

## Enfermedades neurodegenerativas con formas familiares y componente genético

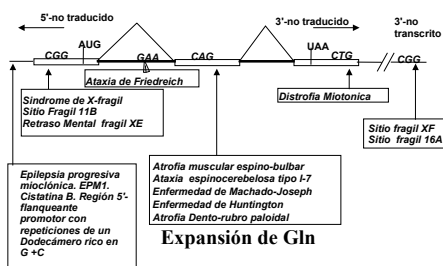
Enfermedad	Agregados
Enfermedades por priones: CJD	Extracelular
Taupañas: Enf. de Alzheimer	Extra e intracelular
Sinucleinopatías: Enf. de Parkinson	Intracelular
Expansión de glutaminas: Enf de Huntington	Intracelular

Agregación de proteínas y formación de fibras con estructura de láminas  $\beta$

## Enfermedades por expansión de trinucleótidos

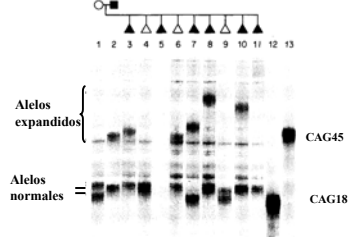
- La expansión de repeticiones de trinucleótidos son mutaciones dinámicas
- expansión de repeticiones de trinucleótidos tienen formas inusuales de herencia, incluido la anticipación
- Las enfermedades por expansión de repeticiones de trinucleótidos se pueden clasificar en dos tipos:
  - tipo I se traducen en aminoácidos en la proteínas
  - tipo II no se traducen en aminoácidos de la proteína

## Localización de las repeticiones de trinucleótidos en la estructura génica



## Diagnóstico de la expansión de trinucleótidos

### Diagnóstico por PCR de alelos expandidos



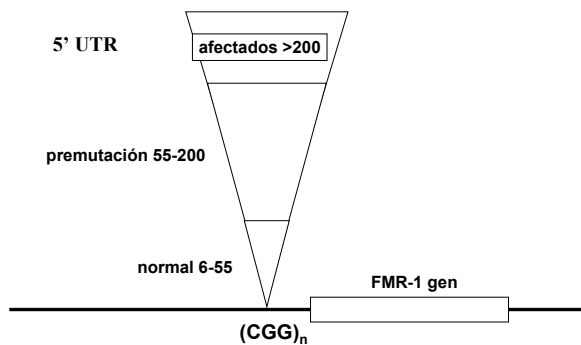
## Anticipación

- la gravedad de la sintomatología aumenta en las sucesivas generaciones
  - Pocos síntomas en la primera generación síntomas más graves en generaciones sucesivas
  - Los síntomas más severos se deben al paulatino aumento en el número de repeticiones de tripletes. En la población normal, la longitud de las repeticiones es polimórfica, pero estable
  - El primer paso en la patología es la aparición de una premutación, en este estado aumenta el número de repeticiones con fenotipo Normal, pero INESTABLE.
  - La premutación se expande en generaciones subsiguientes dando una mayor longitud y mayor inestabilidad
  - La anticipación es una característica de las enfermedades por Expansión de trinucleótidos

## Penetrancia y Expresividad

- penetrancia
  - Fenómeno que se refiere a la expresión observable de un fenotipo (expresión total o falta de expresión)
  - Una medida de la proporción de individuos que portando un determinado alelo de un gen muestran el fenotipo que corresponde a ese alelo
- expresividad
  - Variación en fenotipo asociado con un alelo particular debido al background genético o al ambiente
  - La mayor parte de enfermedades dominantes muestran expresividad variable

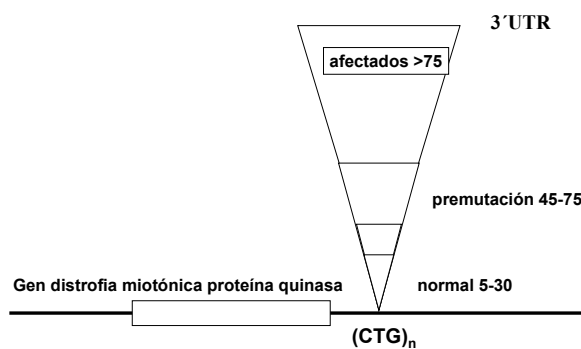
### Estructura y herencia de repeticiones CGG en el síndrome de X-frágil



### Síndrome X Frágil (FRAXA)

- Ligado al cromosoma X
- Es la segunda causa mas frecuente de retraso mental en varones (1/-1,250 nacimientos varones)
- Asociado con retraso mental de moderado a severo, retraso en desarrollo y autismo
- Anticipación
  - aumento "penetrancia" en generaciones sucesivas
  - herencia a través de la mujer aumenta riesgo en siguiente generación
- Mujeres con un cromosoma afectado y varones con premutaciones pueden mostrar defectos cognitivos moderados y rasgos esquizoides
  - Causado por mutaciones en el gen FMR-1 que se expresa de forma elevada en testículo y cerebro, y de forma ubicua en el embrión
- gen normal tiene en la región 5'-UTR repeticiones CGG que son polimórficas en la población y el rango es entre 6-55 repeticiones
- Pacientes tienen expansiones que llegan hasta 1000 repeticiones
- Este número alto de repeticiones provoca un silenciamiento transcripcional

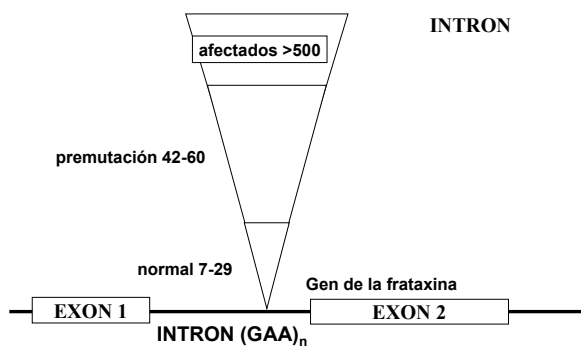
### Estructura y herencia de repeticiones CTG en distrofia miotónica



### Distrofia miotónica

- Autosómica dominante
- La forma mas común de distrofia muscular del adulto
- Miotonia y debilidad muscular progresiva. Manifestaciones esqueléticas, cardíacas y oculares (cataratas) asociado con cambios cognitivos, incluyendo retraso mental"
- Comienzo de síntomas leves y tardamente en la primera generación y en sucesivas generaciones aparece a dar síntomas ya en neonatos (herencia materna) se asocia con retraso mental en generaciones posteriores (en 3-4 generaciones)
- causada por mutaciones en DM-1 o gen de mionina, proteína quinasa que se expresa en cerebro, corazón y músculo
- gen normal tiene repeticiones CTG en 3'-UTR que es polimórfico en la población y oscila entre 5-30 repeticiones
- pacientes con número elevado de repeticiones, hasta unos cientos, se correlaciona con una disminución en la cantidad de mRNA en el Citoplasma y acumulación en el núcleo. Este mRNA (expandido) parece que secuestra factores de transcripción generales (Sp1), RAR gamma, STAT1. Esto provoca un déficit de TF en cromatina y disminución de Transcripción.

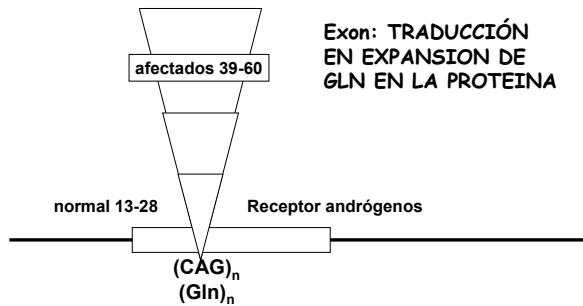
### Estructura y herencia de repeticiones en la ataxia de Friedreich



### Ataxia de Friedreich

- Autosómica recesiva
- Ataxia hereditaria mas frecuente
- Manifestaciones cerebelosas, esqueléticas, cardíacas y pancreáticas
- También causada por mutaciones en la parte codificante de frataxina
- La frataxina se expresa en todos los tejidos, pero mas abundante en cerebro, corazón y músculo
- Gen normal tiene repeticiones GAA en el intron 1 del gen de la frataxina y es polimórfico en la población y oscila entre 7-29 repeticiones
- Pacientes con número elevado de repeticiones, hasta miles, que se correlaciona con una disminución en la cantidad de mRNA y de la proteína; defecto transcripcional por DNA sticky en repeticiones?
- Frataxina es una proteína mitocondrial y está implicada en el transporte de hierro. Acúmulo de hierro en las mitocondrias de los pacientes
- Presenta Anticipación, la gravedad de la enfermedad se correlaciona con el grado de expansión, cuanto mayor la expansión comienzo mas temprano y con progresión mas rápida a la pérdida de la marcha. Frecuente mosaicismo.

### Estructura y herencia de las repeticiones CAG en la atrofia muscular espino-bulbar



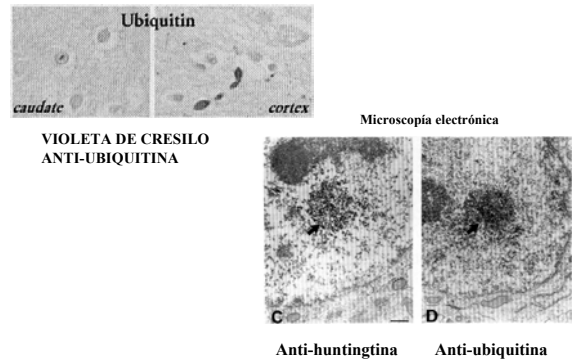
### Atrofia espino bulbar (Enfermedad de Kennedy)

- Rara y ligada a cromosoma X
- Degeneración de neuronas motoras de comienzo tardío asociado con retraso mental e insensibilidad a andrógenos
- Causada por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos
- gen normal tiene un número de repeticiones CAG polimorfo en la población que oscila entre 13-28 repeticiones
- pacientes tienen de 39-60 repeticiones
- Las repeticiones CAG se traducen a poliglutaminas en la proteína
- Muestra anticipación, pero la gravedad de los síntomas no se correlaciona con el grado de expansión

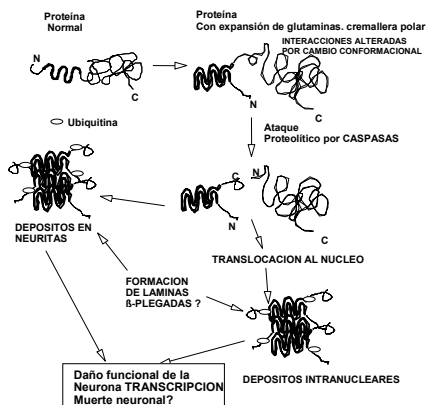
### Enfermedad de Huntington

- Autosómica dominante
- Comienzo en época juvenil o adultos jóvenes
- Asociado con movimientos involuntarios (corea), trastornos conducta, y trastornos cognitivos
- Mutaciones en el gen IT15 que codifica para huntingtina
- Gen normal es polimorfo con 11-34 repeticiones CAG
- Pacientes con expansiones de 37-86 repeticiones
- Repeticiones CAG se traducen en expansión de poliglutaminas en la proteína
- Presenta Anticipación, pero la gravedad de la enfermedad no siempre se correlaciona estrictamente con el grado de expansión
  - niños afectados de padres afectados tienen una edad de comienzo de los síntomas más temprana que los padres
  - niños afectados de madres afectadas tienen una edad de comienzo de los síntomas igual que las madres

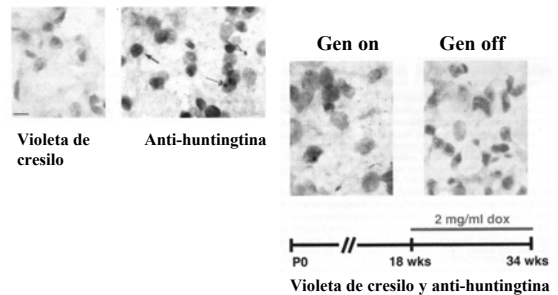
### Agregados nucleares de Huntingtina



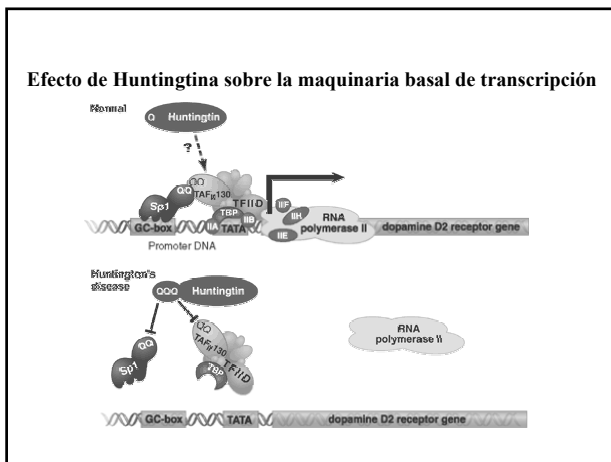
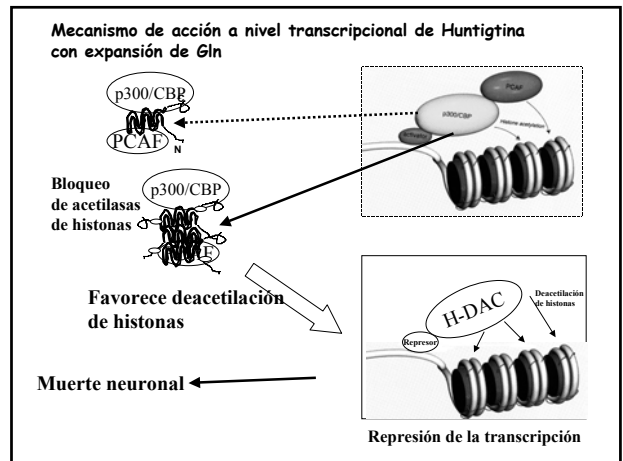
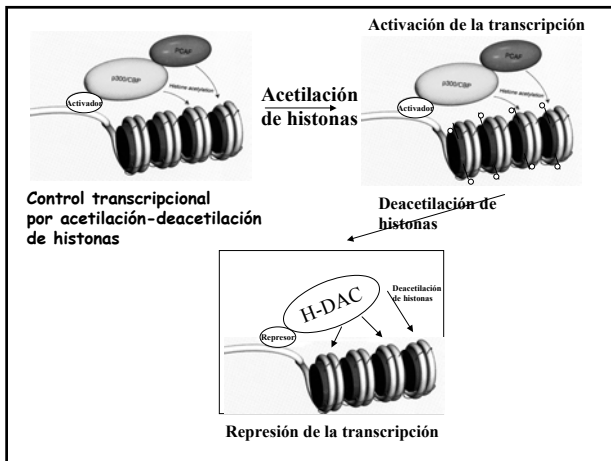
### MECANISMO PATOGENETICO DEL DAÑO POR EXPANSION DE Gln HUNTINGTINA



### Transgénico de huntingtina expandida con control on/off por doxiciclina (tetraciclina)



CONCLUSION: La agregación de huntingtina es reversible



**Terapia molecular en Enfermedad de Huntington**

**Inhibidores de caspasas (Caspasa 1): en ratones transgénicos funciona por inyección intraventricular**

**Inhibidores de deacetilasas: Butirato, SAHA suberoylanilide hydroxamic acid (fase I en tumores) en Drosophila transgénica impiden la neurodegeneración.**