

FACTORES GENÉTICOS INVOLUCRADOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD DE PARKINSON

Horacio Vidrio Morgado*, María Elisa Alonso Vilatela*, Marisol López López**

SUMMARY

Parkinson's disease (PD) is the main cause of parkinsonism (rigidity, resting tremor, bradykinesia and loss of postural reflexes). There is evidence highlighting the importance of the interaction between environmental factors and genetics on the pathogenesis of PD.

The research about the role of genetics in Parkinson's disease began with familial aggregation studies, which have shown that approximately 10-15% of patients with PD have a positive first-degree family history of PD; this proportion is higher than a 1% found in controls.

Twins studies have found a larger concordance rate in monozygotic twins with early-onset PD (symptoms onset before 40 years of age). Nevertheless, dopaminergic functional studies in twins using PET (Positron Emission Tomography) with [¹⁸F]dopa have also shown a substantial role for inheritance in late-onset, sporadic PD. In one of these studies with clinically discordant twins (monozygotic and dizygotic), the concordance rate at baseline for subclinical striatal dopaminergic dysfunction was higher in monozygotic than dizygotic twin pairs (55% vs 18%, respectively) using functional neuroimaging criteria.

Nine loci have been so far identified and six genes inherited as a Mendelian fashion have been cloned.

Also, α -synuclein (*PARK1*) gene mutations were found to be pathogenic and responsible for a rare PD with an autosomal dominant inheritance in a large Greek-Italian family (the Contursi kindred). These findings have not been reproduced in patients with late-onset, sporadic PD. Mutations in the gene encoding for parkin (*PARK2*) are responsible for PD with an autosomal recessive trait and are relatively common in patients with early-onset PD.

Mutations in α -synuclein and parkin genes suggest that the dysfunction of the ubiquitine-proteasome system, that mediates degradation of proteins, plays an important role in the pathogenesis of PD. Ubiquitine is a key component of this system and is attached to the proteins by ubiquitine-ligases in order to mark them to be cleaved by the proteasome. The production of free-ubiquitine involves a type of proteins called ubiquitine-hydrolases. Mutations in a gene that encodes for one of these proteins, *UCH-L1*, have been also involved in familial PD.

Cellular death models in PD have been centered in oxidative stress and excitotoxicity mechanisms. Even though these mechanisms are still considered important, the models that highlight the abnormal aggregation of proteins and the failure of the ubiquitine proteolytic system are more consistent with available experimental data. The product of *DJ-1* (*PARK7*) was recently involved in familial PD. This

could protect dopaminergic neurons from damage due to oxidative stress as suggested by its structure similarity with the stress-induced bacterial chaperone (Hsp-31); it also could help in the appropriate folding of proteins. Other studies suggest *DJ-1* mutations could contribute to the elevated levels of oxidative stress seen in PD.

Theories about the pathogenesis of PD have been developed independently of the findings in the genetics field. One particularly prominent model suggests that various mitochondrial alterations that produce failure in the production of cellular energy or elevated free radicals levels or both have an important role in PD pathogenesis, and some recent genetic findings support this theory. Mutations in the gene encoding for *PINK1* (*PARK6*), a mitochondrial protein-kinase, have been found in some patients with familial PD.

Recently, a gene localized in *PARK8* (*LRRK2*/dardarin) has been cloned. It is responsible for familial PD with autosomal dominant inheritance, typical age of onset and clinical findings similar to the ones found in idiopathic PD.

Association studies with candidate genes have discovered the influence of some polymorphisms on certain PD clinical features, at least in the populations studied. The relative risk and age of onset of PD, as well as the levodopa induced dyskinesia, are among these characteristics. Candidate genes were chosen because of their alleged role on the pathogenesis of PD. The major candidate genes studied so far are related to dopamine synthesis, transport and metabolism, xenobiotics and other neuronal toxins detoxification, mitochondrial metabolism, and also transcription factors and neurotrophic genes involved in the mesencephalic dopaminergic system development.

Of the susceptibility genes so far studied, only the MAO-B >188 bp allele has shown a significant association in a meta-analysis. Additionally, only six genes (*DRD2*, *ND3*, *BNDF*, α -synuclein, *UCHL1* and *Nurr-1*) have shown important associations with PD in several studies and have fulfilled the criteria for their replication and meta-analysis.

These mixed results could be related to differences in sample size, ethnical background and methodology as to make it almost impossible to summarize independent studies. Other possible contributions are populations stratification, biologic credibility of the association between the gene and the phenotype and gene to gene interactions.

However, these mutations are not found in the great majority of patients with sporadic PD. In these patients, normal gene polymorphisms must confer susceptibility to PD, and certain, not-yet-identified, environmental factors must interact with them in order to produce clinically PD.

* Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

** Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Correspondencia: Dra. María Elisa Alonso Vilatela, Departamento de Neurogenética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, col. La Fama, Tlalpan, 14269, México DF. Tel. 5606-3822. elisaav@servidor.unam.mx

Recibido primera versión: 15 de marzo de 2006. Segunda versión: 11 de julio de 2006. Aceptado: 7 de agosto de 2006.

Normally, each subject receives one maternal and one paternal allele for each gene. During meiosis, the chromosomal recombination is undertaken in such a way the probability of two *loci* being transmitted together to the next generation is indirectly proportional to the distance in the chromosome between them.

The group of alleles inherited as a cluster are known as haplotype and the study and knowledge of haplotypes present in the populations could be associated with clinical phenotypes.

If *loci* are inherited as stable fragments, association studies can be developed for each haplotype and not for each *locus*, which saves time, money, human and material resources. The HapMap will contribute to a better design of genetic association studies with clinical phenotypes.

A better understanding of the genetics involved in the relative risk of PD will be an important step to improve its prevention, diagnosis and treatment.

Genetic testing for PD may be premature and is not currently recommended unless the patient has a strong family history, a family member is known to be carrier of a causal mutation, there is parental consanguinity, or the patient exhibits symptoms at an unusually early age (before 40 years of age).

Presymptomatic testing for such an incurable neurodegenerative disease must always be accompanied by proper education and counseling and must be carried out at a center with expertise in this area. Currently there are no well-standardized presymptomatic protocols for PD genetic testing; therefore, it is recommended to follow the Huntington's disease protocol.

This review summarizes relative risk of genetics in PD.

Key words: Parkinson's disease, genetics, polymorphisms, haplotype, genetic testing.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la causa más frecuente de parkinsonismo (rigidez, temblor en reposo, bradicinesia y pérdida de reflejos posturales). Existe evidencia de la participación de factores ambientales y genéticos en la patogénesis de la EP.

El estudio de los factores genéticos se inició con las investigaciones de agregación familiar que, en general, han demostrado antecedentes familiares de EP en cerca de 15% de los familiares de primer grado de los pacientes en comparación con 1% en poblaciones controles. Los estudios en gemelos muestran una mayor concordancia en gemelos monocigotos (MZ) que en dicigotos (DZ), en casos de EP de inicio temprano (antes de los 40 años). Sin embargo, en los estudios de neuroimagen funcional en gemelos con Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) con ^{18}F dopa, se ha observado que la herencia también cumple un papel importante en casos de EP con inicio tardío.

A la fecha se han identificado nueve *loci* y clonado seis genes involucrados en la EP familiar con patrón de herencia mendeliana. El primero fue el gen de la α -sinucleína (*PARK1*), que se hereda con un patrón autosómico dominante; sin embargo, las mutaciones de este gen son poco frecuentes. Las mutaciones en el gen de la parkina (*PARK2*) producen EP con patrón de herencia autosómica recesiva y se encuentran con relativa frecuencia en pacientes con inicio de los síntomas a edad temprana. Actualmente se considera que en la mayoría de los casos la susceptibilidad genética para desarrollar EP es producto de variantes normales (polimorfismos) de algunos genes que, bajo la influencia de ciertos factores ambientales aún no identificados, participan en la patogénesis de la enfermedad.

Algunos estudios de asociación con genes candidatos han encontrado polimorfismos que, al menos en las poblaciones estudiadas, se asocian con ciertas características clínicas, entre las que destacan un mayor riesgo de presentar la enfermedad y el desarrollo de efectos adversos al tratamiento con levodopa. Los genes candidatos se han seleccionado con base en el conocimiento actual de la fisiopatología de la enfermedad e incluyen principalmente a los genes involucrados en la síntesis, transporte y degradación de la dopamina, destoxicificación de xenobióticos y otras toxinas en las neuronas dopamínergicas, en el metabolismo mitocondrial, así como genes que codifican para factores de transcripción o neurotróficos involucrados en el desarrollo del sistema dopamínérgico en el mesencéfalo.

En un futuro, el mapa de haplotipos del genoma humano ayudará a la mejor planeación de estudios genéticos de asociación. El descubrimiento de los genes involucrados en la susceptibilidad para desarrollar EP será un importante paso para encontrar medidas para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Actualmente no se recomienda la realización de pruebas genéticas para diagnóstico de EP a menos que existan argumentos de peso que sugieran una etiología genética de la enfermedad (p. ej. algún miembro de la familia es portador de una mutación ya conocida como responsable de la enfermedad, consanguinidad en los padres o dos o más hermanos afectados con inicio de los síntomas en la segunda o tercera década de la vida) o que el inicio de los síntomas haya sido a edad temprana (antes de los 40 años).

Esta es una revisión sobre los factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar la EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, genética, polimorfismo, haplotipo, diagnóstico molecular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson en su trabajo *An Essay on the Shaking Palsy* (citado en 57). Las manifestaciones cardinales de la enfermedad son bradicinesia, rigidez, temblor distal en reposo e inestabilidad postural (17, 51, 59, 61).

La etiología de la EP ha sido controvertida desde que Gowers (18) sugirió en 1888 que era puramente genética. A su vez, Poskanzer y Schwab (55) sugirieron en 1963 una etiología infecciosa y en 1983 Langston postuló una etiología puramente ambiental (24). En la actualidad existe evidencia sobre la influencia de la exposición a ciertos factores ambientales en individuos genéticamente predisponentes para desarrollar la EP (21, 26, 42, 56).

ESTUDIOS DE AGREGACIÓN FAMILIAR Y DE GEMELOS

Los estudios de genética en la EP se pueden dividir en dos categorías básicas: 1. estudios epidemiológicos, como estudios con gemelos, diseñados para determinar si los factores genéticos influyen en el desarrollo de la EP típica; estudios de agregación familiar, los cuales

comparan la frecuencia de la enfermedad en los familiares de los pacientes con la frecuencia en los familiares de un grupo control y estudios en poblaciones para buscar factores de susceptibilidad genética (37), y 2. estudios que examinan familias con EP familiar para identificar mutaciones en genes específicos que puedan ser responsables del síndrome.

En el estudio de EP más grande y mejor realizado a la fecha con Gemelos (67), se analizó el Registro Nacional sobre Gemelos en Estados Unidos de Norteamérica. Se rastreó a 19,842 gemelos masculinos de población caucásica y se identificó a 268 pacientes con EP. Así se localizó a 161 parejas de gemelos con información de cigosidad y en que por lo menos alguno de los dos padecía EP. La prevalencia ajustada según la concordancia para la EP fue de 8.67 en 1000 personas. Las tasas de concordancia fueron similares en gemelos MZ y DZ (0.155 vs. 0.111) para las parejas de gemelos en que el primer gemelo recibía el diagnóstico después de los 50 años. Sin embargo, entre las parejas en que el primer gemelo recibía el diagnóstico antes de los 50 años, hubo una mayor concordancia en los gemelos MZ (1.00 vs. 0.167). Este estudio sugiere que los factores genéticos desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad en los casos de inicio en edad temprana (67).

Alrededor de 10-15% de los pacientes con EP tienen un familiar de primer grado afectado, sin un patrón de herencia claro (2, 7, 16, 65). La historia familiar ha mostrado ser una herramienta válida y confiable sobre EP (36).

En México se ha encontrado una mayor frecuencia de familiares afectados de pacientes con EP en relación con una muestra control (9.5% vs. 1%) y se detectó una frecuencia de 16.1% (17 casos) de EP de inicio a edad temprana (a los 40 años o antes) con una agresión familiar en éstos de 23.5% (2).

En un estudio conducido en Islandia (65) se utilizó una base de datos computarizada sobre información genealógica de los últimos 11 siglos para examinar el riesgo genético de contraer EP. La base de datos contenía información sobre 610,920 personas, incluidas algunas familias grandes con interrelaciones complejas, lo que permitió identificar el posible efecto debido a la interacción multifactorial de varios genes. Sus resultados mostraron que las personas con EP tenían coeficientes de parentesco significativamente mayores, lo que indica mayor interrelación en comparación con individuos no afectados. Esto fue cierto tanto en pacientes con edad de inicio después de los 50 años como en el resto de los pacientes, aun después de excluir del análisis a los familiares de primer y segundo grados. Lo anterior sugiere que, por lo menos en esta población interrelacionada de Islandia, los factores genéticos pueden contribuir de manera importante para desarrollar

la EP, no sólo en la enfermedad con inicio a edad temprana sino también en la enfermedad con inicio a edad típica.

Por medio de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con [¹⁸F]dopa se puede complementar la exploración clínica para definir con mayor sensibilidad qué personas presentan disfunción dopamínérgica del sistema nigrostriado. En un estudio con 34 pacientes con EP y sus gemelos (18 MZ y 16 DZ) clínicamente discordantes (asintomáticos), 55% de los gemelos MZ y 18% de los gemelos DZ asintomáticos obtuvieron resultados de PET compatibles con una disfunción dopamínérgica subclínica y eran, por tanto, concordantes por criterios de imagen (49). Este estudio sugiere que los factores genéticos pueden tener una mayor influencia para el desarrollo de EP de la que se aprecia cuando sólo se utilizan criterios clínicos para definir los casos.

GENES CAUSANTES DE ENFERMEDAD DE PARKINSON FAMILIAR

En algunas familias con EP se han identificado mutaciones que producen la enfermedad, aunque esto representa la minoría de los casos (9, 12, 13, 23, 30, 45, 52, 69, 70).

Se han identificado alrededor de nueve *loci* asociados con EP con patrón de herencia autosómica dominante (AD) o recesiva (AR) (27, 42, 57, 61) (cuadro 1).

En 1996, Polymeropoulos y cols. encontraron ligamiento en el *locus* 4q21-23 (*PARK1*), en una gran familia ítalo-griega con EP, respuesta a L-dopa, patrón de herencia AD y cuerpos de Lewy (54). Posteriormente, dentro de este *locus* se identificó el gen que codifica la α -sinucleína (52-54), una proteína que forma parte de los cuerpos de Lewy (44, 62).

Sin embargo, el estudio de otras familias con EP ha mostrado que las mutaciones en el gen de la α -sinucleína son raras (15). No se han encontrado mutaciones en el gen de la α -sinucleína en casos de EP esporádica. La presencia de una copia extra de la α -sinucleína (triplicación del *locus*) también produce EP (3).

La asociación entre la EP y otros dos genes sugiere que la alteración en la depuración de proteínas es importante en la patogénesis de la enfermedad. Las mutaciones en el gen que codifica a la parkina (*PARK2*), una proteína con actividad de E3-ubiquitina ligasa, produce EP con patrón de herencia AR (23, 30, 33, 38, 41). Investigaciones ulteriores han mostrado que la parkina interactúa con una proteína asociada a la α -sinucleína, la sinfilina. En células cultivadas, la sinfilina y la α -sinucleína son necesarias para la formación de inclusiones citoplásmicas similares a los cuerpos de Lewy. La identificación de mutaciones en la parkina en la EP

CUADRO 1. Loci genéticos implicados en la enfermedad de Parkinson

Locus	Localización cromosómica	Patrón de herencia	Proteína	Presunta función	Referencia
PARK1	4q21	AD	α-sinucleína	NC	Polymeropoulos y cols. 1997 (54)
PARK2	6q25.2-27	AR	parkina	E3 ubiquitina ligasa	Kitada y cols. 1998 (23)
PARK3	2p13	AD	NC	NC	Gasser y cols. 1998 (13)
PARK5	4p14	AD	UCH-L1	Ubiquitina C-terminal hidrolasa	Leroy y cols. 1998 (30)
PARK6	1p36	AR	PINK1	Proteín-cinasa mitocondrial	Valente y cols. 2001 (69)
PARK7	1p36	AR	DJ-1	Chaperona, respuesta a estrés oxidativo	Van Duijn y cols. 2001 (70)
PARK8	12p11.2	AD	dardarina	LRRK2 Proteín-cinasa	Paisan-Ruiz y cols. 2004 (45)
PARK10	1p32	AD	NC	NC	Hicks y cols. 2002 (19)
PARK11	2q36	AD	NC	NC	Pankratz y cols. 2002 (46)

Modificado de Morris HR, 2005 (42). Muestra los loci relacionados con EP familiar. AD, autosómico dominante, AR, autosómico recesivo. NC, no conocida. PARK4 fue excluido ya que corresponde a la triplicación del gen de PARK1. PARK9 fue excluido ya que se encontró que no era un locus de Enfermedad de Parkinson.

familiar también sugiere que la disfunción del sistema ubiquitina-proteasoma, el cual media la degradación de proteínas, cumple un papel importante. La ubiquitina es un componente clave del sistema, ya que las enzimas ubiquitina ligasas la agregan a las proteínas para marcarlas y para que las degrade el proteasoma (30). En la generación de ubiquitina libre interviene una clase de proteínas llamadas ubiquitina hidrolasas. Las mutaciones en el gen que codifica una de estas proteínas, la hidrolasa 1-carboxi-terminal de ubiquitina (*PARK5*, *UCH-L1*), también se han relacionado con la EP familiar. A la fecha sólo se han descrito dos pacientes con la mutación en *UCH-L1* y EP. Existe evidencia de que las variaciones alélicas de *PARK5* pueden influir en el desarrollo de la EP, lo que refuerza la asociación entre *UCH-L1* y la enfermedad (14, 24).

Hasta hace poco, los modelos fisiopatológicos de muerte celular en la EP se habían centrado en el estrés oxidativo y en mecanismos excitotóxicos. Aunque estos mecanismos todavía se consideran importantes, los modelos que resaltan la agregación anormal de las proteínas y la falla del sistema proteolítico de la ubiquitina son más concordantes con los datos experimentales actuales (6, 57, 61). El producto del gen *DJ-1* (*PARK7*) relacionado recientemente con la EP familiar, podría proteger a las neuronas dopaminérgicas del estrés oxidativo. Además, debido a la similitud con la estructura de una chaperona bacteriana inducida por estrés (*Hsp31*), podría ayudar en el doblamiento apropiado de proteínas. Otros estudios han sugerido que el gen *DJ-1* protege a las células de la lesión oxidativa y que las mutaciones en *DJ-1* podrían contribuir a los niveles elevados de estrés oxidativo (70).

Se han desarrollado teorías sobre la patogénesis de la EP de manera independiente a los hallazgos genéticos. Un modelo particularmente prominente sugiere que algunas alteraciones mitocondriales, las cuales producen insuficiencia en la producción de energía celular, niveles elevados de radicales libres o ambas, desempeñan un papel importante en la EP, y hay hallazgos genéticos recientes que apoyan a esta teoría (40, 58). Asimismo se han encontrado alteraciones en el

gen que codifica *PINK1* (*PARK6*), una proteín-cinasa mitocondrial en pacientes con EP familiar. Aunque los sustratos de *PINK1* y una descripción más detallada de su función biológica requieren más análisis experimentales, la identificación de una enzima mitocondrial implicada genéticamente en la EP apoya la teoría de que las alteraciones mitocondriales contribuyen a su patogénesis (69).

En un estudio realizado en pacientes con EP familiar se encontraron mutaciones en el exón 1 de *NR4A2* en 10 de 197 individuos con EP familiar (29). La edad de inicio y las manifestaciones clínicas de éstos no fueron distintas a las de pacientes con EP típica. Estas mutaciones producen una disminución marcada en los niveles del ARNm de *NR4A2* en linfocitos de los individuos afectados. Además, las mutaciones en *NR4A2* afectan la transcripción del gen que codifica la tiroxín-hidroxilasa. Esto sugiere que las mutaciones en *NR4A2* pueden producir disfunción dopaminérgica asociada a EP (29).

Recientemente se logró clonar el producto de un gen localizado en *PARK8* (LRRK2 o dardarina) responsable de la EP familiar con patrón de herencia AD, inicio a edad típica y hallazgos clínicos indistinguibles de EP idiopática (10, 45, 47). El locus *PARK8* se localizó originalmente en una familia japonesa (10) y se ha encontrado después en familias británicas, vascas y del norte de Europa y Norteamérica (20, 42). La estructura de los dominios de la dardarina sugiere una amplia variedad de funciones (45).

La identificación de mutaciones en genes que producen EP con alta penetrancia ha mostrado que la enfermedad tiene un importante y diverso componente genético (heterogeneidad genética), pero la mayoría de los pacientes no muestra una clara agregación familiar. En estos casos, llamados esporádicos, los factores genéticos que contribuyen son probablemente alteraciones en genes que aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, pero que no por ello predicen su desarrollo al cien por ciento (5, 11, 14, 20, 34, 71). Por ejemplo, en judíos ashkenazi, se ha descrito, como factor de riesgo para padecer EP, ser portador de mutaciones en el

gen de la glucocerebrosidasa, en comparación con los controles sanos. La mayoría de los casos de EP se encontró en pacientes heterocigotos para la mutación de la glucocerebrosidasa, aunque también se encontraron casos homocigotos (1).

Al parecer, la acumulación de glicoesfingolípidos (enfermedad de Gaucher) puede ser un factor crítico que influye en la toxicidad de la α -sinucleína. Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa pueden reducir la unión con lípidos de la α -sinucleína y aumentar, a su vez, la cantidad de α -sinucleína libre en el citosol, lo que favorece su agregación (1).

POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y RIESGO DE PADECER ENFERMEDAD DE PARKINSON

Actualmente se realizan estudios sobre algunos polimorfismos de genes candidatos que podrían dar susceptibilidad para desarrollar la enfermedad al interactuar entre sí y con determinados factores ambientales (4, 14, 20, 32, 34, 60).

Los genes candidatos se han seleccionado con base en el conocimiento actual de la fisiopatología de la enfermedad e incluyen principalmente a los genes involucrados en la síntesis, el transporte y la degradación de la dopamina; la destoxicificación de xenobióticos y otras toxinas en las neuronas dopaminérgicas, en el metabolismo mitocondrial, y también genes que codifican algunos factores de transcripción o neurotróficos esenciales involucrados en el desarrollo del sistema dopaminérgico en el mesencéfalo (14, 29, 66).

METABOLISMO, SÍNTESIS Y TRANSPORTE DE LA DOPAMINA

Receptores de dopamina (DRD)

Los DRD son uno de los grupos de genes más estudiados en busca de polimorfismos que aumenten la susceptibilidad para padecer EP. Existen cinco tipos. Los receptores tipo D1 incluyen los D1 (*DRD1*) y D5 (*DRD5*) y los receptores tipo D2, que incluyen los D2 (*DRD2*), D3 (*DRD3*) y D4 (*DRD4*). Todos se localizan en el estriado e intervienen en la respuesta dopaminérgica en la EP. Los receptores D2 son mediadores de los efectos motores de la estimulación dopaminérgica central. Los genes de los cinco receptores se encuentran separados en cuatro cromosomas diferentes. Se han encontrado diferencias en las frecuencias alélicas para *DRD2* entre pacientes con EP y controles en algunas poblaciones, pero esto no ha podido reproducirse en otras (14, 50, 66).

Transportadores de dopamina (DAT)

El DAT se encuentra presente de manera normal en las terminales de neuronas que se originan en la *substantia nigra*. Se ha mostrado que confiere toxicidad al 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) en cultivos de células no neuronales al permitir la captura de MPP⁺. El gen *DAT* contiene un número variable de repetidos aleatorios (VNTR) en la región 3' no traducida. En poblaciones normales, se encuentran entre tres y 11 copias de este elemento repetido de 40 pares de bases. En un estudio se encontró un riesgo 10 veces mayor en personas con el polimorfismo de 11 copias (43). También se ha encontrado mucha menor frecuencia del polimorfismo 1215A/G en el exón nueve en pacientes con EP en comparación con controles (28, 66).

Catecol-O-metiltransferasa (COMT)

La COMT inactiva neurotransmisores, hormonas, metabolitos potencialmente tóxicos y xenobióticos que contienen un grupo catecol por metilación enzimática. Sus actividades incluyen la canalización de la degradación de la levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) en la periferia y en el cerebro. También cataliza la degradación de dopamina a 3-metiocitiramina (3-MT) y la degradación del ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) a ácido homovanílico (HVA).

La sustitución G108A (Val \rightarrow Met) en el exón 4 del gen COMT produce una menor eficacia de la enzima. Este polimorfismo se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con EP en poblaciones de Japón y Taiwán, y su defecto se incrementa con el polimorfismo en el intrón 13 del gen de la MAO-B. Sin embargo, estos hallazgos no se han confirmado en poblaciones caucásica, china, finlandesa o norteamericana (14).

ENZIMAS QUE METABOLIZAN XENOBIÓTICOS

Enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP)

Se ha postulado que ciertas enzimas del CYP450 proveen un mecanismo protector contra neurotoxinas ambientales. También se ha estudiado la relación entre polimorfismos del citocromo P450 (*CYP2D6*, *CYP1A1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*, *CYP2E1*, entre otros) y el riesgo de EP.

El gen más estudiado es *CYP2D6* (34), el cual codifica la enzima debrisoquina 4-hidroxilasa que metaboliza muchas sustancias, incluido el MPTP, y tiene más de 70 polimorfismos funcionales (64). Se ha encontrado una asociación significativa entre el genotipo de metabolizador pobre con EP (39), pero esto no se ha reproducido en otros estudios (14). *CYP2E1* es una enzima inducible por etanol que aparentemente participa en la activación de neurotóxicos que aumentan el

estrés oxidativo. No se ha encontrado asociación entre pacientes con EP y polimorfismos con *CYP2E1* (14). Los hallazgos relativos a los polimorfismos de *CYP1A1* no han sido concluyentes. Estos resultados sugieren que no existe asociación entre las enzimas del citocromo P450 estudiadas hasta la fecha y el riesgo de desarrollar EP.

N-acetil transferasa-2 (NAT2)

Se han estudiado siete polimorfismos en el gen que codifica para N-acetil transferasa-2 (*NAT2*). Tres alelos mutantes, *M1*, *M2* y *M3*, se encuentran en la mayoría de los acetiladores lentos. Se ha reportado una mayor frecuencia del genotipo acetilador lento en pacientes con EP, o en EP de inicio temprano (14, 34). Otros estudios, en que se han investigado los tres alelos mutantes más frecuentes de *NAT2*, no encontraron diferencias entre las frecuencias de acetiladores lentos y EP (14, 34).

Alcohol-deshidrogenasa (ADH)

Las ADH podrían participar en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas debido a sus múltiples funciones en las vías de destoxicificación y en la síntesis del ácido retinoico. Se encontró una asociación significativa con el alelo clase IV de la ADH en pacientes con EP en población sueca. Se encontró la mutación G78Stop en ADH1C en 2% de los pacientes con EP en una muestra internacional y 10% de los pacientes con EP familiar en población caucásica (4, 14).

GENES CANDIDATOS DERIVADOS DE ESTUDIOS DE LIGAMIENTO

Parkina (PARK2)

Se han estudiado tres polimorfismos en este gen: la transición G/A en el exón 4 (S167N), la transición C/T en el exón 10 (R366W) y la transición G/C en el exón 10 (V380L). En algunos estudios se ha concluido que por lo menos uno de estos polimorfismos se asocia con riesgo de EP en poblaciones japonesas, estadounidenses, chinas, francesas y australianas. No obstante, otros estudios han encontrado frecuencias alélicas similares en pacientes y controles en poblaciones de Finlandia, Taiwán, China, España y Estados Unidos (14, 33, 41).

Ubiquitín carboxilo-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1)

Pertenece a la familia de enzimas desubiquinizantes. Se ha encontrado asociación con el polimorfismo S18Y del gen UCH-L1 en poblaciones japonesas, estadounidenses, alemanas y francesas. Sin embargo, no se encontró asociación en poblaciones de China y Australia. Se requieren más estudios para poder establecer si es un factor de riesgo para desarrollar EP (14).

OTROS GENES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Apolipoproteína E (ApoE)

La ApoE es un factor importante en el metabolismo de los lípidos plasmáticos y componente de varias partículas de las lipoproteínas plasmáticas. En 25 estudios se examinó la transición C/T que convierte la cisteína (E3) del codón 112 a arginina (E4) en pacientes con EP. En cuatro estudios se encontró que el alelo E4 se presenta con mayor frecuencia en pacientes con EP con demencia en comparación con pacientes no demenciados, pero otros 21 estudios no encontraron asociación. Algunas investigaciones examinaron la asociación entre la transición C/G-T/A, que convierte al codón 158 de arginina (E3) a cisteína (E2), y encontraron que el alelo E4 tenía una mayor frecuencia en los pacientes jóvenes con EP y demencia. En un meta-análisis que evaluó la asociación entre los tres polimorfismos de *ApoE* y EP se concluyó que sólo *ApoE2* se asociaba positivamente con la EP esporádica (18). Al analizar todos estos resultados, aumenta la controversia entre la asociación de *ApoE* y el riesgo de EP (14, 31, 72).

Glutatión s-transferasas (GST)

Las GST participan en la conjugación de electrófilos y en la protección contra las especies de oxígeno reactivo. Se ha estudiado el papel de los polimorfismos de *GST* (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* y *GSTZ1*) en la patogénesis de la EP (63) y no se ha encontrado asociación definitiva entre los polimorfismos de GST y el riesgo de desarrollar EP idiopática (14).

Enzimas antioxidantes

Los niveles bajos de estas enzimas podrían incrementar el estrés oxidativo y agravar la EP. Muchos estudios han reportado un metabolismo con estrés oxidativo aberrante dentro de la *substantia nigra* y otras regiones dopamínérgicas del cerebro en pacientes con EP. En un estudio se analizaron polimorfismos en la superóxido dismutasa cobre/zinc, en la superóxido dismutasa con manganeso (*SOD2*) y en la catalasa (8). No se encontraron diferencias en las frecuencias alélicas entre pacientes con EP y sujetos controles (8).

NURR-1 (*nuclear receptor related-1*)

Es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares codificado en el locus *NR4A2*, localizado en 2q22-23, que se expresa predominantemente en el mesencéfalo, la *substantia nigra* y el área tegmental ventral (29). Los estudios en ratones *knockout* para *NURR-1* indican que es esencial para el desarrollo y diferenciación de neuronas dopamínérgicas en el mesencéfalo. Por tanto, un polimorfismo en este gen

se podría relacionar con mayor riesgo para desarrollar EP. En un estudio se encontró un polimorfismo en el intrón 6 (NI6P) con mucha mayor frecuencia en pacientes con EP en comparación con controles. Otros estudios realizados en poblaciones de Suecia y Singapur no encontraron asociación entre el genotipo de *NR4A2* y EP (14). Se requieren más investigaciones para determinar si podría asociarse con la EP algún polimorfismo en éste o en otros genes que codifican factores de transcripción involucrados en el desarrollo del sistema dopaminérgico en el mesencéfalo, como el gen *En1*, *Pituitary-homeobox 3 (Pitx3)* y *Lmx1b (LIM-homodomain transcription factor 1B)*.

Semaforina 5A (SEMA5A)

Recientemente se realizó un estudio de asociación de alta resolución en todo el genoma con 443 pares de hermanos no concordantes para EP (35). Se genotipificaron de manera uniforme 198,345 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*), distribuidos de manera uniforme (fase 1). Posteriormente se genotipificaron de manera individual 1,793 SNP asociados con la EP ($P < 0.01$ en fase 1) y 300 SNP genómicos de control en 332 pares de controles no relacionados con los casos. El SNP con valor más significativo se encontró dentro del gen de la semaforina 5A (*SEMA5A*). Esta proteína cumple un papel importante en la neurogénesis y en la apoptosis neuronal, además de ser mediadora de la apoptosis inducida por dopamina (35).

Hasta ahora sólo el alelo MAO-B > 188 pares de bases ha mostrado una asociación significativa en un metaanálisis y sólo seis genes (*DRD2*, *ND3*, *BNDF*, α -sinucleína, *UCHL1* y *Nurr-1*) han mostrado asociación significativa con la EP idiopática en varios estudios y han cumplido con los criterios para su reproducción en un metaanálisis (14).

Estos resultados mixtos se podrían relacionar con las diferencias en el tamaño de las muestras, grupos étnicos y metodologías, lo que hace casi imposible la síntesis de estudios realizados de forma independiente. Otras posibles contribuciones son la estratificación de las poblaciones, la credibilidad biológica de la asociación del gen con la enfermedad y las interacciones de gen a gen.

EL MAPA DE HAPLOTIPOS DEL GENOMA HUMANO (HAPMAP)

Sin duda, los estudios de asociación con genes candidatos han arrojado resultados interesantes; sin embargo, han sido muy limitados ya que se estudia un *locus* a la vez.

Gracias a la recombinación cromosómica, la probabilidad de que dos alelos se transmitan juntos a la siguiente generación es indirectamente proporcional a la

distancia entre ellos en el cromosoma. El grupo de alelos que se heredan juntos se conocen como haplotipo (68). El estudio y conocimiento de los haplotipos presentes en las poblaciones (HapMap) podría usarse para diseñar estudios de asociación a lo largo de todo el genoma que ahorrarían tiempo y dinero, así como recursos materiales y humanos (48).

El conocimiento de los factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar EP será un paso importante para mejorar su prevención, diagnóstico y tratamiento (68).

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Actualmente en algunos países se cuenta con pruebas comerciales para detectar mutaciones en parkina y a-sinucleína. Se deben tomar en cuenta las ventajas, desventajas y limitaciones de las pruebas genéticas diagnósticas y presintomáticas para EP. En un estudio en que se buscó el interés en pruebas genéticas entre pacientes jóvenes con EP se encontró que casi tres cuartos se interesarían en las pruebas presintomáticas si tuvieran una enfermedad con patrón de herencia AD y estuviera disponible una prueba genética (39).

Al igual que en otras enfermedades (p. ej., enfermedad de Huntington), la razón más citada para desear una prueba presintomática fue la planificación del futuro en términos de relaciones y descendencia. Si se encontrara que son portadores, la mayoría de estos individuos que desarrollaron EP a los treinta y tantos años no desearía procrear y si decidieran tener una familia optarían por pruebas prenatales.

Es posible que las pruebas genéticas ayuden al diagnóstico en casos en que la constelación de síntomas y los antecedentes familiares sugieran una causa genética y/o en sujetos que presenten síntomas a edad temprana (44).

Actualmente se recomendarían pruebas genéticas sólo a miembros de familias con un miembro afectado con una mutación identificada previamente o en caso de que exista una alta probabilidad de que la EP heredada en la familia sea resultado de una mutación conocida (p. ej., una familia con ascendencia ítalo-griega, edad de inicio cerca de los 40 años, consanguinidad en los padres o dos o más hermanos afectados con inicio de los síntomas en la segunda o tercera década de la vida) (39).

Realizar pruebas genéticas para la EP puede ser prematuro ya que todavía puede ser elevado el número de potenciales resultados de significado incierto. Las pruebas genéticas para una enfermedad neurodegenerativa incurable (aunque tratable) como la EP deben ir precedidas por una educación y un asesoramiento genéticos en un centro con experiencia en el área (39).

CONCLUSIONES

Probablemente, la EP es resultado de la interacción de múltiples factores, que incluye el envejecimiento normal, la susceptibilidad genética y la exposición a factores ambientales.

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la patogenia de la EP en algunos subgrupos de pacientes con EP familiar. Sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos, por lo que se deben diseñar estudios que investiguen nuevos polimorfismos que puedan asociarse a su vez con mayor riesgo de desarrollar EP, como los neurotransmisores (p. ej., encefalina y neuropéptidos) y otros genes relacionados con la dopamina (p. ej., moléculas de señalización de dopamina y factores de transcripción relacionados con la dopamina).

El HapMap ayudará a diseñar mejores estudios de asociación para identificar posteriormente los genes que podrían intervenir en la susceptibilidad para desarrollar EP.

Actualmente, las pruebas genéticas para el diagnóstico de EP deberán hacerse en pacientes que tengan un cuadro clínico y antecedentes familiares que sugieran que su enfermedad es de origen genético.

Agradecimientos

La realización de esta revisión fue apoyada por CONACyT con clave 6846. Los autores agradecen a todo el personal del Departamento de Neurogenética del INNN MVS por sus valiosos comentarios y apoyo para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. AHARON-PERETZ J: Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Eng J Med*, 351:1972-7, 2004.
2. ALONSO M: Parkinson's disease: A genetic study. *Can J Neurol Sci*, 13:248-51, 1986.
3. BRADBURY J. α -Synuclein gene triplication discovered in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2:715, 2003.
4. BUERVENICH S, CARMINE A, GALTER D y cols.: A rare truncating mutation in ADH1C (G78Stop) shows significant association with Parkinson disease in a large international sample. *Arch Neurol*, 62:74-8, 2005.
5. DUVOISIN RC: Role of genetics in the cause of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13(supl 1):7-12, 1998.
6. ERIKSEN J, WSZOŁEK Z, PĘTRUCIELLI L: Molecular pathogenesis of Parkinson disease, *Arch Neurol*, 62:353-57, 2005.
7. EUROPARKINSON study group: Familial aggregation of Parkinson's disease, a population-based case-control study in Europe. *Neurology*, 52:1876-82, 1999.
8. FARÍN FM, HITOSIS Y, HALLAGAN SE, KUSHLEIKA J y cols.: Genetic polymorphisms of superoxide dismutase in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 16:705-707, 2001.
9. FARRER M: A Chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet*, 8:81-5, 1999.
10. FARRER M, STONE J, MATA I: LRRK2 Mutations in Parkinson disease. *Neurology*, 65:738-40, 2005.
11. FEANY M: New genetic insights into Parkinson's disease. *N Eng J Med*, 351:1937-40, 2004.
12. FUNAYAMA M: A new locus for Parkinson disease, PARK8 maps to chromosome 2p13. *Nat Genet*, 18:262-5, 1998.
13. GASSER T: Genetics of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44 (Supl 1):S53-S57, 1998.
14. GILGUN-SHERKI Y: Polymorphism in candidate genes: implications for the risk and treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Pharm Genomics J*, 4:291-306, 2004.
15. GISPERT S: Failure to find α -synuclein gene dosage changes in 190 patients with familial Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 62:96-98, 2005.
16. GOUIDER-KHOUJA N: Clinical and genetic study of familial Parkinson's disease in Tunisia. *Neurology*, 54:1603-09, 2000.
17. HAUSER R: Parkinson disease. www.emedicine.com, junio 18, 2004.
18. GOWERS W: *Diseases of the Nervous System*. P. Blakiston, Son & Co, Philadelphia, 1888.
19. HICKS A, PETURSSON H, JONSSON T, STEFANSSON H y cols.: A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease successfully mapped. *Am J Hum Genet*, 69:200, 2001.
20. HUANG X, CHEN P, POOLE C: APOE- μ 2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 62: 2198-202, 2004.
21. JARMAN P: Parkinson's disease comes of age. *BMJ*, 318:1641-2, 1999.
22. KACHERGUS J, MATA I, HULIHAN M y cols.: Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Gen*, 76:672-80, 2005.
23. KITADA T: Mutations in the PARKIN gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392:605-8, 1998.
24. KRÜGER R, RIESS O: PARK3, ubiquitin hydrolase-11 & other PD loci. En: Pulst S: *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Londres, 2003.
25. LANGSTON J, BALLARD PA y cols.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine analog synthesis. *Science*, 219:979-980, 1983.
26. LANGSTON J: Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease: progress in resolving an age-old debate. *Ann Neurol*, 44(Supl 1):S45-S52, 1998.
27. LANGSTON J, GOLBE L, LEE S: PARK1 & α -Synuclein: a new era in Parkinson's research. En: Pulst S: *Genetics of Movement Disorders*, Academic Press, Londres, 2003.
28. LE COUTEUR DG, LEIGHTON PW, MCCANN SJ, POND S: Association of a polymorphism in the dopamine transporter gene with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12:760-63, 1997.
29. LE W, XU P, JANKOVIC J: Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet*, 33:85-9, 2003.
30. LEROY E: The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 395:451-2, 1998.
31. LI YJ, HAUSER MA, SCOTT WK y cols.: Apolipoprotein e controls the risk & age at onset of Parkinson disease. *Neurology*, 62:2005-9, 2004.
32. LOHMEUELLER KE, PEARCE CL, PIKE M, LANDER ES, HIRSCHHORN JN: Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*, 33:177-82, 2003.
33. LÜCKING C: Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the PARKIN gene. *N Eng J Med*, 342:1560-7, 2000.
34. MARAGANORE D, FARRER M, HARDY J: Case-control study of debrisoquine 4-hydroxylase, n-acetyltransferase 2, & apolipoprotein e gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 15:714-9, 2000.

35. MARAGANORE D, DE ANDRADE M, LESNICK T: High resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet*, 77:685-93, 2005.

36. MARDER K, LEVY G, LOUIS ED y cols.: Accuracy of family history data on parkinson's disease. *Neurology*, 61:18-23, 2003.

37. MARRAS C, TANNER C: Parkinson's disease: genetic epidemiology & overview. En: Pulst S (ed.). *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Londres, 2003.

38. MATSUMINE H: A Microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Genomics*, 49:143-6, 1998.

39. McINERNEY-LEO A, HADLEY D, GWINN-HARDY K: Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20:1-10, 2005.

40. MIZUNO Y: Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44(Supl 1):S99-S109, 1998.

41. MIZUNO Y, ASAKAWA S, SUZUKI T y cols.: Parkin mutations (PARK 2). En: Pulst S (ed.). *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Londres, 2003.

42. MORRIS HR: Genetics of Parkinson's disease. *Ann Med*, 37:86-96, 2005.

43. NISHIMURA M, KAJI R, OHTA M, MIZUTA I, KUNO S: Association between dopamine transporter gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease in Japan. *Mov Disord*, 17:831-32, 2002.

44. NUSSBAUM RL: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Eng J Med*, 348:1356-64, 2003.

45. PAISAN RUIZ, LANG A, KAWARAI T y cols.: LRRK2 gene in Parkinson's disease, mutation analysis & case control association study. *Neurology*, 65:696-700, 2005.

46. PANKRATZ N, NICHOLS W, UNIACKE S, RUDOLPH A, HALTER C y cols.: Genome screen to identify loci contributing to susceptibility for Parkinson's disease. *Am J Hum Genet*, 69:535, 2001.

47. PASSEY S: Gene mutation detected in parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 4:142-3, 2005.

48. PHIMISTER E: Genomic cartography—presenting the Hap-Map. *N Eng J Med*, 348(17):1766-68, 2005.

49. PICCINI P: The Role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol*, 45:577-82, 1999.

50. PLANTE-BORDENEUVE V, TAUSSIG D, THOMAS F, SAID G, WOOD NW y cols.: Evaluation of four candidate genes encoding proteins of the dopamine pathway in familial and sporadic PD: Evidence for association of a DRD2 allele. *Neurology*, 48:1589-93, 1997.

51. POEWE W: The natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44(Supl 1):S1-S9, 1998.

52. POLYMEROPoulos M: Autosomal dominant Parkinson's disease and α -synuclein. *Ann Neurol*, 44(Supl 1):S63-S64, 1998.

53. POLYMEROPoulos MH: Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*, 274:1197-9, 1996.

54. POLYMEROPoulos MH: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276:2045-7, 1997.

55. POSKANZER DC, SCHWAB RS: Cohort analysis of Parkinson's syndrome, evidence for a single etiology related to subclinical infection about 1920. *J Chron Dis*, 16:961-73, 1963.

56. PRIYADARSHI A: Environmental risks factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res*, 86:122-127, 2001.

57. SAMII A: Parkinson's disease. *Lancet*, 363:1783-93, 2004.

58. SCHAPIRA A: Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44(Supl 1):S89-S98, 1998.

59. SCHAPIRA A: Parkinson's disease. *BMJ*, 318:311-314, 1999.

60. SCOTT W: Complete genome screen in Parkinson disease: evidence for multiple genes. *JAMA*, 286:2239-44, 2001.

61. SIDEROWF A: Update on Parkinson's disease. *Ann Intern Med*, 138:651-658, 2003.

62. SPILLANTINI MG: α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388:839-40, 1997.

63. STROOMBERGEN MCMJ, WARING RH: Determination of glutathione S-transferase μ and θ polymorphism in neurological disease. *Hum Exp Toxicol*, 18:141-45, 1999.

64. SUNDBERG-INGELMAN M, DALY AK, NEBERT DW (eds.): CYPallele nomenclature homepage, <http://www.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>

65. SVEINBJÖRNSDÖTTIR S: Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Eng J Med*, 343:1765-70, 2000.

66. TAN EK: Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinson's disease. *Neurology*, 55:533-8, 2000.

67. TANNER CM: Parkinson's disease in twins: An etiologic study. *JAMA*, 281:341-6, 1999.

68. THE INTERNATIONAL HAPMAP CONSORTIUM: A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437:1299-320, 2005.

69. VALENTE EM: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304:1158-60, 2004.

70. VAN DUIJIN CM: PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet*, 69:629-34, 2001.

71. WOOD N: Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44(Supl 1):S58-S62, 1998.

72. ZAREPARSI S, CAMICOLI R, SEXTON G y cols.: Age at onset of Parkinson disease & apolipoprotein E genotypes. *Am J Med Gen*, 107:156-161, 2001.