métodos de extracción de ADN que puede emplear cada laboratorio.

**NOTAS:**

- El kit EOS-LDLR está disponible para el análisis de 24 o 96 muestras.
- El transcrito del gen LDLR utilizado para el diseño de este kit tiene como referencia NM\_000527
- Puede consultar el protocolo del procedimiento en el Manual de EOSAL-CNV, al cual puede acceder a través de la web de Sequencing Multiplex: [www.seqplexing.com](http://www.seqplexing.com).

**Bibliografía:**

- Aalto-Setälä K, Koivisto UM, Miettinen TA, et al. Prevalence and geographical distribution of

major LDL receptor gene rearrangements in Finland. *J Intern Med.* 1992;231(3):227-34.

- Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):342-8.
- Chaves FJ, Real JT, García-García AB, et al. Large rearrangements of the LDL receptor gene and lipid profile in a FH Spanish population. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(4):309-17.
- Simard LR, Viel J, Lambert M. The Delta>15 Kb deletion French Canadian founder mutation in familial hypercholesterolemia: rapid polymerase chain reaction-based diagnostic assay and prevalence in Quebec. *Clin Genet.* 2004;65(3):202-8.
- Youngblom E, Pariani M, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. 2014 Jan 2 [Updated 2016 Dec 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.

**OTROS PRODUCTOS EOSAL-CNV**

<b>PRODUCTO</b>	<b>REFERENCIA</b>
EOSAL-BRCA1	EOS-BRCA1-24 o 96
EOSAL-BRCA2/CHEK2	EOS-BRCA2-24 o 96
EOSAL-HPNCC	EOS-HPNCC-24 o 96
EOSAL-CUSTOM	EOS-CUSTOM