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

http://ugm.ibv.csic.es

Sistema Nervioso

Genética y Biología Molecular de enfermedades neurodegenerativas

Genética y Enfermedad de Parkinson

Genética y Esclerosis Lateral Amniotrófica

Genética y Enfermedad de Alzheimer

Sistema Nervioso

Envejecimiento y neurodegeneración

Genética y Biología Molecular

Genética y Enfermedad de Parkinson

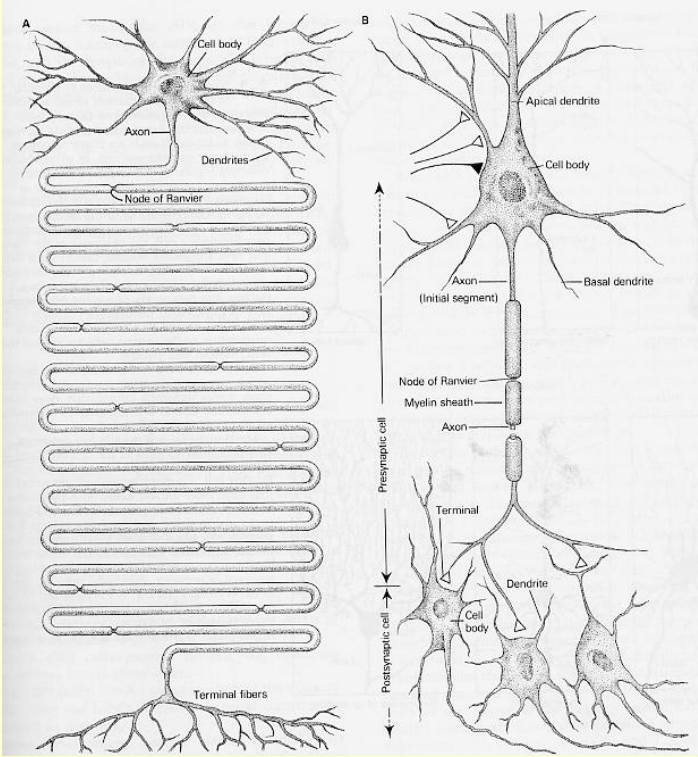
Funciones del Sistema Nervioso

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.

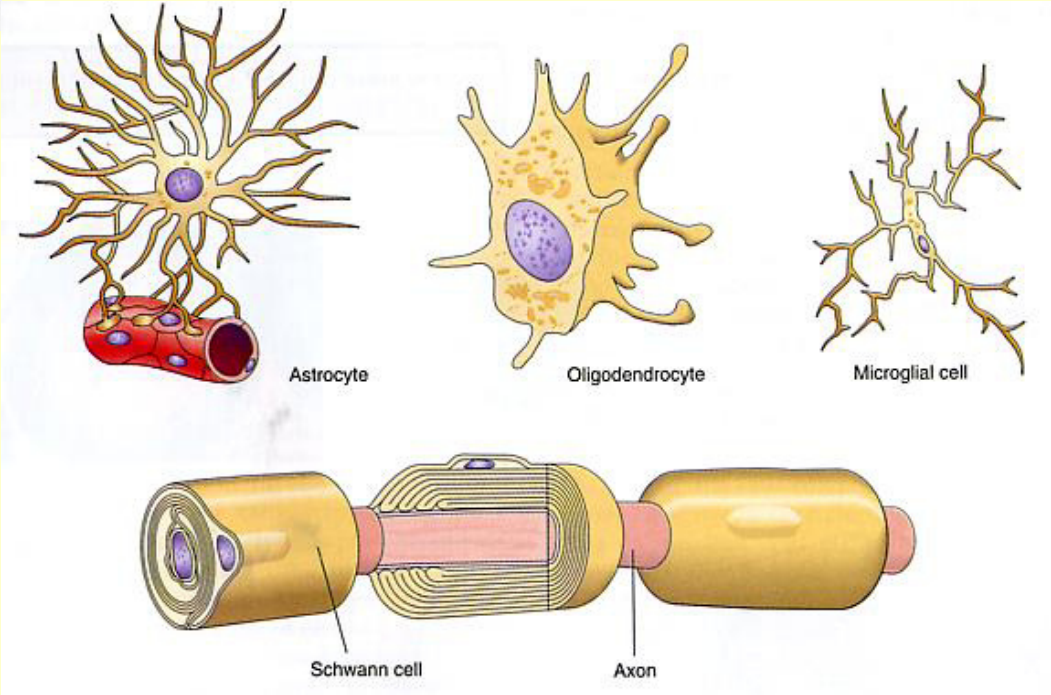
Oligodendrocitos: Envuelven los axones y facilitan transmisión del impulso nervioso.

Microglia: Células del sistema inmune neuronal.

Neuronas:

Axones: Uno por célula, transmite la señal

Dendritas: Reciben la señal, muchas por célula



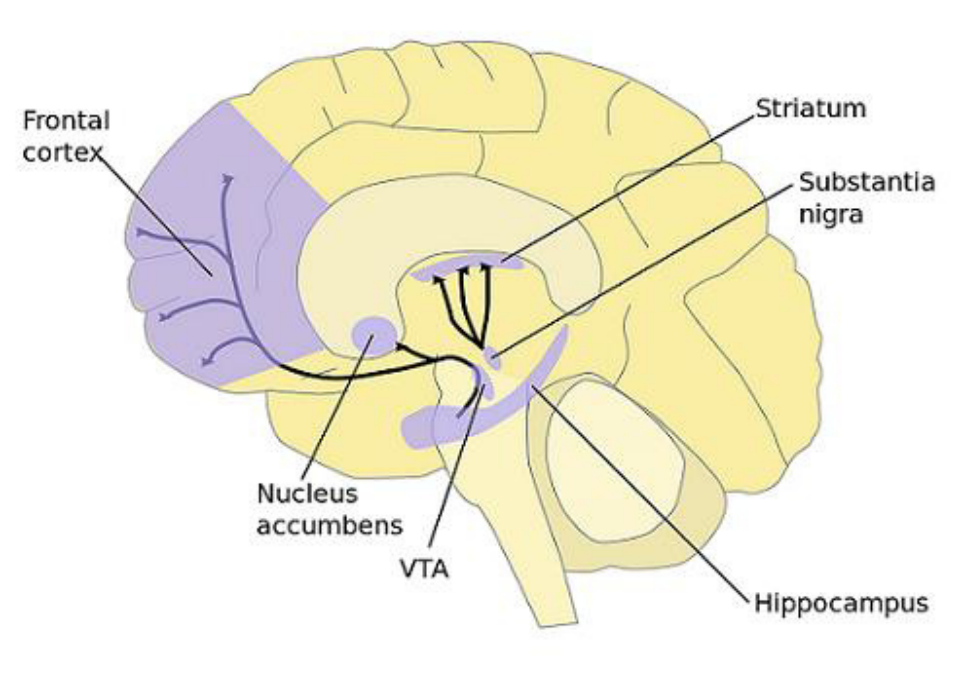
http://ugm.ibv.csic.es

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

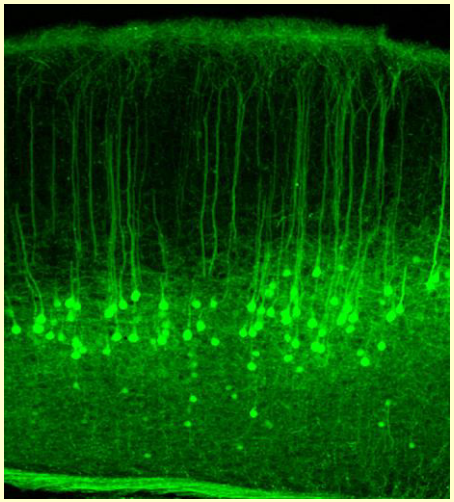
http://ugm.ibv.csic.es

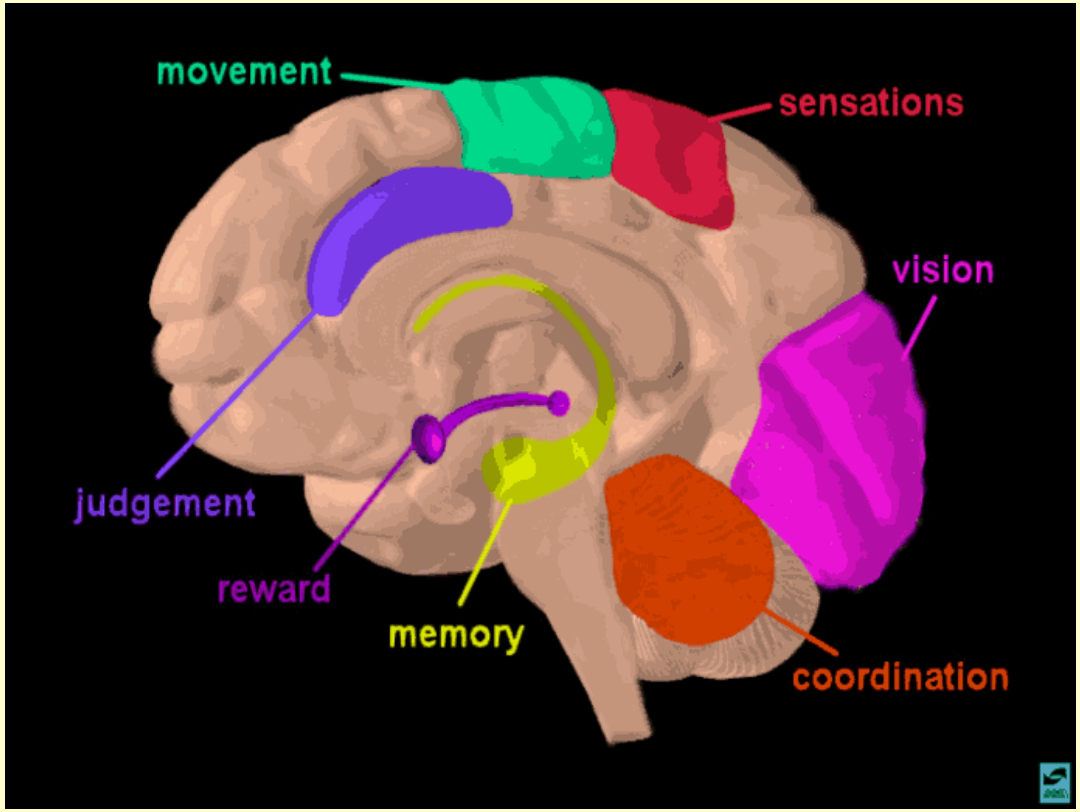
Cambios patológicos y normales del envejecimiento.

- Aumento de depósitos intracelulares de **lipofuscina**
- Formación de *paired helical filaments* (TAU-**PHFs**) 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

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

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

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

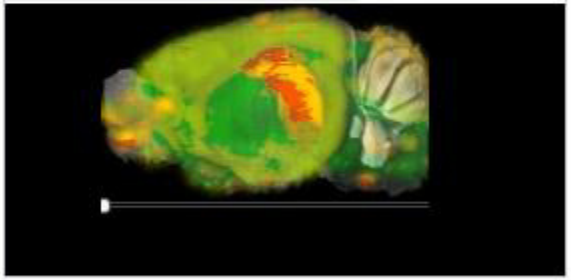
Experiment	
Gene	Clip1
Probe Type	RNA
Probe Orientation	Antisense
Plane of Section	sagittal
Treatments	ISH

Specimen 04-0199	
Organism	Mus musculus
Strain	C57BL/6J
Age	56
Sex	M

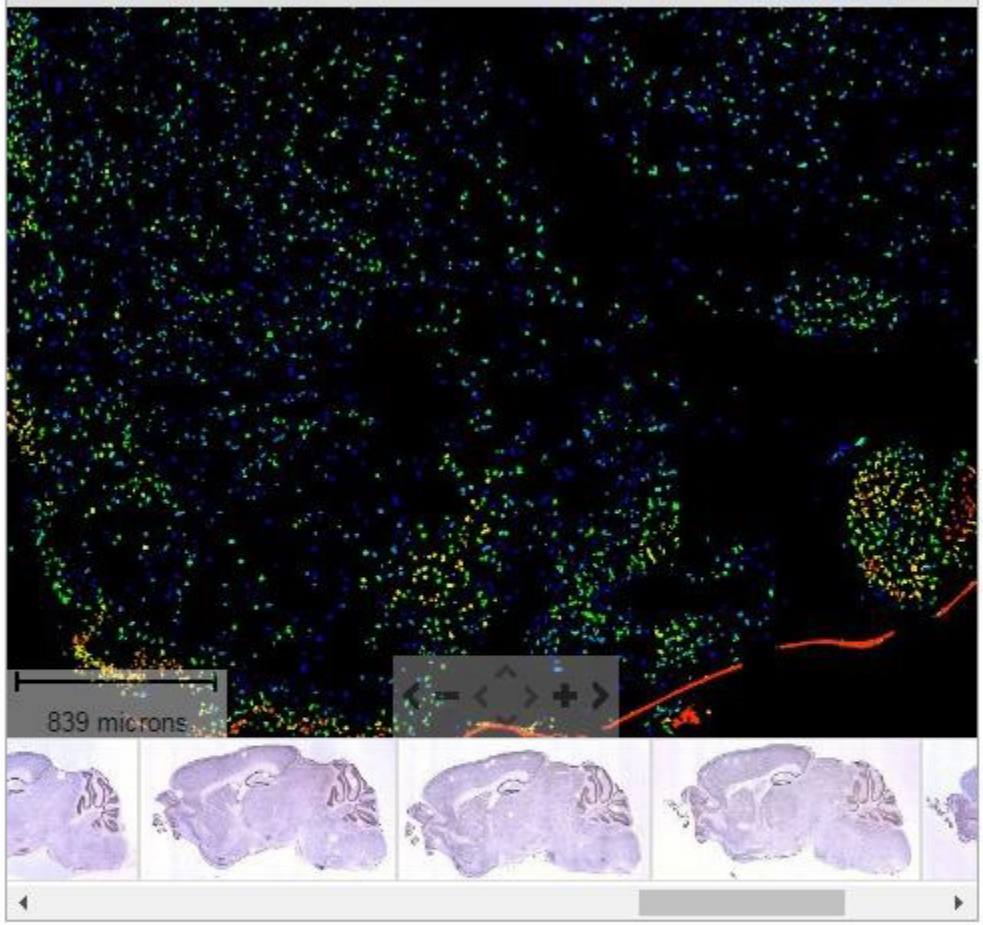
Related Institute Data

MOUSE HUMAN NHP

Brain Explorer View In 3D

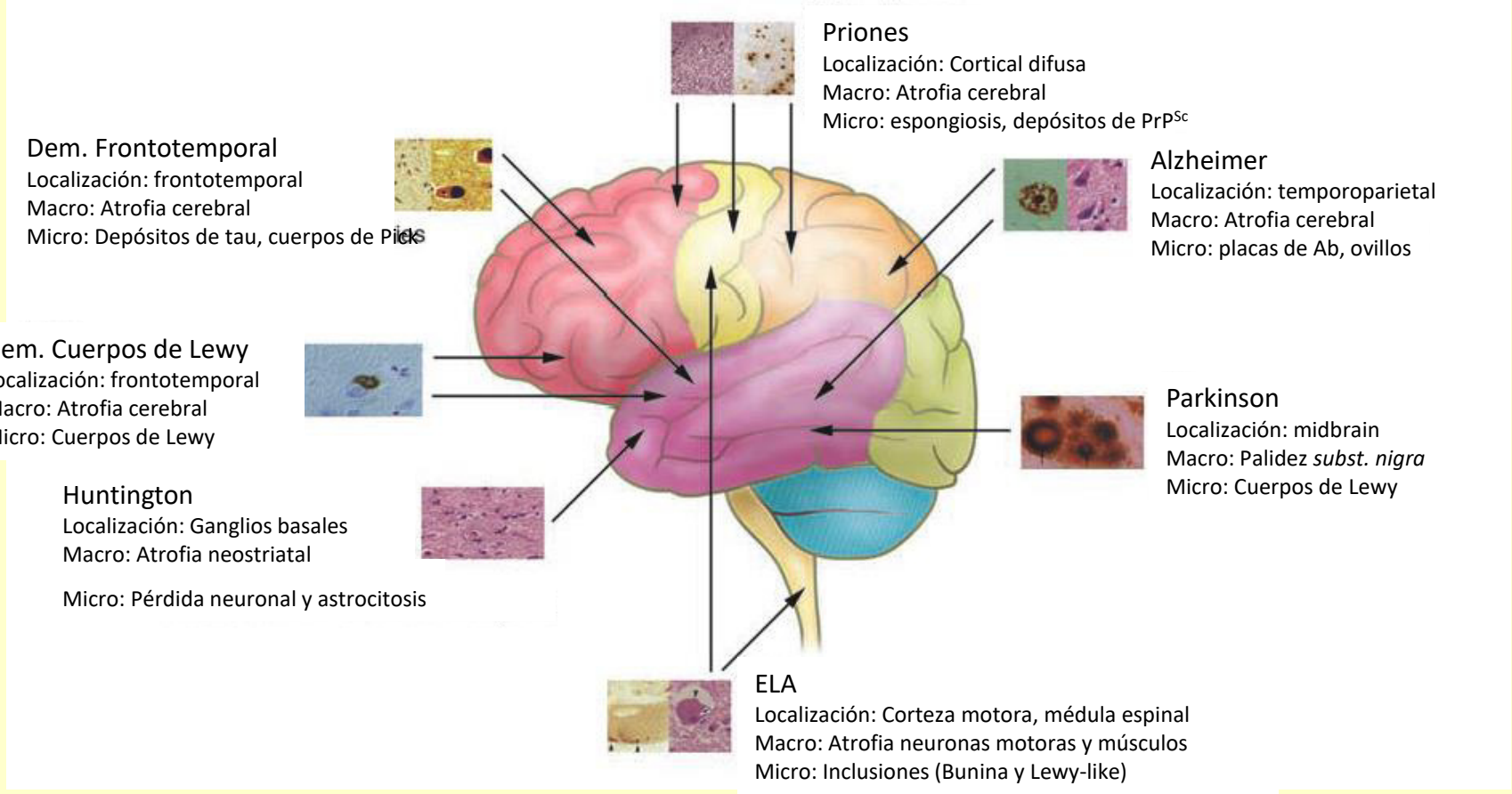


Expression



Structure: Thalamus (TH) raw expression value: 7.56; $\log_2$: 2.92

NEURODEGENERACIÓN



Proteínas mal plegadas

Degradación proteínas

Metabolismo de RNA

Función sináptica

Función mitocondrial

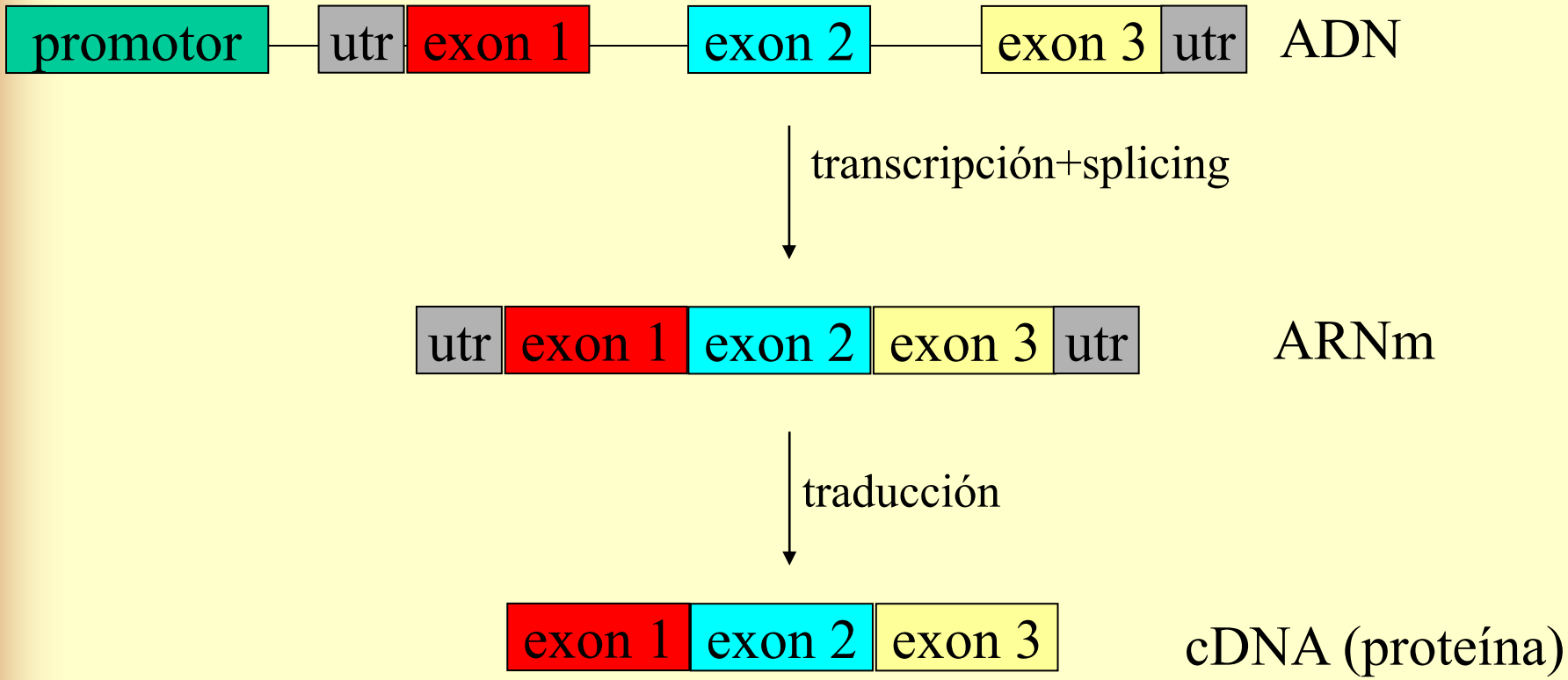
Sustancias químicas

Estrés oxidativo

Señalización celular

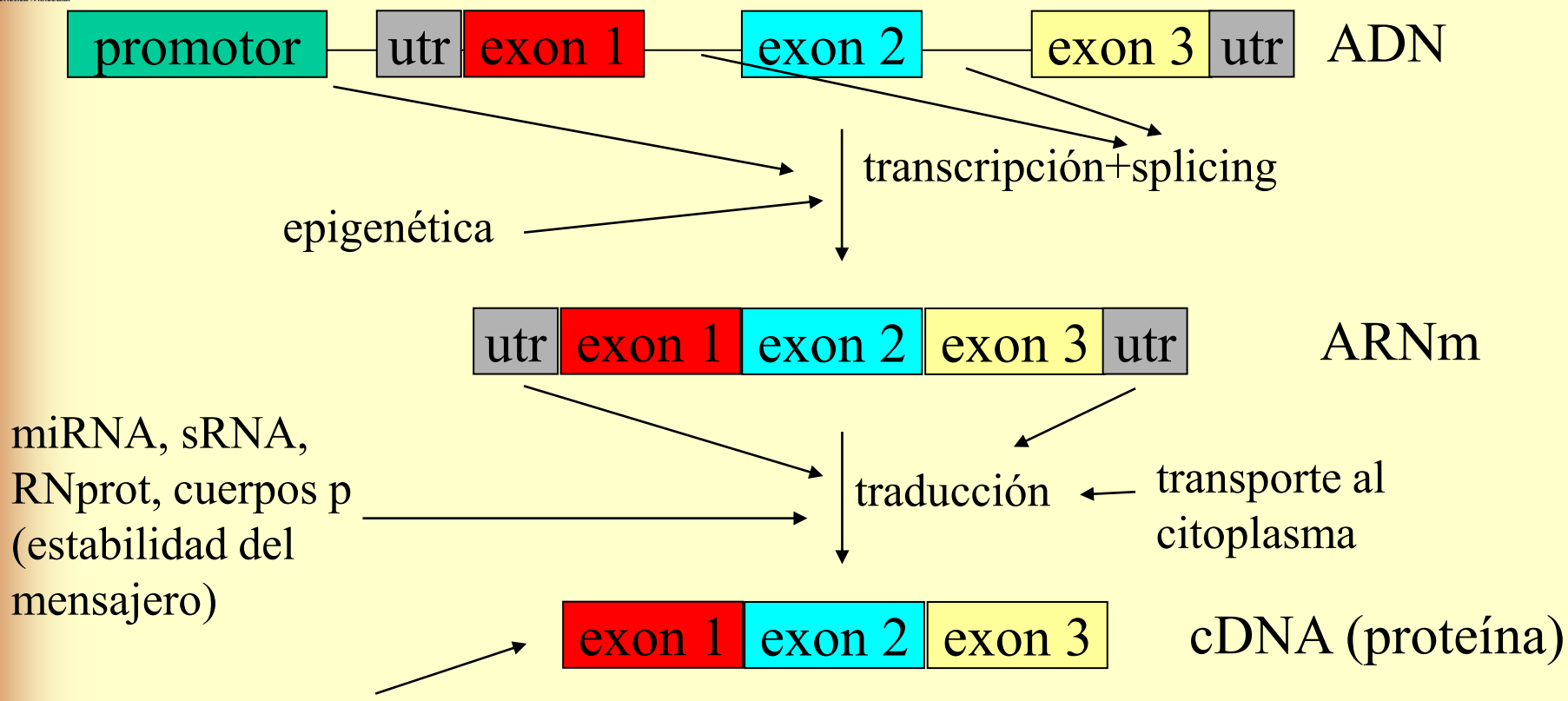
http://ugm.ibv.csic.es

DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR



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

LA COSA SE COMPLICA

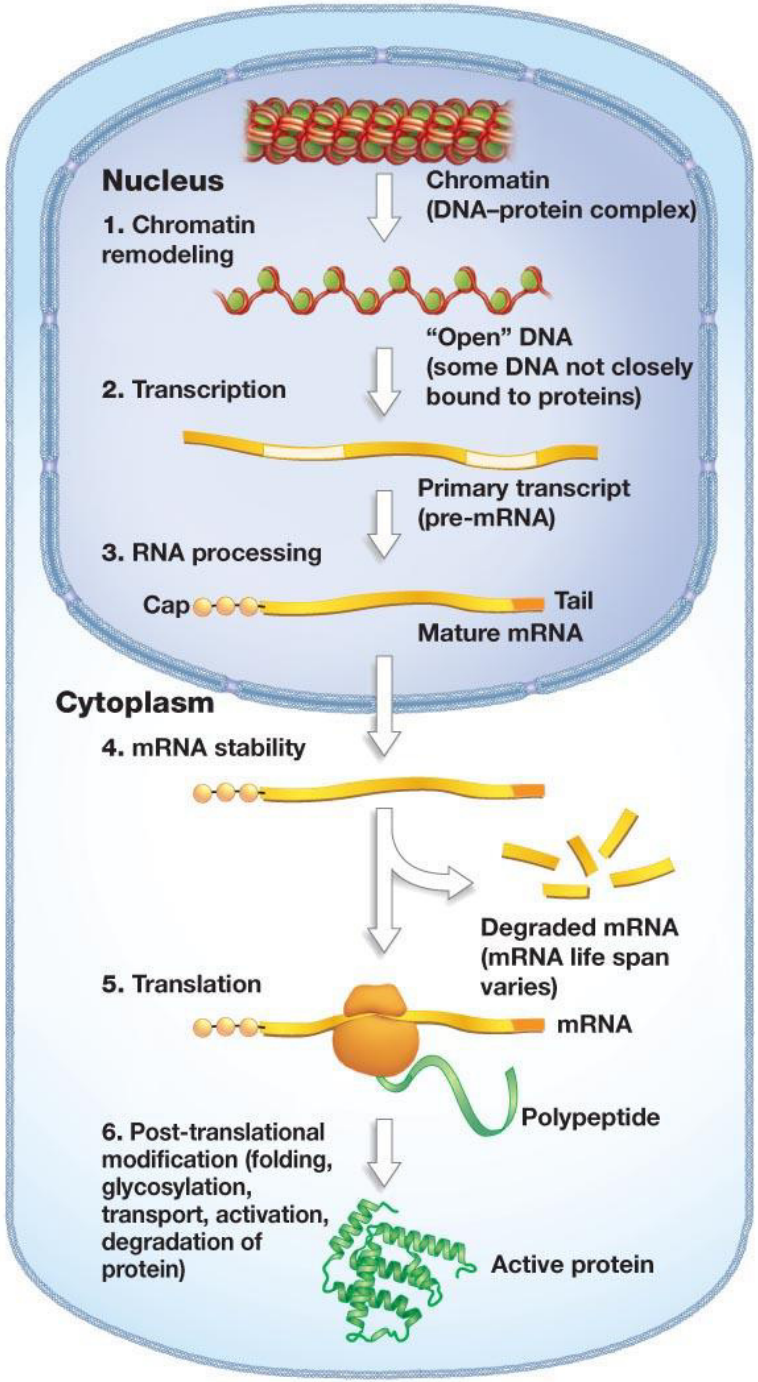


¿SECUENCIAR TODO EL GENOMA?

proyecto ENCODE: 80% con función

Gen: unión de secuencias genómicas que codifican un grupo coherente de productos funcionales

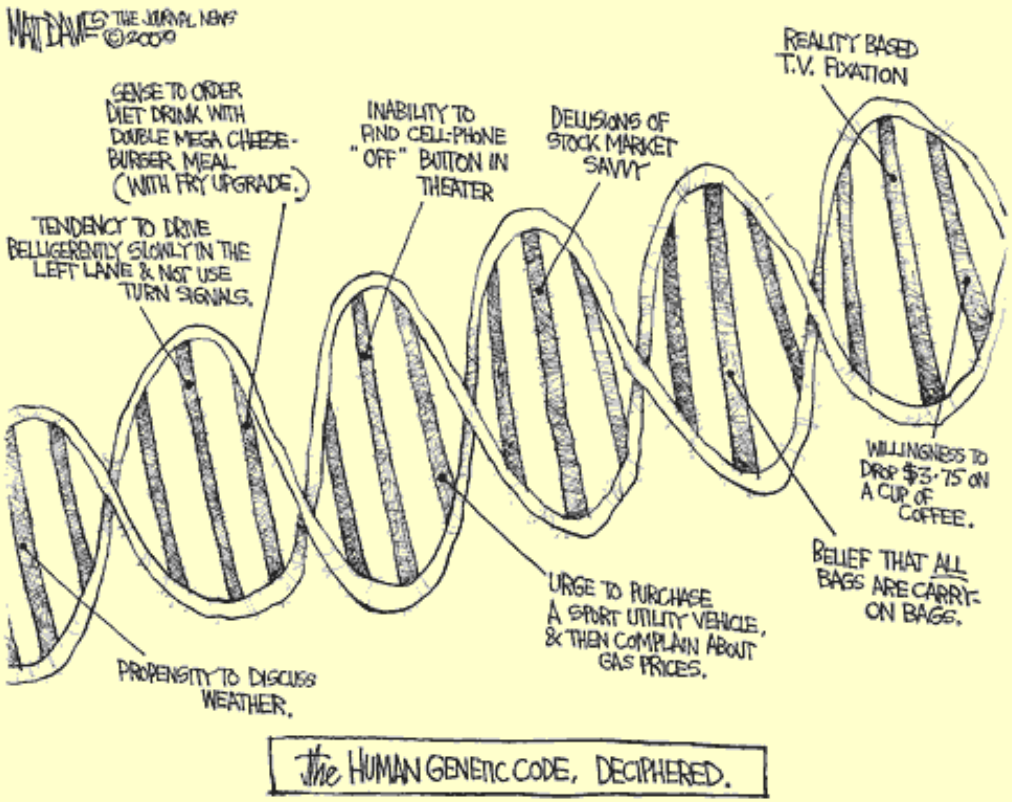
http://ugm.ibv.csic.es



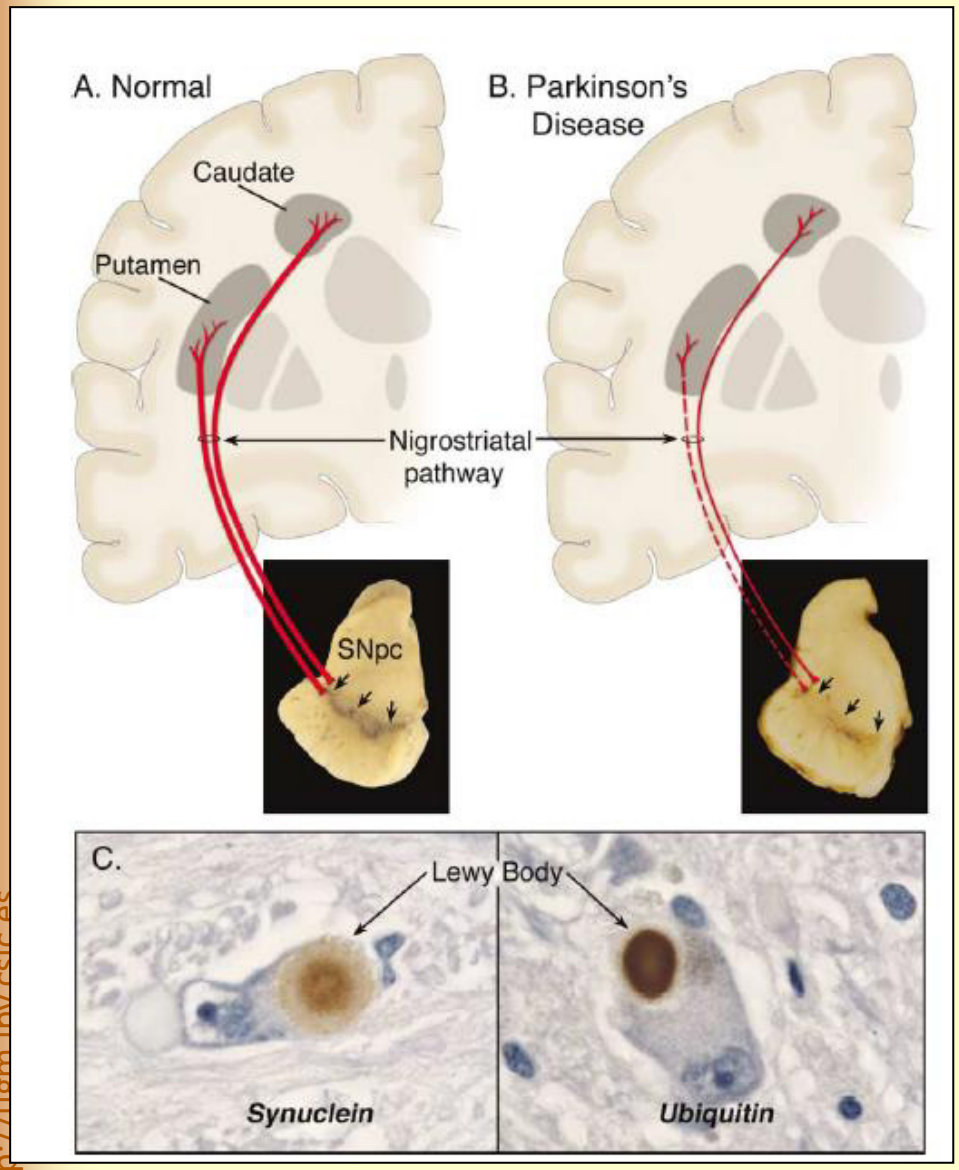
© 2011 Pearson Education, Inc.

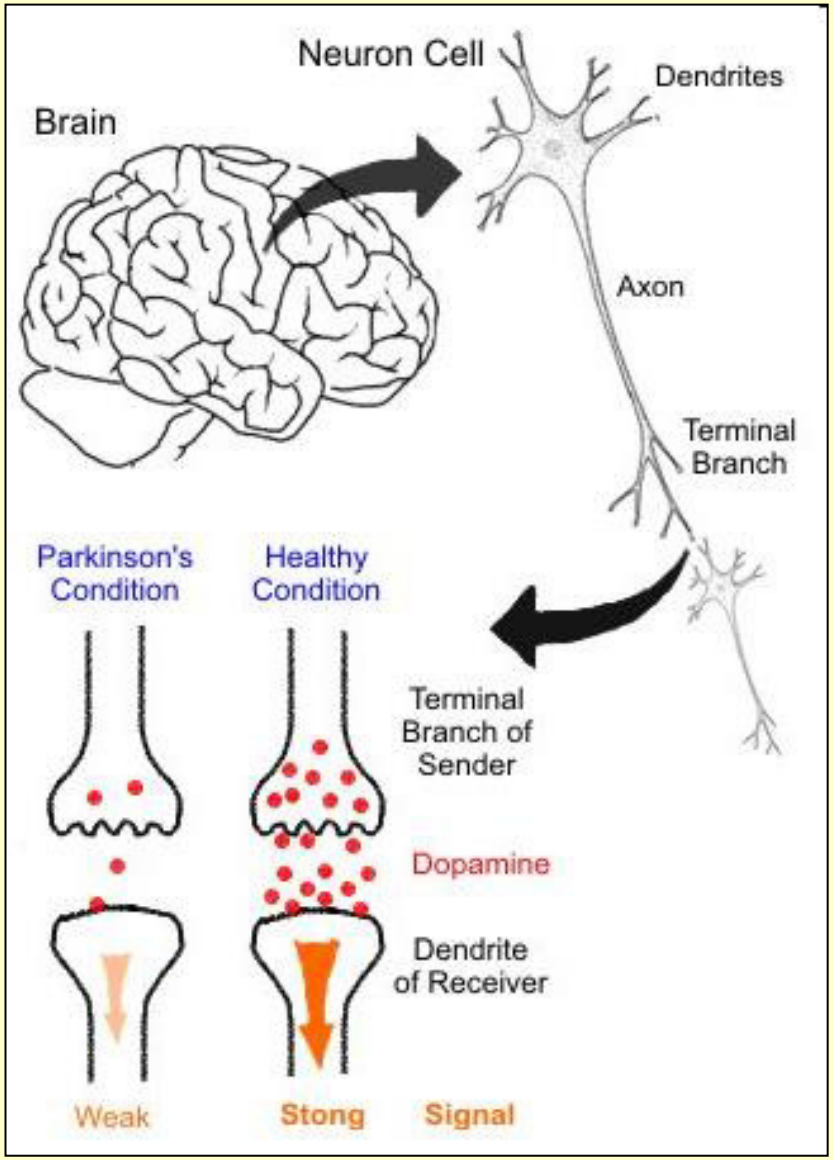
EL PROBLEMA:

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



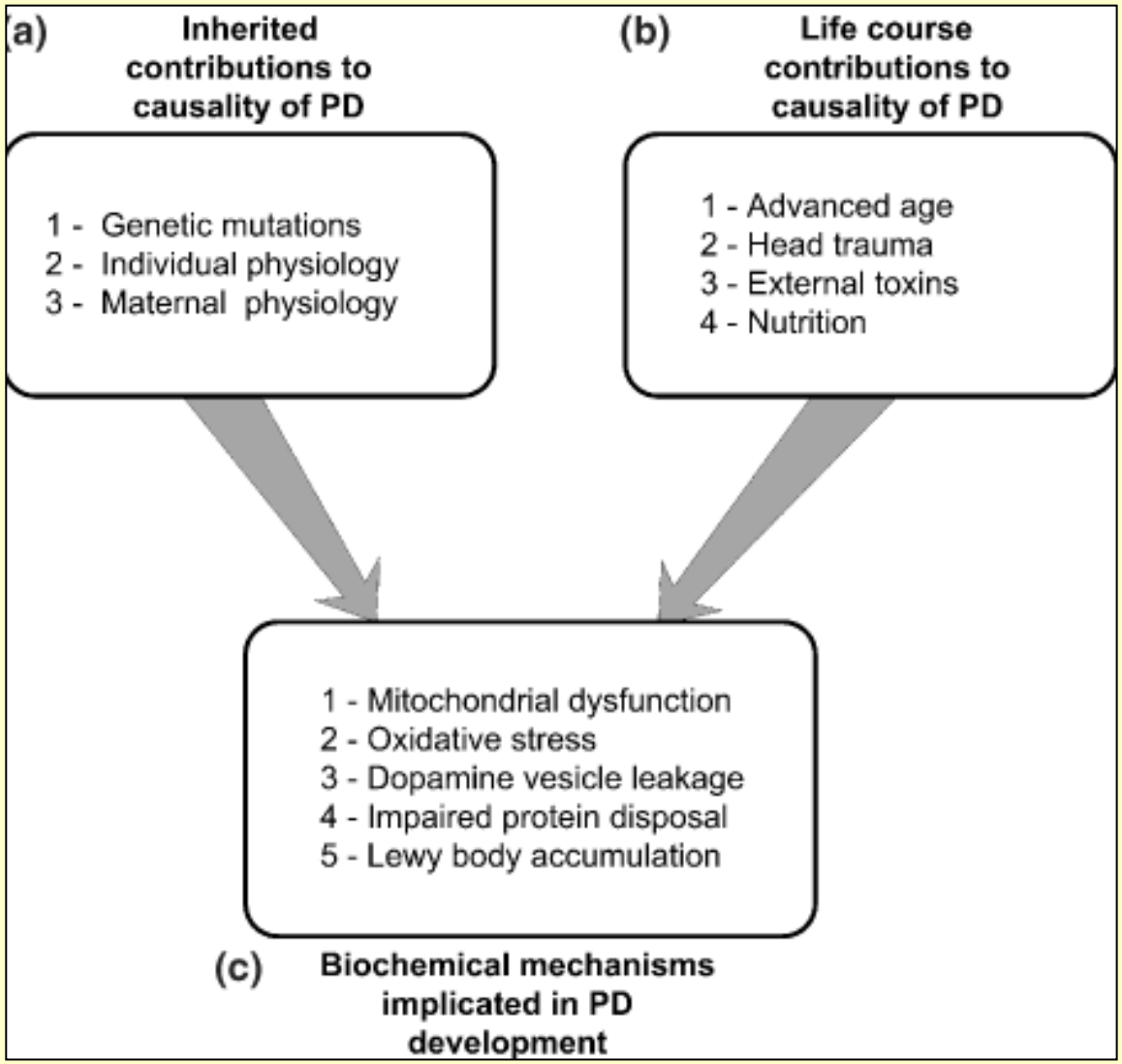
Enfermedad de Parkinson





http://ugm.ibv.csic.es

Enfermedad de Parkinson



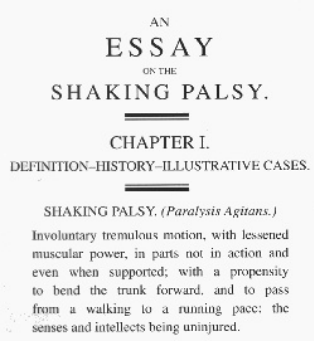
Wellstead *et al*. (2010)

http://ugm.ibv.csic.es

Factores genéticos en la EP

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

UGM IBV CSIC Unitat de Genètica Molecular
http://ugm.ibv.csic.es


AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.
DEFINITION–HISTORY–ILLUSTRATIVE CASES.

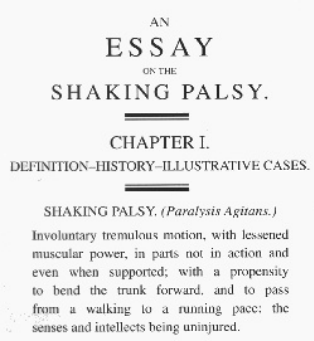
SHAKING PALSY. *(Paralysis Agitans.)*

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

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

Patofisiología

- Inicia en parte inferior del tronco y se extiende hacia neuronas sist. autonómo: estreñimiento
- Pérdida de trasmisión serotonérgica 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

Inicial | Moderada | Avanzada

- Síntomas suaves, sin incapacidad
- Trat. No farmacológico

- Síntomas moderados con alguna incapac.
- Ttx diversos, incluyendo L-dopa

- Progresión de síntomas
- Levodopa necesaria +/- otras meds

- Enf. progresa
- Complicaciones no motoras pueden ser peores

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 2006

Adjunctive Drug Therapy for Advanced PD

UGM IBV CSIC Unitat de Genètica Molecular
http://ugm.ibv.csic.es

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:

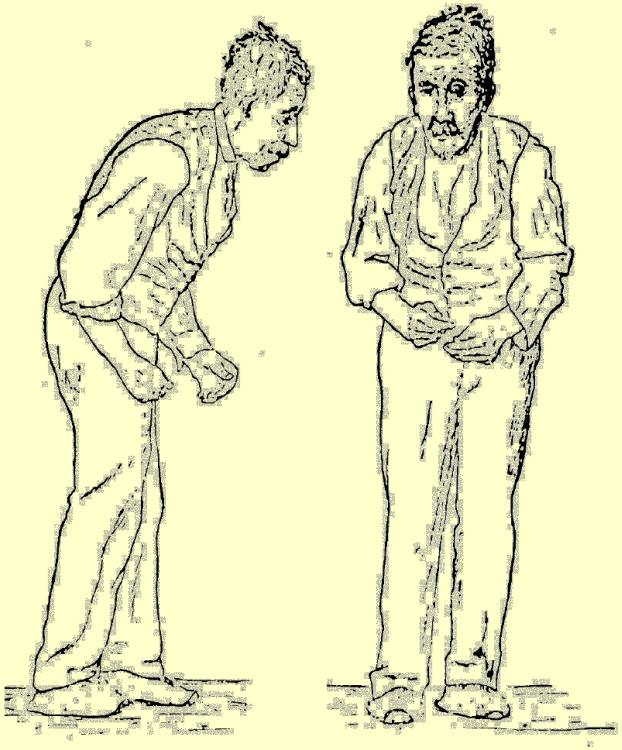
- Bradicinesia
- Rigidez
- Temblor en reposo
- Inestabilidad postural

Síntomas secundarios:

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

Síntomas no motores:

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



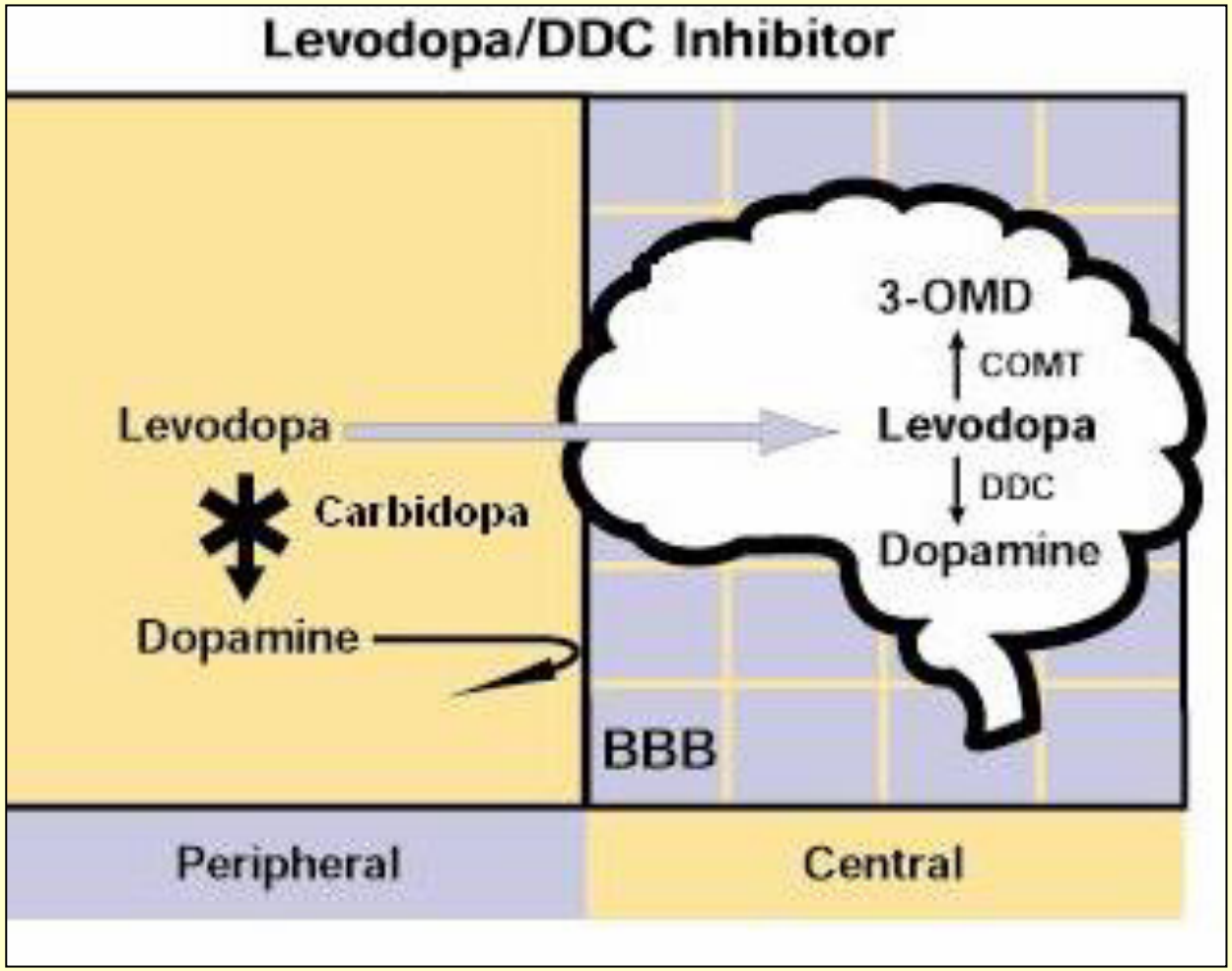
Gowers (1887)

Zurbarán, *San Hugo en el refrectorio* (1655)
J. García de Yébenes, P. García Ruíz Espiga. (2000) Neurología; 15:265

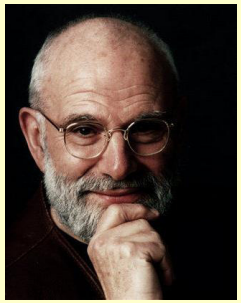
Historia del ttx de la EP

- 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
Levodopa
Carbidopa
Dopamine
3-OMD
COMT
Levodopa
DDC
Dopamine
BBB
Peripheral
Central

ROBERT DE NIRO ROBIN WILLIAMS
Los milagros sencillos no existen.
DESPERTARES
Basada en una Historia Verdadera



Presente del ttx de la EP

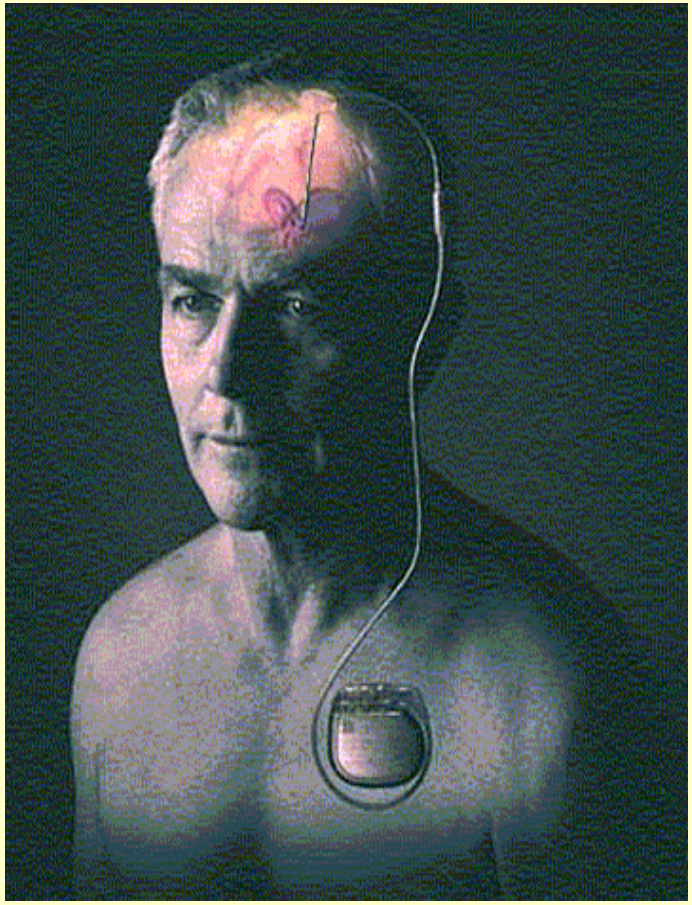
FARMACOLÓGICO:

- L-Dopa
- Inihib. MAO
- Agonistas COMT

NO FARMACOLÓGICO

- Rehab.
- Musicoterapia

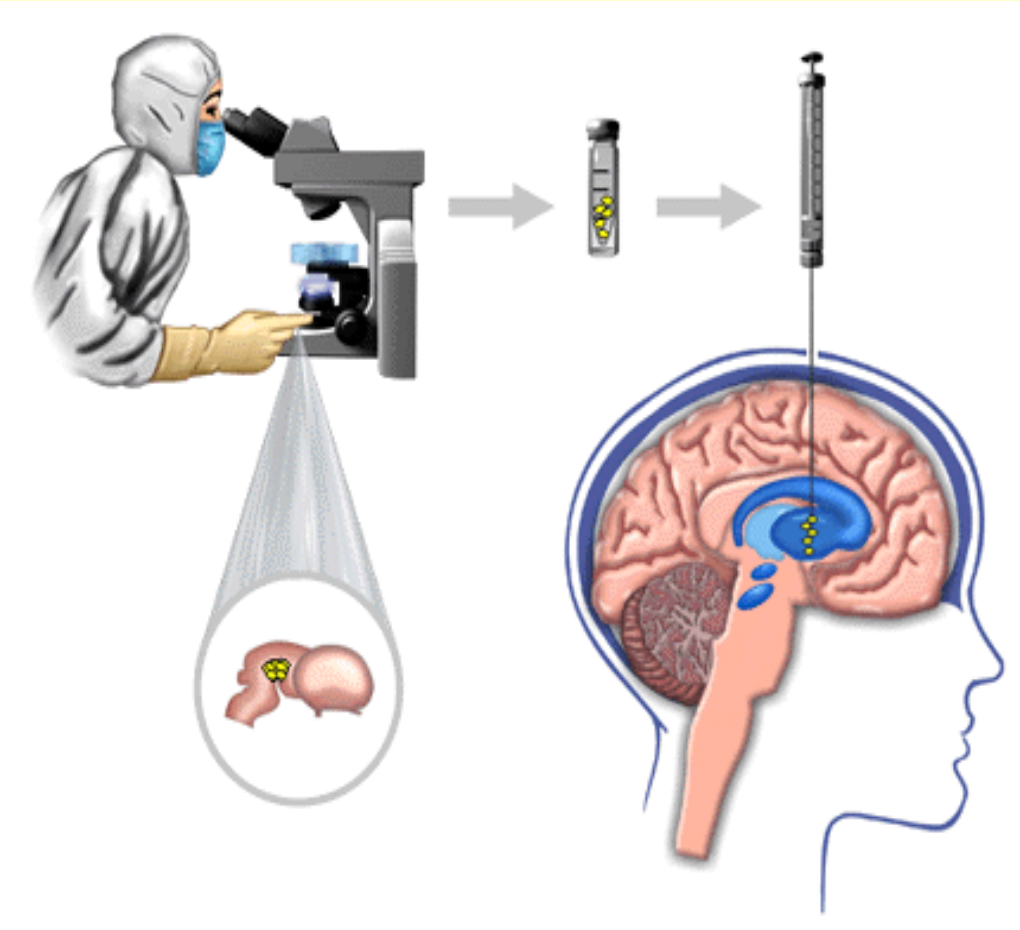
IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS



¿Futuro? del ttx de la EP

TERAPIA ~~GÉNICA~~

TRANSPLANTES CELULARES



http://ugm.ibv.csic.es

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, fustración, 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)

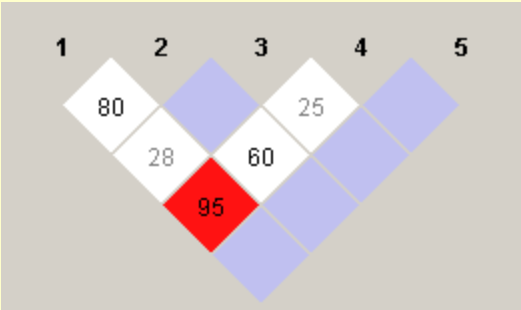
Ejemplos: DJ-1

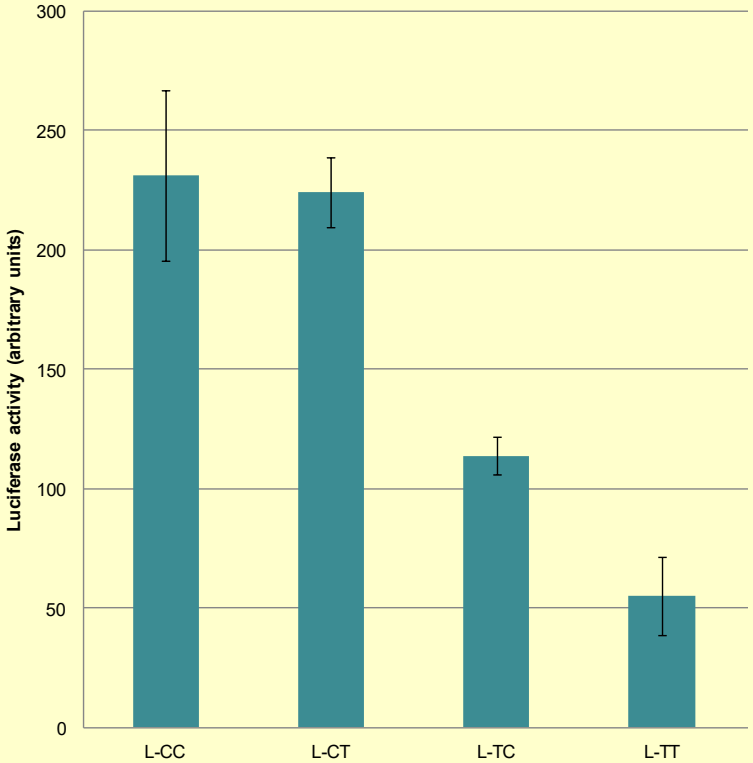
P09.116

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

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

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	





http://ugm.ibv.csic.es