

Tautología genética entre neurodesarrollo y neurodegeneración

Natalia Acosta-Baena^{1,2}, Johanna Tejada- Moreno¹, Alejandro Mejía¹,
Mauricio Preciado¹, Lucía Madrigal², María Antonieta Caro¹,
Winston Rojas¹, Mauricio Arcos-Burgos³,
Carlos Andrés Villegas Lanau^{1,2}

RESUMEN

Introducción

El fenotipo de muchas enfermedades neurológicas, ocasionadas por mutaciones genéticas deletéreas, puede manifestarse con variaciones drásticas en el momento de aparición, la severidad y prototipo de síntomas y signos, y en muchos casos el cuadro clínico es tan disímil que produce entidades diferentes, aun cuando la mutación ocurra en el mismo nucleótido de un gen particular. Aunque este fenómeno es supremamente complejo, ha recibido nombres como pleiotropía, entre otros. Nosotros hemos usado el término *tautología* para denotar el efecto de mutaciones en contextos genéticos particulares capaces de producir fenotipos de enfermedad con una alta variabilidad sindrómica. Este fenómeno ha sido descrito en diversas enfermedades autoinmunes que, aunque afectan células blanco y órganos diferentes, comparten los mismos mecanismos de daño o factores predisponentes. Fenómeno denominado síndromes autoinmunes múltiples.

Planteamiento del problema

Hemos pesquisado en Antioquia, Colombia, a partir de probandos enfermos, una familia extendida multigeneracional, con 149 individuos, 29 afectados, con cuadros neurológicos que van desde, alteraciones en el neurodesarrollo de inicio temprano a enfermedades neurodegenerativas de inicio tardío: discapacidad intelectual síndromica (DI), demencia, atrofia cerebelar, epilepsia, mielomeningocele y el caso de hendidura labial y del paladar no síndromica. En este reporte, se describen los

¹ Grupo de Genética Molecular (GENMOL)

² Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA)

³ Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Instituto de Investigaciones Médicas

Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

Correspondencia: Natalia Acosta-Baena; Natalia.acostab@udea.edu.co

Financiación: UdeA MINCIENCIAS. Convocatoria 807 – 2018.

polimorfismos en diferentes genes, que potencialmente pueden estar asociados a cada fenotipo y planteamos la existencia de una red oligogénica de interacción que puede explicar una tautología funcional.

Objetivo General

Determinar un posible factor tautológico genético, que explique la cosegregación de seis enfermedades neurológicas en una misma familia multigeneracional.

Metodología

Análisis genético mediante secuenciación del exoma completo de una única familia con múltiples casos. Se analizaron 23 exomas y se priorizaron variantes según el modo de herencia probable, frecuencia (MAF<0.01), tipo, predictores de patogenicidad y la relación conocida entre el fenotipo observado y variantes conocidas del gen. La interpretación de clínica se llevó a cabo con la guía ACMG. Se realizó el análisis de segregación. Se analizaron los genes identificados y sus funciones, en busca de mecanismos comunes, utilizando bases de datos y la herramienta GENEMANIA, para determinar una posible red de interacción entre ellos.

Resultados preliminares obtenidos

Cuatro familias nucleares (FN) con DI, presentan las siguientes variantes genéticas: *FN-1*, delección en **SPAG9** (p.Tyr914Ter) patrón de herencia autosómico recesivo (AR). *FN-2*, *FN-3* y *el caso con epilepsia*, con **CNTN5** (p.Arg53Ter) y en **PCLO** (p.Gln375_His5142delinsHis-SerTrpSerCys), segregación autosómica dominante (AD). *FN-4*, tres variantes patogénicas en genes diferentes, segregación AR: **CCT7** (p.Arg126Cys), **CHMP4C/VPS32C** (p.Gly58Arg) y **VPS13B** (p.Ala3716Thr). Para *mielomeningocele*, variante AD en **NOTCH3** (p.Asn1588His) y en **ZIC5** (p.Ala238_Pro251del). Para *hendidura labial*, iguales variantes en el CNTN5 y ZIC5. Un caso de *demencia e hipoacusia*, también con igual variante en CNTN5. En la mayoría de los afectados, variante patogénica en **CTBP2** (p.Arg573AlafsTer19).

Al analizar los genes descritos, se encuentra que SPAG9, CNTN5, PCLO, VPS13B, NOTCH3 y CTBP2 forman una red genética de interacción.

Discusión

El fenómeno *pleiotrópico unificador* involucra casos en los que las funciones múltiples de un locus o gen

están todas relacionadas en el resultado biológico final, pero las funciones químicas inmediatas son diversas. En este estudio se han identificado polimorfismos en 9 genes con mecanismos biológicos relacionados posiblemente asociados a las enfermedades de la familia. Cinco de los cuales se repiten para diferentes fenotipos.

Contactina 5 (CNTN5), proteína de membrana neuronal que interviene en las interacciones de la superficie celular durante el desarrollo del sistema nervioso y Piccolo (PCLO), que establece zonas sinápticas activas y participa en el tráfico de vesículas sinápticas, están involucrados en dos familias con DI, un caso de epilepsia y en el de hendidura labial. Contactina 5 también en el caso de demencia e hipoacusia. La variante en el receptor NOTCH3 y ZIC5, proteína esencial para el desarrollo de la cresta neural parecen influir en el caso con mielomeningocele. El adaptador motor para el flujo retrógrado lisosomal SPAG9/JIP4 parece predominar en el fenotipo de DI de la FN-1. En FN-4 se encuentran variantes con funciones relacionadas: VPS13B implicado en el tráfico de endosoma-lisosoma y alteración del aparato de Golgi.; CCT7, esencial para la actividad de lisosomas y flujo de autofagosomas y CHMP4C involucrada en la formación de cuerpos multivesiculares y clasificación de proteínas de carga endosomal. El represor transcripcional CTBP2, ha sido asociado en el desarrollo neurológico, mantenimiento, proliferación y migración de células madre y progenitoras neurales corticales, antagonista de la activación de β -catenina/TCF.

SPAG9, CNTN5, PCLO, VPS13B, NOTCH3 y CTBP2 forman una red genética de interacción, involucrada con la vía Wnt en la regulación de la autofagia y transporte mediado por vesículas y con otras vías de señalización como NOTCH. Tanto la autofagia como la señalización de Wnt están involucradas en la embriogénesis, diferenciación, proliferación y homeostasis celular.

Conclusiones preliminares

Se identifica un grupo de genes que participan en **múltiples actividades químicas que respaldan una función biológica común, capaces de producir enfermedades del desarrollo y degeneración cerebral**, compatibles con los fenotipos vistos en la familia estudiada.

Palabras clave

Pleiotropía; Interacción genética; autofagia; Señalización WNT

BIBLIOGRAFÍA

1. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gómez-Puerta J, Dias C, Mantilla RD, Gallo JE, Cervera R, Shoenfeld Y, Arcos-Burgos M. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Dec;43(3):256-64.
2. Franz M, Rodriguez H, Lopes C, et al. GeneMANIA update 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018 Jul 2;46(W1):W60-W64.
3. Hodgkin, J. Seven types of pleiotropy. *International Journal of Developmental Biology* 42, 501–505 (1998).
4. Poot M: A Candidate Gene Association Study Further Corroborates Involvement of Contactin Genes in Autism. *Mol Syndromol* 2014;5:229-235.
5. Ahmed MY, Chioza BA, Rajab A, et al. Loss of PCLO function underlies pontocerebellar hypoplasia type III. *Neurology*. 2015 Apr 28;84(17):1745-50
6. Gripp KW, Robbins KM, Sobreira NL, et al. Truncating mutations in the last exon of NOTCH3 cause lateral meningocele syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167A(2):271-81.
7. Aruga, J. The role of Zic genes in neural development. 2004 Jun;26(2):205-21.
8. Willett R, Martina JA, Zewe JP, et al. TFEB regulates lysosomal positioning by modulating TMEM55B expression and JIP4 recruitment to lysosomes. *Nat Commun*. 2017 Nov 17;8(1):1580
9. Duplomb L, Sandrine Duvet, Damien Picot, et al. Cohen syndrome is associated with major glycosylation defects. *Hum Mol Genet*. 2014 May 1;23(9):2391-9.
10. Pavel, M., Imarisio, S., Menzies, F et al. CCT complex restricts neuropathogenic protein aggregation via autophagy. *Nat Commun* 2016. 7, 13821.
11. Vietri, M., Radulovic, M. & Stenmark, H. The many functions of ESCRTs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020. 21, 25–42.
12. Karaca, E., Li, X., Lewicki, J., et al. The corepressor CtBP2 is required for proper development of the mouse cerebral cortex. *Mol. Cell. Neurosci*.2020. 104:103481.
13. Fang, M., Li, J., Blauwkamp, T., et al. C-terminal-binding protein directly activates and represses Wnt transcriptional targets in *Drosophila*. *EMBO J*. 2006. 25, 2735–2745.
14. Kim, T., Kwak, S., Shin, J. et al. Ctbp2-mediated β -catenin regulation is required for exit from pluripotency. *Exp Mol Med* 2017.49, e385.