



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



NEURODEGENERACIÓ AMB ACUMULACIÓ CEREBRAL DE FERRO: AVALUACIÓ CLÍNICA I CARACTERITZACIÓ GENÈTICA A TRAVÉS D'UNA XARXA D'INVESTIGACIÓ MULTICÈNTRICA

Belén Pérez Dueñas

VHIR Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron

Carmen Espinós Armero

Centro de Investigación Príncipe Felipe Valencia

1. Resum del projecte

Marc teòric i objectiu principal

Les malalties neurodegeneratives amb acumulació cerebral de ferro (NBIA, de *neurodegeneration with brain iron accumulation*) són defectes genètics que causen trastorns del moviment en nens, de les quals la més freqüent és la neurodegeneració associada al pantotenat-cinasa (PKAN, *pantothenate-kinase associated neurodegeneration*). Es desconeixen aspectes de la correlació fenotip-genotip i factors pronòstics en les NBIA. Al mateix temps, i malgrat els avenços en la recerca de noves teràpies per als pacients amb PKAN, no hi ha escales clíniques validades internacionalment que es puguin utilitzar en assajos clínics. El nostre objectiu és identificar i caracteritzar genèticament els pacients espanyols amb NBIA així com dissenyar i validar un mètode quantitatiu per avaluar la població espanyola de pacients amb PKAN.

Metodologia

- Estudi transversal, observacional i multicèntric, amb reclutament prospectiu de pacients amb NBIA per mitjà d'associacions de professionals.
- Disseny d'una escala per a PKAN (PKAN *dystonia rating scale* o PKAN-DRS) que inclou 4 subescales: cognitiva, conductual, neurològica i funcional.
- Validesa i fiabilitat de l'escala: quatre examinadors independents puntuaran els pacients tres vegades en intervals mínims d'un mes, utilitzant material audiovisual gravat. Seqüenciació per Sanger dels gens associats a les NBIA; panel de gens per analitzar una bateria de gens implicats en trastorns del moviment, i seqüenciació d'exoma en famílies seleccionades per cercar gens nous.

Resultats esperats

Fins ara, hem reclutat 46 pacients amb NBIA en 14 centres nacionals però, estimant una prevalença d'1-3 pacients per milió d'habitants, esperem reclutar 100 pacients. L'escala PKAN-DRS permetrà classificar els pacients en fenotips clínics i establir correlacions fenotip-genotip. Probablement, l'edat en l'inici de la malaltia es correlacionarà negativament amb les puntuacions de la PKAN-DRS. Hauríem de ser capaços d'identificar un defecte genètic en la majoria de pacients amb NBIA i, possiblement, nous gens causants de les NBIA.

2. Resultats

Hem identificat 134 pacients amb malalties neurodegeneratives amb acumulació cerebral de ferro (NBIA) a la població espanyola. Tenint en compte el nombre de pacients identificats per cada defecte genètic, podem predir una incidència de 0,81 casos per milió d'habitants de dèficit de pantotenat-cinasa (PKAN), i 0,36 casos per milió d'habitants de dèficit de fosfolipasa A2 (PLA2G6), els dos defectes genètics més freqüents en la nostra població.

Hem dissenyat una escala per a pacients PKAN, anomenada PKAN-DRS, amb la qual hem avaluat 47 pacients d'Espanya, Portugal, Grècia i el Regne Unit. Hem demostrat que tots els pacients presenten signes distònics (amb predomini d'afectació axial i oromandibular) i signes parkinsonians atípics (inestabilitat postural, bradicinèsia, rigidesa). Aquests trastorns neurològics i la discapacitat intel·lectual tenen una gran repercussió en la seva discapacitat. L'escala també va permetre identificar un grup de pacients amb la mutació p.T528M i un fenotip més lleu. Els estudis clinimètrics van demostrar que l'escala pot ser una eina d'anàlisi per quantificar la gravetat de la malaltia en assajos clínics futurs.

En 16 pacients amb PLAN (dèficit de PLA2G6), el segon defecte d'NBIA més freqüent a la nostra població, hem fet una anàlisi semiquantitativa de les anomalies cerebrals gràcies a la qual hem demostrat que l'atròfia del cerebel és un senyal universal i la seva gravetat és un predictor de mal pronòstic i pèrdua de la marxa. A més, hem descrit la història natural de la malaltia identificant que l'atàxia cerebel·losa és un dels signes més inicials de la malaltia, i la distonia i el parkinsonisme són propis de les etapes avançades, amb una bona correlació entre aquests trastorns neurològics i l'atròfia cerebel·losa i l'acumulació de ferro cerebral detectades en la ressonància magnètica.

Gràcies a aquest treball d'identificació i caracterització de les NBIA hem pogut formar part del primer assaig internacional per avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat del tractament substitutiu amb fosmetpantotenat (RE-024) en pacients amb PKAN, i hem reclutat 17 dels 80 pacients que hi ha en total al nostre territori.

Hem creat un registre espanyol de pacients amb NBIA amb les mutacions referenciades en una publicació o en un codi RS (disponible a:

<http://espinos.cipf.es/index.php/en/mutations-db>). També hem incorporat les dades clíniques i genètiques al registre internacional creat pel consorci Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration (TIRCON), finançat per la Unió Europea (<https://tircon.eu/nbia-network/nbia-registry-clinical-centres>), al qual pertanyem com a centre clínic vinculat.

Hem potenciat el creixement de l'Associació Espanyola de Pacients amb NBIA (<https://www.enach.org/>) mitjançant una col·laboració estreta en el reclutament de pacients. A més, hem ajudat a apoderar les famílies, millorant els seus coneixements sobre la malaltia i els recursos assistencials més adients per tractar els seus problemes de salut. També els hem fet coneixedors dels avenços en la recerca internacional i dels nostres propis resultats. Tot això ha sigut possible amb l'organització de dues reunions per a pacients i professionals d'NBIA, el 2015 (<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/primer-encuentro-asociacion-enach-espanola>) i el 2018 (<https://www.vallhebron.com/es/agenda/del-genoma-la-medicina-de-precision-en-los-trastornos-del-movimiento-pediatricos-0>), primer i últim any del projecte de La Marató.

3. Rellevància i implicacions futures

(1) Hem apoderat l'associació de pacients amb malalties neurodegeneratives al nostre país i ells són el motor perquè avanci la recerca a Espanya. Els 134 pacients amb NBIA identificats en aquest projecte coneixen la seva malaltia, les complicacions que poden presentar, el pronòstic i quins són els tractaments més efectius per controlar els símptomes d'acord amb l'evidència mèdica i les guies de pràctica clínica elaborades per a aquests defectes genètics.

(2) Les famílies amb pacients confirmats genèticament poden demanar consell genètic per prevenir l'aparició de futurs casos a la seva família mitjançant el diagnòstic genètic preimplantacional o la interrupció terapèutica de l'embaràs. Els mateixos pacients també estan en la situació de poder prevenir que la seva descendència estigui afectada per la malaltia. Aquesta aplicació pràctica genera un impacte socioeconòmic molt gran en la societat, ja que són malalts amb un cost econòmic i social molt elevat.

(3) La població de pacients amb PKAN al nostre país ha pogut accedir al primer assaig clínic per a PKAN que avalua l'efectivitat del fosmetpantotenat, i podrà continuar participant en futurs assajos que s'estan desenvolupant.

(4) Els futurs assajos clínics podran utilitzar l'escala clínica PKAN-DRS, dissenyada i validada gràcies a aquest projecte, per avaluar l'efectivitat terapèutica.

4. Bibliografia

Hem publicat set articles, tots ells indexats a Web of Science, amb un factor d'impacte (IF) acumulat de 54,584 punts. Dues revistes són de decil 1, una de quartil 1 i dues de quartil 2.

Articles originals

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. Quartil 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.**

Quartil 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. Quartil 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. Quartil 2.**

Revisions

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 (*revisió convidada*). **IF: 3,512. Quartil 2.**

Capítols de llibre

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. Capítol 7, pàg.: 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. Capítol 16 (*en revisió*).