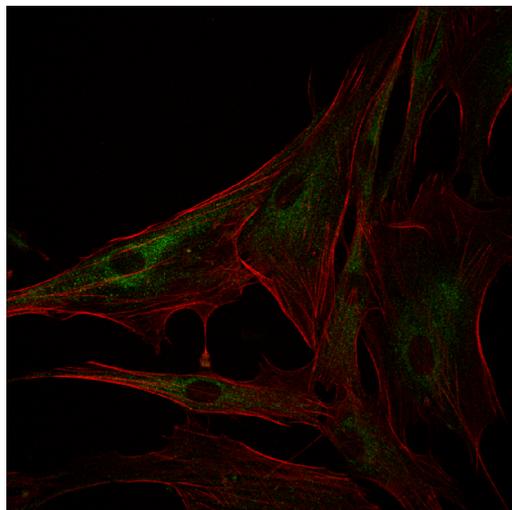


ANALYSIS OF LRRK2 TOWARDS UNDERSTANDING THE PATHOGENIC MECHANISMS UNDERLYING PARKINSON'S DISEASE: DEREGULATED AUTOPHAGY AND ENDOCYTOSIS



Resumen

La Enfermedad de Parkinson es una patología neurodegenerativa con afectación motora para la que actualmente no existe cura. Se ha demostrado que mutaciones en un gen llamado LRRK2 están asociadas a la enfermedad. El objetivo de esta tesis fue analizar los mecanismos patogénicos de LRRK2. Para ello estudiamos el efecto de las mutaciones causantes de la enfermedad en dos procesos celulares muy importantes para las neuronas: la endocitosis y la autofagia. Ambos procesos constituyen rutas de tráfico vesicular necesarias para la comunicación intercelular y la homeostasis, y que comparten una estructura llamada lisosoma al final de la ruta. En esta tesis doctoral mostramos que las mutaciones patogénicas en LRRK2 causan alteraciones en los lisosomas, disminuyendo su capacidad degradativa, así como un descenso de la actividad de Rab7, una proteína implicada en varios eventos del tráfico vesicular. Estos defectos provocan un bloqueo del flujo autofágico y un déficit de la endocitosis mediada por receptor. En definitiva, nuestro trabajo demuestra la importante contribución de LRRK2 en la regulación de varios eventos del tráfico vesicular y aporta nueva información acerca de los procesos celulares tempranos implicados en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Esta tesis se ha llevado a cabo en el Instituto de Parasitología y Biomedicina “Lopez-Neyra” de Granada, así como en la Universidad de Manchester y la Universidad de Roma “Tor Vergata”, por lo que ha recibido la Mención Internacional.

Algunas de las aportaciones más importantes derivadas de esta Tesis doctoral

1. Gómez-Suaga P, Luzón-Toro B, Churamani D, Zhang L, Bloor-Young D, Patel S, Woodman PG, Churchill GC, Hilfiker S. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates autophagy through a calcium-dependent pathway involving NAADP. *Human Molecular Genetics*. 2012 Feb 1;21(3):511-25. DOI: 10.1093/hmg/ddr481
2. Gómez-Suaga P, Hilfiker S. LRRK2 as a modulator of lysosomal calcium homeostasis with downstream effects on autophagy. *Autophagy*. 2012 Apr;8(4):692-3. DOI: 10.4161/auto.19305
3. Gómez-Suaga P, Rivero-Ríos P, Fdez E, Blanca Ramírez M, Ferrer I, Aiausti A, López De Munain A, Hilfiker S. LRRK2 delays degradative receptor trafficking by impeding late endosomal budding through decreasing Rab7 activity. *Human Molecular Genetics*. 2014 Dec 20;23(25):6779-96. DOI: 10.1093/hmg/ddu395