

**Material y métodos:** Marco teórico de la CIF y Marco de Trabajo para la Práctica de la Terapia Ocupacional (AOTA). Se presenta un caso, varón de 50 años con ictus hemorrágico en ganglios de la base, hemiparesia e hipoestesia derecha, alteración de la memoria, falta de iniciativa, apatía y anosognosia. Valoración cualitativa mediante la integración del marco teórico de la CIF y de la AOTA. Complementación con valoración cuantitativa mediante la Functional Independence Measure (FIM) y Functional Assessment Measure (FAM).

**Resultados:** Se observa una relación entre las categorías seleccionadas en la CIF con los de la AOTA dentro de la terminología propia de Terapia ocupacional.

**Conclusiones:** La integración de la CIF y el Marco de Trabajo para la Práctica de la Terapia Ocupacional (AOTA) podrían ser complementarios en la práctica clínica de terapia ocupacional en daño cerebral adquirido como modelo conceptual de la funcionalidad, así como guía de valoración cualitativa y en el establecimiento de objetivos funcionales pudiendo ofrecer un lenguaje común dentro de un abordaje transdisciplinar.

## Neurogenética

### ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE MERCURIO Y PLOMO EN SANGRE PERIFÉRICA Y LA PATOGENESIS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

I. Palazón Bru<sup>1</sup>, E. Urcelay<sup>2</sup>, A. García Martínez<sup>2</sup>, R. Álvarez Lafuente<sup>3</sup>, R. Arroyo<sup>3</sup>, M. González Estechea<sup>1</sup> y J. Varadé<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos; <sup>2</sup>Servicio de Inmunología; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

**Objetivos:** Estudios post-mortem en niños y adultos mostraron que una exposición prolongada a la contaminación atmosférica está asociada con neuroinflamación. La exposición a metales como el mercurio y el plomo ha sido barajada como posible agente ambiental relacionado con el debut de enfermedades neurodegenerativas. Pretendimos investigar el impacto de los niveles de mercurio y plomo en el desarrollo de esclerosis múltiple (EM) y su posible correlación con los principales factores genéticos de susceptibilidad identificados en los estudios de asociación pangenómicos.

**Material y métodos:** Analizamos 200 pacientes de EM y 200 controles sanos, pareados por sexo y edad en el momento de la extracción. La concentración de plomo en sangre fue determinada por espectrometría de absorción atómica (EAA). Los niveles de metilmercurio en sangre fueron determinados por EAA y descomposición termal. El genotipado se realizó por tecnología iPLEX-Sequenom y, para evitar falsos positivos,  $p \leq 0,004$  fueron consideradas estadísticamente significativas.

**Resultados:** Las concentraciones de plomo mostraron diferencias estadísticamente significativas entre enfermos y controles [ $p < 0,001$ : mediana (IQR) = 1,70 mg/l (1,20-2,40) vs 1,30 mg/l (0,80-2,20)]. Al segmentar las cohortes (punto de corte: 0,2 mg plomo/l) y corrigiendo por edad y sexo se observa una asociación marginal ( $p = 0,06$ ). Los niveles de mercurio no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Al segmentar la cohorte de EM tomando como punto de corte 5,8 mg/dl de metilmercurio, solamente el alelo rs11810217\*T se encontró asociado con los niveles de mercurio [ $p = 0,002$ ; OR (IC95%) = 2,08 (1,26-3,44)].

**Conclusiones:** Los niveles de mercurio y plomo podrían estar correlacionados con la patogénesis de la EM, aunque se requiere replicación de estos resultados.

### CARACTERIZACIÓN DE UN MODIFICADOR GENÉTICO DE GDAP1: IMPLICACIONES PARA LA NEUROPATÍA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

E. Calpena Corpas<sup>1</sup>, D. Pla Martín<sup>2</sup>, V. Lupo Barretta<sup>1</sup>, C. Márquez Infante<sup>3</sup>, E. Rivas Infante<sup>4</sup>, R. Sivera Mascaró<sup>5</sup>, T. Sevilla Mantecón<sup>5</sup>, F. Palau Martínez<sup>2</sup> y C. Espinós Armero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares; <sup>2</sup>Unidad de Genética y Medicina Molecular. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). <sup>3</sup>Servicio de Neurología; <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Rocío. <sup>5</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

**Objetivos:** La mutación GDAP1 p.R120W es responsable de la mayoría de casos de neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2K (CMT2K) que cursa con una notable heterogeneidad clínica. El objetivo de este trabajo es la identificación de modificadores genéticos que puedan participar del fenotipo y explicar dicha heterogeneidad.

**Material y métodos:** Selección de genes candidatos a modificadores funcionales de GDAP1 mediante estudio genómico comparativo y según criterios funcionales. Cribado mutacional del gen candidato en 24 pacientes con portadores de GDAP1 p.R120W. Análisis de expresión en tejidos de ratón. Estudios celulares de colocación. Ensayos funcionales relacionados con la entrada capacitativa de calcio (store-operated calcium entry, SOCE).

**Resultados:** Mediante estudio genómico comparativo seleccionamos un gen candidato que actuaría como modificador funcional de GDAP1. Este modificador se expresa en sistema nervioso periférico y su sobreexpresión rescata defectos presentes en el modelo de silenciamiento de GDAP1. En un paciente portador del cambio GDAP1 p.R120W con un cuadro clínico severo, hemos identificado un cambio en el gen modificador. Los estudios celulares y funcionales han demostrado que la combinación de ambas mutaciones empeora drásticamente la actividad SOCE lo que podría explicar el cuadro clínico más grave de este paciente.

**Conclusiones:** La identificación de un modificador funcional de GDAP1 nos permite comprender el mecanismo de enfermedad asociado a las formas de CMT debidas a mutaciones en GDAP1 en general, y en CMT2K en particular.

Financiación: ISCIII (IR11/TREAT-CMT y CP08/00053) cofinanciada por FEDER y CIBERER.

### PANEL DE GENES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH Y DE LA ATROFIA ESPINAL DISTAL

V. Lupo Barretta<sup>1</sup>, C. Tello Vicente<sup>1</sup>, F. García García<sup>2</sup>, M. García Romero<sup>3</sup>, I. Pascual Pascual<sup>3</sup>, L. Villarreal Pérez<sup>4</sup>, C. Márquez Infante<sup>4</sup>, C. Casanovas Pons<sup>5</sup>, R. Sivera Mascaró<sup>5</sup>, T. Sevilla Mantecón<sup>6</sup> y C. Espinós Armero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). <sup>2</sup>Laboratorio de Biología de Sistemas. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). <sup>3</sup>Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario La Paz. <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío. <sup>5</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge. <sup>6</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

**Objetivos:** Diseño, validación e implementación de un panel de 57 genes implicados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y la atrofia espinal distal (AED) con fines diagnósticos.

**Material y métodos:** Análisis de 11 muestras con mutaciones conocidas y de 33 muestras problema. El enriquecimiento y la captura de las secuencias génicas de interés se realizó con tecnología Haloplex (Agilent Technologies Inc.) y posterior secuenciación masiva. Los resultados se procesaron mediante el pipeline implementado por la herramienta DNAnexus. La confirmación de los cambios