

Encuentros en Neurociencias, vol. III

© AUTORES  
© UNIVERSIDAD DE GRANADA  
ENCUENTROS EN NEUROCIENCIAS, VOL. III  
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS,  
PSIQUIÁTRICAS Y DOLOR: ASPECTOS  
MOLECULARES, GENÉTICOS Y CLÍNICOS

EDITA  
Editorial Universidad de Granada  
Campus Universitario de Cartuja  
Antiguo Colegio Máximo  
Telf.: 958 243 930 / 958 246 220  
18071, GRANADA.  
[www.editorial.ugr.es](http://www.editorial.ugr.es)

COMPAGINACIÓN Y PREIMPRESIÓN  
Galerada, SIAG. GRANADA.

DISEÑO CUBIERTA E INTERIOR  
Lalo Rojas. GRANADA.

ILUSTRACIÓN DE CUBIERTA  
Javier Cañizares García

ISBN: 978-84-338-5819-1  
Depósito legal: Gr./1767-2015

Impreso en España  
*Printed in Spain*

*Cualquier forma de reproducción, distribución,  
comunicación pública o transformación de esta  
obra sólo puede ser realizada con la autorización  
de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.*

Encuentros en Neurociencias, vol. III  
**Enfermedades  
neurodegenerativas,  
psiquiátricas y dolor:  
aspectos moleculares,  
genéticos y clínicos**

Editores

Montes Ramírez, M.<sup>a</sup> I. Rosa  
García Leiva, Juan Miguel  
Durán Ogalla, Raquel

Granada 2015



**eug**

# Índice

<b>Relación de coautores</b>	<b>ix</b>
<b>Prólogo</b>	<b>xiii</b>
<b>CAPÍTULO 1. Genética de la enfermedad de Parkinson: Una actualización.</b> BANDRÉS-CIGA S, DURÁN R, BARRERO FJ, ESCAMILLA-SEVILLA F, PELEGRINA J, RAMÍREZ M, VIVES F.	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2. MGMT y CD133 como biomarcadores pronósticos en pacientes con glioblastoma tratados con temozolamida y radioterapia.</b> OLIVER JA, MELGUIZO C, ORTIZ R, ÁLVAREZ P, RODRÍGUEZ F, PRADOS J.	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO 3. Influencia de la proteína MGMT y el sistema de reparación de errores MMR en la resistencia al tratamiento con TMZ en pacientes con Glioblastoma Multiforme.</b> PERAZZOLI G, ORTIZ R, PRADOS J, ÁLVAREZ PJ, CABA O, CABEZA L, MELGUIZO C.	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO 4. Células madre mesenquimales de tejido adiposo: obtención, caracterización y diferenciación neurogénica.</b> JIMÉNEZ-LUNA C, PRADOS J, BERDASCO M, VÉLEZ C, RAMA AR, MELGUIZO C.	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO 5. Evidencia genética desde un estudio epidemiológico de la implicación de los sistemas HHA y serotoninérgico en el origen de la depresión mayor.</b> CHING-LÓPEZ A, RIVERA M, CERVILLA J, MCKENNEY K, MOLINA E, GUTIÉRREZ B.	<b>59</b>
<b>CAPÍTULO 6. Factores asociados a la ideación suicida en pacientes con fibromialgia.</b> LAFUENTE C, PITA-CALANDRE E, SALGUEIRO M, GARCÍA-LEIVA JM.	<b>79</b>

---

CAPÍTULO 7. <b>Comparison between a gluten-free diet versus a hypocaloric diet among patients with fibromyalgia experiencing gluten sensitivity symptoms: Preliminary results of a pilot, open-label, randomized clinical trial.</b> SLIM M, MOLINA-BAREA R, GARCÍA-LEIVA JM, RODRÍGUEZ-LÓPEZ CM, MORILLAS-ARQUÉS P, RICO-VILLADEMOROS F, PITA-CALANDRE E.	<b>95</b>
CAPÍTULO 8. <b>Analysis of the questionnaires LANSS, DN4 and brief pain inventory (BPI) in the detection and evaluation of peripheral neuropathic pain.</b> HAMDAN A, LUNA JD, GÁLVEZ R, DEL POZO E.	<b>111</b>
CAPÍTULO 9. <b>Evaluación de la eficacia de la electroacupuntura en pacientes con dolor crónico por radiculopatía lumbar.</b> GUTIÉRREZ LOMAS V, CABALLERO MD, DEL POZO E, GÁLVEZ R.	<b>133</b>
CAPÍTULO 10. <b>Efecto modulador del estrés social: diferencias entre dolor visceral y somático.</b> GONZÁLEZ-CANO R, VINCENT K, COBOS EJ, CODERRE TJ, BAEYENS JM, CERVERÓ F, PITCHER MH.	<b>151</b>
CAPÍTULO 11. <b>Diferencias de la analgesia opioide periférica frente a estímulos térmicos y mecánicos.</b> MONTILLA-GARCÍA A, SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ C, COBOS EJ, BAEYENS JM.	<b>161</b>
CAPÍTULO 12. <b>Papel de los receptores sigma-1 en la analgesia opioide periférica.</b> SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ C, MONTILLA-GARCÍA A, GONZÁLEZ-CANO R, NIETO FR, ROMERO L, ARTACHO-CORDÓN A, MONTES R, BAEYENS JM, ENTRENA JM, COBOS EJ.	<b>175</b>
CAPÍTULO 13. <b>Modulación de la hiperalgesia inflamatoria por los receptores sigma-1 periféricos.</b> TEJADA MA, MONTILLA-GARCÍA A, SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ C, ENTRENA JM, PERAZZOLI G, BAEYENS JM, COBOS EJ.	<b>193</b>
CAPÍTULO 14. <b>Mecanismos moleculares implicados en la formación de la memoria de reconocimiento gustativa.</b> GÓMEZ-CHACÓN B, GALLO M.	<b>209</b>
CAPÍTULO 15. <b>Estado del neurodesarrollo en niños nacidos de madres con sobrepeso, obesidad y diabetes gestacional, durante los primeros 18 meses de vida.</b> TORRES-ESPÍNOLA FJ, JEREZ CALERO A, SEGURA MT, MORENO-TORRES R, PADILLA C, ROBLES C, CRUZ-QUINTANA F, PÉREZ-GARCÍA M, CAMPOY C.	<b>225</b>

---

CAPÍTULO 16. <b>El polimorfismo materno PPARG Pro12Ala se asocia con el desarrollo neurológico del bebé a los 18 meses de edad.</b>	<b>245</b>
TORRES-ESPÍNOLA FJ, ALTMÄE S, SEGURA MT, JEREZ A, ANJOS T, CHISAGUANO M, LÓPEZ-SATABER MC, ENTRALA C, ALVAREZ JC, AGIL A, FLORIDO J, CATENA A, PÉREZ-GARCÍA M, CAMPOY C.	
CAPÍTULO 17. <b>Efecto preventivo de ketamina intraoperatoria sobre el dolor postoperatorio en cirugía laparoscópica con Anestesia Total Intravenosa.</b>	<b>261</b>
GARCÍA-HENARES JF, MORALES C, MONTES R.	
CAPÍTULO 18. <b>ERGmf en pacientes de enfermedades autoinmunes sistémicas tratados con hidroxicloroquina.</b>	<b>273</b>
SÁEZ-MORENO JA, KTIRI N, RODRÍGUEZ-FERRER JM.	
CAPÍTULO 19. <b>Tratamiento de la espasticidad en la parálisis cerebral infantil.</b>	<b>289</b>
IBÁÑEZ-MARTÍNEZ S, RODRÍGUEZ-FERRER JM.	

## Relación de coautores

- Agil A.** Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Altmäe S.** Departamento de Pediatría. Universidad de Granada.
- Álvarez PJ.** Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), CIBM. Universidad de Granada.
- Álvarez JC.** Departamento de Medicina Legal. Universidad de Granada.
- Anjos T.** Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica (EURISTIKOS). Universidad de Granada.
- Artacho-Cordón A.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Baeyens JM.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Bandrés-Ciga S.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Fisiología. Universidad de Granada.
- Barrero FJ.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Servicio de Neurología, Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.
- Berdasco M.** Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC). Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona.
- Caba O.** IBIMER, CIBM, Universidad de Granada. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén.
- Caballero MD.** Unidad del Dolor. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
- Cabeza L.** IBIMER, CIBM, y Departamento de Anatomía y Embriología humana. Universidad de Granada.
- Campoy C.** EURISTIKOS, CIBM, y Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto Carlos III.
- Catena A.** Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC), y Departamento de Psicología Experimental. Universidad de Granada.

- 
- Cerveró F.** The Alan Edwards Centre for Research on Pain. McGill University. Montreal (Quebec), Canadá.
- Cervilla JA.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Psiquiatría. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria, ibs-Granada. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Carlos III.
- Ching-López A.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada. CIBERSAM, Instituto Carlos III.
- Chisaguano M.** Centro de Investigación Biomédica en Red de Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador.
- Cobos EJ.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada
- Coderre TJ.** The Alan Edwards Centre for Research on Pain. McGill University. Montreal (Quebec), Canadá.
- Cruz-Quintana F.** CIMCYC, y Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Granada.
- del Pozo E.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Durán R.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Fisiología. Universidad de Granada.
- Entrala C.** Lorgen Genómica y Proteómica. BIC, Parque Tecnológico de la Salud. Universidad de Granada.
- Entrena JM.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Unidad de Análisis de Comportamiento Animal, Centro de Instrumentación Científica. Universidad de Granada.
- Escamilla-Sevilla F.** Servicio de Neurología, Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria, ibs-Granada.
- Florido J.** Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Granada.
- Gallo M.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Psicobiología. Universidad de Granada.
- Gálvez R.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
- García-Henares JF.** Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
- García-Leiva JM.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada.
- Gómez-Chacón B.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Psicobiología. Universidad de Granada.
- González-Cano R.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Gutiérrez B.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Psiquiatría. Universidad de Granada. CIBERSAM, Instituto Carlos III.
- Gutiérrez Lomas V.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

- Hamdan A.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
- Ibáñez Martínez S.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada.
- Jerez-Calero A.** Departamento de Pediatría, Universidad de Granada.
- Jiménez-Luna C.** IBIMER, CIBM. Universidad de Granada.
- Ktiri N.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada.
- Lafuente C.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada.
- López-Sabater MC.** CIBERobn, Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad de Barcelona.
- Luna JD.** Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Granada.
- McKenney K.** CIBERSAM, Instituto Carlos III.
- Melguizo C.** IBIMER, CIBM, y Departamento de Anatomía y Embriología humana. Universidad de Granada.
- Molina E.** CIBERSAM, Instituto Carlos III.
- Molina-Barea R.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada.
- Montes R.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Fisiología. Universidad de Granada.
- Montilla-García A.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Morales C.** Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada
- Moreno-Torres R.** EURISTIKOS, Universidad de Granada.
- Morillas-Arqués P.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada
- Nieto FR.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Oliver JA.** IBIMER, CIBM. Universidad de Granada.
- Ortiz R.** IBIMER, CIBM, Universidad de Granada. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén.
- Padilla C.** Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Granada
- Pelegrina J.** Servicio de Neurología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.
- Perazzoli G.** IBIMER, CIBM. Universidad de Granada.
- Pérez-García M.** CIMCYC, y Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Granada.
- Píta-Calandre E.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada.
- Pitcher MH.** Pain and Integrative Neuroscience Branch, Division of Intramural Research, National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.
- Prados J.** IBIMER, CIBM, y Departamento de Anatomía y Embriología Humana. Universidad de Granada.
- Rama AR.** IBIMER, CIBM, Universidad de Granada. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén
- Ramírez M.** Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén.
- Rico-Villademoros F.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada

- 
- Rivera M.** Instituto de Neurociencias, CIBM, Universidad de Granada. CIBERSAM, Instituto Carlos III. MRC SGDP Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London. UK
- Robles C.** Departamento de Pediatría, Universidad de Granada. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.
- Rodríguez F.** IBIMER, CIBM, y Departamento de Anatomía y Embriología humana. Universidad de Granada.
- Rodríguez-Ferrer JM.** Instituto de Neurociencias CIBM, y Departamento de Fisiología. Universidad de Granada.
- Rodríguez-López CM.** Instituto de Neurociencias CIBM, Universidad de Granada. Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud, Universidad de Almería.
- Romero L.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada
- Sáez-Moreno JA.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada. Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.
- Salgueiro M.** Departamento de Neurociencias, Facultad de Psicología. Universidad del País Vasco.
- Sánchez-Fernández C.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada
- Segura MT.** EURISTIKOS, Universidad de Granada.
- Slim M.** Instituto de Neurociencias, CIBM. Universidad de Granada.
- Tejada MA.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.
- Torres-Espínola FJ.** EURISTIKOS, Universidad de Granada.
- Vélez C.** IBIMER, CIBM, y Departamento de Anatomía y Embriología Humana. Universidad de Granada.
- Vincent K.** The Alan Edwards Centre for Research on Pain. McGill University. Montreal (Quebec), Canadá.
- Vives F.** Instituto de Neurociencias, CIBM, y Departamento de Fisiología. Universidad de Granada.

# Prólogo

**Raquel Durán Ogalla**

La Neurociencia comprende un amplio abanico de estudio dentro del cerebro, sus funciones y sus patologías. Desde el nacimiento de esta disciplina de la mano de la Teoría Neuronal de Santiago Ramón y Cajal, a finales del siglo XIX, son muchos los avances científicos que se han llevado a cabo y que han permitido un mejor conocimiento de su complejo funcionamiento. No obstante, queda aun mucho camino por recorrer, en el que sólo mediante un abordaje multidisciplinar y coordinado será posible descifrar el funcionamiento cerebral en el futuro.

Con la idea de dar a conocer a la comunidad científica y universitaria las líneas de investigación puestas en marcha en el Instituto de Neurociencias «Doctor Olóriz» de la Universidad de Granada, y gestadas dentro de la celebración periódica de jornadas de difusión científica, ha surgido esta colección de libros de «Encuentros en Neurociencias».

La tónica estructural de esta obra es similar a las anteriores ediciones: los trabajos de investigación se distribuyen en diecinueve capítulos que abarcan desde investigación biomédica básica hasta investigación clínica y traslacional en el campo de la neurociencia.

Los autores, colaboradores y editores esperan con esta obra poner en conocimiento al lector del estado actual de la investigación en el sistema nervioso, y agradecerán las críticas, sugerencias y comentarios acerca de la misma, los cuales serán considerados en ediciones posteriores.

# Genética de la enfermedad de Parkinson: Una actualización

**Bandrés-Ciga S, Durán R, Barrero FJ,  
Escamilla-Sevilla F, Pelegrina J, Ramírez M, Vives F.**

## 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 al movimiento y cuya causa es la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc). El descubrimiento de genes asociados a mutaciones causantes de la variedad familiar ha proporcionado nuevo conocimiento acerca de los posibles mecanismos moleculares implicados en la neurodegeneración. Por otro lado, se ha sugerido más recientemente que la EP esporádica, la forma más frecuente, podría responder a un patrón poligénico multifactorial, en el que la interacción entre genes de riesgo y la exposición a factores ambientales podría explicar en gran parte su origen.

La genética y su avanzada tecnología de secuenciación y de genotipado a gran escala están aportando luz en el esclarecimiento de la etiología de la EP, facilitando además la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de tratamientos eficaces que permitan curar o ralentizar la neurodegeneración. Por otro lado, el hallazgo de variantes genéticas de riesgo, podría ser una potente herramienta en el diagnóstico clínico y diferencial, permitiendo tanto identificar a la población con predisposición genética a desarrollar EP como caracterizar los distintos fenotipos clínicos.

La presente revisión bibliográfica pretende dar una visión actualizada sobre la implicación de la genética en la EP, abordando con detalle los genes asociados al desarrollo de la enfermedad.

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que afecta al movimiento, cuya causa es la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa de mayor prevalencia, solo precedida por la enfermedad de Alzheimer, y la primera entre las alteraciones que afectan al movimiento. Se estima que la prevalencia mundial es de 50-200 casos por 100.000 habitantes, observándose con mayor frecuencia por encima de los 60 años, y la proporción se in-

crementa con la edad. A pesar de los considerables esfuerzos realizados, todavía no se ha logrado identificar en su totalidad los mecanismos fisiopatológicos implicados en la EP, ni cómo éstos se entrelazan conduciendo a la neurodegeneración de la SNpc. Entre los mecanismos postulados, además de los de causa genética, se encuentran la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la alteración de las rutas del proteosoma y del lisosoma, los fenómenos de agregación proteica y la neuroinflamación.

Desde que James Parkinson describiera la EP en 1817 en su tratado monográfico «*An Essay on the Shaking Palsy*» y a lo largo de la historia, las causas de la EP se habían atribuido en su totalidad a factores ambientales de origen desconocido. No fue hasta 1888 cuando las observaciones de Guillermo Gowers pusieron de manifiesto la importancia de los factores genéticos en la EP, tras comprobarse que existía una mayor prevalencia de desarrollo de la enfermedad entre los parientes de enfermos con EP [1]. No obstante, el concepto de heredabilidad ha llevado muchas veces a controversia, siendo cuestionado por investigadores de la notoriedad de William Langston, quien continuaba postulando una etiología puramente ambiental [2]. Además, investigaciones llevadas a cabo en gemelos monocigotos y dicigotos apoyaban la idea de que las principales causas de EP de inicio tardío no eran genéticas [3,4]. Sin embargo, una serie de estudios de agregación familiar en diferentes regiones geográficas del mundo aportaron nueva luz y corroboraron la hipótesis de que este trastorno neurológico presentaba un sustrato genético de marcada trascendencia [5,6]. Tanta ha sido su importancia, que en las últimas dos décadas hemos sido testigos de una revolución en la genética de la EP, siendo cada vez mayor la contribución de este campo para el conocimiento de los mecanismos que subyacen a la EP.

La EP puede presentarse en el subtipo familiar o esporádico, variedades clínicamente indistinguibles. Aunque las formas familiares solo representan entre un 5% y un 10% de los casos, su estudio es clave para descifrar la base molecular de la EP. El descubrimiento de genes asociados a mutaciones causantes de la variedad familiar ha proporcionado nuevo conocimiento acerca de los posibles mecanismos moleculares implicados en la neurodegeneración. Hasta el momento varios genes, de los cuales hablaremos posteriormente, se han reconocido como responsables de las formas mendelianas autosómicas, dominantes o recesivas. Sin embargo, las mutaciones monogénicas causantes de la variedad familiar son raras y minoritarias, ya que la gran mayoría de los afectados se corresponde con las formas esporádicas, constituyendo alrededor de un 90% de los casos. Recientemente se ha sugerido que la EP esporádica podría ser el resultado de múltiples eventos, incluyendo el envejecimiento, la susceptibilidad genética y la exposición a factores ambientales. La EP esporádica podría englobarse dentro de las llamadas enfermedades genéticamente complejas; obedecen a un patrón poligénico multifactorial en el que la interacción entre variantes genéticas de baja penetrancia y la exposición a factores ambientales explicarían su etiología.

## **La era de los GWAS: Estudios de asociación genética a gran escala**

La secuenciación completa del genoma humano [7,8], el proyecto HapMap, creado con el fin de catalogar las regiones de similitudes y diferencias genéticas entre individuos y entender mejor la relación entre el genoma y la salud humana [9], así como el gran avance de la tecnología, han permitido el desarrollo de estudios genéticos poblacionales a gran escala, comúnmente llamados GWAS (*Genome Wide Association Study*). La finalidad de estos estudios se centra en detectar variantes genéticas de riesgo para una determinada enfermedad mediante comparación de frecuencias alélicas entre casos y controles. Esta nueva concepción metodológica ha llevado a la identificación de nuevos genes candidatos que nos han orientado hacia posibles rutas biológicas implicadas en la EP que puedan explicar tanto su origen como los distintos fenotipos clínicos, además de contribuir a nuevo conocimiento para el diseño de las tan ansiadas dianas terapéuticas que curen, prevengan o ralenticen la neurodegeneración.

Las variantes genéticas estudiadas en los GWAS son los llamados polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), es decir, variaciones en la secuencia de ADN que afectan a una sola base y que se dan en al menos un 1% de la población. Aquellos SNPs que se encuentran en exones (regiones codificantes del gen) pueden alterar la estructura y función de la proteína, mientras que los que se encuentran en intrones (regiones no codificantes) o en regiones intergénicas pueden afectar a la expresión génica contribuyendo a la aparición de la EP.

Los primeros GWAS llevados a cabo para entender la genética de la EP [10,11] se vieron obstaculizados por varios problemas. La limitación de la tecnología no hacía posible el diseño de chips con un número de variantes genéticas de estudio demasiado alto. Hasta el momento se han asociado 28 genes con la EP (revisado en [12]). Las primeras variantes genéticas de riesgo asociadas a la EP esporádica mediante GWAS, se encontraron en genes que previamente habían sido reconocidos como causantes de la EP familiar a través de estudios de ligamiento, como son: SNCA, LRRK2 y MAPT. Posteriormente un gran número de loci de riesgo fueron identificados, algunos de ellos nunca antes asociados a la EP. Hasta la fecha se han encontrado más de 20, pero por los distintos fenotipos clínicos que presenta la EP, se estima que muchos de ellos todavía están por descubrir.

Tras el éxito de estos estudios, algunos investigadores decidieron colaborar poniendo en común todos los resultados obtenidos en los distintos GWAS y así poder aumentar el poder estadístico, dando lugar a los llamados meta-análisis, todavía más eficaces a la hora de detectar variantes de riesgo. De esta manera, 3 meta-análisis fueron publicados en cuestión de meses, y cada uno de ellos identificó al menos una asociación novedosa. El Consorcio Internacional de Genómica en EP sacó a la luz el primero de ellos, incluyendo un pool con todos los datos de 5 GWAS conducidos en Europa y EEUU [11, 13-17]. 11 loci alcanzaron la sig-

V. Bonifati / *Parkinsonism and Related Disorders* 20S1 (2014) S23–S28

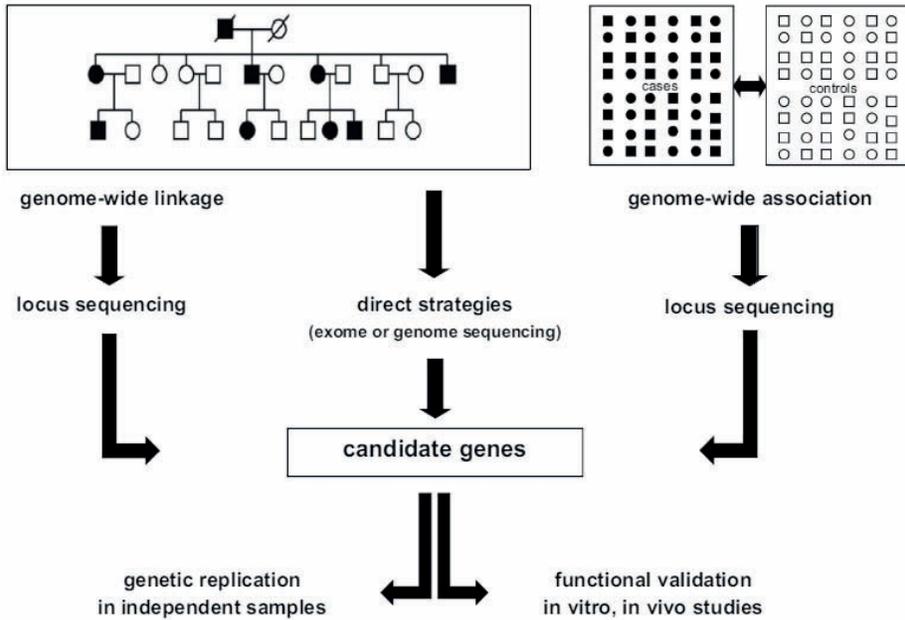


FIGURA 1. Schematic representation of the current research strategies for finding genes related to human diseases.

nificación, de los cuales 5 de ellos eran completamente novedosos. Una de las limitaciones de los GWAS llevados a cabo hasta el momento, es que la mayoría de ellos no establecen una diferenciación entre los pacientes con EP de inicio tardío y los de inicio temprano. Se piensa que aquellos individuos que desarrollan la EP a edades tempranas, son portadores de variantes genéticas con un efecto muy superior y de mayor penetrancia que el resto. Además, otro aspecto importante a tener en cuenta en el estudio es entender las interacciones intragénicas, es decir, como los loci de susceptibilidad dan lugar a un riesgo acumulativo que favorece el desarrollo de la EP esporádica.

Hoy en día, considerando los meta-análisis más recientes, no existe ningún estudio que haya sido capaz de identificar todos los loci descritos al mismo tiempo, por lo que o bien podríamos estar ante algún falso positivo o por el contrario, ciertos loci se estarían obviando en forma de falsos negativos. Se estima que la «missing heridability» o heredabilidad perdida reside en variantes genéticas de efecto modesto localizadas en loci todavía desconocidos, además

TABLA 1. PD-linked Genes

Locus	Position	Gene	Inheritance	Function	Implications
PARK1 & 4	4q21-23	<i>α-synuclein (SNCA)</i>	Dominant	Unclear (presynaptic protein)	Protein aggregation
PARK2	6q25.2-27	<i>Parkin</i>	Recessive	Ubiquitin ligase	Aberrant protein & mitochondrial homeostasis
PARK3	2p13	<i>Unknown</i>	Dominant	-	
PARK5	4p14	<i>UCHL1</i>	Dominant	Ubiquitin hydrolase	Aberrant protein homeostasis
PARK6	1p35-36	<i>PINK1</i>	Recessive	Putative serine/threonine kinase	Aberrant mitochondrial homeostasis
PARK7	1p36	<i>DJ-1</i>	Recessive	Redox sensor	Oxidative stress
PARK8	12p11.2-q13.1	<i>LRRK2</i>	Dominant	Putative serine/threonine kinase	Aberrant phosphorylation
PARK9	1p36	<i>ATP13A2</i>	Recessive	Lysosomal P-type ATPase	Aberrant protein homeostasis
PARK10	1p32	<i>Unknown</i>	Unknown	-	
PARK11	2q37.1	<i>GIGYF2?</i>	Dominant	-	
PARK12	Xq21-q25	<i>Unknown</i>	Unknown	-	
PARK13	2p12	<i>Omí/HtrA2</i>	Dominant	Mitochondrial serine protease	Aberrant mitochondrial homeostasis?
PARK14	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	Recessive	Phospholipase	Aberrant lipid homeostasis?
PARK15	22q12-q13	<i>FBX07</i>	Recessive	Component of SCF E3 complex	Aberrant protein homeostasis?
PARK16	1q32	<i>Unknown</i>	Unknown	-	
PARK17	16p12.1-q12.1	<i>VPS35</i>	Dominant	-	Aberrant endosomal recycling?

de variantes raras difíciles de estudiar con la tecnología actual, como es el caso de las CNV (del inglés: *copy number variant* o variación en el número de copias). Cabe destacar que el reciente desarrollo de técnicas de secuenciación genética de última generación, como el «*panel sequencing*», han permitido ir un paso más hacia adelante, estudiando en profundidad cada uno de los loci donde se encuentra un determinado gen e identificando nuevas variantes funcionales de riesgo potencial.

En definitiva, las nuevas técnicas de secuenciación, así como los estudios genéticos de asociación a gran escala (GWAS), están logrando expandir cada vez más el espectro de las variantes genéticas de riesgo para padecer EP. A continuación abordamos una revisión bibliográfica sobre los genes relacionados con el desarrollo de la EP.

## PARK1-4/SNCA

El gen *SNCA*, localizado en el cromosoma 4 (4q22.1), codifica la  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -syn), una proteína de 140 aminoácidos considerada el principal sello patológico de la EP. Si se encuentra mutada o anormalmente elevada, tiende a formar oligómeros insolubles que se agregan en fibrillas dando lugar a unas inclusiones intracitoplasmáticas llamadas Cuerpos de Lewy. Recientemente se ha sugerido que esta proteína tiene propiedades priónicas, ya que es capaz de difundirse de neurona a neurona y propagar su plegamiento erróneo [18].