

# X Reunión Anual CIBERER

## Libro de resúmenes

San Lorenzo del Escorial, Madrid  
23 y 24 de marzo de 2017



## CONTENIDO

<b>Presentación</b> .....	<b>5</b>
<b>Programa</b> .....	<b>7</b>
<b>Programa detallado</b> .....	<b>9</b>
<b>Presentación de resultados</b> .....	<b>21</b>
<b>Sesiones orales, jueves 23</b> .....	<b>23</b>
<b>Sesiones orales, viernes 24</b> .....	<b>39</b>
<b>Sesión pósteres, viernes 24</b> .....	<b>48</b>
Pósteres recorrido I. Medicina mitocondrial y neuromuscular .....	48
Pósteres recorrido II. Medicina metabólica hereditaria .....	53
Pósteres recorrido III. Medicina pediátrica y del desarrollo, patología neurosensorial y medicina endocrina.....	57
Pósteres recorrido IV. Medicina genética.....	63
Pósteres recorrido V. Cáncer hereditario, enfermedades hematológicas y dermatológicas.....	70
<b>Notas</b> .....	<b>75</b>



## PRESENTACIÓN

Estimados investigadores y compañeros,

Bienvenidos a la "Xª Reunión Anual del CIBER de Enfermedades Raras". CIBERER celebra ya sus 10 años desde su creación en noviembre de 2006.

CIBERER es la red de referencia nacional para la investigación en enfermedades raras (ER) y, dado nuestro carácter multidisciplinar, obtenemos resultados en numerosos grupos de patologías raras. Nuestra ventaja es ser el único centro estatal capaz de conectar la generación de conocimiento básico con su aplicación clínica. Las ER, por su complejidad y diversidad, necesitan de una investigación diversificada y en red, sumando la disponibilidad de nuevas tecnologías y el conocimiento específico de cada patología, para obtener los mejores resultados de investigación. CIBERER tiene ahora, la obligación de dar respuesta a las necesidades que plantea ser un centro de excelencia de estas características y los retos en el ámbito de las ER para los próximos años: desarrollar nuevos tratamientos y mejorar el acceso al diagnóstico de las ER, siguiendo las políticas nacionales e internacionales.

En el diagnóstico de las ER, el mayor avance en los últimos años ha sido la incorporación de la tecnología de secuenciación masiva. Esto ha permitido hallar los genes responsables de un gran número de ER. Su potencial ha posibilitado el desarrollo de nuevas aplicaciones y pruebas biológicas que están implementándose masivamente en el diagnóstico postnatal y prenatal de enfermedades genéticas. Destacamos nuestro Programa de Enfermedades Raras No Diagnosticadas, ENoD. Su objetivo es el de contribuir a un diagnóstico molecular preciso de casos clínicos no resueltos tras aplicar "todos" los protocolos disponibles (adecuados) en la cartera de servicios del SNS.

Por otra parte, CIBERER sigue potenciando estrategias terapéuticas, y en este sentido participa directamente como promotor de medicamentos huérfanos. Actualmente es sponsor de un total de 6 medicamentos designados como huérfanos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), 3 de los cuales también han sido designados como tales por la agencia americana (FDA) (3 corresponden a terapia génica y 3 a reposicionamiento de fármacos).

Por último, CIBERER ha renovado en 2016 los miembros de su Comité de Dirección y de su Comité Científico Asesor Externo. Destacando la inclusión de los representantes de afectados en este último, que sin duda fortalecerá nuestra estructura y nuestro compromiso hacia los pacientes. Aprovecho para agradecer a todos los miembros del Comité de Dirección anterior su gran dedicación al centro y especialmente al Profesor Francesc Palau, "nuestro" Director Científico en estos últimos 10 años, por su compromiso y labor en el CIBERER.

Esperamos que disfrutéis de estos días.



Pablo Lapunzina, Director Científico CIBERER



# X REUNIÓN ANUAL CIBERER

## PROGRAMA

### Jueves 23 Marzo 2017

---

10h00 – 11h00 **Recepción y café de bienvenida**

11h00 – 12h00 **Bienvenida. CIBERER, actividad presente y futura**

12h00 – 12h45 **Presentación nuevas áreas CIBER**

12h45 – 14h15 **Resultados de la Investigación I**

Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados de los proyectos en marcha y resultados mas destactados

14h15 – 15h30 **Almuerzo**

15h30 – 17h45 **Resultados de la Investigación II**

Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados de los proyectos en marcha y resultados destacados

17h45 – 18h15 **Pausa café**

18h15 – 19h00 **Sesión III de Presentación de Resultados**

Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados de los proyectos en marcha y resultados destacados

19h00 – 20h15

**Sesión I:** Reunión interna para Jefes de grupo

*Sesiones en paralelo de formación para el resto de asistentes*

**Sesión II:** Genomic toolbox ready to use! – BIER

**Sesión III:** Aplicación del Human Phenotype Ontology - HPO

**Sesión IV:** Fenotipado de animales en Enfermedades Raras

21h00 **Cena**

### Viernes 24 Marzo 2017

---

8h30 – 10h00 **Reuniones de los Programas de Investigación**

7 sesiones en paralelo

10h00 – 11h15 **Sesión póster**

11h15 – 11h45 **Pausa café**

11h45 – 14h00 **Sesión IV de Presentación de Resultados**

Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados de los proyectos en marcha y resultados destacados

14h00 – 15h30 **Almuerzo - Despedida**



## PROGRAMA DETALLADO

### Jueves 23 de marzo

---

10h00 – 11h00 **Recepción y café de bienvenida**

11h00 – 12h00

11h00 Bienvenida. 10 años del CIBERER  
*Alba Ancochea Directora FEDER y Pablo Lapunzina Director Científico CIBERER*

11h15 Informe Dirección Científica Actividad realizada y futura  
*Pablo Lapunzina Director CIBERER*

11h45 Maper  
*Juan Luque, Gestor Científico CIBERER*

11h55 Preguntas

12h00 – 12h45 **Presentación nuevas áreas CIBERER**

12h00 Área de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)  
*Francisco Fernández Avilés, Director Científico*

12h10 Área de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES)  
*Leocadio Rodríguez, Director Científico*

12h20 Área de Cáncer (CIBERONC)  
*Joaquín Arribas, Director Científico*

12h30 Preguntas

12h45 – 14h15 **Sesión I de Presentaciones de resultados**

Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados

### SESIÓN I, SALA I

12h45 **Aproximación genética, bioquímica y computacional en pacientes con fenotipo compatible con Síndrome de Allan-Herndon-Dudley sin mutación en MCT8**  
*Grupo CIBERER: U708 Hormonas tiroideas y cerebro, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid*

13h00 **Caracterización Molecular en Síndromes Hereditarios con Insuficiencia de Médula Ósea Mediante Panel de Secuenciación Masiva**  
*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*

13h15 **Deleciones múltiples del ADN mitocondrial. Estrategia para el estudio de genes implicados en la biosíntesis y mantenimiento del ADN mitocondrial utilizando técnicas de secuenciación masiva**  
*Grupo CIBERER: U701 Unitat de Patologia Mitocondrial i Neuromuscular, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Fundació Institut de Recerca, Barcelona*

13h30 **Aproximación al Diagnóstico Molecular del Hipotiroidismo Congénito con Glándula en Situación Eutópica Mediante Técnicas de Secuenciación Masiva (NGS)**  
*Grupo CIBERER: U712 Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Institut Català de la Salut, Barcelona*

13h45 **Análisis de un nuevo gen de reparación candidato potencialmente implicado en cáncer de mama hereditario**  
*Grupo CIBERER: U706 Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid*



14h00 **Molecular diagnosis of patients with aplastic anemia or idiopathic pulmonary fibrosis associated to telomere shortening**

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

## SESIÓN I, SALA II

12h45 **Caracterización Clínica y Molecular en Población Pediátrica y Adultos Jóvenes con Diagnóstico de Adenoma Hipofisario**

*Grupo CIBERER: U725 Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces. Barakaldo, Bilbao.*

13h00 **Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from guidelines. Data from ERCUSYN**

*Grupo CIBERER: U747 Enfermedades de la hipófisis. Depto Medicina. Servicio de Endocrinología., Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*

13h15 **Adenomas corticotropos silentes ¿Constituyen un subtipo de adenoma hipofisario no funcionante más agresivo? Datos preliminares**

*Grupo CIBERER: GCV13. Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Alicante.*

13h30 **La ablación del transportador de aminoácidos LAT2 (SLC7A8) causa hipoacusia asociada al envejecimiento en ratón**

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

13h45 **Mutaciones en el transportador de aminoácidos LAT2 (SLC7A8) subyacen a la hipoacusia asociada al envejecimiento (ARHL)**

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

14h00 **Cystine lithiasis modulation in a cystinuria KO mouse model (Slc7a9<sup>-/-</sup>)**

*Grupo CIBERER: U730 Centro de Genética Médica y Molecular CGMM, CGMM-IDIBELL Hospital Duran y Reynals, Fundación IDIBELL, Barcelona*

14h15 – 15h30 **Almuerzo**

15h30 – 17h45 **Sesión II de Presentación de Resultados**

Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados

## SESIÓN II, SALA I

15h30 **WES reveals a novel mutation in the GGPS1 gene in three sisters with bisphosphonates-associated atypical femoral fractures**

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

15h45 **Desarrollo de una plataforma para el manejo de datos de secuenciación de nueva generación: lecciones aprendidas y futuro**

*Grupo CIBERER: U715 Departamento de Genómica Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia*

16h00 **Interpretando cambios en expresión génica o mutaciones en términos de actividad funcional o metabólica con modelos de actividad de pathways**

*Grupo CIBERER: U715 Departamento de Genómica Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia*

16h15 **EpiDisease. Innovación en diagnóstico in vitro basada en epigenética.**

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

- 16h30 **Systemic view of the comorbidity of rare diseases**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*
- 16h45 **Sistemas de predicción como apoyo a la investigación de enfermedades raras**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*
- 17h00 **Efficacy of Network-Based Computational Strategies in the Diagnosis and Novel Gene Identification for Inherited White Matter Disorders**  
*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*
- 17h15 **RNA-seq data analysis in the miR-96 mutant mouse Diminuendo reveals the nasal epithelium as a target tissue to explore drug-based therapeutic approaches**  
*Grupo CIBERER: U728 Unidad de Genética Molecular, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

## SESIÓN II, SALA II

- 15h30 **Depolarization causes the formation of a ternary complex between GlialCAM, MLC1 and CIC-2 in astrocytes: implications in Megalencephalic leukoencephalopathy**  
*Grupo CIBERER: U750 Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona*
- 15h45 **Application of CRISPR/Cas9 technology in zebrafish to understand the possible function of CDON in eye and 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*
- 16h00 **Generation of mouse models with large, moderate and small deletions by CRISPR/Cas9 to study retinal gene function**  
*Grupo CIBERER: U718 Genètica Molecular Humana, Departament de Genètica. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona*
- 16h15 **Generación y análisis de nuevos modelos animales de diferentes tipos de albinismo mediante la tecnología CRISPR**  
*Grupo CIBERER: U756 Modelos animales por manipulación genética, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid*
- 16h30 **Identification and characterization of variants and a novel rare 4bp deletion in the regulatory region of SIX6, a risk factor for Primary Open Angle Glaucoma**  
*Grupo CIBERER: U709 Morfogénesis y Diferenciación del Sistema Nervioso de Vertebrados, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM., Universidad Autónoma de Madrid, Madrid*
- 16h45 **Caracterización de los Patrones de Expresión de las Isoformas A y B del Gen NIPBL en Tejidos Adultos y Fetales, y Fenotipo Leve por Mutación de la Isoforma A**  
*Grupo CIBERER: GCV02 Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza*
- 17h00 **Mutaciones somáticas en PIK3CA causan el síndrome CLAPO**  
*Grupo CIBERER: U753 INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid*
- 17h15 **Espectro molecular y diagnóstico diferencial en pacientes con osteogénesis imperfecta identificados como esporádicos o con herencia recesiva**  
*Grupo CIBERER: U760 Grupo de Genética Humana y Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid*

17h30 **Caracterización funcional de mutaciones en EVC asociadas a manifestaciones clínicas tipo disostosis acrofacial de Weyer**

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

17h45 – 18h15 **Pausa café**

18h15 – 19h00 **Sesión III de Presentación de Resultados**

Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados

## SESIÓN III, SALA I

18h15 **Programa CIBERER de Enfermedades raras No Diagnosticadas (ENoD): Contribución al diagnóstico molecular preciso de pacientes no resueltos mediante una aproximación colaborativa**

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

18h30 **RD-Connect platform: A useful tool for the undiagnosed rare diseases program SpainUDP**

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

18h45 **Simultaneous analysis of single nucleotide and structural variants through NGS using a targeted panel of genes involved in ocular congenital malformations**

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

## SESIÓN III, SALA II

18h00 **EVERREST Trial: DoEs Vascular Endothelial gRowth factor gene theRapy safEly improve outcome in Severe early-onset feTal growth restriction?**

*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*

18h15 **Translational research and the screening for novel oestrogen related HAE-causing F12 mutations.**

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

18h30 **Rare variants of genes involved in N-glycosylation increase the risk for fetal alcohol syndrome under prenatal alcohol exposure.**

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

19h00 – 20h15

**Sesión I:** Reunión interna para Jefes de grupo

*Sesiones en paralelo de formación para el resto de asistentes*

**Sesión II:** Genomic toolbox ready to use! – BIER

**Sesión III:** Aplicación del Human Phenotype Ontology - HPO

**Sesión IV:** Fenotipado de animales en Enfermedades Raras

21:00 **Cena**

## Viernes 24 de marzo

---

8h30 – 10h00 **Reuniones de los Programas de Investigación**  
7 sesiones en paralelo

10h00 – 11h15 **Sesión Pósteres:**  
Presentaciones orales a pie de póster.  
Cinco recorridos en paralelo.

## PÓSTERES RECORRIDO I.

### MEDICINA MITOCONDRIAL Y NEUROMUSCULAR

- 1. Terapia Génica del MNGIE: Comparación del Uso de Diferentes Vectores Adeno-Asociados en el Modelo Preclínico de la Enfermedad**  
*Grupo CIBERER: U701 Unitat de Patologia Mitocondrial i Neuromuscular, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Fundació Institut de Recerca, Barcelona*
- 2. Comorbidity and common molecular links between diabetes and sporadic inclusion body myositis**  
*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: 1. U722 CIBERER; 2. CIBERDEM*
- 3. An innovative strategy to clone positive modifier genes of defects caused by mtDNA mutations: MRSP18C as suppressor gene of m.3946G>A mutation**  
*Grupo CIBERER: U723 Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neuromusculares., Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio Madrileño de Salud, Madrid*
- 4. Xenobiotics that affect oxidative phosphorylation alter differentiation of human adipose-derived stem cells at concentrations that are found in human blood**  
*Grupo CIBERER: U727 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza*
- 5. Diseño y caracterización de modelos celulares para el estudio del Síndrome de Pearson**  
*Grupo CIBERER: U727 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza*
- 6. El Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER): un modelo traslacional en el ámbito hospitalario**  
*Grupo CIBERER: U732 Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona*  
*Otros grupos: 703*
- 7. Aplicación de metodología de la calidad al Registro nacional multicéntrico de enfermedades Neuromusculares (NMD-ES).**  
*Grupo CIBERER: U762 Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*
- 8. Estrategia experimental para la búsqueda de biomarcadores en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.**  
*Grupo CIBERER: U762 Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*
- 9. Actividades para garantizar la viabilidad y sostenibilidad de un registro de enfermedades raras (ER).**  
*Grupo CIBERER: U762 Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*
- 10. Anticuerpos contra Caspr2 y receptores de Netrina-1 en pacientes con neuromiotonía y timoma**  
*Grupo CIBERER: U763 Servicio de Neurología, Hospital UiP La Fe, Valencia*  
*Otros grupos: Josep Dalmau. Hospital Clínic- U764*
- 11. Contribution of the NGS analysis to the HyperCKemia**  
*Grupo CIBERER: U763 Servicio de Neurología, Hospital UiP La Fe, Valencia. Otros grupos: U755*
- 12. Deficient glucose and glutamine metabolism in Aralar/AGC1/Slc25a12 knockout mice leads to altered visual function**  
*Grupo CIBERER: U743 Departamento de Biología Molecular, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO) CSIC-UAM, Madrid.*

## PÓSTERES RECORRIDO II.

### MEDICINA METABÓLICA HEREDITARIA

- 13. Contribution of the novel renal cystine transporter AGT1 in cystinuria**  
*Grupo CIBERER: U730 Centro de Genética Médica y Molecular CGMM, CGMM-IDIBELL Hospital Duran y Reynals, Fundació IDIBELL, Barcelona*  
*Otros grupos: U703*
- 14. Slc7a7-/- mouse model develops Lysinuric Protein Intolerance immune related abnormalities**  
*Grupo CIBERER: U731 Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona*  
*Otros grupos: U703*
- 15. Mutaciones en NDUF4F asociadas a dismorfia, cardiomiopatía y aciduria 3-metilglutacónica**  
*Grupo CIBERER: U737 Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Institut de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Corporació Sanitària Clínic, Barcelona*  
*Otros grupos: GCV14*
- 16. Alteración del metabolismo de las cardiolipinas en pacientes con trastornos del metabolismo energético mitocondrial asociados a aciduria 3-metilglutacónica**  
*Grupo CIBERER: U737 Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Institut de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Corporació Sanitària Clínic, Barcelona*
- 17. Microbiome engineering: a palliative approach to rare metabolic diseases**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*
- 18. Invasion and metastasis of neuroblastoma: a mathematical approach**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*
- 19. Experimental approaches to study angiogenesis in angiogenesis-related rare diseases**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*
- 20. Using phenotype-loci network analysis in undiagnosed clinical cases of patients with rare genomic disorders**  
*Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga*  
*Otros grupos: CB06/07/1005*
- 21. Comparison of glucosylsphingosine concentration and chitotriosidase activity as surrogated biomarkers in gaucher disease, the Spanish experience.**  
*Grupo CIBERER: U752 Grupo de estudio de enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas. Servicio Hematología, Hospital Universitario "Miguel Servet", Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza*
- 22. Structure and mechanism of a bacterial asc, structural and functional homologue of the human asc1 transporter**  
*Grupo U731, Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona*

## PÓSTERES RECORRIDO III.

### MEDICINA PEDIÁTRICA Y DEL DESARROLLO

- 23. A mouse model of DYRK1A-related intellectual disability syndrome shows altered gliogenesis and defects in myelination**  
*Grupo CIBERER: U716 Laboratori de Teràpia Gènica, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona*

**24. Genomic expression differences between cutaneous cells from red hair color individuals and black hair color individuals based on bioinformatic analysis.**

*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  
Otros grupos: U714, U715*

**25. Identificación de un nuevo "enhancer" de SHOX específico del crecimiento de las extremidades y su implicación en la displasia discondrosteosis de Léri-Weill.**

*Grupo CIBERER: U753 INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

**26. Cambios en la Mortalidad por Enfermedad de Huntington en Europa 2001-2012**

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

**27. Atlas Nacional de Mortalidad debida a Enfermedades Raras**

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

## MEDICINA ENDOCRINA

**28. SGPL1, nuevo gen recesivo cuyas mutaciones inactivadoras provocan un síndrome que asocia insuficiencia adrenal primaria y síndrome nefrótico corticorresistente**

*Grupo CIBERER: U712 Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Institut Català de la Salut, Barcelona*

## PATOLOGÍA NEUROSENSORIAL

**29. Estudio farmacogenético de la respuesta a largo plazo del metilfenidato en el trastorno del déficit de atención e hiperactividad en niños de la población española.**

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

**30. Localization of CERKL, a Retinitis Pigmentosa gene, in the retina: association to RNA-stress granules**

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

**31. DFNA15 caused by POU4F3 mutations is one of the most frequent forms of hereditary deafness in Spain with different underlying pathogenic mechanisms**

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

**32. Avances en el diagnóstico genético de las distrofias hereditarias de retina**

*Grupo CIBERER: U755 Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, Fundación para la Investigación del Hospital La Fe, Valencia*

**33. Perfil de expresión de Hif-1 $\alpha$  y factores inflamatorios durante la progresión de la degeneración retiniana en un modelo murino de retinosis pigmentaria**

*Grupo CIBERER: U755 Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, Fundación para la Investigación del Hospital La Fe, Valencia*

**34. Actualización del diagnóstico genético de albinismo mediante la estrategia albinochip**

*Grupo CIBERER: U756 Modelos animales por manipulación genética, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid.  
Otros grupos: U711 y U704*

**35. Modelos animales y celulares del déficit humano en la acción del IGF-1**

*Grupo CIBERER: U761 Grupo de Neurobiología de la Audición, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid  
Otros grupos: U756*

## PÓSTERES RECORRIDO IV.

### MEDICINA GENÉTICA

- 36. Potential genes related with Hirschsprung disease through the determination of DNMT3b targets by ChIP-seq assay in enteric precursor cells.**  
*Grupo CIBERER: U702 Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla, Sevilla*
- 37. Retinosis Pigmentaria autosómica recesiva asociada a mutaciones en SYNE2: una nueva asociación gen-enfermedad.**  
*Grupo CIBERER: U702 Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud en Sevilla, Sevilla*
- 38. Estrategias de secuenciación NGS para el estudio de las enfermedades neuromusculares congénitas**  
*Grupo CIBERER: U705 Servicio de Genética, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*  
*Otros grupos: U762 (CB06/05/0030)*
- 39. Implementación de la secuenciación masiva para la mejora en el diagnóstico de las neuropatías motoras hereditarias distales**  
*Grupo CIBERER: U705 Servicio de Genética, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*
- 40. Caracterización de una mutación en 5'UTR de Endoglin causante de telangiectasia hemorrágica hereditaria.**  
*Grupo CIBERER: U707 Patología vascular y receptores endoteliales, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid*
- 41. Caracterización de patrones de estratificación a escala local: comparación de variantes comunes y raras**  
*Grupo CIBERER: U711 Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña*
- 42. Aplicación de la secuenciación de exoma en el diagnóstico de Paraparesia espástica complicada**  
*Grupo CIBERER: U711 Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña*
- 43. Actividad colaborativa de la plataforma BiER en 2016**  
*Grupo CIBERER: U715 Departamento de Genómica Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia*
- 44. Metabolic reprogramming involved in the pathomechanisms of OXPHOS diseases related to hypomodification of mitochondrial tRNAs**  
*Grupo CIBERER: U721 Laboratorio de Degradación Intracelular de Proteínas y Enfermedades Raras, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia*  
*Otros grupos: U723*
- 45. Transport of laforin between nucleus and cytosol**  
*Grupo CIBERER: U721 Laboratorio de Degradación Intracelular de Proteínas y Enfermedades Raras, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia*
- 46. Huan endoglin as a potential new partner involved in platelet-endothelium interactions**  
*Grupo CIBERER: U734 Fisiopatología de trastornos hemostáticos; Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid*  
*Otros grupos: 707*
- 47. Impaired Cellular Respiration in a Neuronal Model of Progranulin deficient Frontotemporal Lobar Degeneration**  
*Grupo CIBERER: U734 Fisiopatología de trastornos hemostáticos; Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid*

- 48. Nuevas aproximaciones terapéuticas a la Enfermedad de Huntington mediante el uso de modelos animales**  
*Grupo CIBERER: U742 Unidad de Señalización por Nutrientes, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia*  
*Otros grupos: U755*
- 49. Phenotypic characterization of a new EPM2A mutation (N163D) related to slow progression of Lafora disease**  
*Grupo CIBERER: U742 Unidad de Señalización por Nutrientes, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia*
- 50. Identificación de modificadores genéticos del fenotipo clínico de la enfermedad de Lafora**  
*Grupo CIBERER: U744 Laboratorio de Neurología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid*
- 51. Autoantibodies against adipocytes on acquired lipodystrophies**  
*Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid*
- 52. Perfiles cuantitativos del factor H y las proteínas FHRs del Complemento y susceptibilidad a patología renal**  
*Grupo CIBERER: U754 Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid*

## PÓSTERES RECORRIDO V.

### CÁNCER HEREDITARIO, ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS Y DERMATOLÓGICAS

- 53. Modeling molecular factors for predicting metastatic risk in Pheochromocytoma and paraganglioma patients**  
*Grupo CIBERER: U706 Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid*
- 54. Mesenchymal stromal cells avoid graft failures in clinically relevant models of autologous transplantation**  
*Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid*
- 55. Flow Cytometry Characterization of hematopoietic samples from Pyruvate Kinase deficient patients**  
*Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid*  
*Otros grupos: GCV-19, GCV-20*
- 56. Piel Autóloga Bioingenierizada para la Cobertura de Lesiones Quirúrgicas tras Resección de Nevus Melanocíticos Congénitos Gigantes (NMCG)**  
*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*
- 57. Common and specific transcriptomic profile, molecular pathways and signaling circuits in three rare skin disorders: XPC, SK and EBDR.**  
*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: U715*
- 58. Biallelic mutations in the ubiquitin ligase RFWD3 cause Fanconi anemia**  
*Grupo CIBERER: U745 Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*
- 59. Biallelic mutations in FANCM cause a FA-like cancer predisposition syndrome**  
*Grupo CIBERER: U745 Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*



- 60. Valoración del Índice de Fragilidad Cromosómica (Cfi) como Marcador de la Estabilidad Hematológica en Pacientes con Anemia de Fanconi**  
Grupo CIBERER: U745 Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona  
Otros grupos: U710
- 61. Impact of FADD expression, phosphomimetic and nonphosphorylatable FADD mutants in T-cells.**  
Grupo CIBERER: U749 Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- 62. The CDKN1C-E2F1-TP53 axis is altered in human primary T-cell lymphoblastic lymphomas**  
Grupo CIBERER: U749 Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- 63. Down-regulation of FBXW7 by specific microRNAs in T-cell lymphoblastic lymphoma development**  
Grupo CIBERER: U749 Centro de Biología Molecular (CBM) "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- 64. El Biobanco del CIBERER como plataforma de servicio a la investigación.**  
Grupo CIBERER: U799 CIBERER Biobank.

11h15 – 11h45 **Pausa café**

11h45 – 14h00 **Sesión IV de Presentación de resultados**  
Dos sesiones en paralelo con presentaciones de resultados

## SESIÓN IV, SALA I

- 11h45 **Nintendanib es efectivo como agente antifibrótico en un modelo preclínico de distrofia muscular de Duchenne**  
Grupo CIBERER: U762 Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- 12h00 **Nuevo biomarcador del estatus serotoninérgico en pacientes con deficiencia de aminas biógenas: 6-sulfatoximelatonina en orina**  
Grupo CIBERER: U703 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
- 12h15 **Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease**  
Grupo CIBERER: U707 Patología vascular y receptores endoteliales, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid
- 12h30 **Primeras evidencias de reconstitución y ventaja proliferativa de células madre hematopoyéticas corregidas por terapia génica en pacientes con anemia de Fanconi**  
Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid  
Otros grupos: U745; GCV19; GCV18
- 12h45 **Development of a hematopoietic stem cell model of X-linked dyskeratosis congenita**  
Grupo CIBERER: U710 División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid
- 13h00 **Dried blood spot screening of Lysosomal acid lipase deficiency (LALD) and confirmatory studies in Spanish LALD suspected patients**  
Grupo CIBERER: U752 Grupo de estudio de enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas. Servicio Hematología, Hospital Universitario "Miguel Servet", Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza
- 13h15 **Unraveling genotype-phenotype associations by complete functional characterization of the disease-associated variants found in the CFH gene**  
Grupo CIBERER: U738 Patología Molecular y Genética del Complemento, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid
- 13h30 **Autoinmunidad cerebral tras la encefalitis por el virus herpes simple (HSE): 100 casos**  
Grupo CIBERER: U764 Servicio de Neurología, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona

**13h45 Alteraciones Cromosómicas Identificadas en la Serie de Recién Nacidos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español De Malformaciones Congénitas).**

*Grupo CIBERER: U724 Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas - CIAC, Centro mixto ISCIII - ASEREMAC, Madrid*

## **SESIÓN IV, SALA II**

**11h45 Estudio Comparativo de Patogenicidad de dos Mutaciones en el Gen *MT-ATP6* en una Familia con Síndrome de Leigh**

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

**12h00 Fisiopatología mitocondrial en axonopatías: Vulnerabilidad neuronal selectiva**

*Grupo CIBERER: U732 Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona*

**12h15 La depleción aguda de *DKC1* y *NOP10* produce estrés oxidativo.**

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

**12h30 Los factores genéticos y constitucionales son determinantes de la hiperecogenicidad de la sustancia negra**

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

**12h45 IPS Cells as Disease Model for Defects in the Mitochondrial Propionate Oxidative Pathway**

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

**13h00 Characterization of the metabolic proteome in muscle of Progressive external ophthalmoplegia and MELAS syndrome patients.**

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

**13h15 El miR-323-3p circulante es un buen biomarcador de cardiomiopatía, capaz de identificar la variabilidad fenotípica de pacientes con ataxia de Friedreich.**

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

**13h30 Mutation affecting the proximal promoter of Endoglin as the origin of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1**

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

**13h45 Bases Estructurales de las Basalopatías Por Afectación Del Colágeno Tipo IV**

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

**14h00-15h30 Almuerzo Despedida**

**15h45 Salida hasta estación de tren y aeropuerto**



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 2017 Presentación de resultados



## SESIONES ORALES, JUEVES 23

### SESIÓN I PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

#### SALA I, JUEVES 23 12H45 – 14H15

##### Presentaciones Orales

#### Aproximación genética, bioquímica y computacional en pacientes con fenotipo compatible con Síndrome de Allan-Herndon-Dudley sin mutación en MCT8.

*Morte B, Belinchón MM, Rojano E, Lacámara N, Martínez de Mena R, Roldán B, Miranda C, Nascimento A, Nunes TF, O'Callaghan M, Armstrong J, Palomares M, Moreno JC, Ranea JA, Bernal J*

**Grupo CIBERER:** U708 Hormonas tiroideas y cerebro, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid  
**Otros grupos:** U471, U703, U753

El Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) se debe a mutaciones en el transportador de membrana de hormonas tiroideas, MCT8. Cursa con grave retraso psicomotor y cognitivo, hipotonía y perfil tiroideo típico (T3 elevada, T4 baja, TSH ligeramente incrementada y rT3 baja). Existen pacientes con alteración neurológica y perfil tiroideo sugerentes de SAHD pero sin mutación en los exones del gen, denominados "MCT8-like".

Para determinar la base genética de 8 pacientes "MCT8-like" realizamos análisis de dosis génica mediante array-CGH enriquecido en 18 genes del metabolismo tiroideo y PCR/Secuenciación Sanger de región codificante de 8 de estos genes. No se encontró ningún cambio patogénico por secuenciación Sanger en ninguno de los exones de los pacientes. Mediante array-CGH se identificó una delección en heterocigosis de 4.6Mb en 2q24.1-24.3 que abarca 20 genes en un paciente.

Para un correcto diagnóstico bioquímico determinamos los niveles de rT3 en suero (no disponible en la práctica clínica). Salvo en un paciente, los niveles resultaron normales lo que podría descartar alteración en MCT8 no detectada previamente.

Mediante estudio de asociación entre loci y fenotipos patológicos se confirmó que la región del cromosoma 2 deletionada correlaciona con los fenotipos neurológicos comunes en "MCT8-like". Actualmente, realizamos un estudio detallado de esta región para evaluar el impacto individual de los 20 genes en el fenotipo, así como el análisis de perfiles fenotípicos concretos de cada paciente para asociarlos con regiones concretas del genoma.

Esta información servirá como punto de partida para posteriormente verificar experimentalmente las regiones responsables de la enfermedad en pacientes "MCT8-like".

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

#### Caracterización Molecular en Síndromes Hereditarios con Insuficiencia de Médula Ósea Mediante Panel de Secuenciación Masiva

*Gálvez, E; Sebastián, E; Sastre, L; Bogliolo, M; Madero, L; Sastre, L; Bogliolo, M; Catalá, A; Beléndez, C; Díaz de Heredia, C; Galera, A; Badell, I; Plaza, D; Dasí, MA; Vallespín, E; Lapunzina, P; Perona, R; Surrallés, J; Bueren, J; Sevilla, J.*

**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

**Otros grupos:** U710; U745; U753; U757; GCV16; GCV17; GCV18

Los síndromes hereditarios con insuficiencia de médula ósea (SHIMO) se caracterizan por ser muy similares clínicamente y genéticamente heterogéneos, lo que resulta en un diagnóstico complejo. La caracterización molecular es imprescindible para establecer el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Las técnicas de "next generation sequencing" (NGS) parecen ser una plataforma útil a la hora de caracterizar molecularmente los diferentes SHIMO. Por ello hemos diseñado un panel NGS para el análisis de las regiones exónicas e intrónicas adyacentes de 164 genes implicados en diferentes SHIMO. Para el estudio se ha empleado la plataforma NextSeq de Illumina (Roche). El análisis bioinformático ha sido orientado a la identificación de polimorfismos puntuales (SNPs) e inserciones/delecciones de pequeños fragmentos de ADN. Se han procesado 120 muestras, de las que 12 no fueron aptas para el análisis. De las 108 analizadas, se ha detectado mutación causal en 64 (59,3%), coincidiendo con lo descrito en la literatura. Sigue habiendo un porcentaje de pacientes sin diagnóstico genético. Esto podría explicarse porque el gen responsable no haya sido descrito o por las limitaciones de la técnica (no permite detectar grandes delecciones/duplicaciones, mutaciones puntuales en mosaico <50% ni mutaciones en promotores o regiones intrónicas alejadas más de 10 pb). Los pacientes no diagnosticados deberían incluirse en proyectos y programas de investigación.

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

## Deleciones múltiples del ADN mitocondrial. Estrategia para el estudio de genes implicados en la biosíntesis y mantenimiento del ADN mitocondrial utilizando técnicas de secuenciación masiva.

L. Carreño<sup>1</sup>, M. Olive<sup>2</sup>, E. Gallardo<sup>3</sup>, J. Díaz<sup>3</sup>, G. Garrabou<sup>4</sup>, E. Vergés<sup>2</sup>, J.M. Grau<sup>4</sup>, E. Garcia Arumí<sup>1</sup>. *1*Institut de Recerca Hospital Universitario Vall d'Hebron, *2*Hospital Universitari de Bellvitge, *3*Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, *4*Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

**Grupo CIBERER:** U701 Unitat de Patologia Mitocondrial i Neuromuscular, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Fundació Institut de Recerca, Barcelona

**Otros grupos:** U722, CB06/05/0030

Los síndromes asociados a deleciones múltiples del ADN mitocondrial es un grupo heterogéneo de enfermedades autosómicas dominantes o recesivas producidas por defectos moleculares de genes involucrados en la biosíntesis del ADN mitocondrial (ADNmt) o el mantenimiento del pool de deoxinucleótidos. La identificación de la causa molecular tiene especial relevancia ante la posible aplicación de nuevas terapias.

**OBJETIVO:** Estudio de los genes implicados en la biosíntesis y mantenimiento del ADN mitocondrial en pacientes que presentan deleciones múltiples del ADNmt mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS)

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se han estudiado 33 pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial y deleciones múltiples del ADNmt, para ello se ha diseñado un panel con 17 genes asociados a depleción/deleciones del ADNmt y se han secuenciado por NGS.

**RESULTADOS:** De los 33 pacientes estudiados se han encontrado variantes patogénicas en 16 pacientes; 5 en el gen POLG (32%), 3 en TK2 (19%), 2 en MFN2 (13%), 2 en C10orf2 (13%), 1 en RNASEH1 (7%), 1 en RRM2B (7%), 1 en SPG7 (7%) y 1 en SLC25A1 (7%). Doce de las variantes encontradas están clasificadas en bases de datos como patogénicas y 8 no se han descrito previamente; presentan una frecuencia poblacional inferior al 0.005% (EXAC), los predictores "in silico" las clasifican como patogénicas; y el fenotipo asociado a mutaciones en estos genes concuerda con el de los pacientes.

**CONCLUSIONES:** La estrategia metodológica utilizada ha permitido diagnosticar molecularmente el 48 % de los pacientes que presentaron deleciones múltiples del ADNmt. Este trabajo ha sido financiado por PI12-02149-FEDER y PI15/01428-FEDER

[elena.garcia@vhir.org](mailto:elena.garcia@vhir.org)

## Aproximación al Diagnóstico Molecular del Hipotiroidismo Congénito con Glándula en Situación Eutópica Mediante Técnicas de Secuenciación Masiva (NGS)

Fernández-Cancio M., Camats N., Clemente M., Campos A., Antolín M., García-Arumí E., Tizzano E., Yeste D., Carrascosa A.

**Grupo CIBERER:** U712 Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Institut Català de la Salut, Barcelona

**Otros grupos:** U701

El origen del hipotiroidismo congénito con glándula en situación eutópica (HCGE) es complejo y muy heterogéneo. Los estados de resistencia a la acción de TSH y los defectos en genes que participan en la regulación y/o síntesis de las hormonas tiroideas son las causas más frecuentes en ausencia de déficit ambiental de yodo y de procesos autoinmunes maternos.

**OBJETIVO:** Identificar y caracterizar la base molecular de los pacientes diagnosticados de HCGE en el cribado neonatal mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS).

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se han estudiado 80 pacientes diagnosticados de HCGE confirmado por estudio gammagráfico y/o ecográfico. El panel NGS diseñado incluye 9 genes.

**RESULTADOS:** En 61 pacientes se han encontrado 80 variantes con frecuencia <1% en la población control de las que los predictores *in silico* sugieren que son patogénicas: 36,2% en TG, 17,5% en TPO, 13,8% en DUOX2, 10% en PAX8, 3,7% en IYD, 8,8% en SLC26A4, 8,8% en TSHR y 1,2% en SLC5A5. En 36 pacientes se identifican variantes en un gen: 19 heterocigotos, 1 homocigoto y 16 heterocigotos compuestos. 25 pacientes presentan variantes en más de un gen: 11 heterocigotos en más de un gen y 14 presentan dos o más alelos mutados en un gen y uno o más en otros genes.

**CONCLUSIONES:** Este programa de diagnóstico molecular nos ha permitido identificar el origen monogénico u oligogénico en un 38.7% de pacientes con HCGE. El potencial patogénico de las variantes identificadas en heterocigosis monogénica (23,8%) u oligogénica (13,8%) se establecerá mediante estudios funcionales.

[monica.fernandez.cancio@vhir.org](mailto:monica.fernandez.cancio@vhir.org)

### Análisis de un nuevo gen de reparación candidato potencialmente implicado en cáncer de mama hereditario.

*Tavera-Tapia A, de la Hoya M, Macías JA, Alonso MR, Fernández V, Pita G, Barroso A, Urioste M, Caldés T, Benítez J, Osorio A.*  
**Grupo CIBERER:** U706 Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

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 claramente deletérea en una familia con cáncer de mama hereditario no asociada a ningún gen de susceptibilidad conocido (BRCA1) y con un modelo de herencia aparentemente monogénico. La variante se encuentra en un gen 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 genes entre los cuales se han descrito otros genes de susceptibilidad para cáncer de mama.

Dado el interés del hallazgo, hemos realizado una secuenciación completa del gen candidato en una serie de 700 familias BRCA1 y 700 controles. Tras el análisis de los datos, hemos encontrado dos variantes claramente deletéreas en dos familias BRCA1 que presentan un fenotipo similar a la familia en la que apareció la primera mutación, así como algunas variantes más potencialmente deletéreas.

Consideramos que el gen en estudio es un excelente candidato y que podría tratarse de un gen de alto riesgo que explicaría un pequeño porcentaje de los casos de cáncer de mama familiar y contribuiría así a dilucidar la arquitectura genética de esta enfermedad.

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

### Molecular diagnosis of patients with aplastic anemia or idiopathic pulmonary fibrosis associated to telomere shortening

*García Arias-Salgado, E (AMP) Planas, L (CIBERES), Gálvez, E. Pintado-Berninches, L. Sevilla, J. Molina, M (CIBERES) Sastre, L. Perona, R.*

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

**Otros grupos:** GCV14/ER/19

Telomeres are terminal structures of chromosomes required for their genetic stability. Mutations in genes that code for proteins involved in telomere elongation or telomere's chromatin structure cause a number of rare syndromes known as telomere-related diseases. Among them are cases of aplastic anemia (AA) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) that present with abnormally short telomere length. However, the specific genes mutated in a large proportion of these patients have not been determined. A number of Spanish patients presenting AA, in some cases with dyskeratosis congenital symptoms, or IPF and telomere shortening have been recently identified. Their genotype is being studied by sequencing a panel of genes involved in haematological disorders, including all the genes presently associated to telomere-related diseases (Proyecto Intramural). The results obtained for 31 AA and 17 IPF patients will be presented. Mutations in telomere-related genes were found in heterozygosity in 19 AA patients (61.3%), including the TERT, DKC1, RTEL1, NOP10, CTC1, PARN, POT1, NHP2 and WRAP53 genes. Mutations were also found in heterozygosity in 10 IPF patients (58.8%), including the genes TERT, TERC, RTEL1, POT1, PARN and NHP2. Besides these mutations, most patients presented rare nucleotide variants that resulted in missense or nonsense mutations in genes coding for proteins involved in DNA repair by homologous recombination, always in heterozygosity. We are presently studying if the concomitant effect of heterozygous mutations in genes required for telomere function and DNA repair could be at the origin and/or evolution of aplastic anemia and idiopathic pulmonary fibrosis.

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



## SESIÓN I PRESENTACIÓN DE RESULTADOS SALA II, JUEVES 23 12:45-14:15

### Presentaciones Orales

#### Caracterización Clínica y Molecular en Población Pediátrica y Adultos Jóvenes con Diagnóstico de Adenoma Hipofisario

Martinez de LaPiscina, I. Portillo, N. Rica, I. Gaztambide, S. Castaño L.

**Grupo CIBERER:** U725 Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces. Barakaldo, Bilbao.

**INTRODUCCIÓN:** Los tumores hipofisarios en pacientes pediátricos son una patología rara de la que se desconoce la prevalencia. Presentan unas características clínicas y moleculares singulares, y a menudo asocian alteraciones genéticas, siendo la más frecuente mutaciones en el gen AIP y menos frecuentes en MEN1, GNAS, CDKN1B y PRKAR1A, así como recientemente descritos SDH y DICER1. El objetivo es la caracterización clínica y molecular de niños, adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico de adenoma hipofisario familiar o esporádico mediante NGS.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se han recogido las características clínicas y analíticas al diagnóstico de 58 pacientes afectos menores de 35 años (edad media: 17,1 años; mujeres: 63%), mediante la cumplimentación de una base de datos. Estudio molecular en línea germinal utilizando la secuenciación masiva en un panel de genes. Los resultados se han confirmado por secuenciación Sanger y se ha realizado un análisis *in silico* de las variantes identificadas no descritas previamente.

**RESULTADOS:** Se han identificado alteraciones en heterozigosis en 9 pacientes que presentaban un adenoma hipofisario objetivado en RMN.

**CONCLUSIONES:-** En el 16% de los pacientes estudiados se observó una alteración genética.

- La mutación p.Arg271Trp se encuentra entre las más frecuentes del gen AIP en casos esporádicos de gigantismo.  
[idoia.martinezdelapiscinamartin@osakidetza.eus](mailto:idoia.martinezdelapiscinamartin@osakidetza.eus)

#### Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from guidelines. Data from ERCUSYN.

Valassi E, Santos A, Hanzu F, Aranda G, Halperin I, Webb SM, on behalf of all the Ercusyn partners.

**Grupo CIBERER:** U747 Enfermedades de la hipófisis. Depto Medicina. Servicio de Endocrinología., Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

**Otros grupos:** GCV11

**Objective:** Evaluate which tests are performed to diagnose hypercortisolism in patients included in the European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN), and examine if their use differs from the guidelines.

**Patients and methods:** We analyzed data on the diagnostic tests performed in 1341 patients with Cushing's syndrome (CS) entered into the ERCUSYN between January 1st, 2000 and January 31st, 2016 from 57 centres in 26 European countries. 67% had pituitary-dependent CS (PIT-CS), 24% had adrenal-dependent CS (ADR-CS), 6% had CS from an ectopic source (ECT-CS), and 3% were classified as CS from other causes (OTH-CS)

**Results:** Urinary free cortisol (UFC) was performed in 78% of patients, overnight 1-mg dexamethasone-suppression test (DST) in 60%, and late-night salivary cortisol (LSaC) in 25%. Use of LSaC increased in the last five years as compared with previous years ( $p < 0.01$ ). HDDST was more frequent in the last 5 years as compared with previous years ( $p < 0.05$ ). Of the additional tests, late-night serum cortisol (LSeC) was measured in 62% and 48-h, 2 mg/day low-dose dexamethasone suppression test (LDDST) in 33% of cases. ACTH was performed in 78% of patients. Both UFC and LSeC measurements supported the diagnosis of PIT-CS and ECT-CS more frequently than ADR-CS ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Use of diagnostic tests for CS varies across Europe and differs significantly from currently available guidelines. It would seem pertinent that a European consensus be established to determine the best diagnostic approach to CS, taking into account specific inter-country differences with regard to the availability of diagnostic tools.

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

### Adenomas corticotropos silentes ¿Constituyen un subtipo de adenoma hipofisario no funcional más agresivo? Datos preliminares

*García A, Sánchez L, Sánchez R, Sottile J, Cano D, Mireia P, Venegas E, Fajardo C, Cámara R, Lamas C, Soto A, Webb SM y Picó A*  
**Grupo CIBERER:** GCV13 Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Alicante.

Los objetivos 1 y 3 del proyecto de los GV de Endocrinología son identificar dentro de los adenomas hipofisarios (AH) los corticotropinomas silentes (CTS) y compararlos con corticotropinomas funcionantes (CTF) y otros subtipos de adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF).

En la colección de AH del HGUA (n=158) se han definido rangos de expresión de cada gen (p25-p75) de las hormonas adenohipofisarias para establecer una clasificación molecular de los AH. El estudio se ha realizado mediante RT-qPCR. Se han recogido variables demográficas y radiológicas (3 grados de tamaño tumoral: intraselar, extraselar e invasivo). Se ha realizado un descriptivo de la muestra y para la comparación entre subtipos se ha empleado el Test de Fisher o X2.

Se han identificado 22 CT (Cushing), 40 ST (acromegalia), 9 lactotropinomas (LT) y 2 tiotropinomas (TT) (hipertiroidismo) funcionantes y 85 AHNF de los cuales 18 CTS, 9 nulos, 49 gonadotropinomas (GT), 4 TT, 1 LT y 4 multi-hormonales silentes. Se comparan los CTS con los CTF, con los nulos y con los GT.

Se observan diferencias significativas en edad entre los CTS y los nulos ( $p=0.042$ ) y en el sexo entre los CTS y los GT ( $p=0.028$ ).

Se observa un mayor grado de invasividad en los CTS que en los CTF ( $p=0.002$ ), pero un mayor tamaño tumoral de los GT que de los CTS ( $p=0.043$ ).

Se confirman datos previos de la literatura acerca de un comportamiento más invasivo de los CTS que el de los funcionantes, pero no que el de otros subtipos de AHNF.

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

### La ablación del transportador de aminoácidos LAT2 (SLC7A8) causa hipoacusia asociada al envejecimiento en ratón

*Murillo-Cuesta S (1,2,3,\*), Espino Guarch M (4,5,6,\*), Font-Llitjós M (1,4,\*), Celaya AM (1,2), Vilches C (4), Bodoy S (1,5), Sahún I (1,7), González L (1,4), Prat E (1,4,8), Dierssen M (1,7) Palacín M (1,5,9,&), Nunes V (1,4,8,&) and Varela-Nieto I (1,2,3,&)* \* These authors contributed equally to this work & These authors share leadership (1) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII (U716, U730 and U731, Barcelona; U761, Madrid). (2) Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM), Madrid. (3) Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Paz (IdiPAZ), Madrid. (4) Laboratorio de Genética Molecular - IDIBELL, Barcelona. (5) Instituto de Investigación en Biomedicina (IRB Barcelona), Instituto de Ciencia y Tecnología de Barcelona. (6) Sidra Medical and Research Center, Experimental Genetics, Doha, Qatar. (7) Centro de Regulación Genómica (CRG), Instituto de Ciencia y Tecnología de Barcelona., Barcelona. (8) Sección de Genética, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina Ciencia de la Salud, Universidad de Barcelona. (9) Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

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

**Otros grupos:** U730, U731, U716

El transportador de aminoácidos neutros LAT2 se expresa fundamentalmente en riñón, intestino, cerebro y placenta en ratón. La ablación de Lat2 produce una ligera aminoaciduria, cierta incoordinación motora y disminución en el reflejo de sobresalto acústico. Para profundizar en el fenotipo auditivo, se evaluaron los potenciales evocados de tronco cerebral, la citoarquitectura coclear y la expresión de marcadores específicos en ratones C5BL/6J\*129Sv Lat2 knockout, heterocigoto y wildtype, en dos grupos de edad (4-7 meses y 10-18 meses). Además se caracterizaron los niveles de transcrito y proteína LAT2 a diferentes edades en cóclea de ratones control.

Los resultados confirmaron que Lat2 se expresa en la cóclea de ratón wildtype y que los niveles de transcrito aumentan con la edad. El transportador LAT2 se localiza en ligamento espiral, limbo espiral y ganglio coclear, y sus niveles están reducidos en el heterocigoto y ausentes en el knockout. Los ratones nulos presentan una hipoacusia moderada en ambas edades, mientras que en los heterocigotos la pérdida auditiva se manifiesta sólo a la edad más avanzada y afectando principalmente a las frecuencias altas. La deficiencia en el transportador da lugar a pérdida de células ciliadas en el órgano de Corti y de neuronas del ganglio coclear, así como una desestructuración de la estría vascular, con menor expresión del canal Kir4.1

El fenotipo de ratón Lat2 knockout sugiere que la deficiencia en el transportador LAT2 ocasiona hipoacusia asociada con la edad (age-related hearing loss, ARHL). Financiado parcialmente por ACCI 2016.

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

## Mutaciones en el transportador de aminoácidos LAT2 (SLC7A8) subyacen a la hipoacusia asociada al envejecimiento (ARHL)

*Errasti- Murugarren, E1,2\*, Espino Guarch, M2,3,4\*, Giroto, G3, Vuckovic, D3, Zorzano A2,25,6, Gasparini P3&, Nunes V&,1,4,7, Palacin M1,2,5& \* These authors contributed equally to this work. &, These authors share leadership 1 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER –CB06/07/0069 y CB06/07/0100), Instituto de Salud Carlos III. Barcelona .España 2 Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona. España. 3 Sidra Medical and Research Center, Experimental Genetics, Doha, Qatar. 4 Laboratorio de Genética Molecular – IDIBELL, Barcelona, España 5 Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, España. 6 Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Barcelona, (CB07 / 08/0017), España. 7 Sección de Genética, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud y Medicina, Universidad de Barcelona, España*

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

**Otros grupos:** Virginia Nunes (U730)

El fenotipo ARHL de los ratones LAT2 knockout promovió la búsqueda de variantes de secuencia en SLC7A8 en pacientes con ARHL. Se secuenció el genoma de los habitantes de dos pueblos italianos aislados geográficamente. A los habitantes de  $\geq 50$  años de edad se les realizaron audiometrías para clasificarlos en dos grupos: pacientes (66 casos) y controles (88 habitantes). En los casos de ARHL se descartaron causas no hereditarias e hipoacusias sindrómicas. Se identificaron 7 variantes de cambio de sentido en heterocigosis confirmadas por secuenciación mediante Sanger. Se encontraron 4 variantes en 4 casos ARHL (2,5% de los casos estudiados) y 3 variantes en 3 controles. La expresión de LAT2 (proteína de referencia o WT y las 7 variantes identificadas) y el transporte de aminoácidos inducidos se estudió en células HeLa transfectadas. Las cuatro variantes presentes en los casos ARHL mostraron un claro defecto en el transporte de L-tirosina (entre el 1% y el 40% de transporte de la proteína WT remanente) mientras que las 3 variantes presentes en los controles no afectaron el transporte de este aminoácido (entre el 85% y el 100% de transporte remanente). Las variantes patológicas identificadas se sitúan en dominios estructurales que afectan su tráfico a la membrana y estabilidad, el canal del sustrato o el mecanismo del ciclo de transporte. En su conjunto, los estudios en ratón y pacientes con ARHL demuestran que la pérdida de función de LAT2 ocasiona hipoacusia asociada con la edad.

Financiado parcialmente por ACCI 2016 (U730 y U731)

[manuel.palacin@irbbarcelona.org](mailto:manuel.palacin@irbbarcelona.org)

## Cystine lithiasis modulation in a cystinuria KO mouse model (Slc7a9-/-)

*Miguel López de Heredia<sup>1</sup>, Luis Lucena<sup>1</sup>, Miriam C. Fernández-Vaquero<sup>1</sup>, Belén García<sup>1</sup>, Clara Mayayo-Vallverdú<sup>1</sup>, Laura González<sup>1</sup>, Esther Prat<sup>1,2</sup>, Rafael Artuch<sup>3</sup>, Antonia Ribes<sup>4</sup>, Judit García<sup>4</sup>, Manuel Palacín<sup>5,6</sup>, Virginia Nunes<sup>1,2</sup> U730, Human Molecular Genetics Laboratory, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. 2Genetic Unit, Physiological Sciences Departament, Health Science and Medicine Faculty, University of Barcelona, Spain. 3U703, Clinical Biochemistry Department and Institute of Research Pediatrics. Sant Joan de Déu Hospital. Barcelona, Spain.4U737, Div. Inborn Errors of Metabolism, Dpt. Biochemical and Molecular Genetics, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain.5U731, Biochemistry and Molecular Biology Department, Biology Faculty, University of Barcelona, Spain.6Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), Barcelona, Spain.*

**Grupo CIBERER:** U730 Centro de Genética Médica y Molecular CGMM, CGMM-IDIBELL Hospital Duran y Reynals, Fundación IDIBELL, Barcelona

**Otros grupos:** U731, U703, U737

Cystinuria is a hereditary disorder caused by a defect in the apical membrane transport system, b0,, for cystine and dibasic amino acids in renal proximal tubules and intestine, resulting in recurrent urolithiasis. Mutations in SLC3A1 and SLC7A9 genes, that codify for rBAT/b0, AT transporter subunits, cause type A and B cystinuria, respectively as are in charge of reabsorbing 90% of the excreted cystine. In humans, cystinuria treatment is based on the prevention of calculi formation and its dissolution or breakage. Persistent calculi are treated with thiols for cystine solubilization with important side-effects, causing discontinuation of treatment. In a recent study we described AGT1 (SLC7A13) as the second cystine renal transporter. Differences in lithiasis onset and progressin in both, human and mice, even when sharing mutations led us to investigate the existence of modulating genes using animal models for cystinuria. We have observed differences in cystine lithiasis onset depending on genetic background and sex. The latter could be explained, in part, by differences in the expression of AGT1. We have analyzed amino acid, and organic acids in lithiasic and non-lithiasic mice. We have also investigated the implication of a putative modulating gene in cystine lithiasis and the effect of one of the molecules it transports on lithiasis progression. In a KO mouse model for a putative modulating gene, found in a transcriptomic approach, we have observed differences in cystine lithiasis onset and a compound tested as a putative treatment showed no effect on cystine lithiasis progression.

Financed by: FIS (PI13/00121-FEDER,VN) and CIBERER (ACCI-2014,MP/VN/JG)

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

## SESIÓN DE PRESENTACIÓN DE RESULTADOS II SALA I, JUEVES 23 15:30-17:45

### Presentaciones Orales

#### WES reveals a novel mutation in the GGPS1 gene in three sisters with bisphosphonates-associated atypical femoral fractures

Roca-Ayats, N., Garcia-Giralt, N., Falcó-Mascaró, M., Martínez-Gil, N., Abril J.F., Urreizti, R., Dopazo, J., Quesada Gómez, J.M., Nogués, X., Mellibovsky, L., Prieto-Alhambra, D., Dunford, J.E., Javaid, M.K., Russell, R.G., Grinberg, D., Balcells, S., Díez-Pérez, A.

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

**Otros grupos:** U715

Atypical femoral fractures (AFFs) are a rare but devastating type of fractures often associated with long-term bisphosphonate (BPs) therapy, the main treatment for osteoporosis and cancer-related bone disease. Unfortunately, the mechanisms underlying the pathogenesis of AFFs remain unclear. Given the low incidence of these fractures, there may be underlying genetic causes that might interact with BPs to trigger their occurrence.

We identified three sisters and three additional unrelated patients, all presenting with AFF and treated with BPs for more than 5 years. The present study explored their genetic background by whole exome sequencing. Rare non-synonymous mutations shared among the three sisters were selected, considering either a dominant or a recessive inheritance model. We detected 37 rare heterozygous mutations in 34 genes. Among them, a novel mutation was found in the gene encoding geranylgeranyl diphosphate synthase (GGPPS), an enzyme crucial for osteoclast function, which can be inhibited by BPs. Other identified variants, such as those found in the CYP1A1 and in the mevalonate pyrophosphate decarboxylase (MVD) genes, may also contribute to susceptibility to AFF. Pathway analysis among the mutated genes showed enrichment of the isoprenoid biosynthetic pathway (GO:0008299), containing these three genes (p-value 0.0006). Preliminary functional studies of the GGPS1 mutation show a reduced enzymatic activity of the mutated protein.

Our results are compatible with a model in which an accumulation of susceptibility variants (including some in relevant genes, notably GGPS1) constitutes a possible genetic component of AFF causality and may lead to novel risk assessment tools to personalize osteoporosis therapy.

[neus.roca@ub.edu](mailto:neus.roca@ub.edu)

#### Desarrollo de una plataforma para el manejo de datos de secuenciación de nueva generación: lecciones aprendidas y futuro

Dopazo J, Antiñolo G, Ayuso C, Lapunzina P, Moreno MA, Jaijo T, Millán JM, Pérez B y Pérez Jurado L

**Grupo CIBERER:** U715 Departamento de Genómica Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia

**Otros grupos:** U702, U704, U728, U735, U746, U753 y U755

A lo largo de 2016, ocho grupos CIBERER llevaron a cabo un proyecto ACCI que puede considerarse la primera iniciativa a nivel del país para desarrollar un sistema piloto que facilite el manejo de datos de secuenciación de nueva generación, especialmente orientado al diagnóstico de patologías raras. El objetivo general de este proyecto, con grandes complejidades tecnológicas, consistió en el desarrollo de un software que lee directamente los archivos de variantes (VCF) generados por el secuenciador, permitiendo la definición de paneles virtuales y su uso para la detección automática de variantes diagnósticas dentro de ellos.

Mientras que las funcionalidades fueron implementadas con relativa facilidad, los problemas más importantes detectados a lo largo del proyecto se derivaron de las dificultades de obtener ficheros VCF en los grupos que secuenciaban, que realmente siguiesen el estándar del formato VCF. Esto causó permanentes problemas de carga de datos para los que se han ensayado varias soluciones.

La colaboración con Genomics England Ltd (GEL), el proyecto de los 100.000 genomas, nos permite acceder a la tecnología de almacenamiento de datos genómicos más avanzada actualmente, de la que se beneficiará la nueva versión de la plataforma en la que estamos trabajando.

Este proyecto aunó los esfuerzos de siete grupos experimentales y uno bioinformático, siendo una de las ACCI más colaborativa y ha sentado las bases para el desarrollo de un nuevo sistema más robusto y escalable y con mayor versatilidad de uso.

[jdopazo@cipf.es](mailto:jdopazo@cipf.es)

## Interpretando cambios en expresión génica o mutaciones en términos de actividad funcional o metabólica con modelos de actividad de pathways.

Hidalgo, MR, Salavert, F, Cubuk, C, Carbonell-Caballero, J, Dopazo J.

**Grupo CIBERER:** U715 Departamento de Genómica Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia

Recientemente hemos desarrollado modelos que permiten transformar datos de expresión génica o de mutaciones en valores de actividad de los circuitos que transmiten la señal desde las proteínas receptoras a las efectoras (que desencadenan funciones celulares) dentro de los pathways de señalización. Por medio de estos modelos es posible estimar cambios en la actividad de las funciones celulares, que explican mecanismos de enfermedad y son más fáciles de relacionar con fenotipos que las actividades de los genes. Hemos demostrado en distintos casos de uso que dichas actividades realmente están relacionadas con fenotipos complejos como supervivencia de pacientes o respuesta a fármacos. Hemos extendido estos modelos al cálculo de la actividad metabólica con resultados similares. Finalmente hemos desarrollado software de uso intuitivo para facilitar su aplicación.

Buscamos colaboraciones con grupos que trabajen con enfermedades en los que la señalización o el metabolismo sean relevantes. También buscamos otros sistemas biológicos que sean susceptibles de ser modelizados de manera similar.

[jdopazo@cipf.es](mailto:jdopazo@cipf.es)

## EpiDisease. Innovación en diagnóstico in vitro basada en epigenética.

García-Giménez, J.L.; Mena Mollá, S.; Peiró-Chova, L.; Ibañez-Cabellos, S., Seco-Cervera, M., Romá-Mateo, C., García-López E., González D., Soro P., Beltran-García J., Pérez-Machado G., Pallardó, F.V.

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

Recientemente nuestro grupo ha estudiado eventos epigenéticos asociados a la variabilidad fenotípica en algunas enfermedades que podrían tener una aplicación directa en la práctica clínica. Además, hemos descrito las características que debería tener un potencial biomarcador epigenético y como este tipo de biomarcadores puede contribuir a mejorar la medicina de precisión.

Con este afán de generar nuevas herramientas de diagnóstico in vitro basadas en la epigenética y transferir conocimiento al sector biosanitario nace EpiDisease en 2014. EpiDisease S.L., la primera Spin-Off del CIBER (ISCIII), es una compañía de investigación e innovación basada en tecnología de base epigenética que tiene como objetivo desarrollar y comercializar una cartera de productos propios para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades humanas con especial foco en las patologías de baja prevalencia. Nuestra misión es proporcionar nuevas herramientas clínicas tanto para la detección precisa y precoz de enfermedades como para su seguimiento y evolución clínica, permitiendo de esta forma mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

En esta comunicación presentamos dos de las tecnologías patentadas por el CIBER en el que ha participado el equipo de investigación de la U733 y EpiDisease, que consisten en un kit de diagnóstico de la escoliosis idiopática en adolescentes basado en una firma de microARNs y un kit para el diagnóstico y pronóstico del shock séptico basado en la detección de histonas circulantes.

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

## Systemic view of the comorbidity of rare diseases

Moya-García A.A., Rojano E., Moreno F., Medina M.A., Sánchez-Jiménez F., Ranea J.A.G.

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

Comorbidity—the coexistence of two or more diseases in the same individual—assumes a correct disease definition and diagnosis, which is especially difficult to achieve in rare diseases and rare syndromes <sup>(1)</sup>. Thus, comorbidity relationships between diseases involve uncertainty in diagnosis and treatment of rare diseases.

Rare diseases and syndromes emerge from the complex molecular interactions in various pathological processes. These network-based relationships between genes and diseases are systematically mapped in diseasesomes, which explain how diseases are linked at the molecular level <sup>(2)</sup>. Diseasesomes offer an indirect perspective of comorbidity relationships by assuming that diseases sharing molecular mechanisms co-occur in the same patients.

In this communication, we present a phenotype network that overcomes this limitation of diseasesomes, and offer insights on the direct comorbidity relationships between diseases. We linked together pathological phenotypes if

they are annotated to the same patients in DECIPHER<sup>(3)</sup>. We mapped rare diseases from Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net))—considered as sets of phenotypes—onto the phenotype network, to show how rare diseases form groups of interconnected pathological phenotypes. The phenotype network offers a systematic perspective of rare diseases comorbidity, with potential use in disease classifications and diagnosis.

1. Hu et al. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nature* 17, 615–629 (2016).
2. Barabási et al. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature* 12, 56–68 (2011).
3. Firth et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am. J. Hum. Genet.* 84, 524–533 (2009).

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

### Sistemas de predicción como apoyo a la investigación de enfermedades raras

Rojano E., Seoane P., Bueno A., Perkins, J.R, Ranea, J. A.

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

**Otros grupos:** CB06/07/0010

El 80% de las enfermedades raras tienen origen genético. Las alteraciones en distintas regiones del genoma pueden afectar a genes causantes de los fenotipos patológicos observables en el paciente. La asociación de regiones afectadas con fenotipos patológicos podría ayudar a clínicos e investigadores a esclarecer los motivos por los cuales tienen lugar las enfermedades raras. Nuestro grupo de investigación, a través del estudio de redes, se ha centrado en el desarrollo de sistemas de asociación utilizando información obtenida de la base de datos Databases of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER), que incluye información de pacientes que padecen enfermedades raras y sus regiones genómicas afectadas. En base a los datos de asociación obtenidos, actualmente estamos desarrollando un sistema de predicción que ayude a una mejor comprensión de estas enfermedades. A partir de una lista de fenotipos patológicos clínicamente observados y anotados en un sistema jerárquico como es la Human Phenotype Ontology, nuestra herramienta predice las regiones genómicas que tienen un mayor nivel de asociación con los fenotipos patológicos consultados. Con esta información, además se pueden localizar los genes posicionados en las regiones afectadas y de esta manera ver su relación con los fenotipos patológicos observados, convirtiendo este sistema en una herramienta útil de apoyo en la investigación de este tipo de enfermedades.

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

### Efficacy of Network-Based Computational Strategies in the Diagnosis and Novel Gene Identification for Inherited White Matter Disorders

Ruiz M, Schlüter A, Verdura E, Rodríguez-Palmero A, Homedes C, Martínez JJ, O'Callaghan M, Quintáns B, Sobrido MJ, Artuch R, González L, Macaya A, López de Munaín A, Casasnovas C and 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

**Otros grupos:** U703, U711, GCV6, GCV8, GCV9

Leukodystrophies and Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are neurodegenerative diseases manifesting frequently with similar clinical pictures, i.e. chronic progressive spasticity, due to common underlying causes and physiopathological mechanisms. Although the genetic basis is partly understood, only a small fraction of cases receives a definitive genetic diagnosis using targeted approaches (either single gene or metabolic screening) nowadays. Whole exome sequencing (WES) may ameliorate diagnostic yield and identify novel causative genes for this group of disorders. To improve efficacy of our GATK-based pipeline, we have developed a global, network-based computational method designed to prioritize disease genes based on their network of protein-protein interactions. Following strictly the ACMG criteria (Richards et al, *Genet Med* 2015) for interpretation of variants, our diagnostic yield from 66 WES cases is as follows: i) positive diagnosis in 71% (pathogenic, likely pathogenic or vus variants); ii) novel candidate genes in 9%; and iii) Inconclusive cases in 20%. Our analysis links HSP and leukodystrophy to other neurodegenerative disorders and may facilitate gene discovery and mechanistic understanding of white matter and cortical motor neuron diseases.

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

### RNA-seq data analysis in the miR-96 mutant mouse *Diminuendo* reveals the nasal epithelium as a target tissue to explore drug-based therapeutic approaches

*Morín M1, Lewis M2, García F3, Borreguero L1, Barca V1, Ajenjo M1, Dopazo J3, Steel KP2 and Moreno-Pelayo MA1*  
1 Genetics Department, Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS-CIBERER-U728, Madrid, Spain; 2 Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London, UK; 3 Genomic Unit, Centro de Investigación Príncipe Felipe, CIBERER-U715, Valencia, Spain.

**Grupo CIBERER:** U728 Unidad de Genética Molecular, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid  
**Otros grupos:** U715

Point mutations in miR-96 cause DFNA50 hearing loss in human and in the *Diminuendo* mouse (Dmdo). In Dmdo the sensory hair cells crucial for hearing fail to develop fully and retain immature characteristics, suggesting that miR-96 is important for coordinating hair cell maturation. In this study we have: 1) explored if the potential networks/genes controlled by miR-96 in the inner ear are also expressed in the nasal epithelia and; 2) if the *diminuendo* mutation affects the gene expression profile in either the heterozygous and homozygous states. RNA-seq analysis was carried out in nasal epithelium samples of *Diminuendo* mice (3 homozygotes and 3 heterozygotes) and 3 wild-type littermates. The primary analysis confirmed that more than 28,000 genes are expressed in the nasal epithelia of the three genotypes and differences in expression levels were detected between the wt and either of the mutant states ( $p$ -value  $<0.05$ ). Since miR-96 was also readily detected by RNA-seq analysis, we assumed that the miR-96 mutation affects the regulatory role of this microRNA in the nasal epithelium. We could reproduce simple gene pathways in nasal epithelium similar to those obtained from cochlea. We also have confirmed that the key genes identified in the regulatory networks of miR-96 in the inner ear are also present in the nasal epithelium and some of them (Trp53, Myc, Nr3c1 and Fos) are candidates for therapeutic intervention. Altogether, these data make possible the use of the nasal epithelium as an easy-access target tissue to explore drug-based therapeutic approaches in DFNA50 patients.

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

## SESIÓN II PRESENTACIÓN DE RESULTADOS SALA II, JUEVES 23 15:30-17:45

### Presentaciones Orales

#### Depolarization causes the formation of a ternary complex between GlialCAM, MLC1 and CIC-2 in astrocytes: implications in Megalencephalic leukoencephalopathy

*Hector Gaitan-Peñas, Sònia Sirisi, Xabier Elorza-Vidal, Tanit Arnedo, Mercedes Armand-Ugón, Gerard Callejo, Xavier Capdevila-Nortes, Tania López-Hernández, Uwe Schulte, Alejandro Barrallo-Gimeno, Virginia Nunes, Xavier Gasull, Raúl Estévez, Sònia Sirisi*

**Grupo CIBERER:** U750 Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona  
**Otros grupos:** U730

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) is a rare type of leukodystrophy caused by mutations in either MLC1 or GLIALCAM.

GlialCAM is necessary for the correct targeting of MLC1, but also for the targeting of the Cl<sup>-</sup> channel CIC-2. Furthermore, GlialCAM modifies CIC-2 functional properties in vitro. However, in vivo studies in GlialCAM<sup>-/-</sup> mice have shown that the modification of CIC-2 activity only occurs in oligodendrocytes, despite GlialCAM and CIC-2 being expressed in astrocytes.

Thus, the relationship between GlialCAM, MLC1 and CIC-2 in astrocytes is unknown. Here, we show that GlialCAM, CIC-2 and MLC1 can form a ternary complex in cultured astrocytes, but only under depolarizing conditions. We also provide biochemical evidences that this ternary complex also exist in vivo. The formation of this complex changes CIC-2 localization in the membrane and its functional properties. CIC-2 association with GlialCAM/MLC1 depends on calcium flux through L-type calcium channels and activation of calcium-dependent calpain proteases. Based on these studies, we propose that the chloride influx mediated by GlialCAM/MLC1/CIC-2 in astrocytes may be needed to compensate an excess of potassium, as it happens in conditions of high neuronal activity. We suggest that a defect in this compensation may contribute to the pathogenesis of MLC disease.

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

### Application of CRISPR/Cas9 technology in zebrafish to understand the possible function of CDON in eye and kidney malformations

Gallardo V., Letelier J., Sandonis A., Cardozo, M., Ayuso C., Martínez-Morales, JR; Cortón-Perez M.; Bovolenta P.

**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:** U704

Patterning of the vertebrate optic vesicle into proximal/optic stalk and distal/neural retina involves midline-derived Hh signalling, which promotes stalk specification. In the absence of Hh signalling, the stalk is not specified, forming a single cyclopic eye. However, work from our laboratory has shown that the cell adhesion molecule Cdon presents a complementary expression pattern to the canonical Hh receptor Ptc and acts as a negative Hh signalling regulator during the formation of the eye in zebrafish. At the neural retina/optic stalk border Cdon binds Hh, serving as a decoy receptor to protect the neural retina from Hh activity, likely preventing its diffusion and limiting its long-range signalling. In Cdon absence, embryos develop eye coloboma. How Cdon controls Hh dispersion shaping the gradient responsible for the correct P-D patterning of the eye remains unknown. Furthermore, mutations in children and fetuses affected by kidney defects (in cases associated to eye malformations) have been found in humans, suggesting that Cdon function might be relevant to kidney development. To address both questions we have used CRISPR/Cas9 technology to generate a series of cdon zebrafish mutant lines. We will present the data of the ongoing phenotypic characterization of these lines using a combination of morphological studies and expression analysis of markers commonly used to study eye and kidney development.

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

### Generation of mouse models with large, moderate and small deletions by CRISPR/Cas9 to study retinal gene function

Marfany, G. López-Iñiesta, M<sup>a</sup> J. González-Duarte, R.

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

**Otros grupos:** ACCI-2015, ACCI-2016

Mutations in over 200 genes are associated to inherited monogenic retinal degenerative diseases (prevalence 1:3000 worldwide), but we are still far from completely understanding their ethiopathology. Therefore, animal models are an essential tool to complement in vitro and cell culture assays. We aimed to generate two different mouse models by genome editing of Cerkl and Nr2e3, two retinal dystrophy genes, to dissect and characterize their precise role in photoreceptor cells. We have generated mouse models by the new CRISPR genome approach, with the Cas9 nickase variant. For Cerkl, we designed and obtained the full gene deletion (approx. 100 kb). For Nr2e3, we aimed to delete some of the functional domains of this transcription factor, and thus, moderate (600-800nt deletions) and small deletion alleles (few base pairs) were also obtained. After zygote injections and embryo transfer, mosaic pups were genotyped to characterize the modified alleles and used as founder animals to obtain heterozygous and homozygous mice in subsequent matings. We have stable lineages in which viability studies and phenotypic assessment of the retinal morphology is being assessed. The comparison between these new genetically modified strains to other knock-out and knock-down animal models will provide relevant insights of the role of CERKL and NR2E3 in visual disorders.

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

### Generación y análisis de nuevos modelos animales de diferentes tipos de albinismo mediante la tecnología CRISPR

Josa S, Fernández A, Cantero M, Fernández J, Montero A, Robles I, de Lara C, López-Mancheño Y, Montoliu L

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

La tecnología de edición génica mediada por las herramientas CRISPR ha revolucionado la biomedicina, permitiendo generar modelos celulares y animales más precisos e ilustrativos de las correspondientes mutaciones diagnosticadas en humanos. En el laboratorio hemos aplicado la tecnología CRISPR para generar nuevos modelos animales, en ratón, de diversos tipos de albinismo. Se conocen actualmente hasta 20 genes cuyas mutaciones están asociadas con algún tipo de albinismo, una enfermedad rara caracterizada por un déficit visual importante y muy discapacitante, que puede presentarse simultáneamente con alteraciones en



la pigmentación en la piel, ojos y pelo, pero que sin embargo no aparecen en todos los casos ni, si lo hacen, se manifiestan con igual intensidad. Mediante CRISPR hemos generado diversos alelos mutantes del gen de la tirosinasa (Tyr) en los que hemos inactivado diferentes regiones reguladoras y establecido su relevancia para la expresión correcta del locus. Igualmente hemos generado variantes alélicas de Tyr cuya patogenicidad no está plenamente establecida, y otras variantes alélicas de otros genes de albinismo asociados a mayor predisposición a padecer distintos cánceres de piel y/o detectados en la población a través de nuestra estrategia de diagnóstico Albinochip. También estamos usando la tecnología CRISPR para acotar y determinar el gen implicado en uno de los tipos de albinismo, asociado a una región cromosómica del genoma en la que aparecen diversos genes candidatos. En esta presentación compartiremos el estado actual de nuestras investigaciones en los diversos modelos de ratón editados genéticamente que están siendo generados y analizados en el laboratorio.

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

### Identification and characterization of variants and a novel rare 4bp deletion in the regulatory region of SIX6, a risk factor for Primary Open Angle Glaucoma

*Bovolenta P., Shah M.S., Tabanera N., Krishnadas S.R., Pillai M. and Sundaresan P.*

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

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a complex disease of multigenic inheritance and the most common subtype of glaucoma, which is the second leading cause of blindness worldwide. Previous studies showed a significant genetic association between the SIX6 locus and POAG and there is a hint that changes in SIX6 expression might also be relevant. We sequenced the SIX6 locus in a cohort of south Indian POAG patients and matched controls, identifying two known rare and two common variants in the SIX6 locus. Contrary to previous studies, we could not establish a significant genetic association between the two common rs10483727 and rs33912345 variants and POAG in Indian ethnicity. However, patients carrying the variants risk alleles exhibited a dose-dependent reduction of the peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and a significant increase of the vertical cup disc ratio, two parameters used to diagnose POAG. Notably, we also identified a novel rare 4bp deletion in conserved enhancer region that we previously characterized as important for six6 retinal expression in medaka fish. Using transgenesis in zebrafish and luciferase assays, we demonstrated that this deletion significantly reduces reporter expression in cells of the retinal ganglion and amacrine layers, where human SIX6 is expressed, suggesting SIX6 haploinsufficiency in the retina of patients carrying this deletion. Altogether our data further supports the implication of SIX6 variants as POAG risk factors and implicates that reduced levels of SIX6 gene expression might be a rare but relevant cause of POAG pathogenesis.

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

### Caracterización de los Patrones de Expresión de las Isoformas A y B del Gen NIPBL en Tejidos Adultos y Fetales, y Fenotipo Leve por Mutación de la Isoforma A

*Ramos Fuentes FJ, Puisac Uriol B, Teresa-Rodrigo ME, Hernández-Marcos M, Gil-Rodríguez MC, Baquero-Montoya C, Bueno Martínez I, López-Triguero S, Gil-Clavero S, Santiago-Arcos FJ, García Ortín J, Pié Juste J*

**Grupo CIBERER:** GCV02 Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza

El síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) es un trastorno congénito del desarrollo caracterizado por dismorfia craneofacial, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, y malformaciones de extremidades sobre todo superiores. El 60% de los pacientes tienen mutaciones en el gen NIPBL, del que se conocen seis isoformas, la A y la B son las más largas y sólo difieren en la región C-terminal. En este trabajo, a partir de paneles comerciales de cDNA y mediante qPCR, se ha realizado la primera evaluación de los patrones de expresión de estas variantes en tejidos adultos y fetales. Aunque ambas isoformas parecen encontrarse en todos los tejidos, la isoforma A es la dominante. Curiosamente, la expresión en los tejidos fetales es mayor que en los adultos, especialmente en el cerebro y el músculo esquelético. Se describe también una nueva mutación (c.8387A> G, p.Y2796C) del gen NIPBL en dos hermanos con fenotipo leve y atípico de SCdL y sensibilidad de daño al DNA normal. La mutación está localizada al final del gen afectando solo a la isoforma A.

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

## Mutaciones somáticas en PIK3CA causan el síndrome CLAPO

Rodríguez-Laguna, L; Ibañez, K; López-Gutiérrez, JC; Ruiz-Perez, VL; Gordo, G; Lapunzina, P; Martínez-Glez, V.

**Grupo CIBERER:** U753 INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid

**Otros grupos:** CB06/07/1029

**Introducción:** CLAPO es un síndrome vascular y de sobrecrecimiento complejo y de causa desconocida. Se caracteriza por malformación capilar de labio inferior, malformación linfática en región cervico-facial, asimetría facial y sobrecrecimiento parcial o generalizado. Debido al patrón de distribución de los tejidos afectados, así como a su solapamiento fenotípico con los síndromes de sobrecrecimiento asociados a PIK3CA (PROS), decidimos estudiar 13 pacientes con CLAPO bajo la hipótesis de que también podía estar causado por mutaciones activantes en forma de mosaico somático en el gen PIK3CA.

**Materiales y Métodos:** Se desarrolló un panel custom de NGS y un algoritmo bioinformático para detectar mosaicos bajos en muestras pareadas sangre/tejido disponibles en 9 de los 13 pacientes. Las variantes candidatas fueron validadas según su porcentaje de lecturas: Sanger >15%, pirosecuenciación >5% y ddPCR <5%. Para validar el efecto de ganancia de función (GOF) de variantes en PIK3CA no descritas previamente se realizó mutagénesis dirigida, transfección y western blot para medir fosforilación de AKT, su diana natural.

**Resultados:** Identificamos 5 diferentes mutaciones en mosaicismo somático bajo (5-16%) en PIK3CA en el tejido afecto de 6/9 pacientes. Tres de las mutaciones habían sido descritas en PROS. Las otras 2 mostraron GOF comparadas con wt.

**Conclusiones:** Describimos que las mutaciones GOF en mosaico en el gen PIK3CA son causantes de CLAPO y sugerimos incluir este síndrome en el espectro PROS. Estos hallazgos permitirán un mejor diagnóstico del síndrome, que también se beneficiará de cualquier posible tratamiento futuro dirigido a la vía PI3K-AKT-mTOR.

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

## Espectro molecular y diagnóstico diferencial en pacientes con osteogénesis imperfecta identificados como esporádicos o con herencia recesiva

Cristina Estañ, Caparros-Martin JA, Aglan M, Temtamy S, Otaify GA, Valencia M, Nevado J, Vallespin E, Del Pozo A, Prior de Castro C, Calatrava-Ferreras L, Gutiérrez P, Bueno A, Sagastizabal B, Guillen-Navarro E, Ballesta-Martinez M, Gonzalez V, Martínez-Glez V, Heath KE, Lapunzina P, Ruiz-Perez VL

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

**Otros grupos:** U753, GCV14/ER11

La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad caracterizada por fracturas recurrentes cuya prevalencia es 6-7/100.000. Aunque la mayoría de casos presentan herencia dominante y portan mutaciones heterocigotas en *COL1A1* y *COL1A2*, recientemente ha habido una explosión en el número de genes causantes de formas tanto recesivas como dominantes de OI. Con la intención de identificar qué genes están mutados en pacientes de OI sin antecedentes familiares de esta enfermedad, estudiamos una cohorte de 42 casos, de los que 20 eran hijos de padres no emparentados y 22 eran descendientes de parejas con diverso grado de consanguinidad. Los pacientes de padres no-consanguíneos presentaron predominantemente mutaciones de novo en *COL1A1/2*, y en menor grado en *IFITM5* (n=3), excepto un paciente que fue identificado con una mutación heterocigota de expresividad variable en *WNT1* y otro que resultó ser un heterocigoto compuesto para mutaciones en el gen recesivo *SERPINF1*. Por el contrario, los casos consanguíneos mostraron mayoritariamente variantes patogénicas en genes recesivos (*CRTAP*, *FKBP10*, *LEPRE1*, *PLOD2*, *PPIB*, *SERPINF1*, *TEMEN38B* y *WNT1*). No obstante, dos casos consanguíneos resultaron tener mutaciones de novo en *COL1A1*, indicando que en familias consanguíneas no se puede descartar la presencia de alteraciones en *COL1A1/2*. Asimismo, el análisis de exoma completo de pacientes negativos para los loci de OI conocidos de esta cohorte reveló la presencia de variantes deletéreas en dos genes de insensibilidad al dolor *NTRK1* y *SCN9A* y en el gen del síndrome Fanconi-Bickel *SLC2A2*, por lo que estas patologías deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de OI.

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

## Caracterización funcional de mutaciones en EVC asociadas a manifestaciones clínicas tipo disostosis acrofacial de Weyer

Adrian Palencia-Campos, Maria Abancens, Maria Valencia, Victor L Ruiz-Perez

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

El síndrome de Ellis-van Creveld (EvC) es una displasia condroectodérmica de carácter autosómico recesivo causada por mutaciones en cualquiera de las dos subunidades del complejo ciliar EVC-EVC2. Los pacientes con esta enfermedad presentan extremidades y costillas cortas, polidactilia postaxial bilateral, múltiples frénulas, displasia de uñas y dientes y en el 60% de los casos defectos en la formación del tabique atrioventricular. Aunque la mayoría de mutaciones en EVC o EVC2 son recesivas, existen cambios específicos en el último exón de EVC2, que en heterocigosis dan lugar a una forma menos grave de la enfermedad denominada disostosis acrofacial de Weyer (Weyers). Aquí presentamos dos pacientes con fenotipo leve, similar a Weyers, pero originado por mutaciones recesivas en EVC. La caracterización molecular y funcional de estas mutaciones, incluyendo su impacto en la vía de señalización de hedgehog en fibroblastos de pacientes, permite explicar la menor gravedad de las características clínicas de estos pacientes, expandiendo así el espectro de fenotipos asociados a mutaciones recesivas en EVC-EVC2.

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

## SESIÓN III PRESENTACIÓN DE RESULTADOS SALA I, JUEVES 23 18:15-19:00

### Programa CIBERER de Enfermedades raras No Diagnosticadas (ENoD): Contribución al diagnóstico molecular preciso de pacientes no resueltos mediante una aproximación colaborativa

S.D. Tatu, A. Medrano, M.J. Ballesta-Martínez, J. Dopazo, S. García-Miñaur, B. Gener, E. Guillén, F. Ramos, J. Rosell, A. Sánchez, F. Santos, I. Tejada, M. Milà, L.A. Pérez-Jurado

**Grupo CIBERER:** U735 Unidad de Genética, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona  
**Otros grupos:** U726; U753; U715

Las enfermedades raras (ERs) son un grupo importante de patologías de muy difícil diagnóstico, en un alto porcentaje (>80%) de causa genética. La discapacidad intelectual (DI), los trastornos del espectro autista (TEA), y la epilepsia (E), son fenotipos complejos, interrelacionados y asociados a diversas ERs. Presentan una alta heterogeneidad y una mayor dificultad diagnóstica, con tasas de éxito inferior a 1/3 de los casos. Aunque disponibles, las técnicas moleculares avanzadas (cariotipado molecular y ultrasecuenciación) no son rutina diagnóstica, muchos profesionales de la salud implicados adolecen de una base sólida en Medicina Genómica y la imputación de causas genéticas suele ser un proceso anárquico. Desde el CIBERER se ha establecido un programa para contribuir al diagnóstico de ERs no diagnosticadas (ENoD) con una fase piloto focalizada en DI/TEA/E y los siguientes objetivos:

1. Establecer una cohorte de casos bien estudiados y sin diagnóstico causal, registrados en una base de datos común, para la revisión cruzada de expertos colaboradores y la selección para aplicar nuevas técnicas diagnósticas.
2. Optimizar protocolos de estudio, algoritmos bioinformáticos de análisis, y establecer guías clínicas.
3. Compartir libremente los datos generados.
4. Contribuir a la formación de profesionales de la salud en Medicina Genómica.

Actualmente la base de datos tiene registrados cerca de 100 casos, cuya evaluación y re-análisis están en curso.

Esta aproximación colaborativa facilitará el estudio integral de pacientes con ERs, contribuyendo a la implementación de la Medicina Genómica y mejorando las tasas de éxito.

[sorina.tatu@ciberer.es](mailto:sorina.tatu@ciberer.es)

### RD-Connect platform: A useful tool for the undiagnosed rare diseases program SpainUDP

López, E; Laurie, S; Beltrán, S; Bermejo, E; Hens, M; Martínez-Delgado, B; Gómez-Mariano, G; Alonso, FJ; Monzón, S; Cuesta, I; Thompson, R; Dawson, J; Lochmuller, H; Gut, I; Posada, M

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

**PURPOSE:** Description of the usefulness of the RD-Connect platform for SpainUDP (Spanish Undiagnosed Rare Diseases Program), which has been implemented by the Institute of Rare Diseases Research (IIER) of the ISCIII.

**METHODS:** SpainUDP aims to offer a multidisciplinary approach to those patients who have long sought a diagnosis without any success. As IIER is a full member of RD-Connect, it is contributing with their undiagnosed cases to the platform of this project.

**RESULTS:** In a first phase of the approach, cases sent to SpainUDP are required to provide all clinical information available. If actions carried out during this phase are not enough to achieve a diagnosis, genetic analyses are performed and genotype-phenotype correlation is managed by using the RD-Connect platform.

Raw genomic data from sequencing experiments is realigned and reprocessed through a standard pipeline and held in the central RD-Connect database. The processed data is available for online analysis through a user-friendly interface and it is combined with phenotypic information by using a HPO-based software called PhenoTips. Also, the system allows to push data to Phenome Central (PC), a central repository that facilitates the matching of cases with similar clinical profiles.

**CONCLUSIONS:** RD-Connect platform enables a comparison of patient data from SpainUDP across multiple projects submitting data to the platform, as well as an analysis with sophisticated bioinformatic tools. Also, the possibility of pushing data to PC allows to communicate specific case details within larger shared international networks. Furthermore, RD-Connect is participating in the Matchmaker Exchange initiative, a federated platform to facilitate the matching of similar cases.

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

### Simultaneous analysis of single nucleotide and structural variants through NGS using a targeted panel of genes involved in ocular congenital malformations

Aguilera-García, D. Rodrigues Jacy da Silva, L. Tarilonte, M. Ramos, P. Gómez, A. Villaverde, C. Rosell, J. López, V. Ballesta, M.J. Guillén, E. Trujillo-Tiebas, M.J. Blanco-Kelly, F. Ayuso, C. Corton, M.

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

**Objectives:** Implementation of CNVs detection using a targeted NGS gene panel for the characterization of ocular congenital malformations (OCM).

**Materials&Methods:** A cohort of 88 patients with OCM was analyzed, including 6 control cases with previously known pathogenic variants and CNVs. The remaining 82 uncharacterized patients had variable phenotypes: 31 with anophthalmia-microphthalmia (A/M), 22 with coloboma, 17 with optic nerve anomalies and 12 with anterior segment dysgenesis. A set of 150 genes were selected and included in a custom gene panel (Haloplex). SNVs were analyzed following an in-house bioinformatic pipeline. CNVs identification was performed prioritizing statistically significant regions in the read depth. Custom CGH-arrays (180K, Agilent) are being used for validation purposes.

**Results:** A total number of 19 pathogenic SNVs spanning 14 different genes and 13 additional VUS were identified, validated and segregated in the families. Our specific bioinformatic method in combination with the high depth of coverage (>400X) allowed the detection of the 2 control cases included in the panel, carrying multi-exon deletions of *PAX6*. Additionally, 5 new structural variants were detected: a duplication of *GDF3* and complete deletions of *FOXC1*, *GJA8*, *HPS5* and *OTX2-SIX6*.

**Conclusions:** This study allowed the characterization of 24% of the patients (40% of the patients with A/M). Our results have shown that a NGS panel is a good strategy for the genetic analysis of OCM patients since it permits the co-detection of SNVs and CNVs in a single design when a homogeneous coverage between samples is ensured.

[domingo.aguilera@quironsalud.es](mailto:domingo.aguilera@quironsalud.es)

## SESIÓN III PRESENTACIÓN DE RESULTADOS SALA II, JUEVES 23 18:15-19:00

### EVERREST Trial: DoEs Vascular Endothelial gRowth factor gene theRapy safEly improve outcome in Severe early-onset feTal growth restriction?

*Crovetto F(1), Crispi F(1), Figueras F(1), Spencer R(2), David AL(2), Gratacos E(1). (1)BCNatal, Hospital Clinic and Hospital Sant Joan de Deu, University of Barcelona, CIBERER and IDIBAPS, Barcelona, Spain. (2)Institute for Women's Health, University College London and NIHR University College London Hospitals Biomedical Research Centre, London, UK.*

**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

**Background:** Severe early onset fetal growth restriction (FGR) is a rare condition affecting 1/500 pregnancies. The fetus usually has to be delivered very prematurely to avoid a stillbirth or damage. These babies are at risk of short- and long-term health problems, for the prematurity and the restriction. The main cause of severe FGR is placental insufficiency. At the moment there is no treatment. We are presenting a European collaborative project that aims to improve fetal growth by improving placental vasculature based on gene therapy. The project has demonstrated efficacy and security in animal models (rodents and sheep) and we are about to start a trial in humans.

**Aim:** The EVERREST project proposes to deliver an adenoviral vector into the placenta in order to introduce a gene encoding for the protein Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and promote the growth of placental vasculature. The primary outcome for the trial is to improve fetal growth and to determine safety and tolerability to the mother and fetus.

**Methods:** Phase I/IIa of the clinical trial will assess the safety and efficacy of VEGF gene therapy in the maternal uterine arteries. This will take place at four European centers of excellence. Inclusion criteria are pregnancies with an estimated fetal weight <3rd centile between 20 0 and 26 6 weeks of gestation. Adenovirus VEGF will be administered to the maternal uterine arteries using minimally invasive techniques by interventional radiology. The Adenovirus VEGF will be infused directly into the uterine artery, through a cuffed balloon micro catheter.

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

### Translational research and the screening for novel oestrogen related HAE-causing F12 mutations

*López-Lera, A; Quesada, M; Garrido, S; López-Trascasa, M*

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

Hereditary Angioedema type III (or estrogen-related HAE, HAE3) is a rare contact system (CS) disorder causing periodical, life-threatening edema flares in any body location. It affects mostly women and manifests or exacerbates under high estrogen levels (pregnancy, menstruation, oral contraception...). To date, no routine techniques have been implemented for the diagnosis of HAE3, the only known association being the presence of the founder-effect T328K mutation in coagulation F12 in less than 40% of cases. This makes the diagnosis of most HAE3 cases a difficult task based on recognition of symptoms, presence of familial history and lack of response to allergic treatments. Our aim was to develop a biochemical and genetic pipeline for the identification and functional testing of potential HAE3 causing mutations.

From a cohort of 205 HAE3-suspected pedigrees, we found the T328K mutation in 60 (29%) of them. All symptomatic patients were females except one man with a rather mild phenotype. T328K-negative cases were subjected to genetic screening of the full F12 heavy chain. Those presenting possibly deleterious variants were analyzed for CS overactivation by anti-FXII immunoblot, measurement of FXIIa generation upon 50kDa dextran sulphate (DXS) triggers (S-2302) and C1INH-FXIIa complexes by a novel in-house ELISA. To date, two rare variants have been selected for cloning and expression in HEK293 cells: A343P (2families) and S368F. These variants are linked to high DXS-induced FXIIa generation (concentration- and time-dependant assays), variable levels of spontaneous circulating FXIIa and increased plasma C1INH:FXIIa complexes.

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

### Rare variants of genes involved in N-glycosylation increase the risk for fetal alcohol syndrome under prenatal alcohol exposure.

de la Morena-Barrio ME, Ballesta-Martínez MJ, López-Gálvez R, Antón AI, López-González V, Martínez-Ribot L, Padilla J, Miñano A, García-Algar O, Del Campo M, Corral J, Guillén-Navarro E, Vicente V.

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

**Otros grupos:** GCV14/ER/1

Diverse pathophysiological mechanisms have been proposed to underlie fetal alcohol syndrome (FAS), a common pattern of growth deficits, dysmorphic features and brain anomalies caused by maternal alcohol consumption during pregnancy, but none of them completely clarify this disorder. The clinical features of these patients and the fact that alcohol interferes the N-glycosylation, encourage including FAS among other disorders of glycosylation, even though no abnormal glycosylation has been found in these patients. The identification of adults with transient disorder of glycosylation caused by a single mutation in a gene involved in the N-glycosylation pathway and moderate alcohol consumption stimulate to think that the same mechanism might underline some FAS. To test this hypothesis, a panel of 75 genes directly or indirectly involved in N-glycosylation was sequenced in 25 FAS patients and 20 controls with prenatal alcohol exposure. Transferrin glycoforms were evaluated by HPLC. Antithrombin activity was determined by a chromogenic assay. Rare (MAF<0.009) missense/splice site variants of genes involved in N-glycosylation were associated with FAS (80% vs 55%; OR: 4.29; 95%CI: 1.1-17.2; p= 0.036). Remarkably, 3 patients but no control carried variants with functional effects also identified in patients with congenital disorders of glycosylation. Family studies support the role that the combination of a genetic defect and alcohol consumption during pregnancy might have in the development of FAS. Finally, no deficiency of antithrombin or hypoglycosylation was detected in FAS patients. Our study supports that rare variants of genes involved in N-glycosylation could predispose to develop FAS under prenatal alcohol exposure.

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

## SESIONES EN PARALELO DE FORMACIÓN JUEVES 23 19H00-20H15

Genomic toolbox ready to use! – BIER – *Francisco García, U715*

Aplicación del Human Phenotype Ontology - HPO – *Víctor Martínez-Glez, U753*

Fenotipado de animales en Enfermedades Raras – *Silvia Murillo, U761*

## SESIONES ORALES, VIERNES 24

### SESIÓN IV PRESENTACIÓN DE RESULTADOS SALA I, VIERNES 24 11:45-14:00 BIOMARCADORES Y TERAPIAS

#### Nintedanib es efectivo como agente antifibrótico en un modelo preclínico de distrofia muscular de Duchenne

Piñol Jurado, P.; Gallardo Vigo, E.; de Luna Salvà, N.; Lleixà Rodríguez, C.; Gómez Gálvez, P.; Escudero Cuadrado, L.M.; de la Oliva Muñoz, N.; Martínez Muriana, A.; Navarro Acebes, X.; Illa Sendra, I.; Díaz Manera, J.

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

**Introducción:** Las distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética caracterizada por una progresiva destrucción músculo esquelético y su sustitución por tejido graso y fibrótico. Nintedanib es un fármaco antifibrótico aceptado para diversas enfermedades sistémicas como la fibrosis pulmonar o la esclerodermia. Nuestro objetivo es valorar la efectividad de nintedanib en un modelo murino de Duchenne.

**Material y métodos.** Hemos realizado experimentos in vitro con fibroblastos humanos para conocer si nintedanib influencia su proliferación, migración y expresión génica. Hemos tratado un grupo de 8 ratones mdx de 10 meses de

edad durante 30 días con nintedanib y hemos comparado pruebas de función muscular, electromiografía y características histológicas de los músculos con ratones mdx no tratados y ratones controles.

**Resultados:** Nintedanib disminuye de forma significativa la proliferación in vitro de los fibroblastos humanos así como la migración de estas células mediada por PDGF-AA. Nintedanib reduce la expresión de colágenos I y III y del factor de crecimiento CTGF in vitro. Los experimentos in vivo han mostrado una mejoría en la amplitud de los potenciales de acción nerviosos obtenido mediante EMG. El estudio histológico ha demostrado la reducción en la presencia de colágeno I y III presente en el músculo confirmado mediante inmunofluorescencia y WB.

**Conclusión:** Nintedanib es un nuevo fármaco antifibrótico efectivo en el tratamiento de la fibrosis en un modelo animal de Duchenne que debería ser considerado en futuros ensayos clínicos en paciente con esta enfermedad.

[jdiazm@sanpau.cat](mailto:jdiazm@sanpau.cat)

### Nuevo biomarcador del estatus serotoninérgico en pacientes con deficiencia de aminas biógenas: 6-sulfatoximelatonina en orina

*Molero-Luis, M Batllori, M Arrabal, L De las Heras, J Fernandez-Ramos, JA González, L Ibáñez-Micó, S Domingo, R Campistol, J Zouvelou, B Ormazabal, A Sedel, F Opladen, T Pons, R Garcia-Cazorla, A Lopez-Laso, E Artuch, R.*

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

**INTRODUCCIÓN:** La melatonina se sintetiza a partir de la serotonina y se excreta como 6-sulfatoxi-melatonina en orina. Recientemente se ha reportado que la 6-sulfatoxi-melatonina en orina podría ser un buen biomarcador del estado cerebral de la serotonina.

**OBJETIVOS:** Evaluar la utilidad de la 6-sulfatoxi-melatonina en orina en una cohorte de pacientes con mutaciones en genes relacionados con la biosíntesis de serotonina.

**METODOLOGÍA:** Se analizaron orinas de 65 sujetos sanos y de 28 pacientes con defectos genéticos. De éstos, 18 fueron estudiados en condiciones basales: 14 tenían deficiencia de guanosina trifosfato ciclohidrolasa (D-GTPCH) de forma dominante o recesiva, 3 con deficiencia de sepiapterin reductasa (D-SR) y un paciente con deficiencia de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (D-AADC). De los 28, 11 pacientes fueron estudiados post-tratamiento (precursores de serotonina, inhibidores de monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o cofactores facilitadores de la síntesis de serotonina): 5 con D-AADC, 1 con D-SR, 3 con deficiencia de dihidropteridin reductasa y 2 con deficiencia de 6-piruvoltetrahidropterin sintasa.

**RESULTADOS:** De los pacientes sin tratamiento serotoninérgico, 6 presentaron valores bajos de 6-sulfatoxi-melatonina mientras que la mayor parte de pacientes con D-GTPCH presentaron valores normales. De los pacientes con tratamiento, 5 presentaron valores bajos de 6-sulfatoxi-melatonina en orina.

**CONCLUSIONES:** Aquellos pacientes con deficiencias genéticas severas presentaron una muy baja excreción de 6-sulfatoxi-melatonina mientras que en los pacientes con D-GTPCH no se encontró un perfil concluyente.

La melatonina puede ser un buen biomarcador para estimar el estatus de la serotonina cerebral, y especialmente para monitorizar el estatus serotoninérgico en aquellos sujetos con tratamiento.

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

### Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease

*Albiñana V, Jiménez-Escribano R, Soler I, Rodríguez-Padial, Recio L, Villar K and Botella LM*

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

Von Hippel-Lindau (VHL) is a rare disease with an incidence of 1:36,000, characterized by the growth of different types of tumors. Hemangioblastomas in the central nervous system and retina, renal carcinoma and pheochromocytomas are the commonest. The absence of treatment for VHL leads to repeated surgeries as the only option for these patients. Targeting VHL-derived tumors is urgent to avoid CNS surgeries. Recent reports have shown that propranolol, a  $\beta$ -blocker used for the treatment of hypertension is the best option for infantile hemangioma (IH). Propranolol could be an efficient treatment to control hemangioblastomas in VHL due to antiangiogenic and proapoptotic effects as shown in our previous studies.

Propranolol effects were assessed in vitro in primary cultures of hemangioblastoma cells. In addition, a clinical trial (EudraCT Number: 2014-003671-30) with seven VHL patients with juxtapapillary or peripheral hemangioblastomas was carried out

In vitro results showed that viability of cells decreased up to 40%, while caspase 3/7 activity increased after 100 $\mu$ M propranolol treatment. Quantitative PCRs proved that the expression of HIF target genes, decreased after propranolol treatment.

In the clinical trial all tumors remained stable, and no new tumors appeared. There was reabsorption of retinal exudation in two patients suffering it. Levels of VEGF and miRNA 210 were monitored in plasma of patients as biomarkers of VHL. Both of them decreased in all cases from the first month of treatment.

The results of this work led to the designation of propranolol as orphan drug for the treatment of VHL disease in January 2017.

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

### Primeras evidencias de reconstitución y ventaja proliferativa de células madre hematopoyéticas corregidas por terapia génica en pacientes con anemia de Fanconi

Río,P; Navarro,S; Guenechea,G; Galy; Sánchez,R; Lamana,ML; Yañez,R; Casado,JA; Segovia,JC; Surrallés,J; López,R; García de Andoain,N; Ruiz,P; Catalá,A; Mavilio,F; Díaz de Heredia,C; Sevilla,J; 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; GCV19; GCV18

La anemia de Fanconi (AF) es la enfermedad hereditaria en la que se desarrolla fallo de médula ósea (FMO) con mayor frecuencia. Como primer paso en el desarrollo de un ensayo de terapia génica de pacientes con AF del subtipo A (AF-A), los pacientes se trataron con filgrastim y plerixafor para movilizar y recoger cantidades clínicamente relevantes de células madre hematopoyéticas (CMHs; CD34 ). En promedio, se recogieron 5 millones de células CD34 /Kg de peso del paciente, claramente superiores a lo recogido en estudios previos. Tres de estos pacientes han sido infundidos con sus células CD34 purificadas y corregidas genéticamente, sin acondicionamiento previo del paciente. Los productos celulares infundidos variaron entre 0,5 y 1,4 millones de células CD34 /kg de peso del paciente, y el número de copias del vector por célula osciló entre 0,17 y 0,45. En los tres pacientes tratados se ha detectado la presencia de células corregidas en sangre periférica. En el paciente en el que se infundió un mayor número de células corregidas (0,45 copias/célula) se ha observado un aumento progresivo de células marcadas en sangre, que ha alcanzado la cifra aproximada del 15% del total de la células de la sangre en el último seguimiento (9 meses post-infusión), y con evidencias de marcado genético tanto en el linaje mieloide como en el linfocitoide. Nuestros resultados demuestran por primera vez la capacidad de reconstitución, así como la ventaja proliferativa de células madre hematopoyéticas de pacientes con AF tras su corrección genética.

[juan.bueren@ciemat.es](mailto:juan.bueren@ciemat.es)

### Development of a hematopoietic stem cell model of X-linked dyskeratosis congenita

Carrascoso-Rubio, C., Zittersteijn, H., Pintado-Berninches, L., Lozano, ML., Sastre, L., Bueren, J.A., Perona, R.\*; Guenechea, G.\*

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

**Otros grupos:** U757

Dyskeratosis congenita (DC) is an inherited bone marrow failure syndrome. In particular, X linked DC (X-DC) is caused by mutations in *DKC1* gene which encodes dyskerin nucleolar protein. These mutations reduce telomerase activity that results in premature telomere length attrition. Clinically, DC is characterized by hepatic and renal insufficiency, pulmonary fibrosis and bone marrow failure (BMF), which is the main cause of death in DC patients (more than 70% of cases). So far, allogeneic hematopoietic stem cell (HSC) transplant is the only curative treatment for the BMF characteristic of DC patients. However, risks derived from conditioning regimes and the difficulties to find a compatible donor suggest that gene therapy may constitute a promising alternative to treat DC patients. Because of the difficulties to use primary HSCs from DC patients for experimental studies, this study was focused on the generation of a HSC model which mimics X-DC HSCs using different shRNA against *DKC1* gene. Based on the inhibition of *DKC1* gene expression, we selected 3 shRNA among 7 designed shRNAs. Interfered HSCs showed a decrease in telomerase activity, clonogenic potential and hematopoietic reconstitution in immunodeficient NSG mice, together with an increase in DNA damage and senescence. This HSC model will facilitate the understanding of the molecular basis of the HSC defects characteristic of DC, as well as the development of new experimental therapies for the treatment of the BMF of DC patients.

\*These authors supervised equally this work.

[carlos.carrascoso@externos.ciemat.es](mailto:carlos.carrascoso@externos.ciemat.es)



### Dried blood spot screening of Lysosomal acid lipase deficiency (LALD) and confirmatory studies in Spanish LALD suspected patients

*Cebolla, JJ; Irún, P; Gonzalez-Diequez, L; Del Valle Loarte, P; Barba-Romero, MA; Garcia-Jimenez, I; Ros Arnal, I; Ortega Gil, D; Tomasini, R; Aldámiz-Echeverría, L; De las Heras, J; Plana, N; Ibarretxe, D; Giraldo, P*

**Grupo CIBERER:** U752 Grupo de estudio de enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas. Servicio Hematología, Hospital Universitario "Miguel Servet", Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza

**Otros grupos:** GCV10

Lysosomal acid lipase deficiency (LALD) is a lysosomal storage disorder, triggering accumulation of cholesteryl esters and/or triglycerides. Dyslipidaemia, liver alterations, cardiovascular disease and gastrointestinal disturbances are prevalent. Screening is performed from dried blood spots samples (DBS), however confirmatory studies must be mandatory to assess LALD status and focus family studies. The purposes of this work were to perform DBS screening in LALD clinically compatible probands; identify potentially affected and confirm LALD status through LIPA gene mutations characterization and accomplish family studies. Probands were recruited according to clinical findings. LAL DBS activity were assessed using a fluorescence based enzyme assay with slightly modifications; Null/almost null activity were considered LALD potentially patients and required confirmatory studies including LIPA gene characterization. A total of 331 subjects were referred: 226 non-overweighed paediatrics (PED) and 105 overweighed adults (AD). Most common findings (PED% vs AD%) were dyslipidaemia [ c-LDL (23.0 vs 15.0); c-HDL (17.0 vs 18.0)], steatosis (10.0 vs 19.0) and transaminasemia (15 vs 14.0). LAL DBS activity [median(25th-75th percentile) nmol/punch/h] significant differences (p-value<0.001) were found between PED 1.12(0.80-1.47) and AD 0.78(0.57-1.15). Nine PED and six AD showed LAL activity <0.05 nmol/punch/h. In those, LIPA gene sequencing allow us to identified 20 p.delS275\_Q298 (E8SJM) alleles, 6 p.H129R alleles and 4 novel pathogenic alleles in LALD. Family studies identified 18 carriers and 3 affected. In conclusion, these results support the efficiency of this screening approach, allowing us to identify 15 LALD patients. Furthermore, family studies leading us to identify 3 more patients and 18 carriers.

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

### Unraveling genotype-phenotype associations by complete functional characterization of the disease-associated variants found in the CFH gene

*Martín Merinero, H. Pinto García, S. García Fernández, J. Arjona, E. Tortajada, A. Rodríguez de Córdoba, S.*

**Grupo CIBERER:** U738 Patología Molecular y Genética del Complemento, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid

Over the past 15 years, genetic analysis in hundreds of aHUS and C3G patients have provided an excellent understanding of genetic drivers of disease and have informed genotype-phenotype correlations which support an individualized approach to patient management and treatment. In this context, it is critical to know the functional consequences of the rare genetic variants identified in the genetic analysis. However, evidence supporting that the genetic variants have a causal relationship with the pathology is not available for a large percentage of them. This is a potential cause of misinterpretations with important consequences for the patients and their relatives. Here we present the development of an analytical procedure for the routine analysis of genetic variants in the CFH gene, the commonest genetic alteration associated with aHUS and C3G, and its application to the functional characterization of 28 CFH variants. Our experimental strategy combines allele specific ELISAs, novel hemolytic assays and state of the art SPR studies. All the variants were categorized as benign or pathogenic, and in this latter group the nature of the pathogenicity was fully documented. Not surprisingly, some FH variants predicted to be benign resulted in having a very significant functional impairment, which provides further insights into the functional/structural understanding of the FH molecule. As a whole, this work represents a significant step towards a complete functional characterization of the genetic variability in the CFH gene and illustrates the importance of these analyses to establish a true causal relationship of the CFH variants with the pathologies.

[hector.mm4@gmail.com](mailto:hector.mm4@gmail.com)



















































































