



Neurology perspectives



23270 - EL RIESGO DE HEREDAR LAS VARIANTES P.E200K Y P.D178N DEL GEN PRNP ES SUPERIOR AL 50%: ANÁLISIS EN 24 FAMILIAS CON ANTECEDENTES DE PRIONOPATÍAS

Kortazar Zubizarreta, I.¹; Manero-Azua, A.²; Eraña, H.³; Castilla, J.³; Pérez de Nanclares Leal, G.²

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Araba; ²Molecular (Epi)Genetics Laboratory, Bioaraba Health Research Institute. Hospital Universitario de Araba; ³Prion Research Lab Research Group. CIC bioGUNE.

Resumen

Objetivos: Las prionopatías familiares siguen un patrón de herencia autosómica dominante, con un riesgo teórico del 50% de transmisión a la descendencia. Sin embargo, algunos trastornos genéticos muestran distorsión en la transmisión (TRD), desviándose de las proporciones mendelianas esperadas.

Material y métodos: Se estudiaron 24 genealogías (12 por cada variante) que incluían 65 familias nucleares con 151 individuos con estado genético determinado. Se analizó la frecuencia de transmisión de las variantes patogénicas y se comparó con las proporciones mendelianas esperadas, evaluando también el efecto del sexo del progenitor portador.

Resultados: Para p.D178N, 49 de 73 descendientes (67,1%) heredaron la variante patogénica ($p = 0,0035$), significativamente superior al 50% esperado. La transmisión materna mostró una frecuencia del 67,5% ($p = 0,027$) y la paterna del 66,7% ($p = 0,055$). Para p.E200K, 55 de 78 descendientes (70,5%) heredaron la mutación ($p < 0,001$), con transmisión materna del 67,3% ($p = 0,010$) y paterna del 78,3% ($p = 0,007$).

Conclusión: Se demuestra una transmisión preferencial de los alelos mutados en ambas variantes, sugiriendo mecanismos de selección positiva que favorecen la transmisión de las mutaciones patogénicas. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para el consejo genético en familias afectadas por prionopatías hereditarias.