



# **XII Reunión Anual CIBERER**

## **Libro de resúmenes**

San Lorenzo del Escorial, Madrid

12 - 14 de marzo de 2019

*ciberer*



MINISTERIO  
DE CIENCIA, INNOVACIÓN  
Y UNIVERSIDADES

*isc*  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



## CONTENIDO

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>PROGRAMA</b> .....	<b>5</b>
<b>PROGRAMA DETALLADO DE PRESENTACIONES CIENTÍFICAS</b> .....	<b>7</b>
<b>SESIONES ORALES MARTES 12</b>	
<b>15:30 a 17:30 AUDITORIO</b> .....	<b>17</b>
<b>TALLERES DE FORMACIÓN MARTES 12</b> .....	<b>19</b>
<b>SESIONES ORALES MIÉRCOLES 13</b>	
<b>9:00 a 11:00 AUDITORIO</b> .....	<b>20</b>
<b>11:30 a 13:10 AUDITORIO</b> .....	<b>23</b>
<b>16:30 a 18:10 AUDITORIO (Sesiones en paralelo)</b> .....	<b>26</b>
<b>16:30 a 18:10 SALA 2 (Sesiones en paralelo)</b> .....	<b>28</b>
<b>SESIONES ORALES JUEVES 14</b>	
<b>9:00 a 11:00 AUDITORIO (Sesiones en paralelo)</b> .....	<b>31</b>
<b>9:00 a 11:00 SALA 2 (Sesiones en paralelo)</b> .....	<b>33</b>
<b>11:30 a 13:10 AUDITORIO</b> .....	<b>37</b>
<b>SESIÓN PÓSTERS MIÉRCOLES 13</b> .....	<b>39</b>
<b>NOTAS</b> .....	<b>55</b>

## PRESENTACIÓN

Estimados investigadores,

Bienvenidos a la "XII Reunión Anual del CIBER de Enfermedades Raras".

Este año, contaremos de nuevo con la implicación de los pacientes tanto en la inauguración del acto, como en mesas redondas. Este colectivo tan importante para nosotros forma parte de nuestra estructura a través de su participación en nuestro Comité Científico Asesor Externo y en el Consejo Asesor de Pacientes (CAP). Aprovecho la ocasión para darles las gracias por su inestimable colaboración.

Participarán también en esta edición, algunos de los precursores de esta red, que por motivos personales o profesionales han dejado de liderar algunas de las Unidades CIBERER. Queremos agradecer a nuestros compañeros y amigos su labor, y rendirles homenaje. Ellos han sido pioneros en su campo y grandes investigadores.

Nuestra investigación, además de ser colaborativa y cooperativa, debe internacionalizarse. Como todos sabéis, hemos dirigido nuestro rumbo hacia los objetivos definidos por el IRDiRC. En este sentido queremos debatir en este encuentro sobre algunas de las iniciativas que existen a nivel europeo alineadas con dichos objetivos, en concreto trataremos sobre las European Reference Network (ERN) en una mesa sobre internacionalización.

Por otra parte, tendremos la ocasión de ver, a través de numerosos resultados novedosos que presentareis, como estamos contribuyendo al avance en el diagnóstico de enfermedades raras con iniciativas como nuestro Programa de Enfermedades Raras No Diagnosticadas (ENoD) o con el descubrimiento de nuevos genes, y como estamos avanzando en el tratamiento de las enfermedades raras, con el desarrollo de medicamentos huérfanos y de ensayos clínicos en terapias avanzadas. En este sentido quiero aprovechar para incidir en la urgencia de la puesta en marcha del Plan Nacional de Medicina Genómica. De esta forma, los resultados de nuestra investigación se podrán trasladar de una manera directa, redundando en una mejora de la asistencia, el diagnóstico y la búsqueda de terapias para las enfermedades raras.

En definitiva, este encuentro es una oportunidad más para intercambiar experiencias, conocimientos y avances en el campo de las Enfermedades Raras. Así que esperamos disfrutéis de estos días.



Pablo Lapunzina, Director Científico CIBERER

## XII REUNIÓN ANUAL CIBERER

### PROGRAMA

#### Martes 12

---

11:00 – 11:30 **Recepción y café de bienvenida**

11:30 – 12:00 **Inauguración formal**

- Raquel Yotti, Directora Instituto Salud Carlos III (ISCIII)
- Mónica Puerto, Presidenta Consejo Asesor de Pacientes (CAP) del CIBERER
- Pablo Lapunzina, Director Científico CIBERER
- Alba Ancochea, Directora de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

12:00 – 13:00 **Presentación general CIBERER**

13:00 – 14:30 **Sesión inaugural: Internacionalización:**

- Enrique Terol, experto y representante de la Comisión Europea en relación con las Redes de Referencia Europea (ERN)
- Pendiente, coordinador TransplantChild" la Red de Referencia Europea (ERN) de Trasplantes Infantiles
- Àngels García Cazorla, miembro de la European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders (METAB-ERN)

14:30 – 15:30 **Almuerzo**

15:30 – 17:30 **Presentaciones de resultados I. Sesión en sala única**

17:30 – 18:30 **Pausa café**

18:30 – 19:30 **Taller de gestión de proyectos**

Oportunidades de financiación en proyectos competitivos y no competitivos,  
Cómo construir un presupuesto

19:30 – 20:00 **Taller Biobanco, gestión de Colecciones**

20:30 **Cena**

#### Miércoles 13

---

9:00 – 11:00 **Presentaciones de resultados II. Sesión en sala única.**

11:00 – 11:30 **Pausa café**

11:30 – 13:10 **Presentaciones de resultados III. Sesión en sala única.**

13:10 – 14:10 **MESA REDONDA Homenaje a Ex Jefes de Grupo CIBERER**

14:10 – 15:30 **Almuerzo**

15:30 – 16:30 **Presentaciones de resultados IV (Pósters)**

16:30 – 18:10 **Presentaciones de resultados V. Dos sesiones en paralelo**

18:10 – 18:40 **Pausa café**

18:40 – 19:40 **Reuniones de Pdl**

20:30 **Cena**

#### Jueves 14

---

9:00 – 11:00 **Presentaciones de resultados VI. Dos sesiones en paralelo**

11:00 – 11:30 **Pausa café/tiempo para reuniones informales**

11:30 – 13:10 **Presentaciones de resultados VII. Sesión en sala única.**

13:10 – 14:10 **MESA REDONDA La visión de los pacientes**

- Julián Isla Gómez, Presidente Fundación29 y miembro del SAB CIBERER
- Pilar de La Granja, Presidenta Fundación Querer
- Nuria Pombo San Miguel, Presidenta Fundación Síndrome de West
- Emilio López Álvarez, Presidente Fundación Stop San Filippo

14:10 **Almuerzo de despedida**

15:30 – 16:30 **Reunión de Jefes de Grupo en Plenaria**

## PROGRAMA DETALLADO DE PRESENTACIONES CIENTÍFICAS

### PRESENTACIONES ORALES MARTES 15:30 A 17:30

- 15:30 **El reanálisis de datos genéticos de pacientes no diagnosticados: Experiencias en los proyectos COHORTES y URDCat.**  
*Grupo CIBERER: U735 Unidad de Genética, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona*  
*Otros grupos: U726, U715, U753, GCV01, GCV02, GCV03 y GCV04*
- 15:55 **Caracterización genética y fisiopatológica de un nuevo tipo de miopatía congénita**  
*Grupo CIBERER: U760 Grupo de Genética Humana y Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid*  
*Otros grupos: U753, U728*
- 16:20 **Genomic medicine for the leukodystrophies: from diagnostics to therapies**  
*Grupo CIBERER: U759 Laboratorio de enfermedades neurometabólicas, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL -Hospital Duran i Reynals, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona*  
*Otros grupos: U703, U711, GCV14/ER/6, GCV14/ER/9*
- 16:45 **Gefitinib y Afatinib para el Tratamiento de Tumores Sólidos en Anemia de Fanconi**  
*Grupo CIBERER: U745 Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*  
*Otros grupos: U710*
- 17:05 **GSE4 peptide suppresses oxidative and telomere deficiencies in Ataxia Telangiectasia patient cells.**  
*Grupo CIBERER: U757 Laboratorio de terapias de enfermedades con defectos en telomerasa., Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid*  
*Otros grupos: CB06/07/0014*

### TALLERES DE FORMACIÓN, MARTES 12

- 18:30 – 19:30 **Taller de gestión de proyectos**  
*Unidad Técnica CIBER*
- 19:30 – 20:00 **Taller Biobanco, gestión de Colecciones**  
Modelos de gestión de muestras biológicas de origen humano y sus datos asociados.  
*Grupo CIBERER: U799 Biobanco, Hospital Universitario La Fe, Valencia*  
*Otros grupos: U733 y U755*

### PRESENTACIONES ORALES MIÉRCOLES 9:00 A 11:00

- 9:00 **Modelos matemáticos de mecanismos de enfermedad para el reposicionamiento de fármacos en enfermedades raras**  
*Grupo CIBERER: U715 Joaquin, Area de Bioinformática, Fundación Progreso y Salud, Sevilla*  
*Otros grupos: U735, U755, U760*
- 9:20 **Systems medicine approaches to identify genetic mechanisms underlying pathological phenotypes in patients with rare disorders**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*
- 9:40 **Etamsylate, Antiangiogenic by Fgf Pathway Inhibition, New Orphan Drug Topically Applied for Hht-Derived Epistaxis.**  
*Grupo CIBERER: U707 Patología vascular y receptores endoteliales, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid*
- 10:00 **Infusión de Células Mesenquimales (Msc) Derivadas de Tejido Adiposo para Tratar por**

**Primera Vez la Epidermólisis Bullosa Distrófica Recessiva.**

Grupo CIBERER: U714 Unidad de Medicina Regenerativa (CIEMAT) y Departamento de Bioingeniería (UC3M), Unidad Mixta de Investigación CIEMAT y Universidad Carlos III de Madrid, CIEMAT-UC3M, Madrid

10:20 **La inhibición de APAF-1 reduce la ototoxicidad asociada a la quimioterapia con cisplatino**

Grupo CIBERER: U761 Grupo de Neurobiología de la Audición, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid  
Otros grupos: U757 (CB06/07/1020)

10:40 **Disfunción mitocondrial y Sirtuina 3 como posibles dianas terapéuticas en el crecimiento intrauterino restringido y el remodelado cardiovascular asociado**

Grupo CIBERER: U722 Grupo de Investigación Muscular y Función Mitocondrial, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona  
Otros grupos: U722 y U719

## PRESENTACIONES ORALES MIÉRCOLES 11:30 A 13:10

11:30 **Servicio de Fisiopatología Celular**

Grupo CIBERER: U729 Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide-CSIC, Sevilla

11:50 **Contribution of functional studies to validate disease-causing variants identified by NGS in patients with inborn errors of metabolism**

Grupo CIBERER: U737 Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Institut de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Corporació Sanitària Clínic, Barcelona  
Otros grupos: CB06/07/0016, GCV14/ER/3, GCV14/ER/10, CB06/07/0061

12:10 **From gene to function: strategies to test the functional role of candidate genes in inherited retinal dystrophies**

Grupo CIBERER: U718 Genètica Molecular Humana, Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona

12:30 **Establishment of inherited metabolic disease models for therapy development and evaluation of pharmacological chaperones: iPS-Hepatocyte and hepatic organoids generation**

Grupo CIBERER: U746 Centro de Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

12:50 **Exploiting ACO1-deficiency to kill T-cell lymphoblastic neoplasia cells in the context of a collateral lethality generated by 9p21 deletions.**

Grupo CIBERER: U749 Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid  
Otros grupos: U713, U740

## PRESENTACIONES ORALES MIÉRCOLES 16:30 A 18:10 AUDITORIO

16:30 **Características clínicas de los pacientes con Miastenia de inicio muy tardío: El valor del registro nacional de enfermedades neuromusculares**

Grupo CIBERER: U762 Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona  
Otros grupos: ICB06/05/0091

16:50 **A Therapeutic Approach for Treating Polg Deficiency: Enhancing Deoxyribonucleoside Salvage**

Grupo CIBERER: U701 Grupo de investigación en patología neuromuscular y mitocondrial, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Fundació Institut de Recerca, Barcelona  
Otros grupos: U723

17:10 **A mouse model for the interference of the H<sup>+</sup>-ATP synthase activity in skeletal muscle as a tool for studying mitochondrial myopathies.**

Grupo CIBERER: U713 La mitocondria y su disfunción en patología, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

- 17:30 **Identificación y caracterización de C6orf203, un nuevo gen implicado en la función mitocondrial OXPPOS**  
*Grupo CIBERER: U717 Departamento de Bioquímica, Laboratorio B19, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM, Facultad de Medicina UAM, Madrid*
- 17:50 **The mitochondrial protein GDAP1 participates in the autophagic pathway**  
*Grupo CIBERER: U732 Neurogenética y Medicina Molecular, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Institut de Recerca y Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona*

## PRESENTACIONES ORALES MIÉRCOLES 16:30 A 18:10 SALA 2

- 16:30 **Papel de la activación de la vía alternativa del complemento en la fisiopatología de la preeclampsia grave y el síndrome HELLP.**  
*Grupo CIBERER: U719 Grupo de Investigación en Medicina Fetal y Perinatal. Servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona*
- 16:50 **DPH1 syndrome. Two novel variants and structural and functional analyses of seven missense variants identified in syndromic patients**  
*Grupo CIBERER: U720 Departamento de Genética, Genética Molecular Humana, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona, Barcelona*
- 17:10 **Diferentes hormonas esteroideas tiene efectos opuestos sobre la homeostasis de proteínas en C. elegans**  
*Grupo CIBERER: U755 Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, Hospital Universitario La Fe, Fundación para la Investigación del Hospital La Fe, Valencia*
- 17:30 **Modulators of neuroinflammation have a beneficial effect in Lafora disease**  
*Grupo CIBERER: U742 Unidad de Señalización por Nutrientes, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia*
- 17:50 **Preliminary results of high-speed video-microscopy and immunofluorescence analysis in a Spanish cohort of patients with primary ciliary dyskinesia**  
*Grupo CIBERER: U712 Crecimiento y Desarrollo, Institut de Recerca Vall d'Hebron - Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut, Barcelona*

## PRESENTACIONES ORALES JUEVES 9:00 A 11:00 AUDITORIO

- 9:00 **Caracterización de la mutación T309K en una cohorte española de Angioedema Hereditario por mutación en el gen F12 (AEH-FXII)**  
*Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Servicio de Alergia, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid  
Otros grupos: U765*
- 9:20 **Potentially pathogenic CDON variants associates with congenital kidney malformations**  
*Grupo CIBERER: U709 Morfogénesis y Diferenciación del Sistema Nervioso de Vertebrados, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM., Universidad Autónoma de Madrid, Madrid  
Otros grupos: 704*
- 9:40 **Systemic dysfunction drives immune complications in Lysinuric Protein Intolerance**  
*Grupo CIBERER: U731 Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona  
Otros grupos: U703*
- 10:00 **Loss and gain of function models in zebrafish and mice of the kidney CIC-K channel**  
*Grupo CIBERER: U750 Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona  
Otros grupos: CB06/07/0061; CB06/07/0068*
- 10:20  **$\Delta$ 1- Pirrolin-5-carboxilato sintetasa humana y sus patologías**  
*Grupo CIBERER: U739 Enzimopatología estructural, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia*



10:40 **Cambio de paradigma en las enfermedades de los neurotransmisores: de los defectos bioquímicos de las monoaminas a la fisiopatología de la sinapsis**

Grupo CIBERER: U703 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

## PRESENTACIONES ORALES JUEVES 9:00 A 11:00 SALA 2

9:00 **Protein expression of convertases involved in POMC processing in silent and functioning corticotroph tumours**

Grupo CIBERER: GCV13 Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica en la Comunitat Valenciana (FISABIO), Alicante  
Otros grupos: U747, GCV14, GCV15

9:20 **New pathways potentially involved in the development of Testicular Germ Cell Tumors**

Grupo CIBERER: U706 Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

9:40 **Nuevos hallazgos en la biología molecular de los nevos melanocíticos congénitos grandes y gigantes**

Grupo CIBERER: U726 Grupo de Investigación en Genética de Enfermedades Raras (GICER), Hospital Clínic GICER (Servicio de Bioquímica y Genética Molecular), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona

10:00 **Estudios preclínicos para el desarrollo de un protocolo de terapia génica en la anemia de Blackfan Diamond**

Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid  
Otros grupos: GCV19, GCV17, GCV18

10:20 **Arqueogenética de la Deficiencia de Fxi Causada por la Variante p.Cys38Arg Identificada en Diferentes Países: Más de 4.600 Años de Existencia.**

Grupo CIBERER: U765, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS), Murcia

10:40 **Secuenciación masiva como método diagnóstico de niños con trastornos del movimiento y neurodegeneración de los ganglios basales.**

Grupo CIBERER: GCV09 Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

## PRESENTACIONES ORALES JUEVES 11:30 A 13:10 AUDITORIO

11:30 **Caracterización Funcional de Variantes no Canónicas que Alteran el Proceso de Splicing en Pacientes con Discapacidad Intelectual**

Grupo CIBERER: GCV04 Servicio de Genética, Hospital Universitario Cruces, BioCruces Health Research Institute, Bizkaia  
Otros grupos: U726-CB06/07/0020; GCV14/ER/3

11:50 **Caracterización Fenotípica y Molecular en Anemia de Blackfan Diamond**

Grupo CIBERER: GCV19 Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

12:10 **Axiom Spain Biobank Array: diseño de un array enriquecido en variación específica para población española**

Grupo CIBERER: U711 Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. Otros grupos: U715

12:30 **Mosaic Finder, una aplicación basada en NGS para el análisis del mosaicismo genético en enfermedades raras y en modelos de enfermedad generados por edición genética**

Grupo CIBERER: U728 Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid  
Otros grupos: U728 (1); UCA-Bioinfo-IRYCIS (2); U756 (3); U710 (4); U745 (5); U761 (6)

- 12:50 **Influencia de los puntos de rotura intrónicos en los exones 45-55 del gen DMD, en las manifestaciones clínicas**  
*Grupo CIBERER: U763 Servicio de Neurología, Hospital UiP La Fe, Valencia*

## PÓSTERS

- 1. EUROMAC: A European registry for patients with McArdle disease and other very rare muscle glycogenoses.**  
*Grupo CIBERER: U701 Grupo de investigación en patología neuromuscular y mitocondrial, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Fundació Institut de Recerca, Barcelona*  
*Otros grupos: U723*
- 2. Aproximación genómica y funcional de defectos nucleares del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). A propósito de dos casos.**  
*Grupo CIBERER: U723 Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neuromusculares., Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio Madrileño de Salud, Madrid*  
*Otros grupos: U704*
- 3. Ketogenic treatment reduces the percentage of a LHON heteroplasmic mutation and increases mtDNA amount of a LHON homoplasmic mutation**  
*Grupo CIBERER: U727 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza*
- 4. L-Amino acid Transporter structure and molecular bases for the asymmetry of substrate interaction**  
*Grupo CIBERER: U731 Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona*
- 5. Potential bioinformatics collaborations within the CIBERER network aimed at discovering novel disease-related genes**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga. Otros grupos: CB06/07/009, CB06/07/0015, CB06/07/0023*
- 6. Células CD34+ de pacientes con Anemia de Fanconi presentan alta expresión de ligandos para NKG2D con implicación en el fallo de médula ósea.**  
*Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid.*  
*Otros grupos: U745*
- 7. Preselección de Pacientes con Epidermolisis Bullosa Distrófica Recesiva en el Ensayo Clínico de Terapia Celular Mesensistem-Eb: Búsqueda del Mecanismo Terapeutico de las Células Mesenquimales**  
*Grupo CIBERER: U714 Unidad de Medicina Regenerativa (CIEMAT) y Departamento de Bioingeniería (UC3M), Unidad Mixta de Investigación CIEMAT y Universidad Carlos III de Madrid, CIEMAT-UC3M, Madrid*
- 8. Breast cancer risk magnitude of FANCM truncating mutations depends on their gene position**  
*Grupo CIBERER: U745 Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*
- 9. Characterization of zebrafish knockout for MLC genes: an evolutionary angle**  
*Grupo CIBERER: U750 Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona. Otros grupos: CB06/07/0069*
- 10. Complicaciones raras y graves de las infecciones por neumococo: Síndrome Hemolítico Urémico**  
*Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Servicio de Alergia, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid. Otros grupos: U738*
- 11. Detección y caracterización de autoanticuerpos frente a perilipina 1 en pacientes con lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)**  
*Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Servicio de Alergia, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

- 12. Loss of RIP140 has a neuroprotective effect in X-linked adrenoleukodystrophy mouse model through modulation of metabolic homeostasis and neuroinflammation**  
*Grupo CIBERER: U759 Laboratorio de enfermedades neurometabólicas, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL -Hospital Duran i Reynals, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona*
- 13. Terapia génica con AAV9-GCDH para la Aciduria Glutarica tipo I**  
*Grupo CIBERER: U716 Genes y Enfermedad, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. Otros grupos: U737*
- 14. Identificación de un caso con síndrome AUTS2 causado por una deleción de novo que afecta al inicio de transcripción de la isoforma corta del gen**  
*Grupo CIBERER: U758 Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid*
- 15. LncRNA LUCAT1 as a novel prognostic biomarker for patients with papillary thyroid cancer.**  
*Grupo CIBERER: U702 Unidad de Gestión Clínica de Medicina Materno Fetal, Genética y Reproducción, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla, Sevilla*
- 16. Experiencia en la Aplicación de Wes en Pacientes con Patología Neuromuscular**  
*Grupo CIBERER: U705 Servicio de Genética, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona  
Otros grupos: U762, U722, GCV14/ER/1, U703*
- 17. Tratamiento prenatal con metformina en modelos de la enfermedad de Lafora.**  
*Grupo CIBERER: U744 Laboratorio de Neurología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid*
- 18. RECQL5: otra DNA-helicasa potencialmente implicada en la susceptibilidad al cáncer de mama hereditario.**  
*Grupo CIBERER: U706 Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid. Otros grupos: De la Hoya M y Caldés T pertenecen a CIBERONC*
- 19. Estudio molecular de los mecanismos mediados por histonas extracelulares en un modelo de células endoteliales humanas**  
*Grupo CIBERER: U733 Departamento de Fisiología, Facultat de Medicina, Universitat de València, Valencia*
- 20. CIBER y EpiDisease SL, 5 años de colaboración público-privada.**  
*Grupo CIBERER: U733 Departamento de Fisiología, Facultat de Medicina, Universitat de València, Valencia  
Otros grupos: CIBERER Biobank, EpiDisease S.L. (Spin-Off del CIBERER)*
- 21. Gene dosage amplification of MYC in NOTCH1-dependent T-cell lymphoblastic cell lines offers new insights on resistance to treatment with the  $\gamma$ -secretase inhibitor PF-03084014.**  
*Grupo CIBERER: U749 Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*
- 22. Terapia celular, alternativa terapéutica en la patología neurológica de la edad pediátrica**  
*Grupo CIBERER: Grupo vinculado GCV14/ER/6 Sección de Neuropediatría, Hospital Niño Jesús, Madrid*
- 23. El ratón deficiente del transportador específico de hormonas tiroideas MCT8 y de la desyodasa tipo 2 como una nueva herramienta para explorar la neuropatología y posibles terapias en el síndrome de Allan-Herndon-Dudley**  
*Grupo CIBERER: U708 Hormonas tiroideas y cerebro, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid*
- 24. RAREGenomics: Una red para el estudio de enfermedades raras neurológicas en la Comunidad de Madrid**  
*Grupo CIBERER: U704 Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid  
Otros grupos: 717, 723, 728, 746, 753,*
- 25. Papel de la vía de señalización Hippo en el desarrollo temprano del ojo**  
*Grupo CIBERER: U709 Morfogénesis y Diferenciación del Sistema Nervioso de Vertebrados, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM., Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*
- 26. Aplicación de nuevas tecnologías para la mejora diagnóstica de Neurofibromatosis**  
*Grupo CIBERER: U728 Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid. Otros grupos: (1) U728 (2) UCA-Bioinformática. IRYCIS (3) Departamento Genómica. CNIC (4) Departamento Bioinformática. Sistemas Genómicos*

**27. New insights into the genetic spectrum of Usher-like phenotypes**

*Grupo CIBERER: U755 Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, Hospital Universitario La Fe, Fundación para la Investigación del Hospital La Fe, Valencia*

*Otros grupos: U704*

**28. Estrategias de terapia génica preclínica con vectores no virales en modelos celulares y animales de albinismo**

*Grupo CIBERER: U756 Modelos animales por manipulación genética, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid*

*Otros grupos: Grupo Nanobiocel, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vitoria-CIBER-BBN*

**29. Déficit neural en IGF-1: generación y caracterización de nuevos modelos celulares**

*Grupo CIBERER: U761 Grupo de Neurobiología de la Audición, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid*

*Otros grupos: U756*

**30. CIBERER Biobank una plataforma para la investigación en las enfermedades raras**

*Grupo CIBERER: U799 Biobanco, Hospital Universitario La Fe, Valencia*

*Otros grupos: U733 y U755*

**31. Tonic EEG spectral modulations during resting state in the process of recovery of anti-NMDA receptor encephalitis**

*Grupo CIBERER: U764*

*Grupo CIBERER: U764 Servicio de Neurología, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona*

The background features three blue circles at the top and two large, light gray, abstract wavy lines that sweep across the page. A solid green horizontal bar is positioned in the lower-middle section, containing the main title.

# Actividades CIBERER 2019 Presentación de resultados

## MARTES 15:30 A 17:30

### El reanálisis de datos genéticos de pacientes no diagnosticados: Experiencias en los proyectos COHORTES y URDCat.

*López-Sánchez, M; Rovira, E; Pujadas, M; Pérez-Florido, J; Dopazo, J; Matalonga, L; Beltrán, S; Álvarez, MI; Milà, M; Consorcio COHORTES-CIBERER; Consorcio URDCAT; Pérez-Jurado, L*

*Grupo CIBERER: U735 Unidad de Genética, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona*

*Otros grupos: U726, U715, U753, GCV01, GCV02, GCV03 y GCV04*

Iniciativas recientes para la implementación de medicina genómica con aproximación multidisciplinar para el diagnóstico de las enfermedades raras no diagnosticadas (ENoD) han incluido COHORTES, proyecto piloto CIBERER focalizado enfermedades del neurodesarrollo dentro del proyecto ENoD, y URDCat, proyecto de enfermedades raras neurológicas en Cataluña.

En ambos proyectos se han reanalizado datos clínicos y de secuenciación de 357 (116 y 241, respectivamente) pacientes. Tras la clasificación clínica, se han reanalizado variantes puntuales (SNVs), y variantes en número de copias (CNVs) con una combinación de métodos optimizados, con limitaciones dependiendo de la plataforma de secuenciación.

El reanálisis en ambos proyectos ha permitido identificar variantes causales en ~12% de los pacientes, aumentando la tasa del diagnóstico en ~9%, así como detectar variantes candidatas en genes aún no descritos. El ~91% de variantes causales identificadas son SNVs heredadas o de novo, mientras que CNVs suponen ~9%, las cuales no habían sido descritas previamente.

Respecto a variantes causales, ~35% afectan genes descritos con posterioridad al estudio inicial, con ~45% detectadas por mejoras en la metodología, y ~4% casos introducidos en MME o estudios funcionales. La detección de variantes somáticas se ha visto dificultada por la baja cobertura de los datos y la variabilidad en la fuentes de secuenciación (plataformas, capturas y cobertura).

El reanálisis sistemático y regular de datos clínicos y genéticos es una pieza fundamental para el diagnóstico de pacientes con ERs no diagnosticadas. ENoD y URDCat proporcionan un registro de casos, aproximación multidisciplinar y una plataforma que facilitan la optimización de recursos con este fin.

[marcos.lopez-sanchez@upf.edu](mailto:marcos.lopez-sanchez@upf.edu)

### Caracterización genética y fisiopatológica de un nuevo tipo de miopatía congénita

*Fernandez-Nuñez E, Estañ MC, Zaki MS, Esteban MI, Donkervoort S, Cynthia Hawkins C, Caparros-Martin JA, Saade D, Hu Y, Bolduc V, Chao K, Nevado J, Lamuedra A, Largo R, Herrero-Beaumont G, Regadera J, Hernandez-Chico C, Tizzano EF, Martinez-Glez V, Carvajal JJ, Zong R, Nelson D, Otaify GA, Temtamy S, Aglan M, Issa M, Bönnemann CG, Lapunzina P, Yoon G, Ruiz-Perez VL*

*Grupo CIBERER: U760 Grupo de Genética Humana y Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid*

*Otros grupos: U753, U728*

Mediante secuenciación de exoma hemos identificado mutaciones en un nuevo gen en pacientes con miopatía congénita de tipo "multi-minicore" de fenotipo variable. Para demostrar la patogenicidad de dichas mutaciones y caracterizar su impacto en el desarrollo del músculo esquelético hemos generado dos modelos animales mediante tecnología CRISPR-Cas9. Uno de los modelos da lugar a bajos niveles de la proteína codificada por el gen mutado y el otro porta una variante encontrada en pacientes afectados con una forma de esta enfermedad letal pocos meses después del nacimiento. La caracterización histopatológica y funcional de los dos tipos de ratones mutantes y estudios realizados en cultivos de mioblastos procedentes de uno de los pacientes ha puesto de manifiesto que la gravedad del fenotipo de esta enfermedad depende del efecto específico que ejerce cada mutación sobre la proteína.

[vlruiz@iib.uam.es](mailto:vlruiz@iib.uam.es)



### Genomic medicine for the leukodystrophies: from diagnostics to therapies

*Pujol A, Schlüter A, Verdura E, Ruiz M, Rodríguez-Palmero A, Velez V, O'Callaghan M, Sobrido MJ, Artuch R, González Gutiérrez-Solana L, López de Munain A, Macaya A, Casasnovas C*

*Grupo CIBERER: U759 Laboratorio de enfermedades neurometabólicas, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL -Hospital Duran i Reynals, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona*

*Otros grupos: U703, U711, GCV14/ER/6, GCV14/ER/9*

Inherited brain White Matter Disorders (WMD) or leukodystrophies are genetically heterogeneous entities with over 200 causative genes. Classical targeted diagnostic approaches reach a molecular diagnosis in only half of the patients, who are affected by the most prevalent leukodystrophies.

Here we have applied singleton whole-exome sequencing (WES) singleton analysis using a pipeline based on our algorithm designed to facilitate disease-gene identification through prioritization and gene ranking. The algorithm integrates clinical data of patients (in HPO format) and information on physical and functional protein interaction. Following strictly the ACMG criteria for interpretation of variants, our diagnostic yield from 265 cases is as follows: i) positive diagnosis in 55% (pathogenic, likely pathogenic or vus variants with strong clinical fit); ii) novel candidate genes in 8%. One of these, DEGS1, encodes the enzyme that converts dihydroceramides to ceramides at the center of the sphingolipid hub, crucial for brain function. Through collaboration with international centers of reference for the Leukodystrophies and GeneMatcher, we identified 19 patients worldwide with the disease. Clinical shared features include severe motor arrest, early nystagmus, dystonia, spasticity and profound failure to thrive. MRI showed hypomyelination, thinning of corpus callosum and progressive thalami and cerebellar atrophy, suggesting a critical role of DEGS1 in myelin development and maintenance. The zebrafish model with deficient DEGS1 function exhibits swimming difficulties, loss of oligodendrocytes and ceramide imbalances. This phenotype is corrected by a treatment with fingolimod, a drug in use for multiple sclerosis which interferes with this pathway. An international compassionate use trial is underway.

[apujol@idibell.cat](mailto:apujol@idibell.cat)

### Gefitinib y Afatinib para el Tratamiento de Tumores Sólidos en Anemia de Fanconi

*Minguillón J, Montanuy H, Martínez-Barriocanal A, Casado JA, Rovirosa L, Ramírez MJ, Bueren J, Arango J, Surrallés J.*

*Grupo CIBERER: U745 Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*

*Otros grupos: U710 (Juan Bueren y José Antonio Casado)*

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad rara caracterizada por fallo medular, malformaciones y predisposición al cáncer, especialmente carcinoma de cabeza y cuello (HNSCC), debido a un fallo en la reparación del ADN. Actualmente no existe ninguna terapia efectiva para HNSCC en AF más allá de la resección quirúrgica, debido a la extrema toxicidad de la quimioterapia convencional que sufren los pacientes AF. Por este motivo los pacientes tienen una tasa de supervivencia muy baja después de la aparición de los tumores.

En una de nuestras líneas de investigación, que busca terapias no tóxicas para el cáncer en estos pacientes, realizamos un cribaje de 3800 fármacos y seleccionamos los mejores candidatos. Gracias a un proyecto ACCI concedido a nuestro grupo pudimos identificar gefitinib y afatinib, fármacos aprobados para el cáncer avanzado de pulmón (NSCLC), como los mejores candidatos en términos de letalidad específica para el cáncer. Realizamos una amplia lista de experimentos preclínicos, incluidos ensayos de supervivencia in vitro, experimentos in vivo de crecimiento de tumores HNSCC de AF en ratones y estudios de toxicidad en ratones deficientes en FANCA.

Con estos resultados hemos obtenido la designación huérfana por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de anemia de Fanconi para el gefitinib (EMA/OD/090/18) y el afatinib (EMA/OD/141/18). Nuestro objetivo a corto y medio plazo es continuar estudiando el potencial terapéutico de gefitinib y afatinib en pacientes AF, con el objetivo final de crear un ensayo clínico para tratar los HNSCC en pacientes con anemia de Fanconi.

[jordi.minguillon@uab.cat](mailto:jordi.minguillon@uab.cat)

### GSE4 peptide suppresses oxidative and telomere deficiencies in Ataxia Telangiectasia patient cells.

*Pintado-Berninches L, Fernandez-Varas B, Benitez-Buelga C, Manguan-Garcia C, Serrano-Benitez A, Iarriccio L, Carrillo J, Guenechea G, Egusquiaguire S P, Pedraz J-L, . Hernández R, M, Igartua M, Arias-Salgado E G, Cortés-Ledesma F, Sastre L and Perona R*

*Grupo CIBERER: U757 Laboratorio de terapias de enfermedades con defectos en telomerasa., Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC/UAM, Madrid*

*Otros grupos: CB06/07/0014*

Ataxia telangiectasia (AT) is a genetic disease caused by mutations in the ATM gene. Key functions of the ATM protein are to sense and regulate cellular ROS levels and transduce DNA-double-strand-break signals to downstream effectors. ATM-deficient cells show increased ROS accumulation, activation of p38-protein kinase and increased levels of DNA-damage. GSE24.2-peptide and a short derivative GSE4-peptide corresponding to an internal domain of Dyskerin have proved to induce telomerase activity, decrease oxidative stress and protect from DNA-damage in dyskeratosis congenita cells. We have found that expression of GSE24.2 and GSE4 in human AT-fibroblast is able to decrease DNA-damage, detected by g-H2A.X and 53BP1-foci. Itn also caused a decrease in 8-oxoguanine and OGG1-derived lesions, particularly at telomeres and mitochondrial DNA, as well as in ROS, in parallel with increased expression of SOD1. These cells also showed lower levels of IL6 and decreased p38-phosphorylation, decreased senescence and increased ability to divide for longer times. Additionally, these cells are more resistant to treatment with H2022 and the radiomimetic-drug bleomycin. Finally, we found shorter telomere length (TL) in AT cells, lower levels of TERT expression and telomerase activity that were also partially reverted by GSE4. These observations suggest that GSE4 may be considered as a new therapy for the treatment of AT that counteracts the cellular effects of high ROS levels generated in AT cells and in addition increases telomerase activity contributing to increased cell proliferation.

Grants: P17-01401 (FIS, Instituto de Salud Carlos III) and SAF2015-68073 Ministerio de Economía, Comercio y Competitividad supported by FEDER funds

[rperona@iib.uam.es](mailto:rperona@iib.uam.es)

## TALLERES DE FORMACIÓN, MARTES 12

### 18:30 a 19:30 Taller de gestión de proyectos

- Captación de proyectos no competitivos, con un apartado específico sobre cómo construir un presupuesto (costes totales versus costes marginales). [Luzma García](#).
- Oportunidades de financiación en proyectos competitivos y proceso de solicitud a través de CIBER. [Rocío Moreno](#).

### 19:30 – 20:00 Taller Biobanco, gestión de Colecciones

### Modelos de gestión de muestras biológicas de origen humano y sus datos asociados.

*Aguado C., Martí S., Berenguer, E., Pérez-Machado, G, Millán J.M. y Pallardó F. V.*

*Grupo CIBERER: U799 Biobanco, Hospital Universitario La Fe, Valencia*

*Otros grupos: U733 y U755*

El almacenamiento de muestras biológicas con fines de investigación se realiza desde hace mucho tiempo, tanto en laboratorios como en hospitales, sin embargo, el concepto de Biobanco es más reciente. En 2008, nace el CIBERER Biobank como respuesta a la necesidad de centralizar muestras humanas de interés para la investigación biomédica en enfermedades raras.

La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica dispone que para realizar cualquier investigación biomédica se debe contar con un consentimiento expreso y escrito de obtención y utilización de muestras biológicas de origen humano. En el Real decreto 1716/2011 se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los Biobancos, así como la utilización de muestras biológicas con fines de investigación científica y técnica, almacenamiento o cesión de dichas muestras.

Toda esta normativa hace posible tres modelos básicos para la colección y uso de muestras humanas y de sus datos asociados para investigación. Utilizando proyectos de nuestro Biobanco os explicaremos las características propias de cada modelo: i) almacenamiento en Biobanco ii) conservación como colección para fines de investigación biomé-



dica y iii) conservación para una línea de investigación, sin olvidar que comparten puntos claves como la aprobación de un proyecto de investigación y consentimiento del sujeto-fuente para utilización de sus muestras y datos. Ante esta complejidad, la participación del CIBERER Biobank en la gestión de muestras humanas va a asegurar una investigación de calidad garantizada por nuestro Sistema de Gestión de Calidad (ISO9001:2015) y una cobertura ético-legal para el investigador responsable del proyecto.

[carmen.aguado@ciberer.es](mailto:carmen.aguado@ciberer.es)

## MIÉRCOLES 9:00 A 11:00

### Modelos matemáticos de mecanismos de enfermedad para el reposicionamiento de fármacos en enfermedades raras

*Peña-Chilet, M.; Esteban, M.; Falco, M.M.; Perez-Florido, J.; Loucera, C.; Dopazo, J.*

*Grupo CIBERER: U715 Joaquin, Area de Bioinformática, Fundación Progreso y Salud, Sevilla*

*Otros grupos: U735, U755, U760*

Existen más de 6000 enfermedades raras (ERs) diferentes, aunque tienen una causa genética clara, sólo 400 de ellas cuentan con tratamiento específico, además, debido a su baja incidencia, el desarrollo de nuevas terapias es un proceso lento y costoso. Una manera eficaz de obtener tratamientos eficaces para las ERs es mediante la reformulación de fármacos, al tratarse de fármacos ya aprobados para su uso en otras enfermedades. En el proyecto concedido en la ACCI2019, se desarrollará un modelo mecanístico para 7 ERs: Enfermedad de Hirschsprung, Síndrome de Williams, Anemia de Fanconi, Melanoma familiar, Síndrome de Ellis-VanCreveld, Demencia frontotemporal, Retinosis pigmentaria y Albinismo oculocutáneo.

Este modelo se entrenará empleando información de rutas de señalización de KEGG, los fenotipos asociados a los genes de dichas rutas y datos de expresión génica procedente tanto de muestras de tejido del proyecto GTEx, como de estudios de las ERs disponibles en GEO. Una vez obtenido el modelo se buscarán potenciales dianas terapéuticas añadiendo al modelo la información de dianas conocidas de fármacos aprobados. Esto permitirá seleccionar aquellos fármacos o dianas con más impacto en el mecanismo responsable de la enfermedad, para su posterior validación en los modelos disponibles de la ER correspondiente. Una vez desarrollado y validado un modelo para las ERs, se desarrollará un recurso online que recoja la información sobre las rutas, interacción de proteínas y ER, que permita mediante este modelo, detectar potenciales dianas terapéuticas y fármacos disponibles para otras ERs.

[maria.pena.chilet.ext@juntadeandalucia.es](mailto:maria.pena.chilet.ext@juntadeandalucia.es)

### Systems medicine approaches to identify genetic mechanisms underlying pathological phenotypes in patients with rare disorders

*Moreno F, Díaz-Santiago E, García-Moreno A, Chagoyen M, Rojano E, Perkins JR, Seoane P, Pazos F, Medina MA, Ranea JAG*

*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*

The accurate diagnosis of genetic disorders affecting an extremely low number of patients with complex phenotypic clinical records and associated with mutations affecting large regions of the chromosomes, such as Copy Number Variations (CNVs), is challenging. Despite recent advances in genomic sequencing and diagnosis, the pathological effects of many rare CNVs remain unresolved.

In this work we have applied the principles of systems medicine aiming to characterize the genetic and molecular bases underlying phenotypes associated with the variants found in thousands of patients with rare disorders. To this end, we have exploited the associations in complex heterogeneous networks made of different types of entities: variants (CNVs), patients, phenotypes, genes and pathways. These heterogeneous networks have allowed us to model and study different kind of relationships, such as: phenotype-genotype or phenotype-phenotype (comorbidity networks).

We demonstrate that the systematic computational approaches implemented in this work yields predictions of phenotype-pathway associations that allow us to identify those genes, located in pathological CNVs, more likely involved in the symptoms manifested by the studied patient. The statistical analysis of the associations in these networks also allows the characterization of the pathways and biological processes in which the potentially pathological genes

operate; we have also studied in the same networks the comorbidity relationships between phenotypes associated to the dysfunction of the same genetic and molecular systems. The computational methodology developed in this work holds significant potential to facilitate the genetic diagnosis of novel rare clinical cases, and guiding clinicians in the search of more efficient treatments.

[ranea@uma.es](mailto:ranea@uma.es)

### Etamsylate, Antiangiogenic by Fgf Pathway Inhibition, New Orphan Drug Topically Applied for Hht-Derived Epistaxis.

*Albiñana V, Recio-Poveda V, Cuesta AM, Patier JL, Ruiz L, Gallardo-Vara E, Bernabeu c, and Botella LM*

*Grupo CIBERER: U707 Patología vascular y receptores endoteliales, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid*

Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) is a vascular displasia characterized by recurrent and spontaneous epistaxis, telangiectases on skin and mucosa, internal organ arteriovenous malformations and dominant autosomal inheritance. Mutations in Endoglin and ACVRL1/ALK1, genes mainly expressed in endothelium, are responsible in a 90% of the cases for the pathology. These genes are involved in the TGF- $\beta$  signaling pathway.

Epistaxis remains as one of the most common symptoms impairing the quality of life of patients, becoming life-threatening in some cases. Different strategies have been used to decrease nose bleeds, among them antiangiogenesis. The two main angiogenic pathways in endothelial cells are depending on VEGF (vascular endothelial growth factor) and on FGF (fibroblast growth factor).

The present work has used etamsylate, the diethylen-amine derivative of 2,5-dihidroxibenzene sulfonate, also known as dobesilate, as FGF signalling inhibitor.

In endothelial cells, in vitro experiments show that etamsylate acts as antiangiogenic factor, inhibiting wound healing and matrigel tubulogenesis. Moreover, etamsylate decreases phosphorylation of Akt and ERK1/2.

A pilot clinical trial EudraCT: 2016-003982-24 was carried out with 12 HHT patients which were using a topical spray of etamsylate twice a day for 4 weeks. The epistaxis severity score (HHT-ESS) and other pertinent parameters were registered in the clinical trial. The significant reduction of at least "1" point in the ESS scale, together with the lack of significant side effects allowed the designation of topical etamsylate as a new orphan drug for epistaxis in HHT C2018:7796

[cibluisa@cib.csic.es](mailto:cibluisa@cib.csic.es)

### Infusión de Células Mesenquimales (MSCs) derivadas de tejido adiposo para tratar por primera vez la Epidermólisis Bullosa Distrófica Recesiva.

*\*Martínez-Santamaría L(1),\*Maseda R (2), García-Barcenilla S (3), Pérez-Conde I (2), Melen G (4), Borobia A (5), Butta N (3), Yuste V (3), del Río M (1), de Lucas R (2), Escámez MJ(1). \*Las dos primeras autoras han contribuido igualmente.*

*(1) Grupo CIBERER: U714 Unidad de Medicina Regenerativa (CIEMAT) y Departamento de Bioingeniería (UC3M), Unidad Mixta de Investigación CIEMAT y Universidad Carlos III de Madrid, CIEMAT-UC3M, Madrid*

*Otros grupos: (2) Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. (3) Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IDIPaz. Madrid. (4) Unidad de Terapia Celular y Génica. FIB Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. (5) Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ. Red Española de Investigación Clínica-SCReN.*

La Epidermólisis Bullosa (EB) representa un grupo heterogéneo de patologías hereditarias caracterizadas por una marcada fragilidad de la piel y las mucosas, que desencadena la formación de ampollas de forma espontánea o en respuesta a mínimos traumatismos, dando lugar a heridas crónicas y carcinomas epidermoides agresivos. La EB distrófica (EBD) se debe a mutaciones en el gen que codifica para el colágeno VII (C7): COL7A1. La EBD recesiva severa generalizada (EBDRsg) es la forma más grave de EB, y se caracteriza por una marcada disminución o ausencia completa de C7. Las células mesenquimales (MSCs) podrían ser unas candidatas idóneas para el tratamiento de pacientes con EBDR ya que, tienen una especial habilidad para mitigar las alteraciones implicadas en la cronificación de las heridas mediante la producción de factores pleiotrópicos que inducen la regeneración del tejido lesionado. Se han reportado efectos beneficiosos transitorios del empleo de las MSCs derivadas de médula ósea en el tratamiento de pacientes con EBDR (1,2). Nuestro grupo ha empleado, por primera vez, el tejido adiposo como fuente de obtención de MSCs para el tratamiento sistémico de la EBDR.

En el contexto de uso compasivo aprobado por la AEMPS, en el Hospital La Paz, hemos tratado una paciente de 18 años con EBDR, confirmada mediante estudio genético. La paciente presentaba erosiones y úlceras dolorosas, de predominio en la mucosa oral, refractarias a tratamientos convencionales, asociados a una intensa microstomía y anquiloglosia, con un gran impacto en su calidad de vida. El tratamiento consistió en la inyección intravenosa de MSCs alogénicas derivadas de tejido adiposo (1 millón por Kg de peso). Se administraron un total de 3 dosis cada 21 días. Se realizó un seguimiento clínico y molecular de los efectos del tratamiento. En resumen, se obtuvo una mejoría significativa en el porcentaje de área afectada, así como en las escalas de prurito, dolor y calidad de vida, no habiendo aparecido ningún evento adverso grave relacionado con el medicamento celular. Cabe destacar que durante el tratamiento disminuyó la dosis de fármacos administrados a la paciente para control el prurito y el dolor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tolar J., et al. *Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. Blood.* 2009;113:1167-74
2. Petrof G., et al. *Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. J Invest Dermatol.* 2015;135:2319-21

[mescamez@ing.uc3m.es](mailto:mescamez@ing.uc3m.es)

## La inhibición de APAF-1 reduce la ototoxicidad asociada a la quimioterapia con cisplatino

Murillo-Cuesta S, Celaya Adelaida M, Jareño T, Rodríguez de la Rosa L, Cervantes B, García-Mato A, Sánchez-Pérez I, Merchán S, Herrero C, Varela-Nieto I

Grupo CIBERER: U761 Grupo de Neurobiología de la Audición, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid

Otros grupos: U757 (CB06/07/1020)

La pérdida auditiva es un efecto secundario frecuente asociado a la quimioterapia con cisplatino. El cisplatino induce apoptosis en las células ciliadas del oído interno mediante un mecanismo dependiente de APAF-1. En este trabajo evaluamos la eficacia de LPT99, un inhibidor de APAF-1, en la prevención de la ototoxicidad por cisplatino. Inicialmente demostramos en modelos in vitro y celular (HEI-OC1) que LPT99 inhibe APAF-1 de manera específica, produciendo una disminución de la liberación de citocromo c mitocondrial y de la activación de caspasa-3, y aumentando consecuentemente la viabilidad y supervivencia celular tras la administración de cisplatino. Los experimentos in vivo en un modelo de ototoxicidad por cisplatino en rata demuestran que la administración intratimpánica de LPT99 produce un efecto protector dosis dependiente, presentando los animales tratados menores incrementos de umbral auditivo cuando se compara con el vehículo. Todos estos datos indican que APAF-1 constituye una interesante diana farmacológica y que LPT99 podría ser un fármaco potencialmente terapéutico para prevenir la pérdida auditiva asociada a quimioterapia con cisplatino.

[smurillo@iib.uam.es](mailto:smurillo@iib.uam.es)

## Disfunción mitocondrial y Sirtuina 3 como posibles dianas terapéuticas en el crecimiento intrauterino restringido y el remodelado cardiovascular asociado

Mariona Guitart-Mampel<sup>1</sup>, Diana L. Juárez-Flores<sup>1</sup>, Lina Youssef<sup>2</sup>, Constanza Moren<sup>1</sup>, Laura García-Otero<sup>2</sup>, Laura Lopez-Gilibets<sup>1</sup>, Marc Catalan-García<sup>1</sup>, Ingrid Gonzalez-Casacuberta<sup>1</sup>, Tamara Barcos<sup>1</sup>, Ester Tobias<sup>1</sup>, José C. Milisenda<sup>1</sup>, Josep M. Grau<sup>1</sup>, Fàtima Crisp<sup>2</sup>, Eduard Gratacos<sup>2</sup>, Glòria Garrabou<sup>1\*</sup>, Francesc Cardellach<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup> Muscle Research and Mitochondrial Function Laboratory, Cellex-IDIBAPS, Faculty of Medicine and Health Sciences-University of Barcelona, Internal Medicine Service-Hospital Clínic of Barcelona (Barcelona, Spain) and CIBERER (U722, Madrid, Spain)

<sup>2</sup> BCNatal - Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), IDIBAPS, University of Barcelona (Barcelona, Spain) and CIBERER (U719, Madrid, Spain) Financiación: FIS PI18/00451 (ISCIII-FEDER)

Grupo CIBERER: U722 Grupo de Investigación Muscular y Función Mitocondrial, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona

Otros grupos: U722 y U719

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) está asociado a remodelado cardiovascular fetal y cardiopatía en la etapa adulta. La mitocondria, esencial para el desarrollo embrionario y cardíaco, está regulada por proteínas codificadas en el núcleo, como la sirtuina 3, un sensor metabólico de creciente interés terapéutico por su modulación a través de la

dieta. Evidenciamos alteraciones mitocondriales transcriptómicas y ultraestructurales en los corazones de un modelo animal de conejo. El objetivo del presente estudio es determinar la implicación de la disfunción mitocondrial y de la sirtuina 3 en el CIR, tanto en las crías del modelo animal (16 CIR vs.14 controles) como en gestantes humanas y sus neonatos (14 CIR vs.22 controles).

Evidenciamos una disfunción mitocondrial de la cadena respiratoria en el tejido diana del remodelado cardiovascular y la insuficiencia placentaria del modelo animal (corazón y placenta; complejos II y IV;  $p < 0.05$ ) y en la placenta de gestantes humanas (complejo I;  $p < 0.05$ ). Así como también en el ciclo de Krebs de los linfocitos de neonatos con CIR (citrato sintasa;  $p < 0.05$ ). ATP y daño oxidativo se mostraron inalterados en todos los tejidos, excepto en el corazón del modelo animal, donde este último disminuyó ( $p < 0.001$ ), sugiriendo la activación del metabolismo anaeróbico en detrimento del mitocondrial. La expresión proteica de sirtuina 3 aumentó en el modelo animal (corazón;  $p < 0.05$ ) y en gestantes humanas (placenta;  $p < 0.05$ ).

Dichos hallazgos permiten asociar la disfunción mitocondrial y sus elementos reguladores (como la sirtuina 3) al desarrollo del CIR y remodelado cardiovascular, dando pie al diseño de estrategias terapéuticas dietéticas para modular sus efectos.

[garrabou@clinic.cat](mailto:garrabou@clinic.cat)

## MIÉRCOLES 11:30 A 13:10

### Servicio de Fisiopatología Celular

*\*Rodríguez Aguilera, JC\* ; Cortés Rodríguez, A ; Begines Moreno, IM ; Navas, P*

*Grupo CIBERER: U729 Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide-CSIC, Sevilla*

La colaboración intramural es la pieza angular para aprovechar las sinergias científicas entre grupos de investigación CIBERER. Esta colaboración se basa en la experiencia y en las capacidades técnicas de sus miembros.

La prestación de servicios tecnológicos y el aprovechamiento del equipamiento existente en los grupos CIBERER es un aspecto de similar importancia

El Servicio de Fisiopatología Celular de la Universidad Pablo de Olavide integrado en el grupo CIBERER U729, aporta una sólida experiencia en cromatografía líquida desde el año 2008. Dispone de 5 sistemas de HPLC con inyectores automáticos, detectores UV-Vis (tanto monocromados como con array de diodos), electroquímicos (desde 2 hasta 8 canales con array electroquímico), fluorescencia, radioactividad y detección de masa por aerosol iónico.

El servicio cuenta tres personas dedicadas a tiempo completo, en instalaciones propias y se financia estrictamente mediante los servicios que viene prestando a hospitales, empresas y grupos de investigación CIBERER, CIBERNED y otros, tanto españoles como extranjeros.

La actual cartera de servicios es pública y actualizada constantemente, cuyos precios aprueba cada año el Consejo Social y Consejo de Gobierno de la Universidad Pablo de Olavide.

El Servicio puede participar actualmente en proyectos de investigación como CRO externo, no consumiendo EJs (EPDs) del proyecto, evitando lastrar al mismo o incurrir en incompatibilidades.

El Servicio se ofrece para poder llegar a formar parte de las plataformas CIBER y prestar apoyo transversal a los distintos programas de investigación del mismo, en áreas como Diagnóstico, Fisiopatología o apoyo a la investigación.

Más información en: <https://www.upo.es/upotec/catalogo/salud/laboratorio-de-fisiologia-celular-y-bioenergetica/>

[jcrodagu@upo.es](mailto:jcrodagu@upo.es)

## Contribution of functional studies to validate disease-causing variants identified by NGS in patients with inborn errors of metabolism

*Ugarteburu O, Ferrer-Cortès X, Garcia-Villoria J, Giros M, Gort L, Texidó L, Arias A, Garcia-Silva MT, Ruiz MA, Nieves Gonzalez-Bravo M, Aldamiz K, Ramos J, Mesa J, Fernández Burriel M, García-Cazorla A, Ortigoza-Escobar JD, O'Callaghan M, Artuch R, Tort F, Ribes A.*

*Grupo CIBERER: U737 Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Institut de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Corporació Sanitària Clínic, Barcelona*

*Otros grupos: CB06/07/0016, GCV14/ER/3, GCV14/ER/10, CB06/07/0061*

The implementation of Next Generation Sequencing (NGS) has rapidly improved the field of diagnoses allowing the identification of an important number of new diseases and new disease-causing variants. However, the demonstration of the pathogenic significance of the identified variants is still a challenge to reach a definitive diagnosis.

We present 31 families with a broad-spectrum of clinical and biochemical phenotypes. Genetic studies were performed by whole-exome sequencing and gene prioritization was based on a detailed analysis of the clinical and biochemical features, with focus on particular metabolic pathways. Pathogenicity of the identified variants was demonstrated by specific functional validation studies depending on mutation type, gene function and available material. These studies included mRNA/protein expression, aberrant splicing demonstration, enzyme activities, metabolite studies in body fluids, UPR signaling, morphology/dynamics of particular organelles (Golgi-ER-mitochondria), and a comprehensive mitochondrial function characterization (respirometry, OXPHOS assembly, lipid composition).

Using this strategy we identified candidate genes in 19 out of the 31 cases while 12 of them remain unsolved and are under further genetic analysis. Only 2 cases showed already reported mutations (PEX1,SLC39A8). Functional studies demonstrated the pathogenicity of the identified variants in 10 cases (SERAC1, TIMM50, TRAPPC11, ITPA, NADK2, ECHS1, NDUFAF4, PKLR, HACE1, MTO1). In addition, 7 patients are still under functional studies, 5 of which are new pathological entities.

We highlight the importance of precise functional studies that demonstrate the impact of variants identified by NGS. The integration of these studies with a detailed clinical and biochemical characterization of the patients is an effective strategy to reach reliable diagnoses and to identify new potential disease-causing genes.

[ugarteburu@clinic.cat](mailto:ugarteburu@clinic.cat)

## From gene to function: strategies to test the functional role of candidate genes in inherited retinal dystrophies

*Marfany, G.; Toulis, V.; Aísa-Marín, I.; Arenas-Galnares, R.; Abril, J.F.; de la Villa, P.; Domènech, E.B.; Mirra, S.*

*Grupo CIBERER: U718 Genètica Molecular Humana, Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona*

Inherited retinal dystrophies (IRDs) are mendelian rare diseases affecting 1:3000 people worldwide. More than 200 genes have been associated to IRDs, but the number of genes and mutations keeps increasing each year since genetic diagnosis based on next generation sequencing (NGS) keeps identifying unreported variants in syndromic and non-syndromic genes. How to deal with new gene candidates? To address this issue, our group has focused on the functional analysis of new candidates and other known genes for retinal dystrophies by combining the analysis of gene networks and interactomics, with selected molecular and phenotypic assays on cell models and CRISPR gene-edited animals. As an example, these strategies have allowed us to demonstrate the implication of ATXN3 in both photoreceptor cilia formation and RPE phagocytosis, the relevance of NR2E3 dimerization for cone number and cone physiological activity in the retina, as well as the role of CERKL in multiple retinal stress responses. Since the retina is a highly accessible neuronal organ, the design of adequate assays for testing gene function in the retinas of model organisms opens new ventures for the functional analysis of genes involved in other rare diseases of the central nervous system.

[gmarfany@ub.edu](mailto:gmarfany@ub.edu)



### Establishment of inherited metabolic disease models for therapy development and evaluation of pharmacological chaperones: iPS-Hepatocyte and hepatic organoids generation

*Briso-Montiano, Á; Richard, E; Desviat, LR; Ugarte, M; Pérez, B.*

*Grupo CIBERER: U746 Centro de Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*

The understanding of the cellular and molecular mechanisms underlying inherited metabolic disorders (IMDs) is essential for developing new treatment strategies. Due to the genotype variability of IMDs and the upcoming of personalized medicine has prompted the emergence of developing new models. The aim of this work has been the generation of hepatic models to evaluate promising pharmacological chaperones (PCs) as mutation-specific therapy, specifically for testing the potential PCs described to rescue destabilizing mutations in Methylmalonic Aciduria cblB-type disease, an organic aciduria caused by the deficiency of ATP: cob(I)alamin adenosyltransferase (ATR) and encoded by the MMAB gene. For this issue, we have established and characterized hepatic organoids and hepatocyte-like cells. For the first one, ductal structures have been isolated from a wild-type mouse liver to establish a culture of murine hepatic organoids. Specific hepatic protein markers (alpha-fetoprotein), metabolism hepatic enzymes (like phenylalanine hydroxylase) and proteins of interest (ATR and Phosphohomannomutase) have been immunodetected, making organoids a suitable model for mimicking hepatic tissue. Regarding the second one, hepatocyte-like cells were obtained after reprogramming patient-derived fibroblasts bearing a hypomorphic destabilizing mutation in ATR protein (p.Ile96Thr) and subsequent differentiation to hepatocytes. Finally, hepatic organoids have been used to PC cytotoxic analysis while patient-derived hepatocytes have shown up to 2.5-fold increase of mutant ATR activity after PC treatment. In summary, these results demonstrate two excellent systems of disease-relevant tissue, serving as an ex vivo platform for therapeutic evaluations previous to any mutation-specific mouse model generation.

[a.briso-montiano@cbm.csic.es](mailto:a.briso-montiano@cbm.csic.es)

### Exploiting ACO1-deficiency to kill T-cell lymphoblastic neoplasia cells in the context of a collateral lethality generated by 9p21 deletions.

*L González-Sánchez, MA Cobos-Fernández, P López-Nieva, M Villa-Morales, K Stamatakis, E Salido, L Formentini, JM Cuezva, J Santos and J Fernández-Piqueras.*

*Grupo CIBERER: U749 Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*

*Otros grupos: U713, U740*

Precursors T-cell lymphoblastic neoplasms (T-ALL/LBL) are aggressive malignancies that need more effective and specific therapeutic targets. It is well recognized that these neoplasms often engage in 9p21 deletions that removes the tumour suppressor CDKN2A but also ACO1, a passenger housekeeping-gene involved in mitochondrial metabolism. Interestingly, deficient activity caused by deletion of ACO1 could generate collateral vulnerability in cancer cells that could be partially overcome by the expression of ACO2 paralog gene. Here we demonstrate that depletion of aconitase activity by treatment with a specific inhibitor is able to effectively reduce the viability of T-cell lymphoblastic neoplasia cells in a manner consistent with the levels of their ACO1 activity. Using a panel of cells lines derived from T-cell lymphoblastic neoplasia, the consequences of the treatment were observed in cells exhibiting the lowest levels and/or activity of ACO1 and is barely noticeable in cells with higher levels of expression. These results were also observed in melanoma cell lines, indicating a possible use of this inhibitor as a new way to kill tumour cells with minor effects on normal cells in different types of rare and common cancers.

[lgonzalez@cbm.csic.es](mailto:lgonzalez@cbm.csic.es)

## MIÉRCOLES 16:30 A 18:10 AUDITORIO

### Características clínicas de los pacientes con Miastenia de inicio muy tardío: El valor del registro nacional de enfermedades neuromusculares

Segovia, S; Cortes, E; Álvarez, R; Paradas, C; Belez, B; Casasnovas, C; Alberti, MA; Ramos-Fransi, A; García-Sobrino, T; Pardo, J; Pelayo, AL; Gutiérrez, G; Fernández-Torrón, R; López de Munain, A; Jericó, I; Guerrero, A; Sevilla, T; Moris, G; Illa,

Grupo CIBERER: U762 Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Otros grupos: ICB06/05/0091

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad rara autoinmune producida por anticuerpos contra antígenos post-sinápticos de la unión neuromuscular. La MG es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, inmunológico y terapéutico. Según la edad de inicio, los pacientes se clasifican en: <50 años (early-onset MG - EOMG) y >50 años (late-onset MG - LOMG). En las últimas décadas ha aumentado la incidencia en pacientes mayores de 60 años (inicio muy tardío - VLOMG). Los registros para enfermedades raras son útiles para realizar estudios en enfermedades de baja prevalencia ya que facilitan la planificación de estudios y reclutamiento de pacientes y aumenta el número de la muestra. El objetivo es describir las características inmunológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes VLOMG.

Estudio observacional transversal comparando en los tres grupos de edad los datos contenidos en el registro de MG del Proyecto NMD-ES. El registro recoge información demográfica, características clínicas, tratamiento y evolución de la enfermedad.

Se incluyeron 942 pacientes del registro: 289 EOMG, 226 LOMG y 427 VLOMG. Las diferencias significativas (<0,05) encontradas son (% VLOMGvsLOMGvsEOMG): mayor frecuencia de hombres (60.9vs64.6vs31.5), anti-RACH positivos (93vs80vs77,5), menor frecuencia de timoma (5,7vs16.1vs23%) y de farmacoresistencia (4.7vs13.7vs22.8).

Los pacientes VLOMG suelen ser hombres con anti-RACH positivos y timo normal. El diagnóstico de MG debe sospecharse en este grupo de pacientes, ya que suelen responder favorablemente a los tratamientos convencionales, observando baja frecuencia de farmacoresistencia. El registro ha permitido recoger datos de manera sistemática y extraer información fiable para realizar investigación.

[ssegovia@ciberer.es](mailto:ssegovia@ciberer.es)

### A Therapeutic Approach for Treating Polg Deficiency: Enhancing Deoxyribonucleoside Salvage

Blázquez-Bermejo C., Carreño-Gago L., Molina-Granada D., Aguirre J., Ramón J., Torres-Torronteras J., Cabrera-Pérez R., Martín M.A., Domínguez-González C., de la Cruz X., Lombès A, García-Arumí E., Martí R., Cámara Y.

Grupo CIBERER: U701 Grupo de investigación en patología neuromuscular y mitocondrial, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Fundació Institut de Recerca, Barcelona

Otros grupos: U723

POLG encodes the catalytic subunit of polymerase gamma, the enzyme responsible for mitochondrial DNA (mtDNA) replication. Defective POLG-activity leads to mtDNA depletion and deletion syndrome (MDDS) with a wide spectrum of clinical phenotypes ranging from severe infantile to mild adult-onset manifestations.

dNTPs availability is crucial for mtDNA maintenance and many MDDS are ultimately due to dNTP insufficiency. In these cases, promoting mitochondrial dNTP synthesis by supplementation with precursors in the form of deoxyribonucleosides (dNs) effectively rescues mtDNA depletion.

We have studied mtDNA copy number recovery rates after EtBr (ethidium bromide)-induced depletion in quiescent skin fibroblasts derived from five patients harbouring mutations in different domains of POLG. Following EtBr exposure, all patient cells experienced a higher degree of mtDNA depletion than healthy donor cells, evidencing a defect in replication.

We monitored mtDNA recovery after EtBr withdrawal in the presence or absence of all four dNs, plus an inhibitor of deoxyadenosine (dAdo) degradation (EHNA). dNs+EHNA supplementation raised mitochondrial dNTPs levels. While control cells spontaneously repopulated mtDNA, POLG-deficient cells recovered mtDNA copy number only after dNs+EHNA supplementation. Preservation of dAdo and concomitant increase in mitochondrial dATP levels were necessary for the recovery.

Importantly, the treatment did not induce point mutations or deletions in newly synthesized mtDNA molecules. In addition, the therapeutic effect was independent of the specific mutation affecting POLG. Hence, our results show that mutations affecting the mtDNA replication machinery may benefit from increased dNTP synthesis, and suggests a dNs-based therapy should be considered for treating other conditions in which mtDNA maintenance is challenged.

[Yolanda.Camara@vhir.org](mailto:Yolanda.Camara@vhir.org)

### A mouse model for the interference of the H<sup>+</sup>-ATP synthase activity in skeletal muscle as a tool for studying mitochondrial myopathies.

*Formentini, L., Sanchez-Gonzalez, C, Santacatterina F., Cuezva, J.M.*

*Grupo CIBERER: U713 La mitocondria y su disfunción en patología, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*

"Myopathy" refers to a group of clinical disorders characterized by abnormalities of muscle cell structure and metabolism leading to various patterns of weakness and dysfunction. Mitochondrial dysfunction is a common trait impairing skeletal muscle homeostasis in rare myopathies: hereditary and metabolic factors, aging, oxidative stress and inflammation affect mitochondrial function, contributing to pathology. Mitochondria are in fact organelles that orchestrate a complex cell response by controlling energy conservation through oxidative phosphorylation (OXPHOS), thermogenesis, immunity and other signaling pathways mediated by ROS and Ca<sup>2+</sup>.

A key transducer in the integration of mitochondrial functions is the H<sup>+</sup>-ATP synthase. We have described that the modulation of its activity by the expression of its inhibitor IF1 is a key step in defining bioenergetics and cellular homeostasis. Herein we present the first conditional animal model for the interference of the H<sup>+</sup>-ATP synthase activity in skeletal muscle *in vivo*, with the purpose of implementing a model for the study of mitochondrial myopathies. These Tet-On mice over-expressed the constitutively active form of IF1 (H49K<sub>h</sub>IF1) as a tool for the maximal inhibition of the H<sup>+</sup>-ATP synthase specifically in Acta1-positive myocytes. The expression of the inhibitor reduces the rate of OXPHOS causing metabolic reprogramming to enhanced glucose, lipid and amino-acid metabolism. Phenotypically, these animals present a dysfunctional skeletal muscle with sarcomere affectation that is more evident in hindlimb muscle. Overall, this model could allow to deepen into the role of mitochondrial bioenergetics in the biology of skeletal muscle, opening a field in the study and treatment of rare myopathies.

[lformentini@cbm.csic.es](mailto:lformentini@cbm.csic.es)

### Identificación y caracterización de C6orf203, un nuevo gen implicado en la función mitocondrial OXPHOS

*Palacios-Zambrano, S., Vazquez-Fonseca, González C., Garesse, R., Fernandez-Moreno, MA.*

*Grupo CIBERER: U717 Departamento de Bioquímica, Laboratorio B19, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM, Facultad de Medicina UAM, Madrid*

La mitocondria juega un papel central en el metabolismo celular aunque se considera que la producción de energía en forma de ATP, ejecutada por el sistema OXPHOS, es la función más relevante. La biogénesis de este sistema requiere varios cientos de proteínas, estando 13 de las 93 subunidades estructurales que lo forman codificadas en el genoma mitocondrial (mtDNA). Las alteraciones del sistema OXPHOS dan lugar a las denominadas enfermedades mitocondriales OXPHOS, para las que aproximadamente la mitad se desconoce el gen o genes responsables por lo que su identificación es actualmente un reto de gran relevancia clínica.

*Drosophila* posee un mtDNA, una maquinaria para su decodificación y un sistema OXPHOS similar al de mamíferos. Sin embargo, algunos de los genes nucleares implicados en su biogénesis están codificados en bicistrones (un mRNA dos proteínas). El rastreo de bicistrones en este organismo nos ha permitido identificar varios genes no descritos que en algún caso ya hemos caracterizado como responsables de patologías mitocondriales severas. Esta aproximación nos ha permitido identificar un nuevo gen, CG4884, que codifica una proteína muy conservada evolutivamente, c6ORF203 en humanos, de función desconocida. Su caracterización en células humanas HEK293T y el correspondiente KO mediante el sistema de edición genómica CRISPR/Cas nos permite concluir que c6ORF203 está localizada en matriz mitocondrial, que forma parte de complejos de muy alto peso molecular y que participa en: consumo de oxígeno celular, síntesis de proteínas del mtDNA independiente de niveles y procesamiento de los mtRNAs, ensamblaje de complejos OXPHOS, etc.

[miguel.fernandez@uam.es](mailto:miguel.fernandez@uam.es)



## The mitochondrial protein GDAP1 participates in the autophagic pathway

Cantarero L <sup>1,2</sup>, Juárez-Escoto E <sup>1</sup>, Civera-Tregón A <sup>1,2</sup>, Rodríguez M <sup>1</sup>, Roldán M <sup>1,3</sup>, Benítez R <sup>1,4</sup>, Hoenicka J <sup>1,5</sup>, Palau F <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Automatic Control Department, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

Grupo CIBERER: U732 Neurogenética y Medicina Molecular, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Institut de Recerca y Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Ganglioside-Induced Differentiation-Associated Protein 1 (GDAP1) is a glutathione S-transferase located in both the outer mitochondrial membrane and the mitochondria-associated membranes (MAM) [1], which are the membrane contact sites between endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria.

Mutations in GDAP1 cause several forms of Charcot–Marie–Tooth (CMT) disease. The pathophysiology of GDAP1-related neuropathies includes defects in the mitochondrial network and ER, Ca<sup>2</sup> homeostasis and oxidative stress. In addition, GDAP1 depletion reduces the juxtaposition between ER and mitochondria, possibly affecting the functionality of the MAM, which includes the regulation of autophagy and autophagosome formation.

Previous findings of our group reported an increment of autophagic vesicles by electronic microscopy analysis of Gdap1<sup>-/-</sup> mouse embryonic motor neurons [2], thus suggesting the autophagy involvement in the pathophysiology of CMT caused by GDAP1 mutations.

Here, we found that the lack of GDAP1 produces a dysregulation of basal autophagy without affecting the autophagosome-lysosome fusion. PLA and co-IP experiments showed the constitutive interaction of GDAP1 with Syntaxin 17 and LC3, proteins that are essential for autophagosome biogenesis and for a wide variety of membrane trafficking processes. In addition, we observed accumulation of aberrant perinuclear lysosomes. Altogether these results assign a role for GDAP1 in both the autophagy pathway and lysosome function. Moreover, these findings highlight new candidate cellular and molecular therapeutic targets.

[1] Pla-Martín, D et al., (2013) *Neurobiology of Disease* 55, 140.

[2] Barneo-Muñoz, M et al., (2015) *PLOS Genetics* 11 (4), e1005115.

[lcantarero@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:lcantarero@sjdhospitalbarcelona.org)

## MIÉRCOLES 16:30 A 18:10 SALA 2

### Papel de la activación de la vía alternativa del complemento en la fisiopatología de la preeclampsia grave y el síndrome HELLP.

Autor/es: (apellido, inicial del nombre.) Crispí F, Blasco M, Palomo M, Paules C, Crovetto F, Molina P, Torramadé-Moix S, Carreras E, Campistol JM, Diaz-Ricart M, Gratacós E.

Grupo CIBERER: U719 Grupo de Investigación en Medicina Fetal y Perinatal. Servicio de Medicina Materno Fetal; Hematopatología; Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, e Institut Josep Carreras, Barcelona

**Objetivo:** La preeclampsia grave (PE) y síndrome HELLP afectan al 0,3% de los embarazos representando una de las principales causas de morbi-mortalidad materno-fetal. Su fisiopatología es compleja, sin conocerse el papel de la vía alternativa del complemento. La cuantificación de depósitos de C5b9/fibrina en células endoteliales se ha propuesto recientemente como una herramienta diagnóstica en microangiopatías trombóticas. Nuestro objetivo fue valorarla en PE/HELLP.

**Métodos:** Recogimos muestras plasmáticas de 7 PE graves y 3 HELLP en fase aguda, 40 días y 6-9 meses posparto, emparejadas con 10 controles. Se expusieron células endoteliales (HMEC-1) al plasma de las pacientes y los depósitos de C5b9 se cuantificaron con inmunofluorescencia, expresando los resultados con aumento de veces frente a los controles.

**Resultados:** Las muestras de pacientes con HELLP indujeron una marcada activación del depósito de C5b9 en la fase aguda (8,7±1 HELLP1; 15,4±0,5 HELLP2; 7,8±1 HELLP3 vs. 1 control, p<0,01) que se mantuvo alto 40 días posparto (3,8±0,2 HELLP1; 9,1±0,2 HELLP2; 6±1,2 HELLP3, p<0,01), normalizándose a los 6-9 meses (1,2±0,1 HELLP1; 1,1±0,2 HELLP2; 1,2±0,3 HELLP3). Todas las PE severas, excepto una, presentaron también una mayor activación del complemento, aunque sólo dos fueron positivas en el posparto.

**Conclusiones:** La activación del sistema complemento parece tener un papel clave en la patogénesis de la PE/síndrome HELLP, abriendo oportunidades para su tratamiento con fármacos que actúan específicamente sobre la vía alternativa del complemento.

[franci.crovetto@gmail.com](mailto:franci.crovetto@gmail.com)

### DPH1 syndrome. Two novel variants and structural and functional analyses of seven missense variants identified in syndromic patients

*Urreizti, R; Mayer, K; Evrony, GD; Said, E; Castilla-Vallmanya, L; Cody, NAL; Plasencia, G; Gelb, BD; Grinberg, D; Brinkmann, U; Webb, BD, Balcells, S.*

*Grupo CIBERER: U720 Departamento de Genética, Genética Molecular Humana, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona, Barcelona*

DPH1 variants have been associated with an ultra-rare and severe neurodevelopmental disorder mainly characterized by variable developmental delay, short stature, dysmorphic features, and sparse hair. We have identified 4 new patients (from 2 different families) carrying novel variants in DPH1, enriching the clinical delineation of DPH1 syndrome. Using a diphtheria toxin ADP-ribosylation assay, we have analyzed the activity of 7 identified variants and demonstrated compromised functionality for 5 of them (p.Leu234Pro; p.Ala411Argfs\*91; p.Leu164Pro; p.Leu125Pro; p.Tyr112Cys). We have built a homology model of the human DPH1-DPH2 heterodimer, and performed molecular dynamics simulations to study the effect of these variants on the catalytic sites, as well as on the interactions between subunits of the heterodimer. The results show a good correlation between loss of activity, reduced size of the openings to the catalytic site, changes in the size of the catalytic site, and clinical severity. Thus, we demonstrate that an in vitro assay for DPH1 protein activity together with structural modeling may be useful tools for assessing the pathogenicity of DPH1 variants and predicting patient outcomes and prognoses.

[roseruf@yahoo.es](mailto:roseruf@yahoo.es)

### Diferentes hormonas esteroideas tiene efectos opuestos sobre la homeostasis de proteínas en *C. elegans*

*Gómez-Escribano AP, Bono-Yagüe J, Roca M, Panadero J, Sequedo MD, Saini R, Knoelker HJ, Blanca J, Burguera J, Lahoz A, Cañizares J, Millán JM, Burton N, Vázquez-Manrique R*

*Grupo CIBERER: U755 Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, Hospital Universitario La Fe, Fundación para la Investigación del Hospital La Fe, Valencia*

La homeostasis de proteínas es esencial para la viabilidad de los organismos. Los componentes que mantienen las proteínas bien plegadas son potenciales moduladores de la progresión de enfermedades producidas por proteínas con tendencia a la agregación. Un ejemplo paradigmático es la enfermedad de Huntington, en la cual se produce la agregación de la huntingtina cuando el gen que la codifica contiene  $\geq 36$  tripletes CAG, lo cual se cree que tiene un impacto en la progresión de la enfermedad.

Encontrar y caracterizar este tipo de moduladores de la agregación nos ayuda a entender los mecanismos de la progresión de estas enfermedades, y además son posibles dianas terapéuticas.

Hemos aislado, en un cribado de mutagénesis química al azar sobre una cepa que expresa 40 glutaminas en tándem, una mutación potenciadora de la agregación, *unc-1(vlt10)*. *unc-1* codifica una proteína de la familia de las estomatinas, que está implicada en el control de la sinapsis eléctrica en gusanos, entre otras cosas. Hemos demostrado que mutaciones en enzimas sulfotransferasas y sulfatasas rescatan el fenotipo de agregación de poliglutaminas. Estas enzimas están implicadas en el procesamiento de hormonas esteroideas, entre otras moléculas, lo cual, junto con datos de la literatura, nos llevó a investigar la relación entre nuestro fenotipo y el receptor nuclear de hormonas esteroideas NHR-1. Nuestros datos sugieren que la modulación de la agregación debida a la pérdida de función de *unc-1* es debida a la activación de NHR-1. Mediante RNA-seq y estudios de metabolómica estamos descifrando el mecanismo subyacente.

[apgomezescrribano@gmail.com](mailto:apgomezescrribano@gmail.com)

### Modulators of neuroinflammation have a beneficial effect in Lafora disease

Belén Mollá (1,2), Miguel Heredia Pérez (1,2), M<sup>a</sup> Adelaida García-Gimeno (3) and Pascual Sanz (1,2). 1.- Laboratory of Nutrient Signaling, Institute of Biomedicine of Valencia (CSIC), Valencia, Spain; 2.- U742 CIBER de Enfermedades Raras (CiberER), Spain; 3.- Dept. Biotechnology, ETSIAM, Polytechnic Univ. Valencia, Spain

Grupo CIBERER: U742 Unidad de Señalización por Nutrientes, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia

Progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type or Lafora Disease (LD; OMIM# 274780) is a rare neurodegenerative disease characterized by generalized epileptic seizures and polyglucosan inclusions, called Lafora bodies (LBs), typically in brain but also in other peripheral tissues such as heart, liver or muscle. LD is a recessive autosomic pathology caused by mutations in two genes EPM2A and EPM2B, which respectively encode laforin, a dual specificity phosphatase, and malin, a E3-ubiquitin ligase. Both proteins assemble to work as a functional complex which is involved in the regulation of glycogen synthesis and additional physiological pathways. Loss of function of laforin or malin are clinically indistinguishable and have been related with oxidative stress, autophagic impairment, malfunction of cellular proteostasis and neuroinflammation. However, much still remains to be known about the molecular bases of LD and unfortunately an appropriate treatment is missing, therefore patients die within 10 years from the onset of the disease.

Using a malin-deficient mouse model (Epm2b<sup>-/-</sup>) we are testing different pharmacological approaches in order to assess their efficacy ameliorating the pathological phenotype showed in mice such as polyglucosan inclusions, neurological alterations in brain and neuropsychological decline. With this aim, Epm2b<sup>-/-</sup> mice received treatment with two compounds which the main therapeutic mechanism is to modulate neuroinflammation. Next, we performed a battery of behavioral tests and histopathological analysis to evaluate whether modulating neuroinflammation has a therapeutic effectiveness. On the whole, this work shows a preclinical study of modulators of neuroinflammation in Epm2b<sup>-/-</sup> mice as a novel pharmacological strategy in LD.

[bmolla@ibv.csic.es](mailto:bmolla@ibv.csic.es)

### Preliminary results of high-speed video-microscopy and immunofluorescence analysis in a Spanish cohort of patients with primary ciliary dyskinesia

Camats-Tarruella, N Baz-Redón, N Rovira-Amigo, S Fernández-Cancio, M Garrido-Pontnou, M Antolín, M Reula, A Escribano, A Dasí, F Armengot-Carceller, M Carrascosa, A Moreno-Galdó, A

Grupo CIBERER: U712 Crecimiento y Desarrollo, Institut de Recerca Vall d'Hebron - Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut, Barcelona

Primary ciliary dyskinesia (PCD) diagnosis is based on studying ciliary function by high-speed video-microscopy (HSVM) and ciliary ultrastructure by transmission-electron microscopy (TEM). TEM is costly, requires specific equipment and expertise and reports false positive/negative results. Immunofluorescence (IF) analysis has been proposed as a routine test to improve PCD diagnosis rate. Here, we show preliminary HSVM and IF results of PCD-candidate patients.

Thirty patients were studied by HSVM and IF because of high clinical suspicion of PCD. Samples of ciliated-nasal epithelium were obtained by brushing. HSVM for analysing ciliary beat frequency (CBF, normal  $\geq 9$ Hz) and pattern (CBP, normal  $\leq 20\%$  dyskinetic ciliated cells) was performed using a high-speed camera and an optical microscope. Samples were prepared for IF analysis and labelled with 4 ciliary-ultrastructure antibodies: DNAH5, DNALI1, GAS8 and RSPH4A.

The HSVM analyses showed that 22 (73%) patients presented a reduced CBF and 28 (93%) an altered CBP (12 disorganised-ciliary beat, 10 immotile cilia and 6 stiff cilia). Regarding IF analysis, 23 (77%) were evaluable for all antibodies: 14 normal and 9 had  $\geq 1$  absent proteins (6 DNAH5, 1 DNALI1, 1 DNAH5+DNALI1 and 1 DNAH5+DNALI1+GAS8). All cases with a defect in IF presented a concordant CBP. One case had normal IF and HSVM. The other 13 cases had a normal IF but an altered CBP, for which further studies are being performed.

In conclusion, the combination of HSVM and IF could explain an important number of cases, although other analyses will be necessary to increase the accuracy and diagnosis rate of PCD.

[nuria.camats@vhir.org](mailto:nuria.camats@vhir.org)

## JUEVES 9:00 A 11:00 AUDITORIO

### Caracterización de la mutación T309K en una cohorte española de Angioedema Hereditario por mutación en el gen F12 (AEH-FXII)

López-Lera, A; López-Gálvez, R; Emsley, J; Caballero, T; López-Trascasa, M; Corral, J; de la Morena-Barrio, ME

Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Servicio de Alergia, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid

Otros grupos: U765

El Angioedema Hereditario por mutación del FXII de la coagulación (AEH-FXII) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por episodios recurrentes de edema submucoso y subcutáneo potencialmente mortales que afectan predominantemente a mujeres en edad fértil. Su diagnóstico se basa en la identificación de la mutación con efecto fundador p.T309K en F12. Recientemente, se ha propuesto que esta variante elimina un O-glicano y aumenta su susceptibilidad a la activación por plasmina.

En este trabajo analizamos el efecto de la mutación p.T309K mediante inmunoblot, coagulometría, deglicosilación y activación del sistema de contacto en 33 mujeres con AEH-FXII con la mutación T309K y 25 familiares (15 portadores y 10 no portadores). También se realizó un modelo de suplementación de proteína recombinante (silvestre o mutada) generada en células de insecto, en plasma con deficiencia congénita de FXII.

Todos excepto 3 portadores presentaban una forma adicional de FXII plasmático de menor tamaño que el FXII de pacientes con defectos congénitos de N-glicosilación. Sin embargo, el FXII<sup>T309K</sup> recombinante presentó el mismo tamaño que el silvestre, indicando la existencia de proteólisis adicionales o procesamiento alternativo de exones. El FXII<sup>T309K</sup>, tanto plasmático como recombinante, no indujo activación basal del sistema de contacto, alteraciones hemostáticas ni aumento de proteólisis por plasmina. Sin embargo, sí provocó la activación espontánea de FXII en fase fluida y la generación de calicreína ante bajas concentraciones de dextrán-sulfato o sílica. Además, esta activación generó una cadena pesada de menor tamaño (30kDa), lo que sugiere la existencia de un nuevo sitio de corte proteolítico FXII<sup>T309K</sup>.

[alberole@gmail.com](mailto:alberole@gmail.com)

### Potentially pathogenic CDON variants associates with congenital kidney malformations

Bovolenta P., Gallardo VE, Martín-Bermejo MJ, Cardozo MJ, Ayuso C, Cortón Pérez M; Fernández-Jaen A

Grupo CIBERER: U709 Morfogénesis y Diferenciación del Sistema Nervioso de Vertebrados, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM., Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

Otros grupos: 704

The CDON (Cell adhesion molecule-related, down-regulated by oncogenes) gene encodes a cell surface glycoprotein of the immunoglobulin and fibronectin type III-like family. CDON has been implicated in myogenic differentiation through the interaction with adhesion molecule N-Cadherin and has further been shown to act as a Sonic hedgehog (Shh) binding protein that enhances SHH receptor activity. In line with the latter function, mutation in CDON have been found in patients with mild forms of autosomic dominant holoprosencephalia, a congenital disorder associated with poor function of the Shh signalling pathway. Somewhat surprisingly, we found two female patients with a potentially deleterious maternally inherited variant in CDON (c.2462G>A ; p.Arg821His), presenting facial dysmorphic features and polycystic kidneys but no holoprosencephalic phenotype. Kidney defects (in a case associated to eye malformations) were also found in two fetuses carrying different CDON variants. To test the possible implication of CDON in renal development and the physiological relevance of the identified mutations, we transfected a human kidney cell line with the different CDON alleles and asked if the potentially pathogenic variants affected cell behaviour. We will report that the potentially pathogenic CDON variants impair matrix-cell adhesion as well as cell to cell contacts with a mechanism that implicated alterations in Integrins and N-cadherin interaction. Furthermore, CRISPR/Cas9 mediated truncation of the zebrafish *cdon* results in kidney with developmental abnormalities. Together these findings support the idea that CDON has an important role in kidney formation and indicate that CDON should be considered as a potential candidate for congenital kidney malformations

[pbovolenta@cbm.csic.es](mailto:pbovolenta@cbm.csic.es)

### Systemic dysfunction drives immune complications in Lysinuric Protein Intolerance

*Bodoy S., Sotillo F., Sanchez M., Ormazabal A., Artuch R., Sebastio G. and Palacín M.*

*Grupo CIBERER: U731 Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona*

*Otros grupos: U703*

Lysinuric Protein Intolerance is a rare autosomic disease caused by mutations in SLC7A7 gene. LPI is characterized by malabsorption and deficient renal reabsorption of cationic amino acids that results in urea cycle defect that cause hyperammonemia in LPI patients due to ablation of  $\gamma$  LAT1 in kidney and intestine. Immune and hematologic complications such as anemia, pulmonary alveolar proteinosis or hemophagocytic lymphohistiocytosis are also present in LPI patients. However the molecular mechanism(s) of these complications are completely unknown.  $\gamma$  LAT1 is also expressed in macrophages and arginine has an important role for proper macrophage functioning. Thus we hypothesize that systemic metabolic condition may be also contributing to LPI immune complications. Slc7a7<sup>-/-</sup> mouse model fulfilled human LPI systemic disease, improve with citrulline treatment and also developed some immune-hematologic alterations.

Furthermore we characterized an aberrant iron accumulation in Slc7a7<sup>-/-</sup> macrophages, that could be causing some of the LPI immune-related complications. By treating the systemic dysfunction we observed a clear improvement of the immune-hematologic condition. In addition, Slc7a7<sup>-/-</sup> myeloid-specific ablated animals did not show any apparent phenotype and bone marrow transplanted Slc7a7<sup>-/-</sup> mice did not improve the main immune complications. All together is pointing to the crucial role of systemic component to the immune-related disease. Altered erythropoiesis and subsequent anemia and increased erythrophagocytosis, compromised ferroportin expression which seems to be at the bases of iron accumulation in LPI mouse.

For the first time, we are describing that systemic metabolic dysfunction in LPI mouse model is crucial for the development of immune-hematologic complications in the disease.

[susanna.bodoy@irbbarcelona.org](mailto:susanna.bodoy@irbbarcelona.org)

### Loss and gain of function models in zebrafish and mice of the kidney CIC-K channel

*Carla Pérez-Rius, Aida Castellanos, Miguel Lopez de Heredia, Alejandro Barrallo, Rafael Artuch, Virginia Nunes, Raúl Estévez*

*Grupo CIBERER: U750 Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona*

*Otros grupos: CB06/07/0061; CB06/07/0068*

CIC-K kidney channels play an important role in osmotic/ion regulation mechanisms. Disruption of CIC-Ka causes nephrogenic diabetes insipidus, disruption of CIC-Kb causes Bartter's syndrome type III and disruption of barttin, an obligatory subunit of both CIC-Ka and CIC-Kb, causes Bartter's syndrome type IV. Here, using zebrafish and mice, we have generated CIC-K loss-of-function and gain-of-function animal models. We present data related with the generation and characterization of these animal models.

[restevez@ub.edu](mailto:restevez@ub.edu)

### $\Delta$ 1- Pirrolin-5-carboxilato sintetasa humana y sus patologías

*Marco-Marín, C., Llácer, J.L., Escamilla-Honrubia, J.M., Gougéard, N. y Rubio, V.*

*Grupo CIBERER: U739 Enzimopatología estructural, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia*

Las mutaciones de cambio de sentido en el gen ALDH18A1, que codifica la  $\Delta$ 1-pirrolin 5-carboxilato sintetasa (P5CS; enzima bifuncional con dominios G5K y G5PR; cataliza los dos primeros pasos de las síntesis de ornitina y prolina) causan dos patologías con herencia recesiva o dominante cada una de ellas, según la mutación: 1) síndrome neurocutáneo de De Barsy (cutis laxa, laxitud articular, retraso de neurodesarrollo, opacidad corneal/catarata) y 2) paraplejía espástica complicada con cataratas/opacidad corneal. Nuestras evidencias con P5CS humana recombinante apoyan que ambas patologías resulten de déficit de P5CS. La dominancia se debería a dominancia negativa por sustituciones de aminoácido que alteran la arquitectura del homooligómero enzimático, en el que debe canalizarse el glutamyl-5-fosfato producido por el dominio G5K al dominio G5PR de otra subunidad. Hemos confirmado esta hipótesis determinando la estructura tridimensional de la P5CS humana, reto difícil que hemos superado utilizando criomicroscopía electrónica. La enzima es un homotetrámero que se asocia en octámeros, dodecámeros e incluso



como grandes filamentos helicoidales. En la estructura el producto del dominio G5K no puede utilizarse por el G5PR de la misma subunidad. En el tetrámero el centro activo queda abierto y el producto de la primera reacción, que es inestable, difundiría al medio y se perdería. Sólo en las arquitecturas superiores se produce una esfera semicerrada que incluye los centros activos de cuatro subunidades diferentes (dos de un tetrámero y dos del adyacente) favoreciendo la canalización. Las mutaciones dominantes favorecen la desagregación de las formas superiores a formas tetraméricas, o incluso diméricas.

[cmarco@ibv.csic.es](mailto:cmarco@ibv.csic.es)

### Cambio de paradigma en las enfermedades de los neurotransmisores: de los defectos bioquímicos de las monoaminas a la fisiopatología de la sinapsis

*Oyarzábal A, Ormazábal A, Sierra C, Artuch R, García-Cazorla A.*

*Grupo CIBERER: U703 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona*

El trabajo de nuestro grupo (U703) en las enfermedades de los neurotransmisores comienza hace 15 años y ha llevado a un cambio de paradigma en estas patologías.

Inicialmente la determinación de monoaminas y pterinas en LCR (HPLC, electroforesis capilar) en pacientes con parkinsonismos pediátricos y encefalopatías severas no filiadas, nos ha permitido diagnosticar alrededor de 70 pacientes (2006-2018) afectados de enfermedades monogénicas de la síntesis/catabolismo de la dopamina y serotonina. Éstos corresponden al concepto clásico de error del metabolismo de los neurotransmisores (ejemplos: GTPCH, SR, PTPS, DHPR, TH, AADC, MAO). Aproximadamente un 50% de éstos pacientes han normalizado sus síntomas con tratamiento sustitutivo.

El estudio del LCR en pacientes con clínica sugestiva de estas enfermedades ha llevado a reunir un biobanco de 4.000 muestras (de España, Europa, Latinoamérica y Asia) y nos ha convertido en un centro referente para estas enfermedades (I-NTD; metabERN). Aproximadamente un 30% de estos pacientes presentan alteraciones de los neurotransmisores sin corresponder a los defectos clásicos. Gracias al análisis clínico-bioquímico y de mecanismos neurobiológicos de esta muestra hemos definido el concepto de "metabolismo sináptico" y categorías fisiopatológicas de defectos de la neurotransmisión: -defectos de pequeñas moléculas señalizadoras; -defectos energéticos; -defectos de moléculas complejas, que comprende varios subgrupos destacando las enfermedades de la vesícula sináptica. Clínicamente los pacientes afectados presentan discapacidad intelectual asociada a un espectro variable de síntomas: epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos y del movimiento en diversas combinaciones (continuum de "sinaptopatía").

Aportamos ejemplos de estas nuevas categorías y destacamos la necesidad de describir biomarcadores y nuevos tratamientos.

[agarcia@hsjdbcn.org](mailto:agarcia@hsjdbcn.org)

## JUEVES 9:00 A 11:00 SALA 2

### Protein expression of convertases involved in POMC processing in silent and functioning corticotroph tumours

*García-Martínez A, Cano D, Flores A, Gil J, Picó A, Puig M, Webb SM, Soto A*

*Grupo CIBERER: GCV13 Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica en la Comunitat Valenciana (FISABIO), Alicante*

*Otros grupos: U747, GCV14, GCV15*

Previous results showed a lower gene expression of PC1/3 in silent corticotroph tumours (sCT) than in functioning CT (fCT) on the overall and on microadenomas. We presented these results at the CIBERER meeting last year. The aim of the present study was to quantify the protein expression of PC1/3, PC2, CPE and PAM in 15 sCT, 15 fCT and 14 GT by Western Blot. We corroborated the previously observed: sCT showed lower PC1/3 protein expression than fCT, especially between fCT microadenomas and sCT. Moreover, we observed a strong positive correlation between PC2 and CPE gene and protein expression in sCT and a lack of correlation in the case of PC1/3. In conclusion, the

difference in PC1/3 expression between sCT and fCT remains at the proteins level. This lower gene and protein PC1/3 expression and the efficient post-transcriptional processing of PC2 and CPE in sCT than fCT could explain the lack of Cushing syndrome in this silent variant.

[araceli86gm@gmail.com](mailto:araceli86gm@gmail.com)

### New pathways potentially involved in the development of Testicular Germ Cell Tumors

*Martin-Gimeno P., Paumard-Hernandez B, Calvete O, Benitez J*

*Grupo CIBERER: U706 Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid*

Los tumores testiculares germinales (TGCT) son el tipo de cáncer más común en varones de 15 a 45 años (1 de cada 250), y aproximadamente entre el 1-2% de éstos son familiares. Los TGCT presentan un fuerte componente genético, pero actualmente no se ha descrito ningún gen de alta penetrancia, por lo que se cree que hay varios genes de baja susceptibilidad implicados.

Nuestro grupo ha secuenciado el exoma de 61 miembros pertenecientes a 17 familias con al menos dos miembros afectados con TGCT, con el objetivo de encontrar variantes de susceptibilidad, y se han estudiado bajo un modelo de herencia dominante y recesiva, identificando 4280 variantes localizadas en 1741 genes. Debido al alto número de genes, hemos realizado un análisis de agregación para analizar la presencia de otros tipos de tumores diferentes al testicular en los parientes de nuestros casos afectados en una cohorte de casos familiares (41 familias), y otra de esporádicos (506 casos). Comparando las dos cohortes de parientes, observamos que en los casos esporádicos hay un riesgo mayor a desarrollar otros tipos de tumores (N=4723) en comparación con los parientes de los casos familiares (N=682, p=0.019), lo que sugiere que el escenario más plausible para el desarrollo de TGCT en los casos familiares incluye pathways específicos de tejido.

Con esta aproximación, hemos hecho un estudio preliminar analizando los pathways más representados en nuestros genes, siendo el más representativo la glucosilación, indirectamente relacionado con espermatogénesis (específico de tejido).

[pmarting@cnio.es](mailto:pmarting@cnio.es)

### Nuevos hallazgos en la biología molecular de los nevos melanocíticos congénitos grandes y gigantes

*Tell-Martí. G, Martins da Silva. V, Martínez-Barrios. E, Calbet-Llopart. N, Dabad. M, Carrera. C, Aguilera. P, Esteve-Codina. A, Vicente. A, Malveyh. J, Puig. S, Puig-Butillé. JA.*

*Grupo CIBERER: U726 Grupo de Investigación en Genética de Enfermedades Raras (GICER), Hospital Clinic GICER (Servicio de Bioquímica y Genética Molecular), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona*

El nevo melanocítico congénito (NMC) grande y gigante son lesiones benignas presentes en el nacimiento que se asocian con un mayor riesgo a desarrollar melanocitosis neurocutánea y melanoma. Su prevalencia es extremadamente rara de 1/20.000 hasta 1/500.000 nacimientos. La mayoría de los casos son esporádicos y están causados por la adquisición de una mutación postzigótica en NRAS. Sin embargo, los pacientes presentan diferencias fenotípicas entre ellos y entre las distintas áreas de una misma lesión, hecho que indica la existencia de otros eventos moleculares. El objetivo del trabajo es caracterizar a nivel molecular una cohorte de pacientes con NMC grandes/gigantes mediante el uso de técnicas de secuenciación masiva. Se incluyeron 21 pacientes (9 presentan NMC tipo spilus) de los que se obtuvieron 53 biopsias de tejido (40 áreas distintas de NMC grandes/gigantes y 13 lesiones satélite). Las biopsias se analizaron mediante un panel de genes y la secuenciación del ARN. Se observó que un 57,1% de los pacientes (12/21) presentan mutaciones en NRAS y un 14,3% (3/21) en otros genes, como BRAF, KRAS, APC y MET. La secuenciación del ARN permitió identificar dos transcritos de fusión ZEB2-ALK y SOX5-RAF1 en los NMC de dos de los pacientes sin mutaciones puntuales. Ambas alteraciones se identificaron en distintas áreas de la piel afectada y no en la piel sana. Estos resultados indican que los NMC grandes/gigantes pueden originarse a partir de eventos moleculares distintos a la aparición de mutaciones en NRAS, así como, reordenamientos genéticos o mutaciones puntuales en otros genes.

[gemma.tell@gmail.com](mailto:gemma.tell@gmail.com)

## Estudios preclínicos para el desarrollo de un protocolo de terapia génica en la anemia de Blackfan Diamond

Giménez, Y<sup>1,2</sup>, Villanueva, M<sup>1,2</sup>, Sanchez R<sup>1,2</sup>, Zorbas C<sup>3</sup>, Ugalde, L<sup>1,2</sup>, Alberquilla, O<sup>1,2</sup>, Río, P<sup>1,2</sup>, Gálvez, E<sup>4</sup>, Strullu M<sup>5</sup>, Segovia J.C.<sup>1,2</sup>, Beléndez, C<sup>6</sup>, Lafontaine, D.L.J<sup>3</sup>, Leblanc, T<sup>5</sup>, Sevilla, J.<sup>4</sup>, Bueren, J.<sup>1,2</sup>, Navarro, S.<sup>1,2,1</sup>

<sup>1</sup> Division of Hematopoietic Innovative Therapies, CIEMAT/CIBERER, 28040 Madrid, Spain.

<sup>2</sup> Advanced Therapies Unit, IIS-Fundación Jimenez Diaz (IIS-FJD, UAM), 28040 Madrid, Spain.

<sup>3</sup> RNA Molecular Biology, ULB-Cancer Research Center (U-CRC), Université Libre de Bruxelles, Belgium.

<sup>4</sup> Hospital del Niño Jesús, Madrid, Spain.

<sup>5</sup> Hôpital Robert-Debre, Paris, France.

<sup>6</sup> Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid

Otros grupos: GCV19, GCV17, GCV18

La anemia de Blackfan Diamond (DBA) es un síndrome hereditario de fallo de médula (SFMOs), asociado a presencia de anomalías congénitas y una incrementada predisposición al cáncer. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) representa actualmente el único tratamiento curativo en esta enfermedad. La terapia génica (TG) podría constituir una estrategia terapéutica alternativa innovadora. Sin embargo, existen diversas incógnitas claves para el desarrollo de un protocolo de TG; como la posible limitación en la disponibilidad de células madre hematopoyéticas y progenitoras (CMPHs) y sus propiedades de repoblación. Para abordar estas cuestiones; caracterizamos el contenido y la funcionalidad de las HSPC a partir de muestras de médula ósea de pacientes con DBA. Nuestros resultados demuestran que tanto el contenido como la capacidad repobladora de CMHPs en pacientes con DBA es totalmente compatible con el desarrollo de un protocolo de TG.

De manera adicional, con el objetivo de corregir el fenotipo de las CMHs de DBA, hemos construido dos vectores lentivirales terapéuticos (LV) que llevan una versión optimizada de codones del ADNc de RPS19 dirigido por los promotores PGK y EF1alpha respectivamente. Estudios realizados en células interferidas para RPS19 (K562 transducidas con shRNA-LV anti-RPS19) y en células CD34 de pacientes con DBA mostraron que la transducción con cualquiera de los LV terapéuticos corrige el defecto en el procesamiento pre-rRNA asociado con una reducción de RPS19, y restauraba la expresión de RPS19. Estos estudios apoyan que la terapia génica puede constituir un enfoque adecuado para el tratamiento de pacientes con DBA.

[s.navarro@ciemat.es](mailto:s.navarro@ciemat.es)

## Arqueogenética de la Deficiencia de Fxi Causada por la Variante p.Cys38Arg Identificada en Diferentes Países: Más de 4.600 Años de Existencia.

de la Morena-Barrio ME<sup>1</sup>, Salloum-Asfar S<sup>1</sup>, de la Morena-Barrio B<sup>1</sup>, Altisent C<sup>2</sup>, Martín-Fernandez L<sup>3</sup>, Gueguen P<sup>4</sup>, Esteban J<sup>5</sup>, Padilla J<sup>1</sup>, Miñano A<sup>1</sup>, Bauduer F<sup>6</sup>, Vicente V<sup>1</sup>, Vidal F<sup>1</sup>, Carbonell P<sup>8</sup>, Corral J<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia.

<sup>2</sup> Unidad de Hemofilia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

<sup>3</sup> Banc de Sang i Teixits. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB - Sant Pau). Barcelona. Fundació Espanyola de Trombosis y Hemostasia. Madrid.

<sup>4</sup> Institut Curie, PSL Research University, INSERM, U932, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, Francia.

<sup>5</sup> Servicio de Hematología Hospital, Virgen del Castillo de Yecla, Murcia.

<sup>6</sup> Service d'Hématologie, Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne; UMR 5199 PACEA, Université de Bordeaux, Allée Geoffroy Saint-Hilaire, Pessac. Francia.

<sup>7</sup> Coagulopaties congènites, Banc de Sang i Teixits, Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona.

<sup>8</sup> Centro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

Grupo CIBERER: U765, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS), Murcia

La deficiencia congénita de FXI (DFXI) se considera una enfermedad rara en Caucásicos que favorece el sangrado pero protege de la trombosis. Sin embargo, en determinadas etnias endogámicas, especialmente judíos askenazis, su frecuencia es elevada debido a dos mutaciones fundadoras (p.Glu117Stop y p.Phe283Leu). En este trabajo mostramos que la mutación p.Cys38Arg es frecuente en pacientes con DFXI del País Vasco Francés (67%), Bretaña Francesa (25%), Barcelona (23%) y Yecla (56%), una pequeña ciudad murciana de 30.000 habitantes relativamente



aislada. Además, esta alteración es prevalente en el País Vasco Francés (1%) y Yecla (2%). Para investigar el efecto fundador, la edad de la mutación, su origen y migraciones, estudiamos 64 portadores y familiares: Yecla (N=30), Barcelona (N=27), Bretaña Francesa (N=3), y País Vasco Francés (N=4) y 20 tríos (padres e hijo) no portadores. El gen F11 completo (23kb) se secuenció por NGS (PGM y MiSeq). Todos los portadores compartían un haplotipo intragénico definido por 13 polimorfismos, uno con MAF baja (0.007), sugiriendo un efecto fundador. Para determinar la edad de la mutación, empleando el software DMLE 2.3, se estudiaron 4 microsatélites extragénicos que cubrían 3.5 Mbp flanqueantes a F11. Este estudio mostró que p.Cys38Arg apareció, probablemente en el País Vasco Francés por su mayor diversidad genética, hace aproximadamente 4.600 años (185 generaciones; 95% CI: 128-279) y llegaría a Yecla durante el siglo XIII (30 generaciones; 95% CI: 19-50), probablemente tras las repoblaciones que siguieron la Reconquista. Nuestro estudio sugiere que p.Cys38Arg podría ser la mutación recurrente más antigua que causa DFXI.

[uge2985@hotmail.com](mailto:uge2985@hotmail.com)

### Secuenciación masiva como método diagnóstico de niños con trastornos del movimiento y neurodegeneración de los ganglios basales.

<sup>1,2</sup>Martí-Sánchez L., <sup>3</sup>Baide H., <sup>4</sup>Carreño-Gago L., <sup>3</sup>Marcé-Grau A., <sup>3</sup>Correa M., <sup>5,7</sup>Montoya J., <sup>5,7</sup>Bayona P., <sup>1,7</sup>Artuch R., <sup>4,6,7</sup>García-Arumí E., <sup>3,7</sup>Macaya A., <sup>3,7</sup>Del Toro M., <sup>2,3,7</sup>Pérez-Dueñas B.

<sup>1</sup>Departamento Metabolopatías, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

<sup>2</sup>Universidad de Barcelona.

<sup>3</sup>Departamento de Neurología Pediátrica, Institut de Reserca de la Vall d'Hebrón, Barcelona.

<sup>4</sup>Departament de Patologia Mitocondrial i Neuromuscular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain.

<sup>5</sup>Universidad de Zaragoza.

<sup>6</sup>Molecular Medicine Department and Biobank, Hospital Vall d'Hebrón.

<sup>7</sup>CIBERER-ISCIII

Grupo CIBERER: GCV09 Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

**Objetivos:** La neurodegeneración de los ganglios basales (GB) en pediatría causa deterioro neurológico, trastornos del movimiento y discapacidad permanente. Debido a su heterogeneidad clínico-genética, la secuenciación masiva paralela (SMP) es una herramienta diagnóstica fundamental para adecuar el manejo terapéutico y ofrecer consejo genético familiar.

**Material y métodos:** 59 niños (10.0±4.6 años) con neurodegeneración de GB procedentes de 23 hospitales fueron estudiados por SMP (paneles dirigidos HaloPlex y SureSelect, secuenciación ADN mitocondrial y exómica). Los cambios fueron validados por Sanger y estudios funcionales.

**Resultados:** En 34/58 (59%) pacientes identificamos variantes patogénicas (panel dirigido 35%, exoma 46%, secuenciación DNA mitocondria 25%) en 19 genes (3 mitocondriales, 16 nucleares), según categorías clínico-radiológicas: (1) síndrome de Leigh (MT-ND1, MT-ND6, MT-ATP6, PDHA1, EARS2, NDUFAF6, HIBCH, MECP2, ECHS1, SLC25A19); (2) depósito de sustancias paramagnéticas (SLC39A14); (3) calcificaciones y síndrome de Aicardi-Goutieres (IFIH1, ADAR, RNASEH2B) o Moya-Moya (RNF213); (4) trastornos de movimiento/epilepsia con lesiones en GB (SCN2A, GNAO1, PRKRA, ZNF462). En genes nucleares, 4 cambios fueron de novo y 12 de herencia recesiva. 10 variantes eran novedades y fueron validadas bioquímicamente (cuantificación de manganeso, tiamina, interferon-alfa) y/o mediante estudios funcionales en músculo/fibroblastos (estudios enzimáticos, de expresión en RNA y proteínas).

**Conclusiones:** La SMP ha permitido alcanzar el diagnóstico genético del 59% de niños con enfermedades neurodegenerativas de GB. Reportamos una gran heterogeneidad genética, con 19 defectos genéticos hallados en 34 probandos. Estos estudios han permitido ampliar el espectro fenotípico conocido y describir nuevos fenotipos asociados a genes conocidos causantes de enfermedad.

Trabajo colaborativo que incluye la participación de otros grupos CIBERER: Rafael Artuch (CB06/07/0061), Elena García Arumí (CB06/07/0015), Julio Montoya (CB06/07/0015).

PMIDs: 29382362; 30111349; 28856750; 28561207; 28284395; 27191787; 27079373;

[belen.perez@vhir.org](mailto:belen.perez@vhir.org)

## JUEVES 11:30 A 13:10 AUDITORIO

### Caracterización Funcional de Variantes no Canónicas que Alteran el Proceso de Splicing en Pacientes con Discapacidad Intelectual

TEJADA, MI; VILLATE, O; IBARLUZEA, N; ALVAREZ, MI; ROSELL, J.

Grupo CIBERER: GCV04 Servicio de Genética, Hospital Universitario Cruces, BioCruces Health Research Institute, Bizkaia  
Otros grupos: U726-CB06/07/0020; GCV14/ER/3

**INTRODUCCIÓN:** El desarrollo y avance de la NGS, está transformando el proceso del diagnóstico genético, obteniéndose numerosas variantes en genes relacionados con enfermedades. Sin embargo, no todas las variantes halladas son claramente benignas o patogénicas y los predictores informáticos pueden otorgar un significado incierto. Las variantes que pueden afectar al proceso de splicing son especialmente relevantes por sus potenciales consecuencias funcionales. La discapacidad intelectual (DI) se ha relacionado con casi 1.000 genes humanos y, gracias a la NGS se están obteniendo nuevos diagnósticos, pero también muchas variantes de difícil clasificación.

**OBJETIVO:** La caracterización funcional de variantes obtenidas mediante NGS en pacientes con DI que, no estando localizadas en los sitios canónicos de splicing, pudieran alterar este proceso y ser la causa de DI en los pacientes afectados.

#### METODOLOGÍA:

- 1) Selección de variantes raras ( $MAF < 0,01\%$ ,  $MAF < 0,1\%$  en modelos recesivos) en pacientes en los que no se ha encontrado la causa genética de su DI y dentro de éstas sobre todo las intrónicas, sinónimas y missense no descritas, cercanas a los lugares de splicing conservados.
- 2) Detección mediante predicciones bioinformáticas de aquellas seleccionadas que puedan generar lugares crípticos de splicing o alterar elementos regulatorios de splicing.
- 3) Estudios funcionales en ARN, proteína y minigenes en aquellas variantes obtenidas en el punto 2.

**RESULTADOS:** Desde Julio del 2018 se han seleccionado 2 variantes de nuestro Grupo para estudios funcionales (en los genes HUWE1 y SLC6A8) y otras tres en los Grupos U726-CB06/07/0020 (genes NIPBL, LAS1L) y GCV14/ER/3 (gen KCNT1). Se presentarán estos resultados detallados en la reunión CIBERER.

[MARIAISABEL.TEJADAMINGUEZ@osakidetza.eus](mailto:MARIAISABEL.TEJADAMINGUEZ@osakidetza.eus)

### Caracterización Fenotípica y Molecular en Anemia de Blackfan Diamond

Gálvez, E.; Zubicaray, J.; Sebastián, E.; Giménez, Y.; Vallespín, E.; Beléndez, C.; Catalá A.; Lapunzina P.; Sastre L.; Perona R.; Surrallés J.; Bueren J.; Navarro, S.; Sevilla J. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid. Grupo Fallos Medulares SEHOP.

Grupo CIBERER: GCV19 Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

**Introducción:** La anemia de Blackfan-Diamond (ABD) es un trastorno congénito caracterizado por fallo en la producción de células eritroides, anomalías físicas, predisposición a cáncer y variabilidad genética. La caracterización molecular es esencial para establecer el diagnóstico correcto, realizar el tratamiento adecuado y dar consejo genético. Las técnicas NGS pueden ser una plataforma útil para la caracterización molecular en ABD.

**Métodos:** Se ha diseñado un panel NGS de 141 genes entre los que se incluyen los asociados a ABD. Se han secuenciado un total de 220 muestras remitidas por sospecha de SFMC entre las que se incluyen 42 remitidas por sospecha de ABD.

**Resultados:** Se han analizado datos clínicos de 42 pacientes con sospecha de ABD. La mediana de edad fue 9 años (1-45). El 64% presentaban anomalías físicas, siendo las más frecuentes las musculoesqueléticas y craneofaciales. El 71% (30/42) de los pacientes estudiados realizan algún tipo de tratamiento crónico (esteroides, soporte transfusional o ambos). Mediante el panel NGS se ha diagnosticado molecularmente el 74% de los pacientes (31/42). Los genes más frecuentemente mutados fueron RPS19 y RPL11.

**Conclusiones:** Las técnicas NGS permiten el diagnóstico molecular en un alto porcentaje de pacientes con sos-

pecha de ABD. En nuestra serie, hemos alcanzado una tasa diagnóstica del 74%. Este trabajo ha permitido localizar y diagnosticar pacientes que pueden beneficiarse de ser incluidos en proyectos de investigación para el estudio de terapias innovadoras. Además se han caracterizado nuevos pacientes con posibilidades de incluirse en programas de descubrimiento de nuevos genes implicados en la enfermedad.

[eva.galvez@salud.madrid.org](mailto:eva.galvez@salud.madrid.org)

### Axiom Spain Biobank Array: diseño de un array enriquecido en variación específica para población española

*Cruz, R., Maroñas, O., Quintela, I., Dopazo, J. y Carracedo, A.*

*Grupo CIBERER: U711 Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña*

*Otros grupos: U715*

En España, a lo largo de la historia y en buena medida condicionado por su geografía, se han originado múltiples sub-poblaciones que han permanecido semi- aisladas desarrollando su propio patrón de variación genómica, especialmente en variantes de muy baja frecuencia o incluso únicas.

Esta variación rara es probable que incluya importantes alelos de riesgo, con frecuencia difíciles de imputar e incompletos en las bases de datos como 1000G. Sin embargo, los arrays genéricos diseñados a nivel global no cubren convenientemente esta variación local, la cual es imprescindible caracterizar para distinguir entre asociaciones reales y polimorfismos específicos de población.

Con el objetivo de mejorar la caracterización genotípica de la población española, captando su patrón específico de variabilidad, hemos colaborado en el diseño del Axiom Spain Biobank Array de Applied Biosystems. Este nuevo array incluye un total 757836 marcadores, de los cuales 114898 fueron seleccionados específicamente en población española, incluyendo más de 50000 variantes codificantes raras identificadas en exomas de población control.

En el presente trabajo presentamos la composición del Axiom Spain Biobank Array, desde el propio proceso de diseño y elección de marcadores a incluir, así como los resultados preliminares de su aplicación a 1080 individuos representativos de población control española.

[raquel.cruz@usc.es](mailto:raquel.cruz@usc.es)

### Mosaic Finder, una aplicación basada en NGS para el análisis del mosaicismos genético en enfermedades raras y en modelos de enfermedad generados por edición genética

*Morín M(1), Fernández V (2), Fernández-Peñalver S(1), Fernández A (3), Quintana-Bustamante O (4), Fañanas-Baquero S (4), Bogliolo M (5), Rodríguez L (6), Surrallés J (5), Varela I (6), Segovia JC (4), Montoliu LL(3), Moreno-Pelayo MA(1)*

*Grupo CIBERER: U728 Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

*Otros grupos: U728 (1); UCA-Bioinfo-IRYCIS (2); U756 (3); U710 (4); U745 (5); U761 (6)*

La detección de variantes genéticas alélicas presentes en bajas frecuencias es de enorme importancia en el pronóstico, diagnóstico y evolución de pacientes con algunas enfermedades raras y en muchos estudios de investigación. Las técnicas clásicas empleadas para ello se basaban en amplificación por PCR, clonación de productos de PCR y secuenciación Sanger y presentaban enormes limitaciones, de modo que en la mayoría de las ocasiones no se era capaz de detectar alelos que no tuviesen una fracción alélica mayor del 15-20%. Hemos diseñado un método basado en NGS que asociado a una herramienta bioinformática desarrollada in house (Mosaic Finder) permite la clasificación/cuantificación alélica para la detección de todos los alelos minoritarios (particularmente la fracción alélica menor del 10%). Describimos la herramienta bioinformática Mosaic Finder y mostramos su aplicación al análisis de ratones fundadores avatar modelos de hipoacusia hereditaria (KITLG) y de albinismo oculocutáneo (OCA) generados mediante las herramientas CRISPR de edición genética y a muestras de pacientes corregidos mediante edición genética de Deficiencia en Piruvato Quinasa (PKD). Los métodos diseñados serán empleados con posterioridad en muestras de pacientes de otras patologías en los que la determinación de alelos muy poco frecuentes sea clave para su diagnóstico o evolución (anemia de Fanconi), así como en cualquier otro tipo de estudio de edición genética en modelos celulares (deficiencia en IGF-1) o animales en el que sea necesario determinar fracciones alélicas en muestras multialélicas.

[mmorenop@salud.madrid.org](mailto:mmorenop@salud.madrid.org)

## Influencia de los puntos de rotura intrónicos en los exones 45-55 del gen DMD, en las manifestaciones clínicas

*Poyatos, J.; Gomis, C.; Muelas, N.; Martí, P.; Pitarch, I.; Sevilla, T.; Vilchez, J.J*

*Grupo CIBERER: U763 Servicio de Neurología, Hospital UiP La Fe, Valencia*

La megadelección de los exones 45-55 que se produce de forma natural en sujetos asintomáticos podría reparar el 60% de las mutaciones causantes de Distrofia Muscular de Duchenne. Pero algunos pacientes presentan complicaciones graves. Existe la hipótesis que la posición del punto de rotura puede ser responsable de estos cambios. Nuestro objetivo es comprobar si la posición de los puntos de rotura intrónicos puede ser el factor responsable de la variabilidad clínica. Para ello, hemos realizado la secuenciación de las regiones adyacentes a los puntos de rotura correlacionándolo con las manifestaciones clínicas.

Se estudiaron 10 pacientes, siete de los pacientes estudiados compartían los mismos puntos de rotura, pero presentaban síntomas clínicos variables: dos asintomáticos, tres paucisintomáticos y dos con fenotipo Becker, con miocardiopatía asociada en uno de ellos. Otros dos sujetos compartían puntos de rotura diferentes al anterior, que afectan a las regiones reguladoras de la isoforma Dp140 de la distrofina. Uno de ellos presentaba leves síntomas musculares y algunos problemas cognitivos. El otro paciente expresaba una miocardiopatía dilatada. El último paciente, con diferente lugar de rotura, presentaba además una inserción de la región delecionada, cursando con un fenotipo Becker y miocardiopatía a edad temprana.

Los datos obtenidos están en contra de la influencia de que el lugar de ruptura sea el factor que condiciona la gravedad de la mutación. Sin embargo hemos encontrado ciertas asociaciones, que sugieren que puede tener algún tipo de influencia.

[claragomiscoloma@gmail.com](mailto:claragomiscoloma@gmail.com)

## PÓSTERS

### 1 EUROMAC: A European registry for patients with McArdle disease and other very rare muscle glycogenoses.

*Pinós T, Scalco R, Ortega FJ, Lucia A, Martin MA, Santalla A, Andreu AL, Martinuzzi A, Toscano A, Musumeci O, San Millan B, Vieitez I, Voermans NC, Laforet P, Vorgerd M, Kuenhle E, Sacconi S, Lahaut P, Oflazer P, Durmus H, Kierdaszuk B, Siciliano G, Bruno C, Wakelin A, Quinlivan R, Vissing J and Martí R.*

*Grupo CIBERER: U701 Grupo de investigación en patología neuromuscular y mitocondrial, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Fundació Institut de Recerca, Barcelona*

*Otros grupos: U723*

**Background:** EUROMAC is a European registry of McArdle Disease patients and other very rare muscle glycogenosis (Glycogenosis Types 0, IV, VII, IX, X, XIII; Phosphoglycerate Kinase 1 Deficiency and Muscle Lactate Dehydrogenase Deficiency) presenting with exercise intolerance as the key symptom. EUROMAC aims to promote awareness and understanding of McArdle Disease and related conditions to harmonize standards of diagnosis and care and to promote research.

**Methods:** EUROMAC was created and developed by a network of 15 partners from 7 EU countries, Turkey and US. Initially funded by the European Commission's Directorate General for Health and Consumers, the registry is currently supported by a grant received from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI116/01492). Following informed consent from the participant, data (demographics, main clinical symptoms, comorbidities, age at diagnosis and genetic diagnosis) were uploaded onto a safe, encrypted web-based registry (<https://www.registryeuromac.eu/en/>). In parallel, education, training and dissemination activities were performed.

**Results:** EUROMAC is the largest international registry for patients with McArdle disease. As of March 2018, 313 patients from 10 different countries were recruited. The first Polish patient diagnosed with McArdle disease followed a EUROMAC teaching course, held in Warsaw.

**Conclusions:** The implementation of the EUROMAC project and the setting-up of an international registry have significantly contributed to the effective dissemination of rare muscle GSDs, raising the awareness of these conditions. Additionally, it provided a unique insight into the co-comorbidities affecting people with McArdle disease that should lead to strategies to reduce and manage them in the future.

[tomas.pinos@vhir.org](mailto:tomas.pinos@vhir.org)

## 2 Aproximación genómica y funcional de defectos nucleares del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). A propósito de dos casos.

González-Quintana A, Delmiro A, Jiménez S, Belanger A, Laura A, García-Silva MT, Trujillo MJ, Docampo J, Ayuso C, Blázquez A, Martín MA.

Grupo CIBERER: U723 Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neuromusculares., Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio Madrileño de Salud, Madrid

Otros grupos: U704

El complejo I (CI) de la CRM mitocondrial (NADH:Ubiquinona oxidoreductasa) está constituido por 44 subunidades: 37 codificadas por el genoma nuclear y 7 por el ADN mitocondrial (mtDNA). El déficit aislado del complejo I (MIM 252010) es uno de los trastornos mitocondriales más comunes en la infancia que cursa frecuentemente con alteración neurológica, aunque se ha asociado con un amplio espectro de síntomas. En este trabajo se pretende mejorar el diagnóstico genético-molecular de pacientes con déficits enzimáticos de CRM mediante la utilización de un panel NGS de genes nucleares del sistema OXPHOS (133 genes). En particular, se analizaron 70 pacientes con déficit aislado de CI en tejido muscular, y ausencia de 19 mutaciones comunes en el mtDNA. En el 19% de los pacientes se identificaron variantes patogénicas o variantes candidatas tanto en subunidades del CI (11%) como en factores de ensamblaje (8%). Se presentan dos casos representativos: i) paciente (2ª familia descrita) con Síndrome de Leigh que presentó mutaciones nuevas bialélicas en el gen *NDUFA13* (subunidad accesoria del CI) asociados a un fenotipo de encefalopatía distinto al de la familia previamente descrita. Estudios enzimáticos de función mitocondrial, de respirometría y análisis de niveles proteicos y de ensamblaje en fibroblastos cutáneos del paciente revelan un funcionamiento anormal del sistema OXPHOS; ii) paciente infantil con retraso psicomotor, hipotonía y lactoacidosis. En el que se identificó una isodisomía paterna del Chr. 5, tras la identificación de nueva mutación intrónica aparentemente homocigota en el gen *NDUFS4* del CI que provoca una anomalía del “splicing”.

[adn86gonzalez@gmail.com](mailto:adn86gonzalez@gmail.com)

## 3 Ketogenic treatment reduces the percentage of a LHON heteroplasmic mutation and increases mtDNA amount of a LHON homoplasmic mutation

Emperador, S., López-Gallardo, E., Hernández-Ainsa C., Habbane M., Jimenez Salvador, I., Montoya J., Bayona-Bafaluy M.P.\*, Ruiz-Pesini, E.\*

Grupo CIBERER: U727 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza

The vision loss in Leber hereditary optic neuropathy patients is due to mitochondrial DNA mutations. No treatment has shown a clear-cut benefit on a clinically meaningful end-point. However, clinical evidences suggest two therapeutic approaches: the reduction of the mutation load in heteroplasmic patients or the elevation of mitochondrial DNA amount in homoplasmic patients. Ketone bodies successfully fulfill these tactics in cybrids cell lines. Thus, ketogenic treatment is a potential therapeutic strategy for this disorder.

[seortiz@unizar.es](mailto:seortiz@unizar.es)

## 4 L-Amino acid Transporter structure and molecular bases for the asymmetry of substrate interaction

Joana Fort, Ekaitz Errasti-Murugarren, Paola Bartoccioni, Lucía Díaz, Els Pardon, Xavier Carpena, Meritxell Espino-Guarch, Antonio Zorzano, Christine Ziegler, Jan Steyaert, Juan Fernández-Recio, Ignacio Fita and Manuel Palacín

Grupo CIBERER: U731 Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona

Heteromeric Amino acid Transporters (HATs) play key roles in human physiology and are implicated in several inherited diseases such as cystinuria, lysinuric protein intolerance, autism and age-related hearing loss. These transporters are also frequently overexpressed in cancer. HATs are composed of a heavy (ancillary) and a light (LAT subfamily) subunit, the latter being the transporter subunit. L-Amino acid Transporters (LATs) are amino acid exchangers that establish asymmetric interactions with substrates. The low apparent affinity in the cytoplasmic side (mM range) of these transporters controls the exchange of substrates with high apparent affinity ( $\mu$ M range) on the extracellular side. Here, we report the first crystal structures of an LAT, the bacte-



rial alanine-serine-cysteine exchanger (BasC). BasC structures present the APC superfamily-fold in a non-occluded inward-facing conformation in both apo and substrate-bound states, thereby revealing substrate binding and induced-fitting. We crystallized BasC in complex with a nanobody, which blocks the transporter from the intracellular side, thus unveiling the sidedness of the substrate interaction of this molecule. Two fully conserved residues in human LATs, Tyr 236 and Lys 154, are located in equivalent positions to the Na1 and Na2 sites of sodium-dependent APC superfamily transporters. Functional studies and molecular dynamics (MD) calculations revealed that these residues are key for the asymmetric substrate interaction of BasC and in the homologous human transporter Asc-1.

[joana.fort@irbbarcelona.org](mailto:joana.fort@irbbarcelona.org)

## 5 Potential bioinformatics collaborations within the CIBERER network aimed at discovering novel disease-related genes

*Seoane P, Medina MA, Pinos T, Martí R, Surrallés J, Sanz P, Ranea JAG, Perkins JR*

*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*

*Otros grupos: CB06/07/009, CB06/07/0015, CB06/07/0023*

**Background:** Many groups within the CIBERER network are performing experiments using animal models and tissue samples that result in lists of genes and proteins that require interpretation. Other groups have lists of genes known to be involved in their disease of interest, and they wish to obtain novel targets for further investigation.

**Methods:** We are in the process of building a system that predicts novel disease-related genes based on lists of known disease-related genes (seed genes) and network data. We have previously applied a similar approach to the study of angiogenesis, discovering a novel angiogenesis related gene, SOD3.

**Results:** We are currently still in the process of building the network prioritization system, this entails obtaining network data from distinct databases and implementing the algorithms that measure similarity to seed nodes within the network. We intend to apply the system within the CIBERER to analyse genes related to the following diseases: McArdle disease, Lafora disease and Fanconi anemia. We are currently compiling the lists of genes for these diseases, taking into account their different aspects.

**Conclusions:** We have initiated collaborations within the CIBERER network based on the analysis of lists of genes for several diseases, prioritisation of lists of genes from high-throughput experiments and discovery of novel disease-related genes. Although these collaborations are still at an early stage, we hope these multi-disciplinary efforts will lead to novel advances for multiple rare diseases.

**Acknowledgements:** PS and JSP thank CIBERER for their post-doc contracts.

[jmrperkins@gmail.com](mailto:jmrperkins@gmail.com)

## 6 Células CD34+ de pacientes con Anemia de Fanconi presentan alta expresión de ligandos para NKG2D con implicación en el fallo de médula ósea.

*Casado JA, Valeri A, Rio P, Sanchez R, Segovia JC, Navarro S, Hanenberg H, Pujol R, Surralles J, Sevilla J, Diaz de Heredia C, Bueren JA.*

*Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid*

*Otros grupos: U745*

La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad congénita con mutaciones en genes implicados en procesos de reparación del ADN. Los pacientes presentan una alta susceptibilidad a cáncer, anomalías congénitas y fallo de médula ósea como principal causa de muerte, aunque aún no están claras las razones por las que se produce la progresiva eliminación de las células madre hematopoyéticas (CMH). Se ha descrito que el daño al DNA causado por diversos agentes químicos o procesos de estrés celular induce la expresión de moléculas de membrana conocidas como ligandos para el receptor de activación NKG2D (NKG2D-Ls). La interacción de estos ligandos con su receptor puede activar células citotóxicas del sistema inmune que eliminarían las células que expresan estos NKG2D-Ls. Debido al

fallo de reparación del ADN en AF, las CMH de estos pacientes podrían tener una señalización intrínseca de daño al DNA que generaría una alta expresión de NKG2D-Ls. Nuestros resultados muestran que el 83,3% de las muestras de los pacientes analizados (n=24) las células frescas CD34 (CMH) muestran una alta expresión de NKG2D-Ls, mientras no se detectó expresión en ninguna de las muestras de donantes sanos (n=10). La interferencia de FANCA en células sanas induce la expresión NKG2D-Ls en un proceso asociado a una señalización de daño al DNA. Procesos de autocitotoxicidad mediado por NKG2D podrían explicar la eliminación de los progenitores hematopoyéticos. Estos datos aportan un nuevo mecanismo para comprender la fisiopatología del fallo de médula ósea en AF y abre la oportunidad para posibles nuevos tratamientos terapéuticos.

[jose.casado@ciemat.es](mailto:jose.casado@ciemat.es)

## 7 Preselección de Pacientes con Epidermolisis Bullosa Distrófica Recesiva en el Ensayo Clínico de Terapia Celular Mesensistem-EB: Búsqueda del Mecanismo Terapéutico de las Células Mesenquimales

\*Martínez-Santamaría L (1), \*Maseda R (2), de Arriba MC(1), García M (1), Mencía A (1), Chacón E(1), Carretero M (1), Pérez-Conde I (2), García-Barcenilla S (3), Lwin SM (4), Martínez-Queipo M (4), Tong HY (5), Borobia A (5), Butta N (3), Yuste V (3), McGrath JA (4), del Río M (1), de Lucas R (2), Escámez MJ (1). \*Las dos primeras autoras han contribuido igualmente.

(1) Grupo CIBERER: U714 Unidad de Medicina Regenerativa (CIEMAT) y Departamento de Bioingeniería (UC3M), Unidad Mixta de Investigación CIEMAT y Universidad Carlos III de Madrid, CIEMAT-UC3M, Madrid

Otros grupos: (2) Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz-IDIPaz, Madrid. (3) Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz-IDIPaz, Madrid. (4) St John's Institute of Dermatology, King's College London, Guys Campus, London. (5) Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ. Red Española de Investigación Clínica-SCReN.

Los pacientes con Epidermolisis Bullosa Distrófica Recesiva (EBDR) presentan una marcada fragilidad muco-cutánea, que desencadena la formación de ampollas de forma espontánea o en respuesta a un trauma mínimo. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen COL7A1 que codifica para el colágeno VII (C7) y la consecuente disminución o ausencia completa de C7. Como consecuencia y en conjunto con la inflamación crónica asociada a la EBDR, los pacientes tienen heridas que no cierran y carcinomas epidermoides agresivos. Una de las opciones terapéuticas más prometedoras es el empleo de células de donantes sanos que, además de producir C7 y poseer propiedades antiinflamatorias, sean bien toleradas por el sistema inmune del paciente en un contexto alogénico. Al administrarse de forma sistémica, podrían desplegar su potencial antiinflamatorio en la piel y las mucosas; modular el comportamiento de las células implicadas en la cicatrización, estimular la remodelación, reducir la fibrosis y, quizá, mejorar la adhesión dermo-epidérmica. Se han reportado efectos beneficiosos transitorios del empleo sistémico de las MSCs en el tratamiento de pacientes con EBDR. Investigar los mecanismos moleculares por los que dichas células ejercen su acción contribuirá a optimizar el tratamiento en pos de aumentar la persistencia de los beneficios terapéuticos. Con este propósito, estamos realizando un ensayo fase I/II unicéntrico nacional de terapia celular sistémica MesenSistem-EB (EudraCT 2017-000606-37), en el que se incluirán 9 pacientes con EBDR. MesenSistem-EB ha sido diseñado para el uso seguro y eficiente de la administración sistémica de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea de donante haploidéntico. Para desvelar los mecanismos terapéuticos de las MSCs realizaremos, además, un estudio anidado al ensayo clínico que consiste en el análisis metabolómico y transcritoómico de la respuesta al tratamiento (ACCI2017-04). Dicho estudio se realizará en colaboración con la U726 y U715 del CIBERER y, la plataforma de metabolómica de la Universitat Rovira i Virgili – CIBERDEM.

El objetivo del presente trabajo ha sido preseleccionar a los pacientes para el ensayo clínico MesenSistem-EB. Hemos diagnosticado genéticamente a 34 pacientes con EBDR que cumplen con los criterios de inclusión de edad (mayores de 1 año y menores de 18) y se visitan en el hospital La Paz. Un problema potencial de seguridad es el desarrollo de respuesta autoinmune desencadenada por la producción de anticuerpos IgG contra C7, especialmente en aquellos pacientes en los que el C7 está ausente. Se han seleccionado, por tanto, pacientes con mínima expresión de C7 y ausencia de anticuerpos C7 neutralizantes. La expresión de colágeno se ha determinado por inmunofluorescencia y microscopía electrónica en la piel de los pacientes, así como por western blot en queratinocitos. El análisis de anticuerpos C7 neutralizantes se ha realizado por inmunofluorescencia indirecta en piel. Hasta la fecha, hemos identificado 7 pacientes que cumplen con los criterios de elegibilidad de seguridad y viabilidad. En términos generales, las manifestaciones clínicas de los pacientes son moderadas o graves. Cuatro de estos pacientes han sido ya incluidos en el ensayo y uno de ellos ha sido tratado.

[mescamez@ing.uc3m.es](mailto:mescamez@ing.uc3m.es)

## 8 Breast cancer risk magnitude of FANCM truncating mutations depends on their gene position

*Bogliolo M, Figlioli G, Catucci I, Caleca L, Viz Lasheras S, Pujol R, Kiiski J, Muranen TA, Barnes D, Dennis J, Michailidou K, Bolla M, Leslie M "Goska", BCAC – The Breast Cancer Association Consortium, CIMBA – Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, Radice P, Hahnen E, Antoniou A, Couch F, Nevanlinna H, Peterlongo P, Surrallés J*

*Grupo CIBERER: U745 Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*

Mutations in high-risk genes BRCA1 and BRCA2 explain about 15% of familial breast cancers with a cumulative risk by age 80 of 72% and 69%, respectively. Mutations in ATM, CHEK2, and PALB2 confer moderate risk and further explain a small proportion of familial breast cancers. Per-gene risk magnitude varies by tumor subtype and, BARD1, RAD51D and FANCM seem to confer specific risk for triple-negative breast cancer (TNBC) subtype. We tested for association the 3 most common FANCM truncating mutations (FANCM:p.Arg658\*, p.Gln1701\*, and p.Arg1931\*) in > 67,000 breast cancer cases and 53,500 controls from Breast Cancer Association Consortium and in > 26,500 carriers of BRCA1/2 mutations from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. We studied functional effects of these mutations complementing a FANCM<sup>-/-</sup> patient-derived cell line and measuring survival and chromosome fragility after exposure to diepoxy-butane (DEB) and Olaparib. We show FANCM:p.Arg658\* is a risk factor for estrogen receptor (ER) negative and TNBC subtypes with statistically significant OR of 2.44 and 3.79, respectively. Association for these tumor subtypes was also seen for FANCM:p.Gln1701\* and p.Arg1931\*. The three mutations affect cell survival and chromosome stability. Our data indicated FANCM:p.Arg658\* might be associated with higher breast cancer risk and more severe cell phenotypes than p.Gln1701\* and p.Arg1931\*. Together with previous studies, we provide robust evidences that FANCM truncating mutations are risk factors for ER-negative or TNBC subtypes. Breast cancer risk magnitude may depend from mutations position along the gene. FANCM mutations cause sensitivity to Olaparib, thus opening a possible therapeutic option.

[massimo.bogliolo@uab.cat](mailto:massimo.bogliolo@uab.cat)

## 9 Characterization of zebrafish knockout for MLC genes: an evolutionary angle

*Xabier Elorza-Vidal, Perez-Rius C, Folgueira M, Alía A, Barrallo A, Nunes V, Estévez R*

*Grupo CIBERER: U750 Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona*

*Otros grupos: CB06/07/0069*

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) is a leukodystrophy characterized by myelin vacuolization and it is caused by mutations in MLC1 and GLIALCAM. We first identified MLC-related genes in zebrafish and generated *mlc1*<sup>-/-</sup>, *glialcam*<sup>-/-</sup> and double knockout zebrafish. We have characterized these zebrafish both functionally and histologically and compared the phenotype with that of the knockout of the same genes in mice. This characterization offer new insights into the pathophysiological mechanism of MLC disease.

[xabier.ev@gmail.com](mailto:xabier.ev@gmail.com)

## 10 Complicaciones raras y graves de las infecciones por neumococo: Síndrome Hemolítico Urémico

*Gómez Delgado, I (1) Vélez Casanova, C (1) Madrid Aris, A (3) Arjona Bolaños E (4) Rodríguez de Córdoba, S (4) Sánchez-Corral Gómez, P (1,2) (1) Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid. (2) CIBERER U754. Madrid. (3) Servicio de Nefrología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. (4) Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC. CIBERER U738. Madrid.*

*Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Servicio de Alergia, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

*Otros grupos: U738*

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son un desencadenante de Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SP-SHU) en un porcentaje relevante de pacientes, portadores o no de variantes genéticas en las proteínas del Complemento. El SP-SHU es una complicación infrecuente que puede provocar la pérdida irreversible de la función renal, y cuyo abordaje terapéutico sigue siendo controvertido.

Hemos realizado estudios inmunológicos y genéticos del Complemento en 11 pacientes de SP-SHU de nuestra cohorte, que representan un 3% de los casos asociados a un agente desencadenante conocido, y casi todos ellos son



niños menores de 2 años. La mitad de los pacientes tienen variantes genéticas que se asocian con un mayor riesgo de SHU, o variantes patogénicas que producen deficiencia parcial de alguna proteína del Complemento y podrían aumentar el riesgo de infecciones. Hemos podido analizar también una muestra de un paciente obtenida durante la etapa inicial del proceso infeccioso, y observado que el patrón de glicosilación de las proteínas FH/FHRs del Complemento estaba sustancialmente alterado, recuperando la normalidad al desaparecer la infección. Este defecto transitorio en la glicosilación podría causar una deficiencia funcional adquirida del Complemento y potenciar el mecanismo patogénico en ausencia de variantes genéticas de riesgo. Nuestros resultados sugieren un papel relevante para el Complemento y para las neuraminidasas bacterianas en el SHU asociado a infecciones por neumococo, y señalan la conveniencia de incluir el estudio genético-molecular del Complemento en los pacientes que lo desarrollan, de manera que se puedan instaurar eventualmente terapias dirigidas a controlar la acción del Complemento.

[pilar.sanchez-corrall@idipaz.es](mailto:pilar.sanchez-corrall@idipaz.es)

## 11 **Detección y caracterización de autoanticuerpos frente a perilipina 1 en pacientes con lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)**

*Corvillo, F, Aparicio, V, López-Lera, A, Garrido, S, Araújo-Vilar, D, de Miguel, MP, López-Trascasa, M.*

*Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Servicio de Alergia, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

La Lipodistrofia generalizada adquirida (AGL) es una enfermedad ultra-rara caracterizada por una alteración en la distribución del tejido adiposo y una mayor predisposición a desarrollar esteatosis hepática y fibrosis, diabetes, e hipertrigliceridemia. El diagnóstico de AGL se basa en la observación de la extensión de grasa perdida, presencia de autoinmunidad y ausencia de historia familiar relacionada con lipodistrofia. El mecanismo patogénico por el que el tejido adiposo se ve alterado en estos pacientes continúa siendo desconocido, aunque hay evidencias que sugieren que la enfermedad puede tener una base autoinmune. Los anticuerpos anti-adipocito han sido previamente descritos en pacientes con AGL, aunque ningún estudio ha profundizado en el mecanismo ni en la identificación del antígeno que reconocen.

Mediante la combinación de estudios inmunoquímicos y celulares, se ha analizado la presencia de anticuerpos anti-adipocito en pacientes con AGL y con otros síndromes lipodistróficos. Además, se ha estudiado el mecanismo patogénico de los mismos sobre un modelo de preadipocitos de ratón en cultivo.

Siguiendo este abordaje se identificaron anticuerpos de tipo IgG frente a perilipina 1 (PLIN1) en el suero de pacientes con AGL, y no en el resto de lipodistrofias que se estudiaron. Estos autoanticuerpos son capaces de alterar la capacidad de PLIN1 de regular la vía lipolítica en preadipocitos de ratón en cultivo, causando un incremento significativo de la lipólisis basal.

Nuestros resultados demuestran que los anticuerpos anti-PLIN1 son la causa del fenotipo lipodistrófico en estos pacientes. Además, son un parámetro novedoso para el diagnóstico de pacientes con AGL.

[fcorvillo@yahoo.es](mailto:fcorvillo@yahoo.es)

## 12 **Loss of RIP140 has a neuroprotective effect in X-linked adrenoleukodystrophy mouse model through modulation of metabolic homeostasis and neuroinflammation**

*Fourcade S, Ranea-Robles P, Ruiz M, Galino J, Schlüter A, Ferrer I, Pujol A*

*Grupo CIBERER: U759 Laboratorio de enfermedades neurometabólicas, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL -Hospital Duran i Reynals, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona*

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a rare neurometabolic disease, with fatal prognosis and no satisfactory treatment, characterized by brain inflammatory demyelination and/or axonal degeneration of corticospinal tracts in the spinal cord. It is caused by loss-of-function of the peroxisomal transporter ABCD1. As a result, very long-chain fatty acids (VLCFA) such as C26:0 accumulate in tissues and plasma. The murine models of X-ALD (*Abcd1*<sup>-</sup> and *Abcd1*<sup>-</sup>/*Abcd2*<sup>-</sup>) exhibit a late-onset axonal degeneration in spinal cords. We have previously reported that excess of C26:0 produced oxidative stress of mitochondrial origin, which compromises energy metabolism and suppresses the mitochondrial biogenesis pathway driven by the SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\gamma$  network, very early in the physiopathogenetic cascade. In this study, we have identified RIP140, a novel transcriptional re-

gulator of energetic metabolism (including mitochondrial biogenesis) and inflammation, as being overexpressed in the X-ALD mouse spinal cords. We show that RIP140 is directly modulated by C26:0 via a redox-dependent mechanism. Further, deletion of RIP140 in X-ALD mouse models has a neuroprotective effect. Loss of RIP140 led to normalization of mitochondrial respiration, bioenergetic failure and inflammatory dysregulation in X-ALD mouse spinal cord. Furthermore, ablation of RIP140 prevented axonal degeneration and associated locomotor disabilities. Altogether, these results highlight RIP140 as a novel therapeutic target for X-ALD.

[sfourcade@idibell.cat](mailto:sfourcade@idibell.cat)

### 13 Terapia génica con AAV9-GCDH para la Aciduria Glutarica tipo I

Gea-Sorlí, S, García-Villoria, J, Luna, J, Mateu-Bosch, A, Teixidó, L, Ribes, A, Fillat, C

Grupo CIBERER: U716 Genes y Enfermedad, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

Otros grupos: U737

La aciduria glutárica tipo I (AG-I) es un trastorno metabólico hereditario poco frecuente en la vía catabólica de lisina, hidroxilisina y triptófano. Está causada por la deficiencia del enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH). El defecto enzimático da como resultado la acumulación de glutarato, 3-hidroxiglutarato y glutarilcarnitina en tejidos y fluidos corporales. Clínicamente, los pacientes con AG-I muestran macrocefalia, distonía progresiva y discinesia. La mayoría de los individuos afectados experimentan crisis encefalopáticas agudas durante los primeros 6 años de vida. La restricción de lisina en la dieta y el suplemento de carnitina permiten reducir los episodios de crisis. Desafortunadamente, un tercio de los niños afectados no responde a la terapia y experimenta degeneración del estriado con daño cerebral irreversible.

Hemos explorado la viabilidad de una terapia génica in vivo en el modelo preclínico de la enfermedad, los ratones *Gcdh* - / -. Estos animales muestran un perfil bioquímico y alteraciones neuropatológicas que se asemejan a la enfermedad humana. Además, la exposición de animales jóvenes a una sobrecarga de lisina aumenta la gravedad de la enfermedad, lo que lleva a la pérdida de peso y al deterioro motor. La administración intravenosa de un AAV9-GCDH a ratones *Gcdh* - / - restaura la expresión de GCDH y rescata parcialmente el acúmulo de glutarilcarnitina y ácido glutárico en hígado y suero. El efecto se mantiene a lo largo de 6 meses post-tratamiento.

[sgea@clinic.ub.es](mailto:sgea@clinic.ub.es)

### 14 Identificación de un caso con síndrome AUTS2 causado por una delección de novo que afecta al inicio de transcripción de la isoforma corta del gen

López-Martín, E.<sup>1,2</sup>; Martínez-Delgado, B.<sup>1,2</sup>; Bermejo-Sánchez, E.<sup>2</sup>; Lara, J.<sup>3</sup>; Cazorla, R.<sup>3</sup>; Iglesias, G.<sup>3</sup>; Román, E.<sup>3</sup>; Ros, P.<sup>3</sup>; Gómez-Mariano, G.<sup>2</sup>; Rodríguez, C.<sup>2</sup>; Monzón, S.<sup>4</sup>; Cuesta, I.<sup>4</sup>; Alonso, J.<sup>2</sup>; Posada, M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red para Enfermedades Raras (CIBERER), Grupo CIBERER 758.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

<sup>4</sup> Unidad de Bioinformática, ISCIII, Madrid.

Grupo CIBERER: U758 Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

**Objetivos:** Presentamos el caso de un paciente de 3 años, con defectos en el desarrollo neurológico, hipotonía severa y debilidad muscular generalizada. Además presenta microcefalia, micro-retrognatia, implantación baja de pabellones auriculares e hipertelorismo.

**Material y Métodos:** Para determinar la posible causa genética subyacente, se llevó a cabo la secuenciación del exoma completo en el trío utilizando el kit de enriquecimiento Nextera Truseq (Illumina) y se secuenció en un NextSeq500 de Illumina.

**Resultados:** El análisis del exoma reveló la presencia una delección pequeña, de 30 nucleótidos, de novo, en el exón 9 del gen AUTS2, que permitió el diagnóstico de este paciente como síndrome AUTS2 o retraso mental autosómico dominante 26. Inicialmente, las alteraciones del gen AUTS2 se describieron como resultado de reordenamientos genómicos, aunque las variaciones en el número de copias y las delecciones intragénicas también se han descrito como causa de esta forma sindrómica de discapacidad intelectual.

Es destacable que la delección encontrada en este paciente incluye el inicio de transcripción de la isoforma corta del gen, la cual tiene un papel importante en el desarrollo del cerebro.

El análisis de la expresión génica del gen AUTS2 muestra que la delección detectada provoca una reducción en el nivel de expresión, no sólo de la isoforma corta, sino también del transcrito completo del gen.

**Conclusiones:** Este estudio aporta más evidencias sobre el papel de las mutaciones que afectan específicamente a la isoforma corta para el desarrollo de un fenotipo grave en el síndrome AUTS2.

[elopez@externos.isciii.es](mailto:elopez@externos.isciii.es)

## 15 LncRNA LUCAT1 as a novel prognostic biomarker for patients with papillary thyroid cancer.

*Luzón-Toro B, Fernández RM, Martos-Martínez JM, Antiñolo G and Borrego S.*

*Grupo CIBERER: U702 Unidad de Gestión Clínica de Medicina Materno Fetal, Genética y Reproducción, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla, Sevilla*

In recent years, long non-coding RNAs have emerged as a novel class of regulators of cancer biological processes. While they are dysregulated in many cancer types, little is known about their expression and functional profiles. This study has been focused on the determination of the role of a specific lncRNA in papillary thyroid cancer.

Quantitative reverse transcription PCR was performed to detect the expression levels of 84 lncRNAs in 61 papillary thyroid carcinoma tissues and their adjacent non-tumor tissues. The highest fold-change was obtained for lung cancer associated transcript 1 LUCAT1, and thus, this study determines the expression and biological implication of lncRNA LUCAT1 through different in vitro and ex vivo approaches in this type of tumor. LUCAT1 was specifically located at the cell nucleus in tumoral regions of patient tissues. Furthermore, LUCAT1 knockdown significantly reduced both cell proliferation and invasion ex vivo and induced cell-cycle arrest and apoptosis. These facts were corroborated by an enhanced expression of P21, P57, P53 and BAX, and a reduced expression of EZH2 and HDAC1. In addition, a significant decrease was observed on DNMT1 and NRF2 genes, helping to clarify the role of LUCAT1 on PTC.

Our study reveals the involvement of LUCAT1 in PTC development, through acting in cell-cycle regulation, proliferation, epigenetic modifications through LUCAT1/ CDK1/ EZH2/ P57/ P21/ HDAC1/ DNMT1/ P53/ BAX axis and apoptosis, via extrinsic pathway activating caspases. These findings indicate that LUCAT1 is maybe a potential therapeutic target and molecular biomarker for PTC.

[berta.luzon.exts@juntadeandalucia.es](mailto:berta.luzon.exts@juntadeandalucia.es)

## 16 Experiencia en la Aplicación de Wes en Pacientes con Patología Neuromuscular

*Alias, L\* Gonzalez-Quereda, L\* Garrabou, G Arjona, C Bullich, G Diaz-Manera, J Ballesta, MJ Nascimento, A Grau, JM Milisenda, J Bejarano, N Gallardo, E de Luna, N Sanchez, A Cardellach, F Bernal, S\* Gallano, P\**

*Grupo CIBERER: U705 Servicio de Genética, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

*Otros grupos: U762, U722, GCV14/ER/1, U703*

Debido a la elevada heterogeneidad clínica y genética, así como el solapamiento de fenotipos que presentan las enfermedades neuromusculares, existe un elevado número de pacientes sin diagnóstico definitivo. Con el objetivo de resolver el mayor número de casos, participamos en un proyecto multicéntrico con un flujo de trabajo común.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** 26 pacientes con clínica bien definida mediante códigos Human Phenotype Ontology (HPO) revisados y evaluados por clínicos expertos. A los pacientes en los que habíamos descartado los genes candidatos a ser responsables de la enfermedad y con resultado negativo en la resecuenciación masiva dirigida reanalizada a partir de un pipeline bioinformático específico, se les realizó la secuenciación de exoma completo (WES). Se debía disponer de muestras de familiares para estudios de segregación como requerimiento adicional.

**RESULTADOS:** De 26 pacientes, 8 (30,8%) se resolvieron mediante la estrategia planteada 5 (19,2%) están en proceso de validación y 13 (50%) no mostraron variantes candidatas.

## CONCLUSIONES:

- La participación de un gestor de casos junto con la colaboración interdisciplinar entre diferentes expertos, ha mostrado ser crucial para llevar a cabo este tipo de estudio.
- A pesar de ser una herramienta útil a nivel molecular para el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares, el WES presenta ciertas limitaciones que impiden la detección de todas las variantes.
- Fruto de este proyecto se ha descrito un flujo de trabajo optimizado que permite aumentar el porcentaje de éxito diagnóstico con la detección de variantes que respondan a la clínica presentada por el paciente.

[lalias@santpau.cat](mailto:lalias@santpau.cat)

## 17 Tratamiento prenatal con metformina en modelos de la enfermedad de Lafora.

*Fernández-Burgos D, Sánchez MP, Serratos JM*

*Grupo CIBERER: U744 Laboratorio de Neurología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid*

La enfermedad de Lafora es una enfermedad rara que se manifiesta en la adolescencia con crisis generalizadas, mioclonías, y otros problemas neurológicos. Se caracteriza por la presencia de agregados intracelulares de poliglucosanos, polímeros de glucógeno anormalmente ramificado, denominados cuerpos de Lafora, en cerebro y otros tejidos. Está producida por mutaciones en los genes EPM2A y EPM2B, que codifican las proteínas laforina y malina. Los modelos de ratón Epm2a<sup>-/-</sup> y Epm2b<sup>-/-</sup> presentan problemas neurológicos similares a los pacientes. Además muestran una mayor excitabilidad neuronal. La metformina es un compuesto que promueve la autofagia y actúa como neuroprotector. El tratamiento con metformina en el modelo Epm2b<sup>-/-</sup> a los 3 meses de edad mejora las alteraciones neurológicas y disminuye la hiperexcitabilidad neuronal.

En este trabajo, evaluamos los efectos de la metformina administrada desde el desarrollo prenatal en los modelos Epm2a<sup>-/-</sup> y Epm2b<sup>-/-</sup>, para prevenir la aparición de las alteraciones neurológicas y analizar los efectos sobre la formación de los cuerpos de Lafora.

**RESULTADOS:** El tratamiento prenatal con metformina produce un descenso de la sensibilidad a PTZ en los ratones Epm2a<sup>-/-</sup> y Epm2b<sup>-/-</sup> de 3 y 6 meses de edad. Además, previene la aparición de posturas anómalas y discinesias de forma más eficiente que el tratamiento con metformina en ratones adultos. Sin embargo, no consiguió reducir la aparición de los cuerpos de Lafora.

**CONCLUSIÓN:** El tratamiento prenatal con metformina previene la aparición de las alteraciones neurológicas y la hiperexcitabilidad neuronal en los ratones Epm2a<sup>-/-</sup> y Epm2b<sup>-/-</sup>, sin evitar la formación de cuerpos de Lafora.

[joseserratos@me.com](mailto:joseserratos@me.com)

## 18 RECQL5: otra DNA-helicasa potencialmente implicada en la susceptibilidad al cáncer de mama hereditario.

*Tavera-Tapia A, de la Hoya M, Calvete O, Martín-Gimeno P, Fernández V, Macías JA, Alonso B, Pombo L, de Diego C, Alonso MR, Pita G, Barroso A, Urioste M, Caldés T, Newman JA, Benítez J, Osorio A.*

*Grupo CIBERER: U706 Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid*

*Otros grupos: De la Hoya M y Caldés T pertenecen a CIBERONC*

Existe alrededor de un 50% de los casos de cáncer de mama familiar en los que la causa genética de la susceptibilidad es desconocida. La búsqueda de nuevos genes de susceptibilidad es un tema prioritario en la investigación del cáncer de mama hereditario y se ha visto muy potenciado en los últimos años con la aparición de las técnicas de secuenciación masiva.

Mediante un estudio de secuenciación de exoma completo hemos detectado una variante potencialmente deletérea en el gen RECQL5 en una familia con cáncer de mama hereditario no asociada a ningún gen de susceptibilidad conocido (BRCA). RECQL5 es un excelente candidato ya que participa en el proceso de reparación del ADN mediante recombinación homóloga, está relacionado con la ruta de Anemia de Fanconi y pertenece a una familia de helicasas (RECQL, BLM, WRN y RECQL4) todas ellas implicadas en síndromes relacionados con envejecimiento prematuro y/o predisposición al cáncer.

Dado el interés del hallazgo, hemos realizado una secuenciación completa del gen candidato en una serie de 699 familias BRCA1 y 665 controles y subsecuentes estudios funcionales e inferencias in silico, encontrando al menos 7 variantes deletéreas o probablemente deletéreas en los casos y solamente una en los controles. Estos resultados nos han llevado a proponer RECQL5 como nuevo gen candidato de susceptibilidad para cáncer de mama, probablemente asociado con moderado riesgo y que podría estar implicado en alrededor del 1% de las familias españolas con cáncer de mama.

[aosorio@cniio.es](mailto:aosorio@cniio.es)

## 19 Estudio molecular de los mecanismos mediados por histonas extracelulares en un modelo de células endoteliales humanas

*Beltrán-García J.; Oisca-Verdegal R.; Romá-Mateo C.; Santi-Ibañez JS., García-Giménez, J.L., Pallardó F.V.*

*Grupo CIBERER: U733 Departamento de Fisiología, Facultat de Medicina, Universitat de València, Valencia*

Las histonas son proteínas catiónicas intranucleares presentes en todas las células eucarióticas y que están altamente conservadas en todas las especies. Dentro del núcleo, proporcionan estabilidad estructural a la cromatina y regulan la expresión génica. No obstante, las histonas se pueden liberar al espacio extracelular a través de una gran variedad de procesos celulares como la NETosis. En el espacio extracelular, las histonas actúan como proteínas de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), relacionándose con daño celular y/u orgánico, activando el sistema inmunitario y causando disfunción celular.

En los últimos años se han postulado las histonas circulantes como mediadores clave en la fisiopatología de algunas enfermedades raras como son la artritis idiopática juvenil (ORPHA:92), el lupus eritematoso sistémico autosómico (ORPHA:90051), el shock tóxico bacteriano (ORPHA:36234), la enterocolitis necrotizante (ORPHA:391673), la granulomatosis séptica crónica (ORPHA:379) o la sepsis neonatal (ORPHA:90051), entre otras. Por otro lado, investigaciones recientes han demostrado que el uso de inhibidores de las histonas desacetilasas (HDACs) mejoran el fenotipo asociado a enfermedades que cursan con eventos de NETosis e implican la liberación de histonas circulantes al torrente sanguíneo.

En esta comunicación describimos parte de la investigación de nuestro grupo (U733), centrada en evaluar el efecto de las histonas extracelulares nativas e hiperacetiladas en los mecanismos de muerte celular, la inducción de estrés oxidativo, la desregulación / disfunción endotelial, la regulación del sistema inmune a través del endotelio y diversas vías de inflamación, en un modelo celular primario de células de vena de cordón umbilical humano (HUVEC).

[federico.v.pallardo@uv.es](mailto:federico.v.pallardo@uv.es)

## 20 CIBER y EpiDisease SL, 5 años de colaboración público-privada.

*Berenguer-Pascual E.; Pérez-Machado G.; González-Rodríguez D.; García-López E.; Mena-Mollá S.; Beltrán-García J.; Oisca-Verdegal R.; Aguado-Muñoz C., Martí S.; García-Piqueres L.; Pallardó F.V., García-Giménez, J.L.*

*Grupo CIBERER: U733 Departamento de Fisiología, Facultat de Medicina, Universitat de València, Valencia*

*Otros grupos: CIBERER Biobank, EpiDisease S.L. (Spin-Off del CIBERER)*

EpiDisease S.L., promovida por miembros de la U733 del CIBERER se constituyó en 2014 como la primera Spin-Off del CIBER (ISCIII), y actualmente sigue siendo la única Spin-Off de esta institución.

Somos una compañía biotecnológica de investigación e innovación basada en tecnología epigenética, que tiene como objetivo desarrollar y comercializar una cartera de productos propios para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades humanas, con especial interés en las patologías de baja prevalencia.

Nuestra misión es dar soporte a la investigación epigenética en la búsqueda de biomarcadores, contribuir al desarrollo de fármacos epigenéticos y, estimular la investigación traslacional con el objetivo de mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

En esta comunicación describimos la actividad que EpiDisease ha desarrollado en estos 5 años en colaboración con distintos grupos CIBER (CIBERER, CIBERSAM, CIBERDEM, CIBERES y el CIBERER Biobank). Además, describiremos la ruta que hemos seguido para realizar transferencia tecnológica desde la investigación para llevarla hasta el mercado. Así, describiremos como la labor en el laboratorio realizada en la U733, la transferencia de la licencia de la patente a la compañía, el diseño de la estrategia regulatoria, el desarrollo del prototipo y la validación clínica permitirán llevar el test ScolioPro® para el diagnóstico y pronóstico de la Escoliosis Idiopática en Adolescentes hasta el mercado.

[j.luis.garcia@uv.es](mailto:j.luis.garcia@uv.es)



## 21 Gene dosage amplification of MYC in NOTCH1-dependent T-cell lymphoblastic cell lines offers new insights on resistance to treatment with the $\gamma$ -secretase inhibitor PF-03084014.

*P López-Nieva, L González-Sánchez, MA Cobos-Fernández, R Córdoba and J Fernández-Piqueras.*

*Grupo CIBERER: U749 Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*

The highly conserved Notch signalling pathway plays a crucial role in the development of precursor T-cell lymphoblastic neoplasms. Interaction of NOTCH1 with its ligands induces the proteolytic cleavage of the receptor by ADAM metalloproteases at the cell surface and then by the  $\gamma$ -secretase complex in the transmembrane domain. Ligand-mediated activation results in proteolytic cleavages of the NOTCH receptors eventually releasing the Notch Intracellular Domain (NICD) by the  $\gamma$ -secretase complex and triggers its translocation to the nucleus to stimulate transcription of target genes as HES1 or MYC. Most of the current treatments for T-cell lymphoblastic neoplasia consist of high-intensity combination chemotherapy. Considering that  $\gamma$ -secretase activity is crucial for effective NOTCH1 signalling, the use of molecularly targeted therapies like  $\gamma$ -secretase inhibitors (GSIs), which prevent the trans-membrane proteolytic cleavage of NICD, is an attractive approach. This strategy is supported by in vitro studies although showing limited therapeutic activity in early clinical trials for the treatment of patients with activating NOTCH1 mutations. Our results offer new insights about gene dosage amplification of MYC as a new factor of resistance to treatment with the  $\gamma$ -secretase inhibitor PF-03084014.

[pilar.lopez@cbm.csic.es](mailto:pilar.lopez@cbm.csic.es)

## 22 Terapia celular, alternativa terapéutica en la patología neurológica de la edad pediátrica

*Cantarín-Extremera, V, Frieria A, González-Murillo A, Melen GJ, Fournier del Castillo MC, Pérez-Jiménez MA, Ruiz-Falcó ML, Ramírez-Orellana M, González-Gutiérrez-Solana L.*

*Grupo CIBERER: GCV14 Grupo vinculado GCV14/ER/6 Sección de Neuropediatría, Hospital Niño Jesús, Madrid.*

Son muchas las entidades neurológicas con base autoinflamatoria/autoinmune. La encefalitis de Rasmussen (ER) (epilepsia refractaria con afectación cognitiva y motora progresiva) o la adrenoleucodistrofia ligada a X (ADLX) (trastorno neurodegenerativo peroxisomal) son ejemplos. La falta de tratamientos curativos pediátricos lleva a investigar la terapia celular. Las células madre mesenquimales (MSC) presentan propiedades inmunorreguladoras constituyendo opción terapéutica en adultos con enfermedad injerto contra huésped, inflamatoria intestinal, Alzheimer o epilepsia.

Evaluamos seguridad y eficacia de MSC en ER y ADLX.

Presentamos dos niñas (11 y 12 años) con ER, sometidas a terapia inmunomoduladora, y dos intervenciones neuroquirúrgicas una de ellas, sin control de la epilepsia ni del deterioro. Recibieron 4 infusiones, una cada 15 días, intraarteriales de 30.000.000 de MSC autólogas. La administración demostró seguridad del procedimiento y efectividad transitoria (tres semanas) en las crisis convulsivas mayores.

Un tercer paciente, varón (13 años) con ADLX, sin otra opción de tratamiento, recibió 3 infusiones intratecales, una cada 4 semanas, de MSC (1x10<sup>6</sup> MSC/kg). Como efecto adverso presentó rubefacción facial, eritema urticariforme, tenesmo y urgencia miccional autolimitado, controlado posteriormente al variar el procesado celular. La resonancia magnética de control demostró disminución de captación de gadolinio en una zona. A nivel neuropsicológico no hubo el deterioro esperado, manteniendo nivel cognitivo normal y evolución positiva en varias áreas. Actualmente recibe nuevo ciclo de MSC, un año después del primero.

Partiendo de esto, establecemos como hipótesis principal a confirmar, que la utilidad de MSC en población adulta puede ser extrapolable a una muestra pediátrica con similares resultados.

[veronica.cantarin@salud.madrid.org](mailto:veronica.cantarin@salud.madrid.org)



## 23 El ratón deficiente del transportador específico de hormonas tiroideas MCT8 y de la desyodasa tipo 2 como una nueva herramienta para explorar la neuropatología y posibles terapias en el síndrome de Allan-Herndon-Dudley

Bárez-López, S, Grijota-Martínez, C, Ausó, E, Fernández-de Frutos, M and Guadaño-Ferraz, A.

Grupo CIBERER: U708 Hormonas tiroideas y cerebro, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid

Las mutaciones en el transportador específico de hormonas tiroideas MCT8 dan lugar al síndrome de Allan-Herndon-Dudley, produciendo en los pacientes un hipertiroidismo periférico y graves alteraciones psicomotoras. Existen terapias efectivas para paliar las alteraciones periféricas de los pacientes, pero ninguna ha sido efectiva en las alteraciones neurológicas de los pacientes, por ello es fundamental explorar nuevos abordajes terapéuticos en estudios preclínicos. Los ratones deficientes de Mct8 presentan hipertiroidismo periférico, sin embargo, no presentan ningún tipo de anomalías neurológicas debido a un mecanismo de compensación en el cerebro llevado a cabo por la enzima Dio2. Con el objetivo de encontrar otro modelo animal que refleje mejor las alteraciones humanas y presente posibles dianas terapéuticas, hemos analizado el fenotipo endocrino y neurológico de ratones que carecen de Mct8 y Dio2 a los 3 y 6 meses de edad. Este modelo de ratón presenta hipertiroidismo periférico e hipotiroidismo cerebral. La gravedad de este hipotiroidismo cerebral parece permanente y varía según las regiones, siendo el estriado una zona especialmente afectada. Estos ratones presentan además problemas en diversas habilidades motoras así como alteraciones cerebrales a nivel histológico compatibles con una deficiencia de hormona tiroidea. Estos resultados apoyan el uso de los ratones deficientes en Mct8 y Dio2 como modelo de la deficiencia de MCT8 en humanos, para comprender los mecanismos subyacentes a su fisiopatología y, en última instancia, diseñar estrategias terapéuticas para pacientes.

[aguadano@iib.uam.es](mailto:aguadano@iib.uam.es)

## 24 RAREGenomics: Una red para el estudio de enfermedades raras neurológicas en la Comunidad de Madrid

Ayuso C, Moreno MA, Palomares M, Garesse R, Gallardo E, Perez B, Martin MA, e investigadores de la red RAREGenomics

Grupo CIBERER: U704 Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Otros grupos: 717, 723, 728, 746, 753,

**Introducción:** RAREGenomics es una red de 6 grupos de investigación traslacional sobre ER, financiada por la Consejería de Educación de la C de Madrid por 4 años. Desarrollan su investigación integrados en el CIBERER y en Institutos de Investigación Sanitaria, junto con empresas de desarrollo diagnóstico genómico y terapéutico, así como la Federación de Enfermedades Raras.

**Objetivos:** Implementar una plataforma de estudio integral (clínico-epidemiológico, genómico, funcional, diagnóstico y terapéutico) para las ER neurológicas (discapacidad intelectual, metabólicas hereditarias, mitocondriales, oculogenéticas, e hipoacusias hereditarias), para incrementar su conocimiento y su traslación al SNS de la Comunidad de Madrid

**Material y Métodos:** Creación de web y espacio intranet. Reuniones científicas.

**Resultados:** (1er año): 6 reuniones científicas, discusión de 23 casos: 16 resueltos y en estudio, selección de 5 para el programa ENOD.

Datos epidemiológicos (prevalencia y distribución génica) de los 5 grupos de patologías.

Identificación de recursos funcionales y terapéuticos y protocolos de análisis bioinformático

Discusión de documentos de consenso para informes y Consentimiento Informado en NGS

Puesta en marcha del programa formativo práctico y teórico

4 reuniones y talleres con pacientes

**Conclusiones:** RAREGenomics facilita la traslación al diagnóstico y tratamiento de los pacientes, optimizando recursos y armonizando procedimientos, así como la colaboración científica entre los grupos, con otros del entorno y con los pacientes

[cayuso@fjd.es](mailto:cayuso@fjd.es)

## 25 Papel de la vía de señalización Hippo en el desarrollo temprano del ojo

*Carlos Camacho de la Macorra Marcos Julián Cardozo Ruiz Paola Bovolenta Nicolao*

*Grupo CIBERER: U709 Morfogénesis y Diferenciación del Sistema Nervioso de Vertebrados, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM., Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*

Los cofactores de transcripción Yap/Taz actúan como efectores finales de la vía de señalización Hippo. Estas proteínas son capaces de migrar al núcleo celular y formar un complejo transcripcional activo con los factores TEAD, induciendo así la expresión de genes específicos. Durante el desarrollo embrionario, esta vía de señalización regula procesos como la proliferación celular, especificación celular, apoptosis y renovación de células madre. La proteína YAP puede actuar como mecanotransductor mediante la interacción con el citoesqueleto y su migración al núcleo. Mutaciones en Yap/Taz producen un desarrollo anormal de distintas estructuras del ojo. Por esta razón, estamos interesados en entender el papel de Yap durante la formación de la retina.

Nuestras observaciones nos indican que Yap podría estar actuando como mecanotransductor en la formación de la copa óptica en vertebrados, particularmente durante el desarrollo del epitelio pigmentario de la retina (RPE). Además estamos observando que la actividad de Yap puede estar relacionada con la función de los genes vestigial-like 4 (vllg4) durante el desarrollo del ojo. Las proteínas Vllg4 han sido descritas como inhibidores de la actividad de Yap-TEAD durante el desarrollo embrionario. Actualmente estamos desarrollando modelos de falta de función para varios genes de interés de la vía de hippo en pez cebra, estudios de localización subcelular en cultivos de células humanas de RPE así como aproximaciones de modulación farmacológica de esta vía de señalización.

[carlos.camacho@cbm.csic.es](mailto:carlos.camacho@cbm.csic.es)

## 26 Aplicación de nuevas tecnologías para la mejora diagnóstica de Neurofibromatosis

*Martin Y(1), Morin M(1), Fernandez V(2), Barca V(1), Callejas S(3), Esquivel E(3), Marco G(4), Triviño JC(4), Dopazo A(3), Moreno-Pelayo MA(1), Hernandez-Chico C(1).*

*Grupo CIBERER: U728 Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

*Otros grupos: (1) U728 (2) UCA-Bioinformática. IRYCIS (3) Departamento Genómica. CNIC (4) Departamento Bioinformática. Sistemas Genómicos*

**Introducción:** La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno neurocutáneo que predispone a la aparición de tumores en el sistema nervioso. Se enmarca dentro de las rasopatías al estar causado por mutaciones en el gen NF1 que codifica por la neurofibromina, un regulador negativo de la vía RAS. Identificar mutaciones en este gen es difícil debido al gran tamaño gen (57 exones constitutivos), la existencia de pseudogenes, y su amplio espectro mutacional (el 25% afecta al splicing del mRNA). Nosotros diseñamos un protocolo basado en técnicas clásicas (MLPA, RT-PCR, DHPLC y secuenciación Sanger) para el diagnóstico molecular de la NF1 eficaz, con una tasa de detección superior al 90%, pero con un alto tiempo de respuesta.

**Objetivo:** Desarrollar un protocolo diagnóstico basado en tecnologías de secuenciación masiva (NGS) que mejore la relación coste-eficacia y el tiempo de respuesta evaluando distintas aproximaciones.

**Metodología:** Ultrasecuenciación de RNA mediante un panel diseñado para el estudio rasopatías/neurofibromatosis (SureSelectXT RNA) en plataforma HiSeq y análisis bioinformático mediante pipeline RNAseq clínico desarrollado por Sistemas genómicos. Muestras: 10 pacientes (con mutación conocida), 1 paciente NF1 sin mutación conocida y 4 individuos control.

Ultrasecuenciación de amplicones que cubren el cDNA del gen NF1 (QIAGEN QIAseq FX library kit) en plataforma MiSeq y análisis bioinformático mediante herramientas propias. Muestra: 30 pacientes con mutación conocida

**Resultados y conclusiones:** Aunque los datos son preliminares hemos obtenido mejores resultados mediante ultrasecuenciación de amplicones, siendo el punto crítico el desarrollo de herramientas informáticas para el análisis RNAseq que permitan detectar mutaciones de splicing.

[ymartins@salud.madrid.org](mailto:ymartins@salud.madrid.org)

## 27 New insights into the genetic spectrum of Usher-like phenotypes

*Carla Fuster-García, Gema García García, Teresa Jaijo, Liliana Galbis, Fiona Blanco-Kelly, Lifeng Tian, Hakon Hakonarson, Carmen Ayuso, Elena Aller, José M. Millán*

*Grupo CIBERER: U755 Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, Hospital Universitario La Fe, Fundación para la Investigación del Hospital La Fe, Valencia*

*Otros grupos: U704*

Usher syndrome (USH) is a rare disorder characterized by retinitis pigmentosa (RP) and sensorineural hearing loss. Several genes are responsible for the disease, but not all cases are explained by mutations in any of these, implying there are still other unknown genes playing a role in the syndrome.

For this reason, we performed whole exome sequencing on USH-diagnosed subjects, which had shown negative results for an USH-targeted panel in a previous study. We identified mutations of interest in 6 out of the 9 studied families, to be highlighted in this work.

One patient was found to harbor mutations in REEP6 andTECTA, each gene causative of one of the two main symptoms of the disease, mimicking the syndrome. In three patients, only the mutations causing the retinal degeneration were detected, yet two of these cases were finally exposed as simple RP cases due to a misdiagnosis of the hearing impairment. Another family turned out to manifest a dementia-linked retinal dystrophy dependent on an allele dosage in the GRN gene. Last, another case presented a homozygous mutation in ASIC5, a gene not yet associated to USH, but which should be taken into consideration.

There are USH causative genes that are still unknown, which account for the unsolved samples in many studies. However, those pending cases should be clinically and genetically carefully assessed, since more patients than expected may rather be either phenocopies or affected by a more complex disease encompassing additional symptoms.

[c.fustergarcia@gmail.com](mailto:c.fustergarcia@gmail.com)

## 28 Estrategias de terapia génica preclínica con vectores no virales en modelos celulares y animales de albinismo

*Fernandez A., Puras G., Sainz M., Sanchez T., Gallego I., Garrido G., Montero A. Pedraz JL., Montoliu L.*

*Grupo CIBERER: U756 Modelos animales por manipulación genética, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid*

*Otros grupos: Grupo Nanobiocel, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vitoria-CIBER-BBN*

El albinismo es una condición genética rara humana asociada con mutaciones en al menos 20 genes. En Europa, la frecuencia estimada de personas con albinismo es de aproximadamente 1: 17.000 recién nacidos. El albinismo se asocia con un déficit importante de la visión, que presenta una agudeza visual limitada (a menudo <0.1) debido a la hipoplasia foveal y, falta de visión estereoscópica, por alteraciones en las conexiones nerviosas retinales con el núcleo del cerebro que procesa la información visual. El albinismo también puede incluir la hipopigmentación en la piel, el cabello y los ojos, o solo los ojos. La forma más común de albinismo oculocutáneo no sindrómico (OCA) es la OCA1, asociada con mutaciones en el gen TYR. El objetivo de este trabajo es desarrollar enfoques terapéuticos preclínicos innovadores en modelos celulares y animales existentes en nuestro laboratorio de OCA1. En particular, evaluaremos las mutaciones del albinismo en el gen Tyr murino que se encuentran comúnmente en la población humana, como la mutación TYR clásica T373K, en ratones es el alelo mutante de T373I (Tyr ) y en modelos celulares (melanocitos) la mutación C103S. Para ello, exploraremos el uso de niosomas catiónicos (nanopartículas lipídicas) como sistemas no virales para administrar de manera eficiente el complejo de ribonucleoproteína CRISPR-Cas9 (RNP) y el oligonucleótidos de ADN y transportarlos hasta las células que restauraran el gen Tyr murino mutado.

[afernandez@cnb.csic.es](mailto:afernandez@cnb.csic.es)

## 29 Déficit neural en IGF-1: generación y caracterización de nuevos modelos celulares

*Rodríguez-de la Rosa L., García Mato A., Vandenbroucke R., Montoliu L. y Varela-Nieto I.*

*Grupo CIBERER: U761 Grupo de Neurobiología de la Audición, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid*

*Otros grupos: U756*

La deficiencia en IGF-1 es una enfermedad rara (OMIM608747) que cursa con sordera neurosensorial y alteraciones neurológicas. El déficit de IGF-1 impide la correcta diferenciación neuronal en el ganglio auditivo del ratón y produce apoptosis temprana que progresa con la edad. Para facilitar el estudio de la deficiencia en IGF-1 y las alteraciones asociadas a la pérdida neuronal, se ha generado un modelo celular de la enfermedad humana en la línea de neuroblastoma murino Neuro2a mediante edición génica con CRISPR/Cas9. Dicho modelo reproduce la delección parcial del exón 3 del gen *Igf1* murino descrita como causante de pérdida auditiva en el hombre. Para la edición génica se transfectó el complejo crRNA:tracrRNA:Cas9 como ribonucleoproteína y se comprobó su incorporación en las células mediante microscopía detectando el tracrRNA marcado fluorescentemente. El ensayo de Surveyor detectó la presencia de mutaciones en las células, que se seleccionaron tras la clonación por dilución límite. La edición del gen *Igf1* se comprobó por PCR en 56 clones y 5 de ellos se secuenciaron mediante el método Sanger. La secuenciación confirmó la delección parcial de *Igf1* en dos de los clones y se ha iniciado un estudio de su estado neuroinflamatorio, así como de su respuesta a distintos estímulos pro-inflamatorios, que puede contribuir a desvelar los mecanismos moleculares asociados a la deficiencia crónica de IGF-1.

Agradecimientos: SAF2017 (86107-R); ACCI2016 (ER16P5AC7091); ACCI2017 (ER17P5AC7611/2017) y Mouse-AGE COST Action (BM1402).

[lrodriguez@iib.uam.es](mailto:lrodriguez@iib.uam.es)

## 30 CIBERER Biobank una plataforma para la investigación en las enfermedades raras

*Martí S., Aguado C., Millán J.M. y Pallardó F.*

*Grupo CIBERER: U799 Biobanco, Hospital Universitario La Fe, Valencia*

*Otros grupos: U733 y U755*

El CIBERER Biobank (CBK) centraliza la recepción de muestras de alto valor biológico para la investigación biomédica en enfermedades raras (ER), intentando resolver la dispersión de muestras por su baja prevalencia, uno de los problemas principales con los que se encuentra la investigación en ER. Sin embargo, la labor del CBK no se limita al procesamiento, almacenamiento y cesión de muestras biológicas humanas, sino que constituye una plataforma al servicio de la comunidad científica. En este sentido, el CBK dispone de un sistema de gestión de la calidad acreditado con la Norma ISO 9001:2015 para: "Recepción, preparación, conservación y suministro de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica en régimen de Biobanco y en régimen de Custodia de colecciones privadas. Prestación de servicios para investigación: aislamiento de PBMC de sangre periférica, inmortalización de linfocitos B, establecimiento de cultivo de fibroblastos y detección de Micoplasma".

Durante este año trabajaremos para obtener la acreditación ISO 9001:2015 en otros servicios que también ofrecemos: inmortalización de fibroblastos, cultivo de mioblastos, extracción de ADN de sangre/tejido y extracción de plasma de sangre periférica. Además, estamos implementando nuevos procedimientos que permitan aumentar esta cartera de servicios. El incremento en el número de solicitudes de servicios, junto con la colaboración del CBK en diferentes proyectos, pone de manifiesto la importancia del Biobanco como plataforma de apoyo a los grupos de investigación CIBERER y, en general, a la comunidad científica internacional en el campo de las ER.

[smarti@ciberer.es](mailto:smarti@ciberer.es)

### 31 Tonic EEG spectral modulations during resting state in the process of recovery of anti-NMDA receptor encephalitis

*Lozano-Soldevilla, D., Santamaria, J., Dalmau, J., Compte, A.*

*Grupo CIBERER: U764 Grupo CIBERER: U764 Servicio de Neurología, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona*

Anti-NMDA receptor (aNMDAR) encephalitis is a synaptopathy in which autoantibodies cause a specific reduction of NMDAR. This results in important cognitive dysfunction and major psychiatric symptoms including psychosis that resemble schizophrenia (SCZ). During the acute phase of the disease, most patients develop EEG abnormalities, including slow activity, electrographic seizures, or a pattern named extreme-delta brush. However, during the process of recovery, which may last months or years, it is unknown whether tonic resting state activity is normal or not. To answer this question, we acquired a total of 4 minutes of resting state EEG activity (eyes-closed) during two different sessions (morning and evening) in three groups of patients, 1) aNMDAR encephalitis (n = 15), 2) chronic SCZ (n = 13), and 3) healthy controls (n = 17). For each patient and session, we computed the power spectral density (PSD; 0.5 Hz – 40 Hz, in steps of 0.5 Hz) in each of the 43 EEG sensors. Parieto-occipital sensors of interest showed the classical peaks at 10 Hz and 20 Hz but we did not find statistically significant differences between the groups. These preliminary data (part of a larger ongoing study) suggests that during the process of clinical recovery of aNMDAR (while patients still have behavioral and executive dysfunction) the indicated EEG patterns are normal.

[dlozanosoldevilla@gmail.com](mailto:dlozanosoldevilla@gmail.com)

