



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Defensa Tesis Doctoral

Complejidad genética y fisiopatología de neuropatías hereditarias sensitivo y/o motoras

Paula Sancho Salmerón

Directores: Dra. Carmen Espinós y el Dr. Vincenzo Lupo

20/09/2019 12:00h Salón de Actos CIPF

“De la clínica a la mutación: Bases genéticas de neuropatías periféricas hereditarias”

Las neuropatías periféricas hereditarias comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas degenerativas que afectan al sistema nervioso periférico y están producidas por mutaciones en más de 100 genes. El descubrimiento de nuevos genes y/o mutaciones es de vital importancia para comprender el mecanismo de enfermedad y con ello, lograr el desarrollo de estrategias terapéuticas. Mediante secuenciación de exoma, se han investigado las bases genéticas en cinco familias y hemos establecido la mutación causal en dos de ellas, atribuyendo un nuevo fenotipo clínico al gen KCNA1 y asociando por primera vez el gen CADM4 con enfermedad humana. En línea con esto, el desarrollo de ensayos experimentales es indispensable para confirmar o descartar el posible papel patológico de nuevas mutaciones. Hemos demostrado mediante estudios in vitro de fibroblastos de paciente, que la mutación novel c.629C>T (p.F210S) en el gen AIFM1, se asocia por primera vez a un fenotipo clínico de neuropatía hereditaria motora distal con inicio en la infancia, concluyendo que las células presentan una expresión disminuida de la proteína AIF, una morfología celular anómala y una red mitocondrial fragmentada. Adicionalmente, el estudio del impacto patológico causado por la sobreexpresión de mutaciones clínicas del gen MME, ha demostrado que la localización subcelular y la actividad enzimática son procesos dañados en la fisiopatología de la forma CMT2T.

“De las bases moleculares al fenotipo celular y bioquímico: Fisiopatología de CMT2Z”

Mutaciones en el gen MORC2 con herencia autosómica dominante causan una de las formas más comunes de CMT axonal, CMT2Z. A pesar de que las bases genéticas están claramente establecidas, el papel de MORC2 en nervio periférico así como el efecto de las mutaciones clínicas, se desconoce. Respecto a la funcionalidad de MORC2 en sistema nervioso periférico, hemos establecido cuál es la isoforma canónica en tejido nervioso humano; hemos indagado sobre la expresión diferencial de la proteína y el mRNA en tejidos murinos durante el desarrollo, observando una expresión regulada espacio-temporalmente; y hemos determinado su expresión en axón, células de Schwann y regiones ab-axonales en cortes de nervio ciático. En cultivo de neuronas sensoriales de rata, hemos detectado que la presencia de axonal swellings para p.R252W, la mutación más frecuente, era similar al control, cuando para p.S87L era anormalmente elevada, lo que podría explicar la clínica más grave asociada a esta última mutación. En células HeLa, p.R252W muestra una disminución no significativa de la actividad ATPasa, mientras p.S87L presenta una pérdida drástica de actividad enzimática. Mediante estudios transcriptómicos en fibroblastos derivados de pacientes CMT2Z y en modelos neuronales murinos, hemos detectado la expresión alterada de genes ZNF y genes homeobox. Además, en el modelo murino, también la expresión de receptores de neurotransmisores estaba alterada. En su conjunto, el análisis de estos resultados, para las mutaciones p.R252W y p.S87L en particular y para la fisiopatología de CMT2Z en general, conduce por primera vez a la propuesta de dos vías de afectación neuronal: el transporte intracelular y la comunicación interneuronal.

CON LA FINANCIACIÓN DE:

