

ÁREA: NEUROCIENCIAS

**Grupo de Neurología**

**Responsable:** José M. Serratosa Fernández

**Unidad de Patología Cortical:**

**Estrella Gómez Tortosa, Pablo Agüero, M<sup>a</sup> José Sainz**

**Línea de trabajo:** Investigación clínica

**Correlaciones clínico-genéticas en demencias degenerativas familiares**

IV REUNIÓN ANUAL DEL ÁREA DE NEUROCIENCIAS DEL IIS-FJD



## Cohorte demencias familiares y casos preseniles esporádicos: desde año 2000

### Objetivo: diagnóstico clínico / causa de la enfermedad

Valoración neuropsicológica  
Neuroimagen: CT / RMN /  
Muestras DNA  
Muestras plasma  
Muestras LCR  
Necropsias cerebrales puntuales



Análisis genéticos:

Puntuales  
NGS panel demencia  
Exoma completo

Análisis progranulina en plasma

**Biomarcadores EA en LCR**

**PET amiloide**

Neuropatología

#### **Financiación:**

SAF 2010-18277

FIS 14-00099

FIS 20-00469

Fundación Tatiana Pérez de Guzmán

**UAM** Universidad Autónoma  
de Madrid

Hospital Universitario  
**Fundación Jiménez Díaz**  
Grupo **quirónsalud**

**iis**  
**FJD**  
INSTITUTO DE  
INVESTIGACIÓN  
SANITARIA  
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

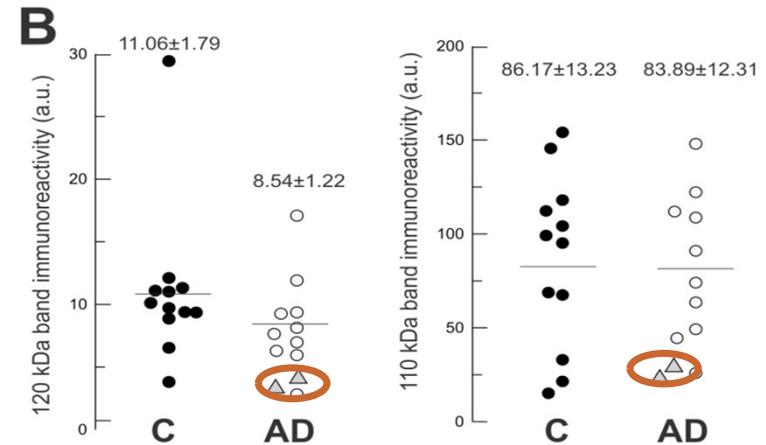
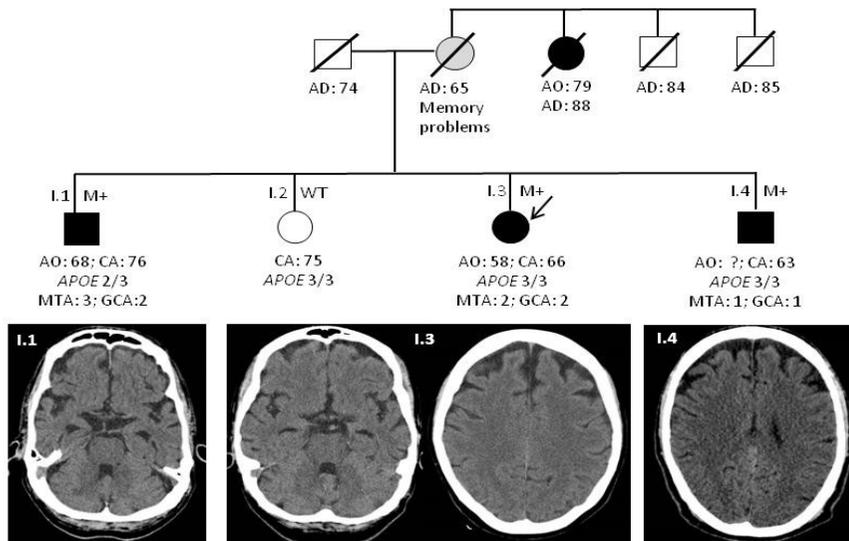
## Ejemplos de publicaciones en DFT y EA

- Descripción de fenotipos clínicos asociados a expansión de hexanucleótido en el **gen C9ORF72**. *Neurology*, 2013; *Alzheimer & Dementia*, 2014; *J Alzh Disease*, 2016
- Biomarcadores y patología en DFT asociada a mutaciones en el **gen PGRN**:  
*European J Neurology*, 2013; *J Alzh Dis Parkinsonism*, 2019; *Neurobiol Aging*, 2019
- Esclerosis lateral primaria y/o demencia familiar asociada a mutación Arg573Gly en el **gen TBK1**: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017
- Evolución de síntomas conductuales según el tipo de afasia: *Dementia Geriatrics Cogn Disorders*, 2015
- Análisis intra-familiar de la variabilidad edad de inicio: 162 familias (*Arch Neurol*, 2007)
- Correlaciones clínico-genéticas en EA por mutaciones en **PSEN1**: 9 familias (*J Alz Disease*, 2010)
- Variantes **SORL1** en Alzheimer familiar (*J Alz Disease*, 2018)

## ESTUDIOS EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

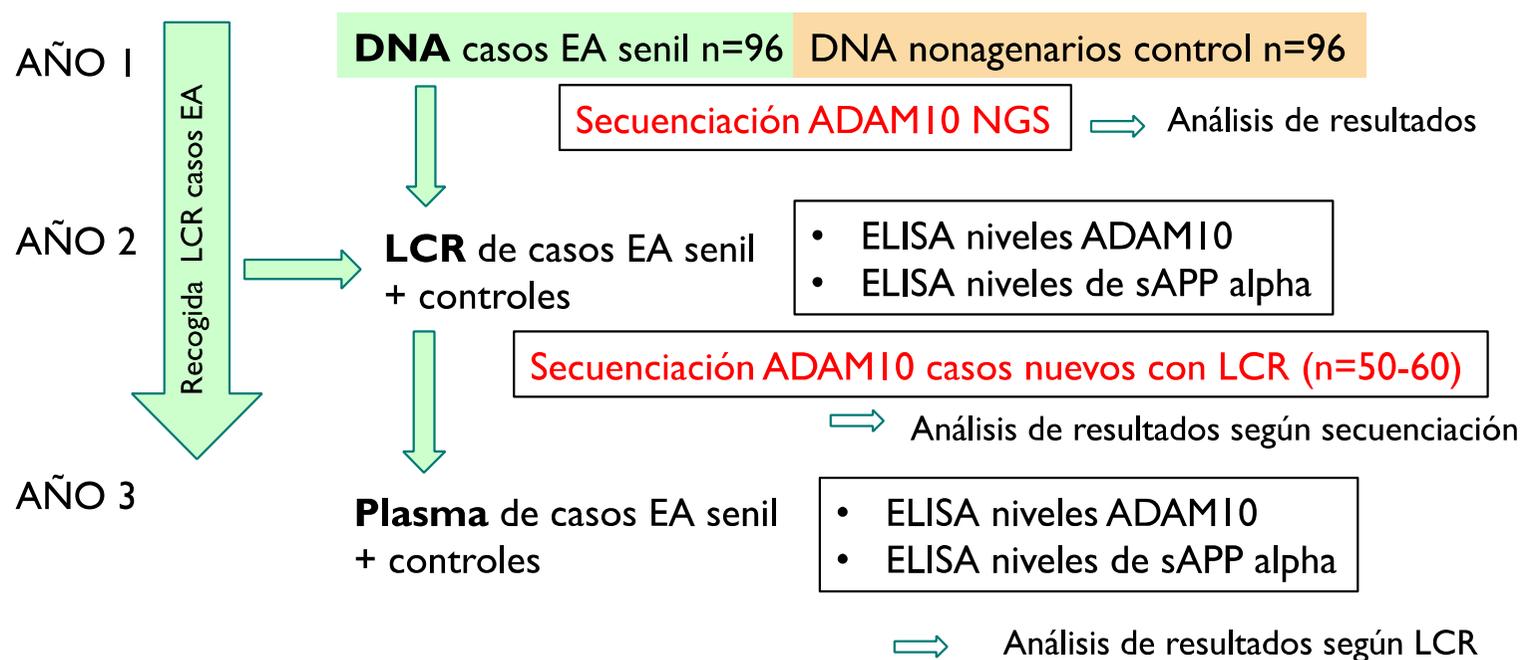
Haploinsuficiencia de  $\alpha$ -secretasa en EA familiar asociada a mutación stop Tyr167\* en el gen **ADAM10** (*Alzh Research&Therapy*, 2020)

- Primer modelo clínico de alteración genética de la vía no-amiloidogénica
- Puede representar un modelo genético de la EA senil esporádica.



# 1. PROYECTO FIS 20/00469: EFECTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE ADAM10 SOBRE LA ACTIVIDAD DE $\alpha$ -SECRETASA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SENIL

**Hipótesis:** algunas variantes en el gen *ADAM10* (codifica la  $\alpha$ -secretasa cerebral que interviene en la vía no-amiloidogénica) ocasionen un deterioro más significativo o precoz de la actividad de  $\alpha$ -secretasa y se asocien a EA senil



# EFFECTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE ADAM10 SOBRE LA ACTIVIDAD DE $\alpha$ -SECRETASA EN PACIENTES CON ENF ALZHEIMER

## Secuenciación de ADAM10

1. Variantes comunes (13 SNP) tienen una distribución similar en EA y nonagenarios
2. Variantes raras en nonagenarios

n casos	SNP	MAF población
2	rs139857169	0.005
1	rs61751103 (Q170H)	0.0011
6	rs74016945 3' UTR	0.0097
2	rs192779774	0.00099
1	rs201948093	0.00079
2	rs192779774 *	0.00099
1	rs201948093 *	0.00079

3. Variantes raras en casos EA

n casos	SNP	MAF población
1	cambio intrónico	no descrito
1	cambio 3' *	no descrito
2	rs139857169	0.005
1	rs145284338 *	0.005
1	rs147057242 *	0.0045
2	rs150973637 *	0.0033
3	rs61751103 (Q170H)	0.0011
1	rs74016945 3' UTR	0.0097
1	rs746815406 *	0.005
2	rs182506038 *	0.00079
2	rs375104952 *	0.00019

\* En azul las exclusivas de cada grupo

## ELISA: Niveles de ADAM10 en LCR

	Primer kit			Segundo kit			Tercer kit		
	EA	Controles	p	EA	Controles	p	EA	Controles	p
n	27	14		27	11		27	11	
ADAM10 ng/ml									
Media	2,11	2,15	ns	6,36	5,83	ns	7,48	6,75	ns
SD	0,29	0,13		0,41	1,15		0,63	0,91	

- No se encontraron diferencias significativas entre EA (n=54) y controles (n=25).
- Sólo 3 casos EA mostraron niveles inferiores a la media -SD.

## Correlación genética- ADAM10 en LCR

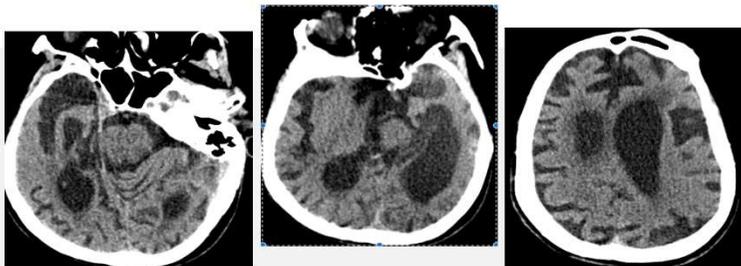
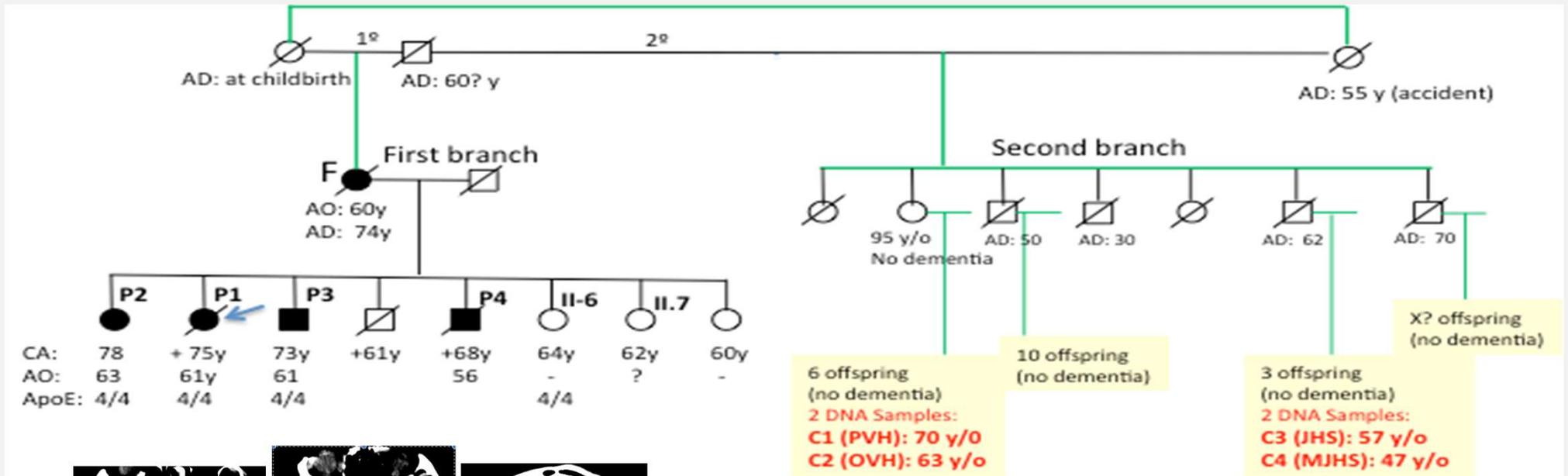
	Caso 1	Caso 2
	2,349	
	6,184	
	6,123	2,085
	6,184	
	6,184	
	5,769	1,851
	6,918	
	6,458	
	6,654	
	6,628	
	1,727	6,099

- Los casos EA con variantes genéticas raras no mostraron unos niveles más bajos de ADAM en LCR.

## CONCLUSIONES:

- La homogeneidad de niveles de ADAM10 entre pacientes con EA y controles sugiere que la deficiencia de esta  $\alpha$ -secretasa no tiene un papel fisiopatogénico relevante en el desarrollo de la enfermedad.
- Las escasas variantes genéticas raras de ADAM10 no condicionan un descenso de la proteína.

## 2. Estudio familiar: demencia presenil (56-63 años) autosómica dominante



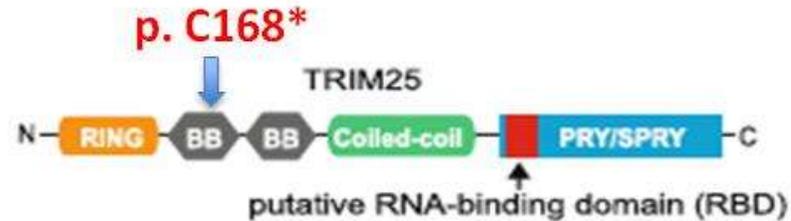
**P1:** Fenotipo EA con rasgos cuerpos Lewy:  
 Alucinaciones. Parkinsonismo secundario  
 Panel de genes: negativo

WES por EU EO Consorcio (Amberes)  
**Candidato: TRIM25 p.C168\***

¿Cuál es la función de la proteína TRIM25? ¿Vínculo con EA?  
 ¿Cuál sería el impacto de la variante C168\*?

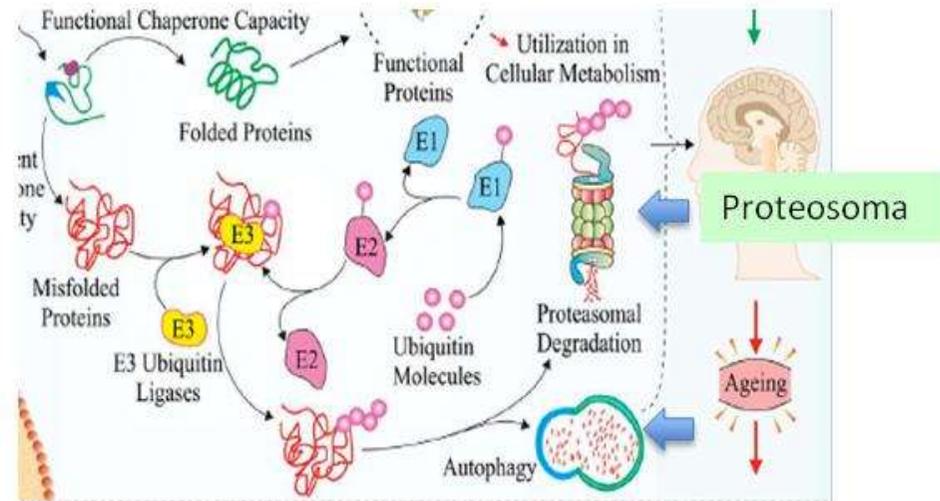
- Tripartite motif containing 25:

**E3 ubiquitin ligasa:** 630 Aa



- Interviene en desencadenar la respuesta inmune innata frente a virus
- Media la ubiquitinación de sustratos concretos para que sean degradados por el proteosoma o vía de autofagia.

E1 ubiquitin **activadoras**: 2 enz celulares  
 E2 ubiquitin **conjugadoras**: 40 enz  
 E3 ubiquitin **ligasas**: sustrato específicas (> 600)



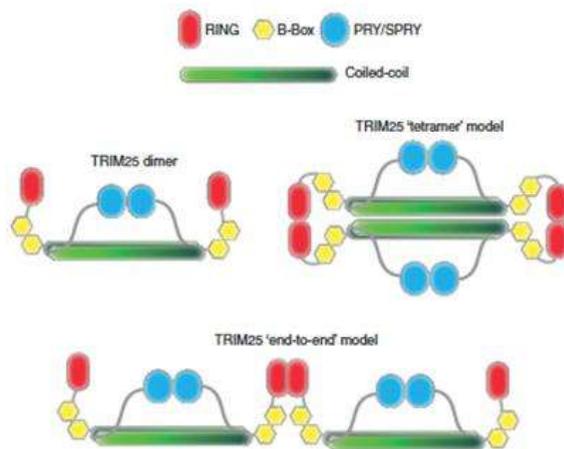
**E3 ubiquitin ligasas en neurodegeneración:**

- Parkina y malina son E3 ubiquitin ligasa.
- Mutaciones en ubiquitin-binding proteins (SQSTM1, OPTN) son causa de DFT/ELA

## Pérdida de función p.C168\* TRIM25

- TRIM25 se configura en heterodímeros para ser activa.
- La proteína mutada no es capaz de formar dímeros pero permite que la WT se autoubiquitine y forme dímeros.

Se descarta efecto tóxico-dominante y sugiere pérdida de función/haploinsuficiencia.

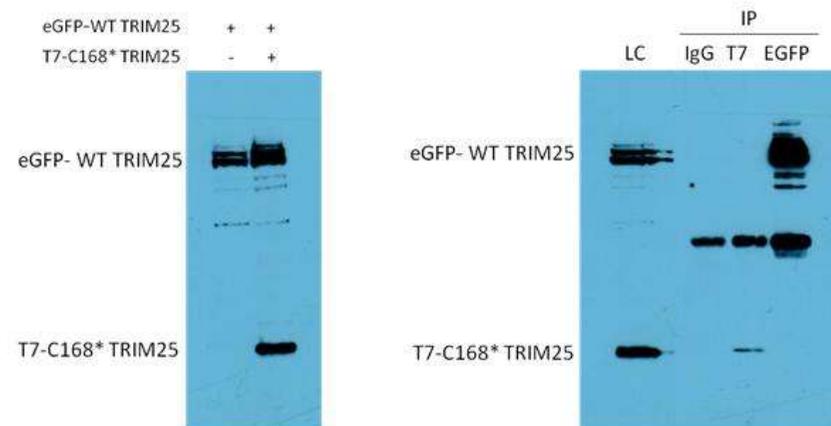


A) Autoubiquitination



C168\* overexpression does not negatively affect WT TRIM25 autoubiquitination

B) Co-immunoprecipitation



T7-C168\* Trim25 does not co-immunoprecipitate with eGFP- WT TRIM25

Nila Roy-Chodbury, Gracjan Michlewski  
Infection Medicine, University of Edinburgh

## ÁREA: NEUROCIENCIAS

### ÁREAS DE COLABORACIÓN

1. *Oferta: reclutamiento de familias, consejo genético en demencias por mutaciones conocidas, análisis de biomarcadores en plasma y LCR por ELISA o quimioluminiscencia*
2. *Demanda: análisis de datos de exoma/genoma. Técnicas in vitro o modelos funcionales que permitan analizar el impacto de mutaciones de significado incierto, cultivo de fibroblastos.*

*REVISOR DE INGLÉS!!*