

GENES MODIFICADORES DE LA EDAD DE INICIO EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

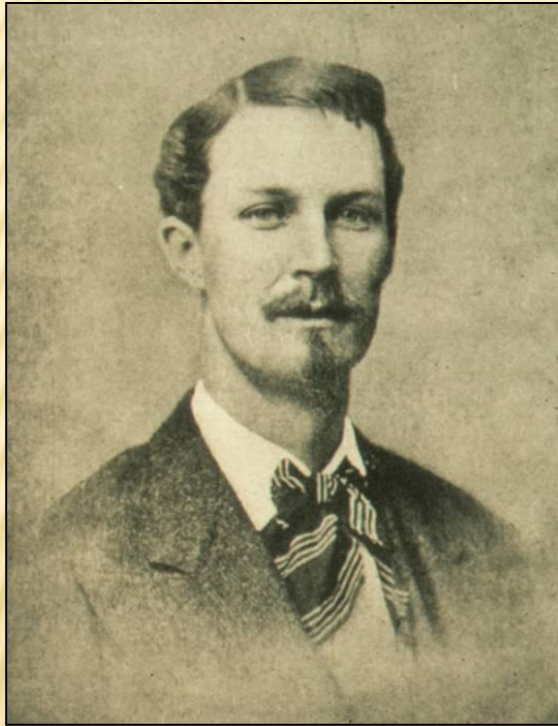
ALAG
2016
Montevideo | Uruguay



Patricia Esperón, BC,QF, MSc, PhD

11 de octubre 2016
pesperon@fq.edu.uy

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON



George Huntington
1850-1916

- ✘ 1872-la describe como producida por una degeneración de neuronas en ciertas áreas del cerebro.
- ✘ Esta degeneración causa movimientos incontrolados, pérdida de facultades intelectuales y perturbación emocional

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

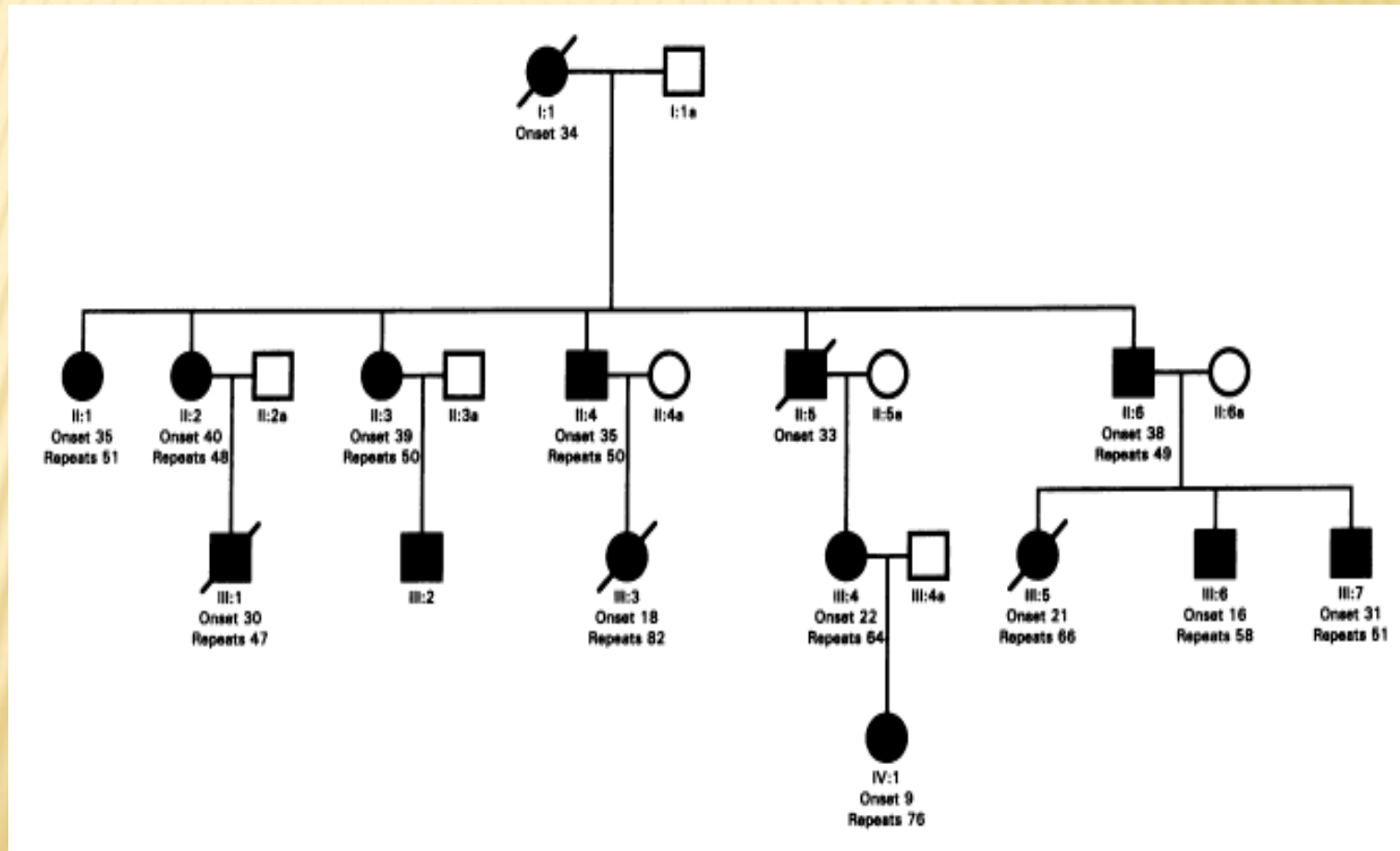
- ✗ Llamada también **corea** de Huntington y conocida antiguamente como **mal de San Vito** por los movimientos anormales
- ✗ Es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria que destruye paulatinamente unas regiones específicas del cerebro, cortex y ganglios (núcleos) basales.
- ✗ Las características en su presentación pueden ser diferentes, incluso en hermanos y parientes próximos.
- ✗ Hasta el momento no existe tratamiento que impida la progresión.
*lonis-HTTRx un silenciador génico está en prueba y otros están en marcha
- ✗ Conduce inevitablemente a la muerte (media 15 años después del inicio de la enfermedad)
- ✗ Se presenta normalmente en la década de los 50años
, aunque los síntomas se pueden desarrollar a cualquier edad.

CARACTERÍSTICAS DE LA HERENCIA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (1)

➤ Autosómica

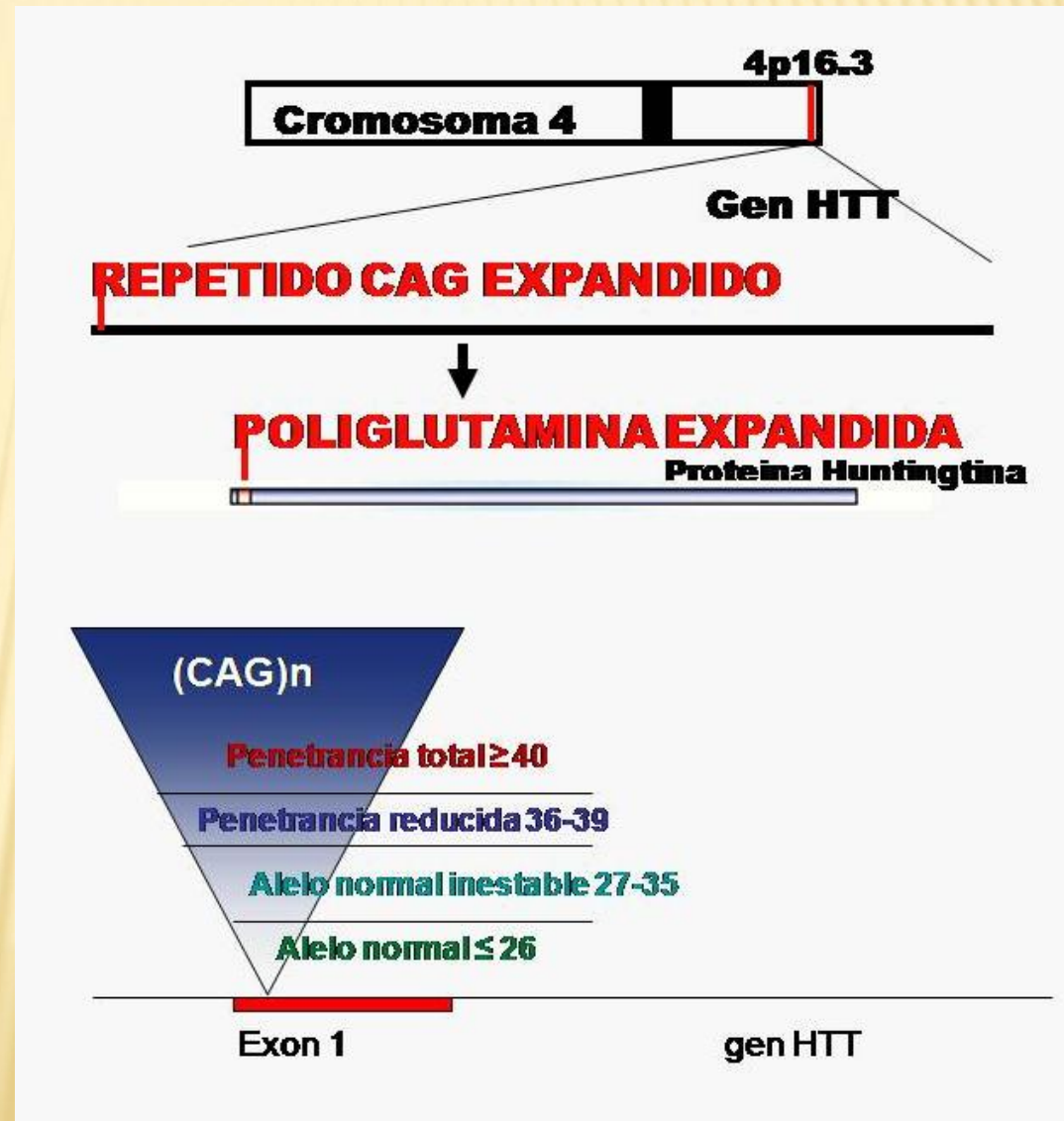
➤ Dominante

➤ Anticipación

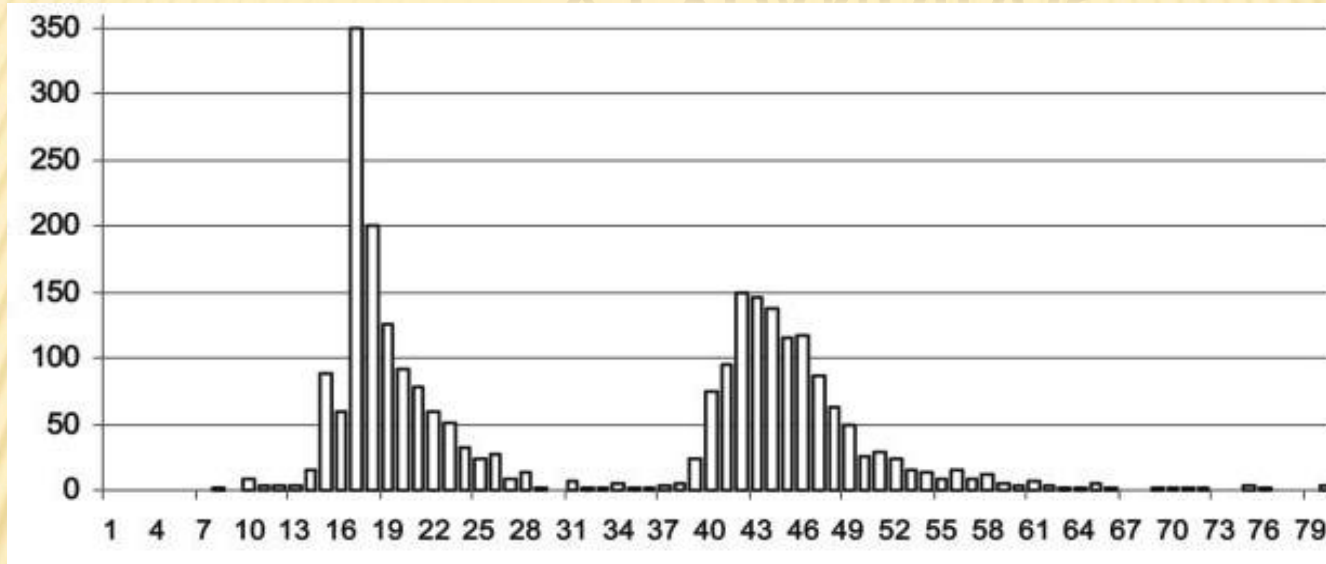


EXPANSIÓN DE REPETIDOS DE TRIPLETES

- ✗ Está causada por la expansión de repetidos de trinucleótidos CAG 6-39 → 180 (poli poliglutamina) de un gen con 180kb y 67 exones que codifica la **huntingtina**
- ✗ La forma mutada forma agregados nucleares y citoplasmáticos.

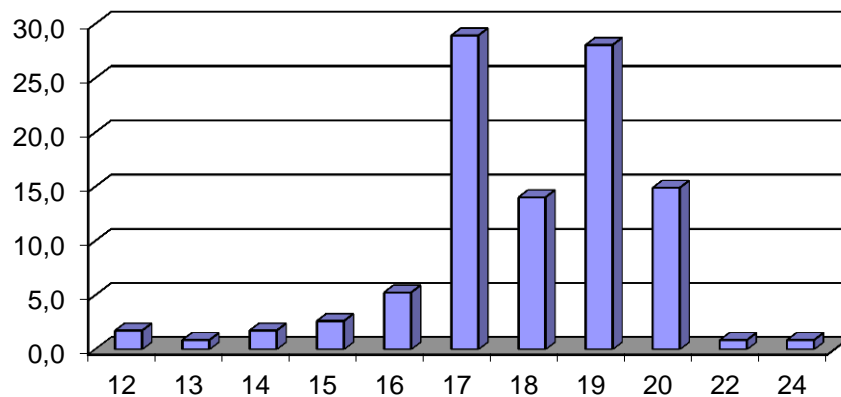


TAMAÑOS DE REPETIDOS NORMALES Y EXPANDIDOS

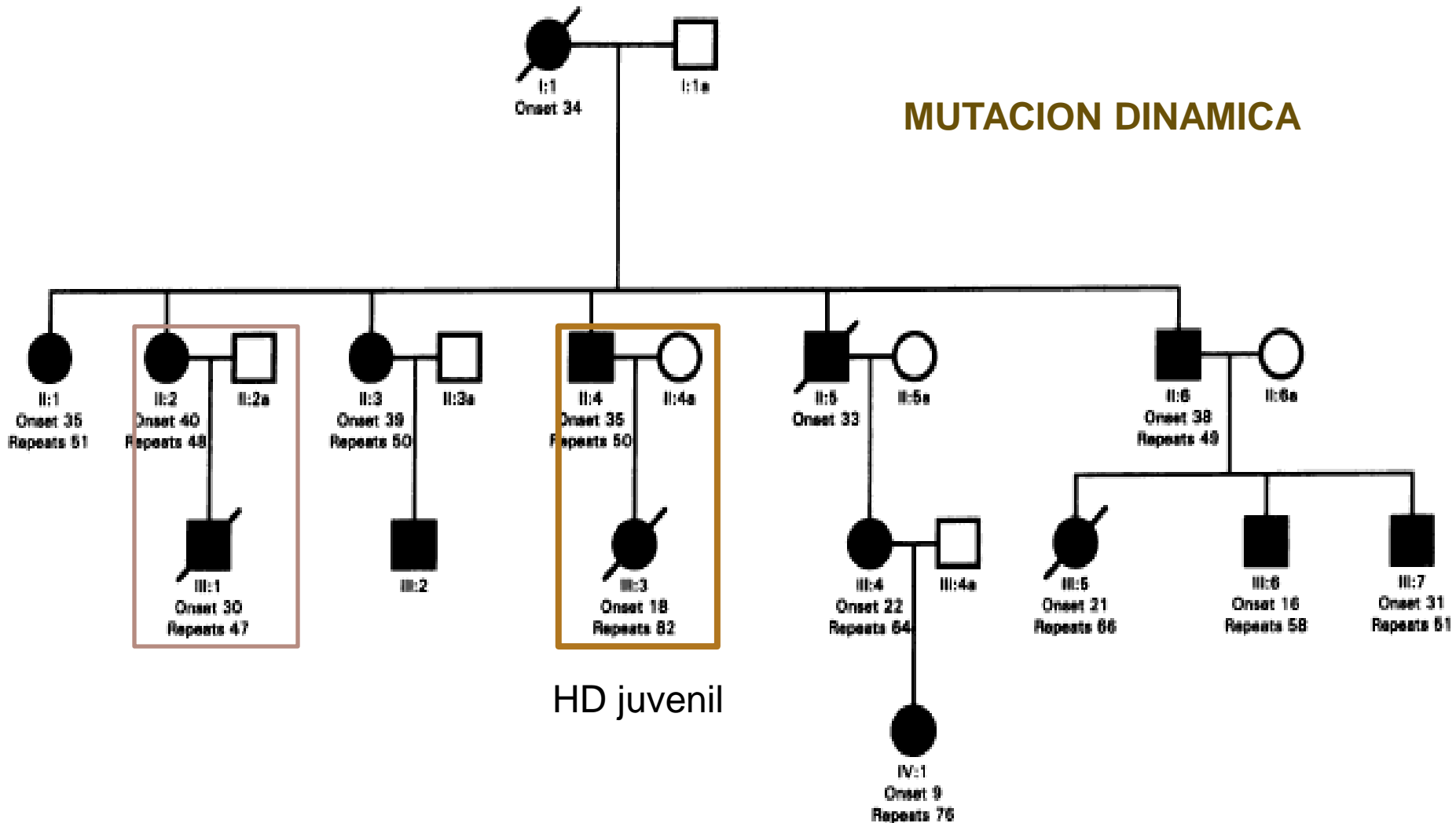


Myers 2004

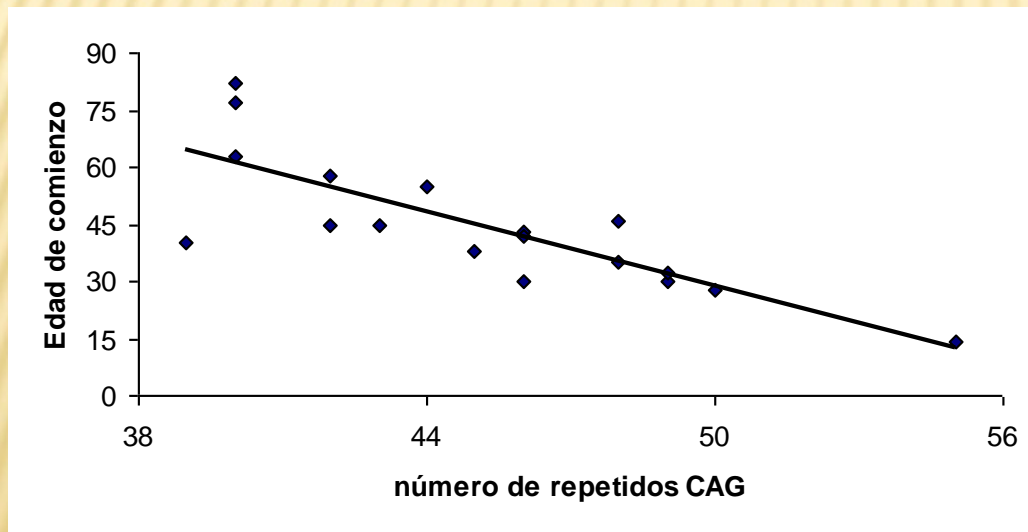
Frecuencia alélica



CARACTERISTICAS DE LA HERENCIA (2)



CORRELACIÓN EDAD DE COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS Y EL NÚMERO DE REPETIDOS CAG



CAG explica el 64.5%
para el cálculo de la
edad de comienzo

GENES MODIFICADORES DE LA EDAD DE INICIO

- × Huntingtin *HTT* (HD; IT15) (CAG)_n
- × Huntingtin *HTT* (IT15) del2642
- × Adenosine A2A receptor *ADORA2A*,
- × Huntingtin-associated protein1 *HAP1*,
- × Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α *PGC1- α*
- × Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 *UCH-L1*
- × Apolipoprotein E *APOE*

- × MutL homolog 1 *MLH1*

CORRELACIÓN LA EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS Y LAS VARIANTES GENÉTICAS ANALIZADAS

Polimorfismo		Correlación de Pearson (r^2)	valor p
HTT	(CAG)n	0.645	<0.001*
ADORA2A	C1083T	0.530	0,02*
HAP1	C1247T	0.12	0.63
PGC1- α	A19637G	0.35	0.16

CONTRIBUCIÓN DEL ALELO T DE ADORA2A A Y REPETIDOS CAG A LA EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS

Polimorfismo	Correlación de Pearson (r^2)	valor p
(CAG)n	0.645	<0.001*
(CAG)n + ADORA2A C1083T	0.730	0,02*

MODIFICACIÓN EN LA EDAD DE COMIENZO DE SÍNTOMAS EN LOS PORTADORES DE ALELO ADORA2T

- ✘ En los homocigotas TT el adelanto es notoriamente mayor
- ✘ En los CT no explica la totalidad de los casos ya que se observan : adelanto más leve e incluso leve retraso
- ✘ Los no portadores de alelo T no muestran adelanto sino más bien un retraso .

CONCLUSIONES

- ✘ Primera aproximación realizada en Uruguay sobre las bases moleculares de la enfermedad de Huntington
- ✘ Pudimos replicar en nuestra cohorte la influencia del polimorfismo C1083T del gen *ADORA2A* en la edad de comienzo
- ✘ Seguimos reclutamos pacientes HD para tener una población mayor

GRACIAS

pesperon@fq.edu.uy