

MEDICINA DE PRECISIÓN PARA EL SÍNDROME DE PETTIGREW (MUTACIONES EN AP1S2)

Romero-González Ana (1), Reche-López Diana (1) & Sánchez-Alcázar, José Antonio (1)

(1) Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular - Centro Andaluz de Biología del Desarrollo
(CABD- CSIC- Universidad Pablo de Olavide)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Pettigrew es un **trastorno genético ultrarraro ligado al cromosoma X** (prevalencia estimada $<1/1.000.000$) con un curso neurodegenerativo grave que se desarrolla predominantemente en varones.

Características clínicas:

- Discapacidad intelectual grave y retraso generalizado del desarrollo psicomotor.
- Epilepsia refractaria, hipotonía axial y coreoatetosis.
- **Malformación de Dandy-Walker:** defecto cerebeloso congénito caracterizado por dilatación quística del cuarto ventrículo, hipoplasia del vermis y aumento del tamaño de la fosa posterior.
- Acumulación anormal de hierro y calcio en el cerebro con hidrocefalia progresiva.

Etiología genética: causada por variantes patogénicas con pérdida de función en el gen AP1S2 (Xq22.2), que codifica la subunidad pequeña ($\sigma 2$) del complejo heterotetramérico de proteínas adaptadoras 1 (AP-1).

Fisiopatología celular: AP-1 es esencial para la formación de vesículas recubiertas de clatrina y el tráfico de proteínas entre la red trans-Golgi y los endosomas. Su pérdida desencadena estrés oxidativo, alteración de la autofagia/mitofagia, toxicidad lipídica y una marcada vulnerabilidad neuronal a la ferroptosis.



- γ adaptin: recluta clatrina y proteínas accesorias.
- $\beta 1$ adaptin: ensambla la jaula de clatrina.
- $\mu 1$: reconoce señales específicas de carga.
- $\sigma 1$: aporta estabilidad estructural al complejo.
- clatrina: forma la cubierta vesicular.

OBJETIVOS

Hipótesis central: la caracterización fenotípica en modelos celulares derivados de pacientes (fibroblastos y neuronas inducidas), combinada con el cribado de fármacos comerciales aprobados por la EMA/FDA, permitirá identificar terapias seguras y personalizadas listas para la traslación clínica.

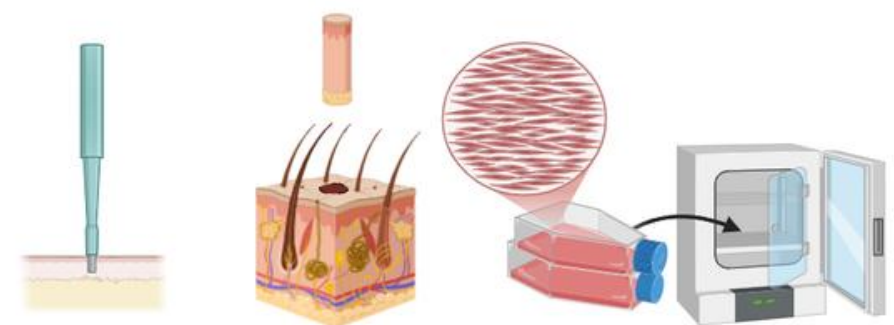
Objetivos específicos:

1. **Fisiopatología celular:** identificar y cuantificar las alteraciones patológicas en fibroblastos mutantes derivados del paciente frente a 3 líneas control sanas de la ATCC.
2. **Cribado farmacológico:** evaluar una quimioteca de fármacos aprobados por la FDA/EMA para identificar compuestos no tóxicos que logren un rescate $>75\%$.
3. **Reprogramación neuronal directa (iNs):** convertir directamente los fibroblastos mutantes en neuronas inducidas funcionales.
4. **Validación y rescate neuronal:** confirmar el rescate funcional, bioenergético y electrofisiológico por parte de los compuestos líderes en las neuronas mutantes.

METODOLOGÍA

Se analizarán fibroblastos dérmicos derivados de un paciente varón con una variante patogénica en hemocigosis en el gen AP1S2 (**c.288+1G>A**) frente a 3 líneas de cocontroles sanos de la ATCC.

Las células del paciente se obtuvieron mediante una biopsia de piel y luego se cultivaron e incubaron en condiciones de **37°C y 5% de CO₂**.



- **Expresión del complejo AP-1:** niveles de expresión de AP1S2 y otras subunidades del complejo AP-1 mediante Western blot.
- **Homeostasis del hierro:** tinción de azul de Prusia confirmada mediante ICP-MS y ensayo del pool de hierro lábil (LIP). Niveles de expresión de proteínas implicadas en el metabolismo del hierro mediante Western blot.
- **Bioenergética y disfunción mitocondrial:** ensayo Mito Stress Test mediante Seahorse XFe24, tinción con MitoTracker™ Red CMXRos y niveles de expresión de proteínas mitocondriales mediante Western blot.
- **Estrés oxidativo:** peroxidación lipídica mediante C11-BODIPY y niveles de expresión de enzimas antioxidantes mediante Western blot.
- **Autofagia y mitofagia:** sensor en tándem RFP-GFP-LC3B para la monitorización de la formación de autofagosomas y autolisosomas, tinción con LysoTracker™, kit de detección de mitofagia y niveles de expresión de proteínas implicadas en la autofagia mediante Western blot.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cacciagli P, et al.** AP1S2 is mutated in X-linked Dandy-Walker malformation with intellectual disability, basal ganglia disease and seizures (Pettigrew syndrome). Eur J Hum Genet. 2014;22(3):363-8.
2. **Noojarern S, et al.** A novel AP1S2 variant causing leaky splicing in X-linked intellectual disability: Further delineation and intrafamilial variability. Am J Med Genet A. 2024;194(9):e63639.
3. **Zhu D, et al.** Identification of a 5 bp duplicate in the AP1S2 gene of an individual with X-linked intellectual disability. Neurogenetics. 2022;23(3):179-185.
4. **Huo L, et al.** A novel splice site mutation in AP1S2 gene for X-linked mental retardation in a Chinese pedigree and literature review. Brain Behav. 2019;9(3):e01221.