

## Tautología genética entre neurodesarrollo y neurodegeneración en una familia colombiana multigeneracional

\*Natalia Acosta-Baena<sup>1,2</sup>, Johanna Tejada<sup>1</sup>, Lucía Madrigal<sup>2</sup>, Carlos Andrés Villegas-Lanau<sup>1,2</sup>, Gabriel Bedoya-Berrio<sup>1</sup>

### RESUMEN

#### INTRODUCCIÓN

En este estudio y desde la perspectiva genética, tautología hace referencia a que una enfermedad tenga un factor genético similar a una segunda, a una tercera, y así sucesivamente; debido a genes, redes génicas o fisiopatología compartida, lo cual puede conducir a que exista cosegregación de varias enfermedades en grandes genealogías. En una familia de Antioquia, cosegregan varias enfermedades de origen neurológico, lo cual podría deberse a que tengan un principio tautológico.

En este reporte, se exponen las características clínicas principales de los individuos afectados en la genealogía mencionada y se plantea desde lo revisado en la literatura y bases de datos, una red de genes candidatos posiblemente relacionados a las enfermedades implicadas.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Angostura, departamento de Antioquia se ha identificado una familia multigeneracional, con siete enfermedades (fenotipos): Discapacidad Intelectual, epilepsia, demencia, trastornos psiquiátricos, atrofia cerebelosa, mielomeningocele y labio leporino. Nos preguntamos si las estas enfermedades que cosegregan en la familia, tiene una causa genética común (factor tautológico genético).

Previos estudios en esta familia, han identificado por medio de exomas, genes candidatos para algunas de es-

<sup>1</sup> Grupo de Genética Molecular (GENMOL)

<sup>2</sup> Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

\* Natalia Acosta-Baena. MD, MSc. Estudiante doctorado. Ciencias Básicas Biomédicas. Énfasis en Genética

Correo electrónico contacto: Natalia.acostab@udea.edu.co

Financiación: COLCIENCIAS. Convocatoria 807 – 2018. Convocatoria para proyectos de ciencia, Tecnología y salud

tas enfermedades de esta familia, por ejemplo la variante en el gen VPS13B asociada al síndrome de Cohen.

Se requieren nuevos análisis para determinar las variantes genéticas involucradas y su posible conexión entre ellas y así, aportar al entendimiento de la genética compleja de estas entidades.

#### OBJETIVO GENERAL

Determinar un posible factor tautológico genético, que explique mejor la fisiopatología y la cosegregación de siete enfermedades neurológicas en una misma familia multigeneracional de Colombia.

#### METODOLOGÍA

Estudio observacional, análisis genético mediante secuenciación de exoma completo de una familia con múltiples casos.

Caracterización de los fenotipos: examen médico, neurológico, neuropsicológico y resonancia cerebral a los individuos afectados.

Revisión bibliográfica de genes candidatos (GC) de las siete entidades que cosegregan en la genealogía, mediante artículos publicados y bases de datos (Emsabl, Gencards, ClinVar, Decipher, Pubmed, Orphanet, entre otras).

Identificación de GC que se encuentren en más de una de las entidades (GC comunes).

Análisis de interacciones entre las proteínas y posibles rutas implicadas mediante Gene Ontology, STRING, Cytoscape y KEGG.

Análisis de exomas en la familia, por medio de después de secuenciación del exoma completo (WES), con el fin de identificar nuevos genes involucrados en la patología genética de las entidades que cosegregan.

#### RESULTADOS ESPERADOS

Se espera identificar variantes o redes génicas implicadas en varios de los siete fenotipos (tautología genética) de la genealogía, que permitan explicar la relación fisiopatológica y la cosegregación entre ellas.

#### RESULTADOS PRELIMINARES OBTENIDOS

En una genealogía de 3 generaciones con 149 individuos, 38 de ellos afectados, se encuentran siete patologías diferentes: Discapacidad Intelectual sindrómica

(11 casos), epilepsia (3 individuos), demencia y deterioro cognitivo (14 casos), trastornos psiquiátricos (depresión: 2 individuos y trastorno de ansiedad: 3 individuos), atrofia cerebelosa (2 individuos), mielomeningocele (2 individuos) y labio leporino (1 individuo).

En Emsabl, GenCards y paneles comerciales se obtuvieron 59938 registros de genes asociados a las siete patologías. De estos, se seleccionaron 14 GC que cumplieron los dos criterios: que estuvieran referenciados en los artículos revisados y estuvieran involucrados con al menos cinco de los fenotipos estudiados. Cuando se analiza la ontología genética según el proceso biológico, se encuentra que nueve de estos GC participan en la cascada de señalización Wnt. Se construyó una red de interacción proteína-proteína utilizando la herramienta STRING.

### DISCUSIÓN

Si bien el espectro de las alteraciones neurobiológicas presentes en la familia, se puede reflejar en los múltiples loci y genes de riesgo individual, existen dos denominadores comunes entre la mayoría de los fenotipos identificados: 1. La posible conexión embriológica en las vías de formación del ectodermo superficial y neuroectodermo y 2. la conexión entre neurodesarrollo y neurodegeneración. Ambas conexiones implican una vía común: La vía de señalización Wnt. Evidencia acumulada relaciona esta vía con los trastornos cognitivos del desarrollo, psiquiátricos y neurodegeneración, estando también asociada a causas genéticas de mielomeningocele y labio leporino.

### CONCLUSIONES PRELIMINARES

Se encuentra una conexión entre neurodesarrollo y neurodegeneración, siendo la vía de señalización Wnt posiblemente relacionada tautológicamente en las enfermedades cerebrales de la familia estudiada. Hallazgos que servirán para análisis genético.

### Palabras clave

Discapacidad intelectual, neurodegeneración, demencia, mielomeningocele, atrofia cerebelosa, labio leporino y Vía de señalización WNT.

### Key words

Intellectual disability, neurodegeneration, dementia, myelomeningocele, cerebellar atrophy, cleft lip, and WNT signaling pathway.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sierra-Aristizábal Manuel. Lógica de las tautologías. Ingeniería y Ciencia, ing. cienc. ISSN 1794-9165 Volumen 8, número 15, enero-junio de 2012, paginas 97-119. Disponible en : <http://www.scielo.org.co/pdf/ince/v8n15/v8n15a05.pdf>
2. Anaya JM. The autoimmune tautology. A summary of evidence. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):251-253.
3. Tejada Johanna et al. A3716T mutation in VPS13B as a pathogenic mechanism in the development of Cohen's síndrome. (Artículo en preparación).
4. Bellou E, Stevenson-Hoare J, Escott-Price V. Polygenic risk and pleiotropy in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2020 Aug;142:104953.
5. Ng LF, Kaur P, Bunnag N, Suresh J, Sung ICH, Tan QH, Gruber J, Tolwinski NS. WNT Signaling in Disease. *Cells*. 2019 Aug 3;8(8):826.
6. Jia L, Piña-Crespo J, Li Y. Restoring Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2019 Dec 4;12(1):104.
7. Palomer E, Buechler J, Salinas PC. Wnt Signaling Deregulation in the Aging and Alzheimer's Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019 May 22;13:227.
8. Buechler J, Salinas PC. Deficient Wnt Signaling and Synaptic Vulnerability in Alzheimer's Disease: Emerging Roles for the LRP6 Receptor. *Front Synaptic Neurosci*. 2018 Oct 30;10:38.
9. Martin PM, Stanley RE, Ross AP, et al. DIXDC1 contributes to psychiatric susceptibility by regulating dendritic spine and glutamatergic synapse density via GSK3 and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Mol Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):467-475.
10. Kwan V, Unda BK, Singh KK. Wnt signaling networks in autism spectrum disorder and intellectual disability. *J Neurodev Disord*. 2016;8:45.
11. Wickham RJ, Alexander JM, Eden LW, Valencia-Yang M, Llamas J, Aubrey JR, Jacob MH. Learning impairments and molecular changes in the brain caused by  $\beta$ -catenin loss. *Hum Mol Genet*. 2019 Sep 1;28(17):2965-2975.
12. Ni X, Liao Y, Li L, Zhang X, Wu Z. Therapeutic role of long non-coding RNA TCONS\_00019174 in depressive disorders is dependent on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *J Integr Neurosci*. 2018;17(2):125-132.
13. Snijders Blok L, Madsen E, Juusola J, et al. Mutations in DDX3X Are a Common Cause of Unexplained

- Intellectual Disability with Gender-Specific Effects on Wnt Signaling. *Am J Hum Genet.* 2015 Aug 6;97(2):343-52.
14. Juriloff DM, Harris MJ. A consideration of the evidence that genetic defects in planar cell polarity contribute to the etiology of human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012 Oct;94(10):824-40.
  15. Chiquet BT, Blanton SH, Burt A, et al. Variation in WNT genes is associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Hum Mol Genet.* 2008 Jul 15;17(14):2212-8.
  16. Suzuki S, Marazita ML, Cooper ME, et al. Mutations in BMP4 are associated with subepithelial, microform, and overt cleft lip. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar;84(3):406-11.