

# Genética de enfermedades neurodegenerativas

**Dr. Fernando Cardona Serrate**

***Unitat de Genètica Molecular***

Institut de Biomedicina de València-CSIC

CiberNed – IIS La Fe

[fcardona@ibv.csic.es](mailto:fcardona@ibv.csic.es)



## Sistema Nervioso

### Genética y Biología Molecular de enfermedades neurodegenerativas

### Genética y Enfermedad de Parkinson

### Genética y Esclerosis Lateral Amiotrófica

### Genética y Enfermedad de Alzheimer

Sistema Nervioso

Envejecimiento y neurodegeneración

Genética y Biología Molecular

**Genética y Enfermedad de Parkinson**

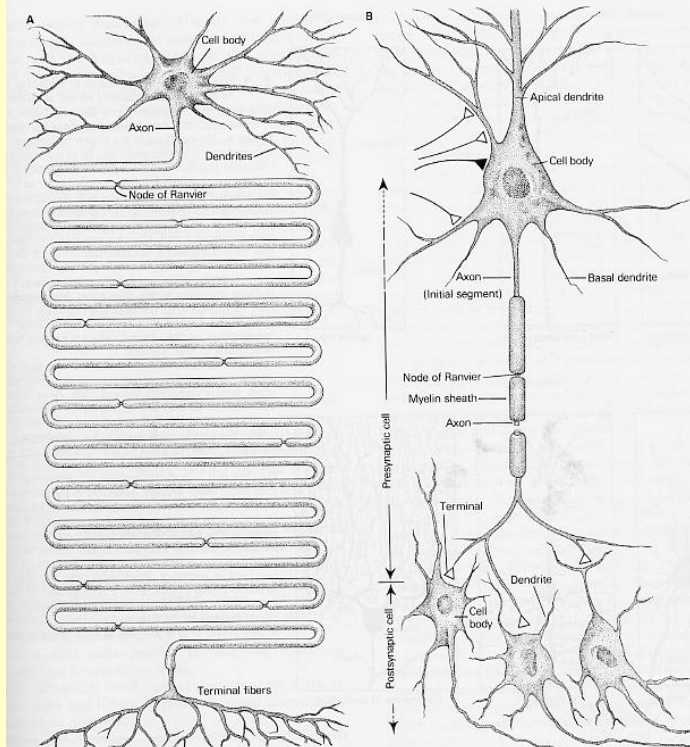
# Funciones del Sistema Nervioso

## Comunicar & conectar:

- otras células del SN
- tejidos periféricos
- ambiente externo (incluyendo físico y social)

## Esta comunicación regula:

- Movilidad
- Información sensorial
- Cognición
- Afecto y humor
- Funciones de todos los sistemas del organismo



## Células gliales:

**Astrocitos:** Apoyo estructural y nutricional para neuronas.

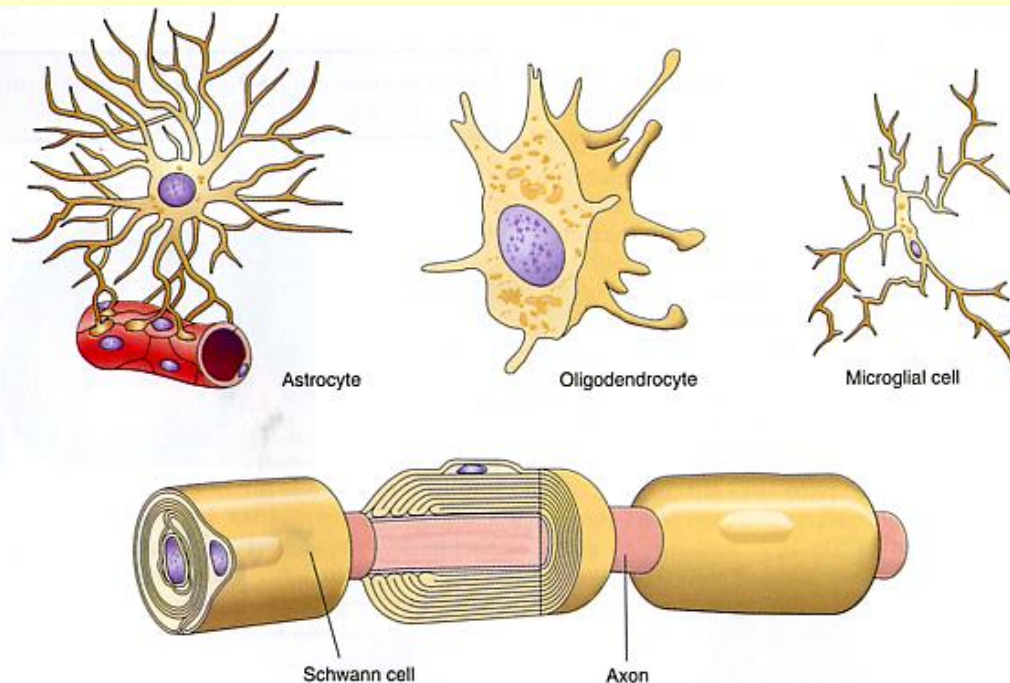
**Oligodendrocitos:** Envuelven los axones y facilitan transmisión del impulso nervioso.

**Microglia:** Células del sistema inmune neuronal.

## Neuronas:

**Axones:** Uno por célula, transmite la señal

**Dendritas:** Reciben la señal, muchas por célula



## Envejecimiento normal: pérdida neuronal moderada en

### **Locus Ceruleus:**

- Reacciones en estrés y pánico
- Enfermedades: depresión, pánico, ansiedad, estrés post-traumático

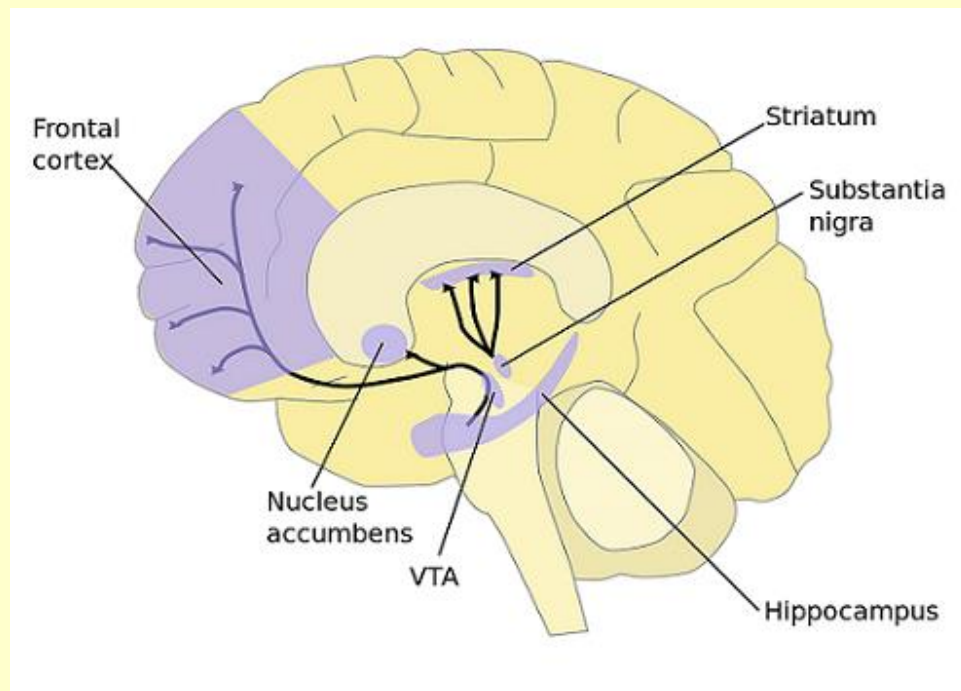
### **Substantia nigra:**

Veremos después

### **Nucleus basalis of Meynert:**

- Transmisión colinérgica
- Afectado en enfermedad de Alzheimer y demencia por cuerpos de Lewy

**Hipocampo:** Formación y recuperación de recuerdos

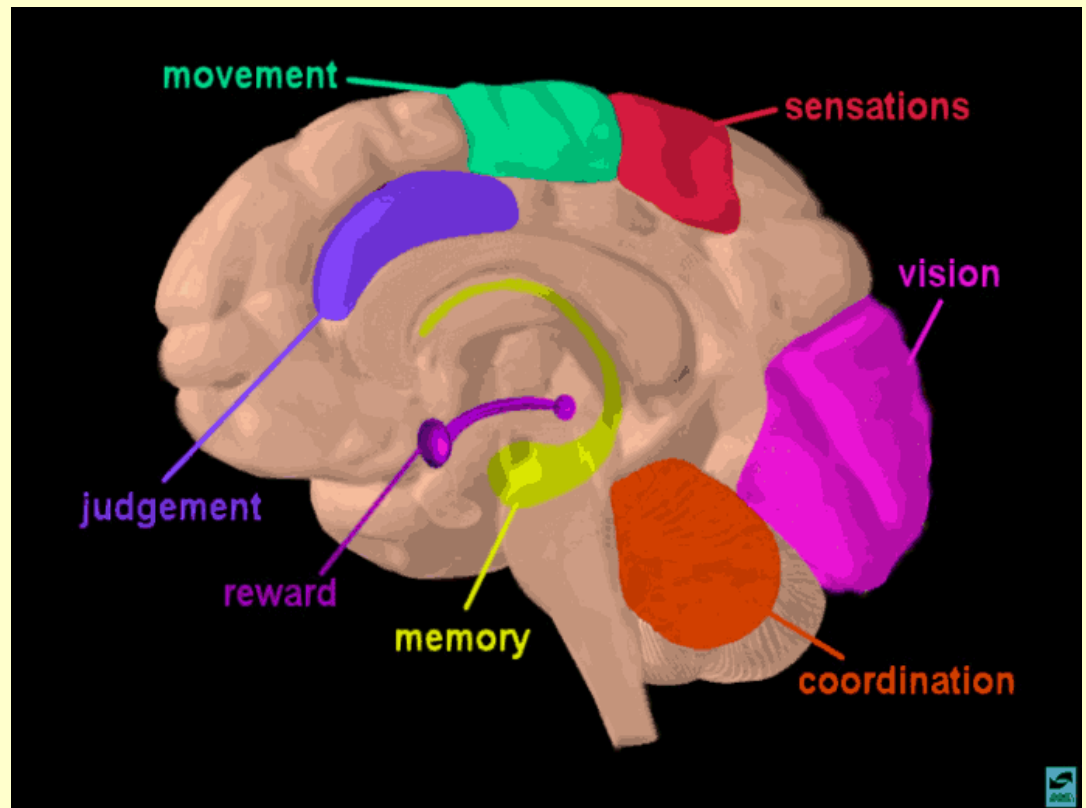
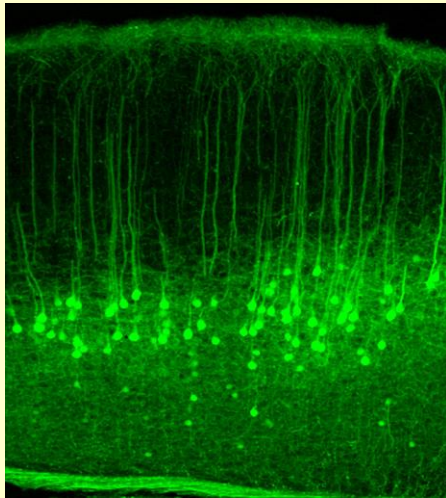


# Cambios patológicos y normales del envejecimiento.

- Aumento de depósitos intracelulares de **lipofuscina**
- Formación de *paired helical filaments* (TAU-PHF) intracelulares
- Acumulación de depósitos de **amiloide** en placas neuríticas y alrededor de vasos sanguíneos
- Acumulación de **cuerpos de Lewy**
- **Muerte celular** (apoptosis, necrosis)

# 100.000 millones de neuronas: ¿es un problema que mueran algunas?

- Las células se dividen constantemente: NO las neuronas
- No todos reaccionamos igual a los mismos estímulos
- ¿Qué actividades utilizan las neuronas?





# Human Brain Project

[esmateria.com](http://esmateria.com)

---

## **Europa y EEUU sumarán fuerzas para construir el “mayor proyecto de neurociencia de la historia”**

---

by Javier Salas • March 20, 2014 • 3 min read • [original](#)

[esmateria.com](http://esmateria.com)

---

## **3.300 millones de euros para empezar a desentrañar los secretos del cerebro**

---

by Daniel Mediavilla • June 8, 2014 • 3 min read • [original](#)

[esmateria.com](http://esmateria.com)

---

## **Centenares de neurocientíficos se rebelan contra el megaproyecto europeo para simular el cerebro**

---

by Javier Salas • July 8, 2014 • 4 min read • [original](#)

# Allen Brain Atlas (mouse)

Clip1 - RP\_040617\_01\_A07 - sagittal

### Experiment

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Gene              | Clip1     |
| Probe Type        | RNA       |
| Probe Orientation | Antisense |
| Plane of Section  | sagittal  |
| Treatments        | ISH       |

### Specimen 04-0199

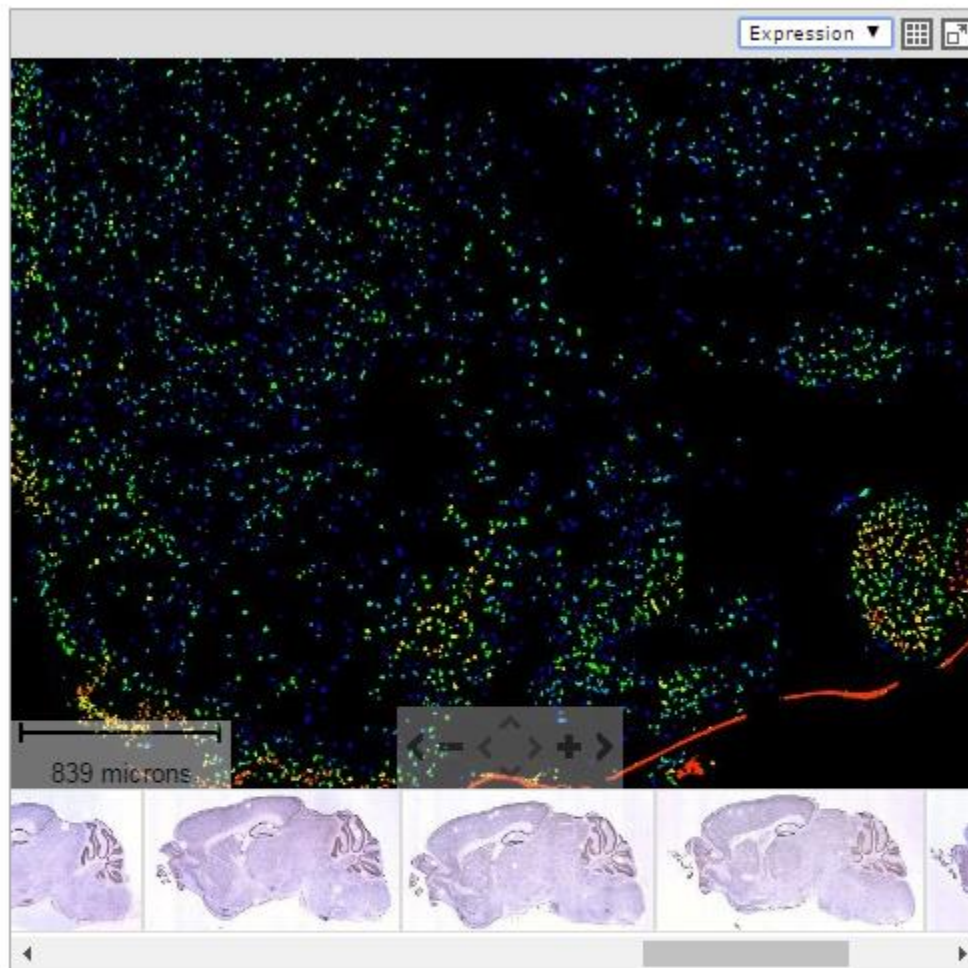
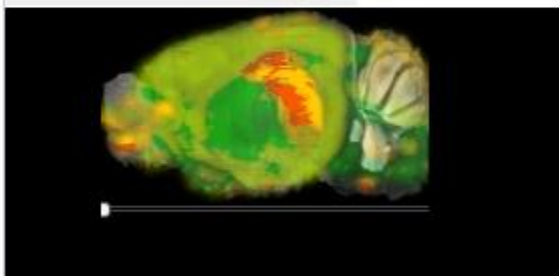
|          |              |
|----------|--------------|
| Organism | Mus musculus |
| Strain   | C57BL/6J     |
| Age      | 56           |
| Sex      | M            |

### Related Institute Data

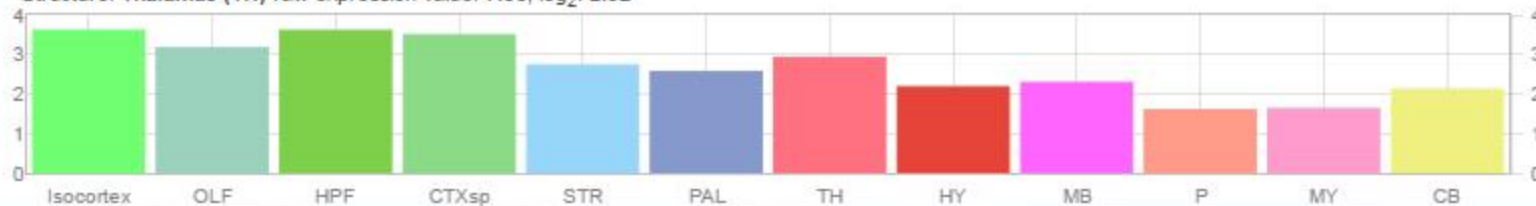
MOUSE HUMAN NHP

Brain Explorer

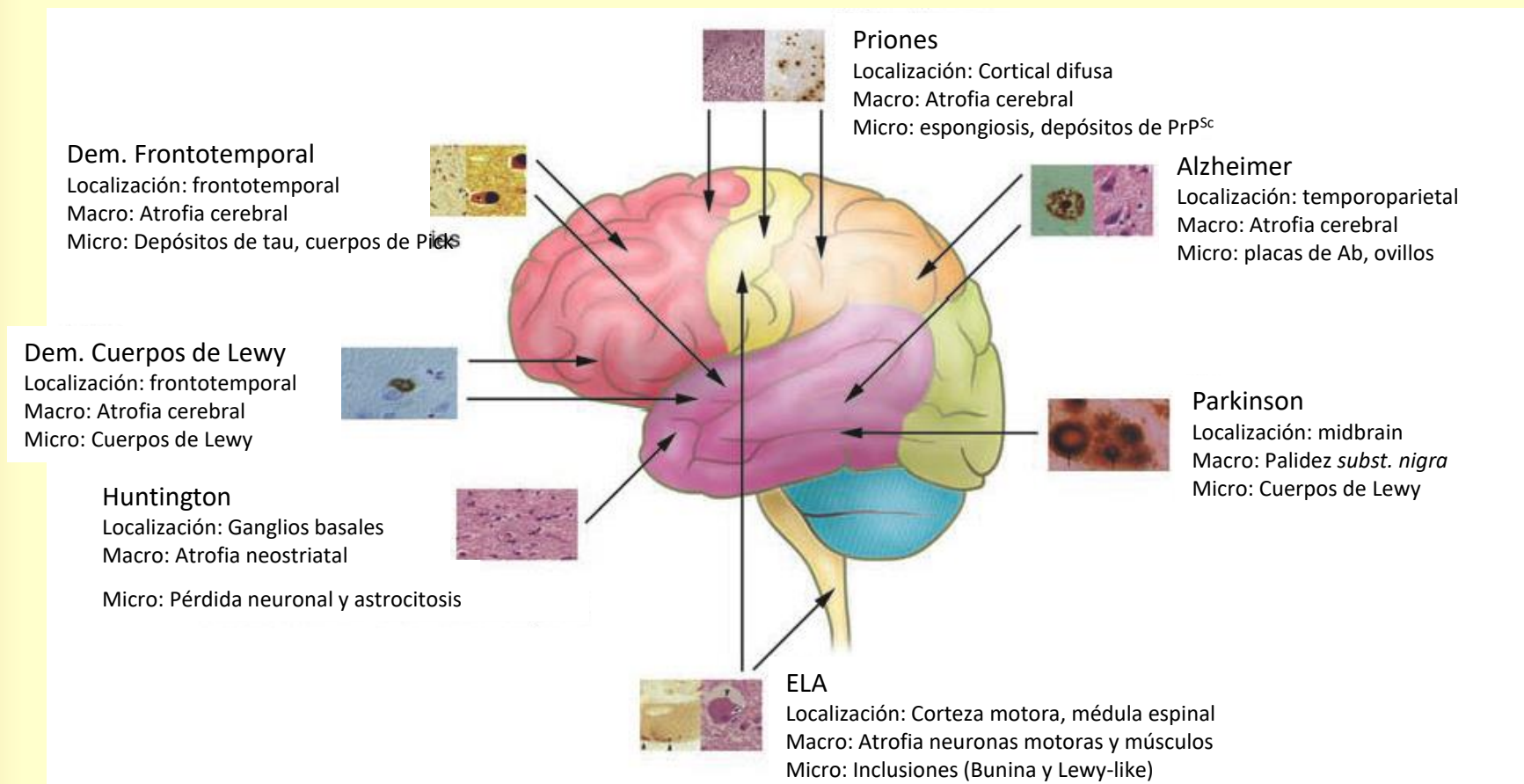
[View In 3D](#)



Structure: Thalamus (TH) raw expression value: 7.56; log<sub>2</sub>: 2.92



# NEURODEGENERACIÓ



**Prote3nas mal plegadas**

**Degradaci3n prote3nas**

**Metabolismo de RNA**

**Funci3n sin3ptica**

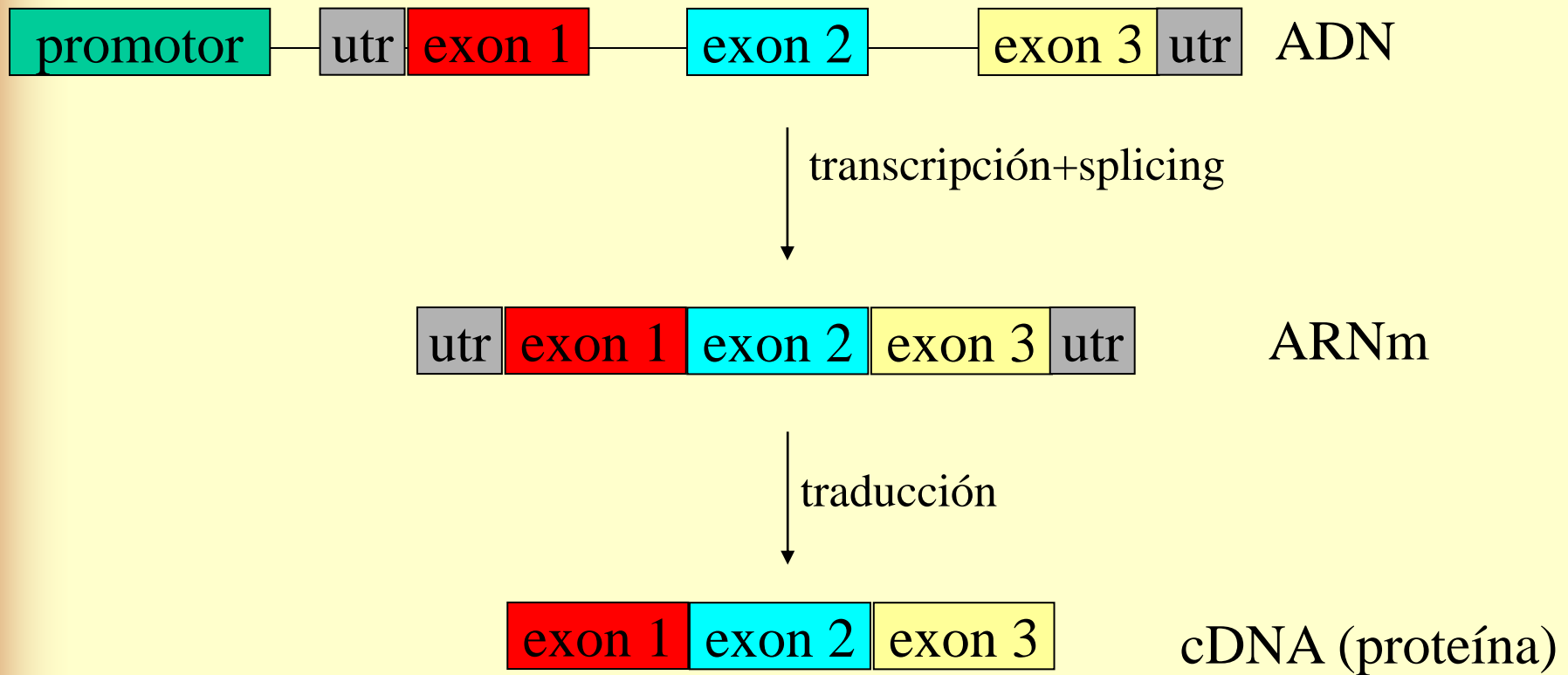
**Estr3s oxidativo**

**Funci3n mitocondrial**

**Sustancias qu3micas**

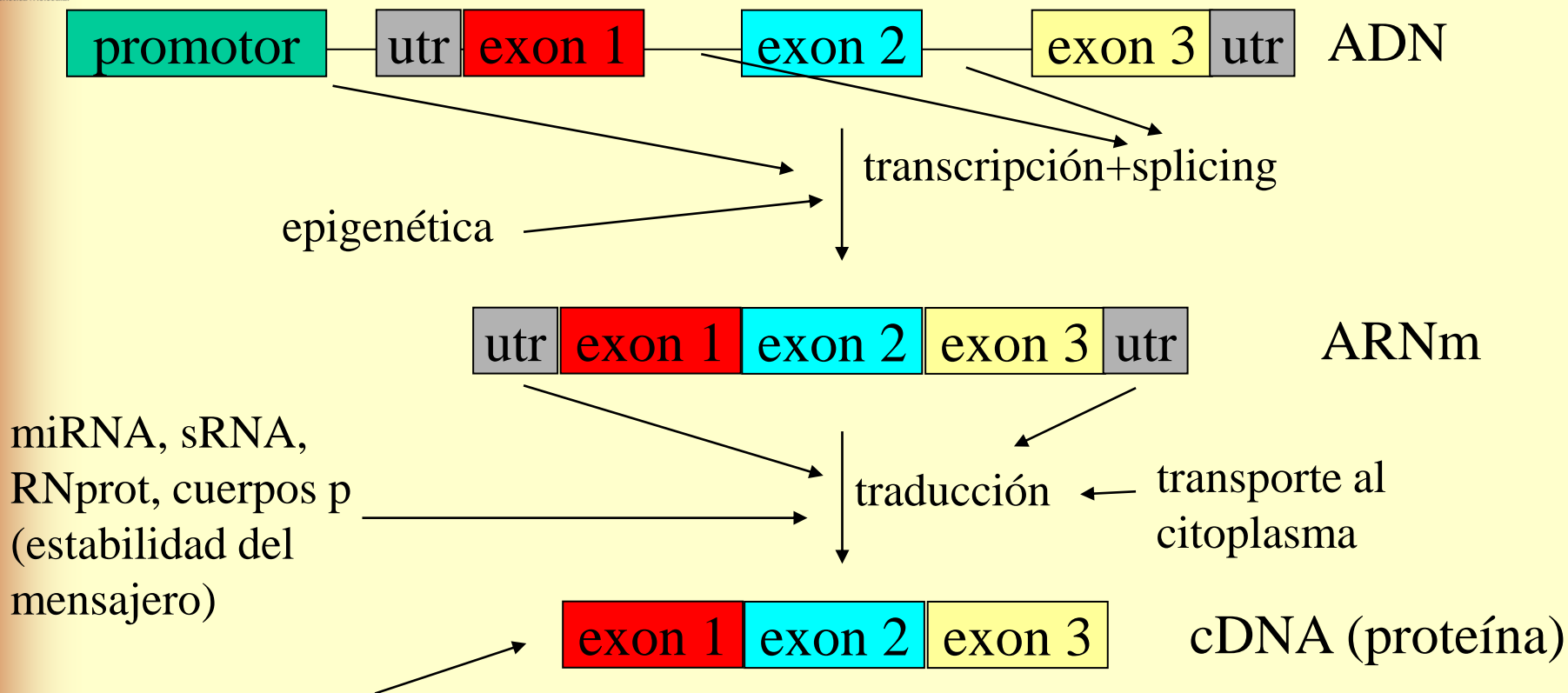
**Se3nalizaci3n celular**

## DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR



→ **buscar mutaciones en el cDNA (fundamentalmente), el promotor y los sitios de splicing**

# LA COSA SE COMPLICA



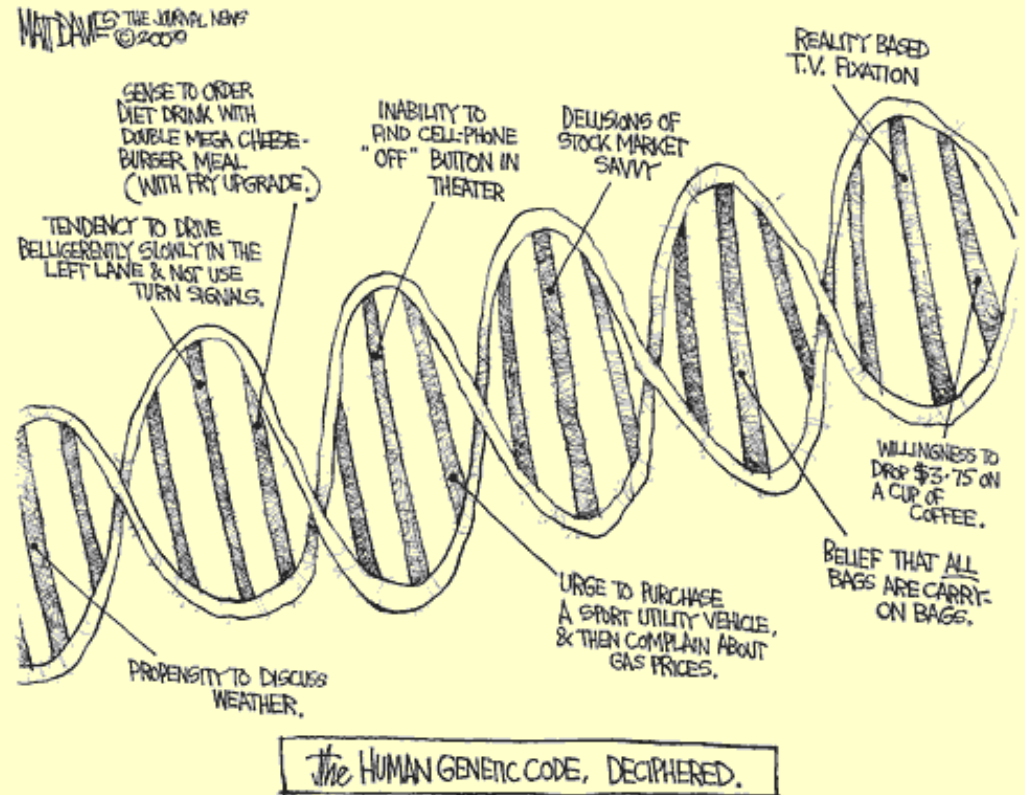
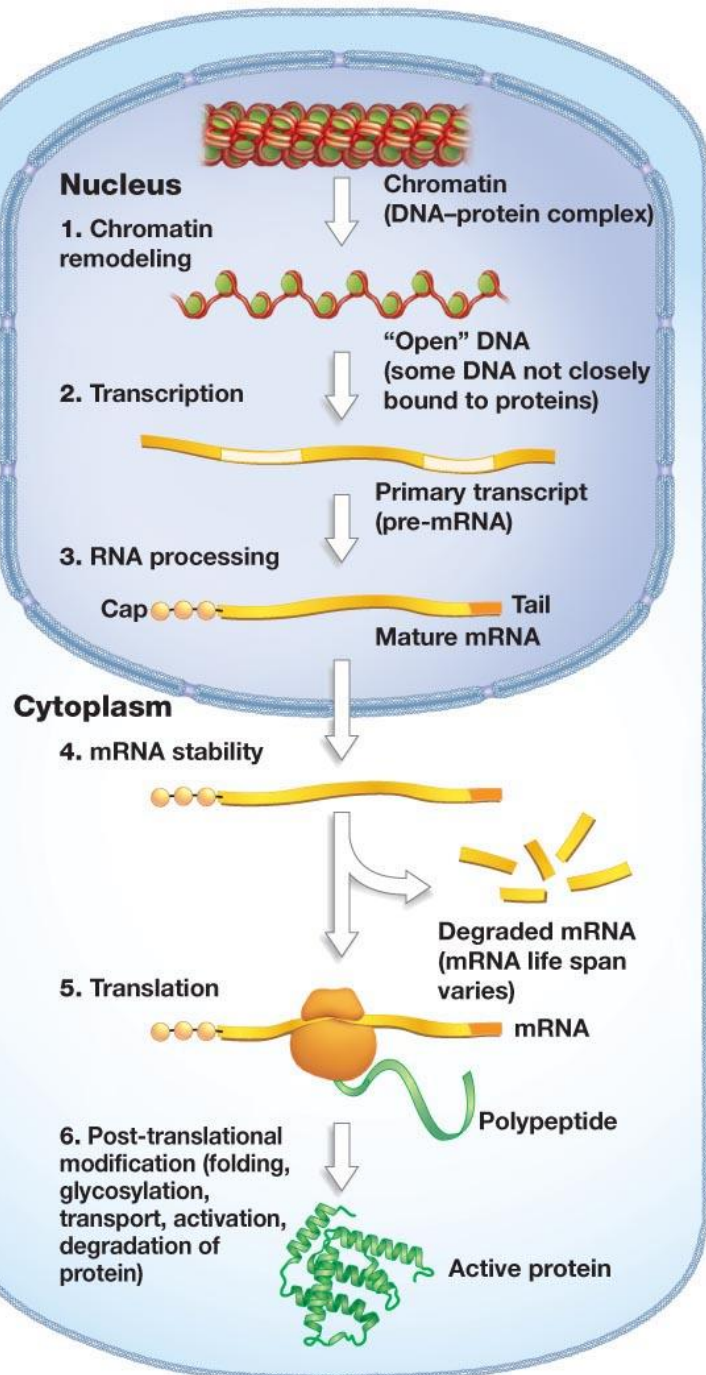
modificaciones post-traduccionales, estabilidad de la proteína, actividad biológica

## ¿SECUENCIAR TODO EL GENOMA?

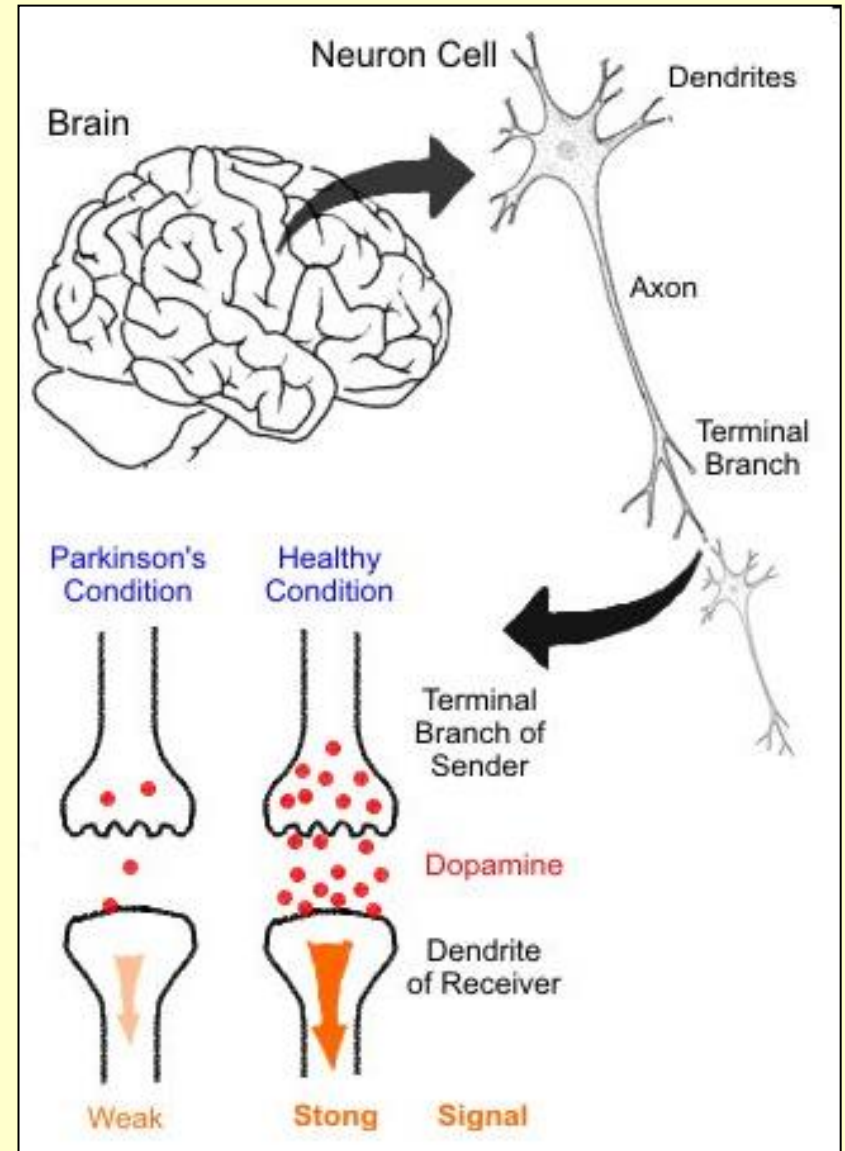
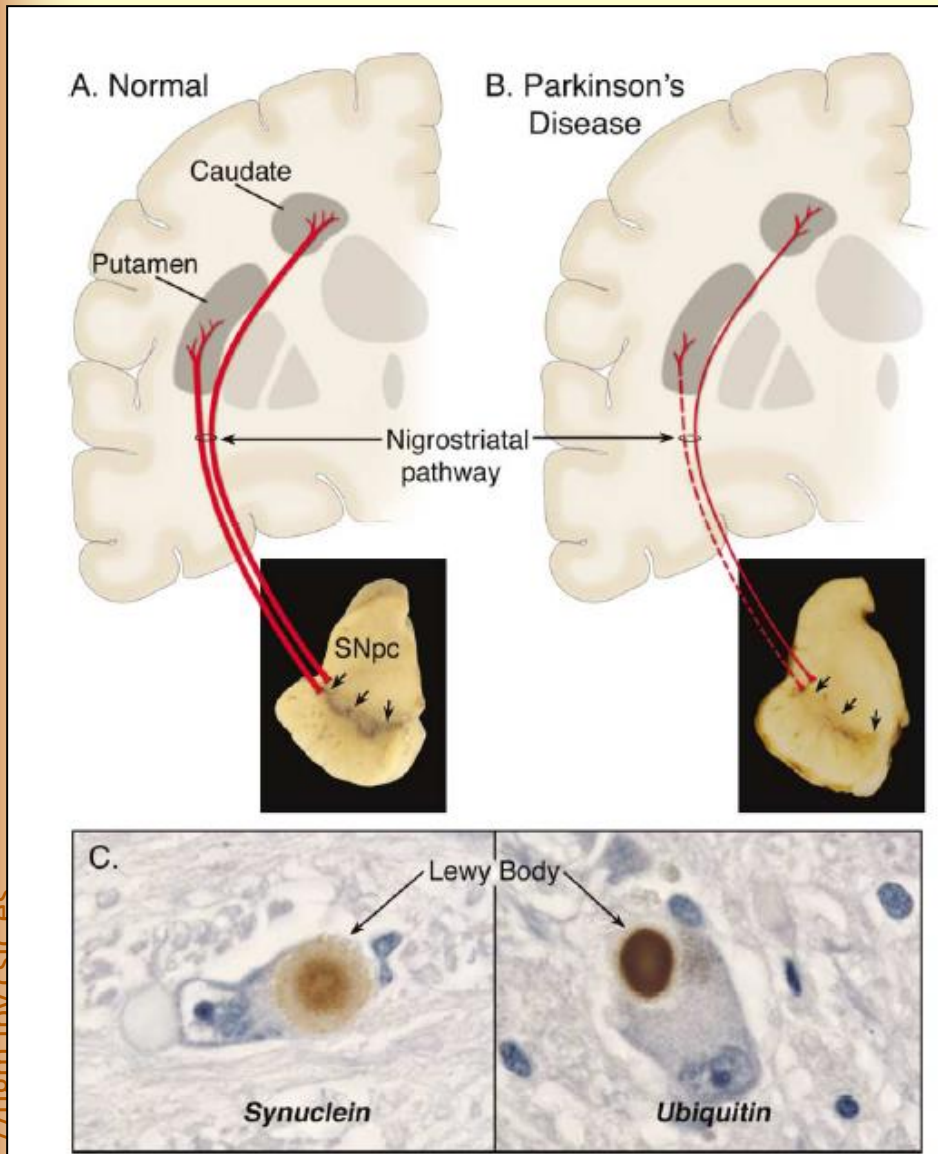
proyecto ENCODE: 80% con función  
Gen: unión de secuencias genómicas que codifican un grupo coherente de productos funcionales

# EL PROBLEMA:

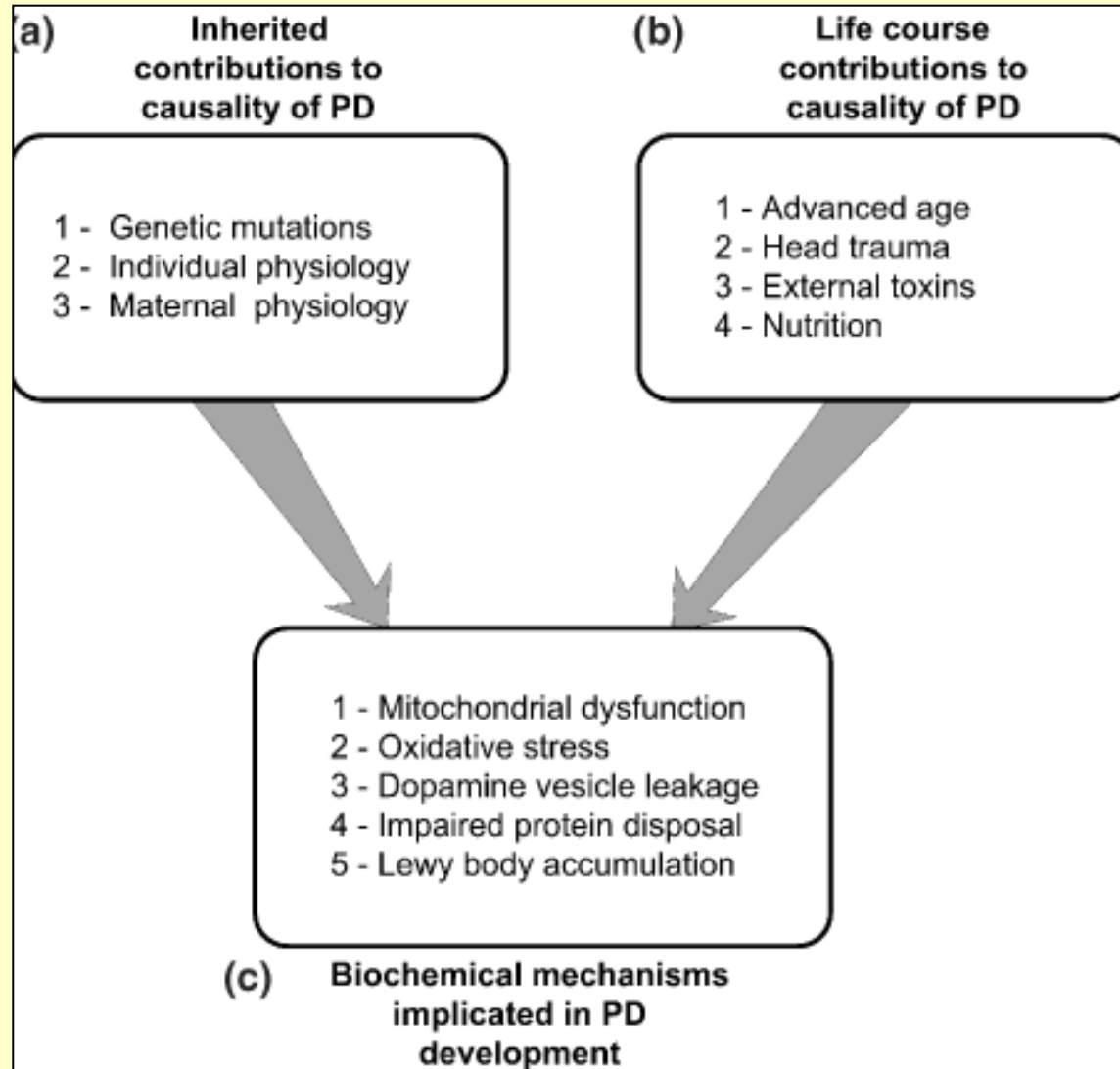
Identificar el punto del genoma donde se encuentra el defecto responsable de un carácter concreto.



# Enfermedad de Parkinson



# Enfermedad de Parkinson

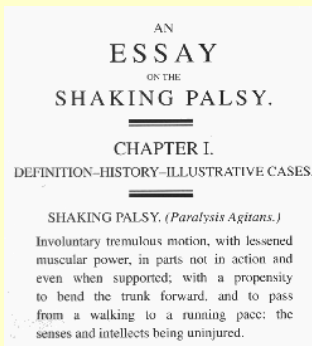


Wellstead *et al.* (2010)



# Factores genéticos en la EP

| Locus         | Cromosoma | Gen                         | Herencia    | Descripción                         | Edad de inicio (años) |                              |
|---------------|-----------|-----------------------------|-------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| <b>PARK1</b>  | 4q21      | <i>SNCA</i> /α-sinucleína   | AD          | Función sináptica                   | 40s                   |                              |
| <b>PARK2</b>  | 6q25      | <i>PRKN</i> /<br>parkina    | AR          | E3 ubiquitina ligasa                | 20-40                 | Ubiquitinación / mitocondria |
| <b>PARK3</b>  | 2p13      | ¿?                          | AD          | ¿?                                  | 60s                   |                              |
| <b>PARK5</b>  | 4p14      | <i>UCHL1</i>                | AD          | Ubiquitina hidrolasa                | ~50                   | ubiquitinación               |
| <b>PARK6</b>  | 1p35-p37  | <i>PINK-1</i>               | AR          | <u>Quinasa</u>                      | 30-40                 | mitocondria                  |
| <b>PARK7</b>  | 1p38      | <i>DJ-1</i>                 | AR          | Chaperona. Respuesta a estrés       | 30-40                 | mitocondria                  |
| <b>PARK8</b>  | 12q12     | <i>LRRK2</i> /<br>dardarina | AD          | <u>Quinasa</u> /GTPasa              | ~60                   |                              |
| <b>PARK9</b>  | 1p36      | <i>ATP13A2</i>              | AR          | Bomba iónica lisosomal              | 20-40                 |                              |
| <b>PARK10</b> | 1p32      | ¿?                          | AD (¿?)     | ¿?                                  | 50-60                 |                              |
| <b>PARK11</b> | 2q34      | <i>GIGYF2</i>               | AD (¿?)     | ¿?                                  | Tardío                |                              |
| <b>PARK12</b> | Xq31      | ¿?                          | Ligada al X | ¿?                                  | Tardío                |                              |
| <b>PARK13</b> | 2p12      | <i>OmiHtrA2</i>             | ¿?          | Proteasa                            | Tardío                | mitocondria                  |
| <b>PARK14</b> | 22q13.1   | <i>PLA2G6</i>               | AR          | Fosfolipasa A2 calcio independiente | 20-40                 |                              |
| <b>PARK15</b> | 22q12-q13 | <i>FBXO7</i>                | AR          | ¿?                                  | 10-20                 |                              |
| <b>PARK16</b> | 1q32      | ¿ <i>RAB7L1</i> ?           | ¿?          | ¿?                                  | Tardío                | vía endocítica               |
| <b>PARK17</b> | 16q11.2   | <i>VPS35</i>                | AD          | Tráfico de vesículas                | 60s                   | vía endocítica               |
| <b>PARK18</b> | 3q27.1    | <i>EIF4G1</i>               | AD          | Traducción                          | 60s                   |                              |



# Historia



James Parkinson (1755-1824), recordado por esta enfermedad a la que bautizó Charcot, fue un hombre prolífico

- Publicó trabajos en química, paleontología y otros temas
- Activista social defensor de los derechos de los pobres, fue arrestado y juzgado en al menos una ocasión
- En colaboración con su hijo, que era cirujano, ofreció la primera descripción en inglés de un apéndice perforado

AN  
ESSAY  
ON THE  
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured.

# Historia



Descripción clínica de 6 pacientes fue remarcable por su maestría y porque la mayoría de ellos nunca fue examinado directamente por Parkinson, obtuvo la información de su observación mientras paseaba por las calles de Londres.

# Una enfermedad común

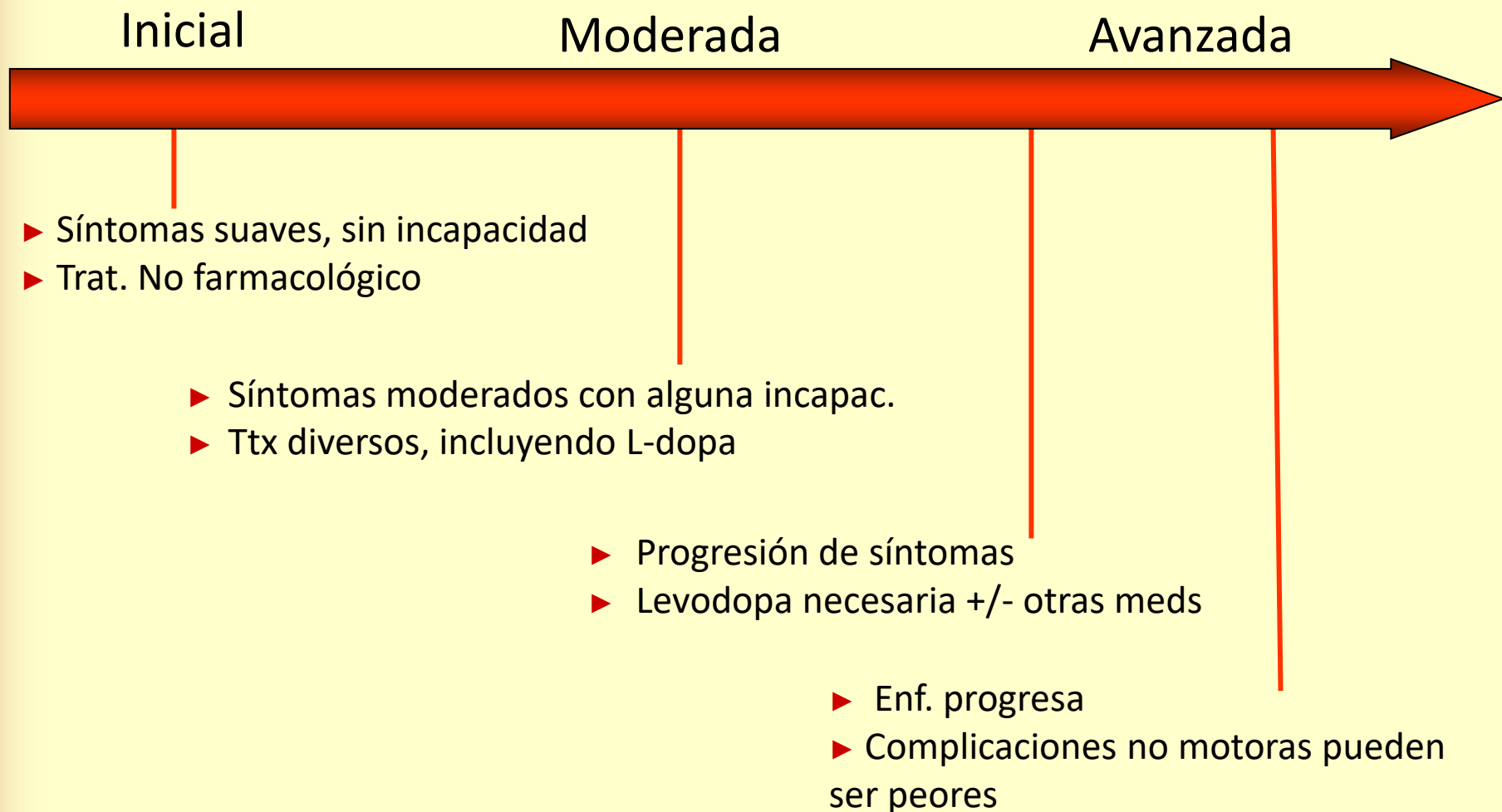
- Michael J. Fox, actor
- Katherine Hepburn, actriz
- Janet Reno, Ministra Justicia
- Papa Juan Pablo II
- Billy Graham
- Johnny Cash, cantante
- Muhammad Ali, boxeador
- Presidente Harry Truman



# Patofisiologia

- Inicia en parte inferior del tronco y se extiende hacia neuronas sist. autonómo: estreñimiento
- Pérdida de transmisión serotoninérgica y noradrenérgica en neuronas de parte superior del tronco: efectos en sueño y “humor”
- Pérdida de neuronas en sustancia negra: motor
- Pérdidas en amígdala e hipotálamo: humor y cognición
- Córtex: humor y cognición

# Estadios de la EP



# I. Introducción al problema.

## Inicio-Evolución:

- Repentino.
- Normalmente unilateral,
- Evoluciona hacia bilateral.

## Epidemiología:

- Edad media de inicio: 62 años.
  - Incidencia: 5-24/100.000 habitantes.
  - Prevalencia: 57-371/100.000 habitantes.
  - Aproximadamente 35%-42% sin diagnosticar.
- 
- Los ganglios basales, por la acción de la dopamina, son responsables de la planificación y control de movimientos automáticos (señalar con el dedo, colocarse un calcetín...)

# La enfermedad de Parkinson

## Epidemiología

- Edad media de inicio: 62 años
- Prevalencia: 57-371/100.000 habitantes
- 35%-42% sin diagnosticar

## Síntomas cardinales:

- Bradicinesia
- Rigidez
- Temblor en reposo
- Inestabilidad postural

## Síntomas secundarios:

- Cara inexpresiva
- Habla afectada
- Dificultades en la deglución
- Sialorrea

## Síntomas no motores:

- Depresión
- Trastornos del sueño
- Fatiga
- Ansiedad
- Anosmia
- Estreñimiento



Gowers (1887)





Zurbarán, *San Hugo en el refectorio* (1655)

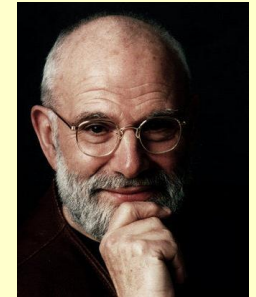
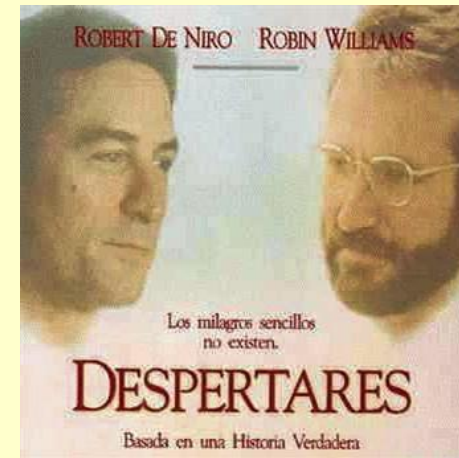
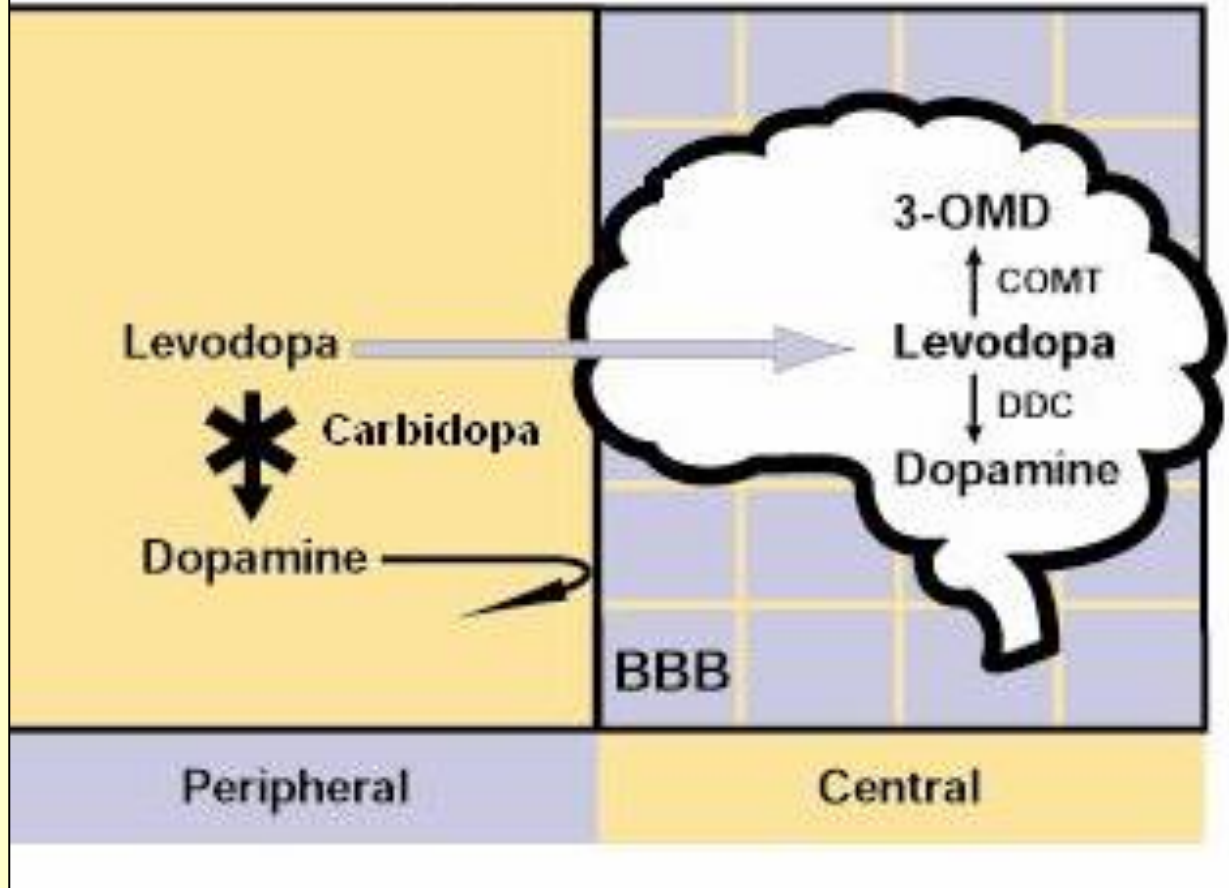
J. García de Yébenes, P. García Ruíz Espiga. (2000) *Neurología*; 15:265

# Historia del ttx de la EP



- Arvid Carlsson (1923-), científico sueco, dopamina y EP.
- Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 2000 junto con Eric Kandel y Paul Greengard.

## Levodopa/DDC Inhibitor



# Presente del ttx de la EP

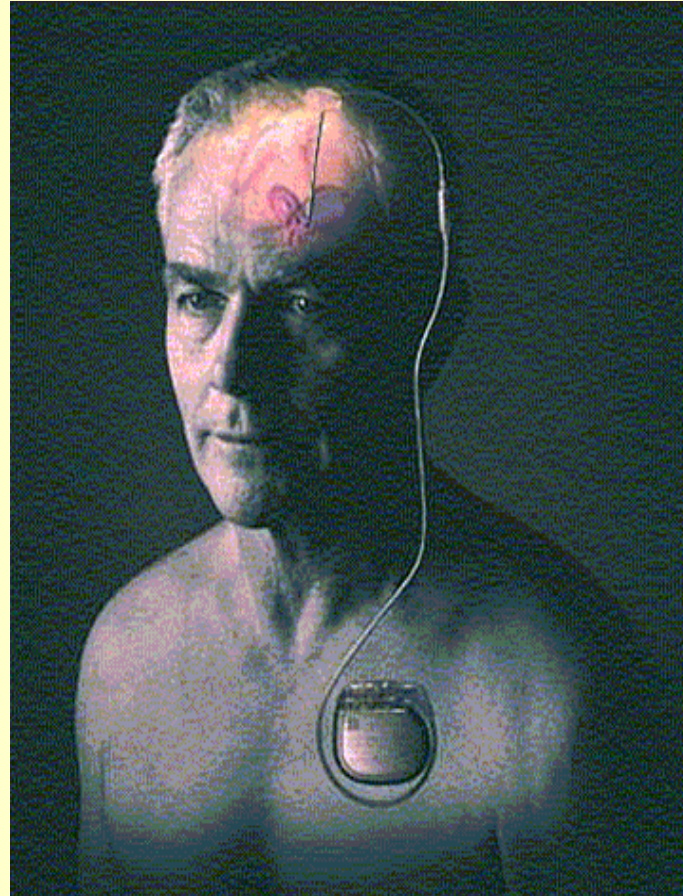
## FARMACOLÓGICO:

- L-Dopa
- Inhib. MAO
- Agonistas COMT

## NO FARMACOLÓGICO

- Rehab.
- Musicoterapia

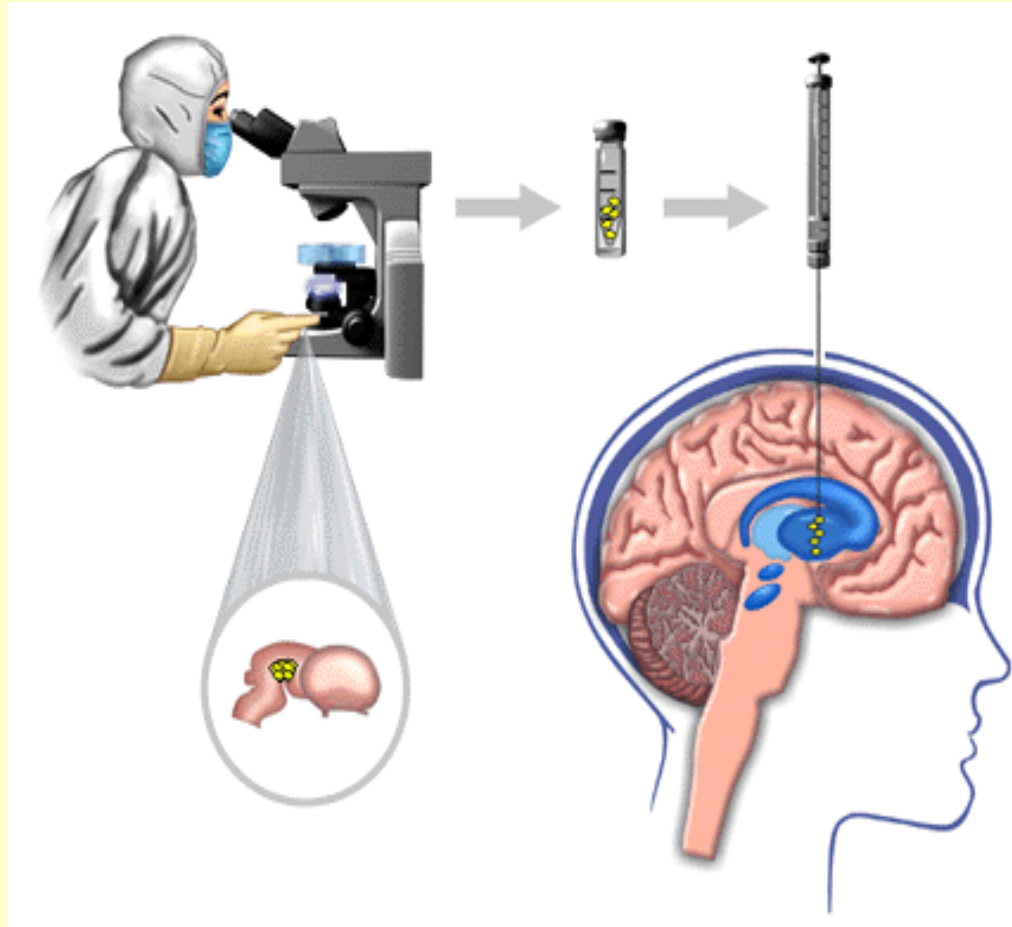
## IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS



# ¿Futuro? del ttx de la EP

TERAPIA **X**ÉNICA

TRANSPLANTES CELULARES



# Mitos sobre la E. de Parkinson

**Mito:** Solamente aparece en personas muy mayores.

**Mito:** El único síntoma es el temblor.

**Mito:** El paciente con EP no tienen emociones ni empatía

**Mito:** El paciente con EP está intelectualmente discapacitado

**Mito:** Únicamente el paciente con EP se ve afectado.

**Cuidadores:** depresión, problemas económicos, de relaciones, frustración, enfado, cambio de papeles, cambios en relación al futuro

**Familias:** sentido de desamparo, problemas económicos, cambios en papeles, frustración, resentimiento

**Comunidad:** pérdida de capital social, aumento en costes sanitarios, pérdida de productividad.

# EPIDEMIOLOGIA PD

## FACTORES DE RIESGO

- **DEMOGRAFICOS:**

- edad
- sexo
- raza

- **GENETICOS:**

- historia familiar o temblor esencial
- inicio antes de los 50 años en gemelos

- **CALIDAD DE VIDA**

- trauma craneal
- estrés emocional
- personalidad ( timidez, depresión)

- **DIETETICOS**

- consumo grasa animal

Tanner CM. Mov disorders 1999

# EPIDEMIOLOGIA PD

## FACTORES DE RIESGO

- **INFECCIONES:**
  - HIV, coxackie, influenza A, herpes simplex, difteria, fiebre reumática
- **OCUPACIONAL:**
  - maestros
  - trabajadores de la salud
  - ciencias sociales
- **AMBIENTALES:**
  - hábitat rural
  - Granjas
  - neurotoxinas
  - pesticidas
  - exposición metales:

Ross G.JAMA 2000



# CLINICA PD

- **T EMBLOR**
- **R IGIDEZ**
- **A CINESIA**
- **M ARCHA**
- **P OSTURA**

CHERYL H. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT PD (2002)

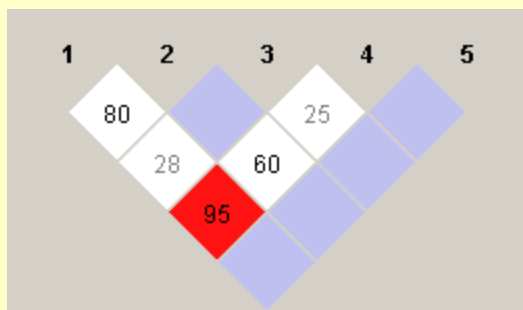
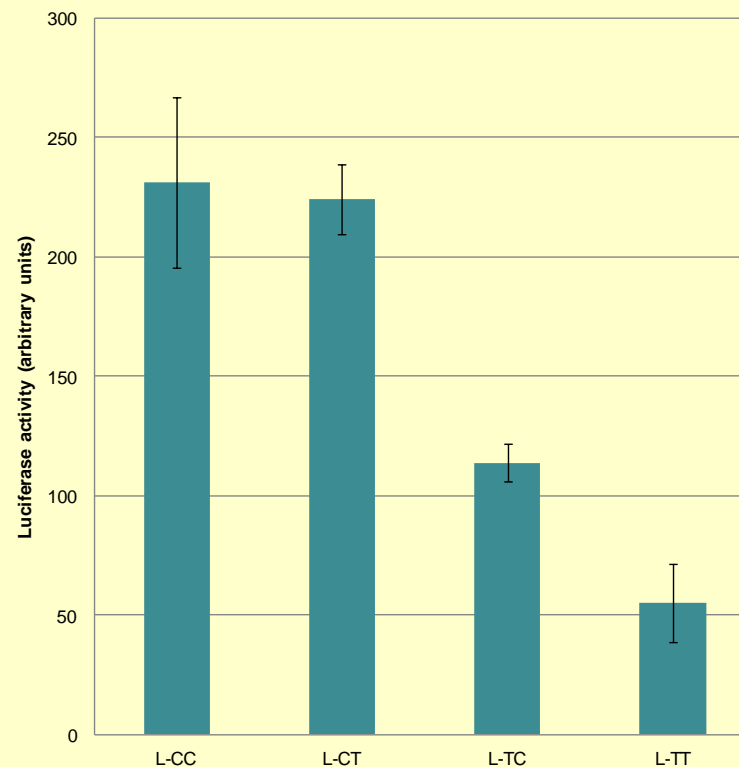
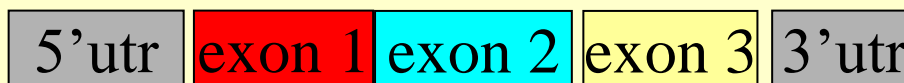
# Ejemplos: DJ-1

P09.116

Alteration of the splicing forms of the 5'-UTR of DJ-1 (PARK7) in SNPs related to Parkinson disease in Basque population

F. Cardona<sup>1,2</sup>, V. Andreu-Fernández<sup>1</sup>, J. Hernández-Baixauli<sup>1</sup>, A. Baquero-Vaquero<sup>1</sup>, I. Nebot<sup>1</sup>, J. Martí-Massó<sup>3,2</sup>, A. López de Munain<sup>3,2</sup>, J. Pérez-Tur<sup>1,2,4</sup>;

| SNP |      | Allele | n   | freq. | p-value |
|-----|------|--------|-----|-------|---------|
| 1   | PD   | G      | 57  | 0.92  | 0.06    |
|     |      | A      | 5   | 0.08  |         |
|     | CTRL | G      | 106 | 0.82  |         |
|     |      | A      | 24  | 0.18  |         |
| 2   | PD   | C      | 32  | 0.52  | 0.0067  |
|     |      | T      | 30  | 0.48  |         |
|     | CTRL | C      | 93  | 0.71  |         |
|     |      | T      | 37  | 0.28  |         |
| 3   | PD   | C      | 60  | 0.97  | 0.039   |
|     |      | T      | 2   | 0.03  |         |
|     | CTRL | C      | 130 | 1     |         |
|     |      | T      | 0   | 0     |         |
| 4   | PD   | A      | 58  | 0.91  | 0.06    |
|     |      | T      | 6   | 0.09  |         |
|     | CTRL | A      | 104 | 0.8   |         |
|     |      | T      | 26  | 0.2   |         |
| 5   | PD   | G      | 62  | 1     | 0.49    |
|     |      | T      | 0   | 0     |         |
|     | CTRL | G      | 129 | 0.99  |         |
|     |      | T      | 1   | 0.008 |         |



# Ejemplos: DJ-1

P09.116

Alteration of the splicing forms of the 5'-UTR of DJ-1 (PARK7) in SNPs related to Parkinson disease in **Basque** population

*F. Cardona*<sup>1,2</sup>, *V. Andreu-Fernández*<sup>1</sup>, *J. Hernández-Baixauli*<sup>1</sup>, *A. Baquero-Vaquer*<sup>1</sup>, *I. Nebot*<sup>1</sup>, *J. Martí-Massó*<sup>3,2</sup>, *A. López de Munain*<sup>3,2</sup>, *J. Pérez-Tur*<sup>1,2,4</sup>;

## ENDOGRAMIA



# La endogamia en los judíos ilumina las enfermedades genéticas

El genoma de los asquenazíes puede servir para hallar mutaciones genéticas vinculadas al cáncer

MANUEL ANSEDE

9 SEP 2014 - 17:31 [CEST](#)

NATURE COMMUNICATIONS | ARTICLE [OPEN](#)

Sequencing an Ashkenazi reference panel supports population-targeted personal genomics and illuminates Jewish and European origins

Shai Carmi, Ken Y. Hui, Ethan Kochav, Xinmin Liu, James Xue, Fillan Grady, Saurav Guha, Kinnari Upadhyay, Dan Ben-Avraham, Semanti Mukherjee, B. Monica Bowen, Tinu Thomas, Joseph Vijai, Marc Cruts, Guy Froyen, Diether Lambrechts, Stéphane Plaisance, Christine Van Broeckhoven, Philip Van Damme, Herwig Van Marck, Nir Barzilai, Ariel Darvasi, Kenneth Offit, Susan Bressman, Laurie J. Ozellus, Inga Peter, Judy H. Cho, Harry Ostrer, Gil Atzmon, Lorraine N. Clark, Todd Lencz & Itsik Pe'er [Show fewer authors](#)

*Nature Communications* 5, Article number: 4835 doi:10.1038/ncomms5835  
Received 24 June 2014 Accepted 28 July 2014 Published 09 September 2014

**Judíos Ashkenazi (Alemania, Polonia, Rusia)**  
**300 → 10·10<sup>6</sup>**

**Desde 1950, los judíos asquenazíes han ganado el 29% de los premios Nobel, pese a ser sólo el 0,25% de la población mundial.**

**Albert Einstein, Franz Kafka, Gustav Mahler**

**“otras poblaciones aisladas genéticamente: esquimales, los islandeses, los cristianos amish, los gitanos y los reyes españoles”**