



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

ESTRATEGIA en ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS del SNS

Laboratorio de Investigación en E.L.A.

Unidad de ELA.

Hospital Universitario 12 de Octubre

Prof. Alberto García Redondo



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

ESTRATEGIA en ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS del SNS

Estudio genético de la población con
ELA de la **Comunidad de Madrid**

Laboratorio de Investigación en E.L.A.

Unidad de ELA.

Hospital Universitario 12 de Octubre

Prof. Alberto García Redondo

ciberer

Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Raras

i+12

Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

Presentación del grupo

Laboratorio de Investigación en ELA

Hospital Universitario 12 de Octubre

Centro de Actividades Ambulatorias – Bloque Laboratorios – P. 7ª

Estructura:

Sección del laboratorio de diagnóstico molecular y de investigación:

- ALBERTO GARCÍA REDONDO – IP
- DANIEL BORREGO HERNÁNDEZ – Investigador postdoctoral
- LAURA EXPÓSITO BLÁZQUEZ – Investigadora predoctoral



Hospital 12 de Octubre – Unidad de ELA

Laboratorio de Investigación en ELA



Unidad clínica:

Jesús Esteban Pérez

Pilar Cordero Vázquez

Begoña Lucas Gómez

Laboratorio:

Alberto García Redondo

Daniel Borrego Hernández

Laura Expósito Blázquez

Colaboradores:

Alberto Villarejo Galende

Marta González Sánchez

Sara Llamas Velasco

Verónica Puertas Martín

María del Carmen Herrero Manso

Otros colaboradores externos:

Rosario Osta Pinzolas – LAGENBIO (Fac. Veterinaria, Univ. Zaragoza)

Oriol Dols Icardó – Jordi Clarimón (Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona)

John Landers (Worcester, MA)

Ian Blair (Sidney, Australia)

Vincenzo Silani

Nicola Ticozi (Milán, Italia)

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

Hallazgo de biomarcadores

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

Hallazgo de biomarcadores

- Perfil **genético** de la población española con ELA

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

Hallazgo de biomarcadores

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

Hallazgo de biomarcadores

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- Panel génico: *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

Hallazgo de biomarcadores

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- Panel génico: *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*
- **Exomas**
TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11 o KIF5

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

Hallazgo de biomarcadores

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- **Panel génico:** *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*
- **Exomas**
- *TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11 o KIF5*

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- **Panel génico:** *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*
- **Exomas**
- *TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11 o KIF5*

Hallazgo de biomarcadores

- Biomarcadores moleculares – **acortar la demora diagnóstica**

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- **Panel génico:** *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*
- **Exomas**
- *TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11 o KIF5*

Hallazgo de biomarcadores

- Biomarcadores moleculares – **acortar la demora diagnóstica**
- Biomarcadores moleculares – mejora de la **capacidad pronóstica y monitorización** de la ELA

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- **Panel génico:** *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*
- **Exomas**
- *TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11 o KIF5*

Hallazgo de biomarcadores

- Biomarcadores moleculares – **acortar la demora diagnóstica**
- Biomarcadores moleculares – mejora de la **capacidad pronóstica y monitorización** de la ELA
- Mejora de la comprensión del **proceso neurodegenerativo y neuropatológico**

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- **Panel génico:** *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*
- **Exomas**
- *TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11 o KIF5*

Hallazgo de biomarcadores

- Biomarcadores moleculares – **acortar la demora diagnóstica**
- Biomarcadores moleculares – mejora de la **capacidad pronóstica y monitorización** de la ELA
- Mejora de la comprensión del **proceso neurodegenerativo y neuropatológico**
- Hallazgo de **nuevas dianas terapéuticas**

Líneas de trabajo asistencial e investigación

Encontrar las causas de la enfermedad

- Perfil **genético** de la población española con ELA
- ***SOD1, C9orf72, TARDBP, FUS/TLS***
- **Panel génico:** *ALS2; ANG; ANXA11; AR; ATRN; Atxn2; C9orf72; CCNF; CHCHD10; CHGB; CHMP2B; DAO; DCTN1; EPB41L1; EPHA4; EWSR1; FIG4; FLNC; FUS; GRN; HNRNPA1; HNRNPA2B1; KIF5A; MAPT; MATR3; NEFH; NEK1; OPTN; PFN1; PRPH; PSEN1; SETX; SIGMAR1; SOD1; SPAST; SPG11; SPG7; SQSTM1; STX12; TAF15; TARDBP; TBK1; TUBA4A; UBQLN2; UNC13A; VAPB; VCP; VEGFA*
- **Exomas**
- *TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11* o *KIF5*

Hallazgo de biomarcadores

- Biomarcadores moleculares – **acortar la demora diagnóstica**
- Biomarcadores moleculares – mejora de la **capacidad pronóstica y monitorización** de la ELA
- Mejora de la comprensión del **proceso neurodegenerativo y neuropatológico**
- Hallazgo de **nuevas dianas terapéuticas**

EXPRESIÓN GÉNICA Y PROTEICA

2018

Estudio genético de la población con
ELA de la **Comunidad de Madrid**

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2018

OBJETIVOS:

- Estudio genético general de la población con **ELA esporádica**: genes ***SOD1*** y ***C9orf72***.
- Estudio genético completo de toda la población con **ELA familiar**: secuenciación del exoma completo y posterior procesamiento bioinformático.
- Desarrollo de un **algoritmo diagnóstico molecular** y un adecuado CONSEJO GENÉTICO para los pacientes con ELA.

Estudio genético de la población con ELA de la Comunidad de Madrid

2018

| Comunidad de Madrid | Nº de muestras | Pacientes | | Otros | |
|-------------------------------|----------------|-----------|-----------|---------------|-----------|
| | | ELA | DFT | Asintomáticos | Controles |
| H.U.Gregorio Marañón | 49 | 44 | - | 5 | - |
| Hospital 12 de Octubre | 72 | 32 | 18 | 2 | 20 |
| Hospital Clínico San Carlos | 6 | 6 | - | - | - |
| Hospital Universitario La Paz | 4 | 1 | - | - | - |
| TOTAL | 131 | 83 | 20 | 7 | 21 |

| Gen | % de mutaciones |
|---------|-----------------|
| C9orf72 | 0,65 |
| FUS | 5,32 |
| SOD1 | 4,69 |
| TARDBP | 5,66 |

| Todos los estudios realizados durante 2018 | | | |
|--|----------------|-------------------------------|---------------|
| Gen estudiado | Nº de muestras | Resultados positivos | Polimorfismos |
| AR | 43 | 0 | - |
| C9orf72 | 154 | 1 | - |
| FUS | 94 | 5 | 2 |
| MAPT | 4 | 0 | 4 |
| SOD1 | 213 | 10 | 37 |
| TARDBP | 106 | 6 | 0 |
| Exoma | 80 | SETX, CCNF, SOD1, SQSTM1 (X2) | |

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2019

Estudio de la **oligogenia** de la población con ELA de la Comunidad de Madrid para la selección de los pacientes en ensayos clínicos.

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2019

OBJETIVOS:

- Estudio genético general de la población con **ELA esporádica**: genes *SOD1* y *C9orf72*.
- Estudio genético completo de toda la población con **ELA familiar**: secuenciación del exoma completo y posterior procesamiento bioinformático – **BÚSQUEDA DE OLIGOGENIAS**
- Desarrollo de un **algoritmo diagnóstico molecular** y un adecuado CONSEJO GENÉTICO para los pacientes con ELA.

Estudio genético de la población con ELA de la Comunidad de Madrid

2019

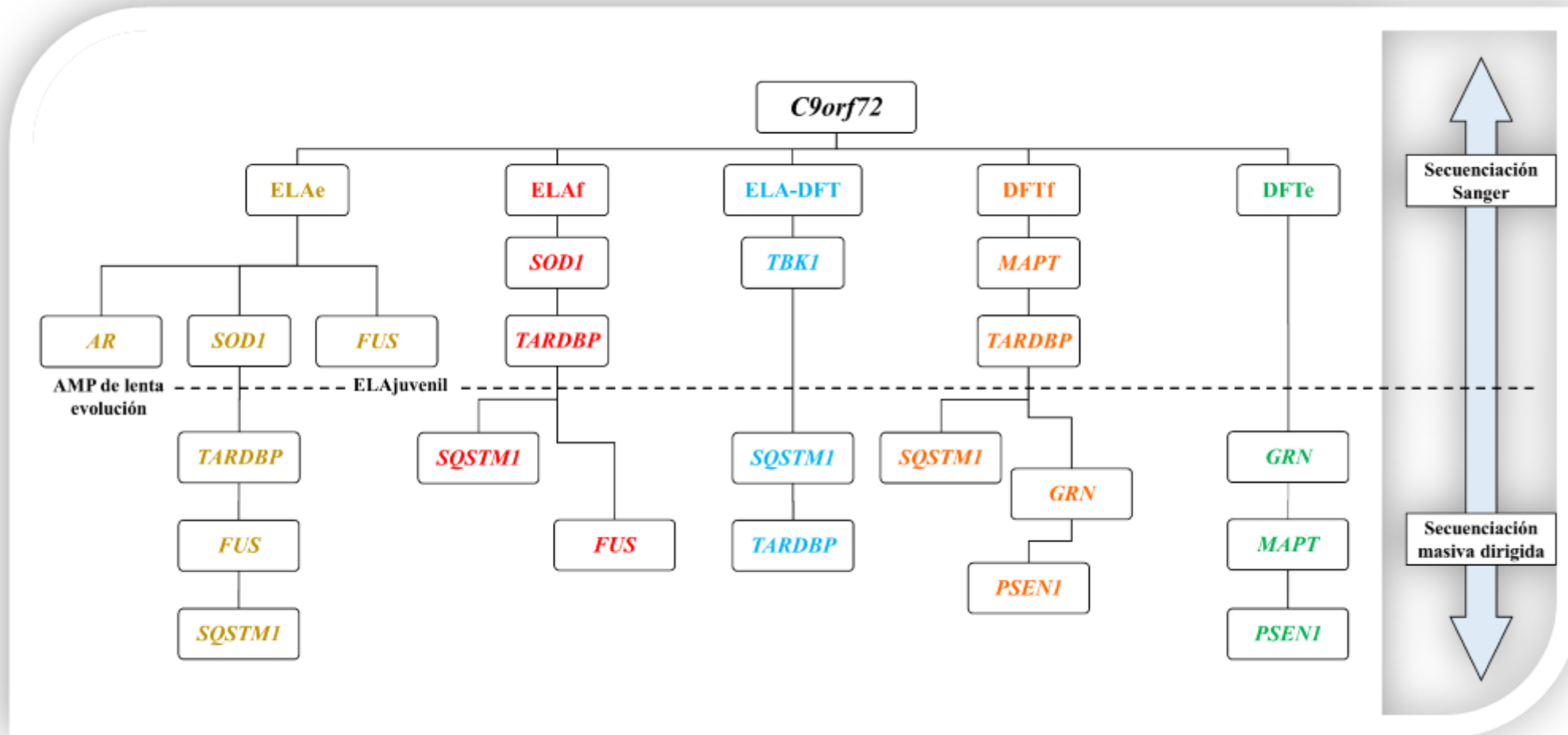
| | | Pacientes | | Otros | |
|-------------------------------|----------------|------------|-----------|---------------|-----------|
| Comunidad de Madrid | Nº de muestras | ELA | DFT | Asintomáticos | Controles |
| H.U.Gregorio Marañón | 40 | 34 | 2 | 4 | - |
| Hospital 12 de Octubre | 91 | 55 | 11 | 5 | 20 |
| Hospital Clínico San Carlos | 12 | 12 | - | - | - |
| Hospital Universitario La Paz | 6 | 4 | 2 | - | - |
| TOTAL | 149 | 105 | 15 | 9 | 20 |

| Gen | % de mutaciones |
|---------|-----------------|
| C9orf72 | 6,54 |
| FUS | 0,00 |
| SOD1 | 3,13 |
| TARDBP | 3,03 |

| Estudios en muestras recibidas en 2019 | | | |
|--|----------------|-------------------------------------|---------------|
| Gen estudiado | Nº de muestras | Resultados positivos | Polimorfismos |
| AR | 56 | 0 | - |
| ATXN2 | 33 | 1 | - |
| C9orf72 | 107 | 7 | - |
| FUS | 3 | 0 | 1 |
| SOD1 | 64 | 2 | 10 |
| TARDBP | 33 | 1 | - |
| Exoma | 12 | KIF5A, MAPT, EPB41L1, SPG7, C21ORF2 | |

Estudio genético de la población con ELA de la Comunidad de Madrid

2019



Estudio genético de la población con ELA de la Comunidad de Madrid

2019

| Paciente | Clínica | HFP | Variante 1 | Variante 2 | Variante 3 |
|-------------------|--------------|-----------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 255 | ELA | No | <i>SOD1</i> p.V119L ^C | <i>SETX</i> p.L521fsX7 | - |
| 309 | ELA | ELAf | <i>TARDBP</i> p.N352S | <i>SOD1</i> p.N19S | - |
| 446 | ELA-DFT | EA ^D | <i>SOD1</i> p.K3E ^C | <i>MAPT</i> p.P143R | - |
| 1066 | ELA-DFT | DFTf | <i>SQSTM1</i> p.P392L | <i>TBK1</i> p.N254fsX4 | - |
| 1134 | DFT | DFTf | <i>SQSTM1</i> p.K238E | <i>ATXN2</i> p.G237S | - |
| 1195 | ELA-DFT | ELAf / DFTf | <i>CHCHD10</i> p.P34S | <i>MAPT</i> p.S427F | - |
| 1241 | ELA | ELAf | <i>SOD1</i> p.I113T ^C | <i>VCP</i> p.R744H | - |
| 1374 | ELA | DFTf | <i>TBK1</i> p.T79del | <i>C12orf65</i> p.G69fsX20 | - |
| 1431 | ELA | ELAf | <i>SOD1</i> p.N65S ^C | <i>TBK1</i> p.I353V | - |
| 1609 | DFT | DFTf | <i>MAPT</i> p.A469T ^A | <i>FLNC</i> p.T302M | - |
| 1758 | DFT | No | <i>GRN</i> p.V519M | <i>FLNC</i> p.G802S | - |
| 1771 | ELA | No | <i>SQSTM1</i> p.R321C | <i>MME</i> p.E172Q | - |
| 1775 | ELA | ELAf | <i>SOD1</i> p.L117V ^C | <i>SQSTM1</i> p.A33V | - |
| 1821 | ELA-DFT | DFTf | <i>CHMP2B</i> p.T83I | <i>TMEM106B</i> p.Y248N | - |
| 1824 | ELA | ELAf | <i>SOD1</i> p.L106V ^C | <i>B4GALNT1</i> p.Q120X | - |
| 2074 | ELA | No | <i>SOD1</i> p.N65S ^C | <i>SPG7</i> p.A510V | - |
| 2094 | ELA | ELAf | <i>SOD1</i> p.I112T | <i>ATXN2</i> 22/32 | - |
| 2111 | ELA-DFT | No | <i>SQSTM1</i> p.R321C | <i>FIG4</i> p.P7R | - |
| 2120 | ELA | ELAf | <i>TARDBP</i> p.S393L | <i>SPG11</i> p.K1641X | - |
| 2165 | ELA | ELAf | <i>SOD1</i> p.L126fsX7 ^C | <i>SETX</i> p.L223V | <i>STX12</i> p.Q212fsX4 |
| 2169 | ELA-DFT | ELAf | <i>SQSTM1</i> p.R209C | <i>ATXN2</i> 22/36 | - |
| 2235 | ELA | ELAf | <i>KIF5A</i> p.D1005fsX43 | <i>MAPT</i> p.A469T ^A | - |
| 2309 | ELA-DFT | DFTf | <i>EPB41L1</i> p.R534W | <i>C21orf2</i> p.E257K | <i>ATXN2</i> 22/33 |
| 2346 | ELA | ELAf | <i>TARDBP</i> p.G295S | <i>SPG7</i> p.A510V | - |
| 1405 ^B | Asintomático | ELAf | <i>ER C9orf72</i> | <i>SQSTM1</i> p.P392L | - |

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2020

Estudio clínico-molecular sobre las necesidades frente a la **información genética** en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica de la Comunidad de Madrid.

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2020

OBJETIVOS:

- Estudio genético general de la población con **ELA esporádica**: genes **SOD1** y **C9orf72**.
- Estudio genético completo de toda la población con **ELA familiar**: secuenciación del exoma completo y posterior procesamiento bioinformático.
- Detección de las necesidades de los pacientes con ELA en relación con la herencia, planificación familiar, tratamiento personalizado, y prevención en asintomáticos con diagnóstico molecular previo (anticipación).

Estudio genético de la población con ELA de la Comunidad de Madrid

2020

VARIABLES CUALITATIVAS DETECTADAS EN LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES FRENTE AL DIAGNÓSTICO MOLECULAR.

Maternidad-paternidad (directa o indirecta en el seno de la familia)

Descendencia (referido al número de descendientes “hijos” que tenga el afectado)

Familiares (fundamentalmente centrados en los hermanos, tras los hijos como primera preocupación)

Tratamiento (referido a tratamientos específicos según sea o no el resultado del estudio genético)

Diagnóstico (confirmación de la certeza diagnóstica con un estudio genético positivo)

Demencia (afectación cognitiva que pueda sufrir el paciente, o algún familiar, en el futuro)

Pronóstico (referido al tipo de “ELA” que pueden tener y si pueden conocer los síntomas que van a desarrollar)

Ansiedad (distress ante los posibles síntomas futuros y, sobre todo, ante el diagnóstico de un nuevo miembro de la familia)

Edad (cuanto más joven es el individuo, mayor interés en recibir consejo genético y en comprender las causas genéticas de la enfermedad que aparece en su familia)

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2021

Análisis del gen ***ATXN2*** en la población con ELA de la
Comunidad de Madrid.

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2021

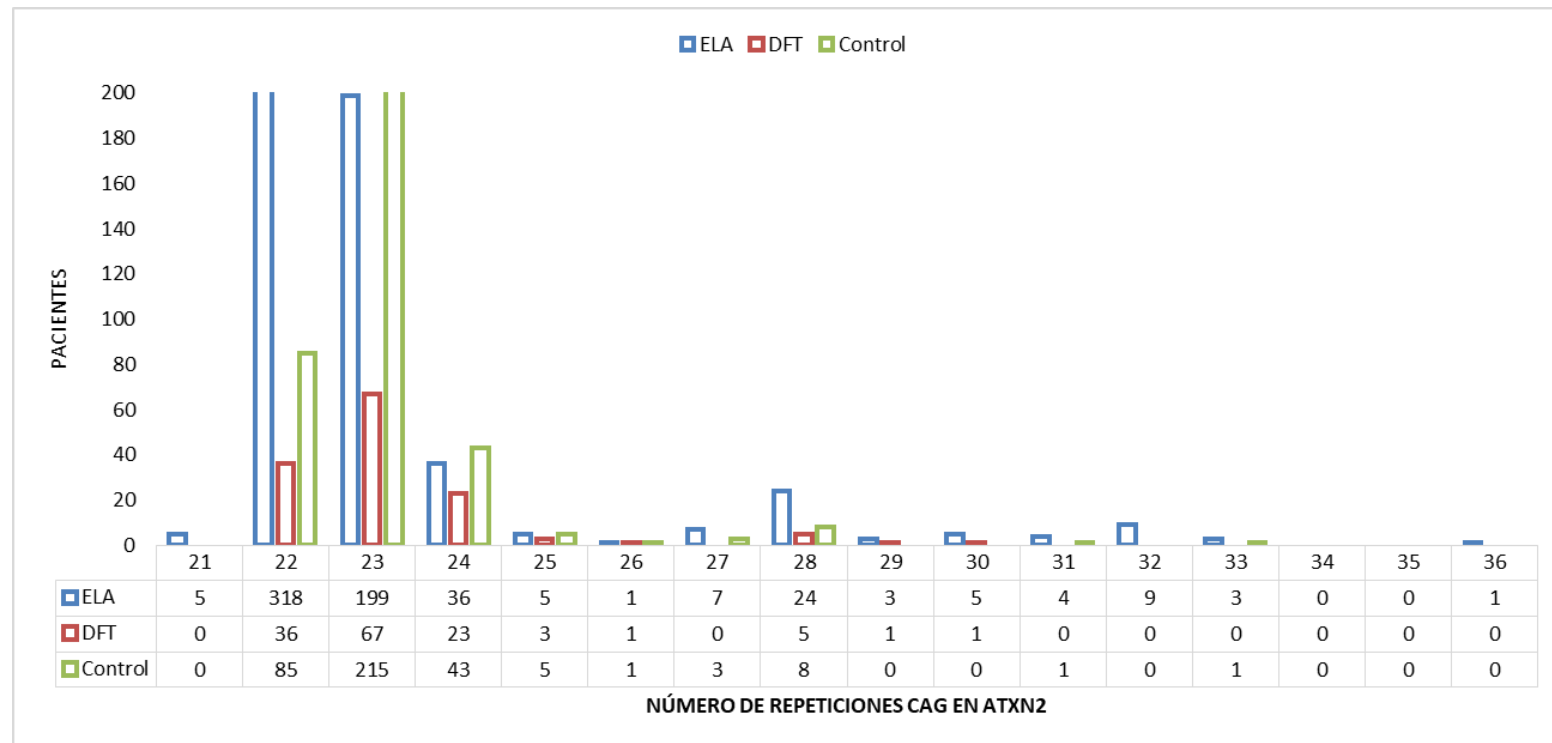
OBJETIVOS:

- Estudio genético general de la población con **ELA esporádica**: genes **SOD1** y **C9orf72**.
- Estudio genético completo de toda la población con **ELA familiar**: secuenciación del exoma completo y posterior procesamiento bioinformático.
- Estudio de la **expansión del triplete CAG** en el gen **ATXN2** como factor de riesgo a padecer ELA en la población española.

Estudio genético de la población con ELA de la Comunidad de Madrid

2021

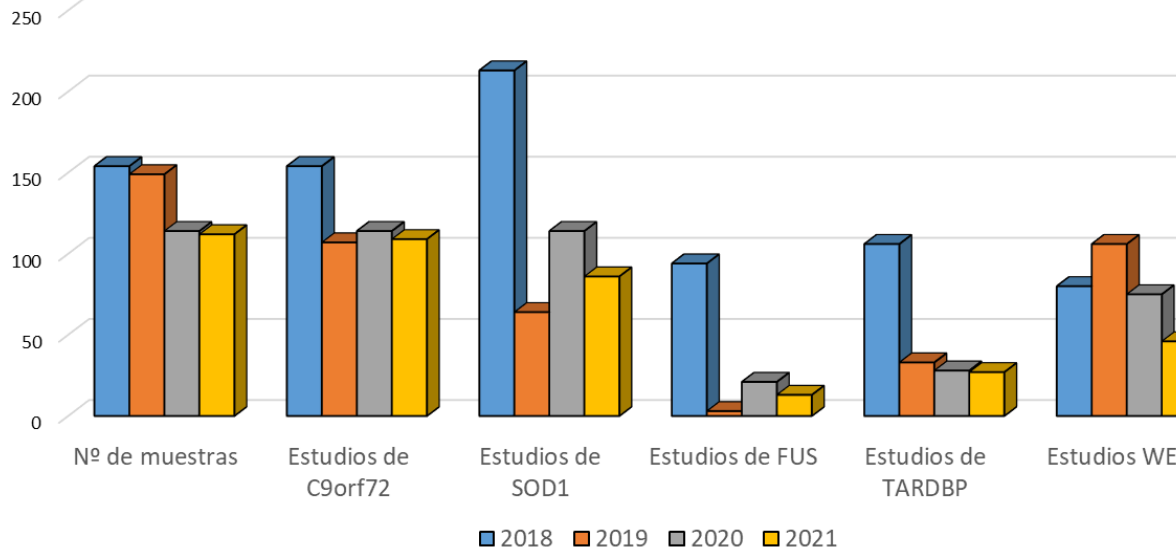
719 pacientes estudiados



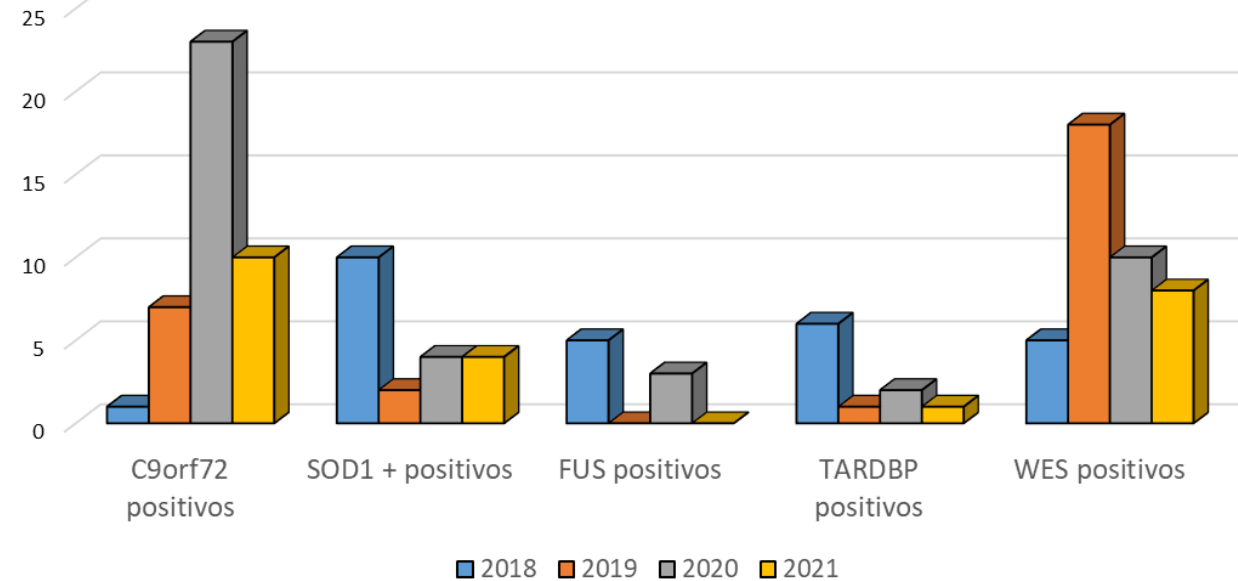
Estudio genético de la población con ELA de la Comunidad de Madrid

2018-21

Número de muestras recibidas y estudios realizados

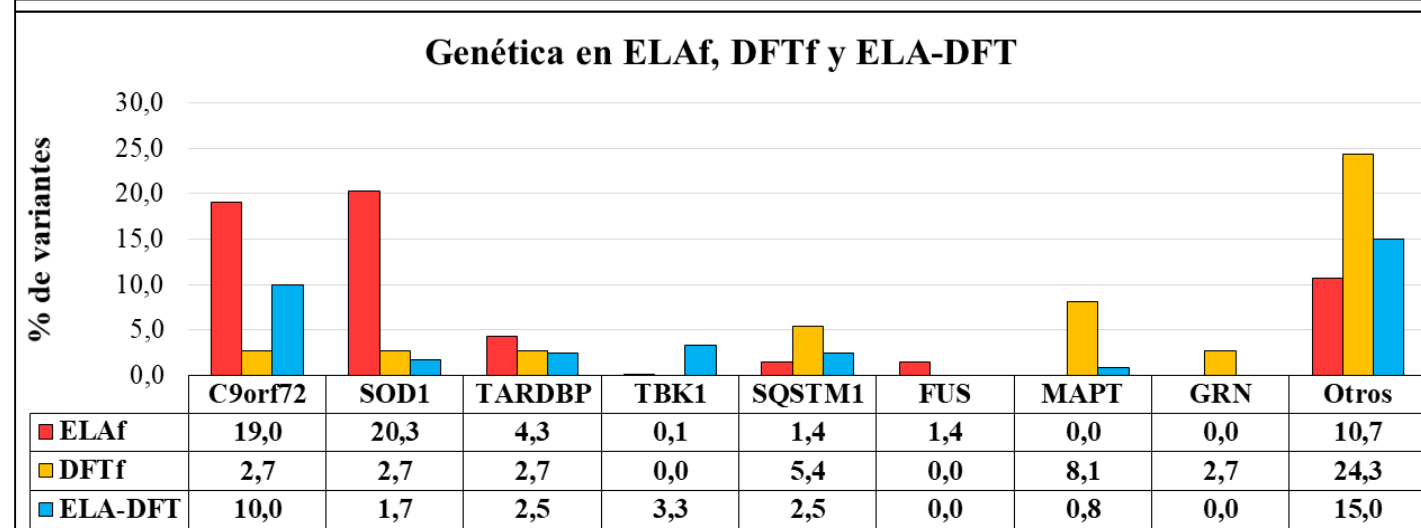
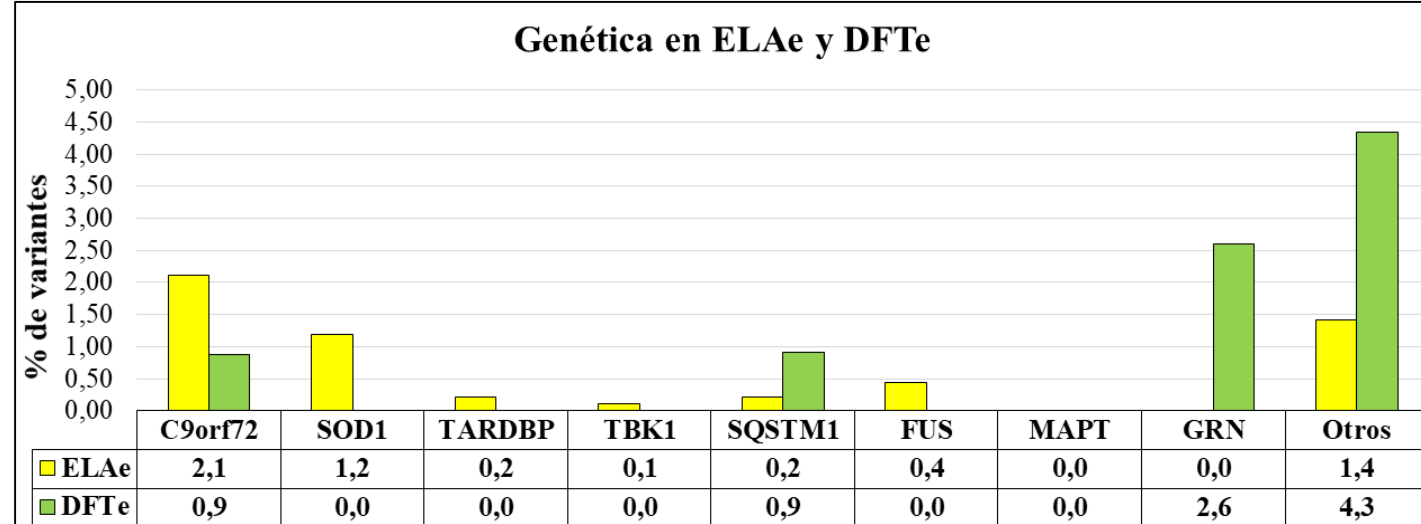
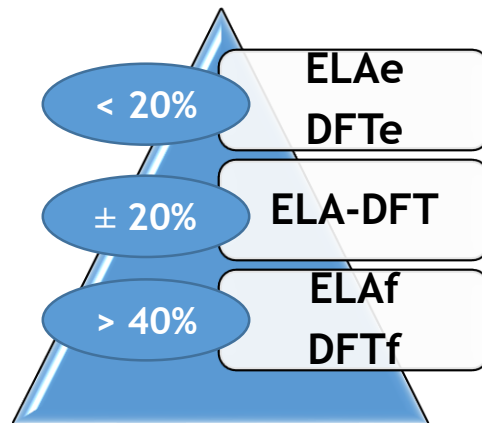


Número de resultados positivos / gen



Tesis Doctoral – Daniel Borrego Hernández

01/2020

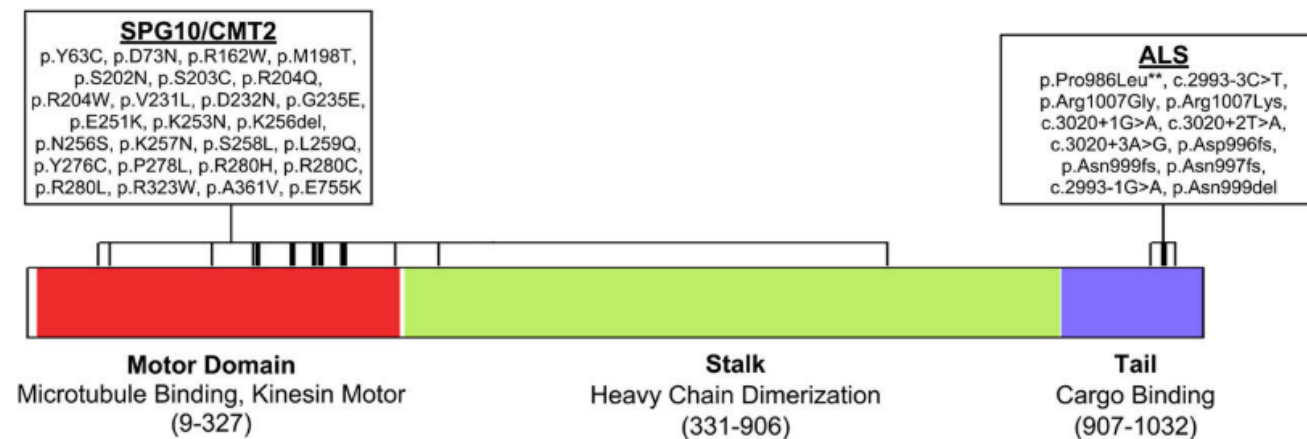


Tesis Doctoral – Daniel Borrego Hernández

NUEVOS GENES Y VARIANTES

| Gen | Cambio de aa | Patogenicidad | Publicación |
|--------------|--------------|--------------------------|-------------|
| <i>TBK1</i> | p.K551fsX23 | Probablemente patogénica | No descrita |
| <i>NEK1</i> | p.H769fsX2 | Probablemente patogénica | No descrita |
| <i>KIF5A</i> | p.D1005fsX43 | Probablemente patogénica | No descrita |

- *TBK1* - (Freischmidt *et al.*, 2015) - Haploinsuficiencia en ELA y DFT
- *NEK1* - (Kenna *et al.*, 2016) - Haploinsuficiencia con posible penetrancia reducida (p.S1036X)
- *KIF5A* - (Nicolas *et al.*, 2018) - Haploinsuficiencia, localización en dominio C-terminal



Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2022

Análisis del **epigenoma** en pacientes con ELA y DFT
como segunda posible causa de la enfermedad.

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2022

OBJETIVOS:

- Estudio genético general de la población con **ELA esporádica**: genes **SOD1** y **C9orf72**.
- Estudio genético completo de toda la población con **ELA familiar**: secuenciación del exoma completo y posterior procesamiento bioinformático.
- Comparar las variaciones de **metilación** en el ADN en pacientes con ELA esporádica y ELA familiar teniendo en cuenta la penetrancia incompleta de algunas mutaciones en **SOD1** y la presencia o ausencia de DFT en estos pacientes según su perfil de metiloma.

Estudio genético de la población con **ELA** de la **Comunidad de Madrid**

2022

OBJETIVOS:

- Estudio genético general de la población con **ELA esporádica**: genes **SOD1** y **C9orf72**.
- Estudio genético completo de toda la población con **ELA familiar**: secuenciación del exoma completo y posterior procesamiento bioinformático.
- Comparar las variaciones de **metilación** en el ADN en pacientes con ELA esporádica y ELA familiar teniendo en cuenta la penetrancia incompleta de algunas mutaciones en **SOD1** y la presencia o ausencia de DFT en estos pacientes según su perfil de metiloma.

EPIGENÉTICA