



## 225 - CARACTERIZACIÓN GENO-FENOTÍPICA Y ESTRUCTURAL DE UNA NUEVA VARIANTE DEL GEN ALPL ASOCIADO A HIPOFOSFATASIA

C. García-Fontana<sup>1,2,3</sup>, F. Andújar-Vera<sup>2</sup>, I. Iglesias-Baena<sup>4</sup>, J.M. Villa-Suárez<sup>2,5,6</sup>, M. Corbacho Soto<sup>6</sup>, S. González-Salvatierra<sup>1,2,6</sup>, G. Martínez-Navajas<sup>7,8</sup>, P. Real<sup>7,8</sup>, M. Muñoz-Torres<sup>1,2,3</sup> y B. García-Fontana<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. <sup>2</sup>Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Granada. <sup>3</sup>Endocrinología y Nutrición. CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>4</sup>Departamento I+D+i. Genactive Clinic & Research. Granada. <sup>5</sup>Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. <sup>6</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Granada. <sup>7</sup>Área de Regulación Génica de Células Madre y Desarrollo-GENYO. Centro de Genómica e Investigación Oncológica. Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía. Granada. <sup>8</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. Universidad de Granada.

### Resumen

**Introducción:** La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad genética rara, grave y potencialmente mortal causada por una o varias mutaciones en el gen codificante para la fosfatasa alcalina no específica del tejido (ALPL).

**Objetivos:** Caracterización de la nueva variante genética c.1135C> A (His379Asn) del gen ALPL a nivel funcional y estructural. Establecer la relación de los datos estructurales y de actividad enzimática de la variante con las manifestaciones clínicas del paciente afectado.

**Métodos:** Se estudió la historia clínica del paciente afectado. Se realizaron pruebas de caracterización fenotípica mediante ensayos de mutagénesis dirigida para construir la variante descrita que fue expresada posteriormente en cultivos de células embrionarias HEK293T. Mediante estudios bioinformáticos se representaron los modelos estructurales 3D de las proteínas *wild-type* y mutante mediante las herramientas SWISS MODEL y UCSF Chimera.

**Resultados:** El estudio de las manifestaciones clínicas del paciente reveló la presencia de varias dolencias que incluían desde dolor muscular, pérdida de fuerza muscular, trastornos digestivos y articulares, hasta parestesias en cara y miembros superiores. Se comprobó que la mutación identificada en el gen ALPL no estaba descrita previamente ni anotada en la correspondiente base de datos, por lo que no había evidencia científica que explicara la sintomatología asociada. Los análisis de la actividad FA revelaron una drástica reducción de la actividad enzimática. Los ensayos de modelaje 3D revelaron la pérdida de uno de los dos sitios de unión a Zinc presentes en la proteína *wild-type*.

**Conclusiones:** Se anotó una nueva mutación del gen ALPL caracterizada por la pérdida de uno de los dos sitios de unión a Zinc de la FA. Dado que estos sitios son esenciales para la función de la proteína, sugerimos que esta mutación es la responsable de la drástica reducción de la actividad enzimática que se asocia a una sintomatología de moderada a grave de HPP en el adulto.