

## Avanzar en el diagnóstico y la prognosis de la Enfermedad de Wilson

> Centro de Investigación Príncipe Felipe, en Valencia.

La Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares del Centro de Investigación Príncipe Felipe liderada por la Dra. Carmen Espinós desarrolla su actividad en el área de las enfermedades neurológicas hereditarias, siendo sus objetivos la investigación de las bases moleculares y los mecanismos de enfermedad de algunas de estas neuropatías, así como la traslación a la clínica de sus hallazgos (<http://espinos.cipf.es>).

En enero de este año 2016 comenzamos una colaboración con la Fundació Per Amor a l'Art (FPAA) que nos ha permitido comenzar el proyecto de investigación titulado "Avanzar en el diagnóstico y la prognosis de la Enfermedad de Wilson". La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara (1/30.000) causada por mutaciones en el gen *ATP7B* que cursan con una herencia autosómica recesiva. La investigación comprende tres aproximaciones:

(1) Caracterizar genéticamente los pacientes con EW de la Comunitat Valenciana y ahondar en su epidemiología genética. El diagnóstico molecular establece un diagnóstico certero y también posibilita la estima de riesgos de recurrencia, proporciona información potencial para el pronóstico de la enfermedad, identifica a aquellas personas que pudieran someterse a tratamiento preventivo, y permite la realización de diagnósticos prenatales y preimplantatorios. El análisis de las regiones codificantes del gen *ATP7B* que está formado por 21 exones es fácilmente abordable mediante secuenciación de Sanger. Por ello, proponemos el estudio genético de los pacientes con EW de la Comunitat Valenciana con el fin de lograr un diagnóstico definitivo, y de portadores en familiares sanos, para una mejora en la atención que todos ellos reciben actualmente.

(2) Identificar variantes genéticas que puedan contribuir al fenotipo de los pacientes Wilson. El factor predictivo más realista de una enfermedad monogénica es la naturaleza de la mutación responsable. A menudo, la correlación genotipo-fenotipo es difícil debido entre otras causas, a factores ambientales, epigenéticos y genéticos que modulan el fenotipo. Identificar modificadores es básico para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad y entender las diferencias clínicas intra e interfamiliares. El objetivo es identificar factores genéticos que estarían participando del cuadro clínico mediante secuenciación de exomas en pacientes con EW y clínica diferente.

(3) Determinar la firma de microRNAs que pueda actuar como biomarcador de la enfermedad útil para el pronóstico de la misma y valoración del tratamiento de nuevos fármacos para la EW. La identificación de biomarcadores que nos permitan anticiparnos a la evolución de la enfermedad es crucial para mejorar el tratamiento de estos enfermos. La desregulación de microRNAs (RNAs de entre 18-25 nucleótidos no codificantes que regulan la traducción de otros RNAs) está implicada en algunas enfermedades neurodegenerativas. Alteraciones en el perfil de expresión de microRNAs pueden servir como biomarcadores pronóstico que nos permita anticiparnos a la evolución de la enfermedad mejorando el tratamiento que los pacientes reciben actualmente y además, pueden actuar como biomarcadores para testar la eficacia de nuevas drogas terapéuticas y de terapia celular. Se incluirán pacientes con diferentes grados de afectación con el fin de lograr identificar factores genéticos que expliquen los diferentes cuadros

clínicos en estos pacientes. El estudio se abordará con mediante NGS (*Next Generation Sequencing*) y validación de resultados por RT-PCR.

Respecto al primer objetivo y con el fin de abarcar toda la población de pacientes con EW de la Comunitat Valenciana trabajamos en la construcción de una red de contactos que incluya todos los centros de nuestra comunidad que atienden a estos pacientes. Hasta la fecha nos ha permitido la recepción de ocho muestras de pacientes en las que el análisis genético del gen *ATP7B* ha descartado mutaciones en dos de ellas, se ha logrado el diagnóstico genético en cuatro, y en dos se ha identificado una única mutación y por tanto, continúan bajo estudio.

Recientemente hemos comenzado con el reclutamiento de muestras para iniciar los estudios incluidos en el segundo y el tercer objetivo. Colaboramos con un equipo de facultativos del Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia formado por la Dra. Marina Berenguer (Medicina Digestiva), Dras. Irene Martínez e Isabel Sastre (Neurología), Dra. Begoña Polo (Gastroenterología Pediátrica), y Dr. Miguel Tomás (Neuropediatría). De esta forma, los pacientes son evaluados en detalle para su inclusión en el proyecto de modo que sea posible realizar una correlación acertada entre el fenotipo clínico y los resultados de esta investigación.