



20140 - CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LA ENCEFALOPATÍA RELACIONADA CON STXBP1: EL PAPEL DEL ÁREA DE SUPERFICIE ACCESIBLE EN LA ESTRUCTURA TERCIARIA DE LA PROTEÍNA

Beltrán Corbellini, Á.¹; Sierra Marcos, A.²; López González, J.³; Paramio, M.⁴; Arribas, E.⁵; Esteban, F.⁶; Álvarez-Dolado, M.⁷; Valls Carbó, A.⁸; Sánchez-Miranda Román, I.⁹; Toledano, R.⁹; García Morales, I.⁹; Gil-Nagel, A.⁹

¹Servicio de Neurología. Hospital Ruber Internacional; ²Unidad de Epilepsia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ³Unidad de Epilepsia. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago; ⁴Fundación Lukiss; ⁵Fundación Querer; ⁶Departamento de Biología Celular. Universidad de Jaén; ⁷Centro Andaluz de Biología Celular y Medicina Regenerativa (CABIMER); ⁸Fundación Iniciativa para las Neurociencias; ⁹Programa de Epilepsia. Hospital Ruber Internacional.

Resumen

Objetivos: La correlación genotipo-fenotipo en la encefalopatía relacionada con STXBP1 no está bien establecida. Hipotetizamos que las variantes de cambio de sentido que afectan a aminoácidos más accesibles dentro de la estructura terciaria de la proteína podrían asociarse con fenotipos más graves.

Material y métodos: Estudio observacional transversal que incluyó pacientes con variantes patogénicas (P) o probablemente patogénicas (LP) en STXBP1 evaluados en tres centros españoles hasta abril de 2024. La estructura terciaria de la proteína se predijo con AlphaFold.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes (31,8% mujeres), con una mediana de edad de 9,7 años (rango intercuartílico 4,2-13,1). La frecuencia mensual mediana de crisis fue de 2 (0-48,8). El 72,7% presentaba discapacidad intelectual grave, el 27,3% descompensaciones conductuales moderadas-graves y el 63,6% trastorno motor moderado-grave. El 73% de las familias consideró una terapia como parcialmente efectiva (43,8% GABAérgicos y 25% levetiracetam o brivaracetam), con una tasa de respondedores 50% del 60%, y el 28,6% refiriendo mejoría de comorbilidades. Entre las variantes P/LP en STXBP1, el 54,5% fueron de cambio de sentido. El 41% presentó variantes de significado incierto adicionales en otros genes. Los pacientes con variantes de cambio de sentido en los aminoácidos con superficies más accesibles medidas en Angstroms (Val58, Gly193 y Pro242) presentaron una frecuencia de crisis mensuales significativamente mayor ($p < 0,01$) ajustada por uso de GABAérgicos, y una tendencia a fenotipos cognitivos y motores más graves.

Conclusión: La superficie accesible de los aminoácidos afectados podría asociarse con la gravedad del fenotipo en la encefalopatía relacionada con STXBP1.