

## GENETICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Por CARLOS COSENTINO<sup>\*</sup> y PILAR MAZZETTI<sup>\*\*</sup>

### RESUMEN

*El descubrimiento reciente de un gen asociado a algunas formas familiares de la enfermedad de Parkinson renueva las esperanzas de encontrar la etiología de esta entidad. La relación alfa-sinucleína, cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson no hereditaria queda por definirse.*

### SUMMARY

*The lately discovery of a Parkinson's disease-associated gene has renewed hopes to find the etiology of this disorder. The relationship between alfa-synuclein, Lewy bodies and non-familial Parkinson's disease remains to be elucidated.*

PALABRAS-CLAVE : Genética, sinucleína, cromosoma 4q.  
KEY WORDS : Genetics, synuclein, chromosome 4q.

### INTRODUCCION

En la actualidad la etiología de la enfermedad de Parkinson (EP) sigue siendo desconocida, sin embargo muchos autores han postulado el rol de posibles neurotoxinas ambientales debido a la asociación epidemiológica entre la EP y la exposición a ciertos pesticidas o químicos industriales, la residencia en áreas rurales o el consumo de agua procedente de pozos subterráneos. Esta hipótesis se vio favorecida por el descubrimiento del compuesto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-

tetrahidropiridina (MPTP) como inductor de parkinsonismo tóxico por daño selectivo de la sustancia nigra en humanos. De otro lado, el rol de la genética en la EP siempre fue controversial y solo en los últimos años es apoyado por diversos argumentos que intentaremos revisar como complemento a una publicación reciente sobre el tema<sup>1</sup>.

Los reportes de extensas familias con EP, incluso con confirmación anatomopatológica,

<sup>\*</sup> Unidad de Movimientos Involuntarios Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima-Perú.

<sup>\*\*</sup> Unidad de Neurogenética. Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima-Perú

hace pensar en la existencia de una verdadera forma familiar de EP. Más aun, factores mendelianos parecen estar involucrados en la mayoría de familias descritas exhibiendo incluso patrones de transmisión del tipo autosómico dominante. El primer estudio clínico-genético sistemático de EP fue llevado a cabo por MJONES en 1949<sup>2</sup> el cual se basó en 194 casos de EP encontrándose 162 casos secundarios en parientes (40.7%). MJONES concluyó que la EP se heredaba de manera autosómica dominante con una penetrancia del 60%. En 1990, GOLBE *et al.*<sup>3</sup> presentaron 41 pacientes afectados con EP en 4 generaciones de dos grandes familias italianas compatible con una transmisión autosómica dominante. El estudio anatomopatológico de dos de estos casos encontró características típicas de EP, sin embargo, varios de los casos incluidos presentaron características clínicas atípicas como una edad de inicio temprana, rápida progresión y poca incidencia de temblor. MARAGANORE *et al.* en 1991<sup>4</sup> señalaron que sus veinte casos seleccionados de EP familiar correspondían a una transmisión autosómica dominante aunque con penetrancia reducida. En 1995, MARKOPOULOU *et al.*<sup>5</sup> reportaron una gran familia grecoamericana compuesta por 98 individuos en 6 generaciones, y encontraron 16 casos en 3 generaciones sucesivas. La presentación clínica fue de un parkinsonismo asimétrico con inestabilidad postural y reactividad a la levodopa; sin embargo no existió comprobación anatomopatológica. Además de la posible transmisión autosómica dominante proponían un fenómeno de anticipación.

En contraste, algunos autores han postulado la posibilidad de que la predisposición genética para EP pudiera ser transmitida a través de una herencia mitocondrial. Como se sabe, el ADN mitocondrial se hereda exclusivamente a través de la línea materna y varios estudios han señalado la existencia de una deficiencia en el complejo respiratorio mitocondrial I en individuos con EP<sup>6</sup>. Si la herencia de algún gen mitocondrial anormal que codifique para el complejo I es un factor común en la etiología de la EP, entonces la frecuencia de casos en

padres comparados con madres de pacientes debiera ser menor a la relación hombre/mujer observada en la población general. En ese sentido un estudio reciente hecho por WOOTEN *et al.*<sup>7</sup> analizó de manera prospectiva casos familiares de EP encontrando que aquellos pacientes que presentaban por lo menos uno de los padres y un hermano/a con EP la transmisión procedía de la madre apoyando así la posibilidad de una herencia del ADN mitocondrial. De otro lado, estudios como el de ZWEIG *et al.*<sup>8</sup> niegan que la EP se transmita a través de algún gen mitocondrial defectuoso heredado por la línea materna.

Sea cual fuere el tipo de transmisión, era importante identificar la anomalía genética en estos casos de EP familiar y de esta manera la búsqueda se centró durante varios años en los genes que participan en la síntesis de dopamina así como de sus distintos receptores. Así, la enzima tirosina-hidroxilasa (TH) que cataliza la conversión de tirosina a levodopa fue una de las primeras posibilidades estudiadas. KURTH en 1992<sup>9</sup> sugirió una asociación alélica de la TH y EP, sin embargo estudios más recientes no han confirmado dichos hallazgos<sup>10</sup>. Los genes de la monoaminoxidasa A y B, localizados en el cromosoma X, han sido también considerados como posibles candidatos. HOTAMISLIGIL *et al.*<sup>11</sup> han comunicado diferencias significativas en la frecuencia de algunos alelos en el gen que codifica las enzimas MAO-A y MAO-B en pacientes con EP en relación a sujetos control. Es posible que esos hallazgos reflejen la heterogeneidad de los pacientes y de los sujetos control estudiados. Otros genes que codifican sustancias como la glutatión peroxidasa, catalasa, proteína precursora del amiloide, superóxido dismutasa y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) han sido también excluidos<sup>12</sup>.

El descubrimiento del daño neuronal selectivo ocasionado por sustancias como el MPTP, motivó la búsqueda de alguna susceptibilidad especial a tóxicos exógenos posiblemente debido a una limitada capacidad de detoxificación de neurotoxinas a un incremento en

radicales de oxígeno. Por ejemplo, el sistema hepático citocromo P450 ha sido estudiado por varios grupos. AMSTRONG *et al.*<sup>13</sup> examinaron la frecuencia de 15 genotipos de la enzima debrisoquina hidroxilasa (CYP2D6) en pacientes con EP y encontraron que la mutación alélica más frecuente era el CYP2D6B en relación a la población control. SMITH *et al.*<sup>14</sup> examinaron la frecuencia de alelos mutantes de CYP2D6 asociada con un bajo metabolismo de la debrisoquina. Ellos encontraron que el 11.8% de pacientes con EP tenían un pobre fenotipo metabólico contra aproximadamente 5% del grupo control. Sin embargo otros autores no han podido replicar estos resultados<sup>15</sup>. BANDMANN *et al.*<sup>16</sup> han estudiado recientemente otra enzima de detoxificación, la N-acetiltransferasa-2. El grado de actividad de esta enzima determina la velocidad de detoxificación de aminas aromáticas. Se encontró una importante asociación entre EP familiar y una forma de acetilación lenta de la N-acetiltransferasa-2. Esta misma tendencia se observó en la EP esporádica más no en los controles sanos. Se conoce que mutaciones alélicas que generan acetiladores lentos son susceptibles a exposición ambiental de carcinógenos, sin embargo aun queda por estudiar si son también susceptibles a neurotoxinas aun indeterminadas.

Sin embargo, un elemento de sumo interés es el transportador presináptico de dopamina (TD). Esta molécula se relaciona a la recaptación presináptica de dopamina en las neuronas dopaminérgicas. Además, el TD transporta la sustancia MPTP al interior de esas neuronas explicando de esta manera la toxicidad selectiva a las células dopaminérgicas. Por esto, el TD es un candidato plausible debido a que puede alterar la susceptibilidad a ciertas neurotoxinas. El gen del TD se localiza en el cromosoma 5p y contiene una repetición en la región 3' de número variable, entre tres y once para la población normal. Un estudio reciente encontró una asociación entre EP y el alelo con once copias, el cual incrementaba el riesgo de la enfermedad en diez veces<sup>17</sup>. Una

explicación probable es que dicho alelo del gen del TD incrementa su expresión y así incrementa un transporte neto de neurotoxinas al terminal sináptico, o quizás que dicho alelo se asocia a una reducción en la actividad del TD llevando a un incremento extracelular de dopamina y a daño neuronal del tipo oxidativo. Estudios posteriores aclararan estas hipótesis.

Los hallazgos del fenómeno de anticipación en algunas familias con EP<sup>4,18-20</sup> ha permitido postular la posibilidad de trinucleótidos CAG expandidos, aunque estudios recientes han rechazado esta posibilidad<sup>21-22</sup> postulando que dicha anticipación observada se debe parcial o completamente al resultado de sesgos de selección durante la investigación.

Sin embargo uno de los últimos descubrimientos de gran importancia lo constituye la identificación de un locus genético responsable de una forma familiar de EP. El grupo de POLYMERPOULOS *et al.*<sup>23</sup> determinó marcadores genéticos en el cromosoma 4q21-q23 que se relacionaban a una gran familia con transmisión del tipo autosómico dominante. Poco tiempo después, los mismos autores identificaron la mutación a nivel del gen que codifica una proteína del terminal presináptico, sinucleína<sup>24</sup>. La mutación consiste en una sustitución de alanina por treonina en la posición 53 (A53T) de la molécula de sinucleína la cual podría sufrir alteraciones biofísicas. De hecho la sinucleína es el mayor componente de los cuerpos de Lewy y quizás esta mutación genere una pérdida de su solubilidad normal, agregándose o interactuando de manera aberrante con otras proteínas, llevando así a la formación de cuerpos de Lewy y la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la EP familiar<sup>25</sup>.

Muchos estudios se encuentran en estos momentos tratando de precisar con exactitud la importancia de la sinucleína, los cuerpos de Lewy y las otras entidades neurodegenerativas así como en sujetos controles sanos, a fin de establecer su verdadero rol.

## BIBLIOGRAFIA

1. TORRES, L. COSENTINO, C. (1998): "Genética y enfermedad de Parkinson". En: *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. editado por F. Micheli, Panamericana: 101-104.- 2. MIONES, H. (1949): "Paralysis agitans. A clinical and genetic study". *Acta Psychiatr Neurol Scand*; 25:1-195.
3. GOLBE LI, DI IORIO, G. BONAVITA, V. *et al.* (1990): "A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease". *Ann Neurol*; 27: 276-282.- 4. MARAGANORE DM, HARDING AE, MARSDEN CD. (1991): "A clinical and genetic study of familial Parkinson's disease". *Mov Disord*; 6: 205-211.- 5. MARKOPOULOU, K, WSZOLEK, Z, PFEIFFER, R. (1994): "A greek-american kindred with autosomal dominant, levodopa-responsive parkinsonism and anticipation" *Ann Neurol*; 38: 73-378.- 6. SCHAPIRA, AH (1994): "Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: a critical appraisal" *Mov Disord*; 9: 125-138.- 7. WOOLEN, F, CURRIE, L, BENNETT, J. *et al* (1997): "Maternal inheritance in Parkinson's disease" *Ann Neurol*; 41: 265-268.- 8. ZWEIG RM, SINGH, A, CARDILLO JE, LANGSTON, W. (1992): "The familial occurrence of Parkinson's disease" *Arch Neurol*; 49:1205-1207.- 9. KURTH JH, KURTH MC (1994): "Allelic frequencies of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease patients" *Mov Disord*; 7: 290.- 10. PLANTÉ-BORDENEUVE, V, DAVIS M, MARAGANORE, D. *et al* (1994): "Tyrosine hydroxylase polymorphism in familial and sporadic Parkinson's disease" *Mov Disord*; 9: 337-339.- 11. HOTAMISLIGIL, G, GIRMEN AS, FINK, J. *et al* (1994): "Hereditary variations in monoamine oxidase as a risk factor for Parkinson's disease" *Mov Disord*; 9: 305-310.- 12. GASSER, T, WSZOLEK, Z, TROFATTER, J. *et al* (1994): "Genetic linkage studies in autosomal dominant parkinsonism: evaluation of seven candidate genes" *Ann Neurol*; 36: 387-396.- 13. ARMSTRONG, M, DALY, A, CHOLERTON, S. *et al.* (1992): "Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease". *Lancet*; 339: 1017-1018.- 14. SMITH CA, GOUGH, A, LEIGH, P. *et al.* (1992): "Association between the CYP2D6-debrisoquine hydroxylase polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease" *Lancet*; 339:1375-1377.- 15. DIEDERICH, N, HILGER, C, GOETZ, C. *et al.* (1996): "Genetic variability of the CYP2D6 gene is not a risk factor for sporadic Parkinson's disease" *Ann Neurol*; 40: 463-465.
16. BANDMANN, O, VAUGHAN, J, HOLMANS, P. *et al* (1997): "Association of slow acetylator genotype for N-acetyltransferase-2 with familial Parkinson's disease". *Lancet*; 350: 1136-1139.- 17. LE COUTEUR, D, LEIGHTON, P, MCCANN, S, POND, S. (1997): "Association of a polymorphism in the dopamine-transporter gene with Parkinson's disease". *Mov Disord*; 12: 760-763.- 18. BONIFATI, V, VANACORE, N, MECO, G. (1994): "Anticipation of onset age in familial Parkinson's disease". *Neurology*; 44: 1978-1979.
19. PAYAMI, H, BERNARD, S, LARSEN, K. *et al.* (1995): "Genetic anticipation in Parkinson's disease". *Neurology*; 45: 135-138.- 20. MAZZETTI, P, BONNET, A, VIDAILHET, M. *et al.* (1993): "Clinical and genetic study of familial Parkinson's disease" *Neurology*; 43 (suppl 2): A238.- 21. CARRERO-VALENZUELA, R, LINDBLAD, K, PAYAMI, H. *et al.* (1995): "No evidence for association of familial Parkinson's disease with CAG repeat expansion". *Neurology*; 45:1760-1763.- 22. MARAGANORE, D, SCHAID, D, ROCCA, W, HARDING, A. (1996): "Anticipation in familial Parkinson's disease: a reanalysis of 13 United Kingdom kindreds" *Neurology*; 47: 1512-1517.
23. POLYMEROPoulos, M, HIGGINS, J, GOLBE, L. *et al* (1996): "Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23" *Science*; 274: 1197-1199.- 24. POLYMEROPoulos, M, LAVEDAN, C, LEROY, E. *et al.* (1997): "Mutation in the Synuclein gene identified in families with Parkinson's disease". *Science*; 276: 2045-2047.- 25. TROJANOWSKI, J, LEE, V. (1998): "Aggregation of neurofilament and Synuclein proteins in Lewy bodies". *Ann Neurol*; 55 : 151-152.