

ÁREA: NEUROCIENCIAS

## Grupo de Neurología

**Responsable:** José M. Serratos Fernández

IP: ESTRELLA GÓMEZ TORTOSA

Servicio de Neurología

Consultas Externas, ext 2063

**Línea de trabajo:** Investigación clínica

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

# 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  
Neuropatología

### Financiación:

SAF 2010-18277

FIS 14-00099

FIS 20-00469

# ESTUDIOS EN DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

- 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*

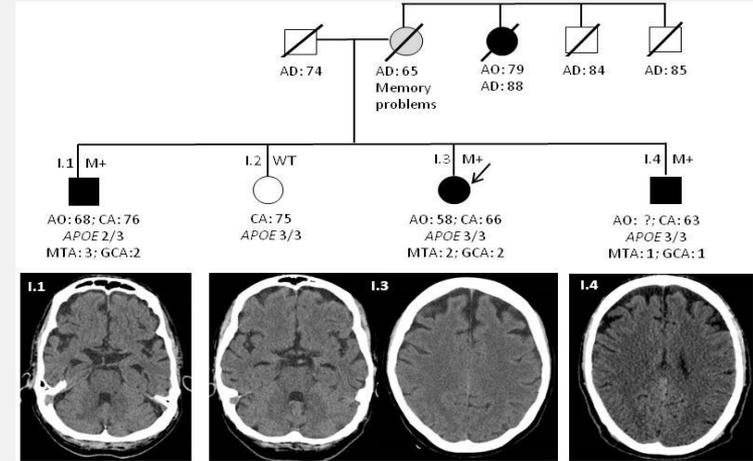
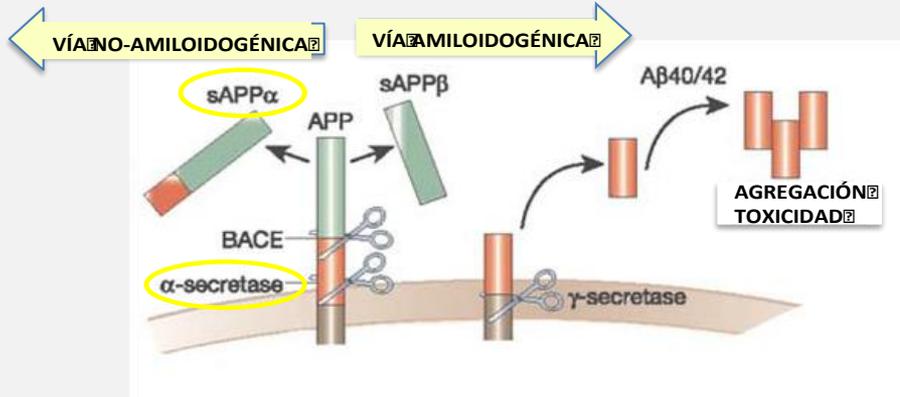
- Esclerosis lateral primaria y/o demencia familiar asociada a mutación Arg573Gly en el **gen TBK1**: *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017*

- Evolución de síntomas conductuales según el tipo de afasia: *Dementia Geriatrics Cogn Disorders, 2015*

## ESTUDIOS EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

1. Análisis intra-familiar de la variabilidad edad de inicio: 162 familias (*Arch Neurol*, 2007)
2. Correlaciones clínico-genéticas en EA por mutaciones en **PSEN1**: 9 familias (*J Alz Disease*, 2010)
3. Variantes **SORL1** en Alzheimer familiar (*J Alz Disease*, 2018)
4. Exoma en familia autosómica dominante inicio presenil: Identificado gen candidato **TRIM25** (E3 ubiquitin ligasa) como nueva causa de EA
5. Haploinsuficiencia de  $\alpha$ -secretasa en EA familiar asociada a mutación stop Tyr167\* en el gen **ADAM10** (*Alzh Research&Therapy*, 2020)

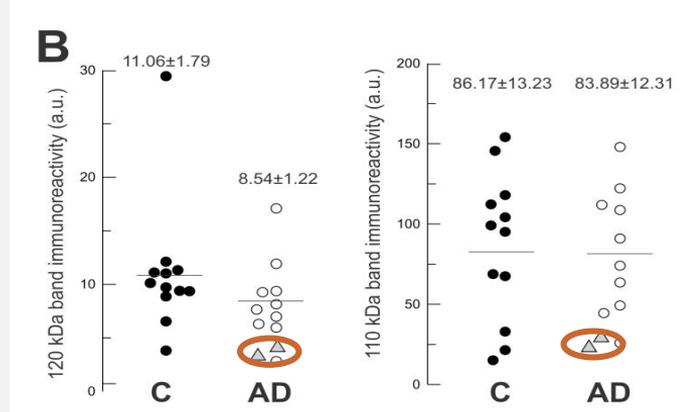
# Haploinsuficiencia de $\alpha$ -secretasa en EA familiar asociada a Tyr167\* en *ADAM10*



## Análisis LCR:

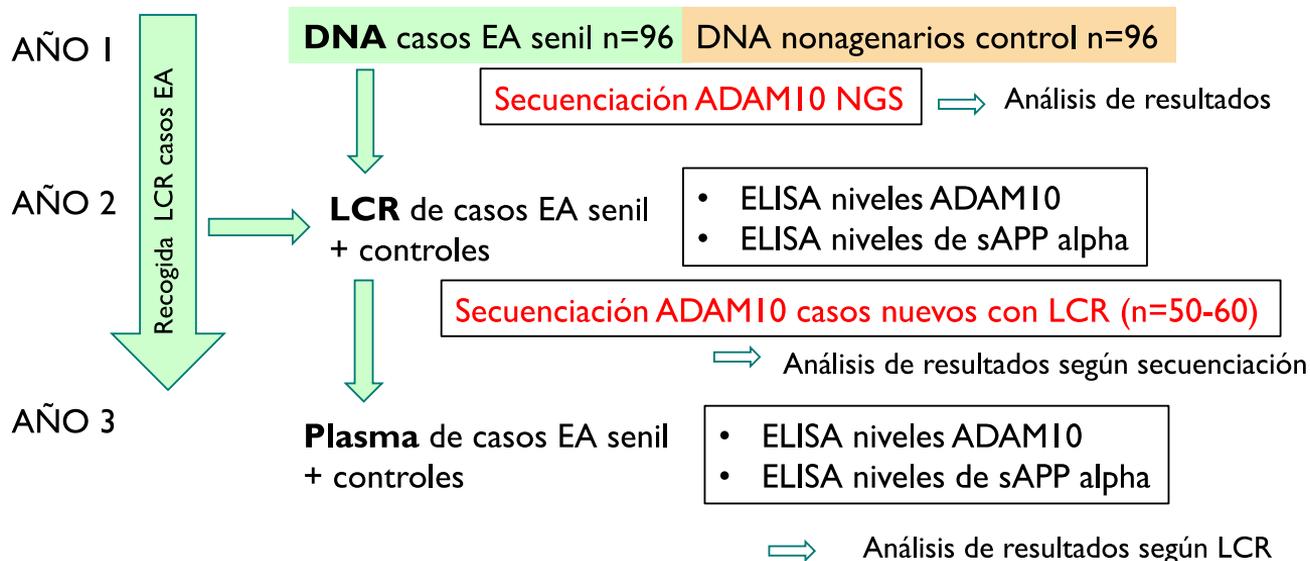
- 50 % disminución de *ADAM10*
- 70 % disminución péptido APP $\alpha$ , sin cambios APP $\beta$

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



# 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



## 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: técnicas in vitro o modelos funcionales que permitan analizar el impacto de mutaciones de significado incierto, cultivo de fibroblastos.*