

Enfermedades neurodegenerativas con formas familiares y componente genético	
Enfermedad	Agregados
Enfermedades por priones: CJD	Extracelular
Taupañas: Enf. de Alzheimer	Extra e intracelular
Sinucleinopatías: Enf. de Parkinson	Intracelular
Expansión de glutaminas: Enf de Huntington	Intracelular

Agregación de proteínas y formación de fibras con estructura de láminas β

Las Encefalopatías espongiformes transmisibles

- 1946 Gordon describe la enfermedad del scrapie en las ovejas (las ovejas se rascan contra las vallas)
- 1959 Gajdusek describe en los indios de Nueva Guinea, una enfermedad que los nativos denominan Kuru, que significa temblor
- 1966 Se demuestra la transmisión a Chimpances con extractos de cerebro de pacientes con Kuru
- 1983 Prusiner la naturaleza del agente infeccioso es una proteína, y no contiene ácidos nucleicos. Se denomina Prion o PrP (Prion Protein o Proteinase resistant protein)
- 1986 La proteína PrP se codifica por un gen presente en todos los mamíferos y que se expresa en cerebro y en otros tejidos

WEB SITE <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cjd/cjd.htm>

Dos premios Nobel y todavía no sabemos todo !!

ENCEFALOPATIAS CAUSADAS POR PRIONES

FORMAS: ESPORADICAS, INFECCIOSAS, HEREDITARIAS E IATROGENICAS

ANIMALES:

PRURITO LUMBAR (SCRAPIE)	OVEJAS Y CABRAS
Encefalopatía Transmisible del visón	visón
Enfermedad de agotamiento crónico	ciervos y alces
Encefalopatía espongiforme felina	gatos
Encefalopatía espongiforme de ungulados exóticos	Nyala y Kudu
ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA	- VACAS (BSE)

HOMBRE

KURU

SINDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHENKER (GSS) mutaciones en PrP

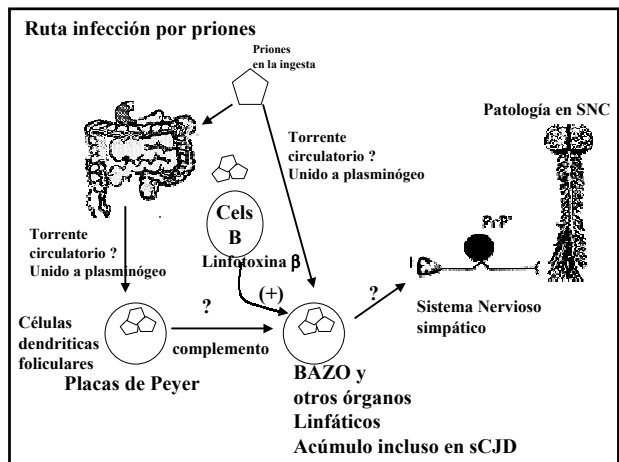
INSOMIO FAMILIAR FATAL (FFI) mutaciones PrP (D178N, M129)

ANGIOPATIA AMILOIDE CEREBRAL (PrP-CAA)

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (CJD)

Formas :

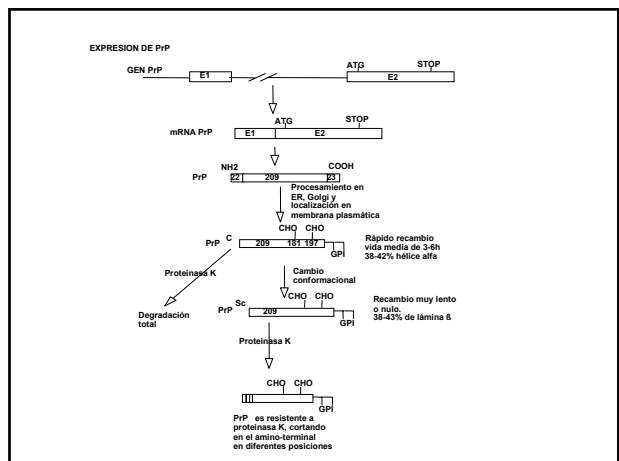
icJD	iatrógena	GH, duramadre contaminadas
nvCJD	nueva variante	infección priones bovinos
fcJD	familiar	mutaciones en el gen de PrP
sCJD	forma esporádica	

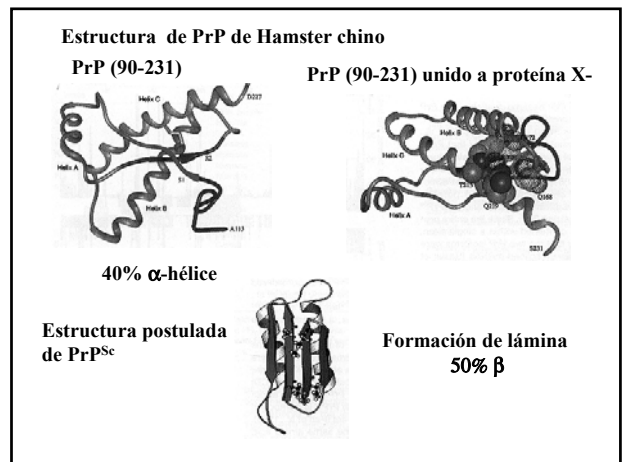
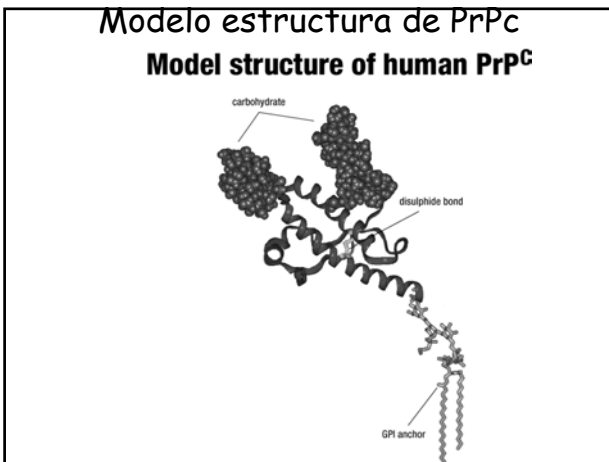
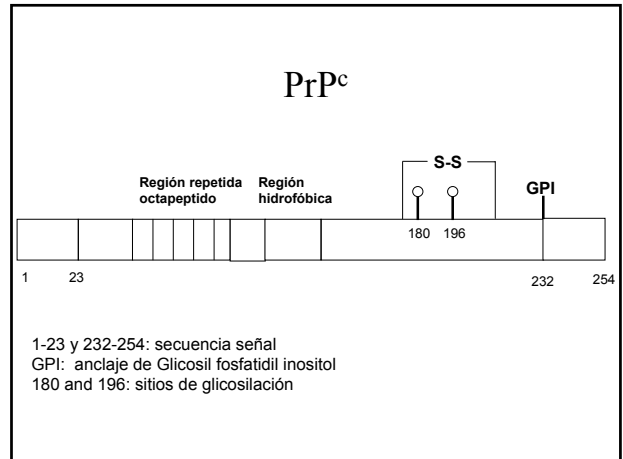
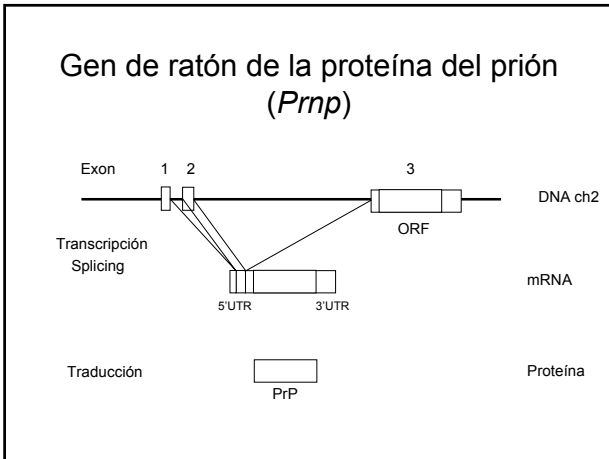


- Evidencias genéticas de que PrP es el agente causal
- Ratones K. O de PrP (Prnp^{0/0}) son resistentes a la infección
- Ratones transgénicos con mutaciones en el gen de PrP sufren la enfermedad y es transmisible a otros animales

PRIONES EVERYWHERE

Modelo de levadura. Dos proteínas "infectivas" en levadura Sup35 y Ure2 que se comportan con herencia citoplasmática y es capaz de provocar la polimerización y pasarla de generación en generación de la levadura. La formación de la fibra depende del NH2 (el prion) de Sup35 y Ure2p y requiere la presencia de Hsp104 para que se transformen en priones. Ese dominio N-terminal expresado en E. coli forma fibras que son resistentes a ProteinasaK como los priones de mamífero



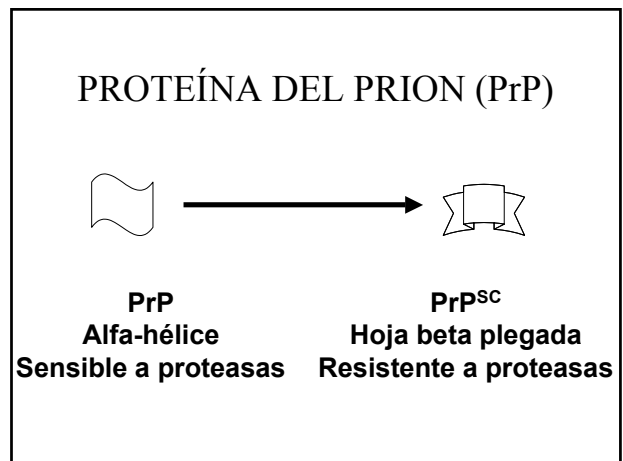


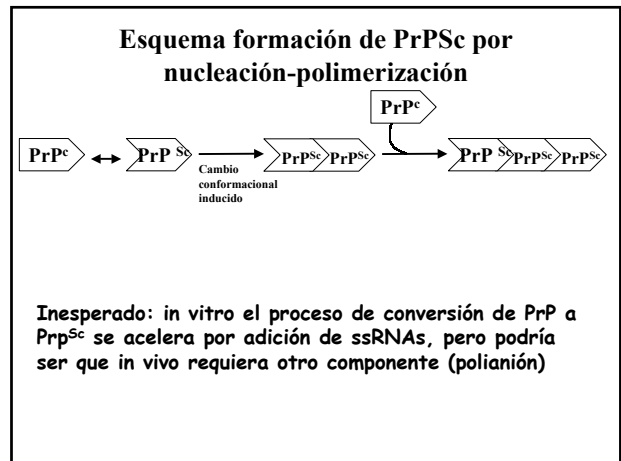
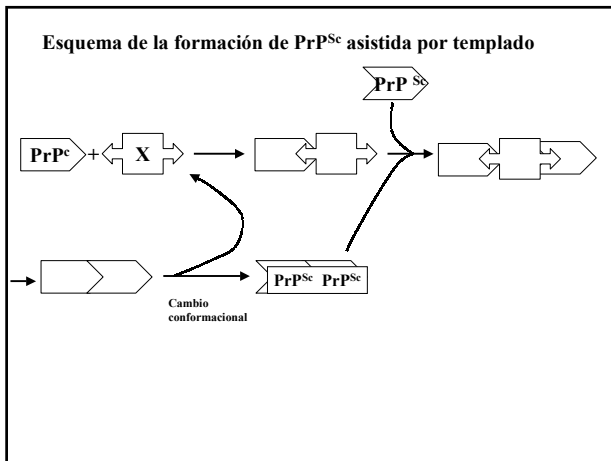
Cepas de Priones

La existencia de diferentes cepas de priones plantea el problema de cómo se transmite esa información puesto que no contiene ácidos nucleicos. Las cepas se pueden distinguir bioquímicamente por el modelo de glicosilación.

Las diferentes cepas se definen por el grado de vacuolización que inducen y las zonas cerebrales más afectadas y se correlacionan con el tiempo de incubación hasta que aparecen los síntomas

Ejemplos: Me7 y 22A de ratón dan tiempos de incubación de 150 y 400 días, respectivamente
Además se obtienen diferentes cepas durante el pase de priones de unos animales a otros cuando tienen diferentes genes PrP





Diagnóstico de CJD

- Presencia de proteínas 14-3-3 en LCR
- Electroencefalograma típico
- Estudio neuropatológico y/o inmunopatológico de biopsia o autopsia
- Estudio con anticuerpos del cambio conformacional:

Precipitación con ac. Fosfotúngstico
aumenta sensibilidad 3 ordenes de magnitud

CJD	Normal

Tratamiento de sección con Proteinasa K e inmunohistoquímica con anticuerpos anti-PrP

Immunoblot con Anti-PrP

Extractos de cerebro tratados con Proteinasa K

nvCJD

Hematoxilina-eosina

Immunotinción contra PrP

TRATAMIENTO CJD

- Compuestos tricíclicos con cadena lateral alifática son nuevos fármacos anti-priones.
- **Quinacrina y Clorpromacina**, inhiben la formación de PrP^{Sc}. Se comienza tratamiento en humanos. **Ha resultado un fracaso por hepatotoxicidad**
- Prevención de la infectividad con anticuerpos anti-PrP en un modelo transgénico que expresa IgM anti-PrP. Funcionaría en humanos?

Screening de nuevas drogas peptidomiméticas utilizando el sistema de priones de levadura

Prevención de la infección de las células dendríticas que son el reservorio hasta que el prion salta (?) a las neuronas simpáticas

¿Es reversible la patología de la Encefalitis Espongiforme?

Ratones que expresan PrP solo por 12 semanas, KO condicional

Se les inyecta cerebro con PrP^{Sc} al nacer y los ratones se ponen enfermos desarrollando las lesiones anatomopatológicas típicas de la encefalitis espongiforme

¿Qué pasó con los ratones infectados que a las 12 semanas de la infección se interrumpe la función del gen PrP?

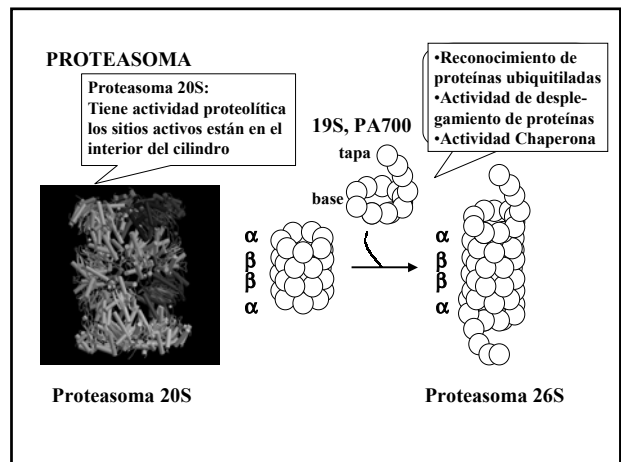
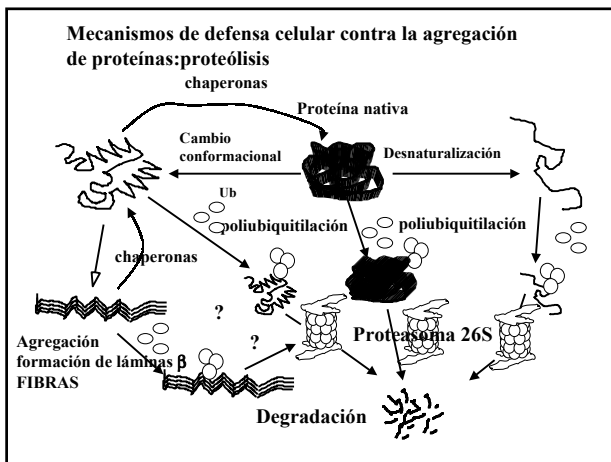
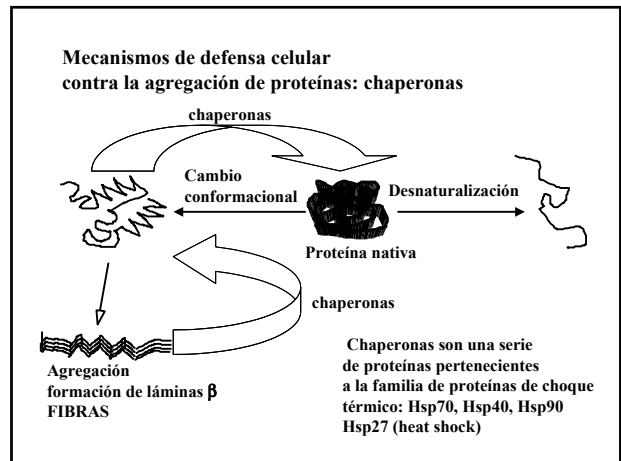
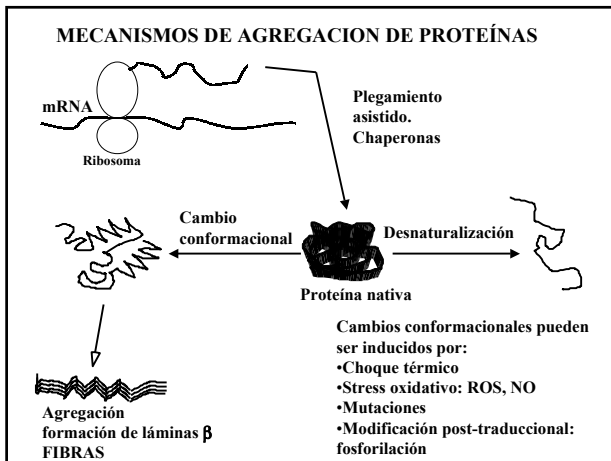
Se recuperan los animales y desaparecen las lesiones. Aunque siguen teniendo PrP^{Sc} en las células gliales.

Conclusión: el daño cerebral es reversible

Enfermedades neurodegenerativas con formas familiares y componente genético

Enfermedad	Agregados
Enfermedades por priones: CJD	Extracelular
Taupatías: Enf. de Alzheimer	Extra e intracelular
Sinucleinopatías: Enf. de Parkinson	Intracelular
Expansión de glutaminas: Enf de Huntington	Intracelular

Agregación de proteínas y formación de fibras con estructura de láminas β

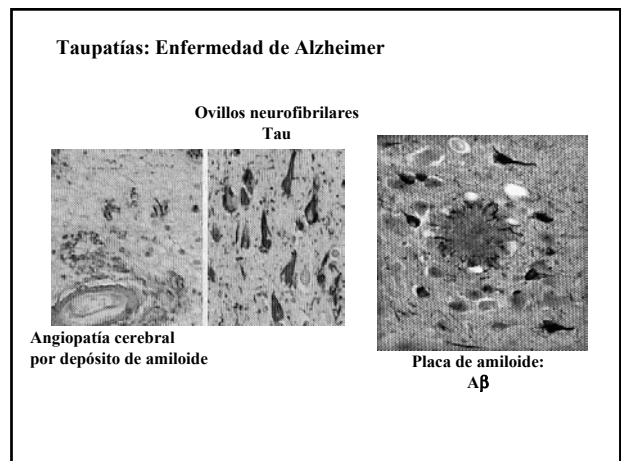


Taupatías

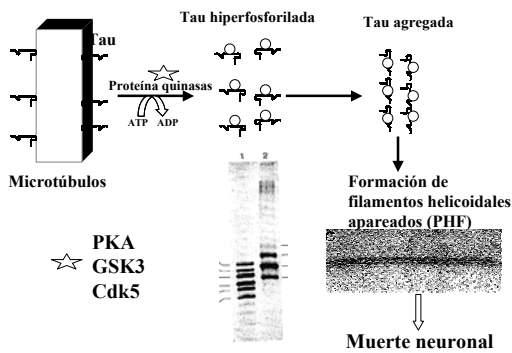
Demencia Fronto-temporal esporádica y FTDP-17 familiar
Parálisis progresiva supranuclear
Complejo de Guam (esclerosis lateral amiotrófica/ parkinsonismo y demencia)
Enfermedad de Pick
Degeneración cortico-basal

Alteraciones solamente de Tau

Síndrome de Down } Alteraciones Tau y depósito de $A\beta$
Enf. de Alzheimer }



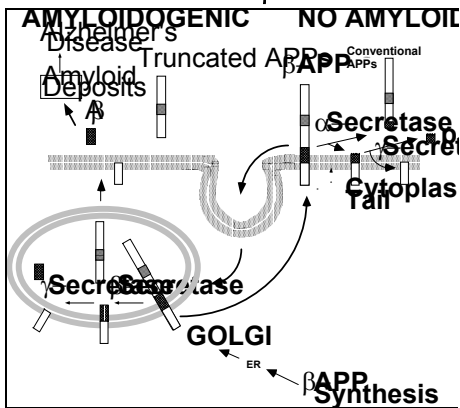
Mecanismo de formación de PHFs



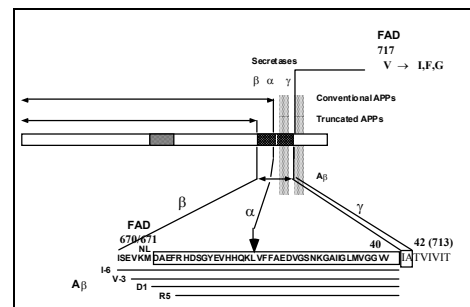
Loci génicos implicados en las formas familiares de Alzheimer

Cromosoma	Defecto génico	Edad de aparición	Fenotipo Aβ
21	Mutaciones en el gen de la BAPP	50s	Producción aumentada de todos los péptidos Aβ o de los Aβ1-42
19	Polimorfismo en el gen apoE4	en 50s o mayores	Gran densidad de placas Aβ y depósitos vasculares
14	Mutaciones en presenilina 1 (PS1)	en 40s y 50s	Aumento producción de Aβ1-42
1	Mutaciones en presenilina 2 (PS2)	en 50s	Aumento producción de Aβ1-42
12	α2Macroglobulina 5-bp deleción y Ile1000Val		No se ha confirmado la asociación

VIAS DE DEGRADACION DE β-APP



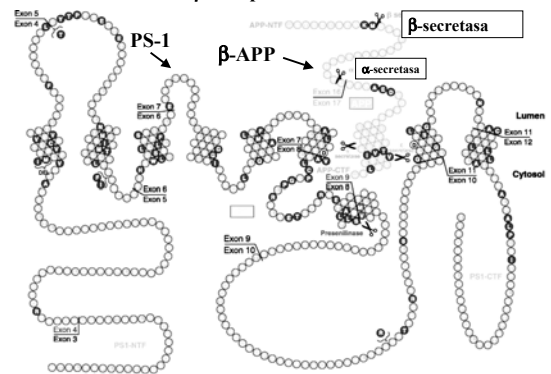
Topología de la β-APP, mutaciones en FAD y procesamiento



Identificación de los enzimas responsables del procesamiento de βAPP

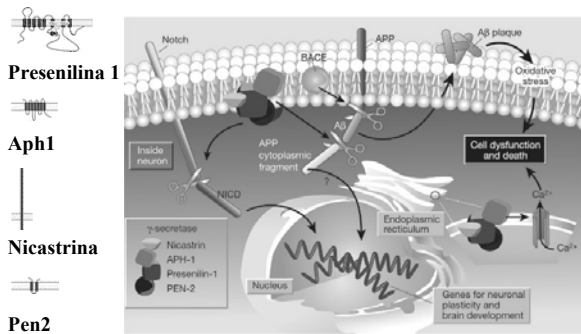
- α-secretasa** TACE: TNF-α-converting enzyme metaloproteasa familia de las adamalinas
- β-secretasa** BACE: β-amyloid converting enzyme aspartil proteasa similar a pepsina, renina, o catepsina D
- γ-secretasa** Presenilina 1 (Presinilina 2) Aspartil proteasa intramembranal

Modelo de corte de βAPP por diferentes secretasas



En rojo los aminoácidos de PS1 en los que se han encontrado mutaciones

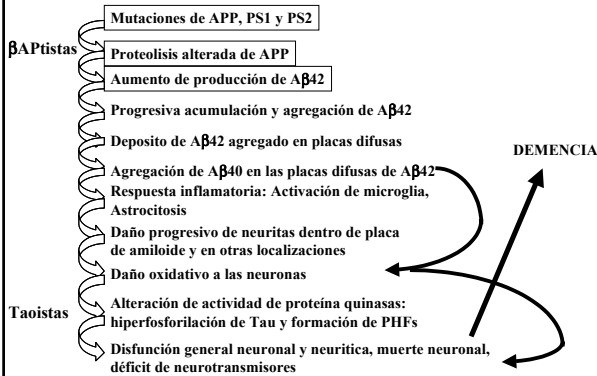
γ -secretasa: Complejo de Presenilina 1 y funciones



Modelos animales de Alzheimer: β -APP

Modelo	Construcción	Patología
Transgénesis	PDGF promotor minigen FAD V717F	Placas difusas de amiloide y placas maduras con neuritis distróficas
Transgénesis	Hamster-promotor de PrP, APP695 swedish (mutación KM/NL)	Niveles elevados de Ab40 y 42, neuritis distróficas y depósitos de Ab amígdala, hipocampo y corteza. Pérdida de memoria
Transgénesis	PS1 silvestre cruzados con APP695 swedish	Desarrollan síntomas más tempranamente que APP695
Transgénesis	PS1 mutada A246E cruzados con APP695 swedish	Desarrollan síntomas más temprano que APP695 y que ratones de cruce entre APP695 y PS1 y PS1 silvestre
K. O Apo E	Cruce ApoE KO con transgen V717F	Disminución de depósitos de amiloide

Modelo Patogénico de la Enf. de Alzheimer



Terapia molecular Enf. de Alzheimer

Modulación de proteasas

Objetivo: Disminución producción de péptido A β

- α -secretasa** Se puede activar con esteres de forbol, no hay activadores con posibilidad de uso clínico. Problema
- β -secretasa** Inhibidores específicos
- γ -secretasa** Inhibidores específicos. En ratón transgénico funcionan. Peligro inhibición señalización de Notch

Sorpresa: Gleevec, or STI571 inhibe producción de Abeta, pero no inhibe procesamiento de Notch Su mecanismo de acción no es por inhibición de Abl

Terapia molecular Enf. de Alzheimer

Disminución producción de péptido A β

NSAID: (ibuprofeno) inhiben producción de péptido A β . Mecanismo? Inhibe la señalización de una GTP-binding protein Rho

Inhibición de la oligomerización y agregación de A β

Péptidos que inyectados en animales resuelven los agregados y los hacen solubles. Se comportan como chaperonas

Inhibición de la respuesta inflamatoria. Inmunización.

Problemas con la aparición de encefalomielititis por la vacuna

Terapia anti-oxidante

Prevención de la muerte neuronal. Inhibidores de caspasas

Sinucleinopatías

Enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Alzheimer y

síndromes intermedios

Parkinson-Alzheimer

Demencia con cuerpos de Lewy

Atrofia Múltiple Sistémica

Complejo de Guam

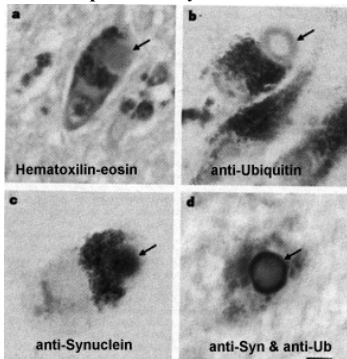
Enfermedad de Hallervorden-Spatz

Encefalopatía priónica

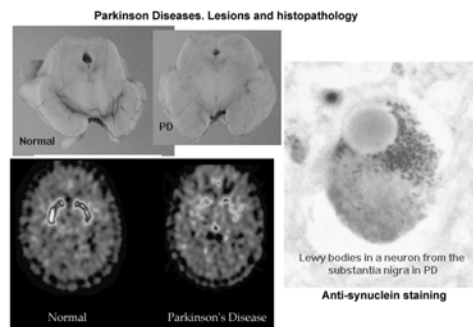
Cuerpos de Lewy

Sinucleinopatías: Cuerpos de Lewy

Tinción de cuerpos de Lewy con anti-sinucleína y anti-Ub



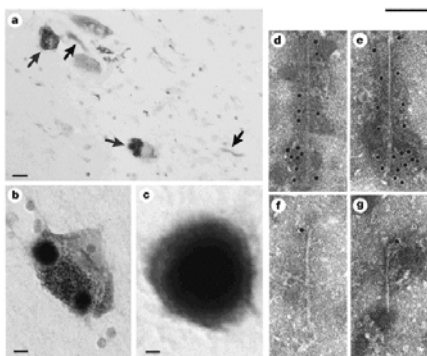
Lesiones Enf. de Parkinson



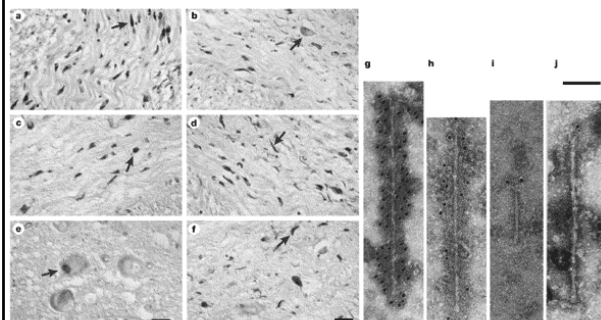
Enfermedad de Parkinson

Cuerpos de Lewy

Fibras de sinucleína



Sinucleinopatías: Atrofia muscular sistémica



Loci implicados en formas familiares de Enf. de Parkinson

Loci	LOCALIZACIÓN	HERENCIA
PARK 1 (SNCA) <i>α-sinucleína</i>	Ch 4 q21.3-q22	Autosómica dominante
PARK 2 (Parkin)	Ch 6 q25.2-q27	Autosómica recesiva
PARK 3	Ch 2 p13	Autosómica dominante
PARK 4	Ch 4 p	Autosómica dominante
PARK 5 (UCHL-1)	Ch 4 p	Autosómica dominante
PARK 6	Ch 1p35-36	Autosómica recesiva
PARK 7 (DJ-1)	Ch 1p36	Autosómica recesiva
PARK 8 (LRRK2, Dardarina)	Ch 12p11	Autosómica dominante

Familia de sinucleínas y mutaciones puntuales

