



## 55 - CARACTERIZACIÓN GENO-FENOTÍPICA Y ESTRUCTURAL DE VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL GEN ALPL ASOCIADAS A HIPOFOSFATASIA ADULTA

B. García-Fontana<sup>1,2,3</sup>, R. Sanabria-de la Torre<sup>2,4</sup>, L. Martínez-Heredia<sup>2,4</sup>, S. González-Salvatierra<sup>1,2,4</sup>, F. Andújar-Vera<sup>2,5,6</sup>, I. Iglesias-Baena<sup>7</sup>, V. Contreras-Bolívar<sup>1,2</sup>, T. González-Cejudo<sup>2,8</sup>, C. García-Fontana<sup>1,2,3</sup> y M. Muñoz-Torres<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. <sup>2</sup>Ibs.GRANADA. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. <sup>3</sup>CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>4</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Granada. <sup>5</sup>Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial. Universidad de Granada. <sup>6</sup>Instituto DaSCI. Instituto Andaluz de Investigación en Ciencia de Datos e Inteligencia Computacional. <sup>7</sup>Clinic & Research. Genactive. <sup>8</sup>Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

### Resumen

**Introducción:** La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad genética rara, causada por mutaciones en el gen codificador de la fosfatasa alcalina no específica del tejido (ALPL). La elevada variabilidad genética de ALPL da lugar a una gran heterogeneidad clínica, lo que dificulta el establecimiento de una sintomatología específica de HPP.

**Objetivos:** Caracterización geno-fenotípica, funcional y estructural de tres variantes de significado incierto (VSI) del gen ALPL no descritas previamente (p.Del Glu23\_Lys24, p.Pro292Leu y p.His379Asn) asociadas a HPP.

**Métodos:** Se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) total, la concentración de piridoxal-5'-fosfato (PLP) así como otros marcadores bioquímicos de los pacientes afectados. La caracterización fenotípica se realizó a través de la expresión de las construcciones de las VSI en cultivos celulares de células HEK293T. Los modelos tridimensionales de las proteínas *wild-type* (WT) y mutantes se representaron mediante las herramientas SWISS MODEL y UCSF Chimera.

**Resultados:** La sintomatología más grave se atribuyó a la variante p.His379Asn, mientras que las variantes p.Del Glu23\_Lys24 y p.Pro292Leu se asociaron a una sintomatología más leve. El análisis de la actividad FA en células HEK293T reveló una drástica reducción de la actividad enzimática en las VSI en comparación con la proteína WT ( $p < 0,001$ ), siendo las variantes p.Del Glu23\_Lys24 y p.His379Asn las que presentaron mayor y menor actividad respectivamente, al igual que en muestras sanguíneas. Los ensayos de modelaje 3D revelaron cambios tanto en la estructura tridimensional de como en la polaridad de la proteína derivada de las VSI. La variante p.His379Asn dio lugar a la pérdida de uno de los dos sitios de unión a Zinc afectando en gran medida a la actividad FA.

**Conclusiones:** Las variantes p.Del Glu23\_Lys24 y p.Pro292Leu se asocian con HPP leve en adultos mientras que la variante p.His379Asn se asocia a un fenotipo de moderado a severo.