



Genética en la enfermedad de Parkinson

Ignacio F. Mata

Assistant Staff, GMI/LRI, Cleveland Clinic Foundation

Assistant Professor of Molecular Medicine,

Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case

Western Reserve University



Cleveland Clinic **Better Lives. Together.**

Enfermedad de Parkinson : Etiología

Familial Aggregation of Parkinson Disease

A Comparative Study of Early-Onset and Late-Onset Disease

Haydeh Payami, PhD; Sepideh Zareparsari, PhD; Dora James, BS; John Nutt, MD

Arch Neurol 2002

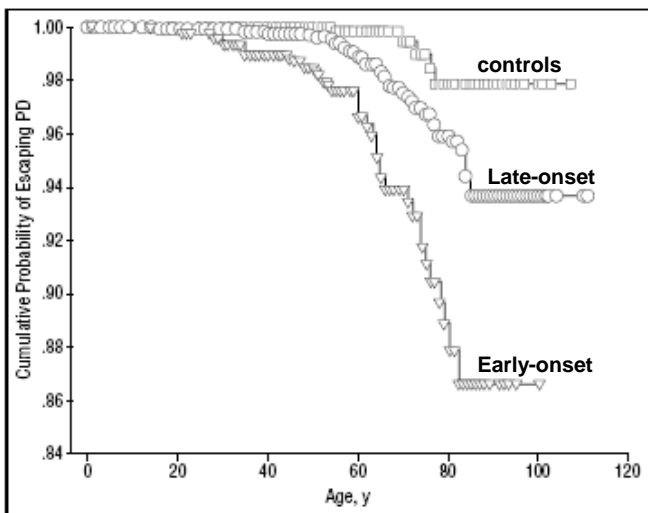


Table 2. Age-Specific HR of Developing PD*

	HR (95% Confidence Interval)	P Value
Parents and Siblings		
All PD vs controls	3.92 (1.59-9.68)	.003
Late-onset PD vs controls	2.95 (1.17-7.42)	.02
Early-onset PD vs controls	7.76 (3.00-20.00)	<.001
Early-onset PD vs late-onset PD	2.68 (1.69-4.24)	<.001

*HR indicates hazard ratio; PD, Parkinson disease.

Factores de Riesgo

- [Edad](#)
- [Sexo](#)
- Pesticidas (paracuato, rotenona,...)
- Exposición a metales
- Vivir en áreas rurales
- Beber agua de pozos
- MPTP y Rotenona degeneración selectiva
- Traumatismos cerebrales
- Inflamación
- microbiota
- Virus
- Origen?

¿¿Protectores??

- Tabaco
- Cafeína

Genética

- Estudios de gemelos
- Estudios epidemiológicos

Enfermedad de Parkinson : Etiología

Familial Aggregation of Parkinson Disease

A Comparative Study of Early-Onset and Late-Onset Disease

Haydeh Payami, PhD; Sepideh Zareparsari, PhD; Dora James, BS; John Nutt, MD

Arch Neurol 2002

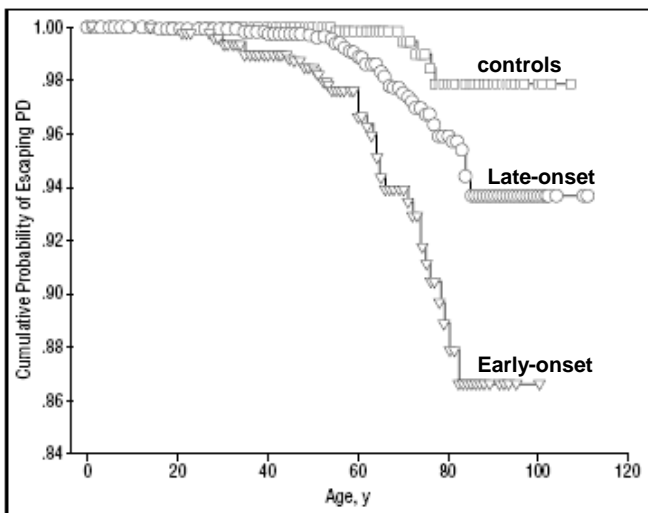


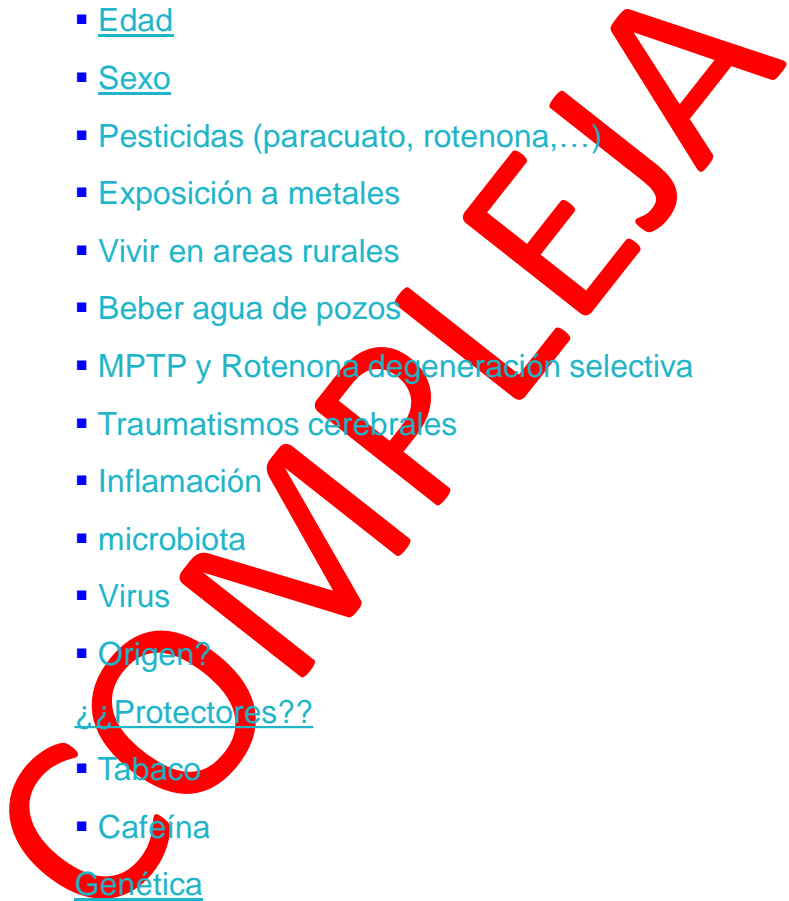
Table 2. Age-Specific HR of Developing PD*

	HR (95% Confidence Interval)	P Value
Parents and Siblings		
All PD vs controls	3.92 (1.59-9.68)	.003
Late-onset PD vs controls	2.95 (1.17-7.42)	.02
Early-onset PD vs controls	7.76 (3.00-20.00)	<.001
Early-onset PD vs late-onset PD	2.68 (1.69-4.24)	<.001

*HR indicates hazard ratio; PD, Parkinson disease.

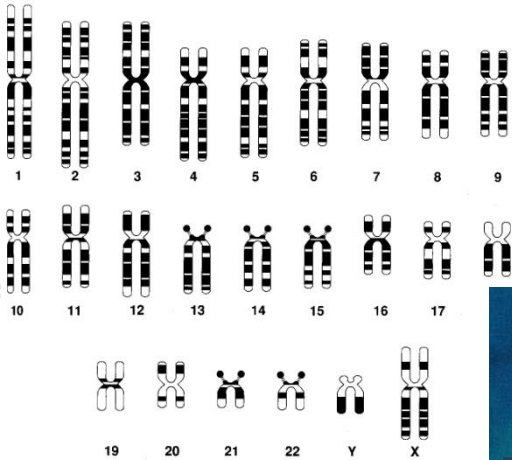
Factores de Riesgo

- Edad
- Sexo
- Pesticidas (paracuato, rotenona,...)
- Exposición a metales
- Vivir en áreas rurales
- Beber agua de pozos
- MPTP y Rotenona degeneración selectiva
- Traumatismos cerebrales
- Inflamación
- microbiota
- Virus
- Origen?
- ¿Protectores??
- Tabaco
- Caféina
- Genética
- Estudios de gemelos
- Estudios epidemiológicos



- Edad de inicio (juvenil, temprano, tardío)
- Síntoma motor (rígido-acinetico, temblor dominante, inestabilidad postural y problemas con la marcha,...)
- Síntoma motor de inicio
- Síntomas no motores (alucinaciones, demencia, depresión,...)
- Progresión (rápida, lenta)
- Patología (cuerpos de Lewy, agregados de tau, agregados de ubiquitina)
- Antecedentes familiares
- Genética (Dominante, recesivo, ligado al X) y población



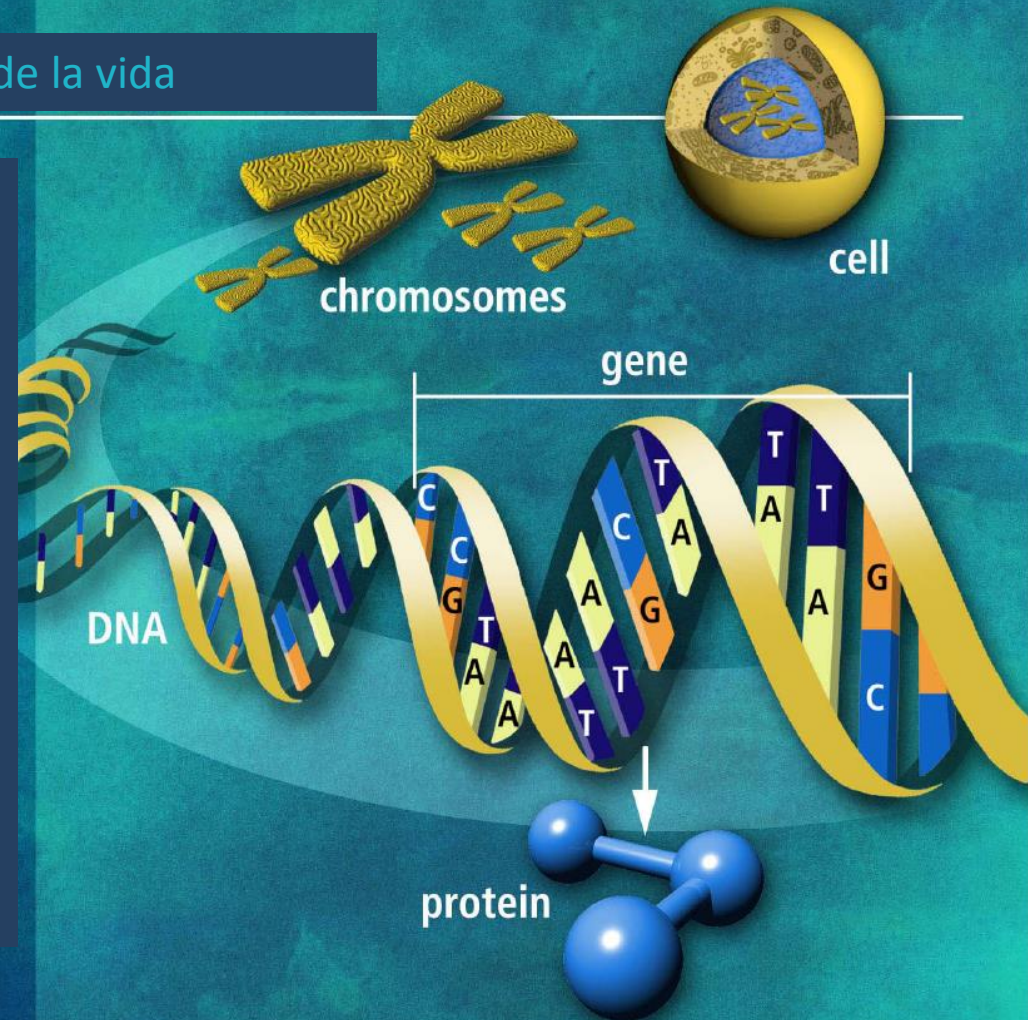


ADN, la molécula de la vida

Tenemos trillones de células




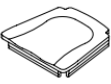





Cada célula tiene:

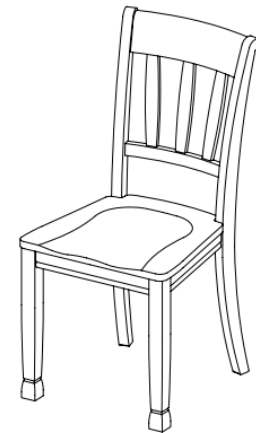
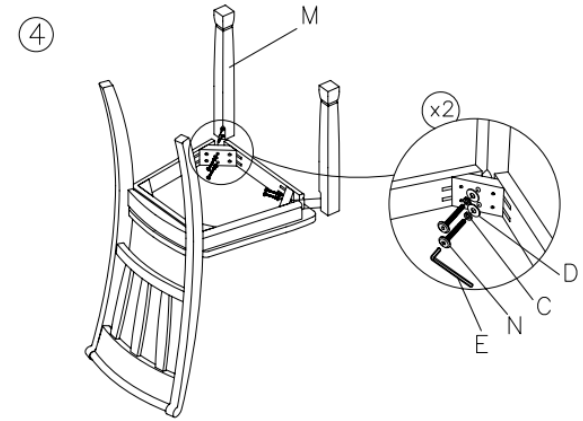
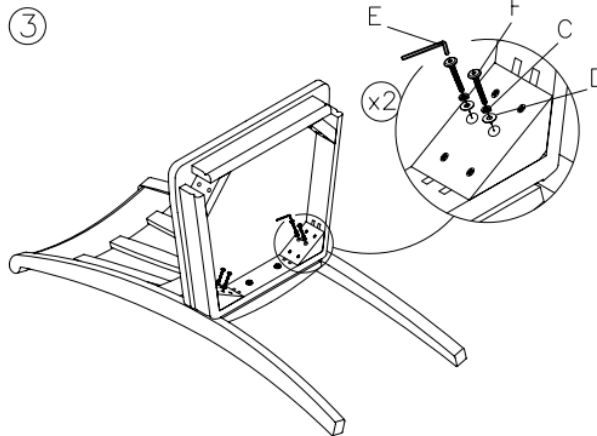
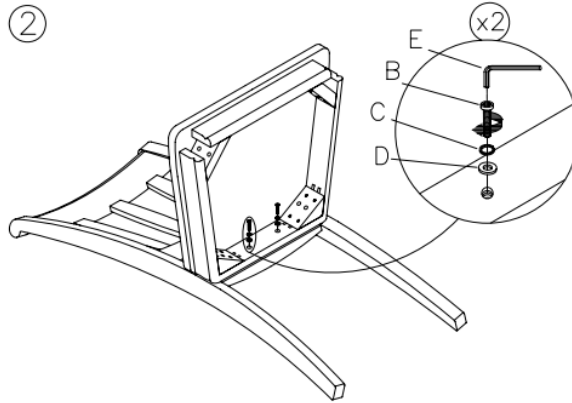
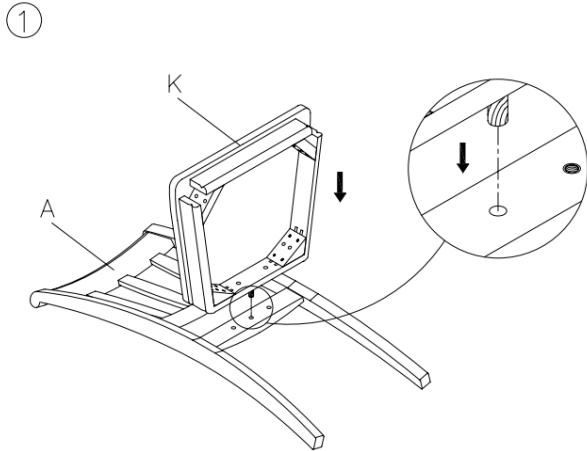
- 46 cromosomas
- 2 metros de ADN
- 3 billones de subunidades de ADN (bases A,T,G,C)
- Aproximadamente 30000 genes que codifican otras tantas proteínas



YGG-01-0085

Los genes son el libro de instrucciones

Ax1 	Bx2 1/4"x40mm 	Cx10 
Kx1 	Nx4 1/4"x50mm 	Dx10 
Mx2 	Fx4 1/4"x75mm 	Ex1 



Y cuando hay fallos...





□ **Esporádicos 80%** ■ **Familiares 20%** ■ **Mendeliana <0.1%**

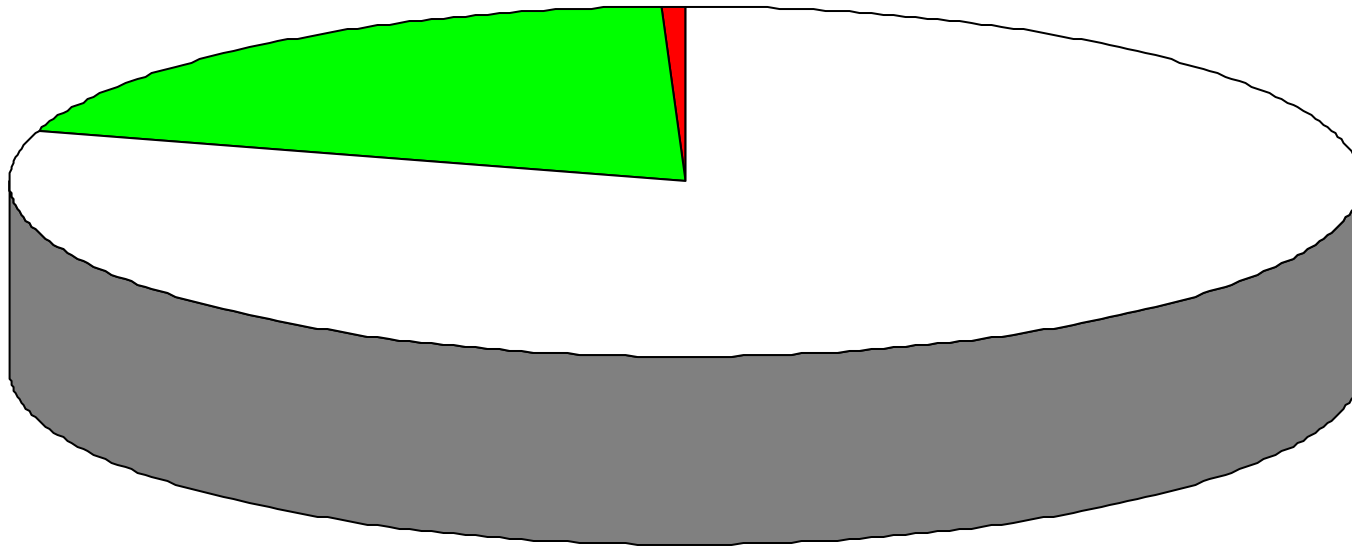
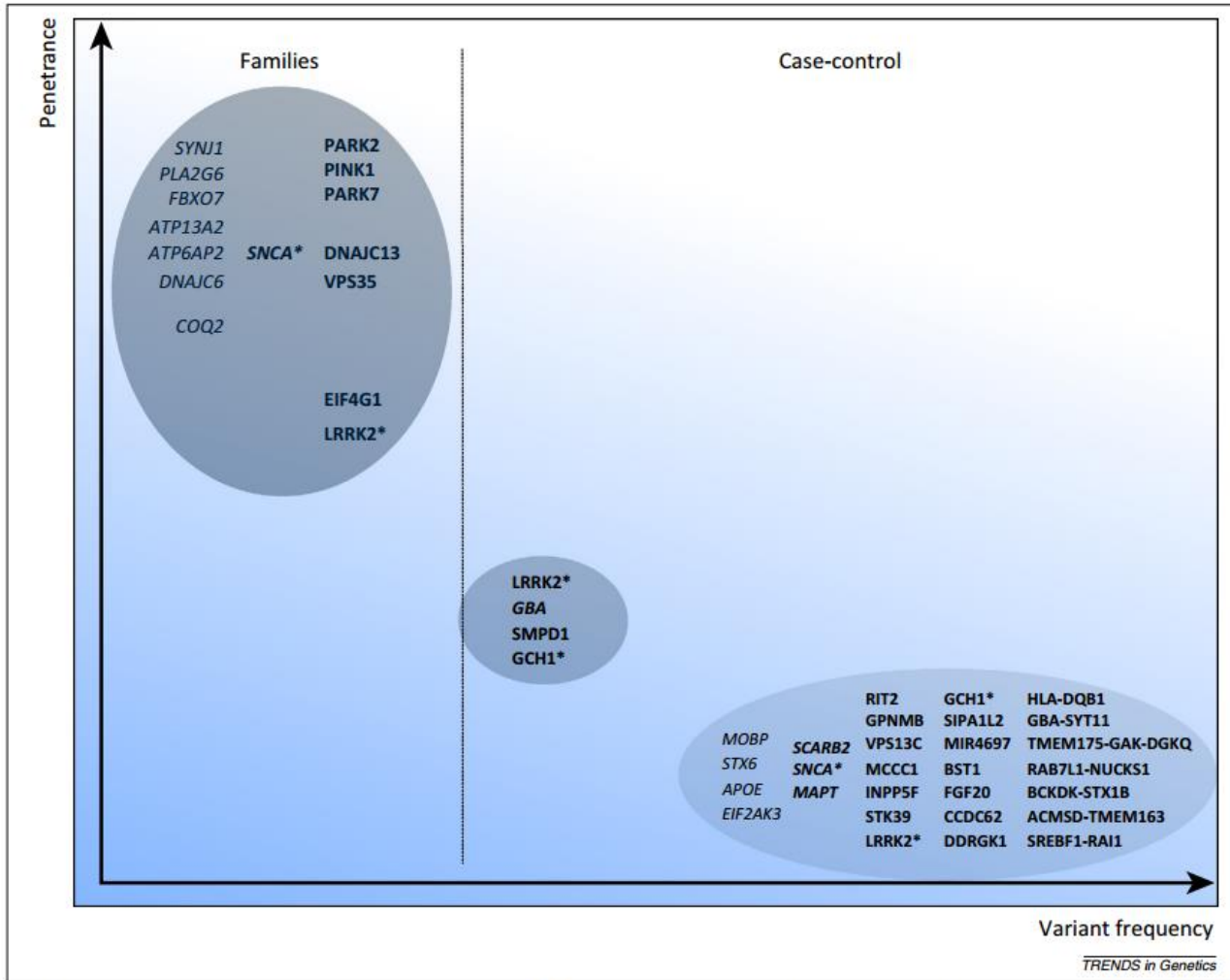


Table 1
Gene locus and disease-causing genes of Parkinson disease.

Locus (OMIM)	Location	Full Gene Name Approved by HGNC	HGNC Approved Gene Symbol (OMIM)	Inheritance	Disease onset	Lewy bodies
<i>PARK1</i> (168601)	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i> (163890)	AD	Early-onset, late-onset*	C
<i>PARK2</i> (600116)	6q26	parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase	<i>PRKN</i> (602544)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK3</i> (602404)	2p13	Parkinson disease 3	<i>PARK3</i> (Unclear)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK4</i> (605543)	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i> (163890)	AD	Early-onset	C
<i>PARK5</i> (613643)	4p13	ubiquitin C-terminal hydrolase L1	<i>UCHL1</i> (191342)	AD	Early-onset, late-onset	NC
<i>PARK6</i> (605909)	1p36	PTEN induced putative kinase 1	<i>PINK1</i> (608309)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK7</i> (606324)	1p36.23	parkinsonism associated deglycase	<i>PARK7</i> (602533)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK8</i> (607060)	12q12	leucine rich repeat kinase 2	<i>LRRK2</i> (609007)	AD	Late-onset	C
<i>PARK9</i> (606693)	1p36.13	ATPase 13A2	<i>ATP13A2</i> (610513)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK10</i> (606852)	1p32	Parkinson disease 10	<i>PARK10</i> (Unclear)	Unclear	Late-onset	NC
<i>PARK11</i> (607688)	2q37.1	GRB10 interacting GYF protein 2	<i>GIGYF2</i> (612003)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK12</i> (300557)	Xq21-q25	Parkinson disease 12	<i>PARK12</i> (Unclear)	X-linked inheritance	Late-onset	NC
<i>PARK13</i> (610297)	2p13.1	HtrA serine peptidase 2	<i>HTRA2</i> (606441)	AD	Late-onset, early-onset*	NC
<i>PARK14</i> (612593)	22q13.1	phospholipase A2 group VI	<i>PLA2G6</i> (603604)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK15</i> (260300)	22q12.3	F-box protein 7	<i>FBXO7</i> (605648)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK16</i> (613164)	1q32	Parkinson disease 16	<i>PARK16</i> (Unclear)	Unclear	Late-onset	NC
<i>PARK17</i> (614203)	16q11.2	VPS35, retromer complex component	<i>VPS35</i> (601501)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK18</i> (614251)	3q27.1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	<i>EIF4G1</i> (600495)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK19</i> (615528)	1p31.3	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C6	<i>DNAJC6</i> (608375)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK20</i> (615530)	21q22.1	synaptojanin 1	<i>SYNJ1</i> (604297)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK21</i> (616361)	20p13	transmembrane protein 230	<i>TMEM230</i> (617019)	AD	Late-onset, early-onset*	C
<i>PARK22</i> (616710)	7p11.2	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2	<i>CHCHD2</i> (616244)	AD	Late-onset, early-onset*	NC
<i>PARK23</i> (616840)	15q22.2	vacuolar protein sorting 13 homolog C	<i>VPS13C</i> (608879)	AR	Early-onset	NC
	11p15.4	RIC3 acetylcholine receptor chaperone	<i>RIC3</i> (610509)	AD	Late-onset, early-onset*	NC

HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee, AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, *: few cases, C: confirmed; NC: not confirmed.



Factores
ambientales

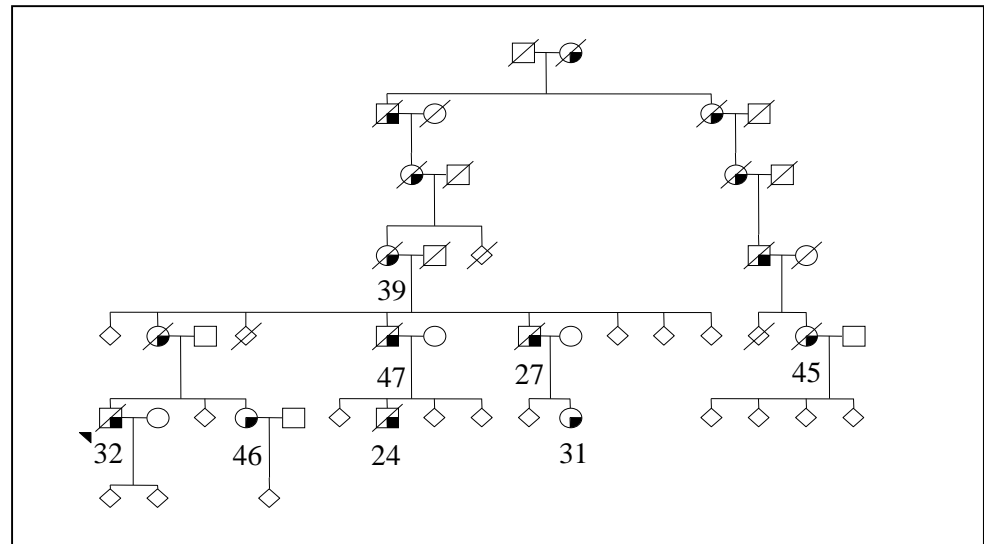
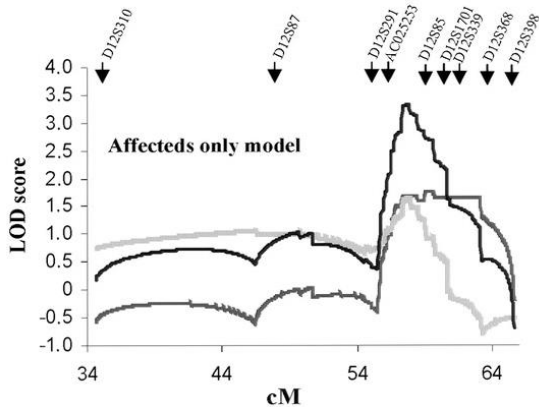
Figure 1. Schematic overview of the penetrance and variant frequencies of the Parkinson disease (PD) and Parkinson-plus genes. An asterisk denotes pleomorphic loci. PD genes are represented in bold; Parkinson-plus genes are shown in italics. Adapted from [133].

Modificada de Verstraeten y cols. 2015 Trends Genetics



Estudios Familiares

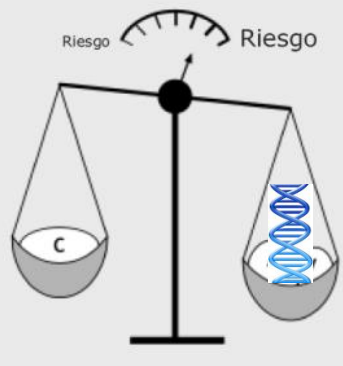
- Muy importante recoger la máxima información de la historia familiar (Familias endogámicas para patrones recesivos)
- Muy importante no solo obtener muestras de afectados, sino de familiares sanos también
- Estudios de ligamiento



Problemas:

- Penetrancia incompleta, familias también comparten el ambiente,..... (no muy útiles si no hay herencia Mendeliana, más frecuentes, donde varios genes con efectos pequeños son los causantes, efecto aditivo)
- Dificultad en conseguir suficientes miembros de la familia
- En enfermedades que comienzo tardío, difícil encontrar familiares todavía vivos





Estudios de Asociación

Table 3. Studies on APOE and AD in Latin American population.

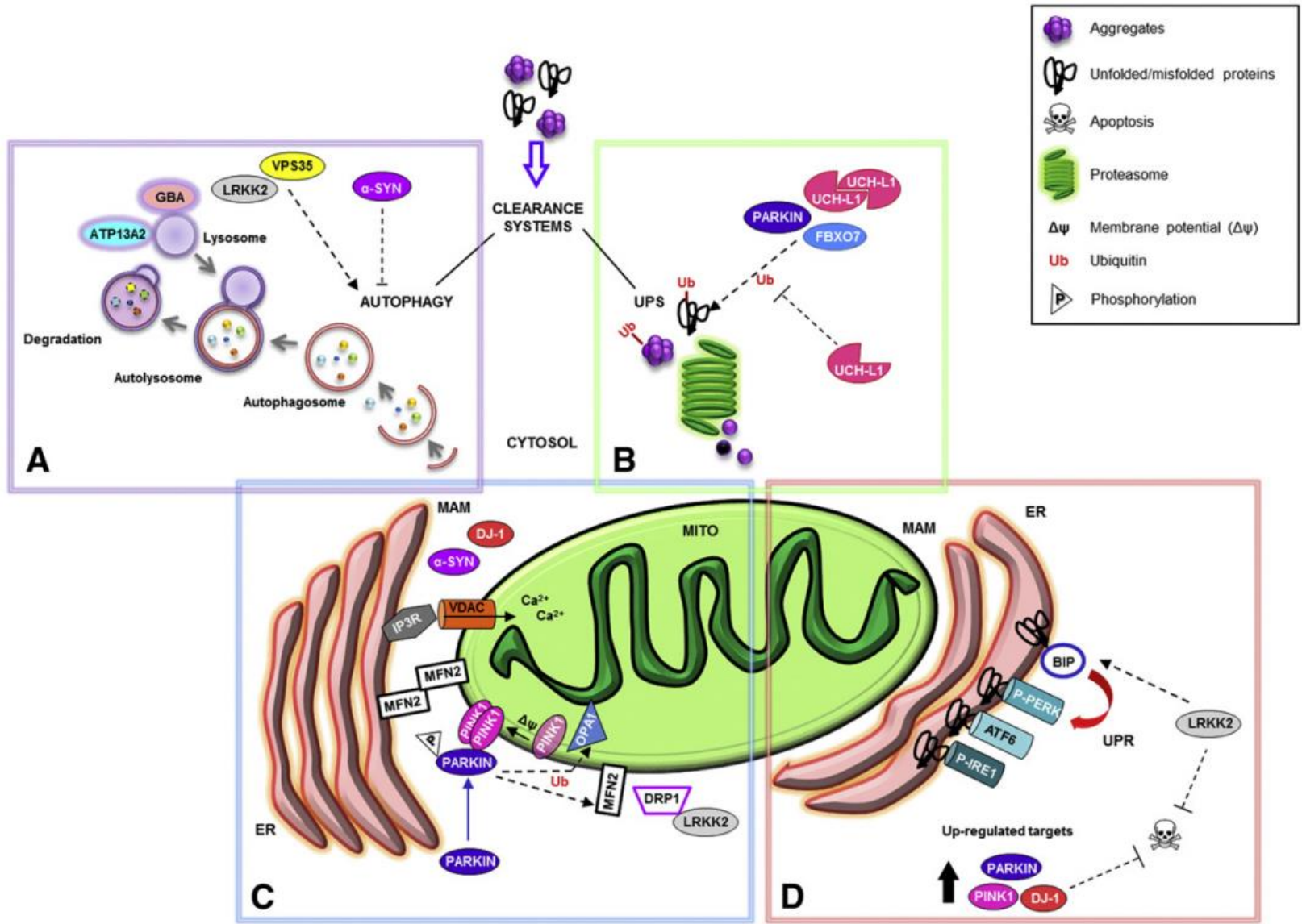
Country	Population	Familial AD/ Sporadic	Cases/ Controls	Age (yrs) Cases	Allele frequencies in Cases/Controls (%)			OR (95%CI)	References
					ε2	ε3	ε4		
Argentina	Clinical	Sporadic	45/45	74.7±5.5	-	-	-	3.3 (1.2-9)	[3]
Brazil	Clinical	-	55/56	68.3 (65.9-71)	6.4 6.3	72.7 84.8	20.9 8.9	-	[29]
Brazil	Clinical	-	57/74	70(55-92)	-	-	29.8 11.5	-	[30]
Brazil	Clinical and population	Sporadic	23/100	72.3±3.3 72.4 (61-84)	7.0 7.5	54.0 81.0	39.0 11.5	-	[31]
Chile	Population	Sporadic?	95/187	80.7 (79.2-82.2)	8.4 7.2	51.6 73.5	40.0 19.3	ε3ε4:2.5(CI:-) ε4ε4:12.8 (3.9-47.6)	[4]
"Hispanics" USA	Population	-	61/90	76±9.4	6 3	70 84	12 24	ε3ε4: 2.6 (1.6-6.4)	[9]
"Hispanics" USA	Clinical	Familial and sporadic	46	72±8	3	69	28	-	[22]
Hispanics (Cuban)	Clinical	-	180/64	762± 8	-	-	0.26 0.12	ε3ε4: 3.9 (2.0-8.3)	[12]
"Hispanics"	Mixed: meta- analysis	Sporadic	261/267	-	6.3 6.7	74.5 82.3	19.2 11	ε3ε4: 2.2(1.3-3.4) ε4ε4: 2.2(0.7-6.7)	[2]
"Hispanics" (Caribbean)	Population longitudinal	-	145/516	75.3±5.8	8.3 8.8	76.9 77.1	14.8 14.1	1.1 (0.7-1.6)=n.s.	[13]
"Hispanics" (Cuban)	Clinical	-	188/84	76.0±8.1	0.02 0.04	0.72 0.82	0.26 0.14	3.5 (2.3-5.5)	[32]
Colombia	Clinical	Familial AD + Sporadic	83/44	68.1±8.5	1.9 9.1	74.7 82.9	23.4 8.0	5.1 (1.9-13.6)	Current study

Jacquier M. , *Arq Neuropsiquiatr* 2001

- Muy usados en epidemiología para detectar factores ambientales
- Comparan la frecuencia de cierta variante entre casos y controles
- Diferencias significativas en estas frecuencias permiten identificar factores de riesgo (OR>1, p<0.05)
- Gracias a los avances tecnológicos y la reducción de los costes actualmente es posible estudiar variantes genéticas en el genoma humano completo
- Permiten el estudio de interacciones entre varios genes o entre genes y factores ambientales
- Importante replicar los resultados

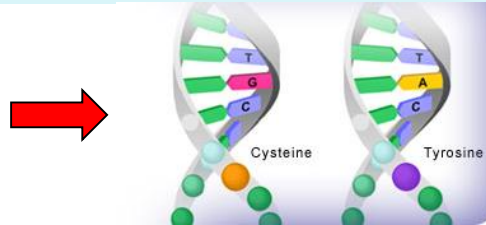
Problemas:

- Falsos positivos (debido a: bajo poder estadístico, casos y controles no ajustados, mal uso de la estadística,)
- Diferencias poblacionales: estratificación (G2385R en *LRRK2*)

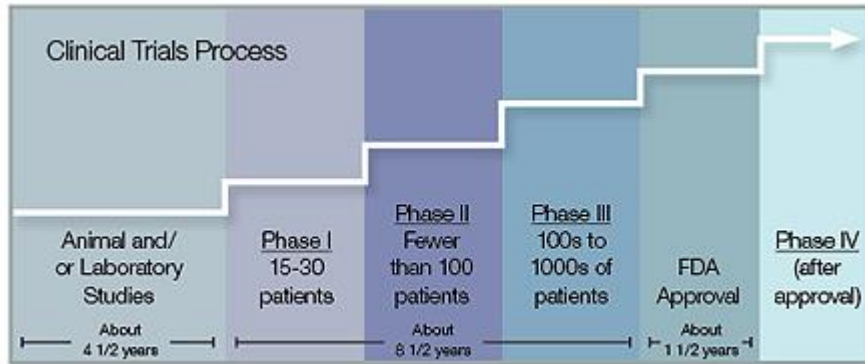
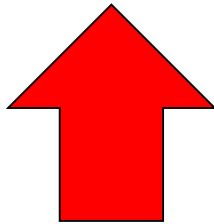


Da Rosa y cols. 2015 Clinica Chi Acta


























Utilidad de los estudios genéticos



on's
tion



La Medicina de Precisión o Medicina Personalizada

	<i>Traditional Approach</i>			<i>Precision Medicine Approach</i>		
Population of Individuals						
Classify by Risk						
Surveillance for Preclinical Disease						
Signs or Symptoms						
Treat with						
Strategy	"One Size Fits All" Leads to Overall Mixed Results			Focus Existing	Repurpose FDA Approval	Invent New
						
Outcome						
	Benefit	No Effect	Adverse	Benefit	Benefit	Benefit

Cholerton y cols. 2016

Denali Therapeutics Announces Positive Clinical Results From LRRK2 Inhibitor Program For Parkinson's Disease

August 1, 2018

 Download PDF

- *Healthy volunteer study of DNL201 meets all objectives in phase 1 clinical study, including CSF exposure levels and LRRK2 inhibition, as well as pathway engagement, at doses that were safe and well tolerated*
- *DNL201 will advance to Phase 1b in Parkinson's disease patients with and without a genetic LRRK2 mutation*



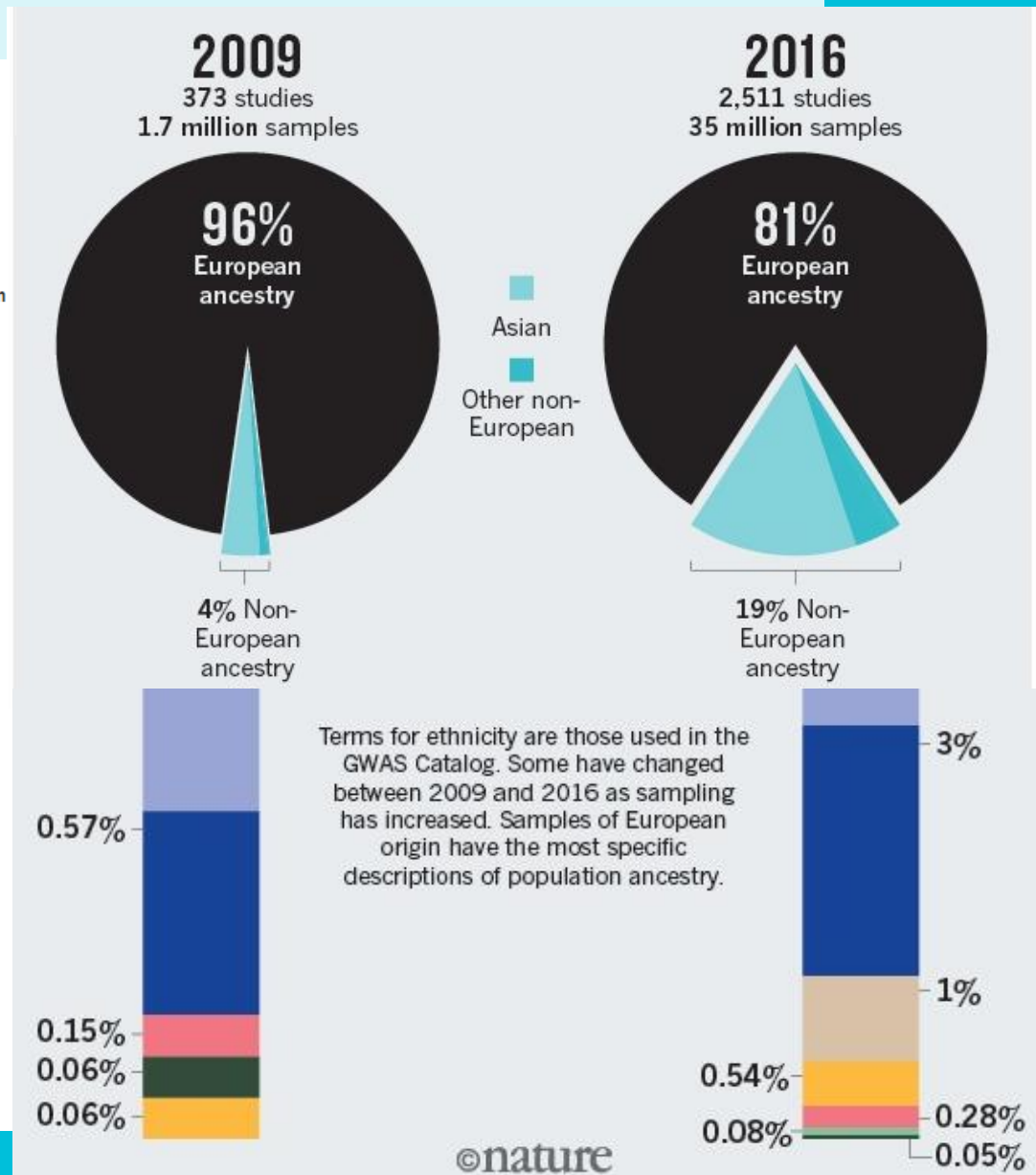
NATURE | COMMENT

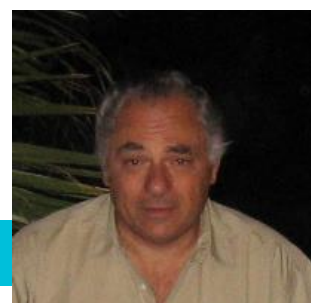
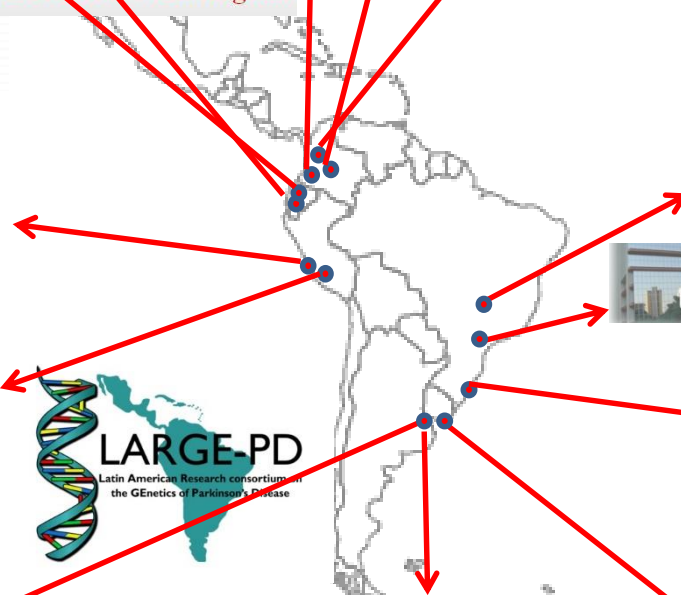
Genomics is failing on diversity

Alice B. Popejoy & Stephanie M. Fullerton

12 October 2016

An analysis by Alice B. Popejoy and Stephanie M. Fullerton indicates that some populations are still being left behind on the road to precision medicine.





Objetivos de LARGE-PD

- Caracterizar la distribución de mutaciones asociadas a la EP en estos países. (Muy importante para ayudar a reducir el número de variantes que hace falta estudiar dependiendo de la población)
- Estudiar la interacción entre la genética y el ambiente
- Estudiar los factores que modifican la penetrancia en cada una de las poblaciones para poder realizar un mejor diagnóstico genético
- Identificar familias con varios afectados que nos permitan la identificación de nuevos genes involucrados con la enfermedad
- Estimular la colaboración entre distintos países en latino América, así como con otras regiones relacionadas genéticamente como son Norte América o España
- Ayudar a la formación de investigadores así como a la creación de programas de investigación en cada uno de estos países



Financiación

Marzo 2010- Abril 2012

\$150,000

<u>Pais</u>	<u>Ciudad</u>	<u>Casos/Controles</u>
Peru	Lima	544/260
Peru	Puno	0/99
Uruguay	Montevideo	288/329
Argentina	Buenos Aires	190/7
Brasil	Sao Paulo + Ribeirao Preto + Porto Alegre	433/353
Ecuador	Guayaquil	90/0
Colombia	Medellin	197/1232
Total		1742/2280



Parkinson's
Disease
Foundation

Como pueden los pacientes y familiares ayudar



El Problema

- Escasez de participantes en estudios de investigación

Menos del 1% del millón de personas con Parkinson en US participan en investigación. (y muy pocos de esos son Hispanos/Latinos)

- La media para que la FDA apruebe una nueva droga son 15 años
- Tanto neurólogos como pacientes muy frecuentemente no están al tanto de los proyectos de investigación que se están desarrollando, incluso localmente



Parkinson's Foundation Announces New Genetic Initiative Connecting Parkinson's Genetic Data with Clinical Care

MIAMI & NEW YORK—March 6, 2018—The [Parkinson's Foundation](#) today announced a new initiative offering genetic testing and counseling to Parkinson's patients within its Center of Excellence network. The foundation is establishing a scientific and industry advisory board that will convene experts in genetics, clinical care, research, and ethics to implement this new initiative.



Roy Alcalay, MD
Columbia University
SAB Member

Aim 1: Accelerate Precision Medicine Clinical Trials for PD

Aim 2: Unlock the Potential of Precision Medicine for Improved PD Care and Research

Aim 3: Empower Patients (to take control of their disease)

Begin enrollment in Spring 2019

For more information about the Parkinson's Initiative please contact

Anna Naito at anaito@parkinson.org.



ASOCIACIÓN
PARKINSON
ASTURIAS

Declarada de Utilidad Pública

BECA DE INVESTIGACIÓN

Gracias a la iniciativa de la primera Presidenta y de la primera Secretaria de Parkinson Asturias y a un donativo anónimo se crea en el año 2002, la

Beca Parkinson Asturias

que en colaboración con el

Departamento de Genética del Hospital

Universitario Central de Asturias

Investiga la enfermedad de Parkinson

"Aspectos genéticos en la Enfermedad de Parkinson"



Acto de presentación de la Beca Parkinson Asturias
Rueda de Prensa día 17 - 12 - 2002, en la sede de la Asociación en Oviedo

de izquierda a derecha
Juan Manuel Valbuena Camino
Presidente de la Asociación

M^a Luisa Menéndez Viejo
Primera Presidenta de la Asociación e impulsora de la BECA

M^a Victoria Álvarez
Departamento Genética HUCA

Ignacio Fernández Mata
Biólogo y primer Becario



¿Preguntas?



¿Cómo lo hacemos?

•

Neurólogos
+
Pacientes

Donación →

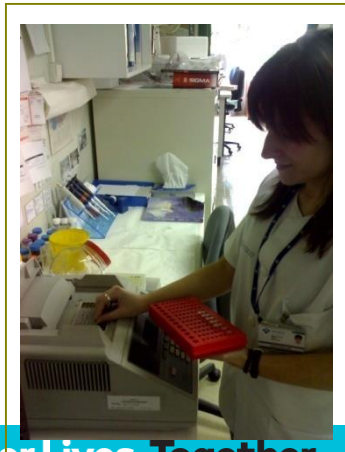


Estracción →

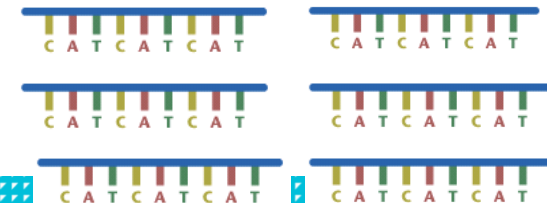


•

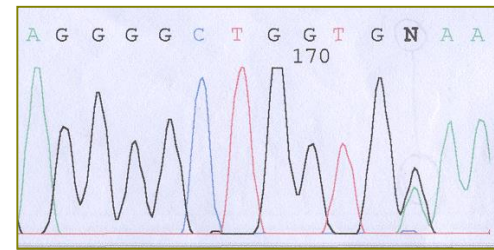
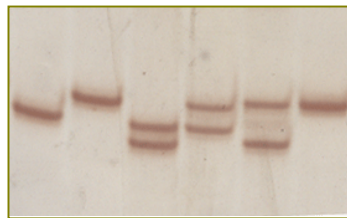
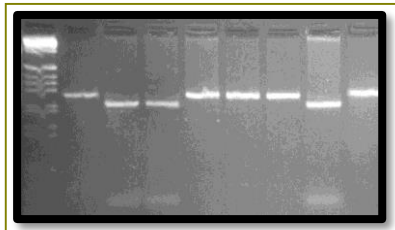
□



PCR



¿Cómo lo hacemos?

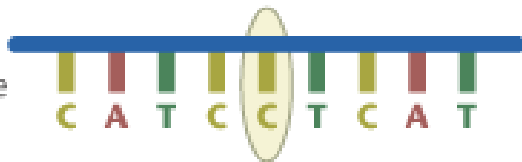


ADN (una cadena)

Normal



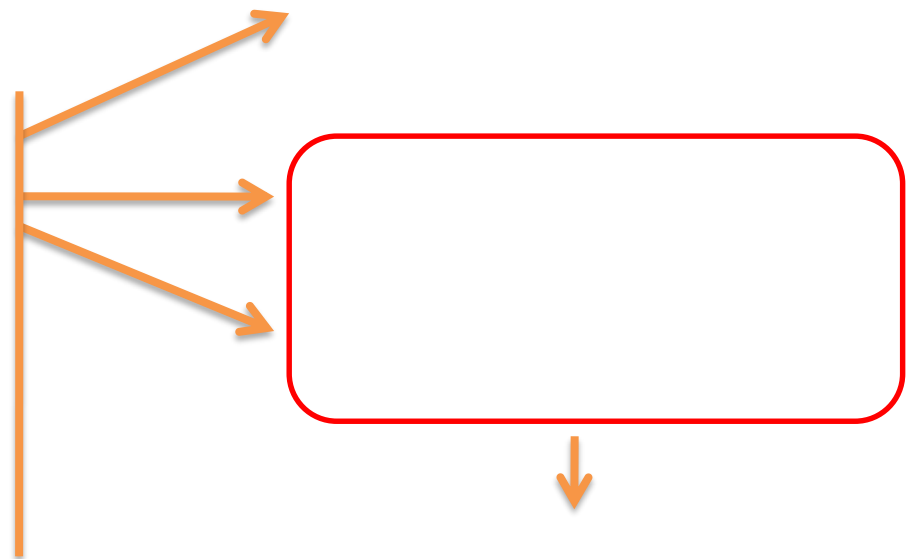
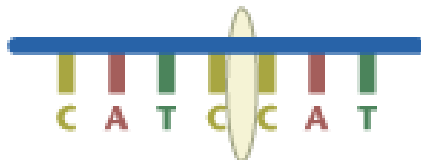
Cambio en una base individual



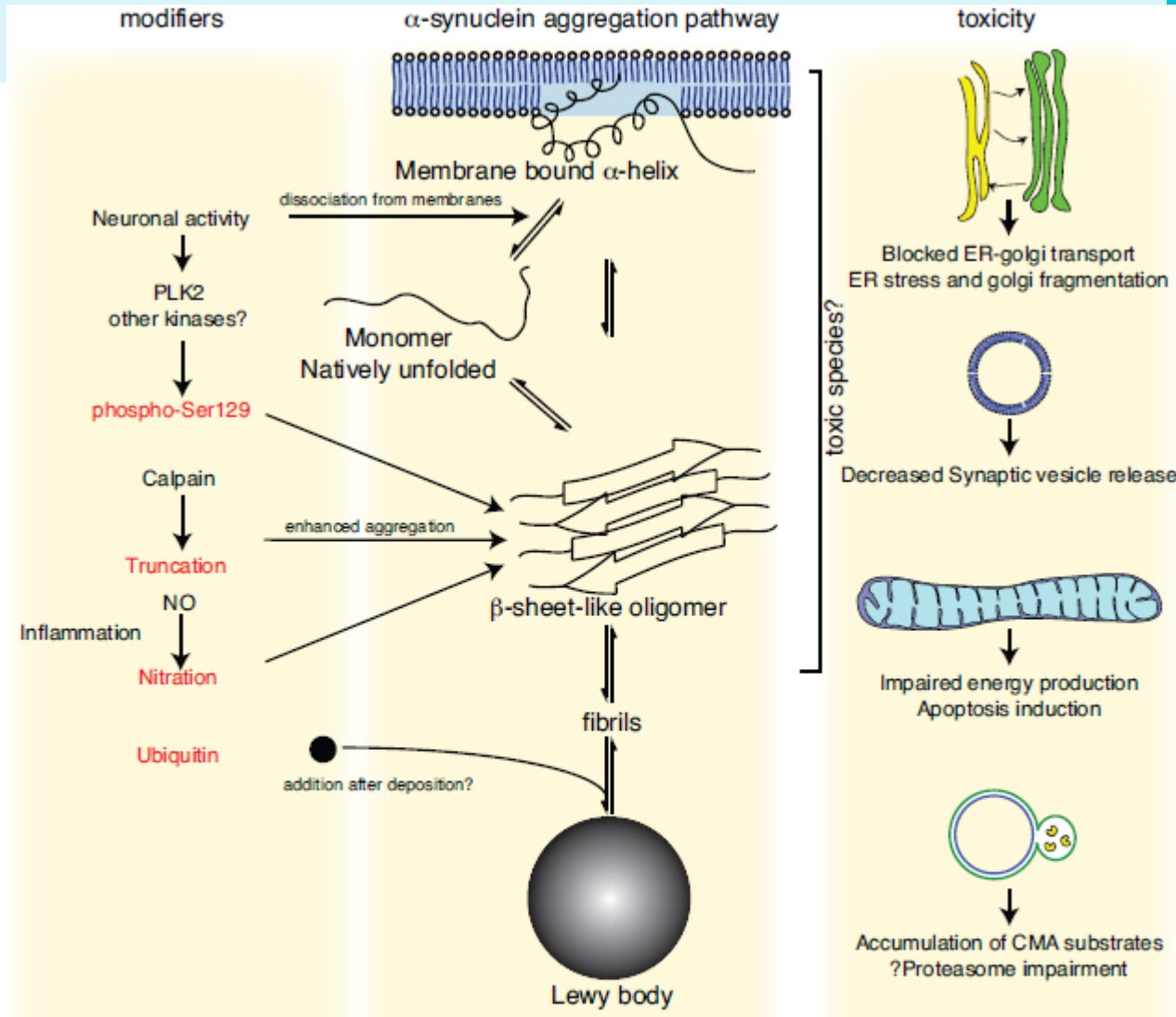
Adición



Supresión



Agregacion de Alpha-synucleina



Cookson y cols.
2009 Mol Neurodeg.

Potential therapeutic opportunities		
Kinase inhibitors Protease inhibitors Anti-inflammatory?	Knockdown total α -synuclein Limit formation or remove oligomers or other aggregates	Improve organelle function Limit cell death

Utilidad de los test genéticos en EP

- Diagnóstico (muy raro)
- Detectar una posible mutación que segregue en la familia (<5-10%)
- Prognosis (predecir la evolución del paciente y otras características de la enfermedad de cada paciente)
- Elegibilidad para estudios de investigación
- Medicina de Precisión

