



Neurology perspectives



17205 - ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRESENL AUTOSÓMICA DOMINANTE ASOCIADA A MUTACIÓN P.C168* EN EL GEN TRIM25, CODIFICANTE DE E3 UBIQUITÍN LIGASA

Gómez Tortosa, E.¹; Baradaran-Heravi, Y.²; Dillen, L.²; Agüero, P.¹; Sainz Artiga, M.J.¹; Pérez-Pérez, J.³; Kocoglu, C.⁴; Téllez, R.⁵; Van Broeckhoven, C.⁴; Van del Zee, J.⁴

¹Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz-Ute; ²Neurodegenerative Brain Diseases Group. Center for Molecular Neurology; ³Servicio de Genética. Secugen S.L.; ⁴Neurodegenerative Brain Diseases Group. Center for Molecular Neurology; ⁵Servicio de Inmunología. Fundación Jiménez Díaz-Ute.

Resumen

Objetivos: El estudio de familias con demencia presenil autosómica dominante es particularmente útil para la identificación de nuevas causas genéticas de la enfermedad.

Material y métodos: Presentamos el estudio clínico y de exoma completo de una familia con demencia presenil autosómica dominante que incluye 5 afectos y 6 familiares sanos. Las variantes se filtraron según frecuencia en bases de datos, predicción de patogenicidad, presencia en heterocigosis y segregación. Las variantes candidatas se analizaron en casos y controles españoles (n = 1.110) y belgas (n = 850), en el contexto de la colaboración con el Consorcio EU EOD, y se examinaron en la base de datos Collaborative Spanish Variant Server.

Resultados: Los afectos (edad media de inicio 60 años, rango 56-63) han desarrollado un fenotipo mixto, amnésico y conductual con parkinsonismo secundario a neurolépticos. Los biomarcadores en LCR y el PET de amiloide de un caso fueron compatibles con EA. El exoma realizado en 4 afectos y uno sano, junto con el estudio de segregación en el resto de familiares, indicó la asociación de enfermedad con la mutación no descrita p. C168* en el gen TRIM25 (CADD 36, patogenicidad > 20), un gen con alta intolerancia a variantes con pérdida de función. En las cohortes control, las variantes potencialmente patogénicas en TRIM25 fueron muy raras (0-0,7%). TRIM25 codifica una E3 ubiquitín-ligasa, enzima selectiva para la ubiquitinación de sustratos en la vía de degradación por proteosoma o autofagia.

Conclusión: Este estudio implica un nuevo gen como causa rara de EA presenil y plantea un nuevo mecanismo fisiopatogénico en el desarrollo de esta neurodegeneración.