



# 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.<sup>1</sup>; Baradaran-Heravi, Y.<sup>2</sup>; Dillen, L.<sup>2</sup>; Agüero, P.<sup>1</sup>; Sainz Artiga, M.J.<sup>1</sup>; Pérez-Pérez, J.<sup>3</sup>; Kocoglu, C.<sup>4</sup>; Téllez, R.<sup>5</sup>; Van Broeckhoven, C.<sup>4</sup>; Van del Zee, J.<sup>4</sup>

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