



Fundació
La Marató de TV3

20^è SIMPOSIUM
Enfermedades neurodegenerativas



NEURODEGENERACIÓN CON ACÚMULO CEREBRAL DE HIERRO: EVALUACIÓN CLÍNICA Y CARACTERIZACIÓN GENÉTICA A TRAVÉS DE UNA RED DE INVESTIGACIÓN MULTICÉNTRICA ESPAÑOLA

Belén Pérez Dueñas

VHIR Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron

Carmen Espinós Armero

Centro de Investigación Príncipe Felipe Valencia

1. Resumen del proyecto

Marco teórico y objetivo principal

Las enfermedades neurodegenerativas con acumulación cerebral de hierro (NBIA, de *neurodegeneration with brain iron accumulation*) están originadas por defectos genéticos que causan trastornos del movimiento en niños y adultos, siendo la más frecuente la neurodegeneración asociada al pantotenato kinasa (PKAN, *pantothenate-kinase associated neurodegeneration*). Se desconocen aspectos de la correlación fenotipo-genotipo y factores pronósticos en las NBIA. Al mismo tiempo, y a pesar de los avances en la investigación de nuevas terapias para los pacientes con PKAN, no hay escalas clínicas validadas internacionalmente que puedan ser utilizadas en ensayos clínicos. Nuestro objetivo es identificar y caracterizar genéticamente a los pacientes de la población española con NBIA y diseñar y validar un método cuantitativo para evaluar a los pacientes con PKAN.

Metodología

- Estudio transversal, observacional y multicéntrico, con reclutamiento prospectivo de pacientes con NBIA a través de asociaciones de profesionales.
- Diseño de una escala para PKAN (*PKAN dystonia rating scale* o PKAN-DRS) que incluye cuatro subescalas: cognitiva, conductual, neurológica y funcional.
- Validez y fiabilidad de la escala: cuatro examinadores independientes puntuarán a los pacientes tres veces en intervalos mínimos de un mes, utilizando material audiovisual grabado. Secuenciación por Sanger de los genes asociados a las NBIA; panel de genes para analizar una batería de genes implicados en trastornos del movimiento, y secuenciación de exoma en familias seleccionadas para identificar nuevos genes.

Resultados esperados

Hasta ahora, hemos reclutado a 46 pacientes con NBIA en 14 centros nacionales pero, estimando una prevalencia de 1-3 pacientes por millón de habitantes, esperamos reclutar a 100 pacientes. La escala PKAN-DRS permitirá clasificar a los pacientes en fenotipos clínicos y establecer correlaciones fenotipo-genotipo. Probablemente, la edad al inicio de la enfermedad se correlacionará negativamente con las puntuaciones de la PKAN-DRS. Deberíamos ser capaces de identificar un defecto genético en la mayoría de pacientes con NBIA y, posiblemente, nuevos genes causantes de NBIA.

2. Resultados

Hemos identificado a 134 pacientes con NBIA en la población española. Teniendo en cuenta el número de pacientes identificados por cada defecto genético, podemos predecir una incidencia de 0,81 casos por millón de habitantes de déficit de pantotenato kinasa (PKAN) y de 0,36 casos por millón de habitantes de déficit de fosfolipasa A2 (PLA2G6), los dos defectos genéticos más frecuentes. Hemos diseñado una escala para pacientes PKAN, denominada PKAN-DRS, con la que hemos evaluado a 47 pacientes de España, Portugal, Grecia y el Reino Unido. Hemos demostrado que todos los pacientes presentan signos distónicos (con predominio de afectación axial y oromandibular) y signos parkinsonianos atípicos (inestabilidad postural, bradicinesia, rigidez). Estos trastornos neurológicos y la discapacidad intelectual tienen una gran repercusión en su discapacidad. La escala también permitió identificar a un grupo de pacientes con la mutación p.T528M y un fenotipo más leve. Los estudios clinimétricos demostraron que la escala puede ser una herramienta de análisis para cuantificar la gravedad de la enfermedad en futuros ensayos clínicos.

En 16 pacientes con PLAN, el segundo defecto de NBIA más frecuente, hemos hecho un análisis semicuantitativo de las anomalías cerebrales demostrando que la atrofia del cerebelo es un signo universal y su gravedad es un predictor de mal pronóstico y pérdida de la marcha. Además, hemos descrito la historia natural de la enfermedad identificando que la ataxia cerebelosa es uno de los signos iniciales de la enfermedad, y la distonía y el parkinsonismo son propios de las etapas avanzadas, con una buena correlación entre estos trastornos neurológicos y la atrofia cerebelosa y la acumulación de hierro cerebral detectadas en la resonancia magnética.

Gracias a este trabajo de identificación y caracterización de las NBIA hemos podido formar parte del primer ensayo internacional para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento sustitutivo con fosfometpantotenato (RE-024) en pacientes con PKAN, habiendo reclutado a 17 de los 80 pacientes que hay en total en nuestro territorio.

Hemos creado un registro español de pacientes con NBIA con las mutaciones referenciadas en una publicación o en un código RS (disponible en: <http://espinos.cipf.es/index.php/en/mutations-db>). También hemos incorporado los

datos clínicos y genéticos al registro internacional creado por el consorcio Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration (TIRCON), financiado por la Unión Europea (<https://tircon.eu/nbia-network/nbia-registry-clinical-centres>), al que pertenecemos como centro clínico vinculado.

Hemos potenciado el crecimiento de la Asociación Española de Pacientes con NBIA (<https://www.enach.org/>) mediante una estrecha colaboración con el reclutamiento de pacientes. Además, hemos ayudado a empoderar a las familias, mejorando sus conocimientos sobre la enfermedad y los recursos asistenciales más adecuados para tratar sus problemas de salud. También las hemos hecho conocedoras de los avances en la investigación internacional, así como de nuestros propios resultados. Todo esto ha sido posible con la organización de dos reuniones para pacientes y profesionales de las NBIA, en 2015 (<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/primer-encuentro-asociacion-enach-espanola>) y en 2018 (<https://www.vallhebron.com/es/agenda/del-genoma-la-medicina-de-precision-en-los-trastornos-del-movimiento-pediatricos-0>), primer i último año del proyecto de La Marató.

3. Relevancia e implicaciones futuras

(1) Hemos empoderado a la asociación de pacientes con enfermedades neurodegenerativas en nuestro país y ellos son el motor para que continúe la investigación en España. Los 134 pacientes con NBIA identificados en este proyecto conocen su enfermedad, las complicaciones que pueden presentar, su pronóstico y cuáles son los tratamientos más efectivos para controlar los síntomas de acuerdo con la evidencia médica y las guías de práctica clínica elaboradas para estos defectos genéticos.

(2) Las familias y los pacientes confirmados genéticamente pueden pedir consejo genético con tal de prevenir la aparición de futuros casos en su familia mediante el diagnóstico genético preimplantacional o la interrupción terapéutica del embarazo. Los propios pacientes también están en la misma situación de poder prevenir que su descendencia esté afectada. Esta aplicación práctica genera un impacto socioeconómico muy grande en la sociedad, ya que son enfermos con un coste económico y social muy alto.

(3) La población de pacientes con PKAN en nuestro país ha podido acceder al primer ensayo clínico para PKAN que evalúa la efectividad de fosmetpantotenato y podrá continuar participando en futuros ensayos que se están desarrollando.

(4) Los futuros ensayos clínicos podrán utilizar la escala clínica PKAN-DRS diseñada y validada gracias a este proyecto para evaluar la efectividad terapéutica.

4. Bibliografía

Hemos publicado siete artículos, todos indexados en la Web of Science, con un factor de impacto (IF) acumulado de 54,584 puntos. Dos revistas son de primer decil, una de primer cuartil y dos de segundo cuartil.

Artículos originales

Tello C, Darling A, Lupo V, Ortez CI, Pérez-Dueñas B, Espinós C.

Twin-sisters with PLA2G6-associated neurodegeneration due to paternal isodisomy of the chromosome 22 following in vitro fertilization.

Clin Genet 2017; 92: 117-8. **IF: 3,512. Cuartil 2.**

Darling A, Tello C, Martí MJ, Garrido C, Aguilera-Albesa S, Tomás-Vila M, Gastón I, Madruga M, González-Gutiérrez L, Ramos-Lizana J, Pujol M, Gavilán T, Tustin K, Lin JP, Zorzi G, Nardocci N, Martorell L, Lorenzo-Sanz G, Gutiérrez F, García PJ, Vela L, Hernández-Lahoz C, Ortigoza-Escobar JD, Moreira F, Coelho M, Correia L, Castro A, Ferreira J, Pires P, Costa C, Rego P, Magalhães M, Stamelou M, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-Martín P, Lupo V, Stefanis L, Pons R, Espinós C, Temudo T, Pérez-Dueñas B. *Clinical Rating Scale for Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration: A Pilot Study.*

Mov Disord 2017; 32: 1620-30. **IF: 8,324. Decil 1.**

Meyer E, Carss KJ, Rankin J, Nichols JM, Grozeva D, Joseph AP, Mencacci NE, Papandreou A, Ng J, Barral S, Ngoh A, Ben-Pazi H, Willemsen MA, Arkadir D, Barnicoat A, Bergman H, Bhate S, Boys A, Darin N, Foulds N, Gutowski N, Hills A, Houlden H, Hurst JA, Israel Z, Kaminska M, Limousin P, Lumsden D, McKee S, Misra S, Mohammed SS, Nakou V, Nicolai J, Nilsson M, Pall H, Peall KJ, Peters GB, Prabhakar P, Reuter MS,

Rump P, Segel R, Sinnema M, Smith M, Turnpenny P, White SM, Wieczorek D, Wiethoff S, Wilson BT, Winter G, Wragg C, Pope S, Heales SJ, Morrogh D; UK10K Consortium; Deciphering Developmental Disorders Study; NIHR BioResource Rare Diseases Consortium., Pittman A, Carr LJ, Perez-Dueñas B, Lin JP, Reis A, Gahl WA, Toro C, Bhatia KP, Wood NW, Kamsteeg EJ, Chong WK, Gissen P, Topf M, Dale RC, Chubb JR, Raymond FL, Kurian MA.

Mutations in the histone methyltransferase gene KMT2B cause complex early-onset dystonia.

Nat Genet. 2017 Feb; 49(2):223-237. **IF: 27,125. Decil 1.**

Darling A, Aguilera-Albesa S, Tello C, Serrano M, Tomás M, Camino-León R, Fernández-Ramos J, Jiménez-Escrig A, Poó P, O'Callaghan M, Ortez C, Nascimento A, Candau Fernández Mesaque R, Madruga M, Arrabal L, Roldán S, Gómez-Martín H, Garrido C, Temudo T, Jou-Munoz C, Muchart J, Huisman TAGM, Poretti A, Lupo V, Espinós C, Pérez-Dueñas B.

PLA2G6-associated neurodegeneration: New insights into brain abnormalities and disease progression.

Parkinsonism Relat Disord 2018; doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.013. **IF: 4,721.**

Cuartil 1.

Martí-Sánchez L, Ortigoza-Escobar JD, Darling A, Villaronga M, Baide H, Molero-Luis M, Batllori M, Vanegas MI, Muchart J, Aquino L, Artuch R, Macaya A, Kurian MA, Dueñas P. *Hypermanganesemia due to mutations in SLC39A14: further insights into Mn deposition in the central nervous system.*

Orphanet J Rare Dis. 2018 Jan 30;13(1):28. **IF: 3,607. Cuartil 2.**

Baide-Mairena H, Gaudó P, Martí-Sánchez L, Emperador S, Sánchez-Montanez A, Alonso-Luengo O, Correa M, Grau AM, Ortigoza-Escobar JD, Artuch R, Vázquez E, Del Toro M, Garrido-Pérez N, Ruiz-Pesini E, Montoya J, Bayona-Bafaluy MP, Pérez-Dueñas B.

Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUFAF6 cause isolated bilateral striatal necrosis and progressive dystonia in childhood.

Mol Genet Metab. 2019 Jan 5. **IF: 3,774. Cuartil 2.**

Revisiones

Tello C, Darling A, Lupo V, Pérez-Dueñas B, Espinós C.

On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation.

Clin Genet 2018; 93: 731-40 (*revision invitada*). **IF: 3,512. Cuartil 2.**

Capítulos de libro

Lupo V, Darling A, Tello C, Pérez-Dueñas C, Espinós C.

"The role of oxidative damage in neurodegeneration with brain iron accumulation disorders."

A: *Reactive Oxygen Species Biology and Human Health*. Taylor & Francis Books, Inc. Capítulo 7, pág.: 93-102, 2016. ISBN: 9781498735452.

Schneider SA, Espinós C, Pérez-Dueñas B.

"Syndromes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation."

A: *Inherited Metabolic Movement Disorders: Recognition, Understanding, Improving Outcomes*. Darius Ebrahimi-Fakhari & Phillip L. Pearl. Capítulo 16 (*en revisión*).