

## MEDICINA PERSONALIZADA PARA LAS GRINPATÍAS, UNA ENFERMEDAD NEUROPEDIÁTRICA RARA

---



Las GRINpatías son un conjunto de condiciones neurológicas que alteran el desarrollo del cerebro, causando graves problemas de discapacidad intelectual, hipotonía y epilepsia. Investigadores de la Universidad de Barcelona e IDIBELL se han unido para dar una respuesta a todas y cada una de las familias afectadas por esta condición, y a la vez desarrollar tratamientos personalizados.

### ✓ OBJETIVO

---

Mínimo: 3.000 €  
Óptimo: 25.000 €

### ✓ UBICACIÓN

---

Barcelona





## Descripción

Las GRINpatías son un conjunto de condiciones neurológicas que alteran el desarrollo, formación y función del cerebro, y que a nivel clínico se manifiestan por un cuadro no-sindrómico con discapacidad intelectual, alteraciones de la actividad motora, de la conducta social y trastornos digestivos. Actualmente, se han diagnosticado unos 300 casos de pacientes -la mayoría pediátricos- portadores de mutaciones de los genes GRIN, aunque se estima que la incidencia puede ser mucho más elevada a tenor de la comorbilidad con epilepsias prematuras<sup>1-3</sup>.

<sup>1</sup>XiangWei W, Jiang Y, Yuan H. De Novo Mutations and Rare Variants Occurring in

NMDA Receptors. *Curr Opin Physiol.* 2018 Apr;2: 27-35.

<sup>2</sup>Platzer K, *et al.* GRIN2B encephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering,

functional consequences and treatment aspects. *J Med Genet.* 2017

Jul;54(7): 460-470.

<sup>3</sup>Lemke JR, *et al.* Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor

encephalopathy. *Neurology.* 2016 Jun 7;86(23): 2171-8.



## ¿Qué está ocurriendo?

Las mutaciones de los genes *GRIN* provocan una alteración de la transmisión excitatoria – mediada por el aminoácido excitador glutamato – y de las funciones que dependen de la misma. A lo largo de los últimos años, nuestro equipo de investigación ha podido demostrar la patogenicidad de determinadas mutaciones asociadas a GRINpatías. Los resultados obtenidos por nuestro grupo y otros equipos de investigación, indican que las mutaciones patogénicas de los genes GRIN provocan un cambio de la funcionalidad de los receptores NMDA. En determinados casos, las mutaciones provocan una menor función, mientras que en otros cambios la función se ve exacerbada. Ambas situaciones provocan un desequilibrio en la transmisión sináptica y consecuentemente afectan la fisiología



neuronal.



¿Por qué?

El preponderante papel de los receptores NMDA en las conexiones neuronales excitatorias, provoca que una mínima variación en su secuencia de aminoácidos tenga graves consecuencias. En efecto, el 65% de las variantes descritas asociadas a GRINpatías provocan el cambio de un único amino ácido que, sin embargo, es capaz de acarrear consecuencias devastadoras (discapacidad intelectual severa, profunda hipotonía, crisis epilépticas, etc.). La severidad clínica causada por un mínimo cambio de la secuencia proteica se debe, sin lugar a dudas, a la afectación de un elemento clave de la maduración y funcionalidad de los receptores de tipo NMDA en la función cerebral.



¿Y ahora qué podemos hacer?

Nuestros avances en el campo de las encefalopatías pediátricas asociadas a mutaciones de los genes *GRIN*, junto con los datos aportados por otros grupos, permiten vislumbrar la posibilidad de aportar terapias personalizadas para los niños y niñas que sufren esta enfermedad. Sin embargo, existe una dificultad inherente a esta patología, y es la necesidad de categorizar las consecuencias de cada tipo de mutación, lo que se denomina la estratificación funcional. Actualmente disponemos de la metodología y conocimiento necesarios para llevar a cabo esta estratificación funcional. Sin embargo, para afrontar el reto de estudiar un mayor número de mutaciones y evaluar tratamientos personalizados, es necesario la contratación de personal de apoyo a la investigación. El incremento de masa crítica permitirá dar una respuesta personalizada a cada uno de los casos clínicos (familias) que nos han contactado, y con las que tenemos un total compromiso para aportar un diagnóstico molecular y una evaluación de estrategias terapéuticas disponibles.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

Las donaciones obtenidas a través de Precipita se destinarán a la contratación de una persona para realizar la investigación propuesta. Concretamente el/la investigador/a llevará a cabo la evaluación funcional de las mutaciones de los genes *GRIN* de pacientes pediátricos. Esta evaluación funcional se hace mediante experimentos de electrofisiología (*patch-clamp*). Mediante esta compleja técnica se



puede medir la actividad funcional del receptor-canal (las corrientes iónicas que fluye a través del canal iónico, su cinética de activación e inactivación entre otros parámetros) para esclarecer si existe una hipo- o hiper-funcionalidad del receptor-canal. Mediante los experimentos electrofisiológicos se puede testar el efecto de diferentes compuestos químicos o drogas moduladoras. Por ejemplo, se ensayará el compuesto D-serina, el cuál tiene efecto positivo sobre los receptores NMDA hipofuncionales o compuestos derivados de la memantina, los cuales disminuyen las corrientes de receptores hiperfuncionales.

Disponemos de más de 30 mutaciones de pacientes las cuales tienen un impacto terrible sobre el desarrollo neuronal y las condiciones de vida de estos niños y sus parientes. Esto supone un esfuerzo experimental considerable para poder llevar a cabo el *screening* funcional de estas mutaciones. Cada una de ellas es única y debe analizarse cuidadosamente. Este trabajo de caracterización estará desempeñado por un/a investigador/a previamente formado/a en técnicas electrofisiológicas para maximizar la efectividad de nuestro estudio. Cada contribución es única y útil, puesto que permite maximizar en el número de casos estudiados, cada uno asociado a difíciles realidades familiares. En función de la cuantía de la ayuda, se podrá ajustar la duración del contrato de la persona a cargo de los experimentos, y el número de mutaciones evaluadas será directamente proporcional a la duración del contrato. Así pues, el alcance de la financiación mínima (3.000€) permitirá contratar durante 2 meses a una persona con experiencia en electrofisiología para llevar a cabo el cribado funcional de 5 mutaciones (correspondientes a 5 pacientes). La obtención de una financiación óptima (25.000€), permitiría contratar durante un año al investigador/a especialista en electrofisiología de los receptores NMDA, cubriendo un mayor número de mutaciones de casos clínicos GRIN (estimación de unos 20-25 casos). La obtención de la financiación óptima permitiría además de completar el panel de mutaciones a estudiar (pacientes reclutados a día de hoy), sino también aportar esta evaluación funcional a los nuevos casos que se identifiquen. Asimismo, también permitiría realizar un cribado de posibles agentes terapéuticos para las diversas mutaciones estudiadas y evaluar experimentalmente el valor predictivo del algoritmo bioinformático que se desarrollará en paralelo al avance del proyecto.

En caso de superar el objetivo óptimo, se incluirán un número mayor de variantes genéticas dentro del estudio, variantes que actualmente están en lista de espera al no disponer de medios humanos para realizar los estudios pre-clínicos. Por otro lado, en caso de superar el objetivo óptimo, se podrán incluir fármacos prometedores para corregir las alteraciones de los receptores NMDA asociados a GRINpatías.



¿Quieres saber más?



XiangWei W, Jiang Y, Yuan H. De Novo Mutations and Rare Variants Occurring in

NMDA Receptors. *Curr Opin Physiol.* 2018 Apr;2:27-35.

Platzer K, *et al.* GRIN2B encephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering,

functional consequences and treatment aspects. *J Med Genet.* 2017

Jul;54(7):460-470.

Lemke JR, *et al.* Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor

encephalopathy. *Neurology.* 2016 Jun 7;86(23):2171-8.



## Repercusiones del proyecto

El reto en el que participarás tendrá un impacto directo y tangible en la vida de las "familias GRIN". Mediante la contribución a este proyecto PRECIPITARÁS el estudio de una o diversas mutaciones de los genes GRIN que presentan, cada una de ellas, una historia familiar muy compleja. La financiación de este estudio permitirá ENTENDER las alteraciones moleculares derivadas de estas mutaciones, APORTAR un diagnóstico molecular y EVALUAR diversas estrategias terapéuticas, que se comunicarán a las familias GRIN, y se compartirán con sus respectivos equipos médicos para su posterior translación a la práctica clínica.



## Otros datos

Altafaj X, *et al.* Increased NR2A expression and prolonged decay of NMDA-induced calcium transient in cerebellum of TgDyrk1A mice, a mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Dis.* 2008

Dec;32(3):377-84.



Grau C, et al. DYRK1A-mediated phosphorylation of GluN2A at Ser(1048) regulates the surface expression and channel activity of GluN1/GluN2A receptors. *Front Cell Neurosci.* 2014 Oct 17;8:331.

Gómez de Salazar M, et al. Phosphoproteomic Alterations of Ionotropic Glutamate Receptors in the Hippocampus of the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome. *Front Mol Neurosci.* 2018 Jul 25;11:226.



## Ubicación

Este proyecto se desarrollará en los laboratorios del IDIBELL (Unidad de Neurofarmacología) y en la Unidad de Neurofisiología de la Facultad de Medicina (Universidad de Barcelona).



## ¿Quién está detrás de este proyecto?

### INVESTIGADOR RESPONSABLE 1:

**Nombre:** Xavier Altafaj Tardío, doctor en Biología por la Universidad de Barcelona (2002).

**Posición:** Investigador "Miguel Servet" (ISCIII) del grupo "Glutamatergic receptors in health and disease".

**Institución:** Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL); Barcelona, España.

### Proyectos destacados como IP:

"*De novo* NMDA receptor mutations associated with intellectual disability and epilepsy: physiopathological impact, stratification and personalized pharmacotherapy". Fondo de Investigación Sanitaria (PS16/00851), Spanish Health Research Fund.

"Role of NMDA receptors phosphorylation in Alzheimer's disease etiology: from proteomics to in vivo models". La Marató TV3. Project N. 20140210.

"The Role of the Gut Microbiome on Neuroinflammation and Neurodevelopmental Diseases (mNeuroINF)". PCIN-2014-105 (MINECO). ERA-NET NEURON II.

"Modulación molecular de los complejos extrasinápticos de receptores NMDA: posible estrategia terapéutica para la enfermedad de



Alzheimer". Fondo de Investigación Sanitaria (PS13/00135), Spanish Health Research Fund.

"Study of excitatory-inhibitory neurotransmission imbalance in Ts65Dn mouse model of Down syndrome" Fondation Jérôme Lejeune.

"Study of the relationship between DYRK1A kinase and NMDA-type Glutamate receptors: involvement in Down syndrome and development of a gene therapy". Fondo de Investigación Sanitaria (CP10/00548), Spanish Health Research Fund.

"Study of the NMDA receptors regulation by DYRK1A: involvement in Down syndrome and development of a gene therapy" Fondo de Investigación Sanitaria (PS09/00733), Spanish Health Research Fund.

"Study of the relationship between DYRK1A kinase and NMDA-type Glutamate receptors: involvement in Down syndrome and development of a gene therapy". Fondo de Investigación Sanitaria (CP07/00323) Spanish Health Research Fund.

#### **Publicaciones destacadas del grupo (últimos 5 años):**

Ciruela F., Fernández-Dueñas V., Altafaj X., Contreras F., Vallano A., Menchón J.M., Valle-León M. The Adenosinergic System in the Neurobiology of Schizophrenia: Prospective Adenosine Receptor-Based Pharmacotherapy. *Psychiatry and Neuroscience Update Psychiatry and Neuroscience Update - Vol. II. Jan 2017.* pp.405-419.

Gómez de Salazar M, Grau C, Santos A, Ciruela F, Altafaj X. "Phosphorylation of ionotropic glutamate receptors is altered in synaptopathy conditions". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 121, 46-46.

Valls-Comamala V, ..., Altafaj X, et al. The antigen-binding fragment of human gamma immunoglobulin prevents amyloid  $\beta$ -peptide folding into  $\beta$ -sheet to form oligomers. *Oncotarget.* 2017 Jun 20;8(25):41154-41165.

Cortès-Saladelafont E, ..., Altafaj X, et al. Diseases of the Synaptic Vesicle: A Potential New Group of Neurometabolic Disorders Affecting Neurotransmission. *Semin Pediatr Neurol.* 2016 Nov;23(4):306-320.

Ramos-Fernández E, ..., Altafaj X, et al. Glutamatergic stimulation induces GluN2B translation by the nitric oxide-Heme-Regulated eIF2 $\alpha$  kinase in cortical neurons. *Oncotarget.* 2016 Sep 13;7(37):58876-58892.

Grau C., ..., Altafaj X. DYRK1A-mediated phosphorylation of GluN2A at



Ser(1048) regulates the surface expression and channel activity of GluN1/GluN2A receptors. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8: 331.

Soto D., Altafaj X., et al. Glutamate receptor mutations in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Commun Integr Biol.* 2014; 7(1):e27887.

Sindreu C., Bayés A., Altafaj X., Pérez-Clausell, J. "Zinc Transporter-1 Concentrates at the Postsynaptic Density of Hippocampal Synapses". *Mol Brain.* 2014; 7(1):16.

## INVESTIGADOR RESPONSABLE 2:

**Nombre:** David Soto del Cerro, doctor en Biología por la Universidad de Barcelona (2005).

**Posición:** Profesor Agregado del Departamento de Biomedicina.

**Institución:** Facultad de Medicina; Universidad de Barcelona; Barcelona, España.

## Proyectos destacados como IP:

"Estudio funcional del proteoma de los receptores AMPA". Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) (BFU2017-83317-P).

"Modulación de receptores AMPA por CPT1C: papel en la fisiología neuronal". Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) (BFU2014-57562-P).

"Modulation of AMPA receptor properties by auxiliary subunits". European Commission (Research Executive Agency - 7th Framework Programme) – Career Integration Grant (MOAMAUX-293498).

"Estudio de los receptores AMPA y sus subunidades auxiliares en el sistema nervioso: papel fisiológico y fisiopatológico ". Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) (BFU2011-24725).

## Publicaciones destacadas del grupo (últimos 5 años):

Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, Mannara F, Radosevic M, Haselmann H, Ceanga M, Sabater L, Spatola M, Soto D, Gasull X, Dalmau J, Geis C. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain* 2018; 141(11):3144-3159.

Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planagumà J, Miguez-Cabello F,





Schmidl L, Grünewald B, Petit-Pedrol M, Kirmse K, Classen J, Demir F, Klöcker N, Soto D, Doose S, Dalmau J, Hallermann S, Geis C. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron*. 2018; 100(1): 91-105

Gratacòs-Batlle E, Olivella M, Sánchez-Fernández N, Yefimenko N, Miguez-Cabello F, Fadó R, Casals N, Gasull X, Ambrosio S, Soto D. Mechanisms of CPT1C-Dependent AMPAR Trafficking Enhancement. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11: a275

Leiva R, Phillips MB, Turcu AL, Gratacòs-Batlle E, León-García L, Sureda FX, Soto D, Johnson JW, Vázquez S. Pharmacological and Electrophysiological Characterization of Novel NMDA Receptor Antagonists. *ACS Chem Neurosci*. 2018; In Press

Gaitán-Peñas H, Apaja PM, Arnedo T, Castellanos A, Elorza-Vidal X, Soto D, Gasull X, Lukacs GL, Estévez R. Leukoencephalopathy-causing CLCN2 mutations are associated with impaired Cl<sup>-</sup> channel function and trafficking. *J Physiol*. 2017; 595(22): 6993-7008.

Martínez-Mármol R, Barneda-Zahonero B, Soto D, Andrés RM, Coccia E, Gasull X, Planells-Ferrer L, Moubarak RS, Soriano E, Comella JX. FAIM-L regulation of XIAP degradation modulates Synaptic Long-Term Depression and Axon Degeneration. *Sci Rep* 2016; Oct; 6 (art 35775).

Fadó R, Soto D, Miñano-Molina AJ, Pozo M, Carrasco P, Yefimenko N, Rodríguez-Álvarez J, Casals N. Novel regulation of AMPAR synthesis by CPT1C in the hippocampus. *J Biol Chem*. 2015 Oct; 16(290): 25548-25560.

Quintana P, Soto D, Poirot O, Zonouzi M, Kellenberger S, Muller D, Chrast R, Cull-Candy SG. ASIC1a contributes to calcium permeable AMPA receptor plasticity following ischemia and acidosis in hippocampal CA1 neurons. *J Physiol*. 2015 Oct; 593(19): 4373-4386.

AMPA interacting protein CPT1C enhances surface expression of GluA1-containing receptors. Gratacòs-Batlle E, Yefimenko N, Cascos-García H, Soto D. *Front Cell Neurosci*. 2015 Feb; 8 (art 469): 1-17.

García-Negredo G, Soto D, Llorente J, Morató X, Galenkamp KM, Gómez-Soler M, Fernández-Dueñas V, Watanabe M, Adelman JP, Shigemoto R, Fukazawa Y, Luján R, Ciruela F. Co-assembly and coupling of mGluRs receptors and SK2 channels. *J Neurosci*. 2104 Oct; 34(44): 14793-14802

Soto D, Coombs ID, Gratacòs-Batlle E, Farrant M, Cull-Candy SG.



Molecular mechanisms contributing to TARP regulation of channel conductance and polyamine block of calcium-permeable AMPA receptors. *J Neurosci.* 2104 Aug; 34(35): 11673-11683

Soto D, Altafaj X, Sindreu C, Bayés A. Glutamate receptor mutations in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Commun Integr Biol.* 2014 Jan; 7(1): e27887.

