



# Neurology perspectives



## 20009 - Frecuencia de mutaciones C9orf72, MAPT y GRN identificadas mediante un extenso *prescreening* para un ensayo clínico (DNLI-H-0001)

García Roldán, E.<sup>1</sup>; Berger, A.<sup>2</sup>; Bernal Sánchez-Arjona, M.<sup>1</sup>; Allevi, A.<sup>2</sup>; Marín Cabañas, A.<sup>1</sup>; Tsai, R.<sup>2</sup>; Franco Macías, E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío; <sup>2</sup>Denali Therapeutics.

### Resumen

**Objetivos:** 1 de 3 casos de demencia frontotemporal (DFT) son genéticos, comúnmente debido a variantes en C9orf72, MAPT o GRN. Se están desarrollando terapias para síndromes genéticos específicos. La epidemiología genética es escasamente conocida y el diagnóstico genético es poco accesible. El ensayo clínico DNLI-H-0001 evalúa TAK-594/DNL593 (terapia de reemplazo de progranulina) para tratar casos causados por mutaciones GRN. Este ensayo incluye preselección genética permitiendo estimar frecuencia de mutaciones C9orf72, GRN y MAPT en pacientes con DFT diagnosticada o sospechada. El objetivo fue analizar esta frecuencia en extenso *prescreening* para ensayo.

**Material y métodos:** Participación en estudio DNLI-H-0001 (NCT05262023; EudraCT; 2021-005733-16), estudio aleatorizado de fase 1/2 controlado con placebo para evaluar seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de TAK-594/DNL593. El genotipado previo a selección incluyó pacientes diagnosticados con DFT, sospecha de DFT y pacientes con antecedentes familiares de DFT. Tras consentimiento informado, se realizaron pruebas de recolección de sangre y genéticas (Prevention Genetics) para detectar variantes en GRN, MAPT, TMEM106B y C9orf72.

**Resultados:** Octubre 2022-abril 2023. Se incluyen 50 pacientes (edad: 68,1 ± 7,3 años, 44,2% mujeres, 70% antecedentes de demencia en familiares primer grado). La distribución de fenotipos clínicos fue: variante conductual de DFT (bv-FTD) (n = 37; 74%); apraxia del habla/parálisis-supranuclear-progresiva/degeneración-corticobasal (n = 5; 10%); demencia semántica (n = 4; 8%); fenotipo atípico (deterioro cognitivo inespecífico, biomarcadores negativos para enfermedad Alzheimer, antecedentes familiares positivos) (n = 4; 8%). Se detectaron mutaciones en 7 pacientes (14%): C9orf72 (n = 5, fenotipo 100% bv-FTD); MAPT (n = 1, fenotipo bv-FTD) y GRN (n = 1, fenotipo atípico).

**Conclusión:** Las mutaciones encontradas (14% prevalencia global) se asociaron principalmente con el fenotipo bv-FTD, siendo la expansión C9orf72 la más frecuente (10%). Las mutaciones MAPT (2%) y GRN (2%) son menos frecuentes. Las limitaciones del estudio son los amplios criterios de inclusión para genotipado, el tamaño de cohorte y estudio unicéntrico.