



20009 - Frecuencia de mutaciones C9orf72, MAPT y GRN identificadas mediante un extenso *prescreening* para un ensayo clínico (DNLI-H-0001)

García Roldán, E.¹; Berger, A.²; Bernal Sánchez-Arjona, M.¹; Allevi, A.²; Marín Cabañas, A.¹; Tsai, R.²; Franco Macías, E.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío; ²Denali Therapeutics.

Resumen

Objetivos: 1 de 3 casos de demencia frontotemporal (DFT) son genéticos, comúnmente debido a variantes en C9orf72, MAPT o GRN. Se están desarrollando terapias para síndromes genéticos específicos. La epidemiología genética es escasamente conocida y el diagnóstico genético es poco accesible. El ensayo clínico DNLI-H-0001 evalúa TAK-594/DNL593 (terapia de reemplazo de progranulina) para tratar casos causados por mutaciones GRN. Este ensayo incluye preselección genética permitiendo estimar frecuencia de mutaciones C9orf72, GRN y MAPT en pacientes con DFT diagnosticada o sospechada. El objetivo fue analizar esta frecuencia en extenso *prescreening* para ensayo.

Material y métodos: Participación en estudio DNLI-H-0001 (NCT05262023; EudraCT; 2021-005733-16), estudio aleatorizado de fase 1/2 controlado con placebo para evaluar seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de TAK-594/DNL593. El genotipado previo a selección incluyó pacientes diagnosticados con DFT, sospecha de DFT y pacientes con antecedentes familiares de DFT. Tras consentimiento informado, se realizaron pruebas de recolección de sangre y genéticas (Prevention Genetics) para detectar variantes en GRN, MAPT, TMEM106B y C9orf72.

Resultados: Octubre 2022-abril 2023. Se incluyen 50 pacientes (edad: $68,1 \pm 7,3$ años, 44,2% mujeres, 70% antecedentes de demencia en familiares primer grado). La distribución de fenotipos clínicos fue: variante conductual de DFT (bv-FTD) ($n = 37$; 74%); apraxia del habla/parálisis-supranuclear-progresiva/degeneración-corticobasal ($n = 5$; 10%); demencia semántica ($n = 4$; 8%); fenotipo atípico (deterioro cognitivo inespecífico, biomarcadores negativos para enfermedad Alzheimer, antecedentes familiares positivos) ($n = 4$; 8%). Se detectaron mutaciones en 7 pacientes (14%): C9orf72 ($n = 5$, fenotipo 100% bv-FTD); MAPT ($n = 1$, fenotipo bv-FTD) y GRN ($n = 1$, fenotipo atípico).

Conclusión: Las mutaciones encontradas (14% prevalencia global) se asociaron principalmente con el fenotipo bv-FTD, siendo la expansión C9orf72 la más frecuente (10%). Las mutaciones MAPT (2%) y GRN (2%) son menos frecuentes. Las limitaciones del estudio son los amplios criterios de inclusión para genotipado, el tamaño de cohorte y estudio unicéntrico.