



Asociación Española de Genética Humana



Asociación Española de Diagnósticos Genéticos



Sociedad Española de Asesoramiento Genético



Sociedad de Genética Clínica y Citogenética A.I.P.



Asociación Española de Farmacogenética y Farmacogenómica

## C0525 MEJORA DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL (DFT) MEDIANTE UN PANEL DE GENES JUNTO CON EL ESTUDIO DE LA EXPANSIÓN DEL GEN C9ORF72.

Ana Belén de la Hoz Rastrollo<sup>1</sup>, Nekane Ibarluzea Guenaga<sup>2</sup>, Olatz Villate Bajarano<sup>2</sup>, Manuel Fernández Martínez<sup>3</sup>, Elisa Blanco Martín<sup>4</sup>, Esther Sarasola Díez<sup>5</sup>, M<sup>a</sup> Isabel Tejada Mínguez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>IIS Biocruces\_Hospital Universitario Cruces, Plataforma de Genética Genómica Barakaldo (Bizkaia) España

<sup>2</sup>IIS Biocruces\_Hospital Universitario Cruces (Bizkaia) España

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Cruces. IIS Biocruces. (Bizkaia) España

<sup>4</sup>Hospital Universitario Cruces (Bizkaia) España

<sup>5</sup>Hospital Universitario Basurto (Bizkaia) España

<sup>6</sup>Servicio de Genética.Hospital Universitario Cruces\_IIS Biocruces. (Bizkaia) España

### 1 Objetivos

El objetivo es validar un panel de genes para secuenciación masiva de nueva generación –Next Generation Sequencing (NGS)- que junto al análisis de las repeticiones del hexanucleótido GGGGCC del gen *C9orf72*, permita un diagnóstico molecular más rápido y exacto de la demencia frontotemporal (DFT).

La DFT, tras el Alzheimer, es la segunda forma de demencia de aparición temprana más común. Entre el 30% y el 50% de los casos son hereditarios. Aunque mutaciones en tres genes han sido comúnmente asociadas a la DFT (*MAPT*, *PGRN* y *C9orf72*), recientes estudios han identificado nuevas mutaciones en otros genes como: *FUS*, *VCP*, *TARDBP* y *CHMP2B*.

### 2 Material y Método

Un total de 67 pacientes han sido estudiados mediante un panel de 6 genes para NGS (*MAPT*, *PGRN*, *FUS*, *VCP*, *TARDBP* y *CHMP2B*). La tecnología usada ha sido Ampliseq<sup>TM</sup> (con una cobertura total del 98,5%) y Ion Torrent PGM<sup>TM</sup>. El análisis y filtrado de las variantes se llevó a cabo con las herramientas de análisis Torrent Suite<sup>TM</sup> y Ion Reporter<sup>TM</sup>. Las variantes se validaron mediante secuenciación Sanger. A todos los pacientes se les estudió además la expansión del hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9orf72*.

El efecto funcional de algunas de las variantes se ha estudiado a nivel de expresión de mRNA y a nivel proteico.

### 3 Resultados

- o En *C9orf72*: 5 casos de expansiones patológicas (7,5%).
- o En *PGRN*: 2 mutaciones descritas (c.709-1G>A; c.359C>A).
- o En *FUS*: 1 mutación no descrita (c.917T>C) que disminuye la expresión de la proteína y, en 3 pacientes, 1 variante rara (MAF= 0.005) en 3'UTR (c.\*41G>A), (F.A. de 2,23).
- o Variantes de significado incierto en *VCP* (c.2406T>C), *TARDBP* (c.1199G>A) y *MAPT* (c.817T>C y c.1639A>G).

### 4 Conclusiones

Dado que nuestros resultados confirman que la mutación más frecuente en DFT es la expansión del gen *C9orf72*, nuestra recomendación diagnóstica es analizar primero el hexanucleótido de este gen y posteriormente estudiar mediante el panel de genes (NGS) los casos negativos.