Sara Bandrés Ciga

- ATRÁS
  - Premio Extraordinario de Doctorado 2016-17 (Ciencias de la Salud)

Genetic basis of Parkinson's disease in Southern Spain

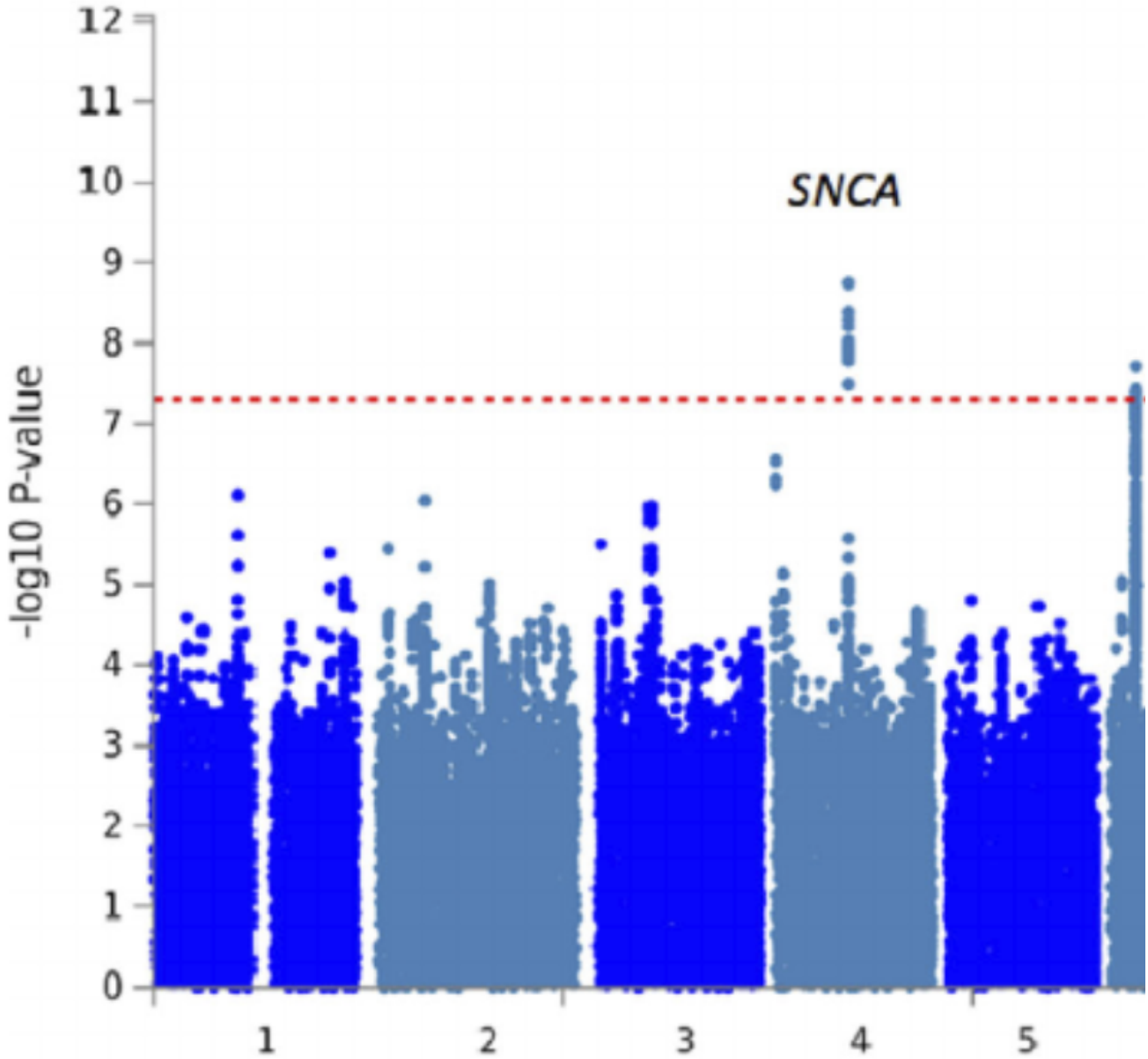

Figure: Manhattan plot showing results of PD GWA testing. Based on unrelated individuals (4,639 cases and 2,949 controls) using 9,945,565 SNPs. Four genome-wide significant loci were identified: SNCA, LRRK2, HLA-DQB1, **and** MAPT

Resumen

En las últimas dos décadas, hemos sido testigos de una revolución en el campo de la genética de la Enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno neurodegenerativo que afecta principalmente al movimiento y cuya causa es la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra pars compacta (SNpc).

El descubrimiento de genes asociados a mutaciones deletéreas causantes de la variedad familiar o de variantes genéticas de riesgo asociadas a la forma esporádica, ha proporcionado un mejor conocimiento acerca de los posibles mecanismos moleculares implicados en su patogénesis. Conocer las bases moleculares de esta enfermedad orientará el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas que frenen, curen o prevengan la neurodegeneración.

El principal objetivo de la presente Tesis Doctoral es el estudio de la arquitectura genética de la EP familiar y esporádica en el sur de España, evaluando de forma detallada una población que hasta el momento ha sido pobremente estudiada en este contexto.

El primer objetivo de este trabajo se centró en llevar a cabo un screening mutacional en genes candidatos previamente asociados a la EP. Para ello, se incluyeron 134 pacientes, de los cuales 97 individuos desarrollaron EP con inicio tardío (EP-ta), 28 con inicio temprano (EP-te) y 9 eran casos familiares (EP-fam). El análisis genético se realizó mediante dos aproximaciones diferentes.

La primera se basó en un estudio de secuenciación de última generación a través de un panel que incluía los siguientes 8 genes: LRRK2, SNCA, PARK2, PINK1, DJ-1, VPS35, GBA y GCH1, en el grupo EP-te y EP-fam. En segundo lugar, para el grupo EP-ta, se secuenciaron los genes GBA (exones 8-11) y LRRK2 (exones 31 y 41) donde residen la mayoría de las variantes patogénicas conocidas. Se identificaron mutaciones patogénicas en un total de 30 pacientes (22,4%), destacando los genes GBA y LRRK2 donde fueron particularmente frecuentes con respecto a otras poblaciones. Además, se detectó la deleción en heterocigosis de los exones 3 y 4 en el gen PARK2 como causa de la EP en un caso familiar de inicio temprano. Uno de los hallazgos más interesantes fue el descubrimiento de la nueva mutación R32S en el gen VPS35. Aunque los análisis de simulación in silico realizados para predecir su grado de patogenicidad, catalogaron el cambio amino acídico como dañino tanto para la estructura, estabilidad y funcionamiento de la proteína codificada por este gen, se requieren investigaciones adicionales para establecer su papel en la patogénesis de la EP.

El segundo objetivo de la tesis fue el estudio de la variabilidad genética en determinados loci candidatos relacionados con la EP, en un grupo de 113 casos y 374 controles sanos. Concretamente, se analizaron 64 polimorfismos de tipo SNP (single nucleotide polymorphism) representativos de regiones específicas del genoma implicadas en la patogénesis de la EP, a través de un array customizado. Nuestros resultados mostraron que las variantes intrónicas de riesgo rs356204 y rs2736990 del gen SNCA, estaban asociadas significativamente a la EP en el modelo ajustado.

Los análisis haplotípicos desvelaron una asociación significativa de los haplotipos TTGG y CCAA del gen GBA (rs2990245-rs2049805-rs914615-rs206698), y el haplotipo TGGT del gen SNCA (rs356204-rs356219-rs2736990-rs356220) con la EP. El tercer objetivo de esta tesis se centró en realizar el primer estudio genético de asociación a gran escala (GWAS) en enfermos de EP de España. Los GWAS constituyen la principal herramienta metodológica para expandir el espectro de las variantes genéticas de riesgo implicadas en la EP idiopática. Para ello, 240 casos y 192 controles fueron genotipados en el array NeuroX, un chip que contiene alrededor de 240.000 variantes genéticas. Se estudió si existía asociación entre el genotipo de variantes comunes y la EP, así como con la edad de inicio de la sintomatología. Se encontró una leve asociación ($p < 0,05$) entre los siguientes loci candidatos y la EP: ACMSD/TMEM163, MAPT, STK39, MIR4697 y SREBF/RAI1. No se detectó ninguna correlación con la edad de inicio.

Se realizó un perfil genético de riesgo incluyendo 30 variantes genéticas asociadas a la EP a través de un coeficiente de riesgo acumulativo. Se demostró que aquellos individuos portadores de un mayor número de alelos de riesgo tenían una predisposición 3,6 veces superior de desarrollar EP con respecto al grupo de individuos en el quintil más bajo del análisis.

Posteriormente, se estudió si existían posibles regiones en homocigosis sobrerrepresentadas en nuestro grupo de casos que pudieran revelar la presencia de variantes recesivas implicadas en la EP.

Se identificaron dos regiones en homocigosis más frecuentes en casos que en controles: una en el gen HLA-DQB1 (6 casos y 1 control) y otra en el locus GBA-SYT11 (1 caso).

Se exploró la presencia de variantes raras y de variantes genómicas estructurales. Los resultados no revelaron ninguna variante rara nueva asociada a la EP. Sin embargo, se identificó un largo espectro de variantes genéticas presentes en los casos y ausentes en controles en los genes PINK1, PARK2, GIGYF2, DNAJC13, SYNJ1 y FBXO7. Cabe destacar las variantes patogénicas GBA N370S y LRRK2 G2019S encontradas en 8 y 7 casos respectivamente. Finalmente, se identificó una deleción en el exón 6 del gen PARK2 en un caso.

Los resultados de esta tesis permiten conocer mejor las variantes genéticas presentes en la población estudiada. Los marcadores genéticos descritos pueden ser de utilidad no sólo en el diagnóstico preclínico de la EP sino que en la identificación de individuos en riesgo de desarrollarla.

Algunas aportaciones importantes

Bandrés-Ciga S, Price TR, Barrero FJ, Escamilla-Sevilla F, Pelegrina J, Arepalli S, Hernández D, Gutiérrez B, Cervilla J, Rivera M, Rivera A, Ding JH, Vives F, Nalls M, Singleton A, Durán R. Neurobiol Aging. 2016 Jun 11. pii: S0197-4580(16)30093-8.

Bandrés-Ciga S, Mencacci NE, Durán R, Barrero FJ, Escamilla-Sevilla F, Morgan S, Hehir J, Vives F, Hardy J, Pittman A. Analysis of the genetic variability in Parkinson's disease from Southern Spain. Neurobiol Aging. 2016 Jan;37:210.e1-5

Bandres-Ciga S, Ahmed S, Sabir MS, Blauwendraat C, Adarmes-Gómez AD, Bernal-Bernal I, Bonilla-Toribio M, Buiza-Rueda D, Carrillo F, Carrión-Claro M, Gómez-Garre P, Jesús S, Labrador-Espinosa MA, Macias D, Méndez-Del-Barrio C, Periñán-Tocino T, Tejera-Parrado C, Vargas-González L, Diez-Fairen M, Alvarez I, Tartari JP, Buongiorno M, Aguilar M, Gorostidi A, Bergareche JA, Mondragon E, Vinagre-Aragon A, Croitoru I, Ruiz-Martínez J, Dols-Icardo O, Kulisevsky J, Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Ezquerra M, Cámara A, Compta Y, Fernández M, Fernández-Santiago R, Muñoz E, Tolosa E, Valldeoriola F, Gonzalez-Aramburu I, Sanchez Rodriguez A, Sierra M, Menéndez-González M, Blazquez M, Garcia C, Suarez-San Martin E, García-Ruiz P, Martínez-Castrillo JC, Vela-Desojo L, Ruz C, Barrero FJ, Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A, Cerdan D, Tabernero C, Gomez Heredia MJ, Perez Errazquin F, Romero-Acebal M, Feliz C, Lopez-Sendon JL, Mata M, Martínez Torres I, Kim JJ, Dalgard CL; American Genome Center, Brooks J, Saez-Atienzar S, Gibbs JR, Jorda R, Botia JA, Bonet-Ponce L, Morrison KE, Clarke C, Tan M, Morris H, Edsall C, Hernandez D, Simon-Sanchez J, Nalls MA, Scholz SW, Jimenez-Escrig A, Duarte J, Vives F, Duran R, Hoenicka J, Alvarez V, Infante J, Marti MJ, Clarimón J, López de Munain A, Pastor P, Mir P, Singleton A; International Parkinson Disease Genomics Consortium. The Genetic Architecture of Parkinson Disease in Spain: Characterizing Population-Specific Risk, Differential Haplotype Structures, and Providing Etiologic Insight. Mov Disord. 2019 Dec;34(12):1851-1863. doi: 10.1002/mds.27864.

Fuente: https://escuelaposgrado.ugr.es/doctorado/escuelas/edcs/pages/premios-extraordinarios/201617/sara-bandres-ciga/index