

GENÓMICA CLÍNICA  
DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO:

# La Enfermedad de Parkinson

Lucía Fernández-Novoa. Departamento de Genómica Médica. EuroEspes Biotecnología. Bergondo, Coruña.

“Parkinson’s disease is a pain  
As my flexibility is on the wane  
Beause of a dopamine drain  
In the chemistry of my brain”

Anonymous

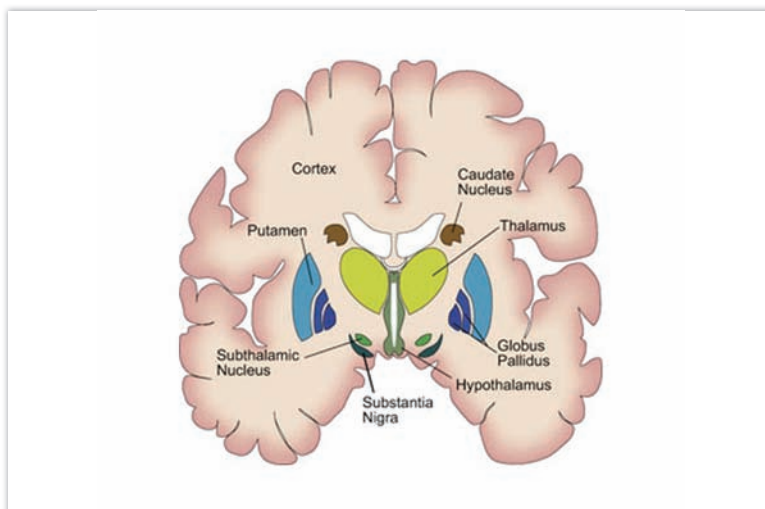
**A**unque el movimiento humano en particular, constituya para nosotros algo trivial y familiar, resulta interesante y maravilloso darnos cuenta de que cualquier movimiento, hasta el más simple, requiere la puesta en marcha de determinados mecanismos fisiológicos que lo explican y que lo hacen posible. Cuando estos mecanismos se alteran, también lo harán aquellos movimientos que de ellos dependan, y por lo tanto se producirá un trastorno del movimiento. La vida de cualquier ser humano está estrechamente ligada al movimiento; sólo imaginarnos lo que sería una vida sin movimiento hace posible que pongamos todo nuestro ímpetu en conocer mejor aquellas patologías que cursan con alteraciones de la capacidad de movernos.

El movimiento en el hombre se produce por el funcionamiento del sistema motor, que es el que nos dota de la capacidad de movimiento. Los trastornos del movimiento se producen por la disfunción de la actividad motora en el sistema nervioso y se caracterizan por la alteración en la forma y la velocidad de los movimientos corporales. Los componentes principales del sistema motor que están implicados en la producción de movimientos voluntarios son: la vía piramidal, los ganglios basales y el cerebelo. El sistema piramidal regula la motilidad muscular, y además tiene el control y la regulación del tono y de los reflejos. En las lesiones de la vía piramidal se produce debilidad muscular o parálisis completa del movimiento voluntario >>

## “Los trastornos del movimiento se producen por la disfunción de la actividad motora en el sistema nervioso y se caracterizan por la alteración en la forma y la velocidad de los movimientos corporales”

predominantemente distal, y a menudo, espasticidad. La sintomatología dependerá de si la lesión se produce a nivel de la primera neurona, que se caracteriza por parálisis con hipertonía e hiperreflexia, con aparición de reflejos patológicos; o de la segunda neurona o motoneurona, que da lugar a una parálisis que se acompaña de hipotonía e hiporreflexia, además de atrofia muscular. La función del cerebelo consiste en seleccionar y procesar las señales necesarias para mantener el equilibrio y la postura y llevar a cabo movimientos coordinados. El cerebelo recibe continuamente señales de los músculos y de las articulaciones, así como de la corteza cerebral, para realizar movimientos controlados. Esta estructura es capaz de almacenar secuencias de instrucciones frecuentemente utilizadas y de movimientos finos que se repiten y contribuyen a la automatización del movimiento. Cuando la lesión afecta al cerebelo, se producen desórdenes relacionados con la ejecución de movimientos precisos, mantenimiento del equilibrio y la postura y aprendizaje motor. Los ganglios de la base contribuyen al procesamiento de la información relacionada con la motricidad, la ejecución deliberada de actividades, las relaciones sociales y la motivación. Están integrados por el estriado (núcleo caudado + putamen), el globo pálido y el núcleo subtalámico. Funcionalmente forma parte de ellos la sustancia negra (Fig. 1). La alteración de los ganglios basales se caracteri-

**Fig. 1.** ▼  
Ganglios de la base y estructuras anexas



za por movimientos involuntarios (discinesias), que causan un aumento del movimiento (hipercinesia) o una disminución del mismo (hipocinesia), pobreza y lentitud en los movimientos y cambios del tono muscular y la postura.

Los trastornos del movimiento son un grupo de patologías, muchas de ellas hereditarias, que están determinadas por movimientos anormales, y son un signo clínico para el que existen muchas causas. El diagnóstico diferencial en estas patologías es difícil y puede llevar a errores. Para evitarlos lo primero es definir la clase de trastorno, mediante la observación de los síntomas y signos. En la figura 2 se representan los principales síntomas asociados a los trastornos del movimiento, los cuales pasamos a definir.

**Ataxia.** Es la falta de coordinación muscular cuando se realizan movimientos voluntarios, como caminar. Esto ocasiona un movimiento espasmódico, inestable y de vaivén. Esta descoordinación puede afectar a los dedos y manos, a los brazos y piernas, al habla, a los movimientos oculares, y al mecanismo de deglución, etc.

### S. Parkinsonianos.

**Acinesia.** Disminución o pérdida del inicio del movimiento muscular voluntario. Se caracteriza por la dificultad para realizar movimientos sencillos y habituales. Produce una expresión facial de máscara, ausencia de balanceo de los brazos, un inicio lento de la actividad motora y un habla monótona y suave. La acinesia puede afectar a ojos, cabeza, un miembro o a todo el cuerpo.

**Rigidez.** Es la resistencia al movimiento. Un principio básico del movimiento corporal es el de que todos los músculos tienen un músculo opuesto. El movimiento es posible no sólo porque un músculo se torna más activo, sino porque el músculo opuesto se relaja. La rigidez consiste en una contractura permanente de la masa muscular, que se traduce por una dificultad para la movilización pasiva de las articulaciones. Los músculos permanecen constantemente tensos o contraídos por lo que la persona siente dolor o se siente inflexible o débil.

**Temblor.** Se trata habitualmente de un temblor de reposo, es decir, que aparece en ausencia de movimientos intencionales o del esfuerzo tónico para mantener una actitud o una postura. Es lento, de 4-6 Hz, y habitualmente sinérgico; es decir, con contracciones alternantes de los músculos agonistas y antagonistas.



Fig 2. ▲  
Alteraciones del movimiento y sus síntomas

**Discinesias.** Movimientos involuntarios anormales que afectan principalmente a las extremidades, tronco o mandíbula y que ocurren como manifestación de un proceso patológico subyacente. Las discinesias son también manifestación, relativamente común, de las enfermedades de los ganglios basales.

**Temblor.** El temblor se define como un movimiento rítmico, involuntario y oscilatorio de una o varias partes del cuerpo que se produce por la contracción alternante de los músculos agonistas y antagonistas. Suele tratarse de un temblor de acción.

**Corea.** Manifestaciones nerviosas, caracterizadas esencialmente por contracciones clónicas de los músculos que alternan con los patrones normales del movimiento. Consiste en movimientos involuntarios bruscos, rápidos, arrítmicos pero con cierta cadencia; son cambiantes, sin un patrón fijo ni en la forma, la frecuencia, ni el sitio de presentación; tienden a predominar hacia la parte distal en las extremidades; se dan en reposo, en la postura y en la acción.

**Mioclonos.** Contracciones involuntarias de un músculo o grupo de músculos que tienen forma semejante a un shock, con ritmo y amplitud irregular, seguidas por relajación.

**Distonía.** Actitud o postura persistente producida por la co-contracción de los músculos agonistas y antagonistas

de una región del cuerpo. Estos movimientos, que son involuntarios y a veces dolorosos, pueden afectar a un solo músculo, a un grupo de músculos tales como los de los brazos, las piernas o el cuello, o al cuerpo entero.

**Tics.** Son movimientos repentinos, involuntarios y sin motivo aparente de grupos musculares. Tienen en común que son movimientos convulsivos, inoportunos y excesivos y que el efecto de distracción o el esfuerzo de voluntad disminuyen tal actividad.

**Movimientos estereotipados.** Comportamiento motor repetitivo, aparentemente impulsivo, y no funcional.

**Acatisia.** Síndrome psicomotor con síntomas subjetivos de parestesias en piernas, inquietud interior, imposibilidad de permanecer quieto, ansiedad y agitación. La necesidad imperiosa de moverse lleva al paciente a cambiar de lugar y de postura, a levantarse y sentarse en forma reiterada, a cruzar y extender las piernas, razón por la cual este signo se conoce también como “síndrome de las piernas inquietas”.

**Manierismos.** Posturas o movimientos voluntarios realizados de forma repetida, cuyo resultado final resulta extravagante, afectado o insidioso.

**Gesticulaciones.** Movimientos anárquicos, artificiosos e inexpressivos.

**Compulsiones.** Son conductas rituales y estereotipadas efectuadas siempre de la misma forma, que no tienen un fin por sí mismas.

**Espasticidad.** La espasticidad es una alteración caracterizada por una pérdida del balance entre la contracción y la relajación de los músculos que lleva a un estado de rigidez y espasmos musculares involuntarios resultantes de mínimos estímulos internos o externos. La espasticidad es un síntoma que refleja un trastorno motor del sistema nervioso en el que algunos músculos se mantienen permanentemente contraídos. Dicha contracción provoca la rigidez y acortamiento de los músculos e interfiere sus distintos movimientos y funciones: deambulación, manipulación, equilibrio, habla, deglución, etc. La espasticidad está causada normalmente por daños en las zonas del cerebro o de la médula espinal que controlan la musculatura voluntaria. Suele aparecer asociada a traumatismos del cerebro o de la médula espinal, esclerosis múltiple, parálisis cerebral, hipoxia o ictus cerebral. Cursa habitualmente con hipertonia (aumento del tono muscular), calambres (rápidas contracciones sin movimiento notable), espasmos (contracciones con movimiento) e hiperreflexia de tendones profundos (reflejos exagerados). El grado de espasticidad varía desde una leve rigidez muscular hasta graves, dolorosos e incontrolables espasmos musculares.

La Genómica de los trastornos del movimiento ha avanzado en los últimos años gracias al progreso que ha supuesto el conocimiento del genoma humano y su relación con la enfermedad. En este artículo se presenta una clasificación genética de los diferentes grupos de trastornos del movimiento: distonías, ataxias, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento (véanse tablas), donde se observa la gran cantidad de genes asociados a estas enfer-

medades. La mayoría de ellas presentan un componente genético, que en algunas está caracterizado y en otras todavía no. La identificación de las causas genéticas de una enfermedad permite conocer los mecanismos patogénicos o aquellas rutas etiológicas que contribuyen al desarrollo de la misma. El fin último de este conocimiento es contribuir a la identificación y el desarrollo de nuevos tratamientos, a la curación de la enfermedad e incluso a la prevención.

## Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades de los ganglios basales mejor caracterizadas. Es una enfermedad neurodegenerativa, constituyendo la segunda en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer. Estudios epidemiológicos revelan que más de 5 millones de personas en el mundo están afectadas por esta enfermedad. La lesión que da lugar a la enfermedad es la alteración de la vía dopaminérgica entre la sustancia negra y el núcleo estriado (vía dopaminérgica nigroestriada). La enfermedad de Parkinson pertenece al grupo de los síndromes parkinsonianos, caracterizados en sus manifestaciones clínicas por temblor, rigidez muscular, bradicinesia, y alteraciones posturales, siendo la forma más común de parkinsonismo. La enfermedad se puede acompañar de manifestaciones psiquiátricas, que incluyen alucinaciones visuales y depresión, aunque no están siempre presentes.

**Historia de la enfermedad.** La Enfermedad de Parkinson fue descrita por James Parkinson en “*An Essay on the Shaking Palsy*”, publicado en 1817. En su libro, Parkinson describió seis casos con las características típicas de esta enfermedad. Parkinson dio como explicación del fenómeno, una alteración en el funcionamiento de la médula espinal, que podría extenderse al bulbo, descartando un compromiso más alto, ya que no encontró “modificación del intelecto ni de los sentidos”. El gran mérito de Parkinson consistió en relacionar un conjunto de síntomas y signos en una entidad común. En 1913, un patólogo alemán de nombre Friedrich Lewy descubrió en el citoplasma de pacientes con Parkinson fallecidos la presencia de una estructura redondeada que se teñía de rosado, y supuso que podía ser un marcador para la patología, los denominados cuerpos de Lewy. En 1919, Constantin Tretiakoff descubrió que la lesión básica asentaba en la sustancia negra, que encontró despigmentada en nueve cerebros de pacientes. El sueco Arvid Carlsson, reprodujo en 1956 un modelo experimental de parkinsonismo en conejos tratados con reserpina. Estableció que los niveles de noradrenalina y dopamina (no reconocida en ese tiempo como neurotransmisor) estaban reducidos. Carlsson sostuvo que la dopamina era un neurotransmisor y la sintomatología parkinsoniana se debía a su disminución. Su postura fue confirmada y en el año 2000 se le concedió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina.

**Tabla. 1. Trastornos del Movimiento: Diagnóstico Diferencial.**

### 1. ATAXIA

#### a) Formas Adquiridas

1. Intoxicación por alcohol o drogas.
2. Isquemia cerebral
3. Traumatismo cerebral
4. Deficiencia de vitamina E
5. Hipotiroidismo
6. Esclerosis múltiple
7. Enfermedad vascular
8. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
9. Tumores cerebrales/Linfomas del SNC
10. Exposición a toxinas (mercurio, talio)
11. Medicamentos (Fenitoína, Carbamazepina, Antidepresivos tricíclicos, Salicilatos, Litio, Aminoglucósidos)

#### b) Formas Hereditarias

1. Ataxias autosómicas dominantes (Ataxias espinocerebelosas)
2. Ataxias autosómicas recesivas (Ataxia de Friedreich, Ataxia-telangiectasia, Atrofia Dentatorubropalidoluisiana, Ataxia episódica dominante)

### 2. DISTONÍA

#### a) Distonía Focal

1. Blefaroespasmos
  - 1.1 Causas secundarias de blefaroespasmos (Distonía tardía, Enfermedad de Huntington, Distonía sensible a la dopa, Enfermedad de Wilson, Lesiones o inflamación de los ganglios basales o del tronco del encéfalo, Alteraciones del movimiento psicógenas)
2. Distonía cervical
3. Distonía espasmódica
4. Distonía ocupacional de la mano

#### b) Distonía Generalizada

1. Distonía generalizada de inicio precoz (Autosómica dominante; *DYT1*)
2. Síndrome Distonía plus:
  - 2.1 Distonía que responde a la Dopa (*DRD*; *DYT5* o *GCH1*)
  - 2.2 Distonía Mioclónica (*DYT11*; *DYT15*)
  - 2.3 Distonía-parkinsonismo de inicio rápido (*DYT12*)
  - 2.4 Distonías paroxísticas

#### c) Distonías heredo degenerativas

1. Enfermedad de Lubag (*DYT3*)
2. Enfermedad de Huntington
3. Enfermedad de Parkinson
4. Enfermedad de Wilson
5. Neuroacantocitosis

6. Síndrome de Rett
7. Ataxia telangiectasia
8. Parálisis nuclear progresiva
9. Distonía por medicamentos o distonía tardía (Antipsicóticos; Ansiolíticos; Antidepresivos; Antieméticos; Antiepilepticos)
10. Tics distónicos
11. Distonías paroxísticas
12. Distonías producidas por: lesiones cerebrales, toxinas, infecciones, traumatismos cerebrales

### 3. ENFERMEDAD DE PARKINSON

### 4. DEGENERACIÓN CÓRTICO BASAL (CBD)

### 5. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (*IT15*)

### 6. TEMBLOR ESENCIAL (*FET1*; *ETM1*)

### 7. ATROFIA SISTÉMICA MÚLTIPLE

- a) Síndrome de Shy-Drager
- b) Degeneración Nigroestriatal
- c) Atrofia olivopontocerebelosa

### 8. PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

### 9. SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS

### 10. SÍNDROME DE TOURETTE

### 11. ENFERMEDAD DE WILSON (Degeneración hepatolenticular)

### 12. MIOCLONOS

- a) Enfermedad lisosomal por almacenamiento de lípidos
- b) MERFF (mitocondriales)
- c) Enfermedad de Unverricht-Lundborg
- d) Enfermedad de Lafora

### COREA DE SYDENHAM (Mal de San Vito)

### PARAPLEJÍA ESPÁSTICA HEREDITARIA

### SÍNDROME DE RETT (*MECP2*)

### ENFERMEDAD DE GAUCHER

logía y Medicina. En 1960, O. Hornykiewicz y W. Birkmayer demostraron que los cerebros parkinsonianos tenían 80 a 90% menos dopamina deduciendo que su administración podría aliviar estos enfermos. Como la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, inyectaron Dopa con resultados espectaculares. George Constantin Cotzias (1918-1977), un médico griego investigador en Nueva York, administró L-Dopa en dosis progresivas por vía oral, obteniendo un método terapéutico altamente efectivo. La cirugía también fue una alternativa terapéutica para la enfermedad de Parkinson. A principios del siglo XX se utilizaron diversos procedimientos quirúrgicos con resultados anómalos. En los últimos lustros las circunstancias han llevado a insistir en nuevos procedimientos quirúrgicos. Es así como talamotomías, palidotomías, implante de tejidos, estimulación profunda y radiocirugía son procedimientos vigentes, cuyos resultados son continuamente evaluados.

**Epidemiología genética.** El estudio de los factores genéticos en esta enfermedad se inició con las investigaciones de agregación familiar realizadas por Gowers (1886) y más tarde por Mjõnes (1949), que han demostrado antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson en cerca del 15% de los familiares de primer grado de los pacientes, en comparación con el 1% en poblaciones controles, determinándose que la enfermedad tiene un componente genético, que se hereda a través de las familias. Numerosos trabajos científicos han mostrado una mayor frecuencia de casos de enfermedad de Parkinson entre los familiares de una persona afecta en comparación con aquellos que no presentaban historia familiar de la enfermedad. Los estudios en gemelos muestran una mayor concordancia en gemelos monocigotos (MZ) que en dicigotos (DZ), en casos de enfermedad de Parkinson de inicio temprano (antes de los 40 años). Los estudios en familias con afectados de Parkinson han mostrado resultados inconclusos, aunque uno de los estudios más grandes realizado a familiares de primer grado propone un riesgo entre 2.7 y 3.5 veces mayor de desarrollar la enfermedad (*Tabla 6*). El nivel de contribución genética en el Parkinson parece estar determinado por la edad de inicio de la enfermedad; cuanto más temprano se inicie la enfermedad mayor es la posibilidad de tener un familiar afecto. La existencia de un afectado menor de cuarenta años en la familia incrementa en seis veces la posibilidad de desarrollar Parkinson.

**Tabla. 2. Clasificación Genética de la Enfermedad de Parkinson**

Enfermedad	Gen/Proteína	Herencia	Locus	Lesión Genética	OMIM
Enfermedad de Parkinson familiar, tipo 1; <i>PARK1</i>	<i>SNCA</i> /alpha-synuclein	Autosómica dominante	4q21	Mutaciones puntuales Duplicaciones	168601 168600
Enfermedad de Parkinson juvenil 2; <i>PARK2</i>	<i>PARK2</i> /E3 ubiquitin-protein ligase parkin	Autosómica recesiva	6q25.2-q27	Mutaciones puntuales Duplicaciones Delecciones	600116 168600
Enfermedad de Parkinson 3; <i>PARK3</i> (Cuerpos de Lewy)		Autosómica dominante	2p13		602404 168600
Enfermedad de Parkinson 4; <i>PARK4</i> (Cuerpos de Lewy)	<i>SNCA</i> /alpha-synuclein	Autosómica dominante	4q21	Triplicación	605543 168600
Enfermedad de Parkinson 5; <i>PARK5</i>	<i>UCHL1</i> /ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1	Autosómica dominante	4p14	Mutaciones puntuales	191342 168600
Enfermedad de Parkinson 6; <i>PARK6</i> (inicio precoz)	<i>PINK1</i> /serine/threonine-protein kinase PINK1, mitochondrial	Autosómica recesiva	1p36	Mutaciones puntuales	605909 168600
Enfermedad de Parkinson 7; <i>PARK7</i> (inicio precoz)	<i>DJ1</i> /protein DJ-1	Autosómica recesiva	1p36	Mutaciones puntuales Delecciones	606324 168600
Enfermedad de Parkinson familiar 8, esporádica; <i>PARK8</i>	<i>LRKK2</i> /leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2 (dardarina)	Autosómica dominante	12q12	Mutaciones puntuales	607060 168600
Enfermedad de Parkinson; <i>PARK13</i>	<i>HTRA2</i> /serine protease HTRA2, mitochondrial	Susceptibilidad	2p12	Mutaciones puntuales	606441 168600
Enfermedad de Parkinson	<i>NR4A2</i> /nuclear receptor subfamily 4 group A member 2	Susceptibilidad	2q22-q23	Mutaciones puntuales	601828 168600
Enfermedad de Parkinson	<i>SNCAIP</i> /synphilin-1	Susceptibilidad	5q23.1-q23.3	Mutaciones puntuales rs28937592	603779 168600
Enfermedad de Parkinson	<i>SNCA</i> /alpha-synuclein	Susceptibilidad	4q21	Rep1 263 bp alelo (repetición de un dinucleótido)	168601 168600
Enfermedad de Parkinson	<i>GBA</i> /glucosylceramidase precursor	Susceptibilidad	1q21	Mutaciones puntuales	606463 168600

### La Genética de la Enfermedad de Parkinson

Numerosos genes relacionados con formas familiares de la enfermedad se han identificado (*Tabla 2*), pero la mayor parte de los casos de enfermedad de Parkinson no entran dentro de esta clasificación. Se considera que el componente genético asociado a las formas familiares de la enfermedad corresponde a un 10%, mientras que el 90% restante se clasifican como casos esporádicos, aparentemente no familiares. La enfermedad de Parkinson, en la actualidad, se considera una enfermedad genéticamente compleja, donde existe una influencia de múltiples factores genéticos que están interactuando a su vez con factores ambientales. La posibilidad de una persona de padecer Parkinson es mayor cuando existe historia familiar de la enfermedad, aunque no se haya identificado un patrón de herencia mendeliana.

**“La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa, constituyendo la segunda en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer.”**

**Genes relacionados con la enfermedad de Parkinson Familiar Dominante**

***SNCA (PARK1; synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)).***

Polymeropoulos y colaboradores identificaron en 1997, en una familia griega, la primera mutación (A53T) asociada a la enfermedad de Parkinson autosómica dominante. Más tarde fueron identificadas dos mutaciones más como causantes de la enfermedad. Duplicaciones de segmentos del gen también fueron identificados en pacientes con Parkinson. Este descubrimiento confirmó la asociación de la herencia con la enfermedad de Parkinson. Más tarde se identificó a la proteína alfa-sinucleína como el principal componente de los cuerpos de Lewy, lesión neuropatológica característica de la enfermedad.

El Parkinsonismo asociado con mutaciones en *alfa-sinucleína* aparece a una edad relativamente temprana, entre los 30 y los 50 años, progresa rápidamente, con una supervivencia media de unos 10 años, y en muchas ocasiones la enfermedad conduce a la demencia. La presencia de cuerpos de Lewy no se ciñe sólo a la sustancia negra, sino que también se localizan en la corteza, el estriado y en el locus ceruleus.

La función de la proteína alfa-sinucleína no se conoce con exactitud. Forma parte de una familia de proteínas denominadas sinucleínas alfa, beta y gamma. Su función podría es-

**“La posibilidad de una persona de padecer Parkinson es mayor cuando existe historia familiar de la enfermedad, aunque no se haya identificado un patrón de herencia mendeliana.”**

**Tabla. 3. Clasificación Genética de las Distonías.**

Tipo De Distonía	Gen	Herencia	Locus	OMIM
Distonía Generalizada de inicio precoz	<i>DYT1/torsin-A</i>	Autosómica dominante	9q34	605204
Distonía musculorum deformans 2	<i>DYT2</i>	Autosómica recesiva	Desconocido	224500
Lubag (parkinsonismo-distonía ligada al X)	<i>DYT3</i>	X recesiva	Xq13	314250
Distonía musculorum deformans 4 (dístonia)	<i>DYT4</i>	Autosómica dominante	Desconocido	128101
Distonía que responde a la dopa (Síndrome de Segawa)	<i>DYT5/GTP-Cyclohidrolase 1</i>	Autosómica dominante	14q22.1-q22.2	128230 600225
Distonía de torsión inicio en adolescencia	<i>DYT6/THAP domain-containing protein 1</i>	Autosómica dominante	8p11.21	602629
Distonía cervical, focal, del adulto	<i>DYT7/</i>	Autosómica dominante	18p	602124
Coreoatetosis paroxística familiar (PNKD1)	<i>DYT8/probable hydrolase PNKD</i>	Autosómica dominante	2q35	118800
Coreoatetosis paroxística con ataxia episódica (CSE)	<i>DYT9</i>	Autosómica dominante	1p	601042
Distonía familiar paroxística	<i>DYT10</i>	Autosómica dominante	16p11.2-q12.1	128200
Distonía mioclónica	<i>DYT11/epsilon-sarcoglycan</i>	Autosómica dominante	7q21	159900
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido	<i>DYT12/sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-3</i>	Autosómica dominante	19q12-q13.2	128235
Distonía de torsión temprana	<i>DYT13</i>	Autosómica dominante	1p36.32-p36.13	607671
Distonía que responde a la dopa	<i>DYT14</i>	Autosómica dominante	14q	128230
Distonía 15, mioclónica	<i>DYT15</i>	Autosómica dominante	18p11	607488

tar asociada a la regulación de la liberación y el transporte de la dopamina. La alfa-sinucleína se localiza en la región presináptica del axón, donde se encargaría de la regulación de la función sináptica.

Una característica muy importante de esta familia de proteínas, es que tiende a formar agregados bajo diferentes condiciones. Las mutaciones identificadas en pacientes con Parkinson se localizan en una zona de la proteína que tiene la capacidad de autoagregarse. Este proceso da lugar a la formación de fibrillas altamente insolubles o de protofibrillas. Las protofibrillas alteran la estructura de la membrana, haciéndola débil, causando disfunción y muerte celular.

La proteína alfa-sinucleína sufre una modificación postranslacional que consiste en la fosforilación en la posición Ser-129 por proteínas quinasas, y es esta proteína fosforilada la que abunda en los cuerpos de Lewy

Numerosos estudios se están llevando a cabo para determinar si los niveles de alfa-sinucleína en líquido cefalorraquídeo y sangre representan un biomarcador de la enfermedad.

***PARK3 (Parkinson disease (autosomal dominant, Lewy body) 3).***

En 1998 Gasser y colaboradores, mediante técnicas de ligamiento, identificaron una región cromosómica, 2p13, en un grupo de familias de origen europeo. Dos de estas familias, una de origen danés y otra de origen alemán, comparten un haplotipo común próximo a la región 2p13. Los 14 genes que se conocen localizados dentro de esa región crítica fueron secuenciados, pero ninguna mutación patogénica asociada a la enfermedad fue identificada. Las características clínicas de estas familias son similares a las de la enfermedad de Parkinson esporádica, con una edad de inicio de la enfermedad que ronda los 59 años y con progresión hacia la demencia. Las lesiones neuropatológicas consisten en pérdida de neuronas en la sustancia negra, y presencia de cuerpos de Lewy en el tronco cerebral, junto con la existencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles. Estudios de ligamiento a gran escala han determinado la asociación de este locus con la edad de aparición de la enfermedad.

**SNCA (PARK4; synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)).**

En 2004 se identificó una familia de origen sueco-americano en la que se encontró una triplicación del gen *SNCA* causante de la enfermedad de Parkinson autosómica dominante y demencia. Esta multiplicación génica hace que las personas portadoras

presenten 4 copias funcionales del gen *alfa-sinucleína*, y diversas investigaciones avalan que esta lesión génica es causa de la enfermedad de Parkinson autosómica dominante. Se estima que la región cromosómica afectada contenga 17 genes además del gen *SNCA*. El probando desarrolló la enfermedad a los 31 años, con un curso clínico rápidamente progresivo con rigidez, tem-

blor y bradicinesia. A los 45 años, desarrolló alucinaciones visuales y auditivas y paranoia; más tarde, demencia, muriendo a los 52 años. Los estudios *postmortem* determinaron severa degeneración neuronal en la sustancia negra, el locus ceruleus y el hipocampo. En el hipotálamo, el núcleo basal de Meynert y la corteza cerebral se identificaron cuerpos de Lewy.

**Tabla. 4. Clasificación Genética de las Ataxias**

Tipo de Ataxia	Gen/Proteína	Herencia	Locus	Mutación	OMIM
SCA1	<i>ATXN1</i> /ataxin-1	Autosómica dominante	6p23	Expansión trinucleótido CAG	164400
SCA2	<i>ATXN2</i> /ataxin-2	Autosómica dominante	12q24	Expansión trinucleótido CAG	183090
SCA3 Enfermedad de Machado-Joseph	<i>ATXN3</i> /ataxin-3	Autosómica dominante	14q24.3-q31	Expansión trinucleótido CAG	109150
SCA4 (con neuropatía axonal sensitiva)	<i>PLEKHG4</i> /puratrophin-1	Autosómica dominante	16q22.1		600223
SCA5	<i>SPTBN2</i> /spectrin beta chain, brain 2	Autosómica dominante	11q13	Mutaciones en el gen <i>SPTBN2</i>	600224
SCA6	<i>CACNA1A</i> /voltage-dependent P/Q-type calcium channel alpha-1A subunit	Autosómica dominante	19p13	Expansión trinucleótido CAG	183086
SCA7 (con degeneración de la retina)	<i>ATXN7</i> /ataxin-7	Autosómica dominante	3p21.1-p12	Expansión trinucleótido CAG	164500
SCA8	<i>ATXN8OS</i> /ataxia-8	Autosómica dominante	13q21	Expansión trinucleótido CTG-CAG	608768
SCA9					612876
SCA10	<i>ATXN10</i> /ataxin-10	Autosómica dominante	22q13	Expansión del pentanucleótido ATTCT	603516
SCA11	<i>TTBK2</i> /tau-tubulin kinase 2	Autosómica dominante	15q15.2	Mutaciones en el gen <i>TTBK2</i>	604432
SCA12	<i>PPP2R2B</i> /serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B beta isoform	Autosómica dominante	5q31-q33	Expansión trinucleótido CAG	604326
SCA13	<i>KCNC3</i> /potassium voltage-gated channel subfamily C member 3	Autosómica dominante	19q13.3-q13.4	Mutaciones en el gen <i>KCNC3</i>	605259
SCA14	<i>PRKCG</i> /protein kinase C, gamma subtype	Autosómica dominante	19q13.4	Mutaciones en el gen <i>PRKCG</i>	605361
SCA15	<i>ITPR1</i> /inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1	Autosómica dominante	3p26-p25, 3p26.1-p25.3	Delecciones del gen <i>ITPR1</i>	606658
SCA16	<i>SCA16</i> /contactin-4		3p26.2-pter		
SCA17 (Enfermedad de Huntington-4)	<i>TBP</i> /TATA-box binding protein	Autosómica dominante	6q27	Expansión CAA/CAG	607136
SCA18 (con neuropatía sensitivomotora)	<i>SCA18</i> (IFRD1)		7q22-q32		607458
SCA19	<i>SCA19</i>		1p21-q21		607346
SCA20 (con disfonía)		Autosómica dominante	11p13-q11	Duplicación de 260-kb de 11q12.2-11q12.3	608687
SCA21	<i>SCA21</i>		7p21.3-p15.1		607454
SCA22			1p21-q21		607346
SCA23	<i>SCA23</i>		20p13-p12.3		610245
SCA24 (SCAR4)		Autosómica recesiva	1p36		607317
SCA25	<i>SCA25</i>		2p21-p13		608703
SCA26	<i>SCA26</i>		19p13.3		609306
SCA27	<i>FGF14</i> /fibroblast growth factor 14	Autosómica dominante	13q34	Mutaciones en el gen <i>FGF14</i>	609307
SCA28	<i>SCA28</i>		18p11.22-q11.2	Mutaciones en el gen <i>SCA28</i>	610246
Ataxia de Friedreich	<i>FXN</i> /frataxin	Autosómica recesiva	9q13, 9p23-p11	Expansión trinucleótido GAA	229300
DRPLA	<i>ATN1</i> /atrophin-1	Autosómica dominante	12p13.31	Expansión trinucleótido CAG	125370
EA1	<i>KCNA1</i> /potassium voltage-gated channel component	Autosómica dominante	12p13	Mutaciones en el gen <i>KCNA1</i>	160120
EA2	<i>CACNA1A</i> /voltage-dependent P/Q-type calcium channel alpha-1A subunit	Autosómica dominante	19p13	Mutaciones en el gen <i>CACNA1A</i>	108500
Ataxia-telangiectasia	<i>ATM</i> /serin-protein kinase ATM	Autosómica recesiva	11q22.3	Mutaciones en el gen <i>ATM</i>	208900

**UCHL1 (PARK5; ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (ubiquitin thiolesterase).**

En una familia alemana con enfermedad de Parkinson se detectó en 2 hermanos la mutación I93M, que afecta a la función catalítica de la enzima, reduciendo su actividad proteolítica. Diversos estudios sugieren que la proteína actúa en el sistema proteosomal de degradación proteica. La degradación proteosómica de las proteínas es un mecanismo esencial en varios procesos celulares, incluyendo el ciclo celular, la regulación de la expresión

génica y las respuestas al estrés oxidativo. Esta proteína se encuentra localizada en los cuerpos de Lewy. En un estudio *in vitro*, se observó que la mutación I93M produce la agregación de la proteína alfa-sinucleína.

El polimorfismo S18Y, que aparece con una frecuencia de 20% en la población caucasoide, se asoció con un mecanismo de protección frente a la enfermedad de Parkinson. En dos estudios posteriores, uno con 3000 individuos y otro con 6000, no se observó asociación con protección frente a la enfermedad de Parkinson. Según

un estudio *in vitro*, este polimorfismo disminuye la actividad ligasa de la enzima que puede resultar patológica.

Estudios de inmunohistoquímica muestran un aumento de la expresión de la proteína en cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, en comparación con controles.

La mutación I93M es la única mutación asociada a la enfermedad de Parkinson de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta. En la familia donde se identi-

**Tabla. 5. Clasificación Genética de “otros Trastornos del Movimiento”.**

Enfermedad	Gen/Proteína	Herencia	Locus	Lesión Genética	OMIM
Enfermedad de Huntington	<i>HTT</i> /huntingtin	Autosómica dominante	4p16.3	Expansión trinucleótido CAG	143100
Síndrome de Gilles de la Tourette	<i>SLITRK1</i> /SLIT and NTRK-like protein 1	Agregación familiar	13q31, 11q23	Mutaciones en <i>SLITRK1</i>	137580
Síndrome de Rett	<i>MECP2</i> /methyl-CpG-binding protein 2	X dominante	Xq28	Mutaciones en <i>MECP2</i>	312750
Neuroacantocitosis (CHAC)	<i>VPS13A</i> /vacuolar protein sorting-associated protein 13A	Autosómica recesiva	9q21	Mutaciones en <i>VPS13A</i>	200150
Enfermedad de Wilson (Degeneración hepatolenticular)	<i>ATP7B</i> /copper-transporting ATPase 2	Autosómica recesiva	13q14.3-q21.1	Mutaciones en <i>ATP7B</i>	277900
Temblor esencial hereditario; <i>ETM1</i>	<i>DRD3</i> / D3 dopamine receptor	Autosómica dominante	3q13.3	S9G en <i>DRD3</i>	190300
Temblor esencial hereditario; <i>ETM2</i>			2p25-p22		602134
Síndrome de las piernas inquietas familiar; RLS7	<i>MEIS1</i> /homeobox protein Meis1	Susceptibilidad	2p14-p13	rs12469063 / rs2300478	612853
Síndrome de las piernas inquietas; RLS6	<i>BTBD9</i> / BTBD9 protein	Susceptibilidad	6p21	rs9296249 / rs9357271 / rs3923809	611185
Paraplejía espástica hereditaria 11; SPG11	<i>SPG11</i> /spatacsin (KIAA1840)	Autosómica recesiva	15q21.1	Mutaciones en <i>SPG11</i>	604360
Paraplejía espástica 17; SPG17 (Síndrome de Silver)	<i>BSCL2</i> /seipin	Autosómica dominante	11q13	Mutaciones en <i>BSCL2</i> Asn88Ser Ser90Leu	270685
Paraplejía espástica 3, SPG3 (Enfermedad de Strumpell)	<i>ATL1</i> /atlastin-1	Autosómica dominante	14q11-q21	Mutaciones en <i>ATL1</i>	182600
Paraplejía espástica 4; SPG4	<i>SPAST</i> /spastin	Autosómica dominante	2p22-p21	Mutaciones. Delecciones. Inserciones	182601
Paraplejía espástica familiar; FSP2	<i>SPAST</i> /spastin	Autosómica dominante	2p22-p21	Mutaciones. Delecciones. Inserciones	182601
Paraplejía espástica 23; SPG23 (con alteraciones pigmentarias)		Autosómica recesiva	1q24-q32		270750
Paraplejía espástica 20; SPG20 (síndrome de Troyer)	<i>SPG20</i> /spartin	Autosómica recesiva	13q12.3	Mutación 1110delA	275900
Paraplejía espástica 15; SPG15 (Síndrome de Kjellin)	<i>ZFYVE26</i> /zinc finger FYVE domain-containing protein 26	Autosómica recesiva	14q24.1	Mutaciones en <i>ZFYVE26</i>	270700
Paraplejía espástica 6; SPG6	<i>NIPA1</i> /magnesium transporter NIPA1	Autosómica dominante	15q11.1	Mutaciones en <i>NIPA1</i>	600363
Paraplejía espástica 7; SPG7	<i>SPG7</i> /paraplegin	Autosómica recesiva	16q24.3	Mutaciones. Delecciones. Duplicaciones	607259
Paraplejía espástica 1; SPG1 (Síndrome de Masa)	<i>L1CAM</i> /neural cell adhesion molecule L1	X recesiva	Xq28	Mutaciones en <i>L1CAM</i>	303350
Paraplejía espástica 2; SPG2	<i>PLP1</i> /myelin proteolipid protein	X recesiva	Xq22	Mutaciones. Delecciones. Duplicaciones	312920

**Tabla. 6. Riesgo Genético en la Enfermedad de Parkinson.**

Enfermedad de Parkinson de inicio tardío (esporádica)	Riesgo a lo largo de la vida en familiares primer grado	3-7 % riesgo máximo 20%
Enfermedad de Parkinson Familiar	Autosómica dominante	50% riesgo de heredar la mutación padre o madre afecto
	Autosómica recesiva	25% riesgo de heredar la mutación padre y madre portadores de la mutación



ficó la mutación, el padre de los afectos, portador de la mutación, era asintomático. La clínica de la enfermedad es similar a los casos de Parkinson esporádico y la edad de comienzo de la enfermedad es de 49 y 50 años. Comienza con síntomas de temblor en reposo, progresando a inestabilidad postural, rigidez y bradicinesia.

***LRRK2 (PARK8; leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2; dardarina).***

En 1997 se identificó en una familia japonesa con enfermedad de Parkinson autosómica dominante, un ligamiento a una región en el cromosoma 12. La clínica era típica del Parkinson esporádico y la edad de comienzo de la enfermedad era aproximadamente 50 años, asociada con degeneración de la sustancia negra y ausencia de cuerpos de Lewy. El gen fue clonado en el año 2004 en 5 familias, una de Inglaterra y 4 del País Vasco que presentan 2 mutaciones asociadas a este gen, Arg1441Gly y Tyr1699Cys. A la proteína se la bautizó como dardarina, nombre vasco que se asocia a temblor y que resultaba ser un síntoma prominente en las familias del estudio. La mutación Arg1441Gly se presenta con una frecuencia alta en familias del País Vasco y norte de España.

Este gen es el de mayor importancia que se ha asociado con la enfermedad de Parkinson. La mutación G2019S es responsable de entre el 1% y el 2% de los casos esporádicos de enfermedad de Parkinson, y del 5 al 8% de los casos familiares en Europa. En judíos Ashkenazi y árabes del norte de África la frecuencia de la mutación Gly2019Ser es mayor, con un gradiente nort-sur. El riesgo de enfermedad de Parkinson de una persona que ha heredado la mutación Gly2019Ser es del 28% a la edad de 59 años, del 51% los 69 años y del 74% a los 79 años.

En la enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en el gen *LRRK2*, existe una gran variabilidad en la presentación clínica, en la patología asociada, en la edad de comienzo y en la penetrancia de la enfermedad. Por ejemplo, la mutación Gly2019Ser presenta una penetrancia de aproximadamente el 30% y una edad de presentación variable, desde 35 a 75 años. La neuropatología es heterogénea con presencia de cuerpos de Lewy en algunos casos, y de ovillos neurofibrilares y placas seniles en otros, además de la degene-



ración de la sustancia negra que puede no estar presente, o aparecer neurodegeneración en otras áreas cerebrales. La presentación clínica también puede ser variable, en algunos casos puede semejar una demencia frontotemporal, o mostrar un curso de la enfermedad lento.

Se han descrito siete mutaciones (K1114K; I1122V; R1441C; R1441G; Y1699C; I2020T y G2019S) en las que se ha demostrado segregación del gen causal, pero existen más de 20 mutaciones puntuales descritas en casos únicos y que todavía no se conoce su patogenicidad.

Dardarina es una proteína larga con múltiples dominios funcionales; pertenece a una familia de proteínas denominadas ROC con 2 dominios funcionalmente importantes, el dominio ROC con actividad GTP-asa y el dominio COR. Su función es desconocida aunque se cree que participa en la fosforilación de otras proteínas, e interacciona con parkin a través del dominio COR.

**“Numerosos trabajos científicos han mostrado una mayor frecuencia de casos de enfermedad de Parkinson entre los familiares de una persona afecta en comparación con aquellos que no presentaban historia familiar de la enfermedad”**

**Genes relacionados con la enfermedad de Parkinson Familiar Recesiva**

***PARK2 (E3 ubiquitin-protein ligase parkin).***

*PARK2* fue el primer gen identificado en formas recesivas de la enfermedad de Parkinson y es la causa más común de la enfermedad de Parkinson de inicio precoz. El 50% de los casos de enfermedad de Parkinson familiar de comienzo antes de los 40 años están ligados a este gen, y la probabilidad aumenta al disminuir la edad de inicio.

Mutaciones en *PARK2* también son la causa de un 15% de casos de enfermedad de Parkinson idiopática. Un estudio en una familia italiana con enfermedad de Parkinson de inicio tardío y de herencia autosó-

mica dominante con sintomatología clásica, identificó con el análisis genético de los afectados deleciones de diverso tamaño del gen *PARK2*. Diversos estudios sugieren que mutaciones en *PARK2* contribuyen a la aparición de formas comunes de enfermedad de Parkinson, además mutaciones en heterocigosis, especialmente las localizadas en el exón 7, se comportan como alelos de susceptibilidad para la enfermedad de Parkinson de inicio tardío.

El cuadro clínico de la enfermedad asociado a mutaciones en este gen, no es el clásico del Parkinson esporádico, apareciendo otros síntomas asociados como distonía, hiperreflexia, alteración de reflejos posturales, bloqueo de la marcha, progresión lenta. Los pacientes sobreviven una media de 10 a 20 años. El estudio neuropatológico indica ausencia de cuerpos de Lewy y degeneración de la sustancia negra y locus ceruleus; puede haber presencia de ovillos neurofibrilares en hipotálamo, hipocampo y corteza. Las lesiones génicas identificadas son heterogéneas incluyendo: mutaciones puntuales, duplicaciones, multiplicaciones, deleciones, mutaciones “splice”, mutaciones “stop”, mutaciones compuestas.

Parkin es una proteína ligasa que forma parte del sistema proteosomal encargado de la degradación proteica, y forma parte de la familia de las ubiquitinas. Mutaciones causantes de enfermedad de Parkinson, producen una disminución de la actividad ligasa de la proteína que promociona la formación de agregados proteicos, y conduce a la neurodegeneración y muerte neuronales. Parkin interacciona con la proteína alfa-sinucleína en el proceso de ubiquitinación para la proteólisis final de la proteína alfa-sinucleína. También está implicada en procesos de carcinogénesis, puede tratarse de un gen supresor tumoral; en biopsias de tumores se encontró baja expresividad de la proteína.

***PINK1 (PARK6; serine/threonine-protein kinase PINK1, mitochondrial).***

En el año 2004 se identificaron mutaciones en *PINK1* en 4 familias italianas con enfermedad de Parkinson de inicio temprano y herencia recesiva. Estimaciones indican que mutaciones en *PINK1* son la causa del 4% de los casos de Parkinson familiar recesivo. Lo más frecuente es que las mutaciones sean homocigotas, pero se han encontrado casos de afectos con mutaciones heterocigotas.

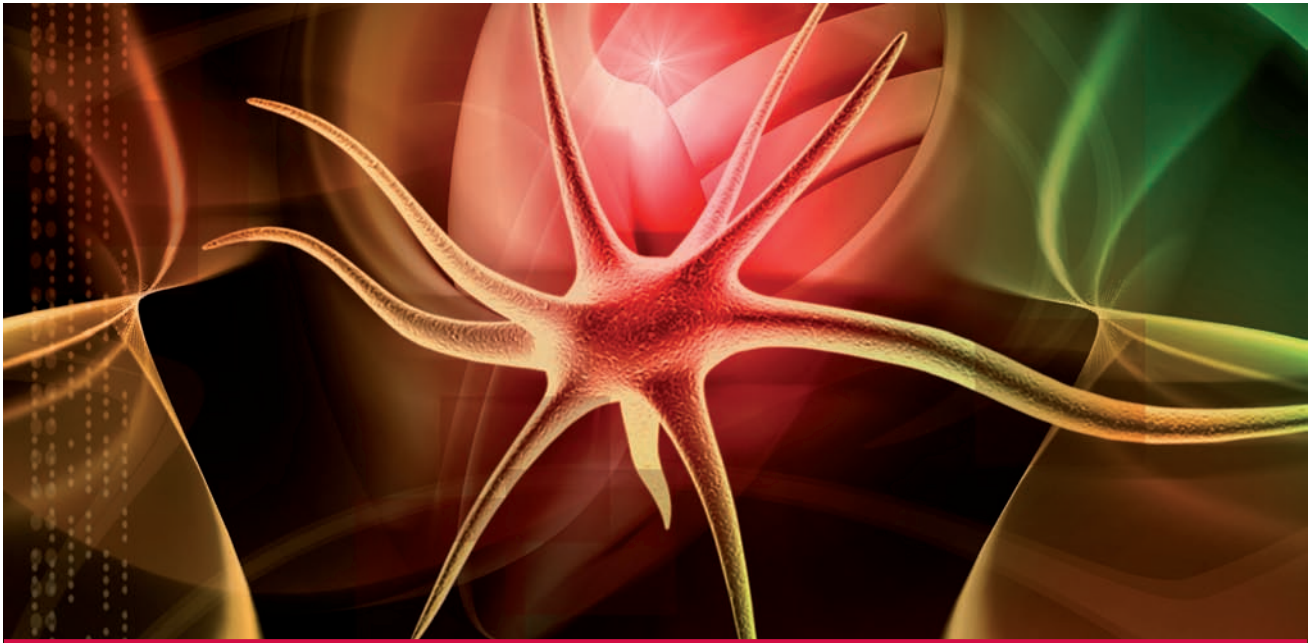
**Tabla. 7. Diagnóstico Diferencial de la Enfermedad de Parkinson**

**Parkinson-plus o parkinsonismos**

- Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP)
- Degeneración córtico basal (DCB)
- Demencia fronto-temporal con parkinsonismo
- Atrofia Sistémica Múltiple (AMS)
- Síndrome de Shy-Drager
- Degeneración Nigroestratal
- Atrofia olivopontocerebelosa (OPCA)
- Parkinson-ELA-Demencia de Guam
- Enfermedad con cuerpos de Lewy difusos
- Síndrome Alzheimer/Parkinson
- Variante rígida de la enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Hallevorden-Spatz

**Parkinsonismos secundarios**

- Tóxicos
- Metil-4-fenil-tetrahidropiridina (MPTP)
- Manganeso
- Monóxido de carbono
- Inducido por drogas: 5-Fluorouracilo; Ácido valproico; Amiodarona; Antagonistas de calcio; Ciclosporina; Cimetidina; Disulfirán; Inhibidores de la recaptación de serotonina; Interferon-alfa; Litio; Meperidina; Metaclopramida; Neurolépticos; Perhexilina; Proclorperazina; Reserpina
- Vasculares
- Infartos lacunares de los ganglios basales
- Encefalopatía de Binswanger
- Infartos estratégicos en ganglios basales o sustancia negra
- Hidrocefalia
- Tumores o quistes
- Endocrino-Metabólicos
- Disfunción paratiroidea
- Degeneración hepatocelular crónica
- Enfermedad de Wilson
- Infecciosos
- Postencefálico y postvacunal
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Panencefalitis multifocal progresiva
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y Gerstmann-Sträussler-Scheinker
- Enfermedad de Whipple



El curso clínico de la enfermedad que se asocia con mutaciones en *PINK1* es similar al Parkinson idiopático, excepto que la edad de inicio es anterior, entre 35 y 45 años, y la progresión de la enfermedad es lenta. Puede aparecer asociada distonía al comienzo de la enfermedad. Se ha observado que en algunos casos, la clínica de la enfermedad se parece a la causada por mutaciones en *PARK2*.

La función de la proteína es proteger a la mitocondria del estrés celular mediante la fosforilación de proteínas mitocondriales, para mantener la función mitocondrial e inhibir la apoptosis.

---

***DJ1 (PARK7; Parkinson disease (autosomal recessive, early onset) 7; Protein DJ-1).***

Mutaciones en este gen son una causa rara de enfermedad de Parkinson de inicio juvenil y herencia recesiva. Representan un 1-2% de los casos familiares de Parkinson. El Parkinson asociado es de inicio temprano (alrededor de los 30 años), con síntomas típicos de parkinsonismo, curso prolongado y respuesta buena a L-DOPA. Aparece pérdida de sustancia negra. En una familia consanguínea del sur de Italia se encontraron 3 afectados con parkinsonismo, esclerosis lateral amiotrófica y alteraciones cognitivas en los que se identificaron 2 mutaciones heterocigotas en el gen *DJ1*. La enfermedad de Parkinson asociada al gen *DJ1* presenta variabilidad clínica.

Una mutación en *DJ1* (L166P) asociada con enfermedad de Parkinson produce una proteína no funcional. Una de las funciones de la proteína DJ-1 es proteger las neuronas del estrés oxidativo y de la muerte neuronal. Actúa como una chaperona y afecta a la expresión de determinados genes, inhibiéndola. Se cree que interacciona con *PINK1* y con *PARK2*, en el sistema de degradación proteica. Algunos estudios han señalado que esta proteína podría tener un papel neuroprotector.

Esta proteína ha sido identificada en ovillos neurofibrilares de cerebros de pacientes con enfermedades ligadas a la proteína tau, o taupatías.

**“Este trabajo de investigación tiene como objetivo la caracterización molecular de pacientes con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo. El estudio genético consiste en el análisis de 6 mutaciones (G2019S, R1441C, R1441H, R1441G, Y1699C, I2020T) en el gen *LRRK2*. ”**

### Genes relacionados con susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson

Polimorfismos o mutaciones en diversos genes han sido relacionadas con susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson: *HTRA2* (*PARK13*), *NR4A2*, *GBA*, *MAPT*, *SNCAIP*, *DRD3*, *MAOB*, *GS-K3B*, *NOS1*, *SNCA*, *LRRK2*, y otros.

En un estudio genómico a gran escala de familias con enfermedad de Parkinson se ha encontrado relación entre la susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson y los genes *SNCA* y *MAPT* ya previamente asociados a la enfermedad, y un nuevo gen denominado *GAK*. En otro estudio genómico, donde se buscaban genes relacionados con la edad de inicio del Parkinson asociado a historia familiar, se encontró una asociación de 5 polimorfismos con la edad de inicio pero sin alcanzar significación. El polimorfismo que presentaba mayor grado de asociación está localizado en el gen *AAK1*.

**“La enfermedad de Parkinson es una enfermedad genéticamente compleja, en la que se han identificado genes asociados a formas familiares de la enfermedad, tanto formas recesivas como dominantes; y genes asociados a susceptibilidad a la enfermedad.”**

Numerosos estudios han asociado la susceptibilidad al Parkinson con el haplotipo H1 localizado a lo largo de todo el gen *MAPT*, pero con resultados inconclusos.

Mutaciones en el gen *GBA*, que codifica a la proteína glucocerebrosidasa causante de la enfermedad de Gaucher, han sido relacionadas con la enfermedad de Parkinson esporádica. Los resultados de un estudio multicéntrico demostraron una fuerte asociación entre la enfermedad de Parkinson y mutaciones en este gen. Se cree que mutaciones asociadas a este gen pueden modificar la edad de inicio de la enfermedad de Parkinson.

Mutaciones en el gen *SNCAIP*, que codifica la proteína sinifilina, se asocian con la enfermedad de Parkinson esporádica. La mutación Arg-621Cys se identificó en 2 enfermos de Parkinson en Alemania de más de 60 años de edad.

Dos mutaciones diferentes en el gen *NR4A2* se identificaron en 10 familias con la enfermedad

de Parkinson, pero no en casos de Parkinson esporádico. Sucesivos estudios ofrecieron resultados contradictorios, sugiriendo que este gen no tiene un papel relevante en la susceptibilidad al Parkinson.

Polimorfismos en el gen *SNCA* se han relacionado con susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson. Un polimorfismo de repetición, Rep1, en la región promotora del gen se ha asociado con susceptibilidad a la enfermedad. Se cree que este polimorfismo de repetición altera la transcripción de la proteína. Otros estudios de asociación han encontrado relación entre polimorfismos del gen *SNCA* en las regiones promotora y 3'UTR del gen y el Parkinson esporádico.

En varios pacientes alemanes con enfermedad de Parkinson esporádica, se han encontrado 2 mutaciones en el gen *HTRA2*, A141S y G399S, asociadas con la enfermedad. Este gen codifica una proteína mitocondrial, la proteína serina proteasa HTRA2.

### Estudio de mutaciones en el gen *LRRK2* en pacientes con Parkinsonismo. Proyecto EBIOTEC-LRRK2- 09'

Este trabajo de investigación tiene como objetivo la caracterización molecular de pacientes con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo. Para ello, hemos iniciado un estudio retrospectivo en 70 controles neurológicamente sanos y en 175 pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, parkinsonismo vascular, demencia de cuerpos de Lewy y demencia fronto-temporal, patologías todas ellas asociadas a sintomatología parkinsoniana. El estudio genético consiste en el análisis de 6 mutaciones (G2019S, R1441C, R1441H, R1441G, Y1699C, I2020T) en el gen *LRRK2*. Desde un punto de vista epidemiológico, se trata probablemente de uno de los genes más importantes, ya que su mutación más frecuente G2019S se ha descrito en un 41% en el Norte de África, y en un 2.1-11% de familias europeas, con gradiente Norte-Sur. Además, se ha encontrado en un 2-8% de pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica de inicio tardío. La identificación de las mutaciones G2019S, Y1699C y I2020T se realizó mediante técnicas de PCR a tiempo real, usando ensayos TaqMan. Las mutaciones R1441C, R1441G y R1441H se determinaron mediante PCR y restricción enzimática, de este modo se realizó un cribado previo para determinar qué muestras pueden tener una mutación, y aquellas muestras susceptibles de presentarla se secuenciaron para identificar

cuál de las tres mutaciones estaba presente. El número de individuos en cada patología estudiada fueron: Enfermedad de Parkinson (N=90; con 2 casos de enfermedad de inicio temprano); Parkinsonismo, incluido parkinsonismo vascular (N=41); Demencia Fronto-temporal (N=31); y Demencia por cuerpos de Lewy (N=1). Los controles eran neurológicamente sanos y en un rango de edad similar a la de los pacientes a estudio. La mutación G2019S se ha encontrado en 5 pacientes del total y en ningún control. Las otras mutaciones analizadas no se han identificado en ninguno de los pacientes del estudio, ni en los sujetos controles.

Las características de los 5 pacientes en los que se ha identificado la mutación G2019S son:

- Caso 1.** Paciente mujer de 64 años de edad, diagnosticada de parkinsonismo con patología cerebral vascular asociada. No refiere déficit cognitivo. Presenta la mutación en heterocigosis.
- Caso 2.** Paciente varón de 70 años de edad, diagnosticado de enfermedad de Parkinson. No refiere déficit cognitivo. Presenta la mutación en heterocigosis.

**Caso 3.** Paciente mujer de 37 años de edad, diagnosticada de enfermedad de Parkinson. Presenta la mutación en heterocigosis.

**Caso 4.** Paciente mujer de 84 años, diagnosticada de enfermedad de Parkinson. No presenta déficit cognitivo. Presenta la mutación en heterocigosis.

**Caso 5.** Paciente mujer de 37 años de edad, diagnosticada de enfermedad de Parkinson asociada a un trastorno de la personalidad. Presenta la mutación en heterocigosis.

La frecuencia de aparición de la mutación G2019S en este estudio es del 2.9%, similar a la observada en pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. El rango de edad también es variable, al igual que en otros casos descritos en la literatura científica. Hemos encontrado 2 casos de enfermedad de Parkinson de inicio precoz asociados con esta mutación. Queda por determinar, en estos 5 casos, el componente familiar de la enfermedad y ahondar en el curso clínico de la misma, para lograr una buena caracterización genético-clínica de esta mutación en nuestro medio. ■

## Conclusiones

La enfermedad de Parkinson es la segunda causa más frecuente de enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Es una enfermedad genéticamente compleja, en la que se han identificado genes asociados a formas familiares de la enfermedad, tanto formas recesivas como dominantes; y genes asociados a susceptibilidad a la enfermedad, aunque los estudios sobre genética de susceptibilidad y Parkinson no son concluyentes. Las mutaciones en el gen *LRRK2* son la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson familiar y esporádica, y en la actualidad es el gen de mayor importancia que se ha asociado con la enfermedad de Parkinson. La mutación G2019S en el gen *LRRK2* es la más común de todas las mutaciones identificadas en este gen, causando enfermedad de Parkinson tanto esporádica como familiar de herencia autosómica dominante.

Las conclusiones del estudio de investigación que hemos llevado a cabo sobre el gen *LRRK2* y la enfermedad de Parkinson indican que la frecuencia en nuestra población de la mutación G2019S es del 2.9%. El rango de edad de inicio de la enfermedad es variable, entre 34 y 80 años. La mutación se ha identificado en dos casos de enfermedad de Parkinson de inicio precoz. En los cinco casos con la mutación G2019S, aparentemente no existen antecedentes familiares de la enfermedad, y la presentación clínica de estos casos es típica de la enfermedad de Parkinson. ■



Lucía Fernández-Novoa  
genetica@ebiotec.com

## Referencias Bibliográficas:

- www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM.
- www.uniprot.org.
- Willard HJ, Ginsburg GS, Eds. Genomic and Personalized Medicine. Elsevier; 2009.
- Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Eds. Principles of Neural Sciences. McGraw-Hill; 1991.
- WE MOVE™. Worldwide Education and Awareness for Movement Disorders.
- GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2009.
- The Dana Foundation.
- The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research.
- Lill CM, Bagade S, McQueen MB, Roehr JT, Kavvoura F, Schjeide BMM, Allen NC, Tanzi R, Khoury MJ, Ioannidis JPA, Bertram L. The PDGene Database. Alzheimer Research Forum. Available at: <http://www.pdgene.org/>.