



## 21171 - ROL DE LOS POLIMORFISMOS DE LA ACUAPORINA-4 EN LA MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD DE PARKINSON EN PORTADORES DE MUTACIONES PATOGENICAS DEL GEN LRRK2

Buongiorno, M.<sup>1</sup>; Sánchez Benavides, G.<sup>2</sup>; Vilor Tejedor, N.<sup>3</sup>; Marzal Espí, C.<sup>4</sup>; Giraldo, D.<sup>1</sup>; Hernández Vara, J.<sup>1</sup>; González Martínez, M.<sup>1</sup>; Belmonte Calderón, S.<sup>1</sup>; de Fábregues, O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>2</sup>Clinical Research and Risk Factors for Neurodegenerative Diseases Group. Barcelonaβeta Brain Research Center; <sup>3</sup>Genetic Neuroepidemiology and Biostatistics team. Barcelonaβeta Brain Research Center; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Fundación Asistencial MútuaTerrassa.

### Resumen

**Objetivos:** Las mutaciones patogénicas del gen *leucine-rich repeat kinase-2* (LRRK2) son la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson (EP) familiar, pero su penetrancia es incompleta y se desconocen los factores que determinan su expresión. Recientemente se ha sugerido una implicación del sistema glinfático y de la acuaporina-4 (AQP-4), en el desarrollo de la EP. El presente trabajo tiene el objetivo de explorar el rol de polimorfismos del gen AQP-4 como modificador de la penetrancia de la EP asociada a LRRK2.

**Material y métodos:** Se analizaron datos basales de 301 portadores de variantes patogénicas en LRRK2 de la cohorte Parkinson's Progression Markers Initiative. Se exploró la asociación entre la frecuencia de 5 *single nucleotide polymorphisms* de AQP4 (rs9951307, rs3763043, rs3875089, rs491148, rs335929) y la presencia de la enfermedad mediante regresiones logísticas, ajustando por edad y sexo, o pruebas exactas para frecuencias < 5.

**Resultados:** 127 (42,2%) portadores de variantes patogénicas LRRK2 eran asintomáticos y 174 (57,8%) tenían EP. No había diferencias entre los grupos en edad (63,5 [9,5] vs. 62,2 [7,5],  $p = 0,21$ ) ni en número de mujeres (52,0% vs. 55,7%,  $p = 0,52$ ). Ser portador de 2 alelos minoritarios de rs9951307-GG, comparado con portar 0 ó 1, mostró un efecto protector para EP (OR = 0,268, IC95% [0,106-0,676];  $p = 0,005$ ). Se observó el patrón opuesto para rs335929 en una submuestra ( $n = 118$ ): los portadores de 2 alelos minoritarios (CC) mostraron mayor riesgo de EP (exacta de Fisher  $p = 0,042$ ).

**Conclusión:** Los polimorfismos de la AQP4, que modulan la eficacia del sistema glinfático, pueden asociarse al riesgo de manifestar EP en portadores de LRRK2.