

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN



El síndrome de Jordan es un trastorno del neurodesarrollo causado por variantes o mutaciones en genes que codifican partes de un complejo proteico llamado Proteína Fosfatasa 2A (PP2A por sus siglas en inglés). Estos genes incluyen PPP2R5D, PPP2R5C y PPP2R1A. Este complejo proteico es una máquina celular que ayuda a controlar los procesos bioquímicos en diversos tejidos del cuerpo, incluido el cerebro. PP2A hace esto actuando como un interruptor de encendido/apagado para otras proteínas involucradas en el metabolismo y el crecimiento celular. Como resultado, las variantes genéticas asociadas al síndrome de Jordan que limitan la función del complejo PP2A pueden causar un espectro de retrasos en el neurodesarrollo, así como bajo tono muscular, convulsiones, trastorno del espectro autista y anomalías oftalmológicas, esqueléticas, endocrinas, cardíacas y genitales. Debido a que el complejo PP2A está involucrado en tantos procesos corporales, también ha sido implicado en la enfermedad de Alzheimer y el cáncer.



UNIVERSIDAD DE COLUMBIA

DR. WENDY CHUNG, MD, PHD

El equipo de la Dra. Chung en Nueva York se está tomando la tarea de describir las características clínicas de los individuos con variantes PPP2R5D. Han estado inscribiendo familias PPP2R5D a través del registro de investigación Simon's Searchlight para poder aprender más sobre el síndrome de Jordan. ¿Qué variantes genéticas poseen los individuos en el gen PPP2R5D? ¿Cuáles son las características más comunes del síndrome de Jordan? Estas preguntas y otras más, son vitales para comprender el alcance y el espectro de la condición para que los médicos, los investigadores y las familias ahora tengan más información sobre qué esperar.



UC DAVIS

DR. KYLE FINK, PHD Y DR. JAN NOLTA, PHD

La Dra. Nolta es la directora del centro de Células Madre de la Escuela de Medicina de UC Davis, donde están trabajando en la creación de células madre a partir de muestras de piel de individuos con síndrome de Jordan y permitiéndoles crecer en células cerebrales o incluso mini-cerebros en un platillo. También en UC Davis, el equipo del Dr. Fink está trabajando en las pruebas de distintas estrategias terapéuticas que involucran la unión de proteínas a ciertas partes del material genético de una célula. Esta técnica permite aumentar o disminuir de forma selectiva la cantidad de PPP2R5D saludable versus sus variantes.



UNIVERSIDAD DE SOUTH ALABAMA

DR. RICHARD HONKANEN, PHD

El equipo del Dr. Honkanen está trabajando en el uso de una técnica de edición de ADN llamada CRISPR, para crear células cerebrales humanas en un platillo que expresen diferentes variantes de PPP2R5D. Luego observarán cómo cada variante genética afecta los procesos celulares a nivel molecular en comparación con las células con PPP2R5D sin variante. Para hacer esto, medirán los niveles que crean las células, de transcripciones de genes, proteínas y señales de encendido/apagado, llamadas fosforilación.



KU LEUVEN

DR. VEERLE JANSSENS, PHD

El equipo de la Dra. Janssens en Bélgica está trabajando en el cultivo de células cerebrales humanas en platillo y la expresión de diferentes variantes PPP2R5D y PPP2R1A en estas células, así como en ratones. Luego, estudiarán cómo las diferentes variantes afectan el crecimiento y la función de las células, e intentarán comprender cuáles son los efectos bioquímicos de estas variantes en las células cerebrales.



SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL

DR. GHAYDA MIRZAA, MD

El equipo de la Dra. Mirzaa está trabajando en identificar los mecanismos específicos por los cuales las variantes PPP2R5D afectan el crecimiento cerebral y la función neuronal, utilizando células madre de individuos con síndrome de Jordan. Han identificado que PPP2R5D regula una línea de ensamblaje molecular involucrada en el crecimiento celular. Sabemos que si esta línea de montaje, o vía, es interrumpida, puede causar sobrecrecimiento cerebral, discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista en los niños. Por lo tanto, el equipo del Dr. Mirzaa tomará las células cerebrales variantes PPP2R5D que han crecido en un platillo, las expondrá a una variedad de distintos fármacos que se sabe afectan esta línea de ensamblaje y verá si existe algún efecto interesante en el crecimiento y la función celular.





UNIVERSIDAD DE IOWA

DR. STEFAN STRACK, PHD

El equipo del Dr. Strack también ha creado tres modelos de ratón PPP2R5D. Estos ratones son únicos ya que sus genes PPP2R5D son "condicionales", lo que significa que pueden comenzar con un gen PPP2R5D normal y luego se convierte en variante a medida que el ratón se desarrolla, o comienzan con un gen variante que se vuelve normal más adelante en su desarrollo. Esta tecnología permitirá al laboratorio Strack identificar qué períodos de desarrollo son más críticos en el desarrollo del síndrome de Jordan y si el síndrome de Jordan puede ser reversible o susceptible a terapias farmacológicas.



UNIVERSIDAD DE VANDERBILT

DR. BRIAN WADZINSKI, PHD

El equipo del Dr. Wadzinski está trabajando para comprender mejor la estructura, función y regulación de las enzimas PPP2R5D mediante la creación de anticuerpos y nanobodies que se unen a PPP2R5D. ¡Estos anticuerpos y nanobodies se hacen con la ayuda de alpacas! Su objetivo es utilizar la información que obtengan sobre cómo funciona PPP2R5D para identificar un fármaco potencial que restaure la función normal de las formas variantes de la enzima y luego probar ese fármaco en modelos de ratón.



UNIVERSIDAD DE ROCHESTER

DR. HOUHUI XIA, PHD

El equipo del Dr. Xia está utilizando una tecnología llamada electrofisiología para medir la actividad cerebral en ratones con variantes PPP2R5D creadas por el laboratorio Strack. También crearán células cerebrales en un platillo con diferentes variantes PPP2R5D y medirán la actividad eléctrica de esas neuronas individuales. Esperan comprender mejor cómo la comunicación entre las células cerebrales cambia producto de las variantes PPP2R5D y qué regiones cerebrales están más involucradas.



UNIVERSIDAD DE WISCONSIN-MADISON

DR. YONGNA XING, PHD

El equipo de la Dra. Xing en la Universidad de W-Madison está trabajando para comprender cómo las variantes de PP2R5D afectan la estructura y la función del complejo PP2A, utilizando enfoques multidisciplinarios, incluida la biología estructural cryo-EM. Específicamente, están edificando sobre su trabajo previo con el complejo PP2A, para entender los mecanismos biofísicos bajo los cuales el complejo PP2A es creado, reciclado, controlado por diversas proteínas reguladoras, y como incorpora diferentes subunidades, incluyendo PPP2R5D.



www.jordansguardianangels.org



@JordansGuardianAngels



@JordansGAngels



@JordansGuardianAngels