



Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en Biología Molecular del padecimiento

Silvia García,* Berenice López,** Erika G. Meza Dávalos,*** Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz,**** Ramón Coral Vázquez¹

RESUMEN

Se presenta una reseña histórica de James Parkinson, de la enfermedad de Parkinson y un análisis sucinto de los avances en genética y biología molecular de la misma. Se realizó una búsqueda bibliográfica en los servidores de Google, Pubmed y Ovid utilizando las siguientes palabras: enfermedad de Parkinson, James Parkinson, historia de la enfermedad de Parkinson, genética y enfermedad de Parkinson, biología molecular en enfermedad de Parkinson, actualización en enfermedad de Parkinson. De más de 100,000 publicaciones obtenidas, sólo se eligieron las que históricamente compilaran la mayor parte de la información y los artículos médicos con nivel de evidencia I. De los metanálisis se eligieron 60 publicaciones para este trabajo.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, James Parkinson, genética, biología molecular.

ABSTRACT

We realized a bibliographic search by internet into Google, PubMed and Ovid using following words: Parkinson's disease, James Parkinson, genetic in Parkinson's disease, molecular biology in Parkinson's disease and update in Parkinson's disease. We got more of 100 000 papers, from them we chose just complete historical compilation and medical articles with evidence label I or Meta analysis. At end 60 papers were chosen.

Key words: Parkinson's disease, James Parkinson, Genetic, molecular biology.

En la Inglaterra del siglo XVIII se gestó el primer triunfo contra el absolutismo monárquico. Pese a que el Parlamento existía desde el siglo XIII siempre estuvo controlado por el rey, el detonante para

la lucha contra el *status quo* fue que el anglicanismo se convirtió en defensor del absolutismo real creando una fuerte rivalidad con las corrientes puritanas protestantes; el anglicanismo no representó un movimiento ideológico sino una estrategia mundana del rey Enrique VIII (Figura 1) contra el Papa, al haberse opuesto éste a la anulación de su matrimonio con Catalina de Aragón (Figura 2) (lo que hizo por razones obvias, siendo ésta la hija de los reyes católicos de España y tía de Carlos V). Para 1640 el puritanismo se había convertido en un poderoso partido político, bajo la conducción de Oliver Cromwell (1599 -1658) (Figura 3) y exigieron al rey Carlos I (Figura 4) que reconociera la supremacía del Parlamento frente a las decisiones reales. En 1647 Carlos I cayó prisionero, un año después Cromwell expulsó a los nobles del Parlamento, ordenó la decapitación del rey y en 1649 proclamó la instauración de la República. Cromwell disolvió el Parlamento y asumió el poder. Al morir Cromwell en 1658, la nobleza había recuperado posiciones, negoció con la burguesía y en 1660 se restauró la monarquía con Carlos II (Figura 5), quien

* Coordinadora de Investigación en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

** División de Biología Molecular, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

*** Maestra en Neuropsiología, adscrita a la Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

**** Jefe de Terapia Intensiva, Hospital Regional 1° Octubre, ISSSTE.

¹ Jefe de la División de Biología Molecular, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Recibido: 17 de marzo, 2010. Aceptado: mayo, 2010.
Este artículo debe citarse como: García S, López B, Meza-Dávalos EG, Villagómez-Ortiz AJ, Coral-Vázquez R. Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en Biología Molecular del padecimiento. Med Int Mex 2010;26(4):350-373.

www.nietoeditores.com.mx



Figura 1. Enrique VIII, Rey de Inglaterra, perteneciente a la dinastía Tudor (Greenwich, 1491 - Westminster, 1547)



Figura 3. Oliver Cromwell (1599 -1658)



Figura 2. Catalina de Aragón 1485-1536.



Figura 4. Carlos I de Inglaterra (1600-1649)



Figura 5. Carlos II de Inglaterra (1630-1685)

mantuvo un equilibrio entre el poder real y el parlamentario. Pero su sucesor, Jacobo II (Figura 6), pretendió el retorno al absolutismo --permitió la entrada en Inglaterra de la Compañía de Jesús-- y en 1688 fue desconocido por los revolucionarios quienes entregaron la corona inglesa al príncipe holandés Guillermo de Orange (Figura 7), con la condición de que permitiese al Parlamento ejercer las tareas de gobierno marcando el triunfo de la llamada Revolución Gloriosa, desde entonces se acuñaría el dicho: “El rey reina, pero no gobierna”.

Estos acontecimientos marcaron un ambiente propicio para que emergiera una sociedad políticamente beligerante, lo que fue coadyuvado por las ideas de los ilustrados franceses y su revolución acaecida en 1789. Así se entiende



Figura 6. Jacobo II (1633 - 1701).



Figura 7. Guillermo de Orange (La Haya, 1650 - Londres, 1702).

la agitación social que vivía Europa e Inglaterra, en particular a fines del siglo XVIII y los albores del siglo XIX, periodo en que situamos al personaje que nos ocupa, Dr. James Parkinson; su vida transcurrió en un periodo pleno de cambios y efervescencia ideológica.

Durante la vida del Dr. Parkinson y bajo el régimen parlamentario, Inglaterra era reinada por Jorge II (Figura 8) hasta 1760, su sucesor Jorge III (Figura 9) gobernó hasta 1820 con la salvedad de que, desde 1811 el Príncipe de Gales, quien sería su sucesor, Jorge IV (Figura 10) fungió como regente. Esta contingencia ocurrió dada la enfermedad de Jorge III (los avezados han determinado que fue porfiria). Para entonces el Rey había quedado loco de manera permanente y se decidió confinarlo en el Castillo de Windsor hasta su muerte. Se cuenta que algunas veces hablaba sin pausa durante horas, decía que conversaba con los ángeles y saludó una vez a un roble que, según él, era el rey Federico Guillermo III de Prusia. Fue tratado con "*Polvo de James*" (una combinación de calomel y emético tártaro) y lo sangraron regularmente, también aconsejaron que se bañara en el mar, lo cual llegó a hacer delante de su pueblo, generando gran escándalo. Estos informes y



Figura 8. Jorge II (1727 – 1760).



Figura 9. Jorge III (1738-1820).

anécdotas nos dan una idea de la Medicina que se practicaba en la época.

La Medicina inglesa de ese periodo tuvo dos escuelas: el empirismo semiográfico y nosográfico –herencia remota de Thomas Sydenham-- (Figura 11) y la investigación anatomoclínica. Los grandes centros del pensamiento médico inglés fueron Londres y Dublín. James Parkinson se considera parte de los médicos que siguieron la primera orientación. De este periodo también pueden mencionarse médicos como Richard Bright (1789-1858) (Figura 12), Thomas Addison (1793-1860) (Figura 13) y Thomas Hodgkin (1798-1866) (Figura 14).

..”de la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX”...

Datos biográficos de James Parkinson (1755-1824)

James Parkinson nació en Hoxton, pueblo cercano a Londres (Middlesex) el 11 de abril de 1755, fue bautiza-



Figura 10. Jorge IV (1762-1830).

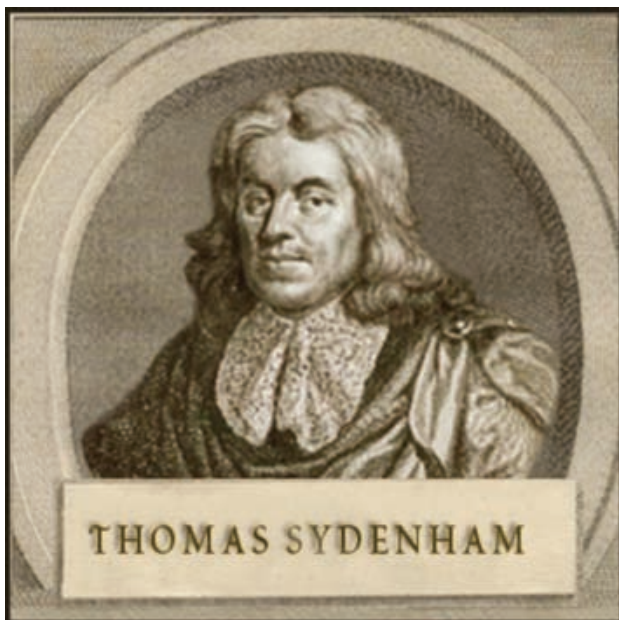


Figura 11. Thomas Sydenham (1493-1541) Conocido como el Hipócrates Inglés



Figura 12. Richard Bright, M.D. 1789-1858. Padre de la nefrología

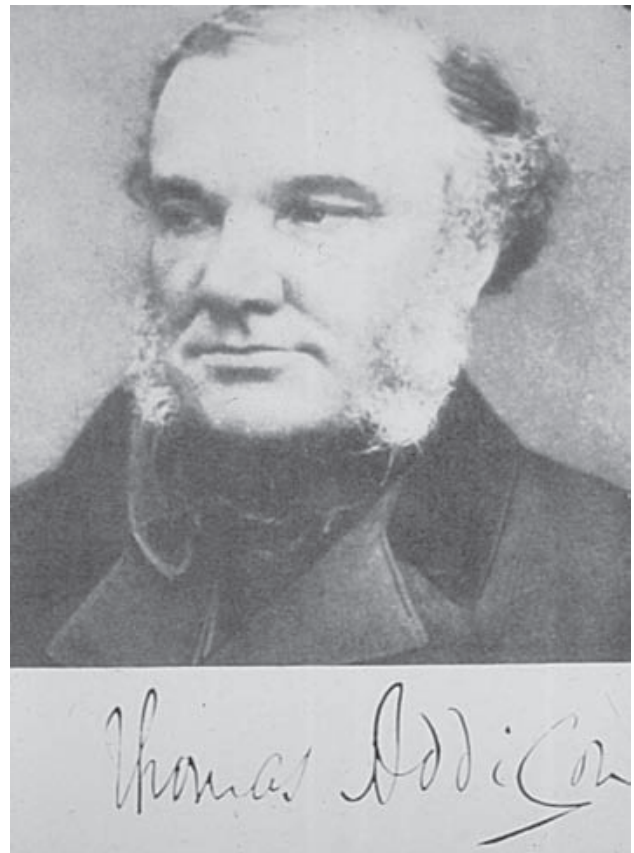


Figura 13. Thomas Addison, 1795-1870.



Figura 14. Jorge II (1727 – 1760).

do en la Iglesia St. Leonard en Shore Ditch (Figura 15), como lo comentamos antes, bajo el reinado de Jorge II, un dato anecdótico significativo es que ese mismo año, el 2 de noviembre nació en el palacio Imperial de Viena, María Antonieta Josefa Juana de Lorena, futura reina de Francia.

James Parkinson era hijo de John Parkinson, cirujano y boticario que ejercía en el distrito de Hoxton. En su educación temprana estudió griego, latín, filosofía natural y taquigrafía, elementos esenciales para un médico de la época. James tenía dos hermanos menores Mary y William.

Fue uno de primeros estudiantes que entraron en el London Hospital Medical College, (Figura 16) donde estuvo durante seis meses (aparece en una lista de cirujanos aprobados en 1784).

Un año antes, el 21 de mayo de 1783 contrajo matrimonio con Mary Dale; tuvieron seis hijos, dos de los cuales fallecieron en la infancia. Continuó con la consulta de su padre en Hoxton.

En 1785 asistió a un curso que impartió el célebre cirujano John Hunter (Figura 17A) sobre teoría y práctica quirúrgicas. Sus notas originales se conservan en la biblioteca del Royal College of Surgeons.

En 1787 James Parkinson fue elegido fellow de la Medical Society de Londres, fundada en 1773. La primera comunicación que dio en esta Sociedad llevaba el título “Some Account of the Effects of Lightning (1787)”,



Figura 15. Iglesia St. Leonard, en ShoreDitch



Figura 16. London Hospital Medical College



A



B

publicada en las *Memories of the Medical Society of London* en 1789.

Por un tiempo no publicó sobre Medicina porque se dedicó a actividades de tipo político. Se dedicó también a su consulta, se sintió atraído, además, por la geología y la paleontología.

Entre 1799 y 1807 publicó otros trabajos de tipo médico; incursionó en salud pública exponiendo sus ideas en diversos escritos: *The Villager's friend*, *Medical admonitions*, *Dangerous sports* y *The Hospital Pupil* (1800), una serie de cartas a un padre cuyo hijo quería ser médico. Ejerció la Medicina general, escribió en 1805 un artículo poco conocido: "The nature and cure of gout". Publicó el primer caso de apendicitis en idioma inglés, contribuyendo a determinar por qué conducía a la muerte.

Durante más de veinticinco años Parkinson fue médico de la Holly House, Hoxton, un manicomio privado con 118 camas. En 1810 actuó de testigo médico en un proceso de un hombre que fue encontrado culpable de confinar a su tía. A James Parkinson se le recriminó haber certificado que la mujer estaba enferma sólo por lo que le habían dicho otros, sin llegar a realizar sus propias observaciones. Él se defendió publicando *Observations on the Act for Regulating Madhouses* (1811 donde plantea aspectos de regulación de los manicomios y la protección legal de los pacientes mentales sus cuidadores, sus médicos y sus familias). (Figuras 17B, 18)

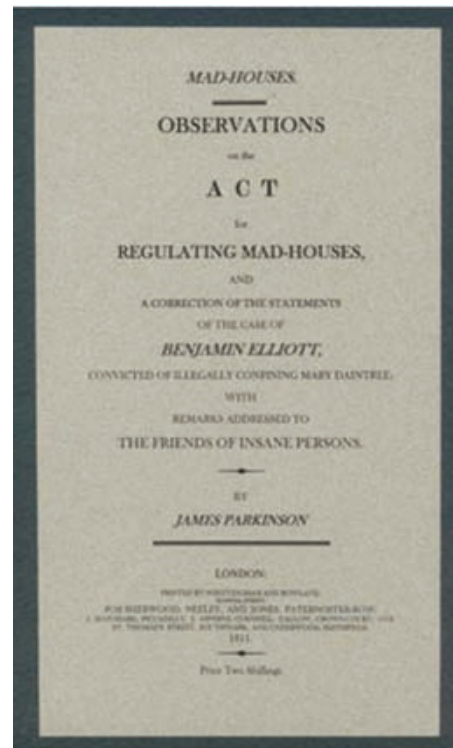


Figura 18. *Observations on the Act for Regulating Madhouses*.

Junto con su hijo John William Keys Parkinson (1785-1838), quien fue cirujano, publicó en 1812 el primer caso de apendicitis en idioma inglés, contribuyendo a determinar que la perforación de esta víscera conducía a la muerte.

En 1814 escribió una carta al editor del *London Medical Repository*, sobre dos casos de hidrofobia que había observado hacía tiempo con Sir William Blizard (1743-1835). Las notas de estos casos se las entregó a Andrew Marshall. Aparecieron íntegras en la obra póstuma de Marshall: *The Morbid Anatomy of the Brain*. (Figura 19).

James Parkinson murió a los 68 años de edad, el 21 de diciembre de 1824, en el número 3 de Pleasant Row, Kingsland Road, Hoxton, tres días después de que sufriera una apoplejía que le afectó el lenguaje y la movilidad de la mitad derecha del cuerpo. En la Iglesia St. Leonard, en ShoreDitch, donde fue bautizado y se casó reposan sus restos.

Mantel, contemporáneo y socio lo describe: “más bajo que la estatura media, con expresión enérgica, inteligente y

agradable, de maneras suaves y corteses; siempre dispuesto a impartir información de sus conocimientos científicos o profesionales”.

James Parkinson un activista político y paleontólogo

James Parkinson vivió en una época de gran perturbación social, es considerado como un personaje de ideología radical y seguidor de los principios de la Revolución francesa, lo que explica porqué se erigió en abogado de los desamparados.

Su ideología no fue estéril ya que publicó multitud de folletos que firmaba con el seudónimo "Old Hubert"; defendió la reforma del Parlamento, la representatividad en el mismo y el voto universal, posturas ideológicas que obviamente le causaron muchos problemas.

Fue miembro de varias asociaciones secretas, como la London Corresponding Society for Reform of Parliamentary Representation, asociación que en 1794 fue acusada de estar detrás de un plan para asesinar al rey Jorge III.

En ese año, James Parkinson fue investigado y aceptó pertenecer a la asociación política en cuestión y también a la *Constitutional Society*. Admitió ser el autor de los panfletos *Revolutions without Bloodshed; or Reformation preferable to Revolt* (1794), publicado “para beneficio de las esposas e hijos de personas encarceladas con cargos de alta traición”, *Pearls Cast before Swine* y *An Address to the Hon Edmund Burke: From the Swinish Multitude* (1793), *Park Remarks on Mr. Whitbread's Plan for the Education of the Poor* (1807). Parkinson fue uno de los que se salvó de la horca.

Contra las medidas que pretendió imponer Samuel Whitbread (Figura 20), miembro del Parlamento, varios activistas publicaron otros tantos textos en el mismo tenor.

Paradójicamente a lo esperable, en vida James Parkinson logró cierta celebridad por su dedicación a la Geología y la Paleontología, reunió una de las colecciones más importantes de fósiles de Gran Bretaña. Entre 1804 y 1811 publicó, en tres volúmenes, la obra *Organic Remains of a Former World*, que trató de ofrecer una primera explicación científica de los fósiles; cada volumen está ilustrado por el propio Parkinson. (Figura 21)

Fue Fundador de la *Geological Society of London* que se estableció en 1807 y llegó a publicar varios trabajos. Desde 1797 Parkinson se reunía con personas relevantes en el área, como: Humphrey Davi, Arthur Aikin y George Greenough en la Freemason's Tabern. En 1822 publicó *Elements of*

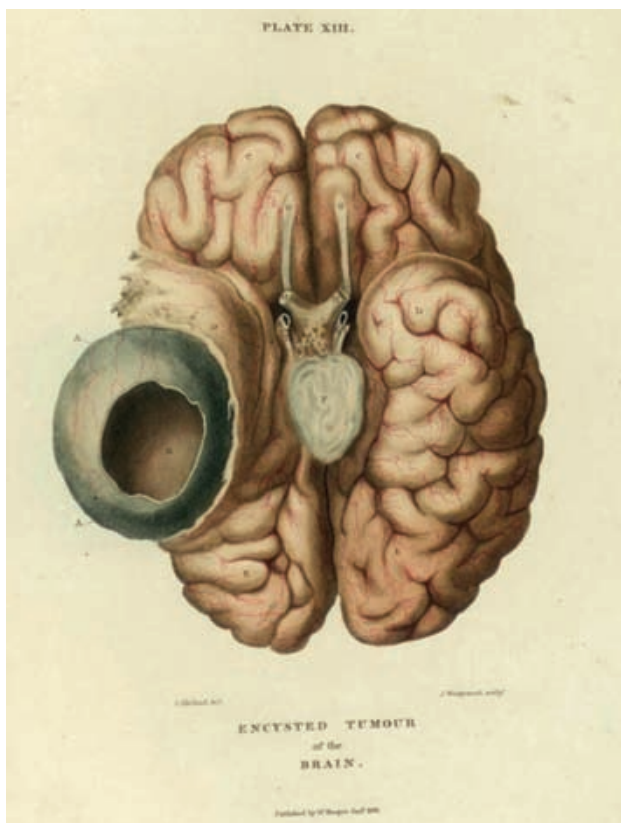


Figura 19. Anatomía mórbida de un cerebro humano, 1828.



Figura 20. Samuel Whitbread (1758–1815).



Figura 22. James Parkinson.

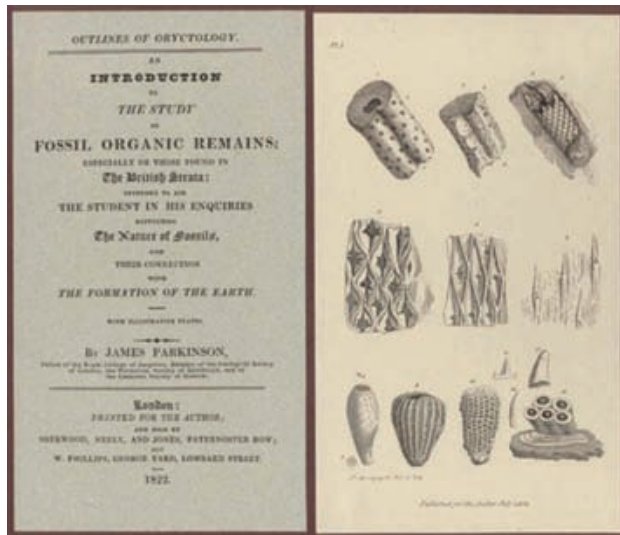


Figura 21. An Introduction to the Study of Fossil Organic Remains

Oryctology: an introduction to the Studio Fossil Organic Remains, especially of those found in British Strata.

Descripción de la “parálisis agitante” por James Parkinson (1817) (Figuras 22, 23)

An Essay on the Shaking Palsy by James Parkinson (1817)

"Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk

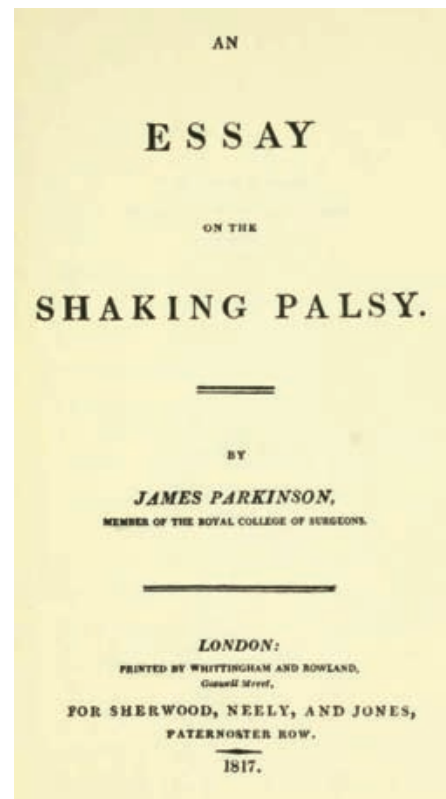


Figura 23. An Essay on the shaking palsy 1817.

forewards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellect being uninjured."
"Movimientos temblorosos involuntarios, con disminución de la potencia muscular

en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante y a pesar de caminar a correr los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño."

Sin duda, es el trabajo que encumbró a este médico inglés, fue publicado en 1817. Se trata de una monografía de la que hubo ocho ediciones; tiene 66 páginas, se divide en cinco capítulos con un prólogo o prefacio de cuatro páginas, que intituló "An Essay on the shaking palsy" (Un ensayo sobre la parálisis agitante) (Figura 24). La señala como una condición consistente en "movimientos temblorosos involuntarios, con disminución de la potencia muscular en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante y a pasar de caminar a correr; los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño".

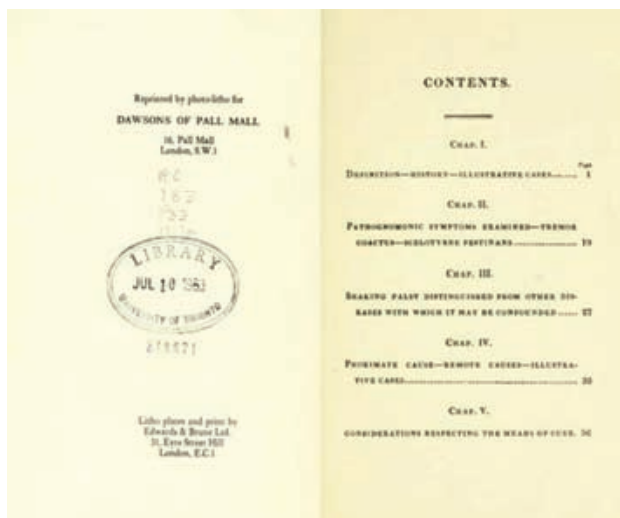


Figura 24. 24 An Essay of the shaking palsy 1817. Contenido <http://www.archive.org/stream/essayonshakingpa00parkuoft#page/n3/mode/2up>

En el prólogo de su ensayo, Parkinson reconocía que lo que describía eran unas "sugestiones precipitadas" porque había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva y rigurosa, y admitía, a su vez, que no había realizado exámenes anatómicos rigurosos.

Llama la atención que de los seis pacientes descritos, sólo en dos se reunían las manifestaciones típicas de la enfermedad y tres de estos pacientes fueron observados superficialmente, como el mismo Parkinson lo aceptó. (Figura 25)



Figura 25. An Essay of the shaking palsy 1817. prologo <http://www.archive.org/stream/essayonshakingpa00parkuoft#page/n3/mode/2up>

Aquí algunas descripciones de sus observaciones: "... uno era un jardinero de más de 50 años, sin antecedentes, no tenía vicios siendo su vida regida por la sobriedad y la templanza. Otro caso fue un asistente de la oficina de un magistrado al que divisaba de vez en cuando en la calle averiguando que tenía más de 60 años, aficionado a beber licores espirituosos y.. Un marinero de 65 años, fue otro paciente descrito de esta manera, que atribuía su enfermedad a dormir sobre tierra húmeda durante varios meses en una prisión española..."

Parkinson dio como explicación del fenómeno, una alteración en el funcionamiento de la médula espinal, que podría extenderse al bulbo, descartando una afectación más alta, ya que no encontró "modificación del intelecto ni de los sentidos".

Fue muy significativo que no mencionara la rigidez que acompaña a la enfermedad, lo cual ha sido motivo de especulaciones que van desde una falta de minuciosidad en la evaluación de estos pacientes hasta, lo más probable, que fue debido a que en ese tiempo el tono muscular no se examinaba. En relación con qué consideraba que el "intelecto y los sentidos se mantenían intactos" y no incluir los síntomas cognitivos en la descripción de la enfermedad, seguramente fue el resultado de una observación breve de sus casos.

El gran mérito de Parkinson consistió en relacionar un conjunto de síntomas y signos en una entidad común.

El trabajo permaneció en el olvido por varias décadas hasta que en una sesión de la Academia de París fue mencionado como "Patterson" en vez de Parkinson por German Sée. Este galeno francés relacionó la enfermedad reumática del corazón con la corea de Sydenham y la distinguió de la parálisis agitante. Los médicos franceses,

austriacos y alemanes llegaron a hacer una distinción más básica entre el temblor de la esclerosis múltiple y la “muy pequeña conocida como enfermedad de Parkinson”.

Jean-Marie Charcot y Edme Félix Alfred Vulpian (Figuras 26 y 27) describen en su obra *De la paralysie agitante*, las alteraciones cognitivas cómo, por lo general, las facultades psíquicas están afectadas. Charcot, en su trabajo *Leçons sur les maladies du système nerveux* en 1875 (Figura 28) revisó el tema de la enfermedad de Parkinson y especificó algunos conceptos relacionados con las capacidades mnésicas de los sujetos, afirmando que “en un momento dado la mente se nubla y la memoria se pierde”. En 1880 Charcot habla por primera vez de rigidez asociada con la parálisis agitante.

El epónimo de enfermedad de Parkinson lo acuñó Jean-Marie Charcot (1825-1893), con el propósito de darle crédito a su colega inglés pero, paradójicamente, tardó en ser utilizado en Gran Bretaña, quizás porque James Parkinson no era uno de los pilares del *establishment* médico de la época. Parkinson, en su tiempo, no fue muy conocido en el ambiente médico.

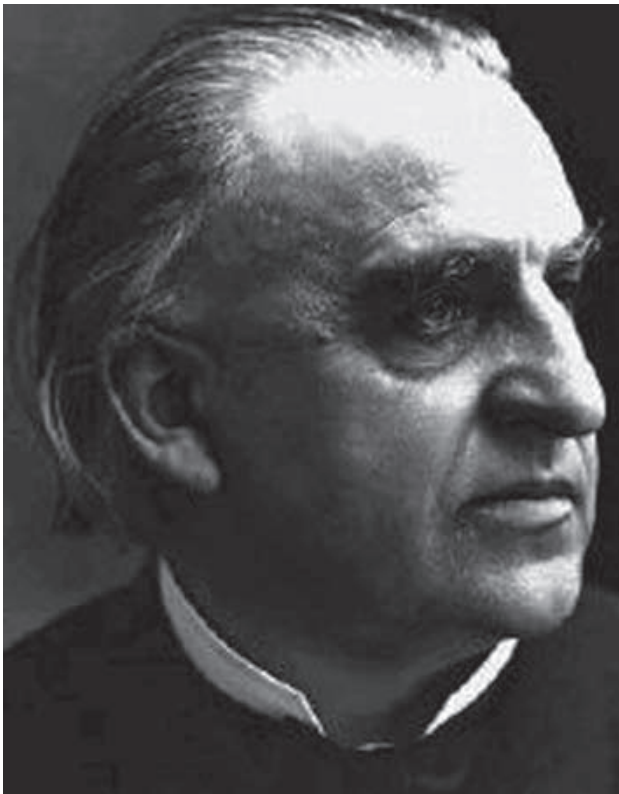


Figura 26. Jean-Martin Charcot (1825-1893).



Figura 27. Edme Félix Alfred Vulpian (1826-1887).



Figura 28. CHARCOT, Jean Marie. Leçons sur les maladies du système nerveux faites a la Salpêtrière. 2ª ed. Paris, V. Adrien de Lahaye et Cie., 1875, 538 p.; 24 cm

Dos personajes lo refieren, John Cooke (1756-1838) en "*A Treatise on Nervous Disorders*", considerada la obra más significativa de la neurología de ese tiempo, cita a Parkinson en el capítulo relacionado con las parálisis, y John Ellioston (1791-1868) (Figura 29), quien en 1830, en una conferencia sobre dicha enfermedad dictada en el Hospital Saint Thomas, refiere que "el mayor aporte se debió a un médico general, ya fallecido, de nombre James Parkinson".



Figura 29. John Ellioston (1791-1868).

Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson

Si bien la descripción formal de la enfermedad de Parkinson es atribuida al ilustre médico inglés James Parkinson, difícil es aceptar que la enfermedad apareció por primera vez en la historia de la humanidad durante la transición de los siglos XVIII al XIX dC, pese a que hubo quienes así lo defendieron e inclusive atribuyeron la enfermedad a los efectos ambientales deletéreos de la Revolución Industrial, ya que existen evidencias históricas de descripciones antiguas que hacen referencia a individuos con síntomas que podrían corresponder al padecimiento.

En documentos vedas de 2000-1500 aC se describen personas "temblorosas" con dificultad en la concentración del pensamiento para quienes se aconsejaba la planta *Mucura pruriens* (familia de las Fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa. (Figura 30)

Un papiro egipcio de la XIX dinastía, fechado entre 1500-1200 aC alude a un rey al que "*la edad había aflojado su boca, escupía continuamente*" ¿sialorrea parkinsonica?



Figura 30. *Mucura Pruriens*, (familia de las Fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa.

En el libro del *Eclesiastés* 12; 3-8 de la Biblia hebrea, que alude a las consecuencias de la ira de Dios, encontramos: "*En el día que tiemblen los guardianes de la casa y se encorven los hombres fuertes*" (la interpretación hebrea clásica cada parte del cuerpo está representada de forma alegórica, así "los guardianes de la casa" simbolizan las manos y "los hombres fuertes" se refiere a los hombros, es decir temblor de manos y encorvamiento de hombros).

Hipócrates (460-370 aC) hizo referencia al temblor en personas cuyas manos estaban quietas.

Claudio Galeno (c129-199) fue, después de Hipócrates, el médico más ilustre del mundo greco-latino. Distinguió el temblor de reposo del producido durante el movimiento. (Figura 31)

Leonardo da Vinci (1452-1519) para muchas personas es el prototipo de hombre del Renacimiento, cultivó el arte, el pensamiento, la ciencia y la tecnología. Advirtió que algunas personas exhibían al mismo tiempo movimientos anormales involuntarios y dificultad en realizar acciones volitivas. Relataba "*aparece claramente en paráliticos cuyos miembros se mueven sin consentimiento de la voluntad y esta voluntad, con todo su poder no puede impedir que las extremidades tiemblen*". (Figura 32)

Franciscus de le Bœe -Sylvius- (1614-1672) realizó varios estudios basándose en los diferentes temblores. Distinguió los que aparecían en reposo "tremor coactus" de los que ocurrían cuando el individuo realizaba un movimiento "motus tremulous".

Francois Boissier de Sauvages de la Croix (1706-1767) también hizo referencia exacta a los diferentes temblores insistiendo en los que sobrevenían durante el reposo que

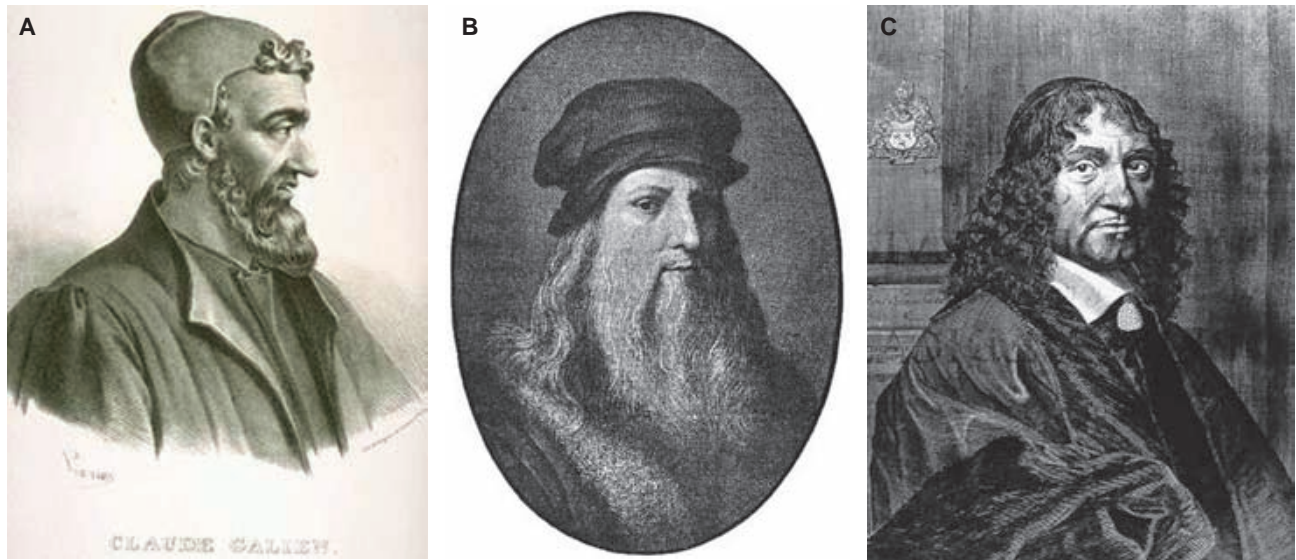


Figura 31. A. John Ellioston (1791-1868). B. Leonardo da Vinci (1452-1519). C. Franciscus de le Bõe.

los denominó palpitaciones y solían atenuarse cuando se realizaba un movimiento.



Figura 32. François Boissier de Sauvages de la Croix (1706-1767).

El cirujano escocés John Hunter (1728-1793), de quien ya hemos comentado, durante una reunión médica en Londres (1776) expuso un caso clínico de la siguiente manera: *“Las manos de Lord L. están perpetuamente en movimiento sin que exista sensación de cansancio. Cuando él duerme, sus manos etc. están perfectamente quietas, pero cuando él despierta, al poco rato comienzan a moverse”*.

William Shakespeare, en su obra Enrique VI, describe en dos de sus personajes movimientos temblorosos y en la obra pictórica El Buen Samaritano de Rembrandt, la cara y las manos del posadero adoptan una forma típicamente parkinsoniana. (Figura 33)

Después de la descripción de James Parkinson fue hasta 1880 cuando se habla por primera vez de rigidez asociada con la parálisis agitante por Charcot tras explorar cuidadosamente a sus pacientes. Junto con su colega Edme Felix Alfred Vulpian, Charcot estudió el temblor en pacientes con esclerosis en placas distinguiendo el temblor de estos sujetos del de la parálisis agitante; señalan la posición de las manos y el tipo de escritura como elementos semiológicos para su distinción.

Charcot recomendó e inventó una silla de manos en que el paciente debía ser mecido, también ideó un arnés con el cual el paciente debía ser colgado y columpiado en el aire, también recomendó el uso de estímulos eléctricos; utilizó la hiosciamina (escopolamina) con la mejoría inesperada



Figura 33. Buen Samaritano de Rembrandt.

del temblor luego de este tratamiento, lo que generó que se utilizaran sustancias con propiedades similares, como sucede hasta la fecha.

En el Manual de Enfermedades del Sistema Nervioso (1893) de WR Gowers se lee: “*En mi propia experiencia, el arsénico y la indian hemp (marihuana), la última algunas veces combinada con opio, son de mayor utilidad*”.

Leonard Rowntree, médico estadounidense, visitó en 1912 Centros Médicos y bibliotecas inglesas. Fue él quien rescató el interés por el trabajo de Parkinson, en un artículo de gran difusión que comienza: “*Nacido y criado inglés, médico y científico inglés, olvidado por los ingleses y el mundo en general, tal es la historia de James Parkinson.*”

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) y Charles Sherrington (1857-1952) distinguieron la sustancia nigra, globus pallidus, tálamo y otros, que se agruparon con el nombre genérico de ganglios basales.

Edouard Brissaud (Figura 34), en 1894, propuso que la parálisis agitante podía deberse a una lesión en la sustancia nigra, deducción que hizo al realizar una correlación de



Figura 34. Édouard Brissaud (1852-1909).

un tuberculoma de esa área con lo cual echaba por tierra las teorías que atribuían la enfermedad a problemas musculares o a neurosis.

En 1913 Friedreich Lewy (Figura 35), 1885-1950, miembro de la escuela psiquiátrica alemana, descubrió en el citoplasma de pacientes fallecidos con Parkinson una estructura redondeada eosinófila que fue denominada cuerpo de Lewy.



Figura 35. Friedreich Lewy (1885-1950).

La gran encefalitis epidémica (enfermedad letárgica o de *von Economo*) afectó al mundo en 1918. Se estimó en 20 a 40 millones las personas infectadas, cinco millones de las cuales después de meses o años desarrollaron síndrome parkinsoniano. A diferencia de la enfermedad de Parkinson, en estos pacientes no se encontraron cuerpos de Lewy (Figura 36); sin embargo, esto marcó un elemento para la búsqueda de la causa de la enfermedad



Figura 36. Enfermedad letárgica o de von Economo.

En 1919, Constantin Tretiakoff (Figura 37) descubrió la despigmentación de la sustancia nigra en nueve cerebros de pacientes parkinsonianos con encefalitis fallecidos.

Arvid Carlsson (Figura 38), en 1956, reprodujo un modelo experimental de parkinsonismo en conejos tratados con reserpina. Estableció que la noradrenalina y dopamina estaban reducidas y sostuvo que la dopamina era un neurotransmisor y los parkinsonianos se debían a su disminución, que le valió el premio Nobel en el año 2000.

En 1960 Hornykiewicz y Birkmayer demostraron que los cerebros parkinsonianos tenían 80 a 90% menos dopamina deduciendo que su administración podría aliviar a estos enfermos.

La dopamina era conocida desde 1913, Marcus Guggenheim la sintetizó; George Constantin Cotzias (1918-1977) (Figura 39) en 1967 la administró como precursor L Dopa en dosis progresivas por vía oral, obteniendo un método terapéutico efectivo.

Fue, pues, en la década de 1960 cuando los investigadores identificaron un defecto cerebral fundamental que es el distintivo de la enfermedad: la pérdida de células



Figura 37. Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff (1892 - 1958).



Figura 38. Arvid Carlsson (1923-).

cerebrales que produce un neurotransmisor, la dopamina, fundamental en los circuitos cerebrales implicados en el control del movimiento. Para entonces, como ha ocurrido con otros padecimientos, parecía que el problema terapéutico estaba resuelto; sin embargo, éste sigue lejos de alcanzarse.



Figura 39. George Constantin Cotzias (1918-1977).

En las décadas siguientes se han ensayado diferentes compuestos, pero la L-Dopa o sus combinaciones, incluyendo la cirugía en sus diversas modalidades, sigue siendo el pilar terapéutico. A pesar de que se ha logrado un mejor control de los pacientes, alargar su esperanza de vida, la tolerancia, intolerancia o resistencia experimentada por muchos, y los efectos indeseables encontrados con el uso crónico de este medicamento mantienen la búsqueda del tratamiento idealmente curativo de la enfermedad.

Biología molecular de la enfermedad de Parkinson en los albores del siglo XXI

La enfermedad de Parkinson esporádica es un padecimiento neurológico, degenerativo y progresivo que afecta, primordialmente, el movimiento pero del que se desconoce su origen. Es el segundo trastorno neurodegenerativo que motiva consulta neurológica.¹ Origina erogaciones económicas elevadas, de ello que signifique un reto para los sistemas de salud en diversos países. En España, por ejemplo, el costo total de tratamientos farmacológicos para pacientes con enfermedad de Parkinson en el periodo comprendido entre 1998-2000 se estimó en 116,346,589 euros,² en tanto que la repercusión en la economía norteamericana se ha documentado en 25,000 millones de dólares por año, aproximadamente.

Pese a los múltiples estudios sobre su génesis y los avances en su tratamiento, aún no ha sido posible modificar la progresión de la enfermedad, la cual clínicamente se caracteriza por temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y más tardíamente alteración de los reflejos posturales,³ en 30% de los casos hay demencia.⁴

Se calcula que afecta a un millón de personas en Estados Unidos, 0.3% en población general y 3% en individuos entre 65-90 años, sólo 5-10 % se inicia antes de los 40 años. Su prevalencia varía entre 100-350 por 100,000 en la población general de raza blanca y aumenta a más de 600 por 100,000 en población mayor de 75 años.⁵ En Europa, las cifras ascienden a 3,600 en 100,000 en individuos mayores de 85 años.⁶ La expectativa de vida se reduce en la enfermedad de Parkinson esporádica ya que estos sujetos tienen un riesgo de dos a cinco veces más de morir en relación con sus controles.⁷

Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la muerte selectiva de poblaciones heterogéneas de neuronas, principalmente dopaminérgicas de la *pars compacta* de la *sustancia nigra* de cuya pérdida derivan la mayor parte de las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad de Parkinson esporádica. Las neuronas más afectadas se localizan en los complejos nucleares de las áreas A8, A9 y A10. Otros grupos afectados son: neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas de núcleos *ceruleus* y del *rafé*, respectivamente, neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, hipotalámicas, neuronas corticales, particularmente del cíngulo y corteza entorrinal, células del bulbo olfativo, ganglios simpáticos y neuronas parasimpáticas del intestino.⁸ Las neuronas remanentes en el sistema nervioso central presentan inclusiones intracitoplásmicas que se tiñen con anticuerpos contra ubiquitina y alfa-sinucleína denominados cuerpos de Lewy, evento cardinal en la patogénesis de la enfermedad.

No existe un marcador biológico para el diagnóstico *in vivo* de la enfermedad, por lo que el cuadro clínico es fundamental para este propósito. Así, el inicio asimétrico de los síntomas y la adecuada respuesta a la levodopa son dos elementos clave; sin embargo, en estadios tempranos el diagnóstico no es fácil. En estudios retrospectivos que incluyeron centros neurológicos con expertos en enfermedad de Parkinson esporádica hubo correlación clínica e histopatológica (autopsia) en 75%,⁹ por tal razón se han creado diversos criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson esporádica, entre los más aceptados están los

Criterios Clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido,¹⁰ cuya certeza diagnóstica es cercana a 90.

Koller y sus colaboradores¹¹ diseñaron una herramienta que incluye para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson esporádica definitivo los siguiente criterios: a) Existencia por un año o más de los tres signos motores cardinales de la enfermedad: temblor de reposo o postural, rigidez y bradicinesia, y b) respuesta a la administración de levodopa.

Los Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson por el *Advisory Council of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health* incluyen: A. Signos motores cardinales: temblor de reposo distal (3-7 Hz); rigidez; bradicinesia; inicio asimétrico. B. Criterios de exclusión: inestabilidad postural precoz; fenómeno de "congelamiento"; alucinaciones no relacionadas con la farmacoterapia; demencia precoz; parálisis de la mirada vertical; disautonomía grave no relacionada con la farmacoterapia y causas claras de parkinsonismo sintomático.

Por último, y debido a que ninguna manifestación clínica resulta suficientemente sensible y específica por sí misma Gelb y sus colaboradores¹² propusieron combinaciones de los criterios mencionados y a partir de ello identificar diferentes niveles de diagnóstico: posible, probable y definitivo.

La participación de agentes externos en la génesis y desarrollo de la EP fue probado cuando se detectaron casos que estuvieron expuestos a metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP), sustancia que daña selectivamente a las neuronas productoras de dopamina;¹³ efecto que se exacerba por la intervención de enzimas relacionadas a radicales libres de oxígeno, ambos eventos parecen ejercer una acción sinérgica en la muerte celular.¹⁴ La epidemia de Gripe de 1918 fue también un acontecimiento que permitió vincular agentes infecciosos con EPE específicamente virales. Sin embargo ambos hechos, aunque innegables, no pueden explicar los casos de EPE (más de tres cuartas partes de todos los casos) donde ambos eventos son inexistentes, por lo que ha exigido el estudio concienzudo del hospedero para el mejor entendimiento de la enfermedad.

La EPE ocurre habitualmente en personas mayores a 55 años, en jóvenes es rara y una vez que se presenta en esta época de la vida suele ser de transmisión mendeliana autosómica dominante o recesiva;^{15,16} cuando se tiene

este patrón de transmisión genética es relativamente fácil definir las fallas metabólicas que culminarán en la pérdida de grupos neuronales específicos; el reto científico se advierte si el patrón de aparición es esporádico y en personas mayores, aquí es menester definir en que medida están co-actuando los factores ambientales y genéticos (susceptibilidad) para el desarrollo de la enfermedad, este es el escenario más común y que exige una investigación sistematizada.

En la actualidad existe evidencia firme de la influencia de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos a padecer enfermedad de Parkinson.¹⁷ El desafío es definir el concepto de *individuo genéticamente predispuesto y delinear los factores ambientales*. El propósito de esta revisión es escudriñar lo que el conocimiento científico, hasta la fecha, ofrece en relación con los aspectos genéticos de la enfermedad.

Los estudios genéticos en la enfermedad de Parkinson son de diferente naturaleza: *epidemiológicos*: para comparar la frecuencia de la enfermedad en los familiares de los casos con un grupo control; *en poblaciones*: para buscar factores de susceptibilidad genética y de enfermedad de Parkinson familiar para identificar mutaciones en genes específicos responsables.¹⁸ Cuadro 1

Estudios en gemelos

Los estudios en gemelos se utilizan para conocer la interacción entre el ambiente y el genoma en enfermedades complejas, asumiendo que los gemelos monocigóticos (idénticos) comparten 100% de los genes (aunque hay excepciones) y los gemelos dicigóticos (fraternal) comparten la mitad del genoma.

En el estudio de enfermedad de Parkinson, ensayo clásico con gemelos realizado por Tanner y su grupo,¹⁹ en 19,842 gemelos varones caucásicos en los que hubo 268 con enfermedad de Parkinson y 161 parejas de cigosidad definida (monocigotos y dicigotos), en quienes al menos uno padecía enfermedad de Parkinson. La prevalencia ajustada según la concordancia para la enfermedad de Parkinson fue de 8.67/1000. Si el diagnóstico ocurría después de los 50 años, la concordancia fue equivalente en monocigotos (0.155) y en dicigotos (0.111). Sin embargo, cuando el diagnóstico era antes de los 50 años, la concordancia se incrementó entre los gemelos monocigotos a 1 y en los dicigotos se mantuvo similar (0.167).

Cuadro 1. Tipos de estudios genéticos en EP

<i>Tipo</i>	<i>Variantes</i>	<i>Contribución</i>	<i>Referencia</i>
Estudios de Gemelos	SNPs	Concordancia 1(MZ) 0.167 (DZ) influencia de los factores genéticos es baja cuando la enfermedad comienza después de los 50 años. Otro caso de gemelos con la variante G2019S en el gen <i>LRRK2</i> mostró que los factores genéticos pueden influir en la edad de inicio de la EP.	Munhoz RP, Wakutani Y, Marras C et al. The G2019S <i>LRRK2</i> mutation in Brazilian patients with Parkinson's disease: phenotype in monozygotic twins. <i>Mov Disord.</i> 2008;23:290-294
Estudios de Segregación Familiar	SNPs	Delimitación de regiones genómicas asociadas a la enfermedad, modo de herencia de las variantes y nuevos loci de susceptibilidad a Parkinson (Cromosomas 18q11, 3q25).	Gao X, Martin ER, Liu Y et al. Genome-wide linkage screen in familial Parkinson disease identifies loci on chromosomes 3 and 18. <i>Am J Hum Genet.</i> 2009;84:499-504
Asociación de Polimorfismos (Casos y controles)	SNPs	Influencia de variantes conocidas en el fenotipo. Razón de momios (OR), riesgo relativo (RR) y penetrancia de variantes conocidas.	Tomiyama H, Li Y, Funayama M et al. Clinico-genetic study of mutations in <i>LRRK2</i> exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. <i>Mov Disord.</i> 2006;21:1102-1108 Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of <i>LRRK2</i> -associated Parkinson's disease: a case-control study. <i>Lancet Neurol.</i> 2008;7:583-590
	CNVs	Frecuentes en <i>PARK2</i> y α -Sinucleína, (duplicaciones en pacientes y una delección en individuo control) no se han encontrado CNVs en <i>PINK1</i> , <i>PARK7</i> y <i>LRRK2</i>	Nuytemans K, Meeus B, Crosiers D et al. Relative contribution of simple mutations vs. copy number variations in five Parkinson disease genes in the Belgian population. <i>Hum Mutat.</i> 2009;30:1054-1061
Estudios Genómicos de Expresión y Asociación Génica	SNPs	Interacción entre genes que participan en una misma vía y regiones genómicas asociadas a EP sin previa hipótesis biológica	Srinivasan BS, Doostzadeh J, Absalan F et al. Whole genome survey of coding SNPs reveals a reproducible pathway determinant of Parkinson disease. <i>Hum Mutat.</i> 2009;30:228-238 Simon-Sanchez J, Scholz S, Matarin Mdel M et al. Genomewide SNP assay reveals mutations underlying Parkinson disease. <i>Hum Mutat.</i> 2008;29:315-32 Fung HC, Scholz S, Matarin M et al. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. <i>Lancet Neurol.</i> 2006;5:911-916

SNPs.- cambios en DNA de una sola base (single nucleotide polymorphisms)

CNVs.- variantes de número de copias (copy number variants)

Adaptada de López-Hernández LB Estrategias para el abordaje genético-molecular de la Enfermedad de Parkinson en prensa

Estudios de segregación familiar

Los estudios de segregación familiar tienen la finalidad de describir la manera en que una variante genética determinada se hereda con el fenotipo de interés; a través del estudio de genealogías. Este tipo de estudio facilita la identificación de regiones compartidas por los miembros afectados para estudios posteriores y también puede realizarse de manera masiva con microarreglos.²⁰

La historia familiar ha mostrado ser una herramienta confiable en la evaluación de enfermos con enfermedad de Parkinson esporádica,²¹ entre 10-15% de los pacientes tienen un familiar de primer grado afectado.²² Alonso y su grupo,²³ en México, encontró una frecuencia de 9.5% familiares afectados en pacientes con enfermedad de Parkinson en relación con una muestra control donde la frecuencia fue de 1% en sujetos cuyo inicio de la enfer-

edad fue antes de los 40 años; la agregación familiar fue de 23.5%. El estudio histórico realizado en Islandia por Sveinbjornsdottir y sus colaboradores²² permitió identificar el posible efecto debido a la interacción multifactorial de varios genes, demostró que los sujetos con enfermedad de Parkinson tenían coeficientes de parentesco significativamente mayores que los individuos no afectados, sin importar la edad de aparición del padecimiento.

Genes involucrados en la génesis de la enfermedad de Parkinson

Herencia mendeliana

Se han identificado varios loci asociados con enfermedad de Parkinson con patrón de herencia autosómica dominante y recesiva.

En el último quinquenio del siglo pasado, Polymeropoulos y sus colaboradores²⁴ hallaron ligamento en el locus 4q21-23, luego este mismo investigador encontró en ese locus el gen que codifica la *α-sinucleína* constituyente de los cuerpos de Lewy.²⁵ La alfa-sinucleína es una proteína presináptica que posiblemente participa en la plasticidad neuronal. La intervención de esta proteína en la patogénesis de la enfermedad es de trascendencia. Existen varias mutaciones demostradas en este gen: *G209A*; *C88G* de transmisión autosómica dominante relacionada con una evolución clínica parecida a las formas esporádicas de la enfermedad. Otra mutación se localiza *G188A*, es rara, se vincula con demencia. Recientemente se publicó que en 158 casos en 28 familias (de transmisión autosómica dominante) con al menos un afectado, se les estudió polimorfismo conformacional de cadena única (SSCP), fue significativo que en una familia de ascendencia griega se observó, mutación en *A53T*, y en otras se demostró una penetrancia reducida de esta mutación.²⁶

Valente y sus colaboradores mapearon 1p36 (PARK6) y encontraron que las mutaciones de PINK1 (PTEN-induced kinase 1) se asociaron con PARK6. Identificaron en tres individuos consanguíneos dos mutaciones que afectan el dominio PINK1-quinasa. Los cultivos celulares sugieren que PINK1 se localiza en la mitocondria y podría ofrecer un efecto protector sobre la célula, dicho efecto se perdería a causa de un polimorfismo o una mutación y, en tales circunstancias sería susceptible el efecto deletéreo del estrés oxidativo.²⁷ El gen de DJ-1 codifica ubiquitina, proteína conservadora codificada por el mtDNA cuya función más

o menos conocida es la de “etiquetar” proteínas y esportarlas hasta el proteosoma para ser degradadas en éste. También se ha asociado en la respuesta al estrés oxidativo. Bonifati y su grupo encontraron que mutaciones de DJ-1 están asociada con PARK 7 en una forma monogénica de enfermedad de Parkinson, lo que apoya que la falta de DJ1 coadyuva a la neurodegeneración.²⁸

A la fecha se conocen alrededor de 16 genes nucleares implicados en formas familiares de enfermedad de Parkinson con herencia mendeliana dominante o recesiva.^{29,30} (Cuadro 2)

Variación genética

La variación genética puede estar representada por diversos elementos, a nivel molecular podemos distinguir dos tipos de cambios en el ADN: de una sola base (*single nucleotide polymorphisms*) variantes de número de copias (*copy number variants*) CNVs, las primeras, cualitativas, han sido ampliamente estudiadas,²³ mientras que las segundas, cuantitativas, se encuentran aún en exploración para conocer su efecto en las enfermedades humanas.³⁰⁻³¹

Estudios de asociación de variantes genéticas: casos y controles

Ante la evidencia de que existen variantes génicas en un grupo poblacional y ausentes en otro, y de que éstas, a su vez, cuando coexisten en ambas confieren diferentes riesgos para un mismo padecimiento, ha sustentado y fomentado los estudios de asociación de casos y controles con enfoque poblacional. Pero en ocasiones, estos han mostrado resultados discordantes en cuanto a la frecuencia y penetrancia de las variantes genéticas estudiadas.

El resultado de este tipo de estudios se ve modificado por elementos metodológicos a tomar en cuenta en su interpretación como: tamaño de muestra, criterios de selección y estratificación de pacientes, repercusión de la dinámica poblacional, modelo de contribución de la variante al fenotipo (dominante, co-dominante, recesivo) y errores en la genotipificación. Para aminorar errores de evaluación en estos trabajos es recomendable considerar: el origen étnico de los sujetos, determinar el tamaño de la muestra con base en la frecuencia de la variante (polimorfismo) de interés en la población de estudio, homogeneizar criterios de inclusión de pacientes y verificar que las variantes en los grupos de estudio se encuentren en equilibrio. Hardy-

Cuadro 2. Herencia autonómica de transmisión Mendeliana en EP

<i>Locus</i>	<i>Localización cromosómica</i>	<i>Patrón de herencia</i>	<i>Proteína</i>	<i>Función</i>	<i>Referencia</i>
PARK1	4q21	AD	alfa-sinucleína	Desconocida	POLYMERPOULOS MH: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. <i>Science</i> , 276:2045-7, 1997.
PARK2	6q25.2-27	AD	Parkina	E3 ubiquitina ligasa	KITADA T: Mutations in the PARKIN gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. <i>Nature</i> , 392:605-8, 1998.
PARK3	2p13	AD	Desconocida	Desconocida	GASSER T: Genetics of Parkinson's disease. <i>Ann Neurol</i> , 44 (Supl 1):S53-S57, 1998.
PARK4		Triplicación del gen de PARK1			Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. <i>Ann Med</i> 2005 37:86-96
PARK5	4p14	AR	UCH-L1	Ubiquitina C-terminal hidrolasa	LEROYE: The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. <i>Nature</i> , 395:451-2, 1998.
PARK6	1p36	AR	PINK1	Proteín-quinasa mitocondrial	VALENTE EM: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. <i>Science</i> , 304:1158-60, 2004.
PARK7	1p36	AR	DJ-1	Chaperona, respuesta a estrés oxidativo	VAN DUIJIN CM: PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. <i>Am J Hum Genet</i> , 69:629-34, 2001.
PARK8	12p11.2	AD	dardarina	LRRK2 Proteín-quinasa	PAISAN RUIZ, LANG A, KAWARAI T y cols.: LRRK2 gene in Parkinson's disease, mutation analysis & case control association study. <i>Neurology</i> , 65:696-700, 2005.
PARK9		Se descartó en EP			Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. <i>Ann Med</i> 2005;37:86-96
PARK10	1p32	AD	Desconocida	Desconocida	HICKS A, PETURSSON H, JONSSON T, STEFANSSON H y cols.: A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease successfully mapped. <i>Am J Hum Genet</i> , 69:200, 2001.
PARK11	2q36	AD	Desconocida	Desconocida	PANKRATZ N, NICHOLS W, UNIACKE S, RUDOLPH, A, HALTER C y cols.: Genome screen to identify loci contributing to susceptibility for Parkinson's disease. <i>Am J Hum Genet</i> , 69:535, 2001.

Modificado de Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. *Ann Med*, 2005 37:86-96, y Vidrio-Morgado H, Alonso-Vilatela ME, López López M. Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar Enfermedad de Parkinson. *Salud Mental* 2007;30(1):16-24
AD, autosómico dominante, AR, autosómico recesivo.

Weinberg, éste último sirve como control de calidad en los estudios de genotipificación.^{30,32,33}

La penetrancia de las variantes genéticas asociadas con la enfermedad de Parkinson se ha estudiado con resultados interesantes. Este tipo de estimaciones requiere cohortes donde se reúna información pormenorizada del seguimiento de sujetos con enfermedad de Parkinson, para lo cual las bases de datos especializadas en genes (LSDB-Locus specific databases) son una herramienta muy útil.³⁴ La

Parkinson's disease mutation database incluye información de seis genes y las variantes reportadas en estos en diversas poblaciones (http://grenada.lumc.nl/LOVD2/TPI/home.php?action=switch_db).

Estudios genómicos

Los estudios genómicos se han establecido con base en dos enfoques básicos que tienen como finalidad la identificación de genes relacionados con enfermedades complejas:

estudios de asociación genómica -*genomewide association studies* (GWAS) y mapeo por mezcla génica *admixture mapping* (AM).

Los estudios de asociación genómica (GWAs) se basan en el cotejo de segmentos genómicos compartidos entre los casos, comparados con los controles. El propósito es identificar regiones genómicas susceptibles de estudio de enfermedades complejas; este tipo de estudio requiere numerosos polimorfismos de una sola base SNP (*Single nucleotide polymorphism*) dispuestos en plataformas de microarreglos, lo cual eleva su costo pero facilita su automatización.

Los estudios de mapeo por mezcla génica (AM) asumen que una población está formada por la mezcla de dos poblaciones ancestrales que difieren significativamente en cuanto a la prevalencia de una enfermedad en estudio; tienen la capacidad de evidenciar disparidad en marcadores de linajes ancestrales cercanos a regiones susceptibles a la enfermedad a estudiar, con lo cual se restringe el área de búsqueda de variantes causantes de enfermedad; este tipo de estudio tiene la ventaja de requerir menos SNPs que los GWAs.³⁵

DNA mitocondrial (mtDNA)

En individuos con enfermedad de Parkinson ocurren dos aspectos interesantes en las neuronas “susceptibles”: la disfunción mitocondrial y la alteración del metabolismo oxidativo,^{36,37,38} ambos cambios también se observan en la exposición de MPTP; de ahí la importancia de la participación de la mitocondria y del ADN mitocondrial (mtDNA) en la enfermedad de Parkinson.

La *disfunción mitocondrial*. El MPTP (1 metil, 4 fenil, 1, 2, 3, 6 tetrahidropiridina) tiene efectos inhibitorios sobre el complejo I (NADH-obiquinona de oxidoreductasa) en la cadena de transporte iónico mitocondrial, lo cual produce la liberación de poderosas sustancias oxidantes y radicales libres de oxígeno.^{39,40}

En la enfermedad de Parkinson las neuronas “marcadas” para sucumbir presentan cambios en el ADN mitocondrial y disfunción de este organelo^{39, 40,39} como preludio de una cascada metabólica deletérea que culmina en daño y muerte neuronal.⁴⁰

El ADN mitocondrial se autorreproduce de manera semi-automática cuando la célula se divide, al igual que el ADN bacteriano es una molécula bicatenaria, circular y cerrada. En los seres humanos está constituido por 16.569 pb, con un

pequeño número de genes. Se hereda sólo por vía materna, por lo que no puede recombinarse. Así, los cambios se deben a mutaciones a lo largo de generaciones; las proteínas que se generan a partir del ADN mitocondrial intervienen en la fosforilación oxidativa de la cadena respiratoria, pero no todas ya que otras son transcritos del ADN nuclear y así esta función indispensable para la obtención de energía celular es a partir de una quimera genética.⁴¹

Bryan Sykes,⁴² profesor de Genética Humana en el Instituto de Medicina Molecular en Oxford, asegura que todos los europeos provienen de siete mujeres, las *siete hijas de Eva*, la más antigua habría vivido hace 45,000 años y la más moderna hace unos 15,000 años. La antepasada común más moderna de todos los seres humanos se remontaría a unos 150,000 años. Este conocimiento es de vital importancia para realizar antropología forense en diferentes poblaciones.

El estudio del ADN mitocondrial en la enfermedad de Parkinson esporádica no ha sido tan exhaustivo como el del ADN nuclear; sin embargo, éste como los sucesos asociados con las *fallas de la fosforilación oxidativa, la ubiquitinación proteína y su degradación proteosómica* han sido motivo de estudios muy serios de los que se ha desprendido que la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria -CICR- (cadena de transporte de electrones) mitocondrial en la *sustancia nigra* (SN) como en las plaquetas es consistente en sujetos con enfermedad de Parkinson.⁴³

El ADN mitocondrial está implicado en la codificación de unidades proteicas del CICR;⁴⁴ lo que ha llevado a formular hipótesis de que las aberraciones en el ADN mitocondrial pueden favorecer la enfermedad de Parkinson esporádica.⁴⁵ En modelos experimentales se ha demostrado que los inhibidores de la actividad del CICR-rotenona producen manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson que se asocian con degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas en las sustancias *nigra* y acumulación citoplasmática de ubiquitina y alfa sinucleína.^{46,47}

En el año 2003 Van der Walt y su grupo⁴⁸ evaluaron SNPs del ADN mitocondrial en europeos de raza blanca y demostraron asociarse con disminución en el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson con el SNP 10398G, efecto que fue mayor en el género femenino. También encontraron que SNP 9055A de ATP6 poseía un efecto protector en las mujeres estudiadas.

Autere y sus colaboradores⁴⁹ determinaron el total de sustituciones no sinónimas *versus* sinónimas en los siete genes del ADN mitocondrial que codifica para el CICR de 230 pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos investigadores concluyeron que un exceso de mutaciones no sinónimas en los genes mitocondriales que codifican para el CICR incrementan el riesgo de que los pacientes con enfermedad de Parkinson evolucionen a demencia.

Ghezzi y su grupo,⁵⁰ en 620 pacientes italianos con enfermedad de Parkinson esporádica, encontraron que el haplogrupo K fue significativamente menor entre los pacientes con esta variante de la enfermedad.

En 2005, Huerta y sus colaboradores⁵¹ evaluaron 271 pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica y 230 controles en una población del norte de España y encontraron mayor frecuencia de SNP 4336T/C SNP del gen ARNt con el alelo 4336C en mujeres con enfermedad de Parkinson, en quienes secuenciaron los genes ND1 a ND5 sin que se encontraran mutaciones. Este grupo también encontró que la frecuencia de 10398G era menor en pacientes con enfermedad de Parkinson.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson fue descrita por el médico, botánico, paleontólogo y activista político inglés James Parkinson en 1817. La causa de la enfermedad de Parkinson es desconocida. Tiene una distribución mundial, aunque afecta predominantemente a individuos de raza blanca. Su incidencia varía de 10 a 18 casos por cada 100,000 personas/año. Afecta a ambos géneros con discreta predilección por los varones. Su prevalencia estimada es de 0.3 a 3% de población general. En 10% de los enfermos existe un factor genético bien definido y suelen ser pacientes en quienes la enfermedad de Parkinson aparece tempranamente. En 90% de los casos la enfermedad de Parkinson es esporádica, en la cual participan factores genéticos y ambientales. La forma como estos interactúan queda aún por descifrarse. El abordaje genético-molecular requiere una interpretación adecuada para sustentar la postulación de las variantes genéticas como marcadores moleculares predictivos. La integración de diversas estrategias en el estudio de la enfermedad de Parkinson conduce a un mejor entendimiento de la fisiopatología y génesis de la enfermedad y abre las puertas a potenciales alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA HISTÓRICA RECOMENDADA

1. Caine DB. What triggers the "shaking palsy"? Cerebrum: The Dana Forum of Brain Science. Disponible en: www.dana.org. 2002
2. Harshaw WA. History, Progress, and Current treatment of Parkinson's disease. 1817-2002. Disponible en: <http://www.rafink.com/downloads/parktalk.doc>
3. Historia: La enfermedad. Asociación Parkinson Madrid. Disponible en: <http://www.parkinsonmadrid.org/historia.asp>
4. Mulheam RJ. "The shaking palsy". The history of Dr. James Parkinson. Disponible en: <http://www.parkinsons.ca/Week12.htm>
5. Parkinson's disease. Disponible en: http://sulcus.berkeley.edu/mcb/165_001/papers/man
6. Some historical notes. Science week. Disponible en: <http://www.scienceweek.com>
7. Tulipa "Doctor James Parkinson". Disponible en: http://www.epda.eu.com/world_PD_Day-tulip.shtmscripts/_572.html

REFERENCIAS

1. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann NY Acad Sci 2003;991:1-14.
2. Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Fernandez-Diaz E et al. [The prevalence and pharmacological cost of Parkinson's disease in Spain]. Rev Neurol. 2006;43:641-645
3. de Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MM, Maraganore DM. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's Disease. NEUROLOGY 1997;48: 1277-1281.
4. Dekker MCJ, Bonifanti V, Duijn CM. Parkinson's Disease, piecing together a genetic jigsaw. BRAIN 2003;126:1722-1733.
5. Tanner CM epidemiological clues to the cause of Parkinson's Disease. In Marsden CD, Fahn S (EDS): Movement Disorders 3. Butterworth, Heinemann, Oxford (1994), pp124-7.
6. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S et al. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's Disease in Europe: the EuroParkinson collaborative study. European community concerted action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62:10-15.
7. Louis ED, Marder K, Cote I, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson's disease. Arch neurol 1997;54:260-264.
8. Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. Movement Disorders 2002;17(Suppl 3):S28-S40.
9. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. Neurology 1992;42:1142-1146.
10. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:745-752.
11. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? Neurology 1992;42(Suppl 1):6-16.

12. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39.
13. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L, Riess O. ALA30PRO Mutation in the gene coding alpha-synuclein in Parkinson's Disease. *Nat Genet* 1998;18:106-108.
14. BenmoyaL-Segal L, Soreq H. Gene-environment in sporadic Parkinson disease. *Journal of Neurochemistry* 2006; 97:1740-1755.
15. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JM, JAMA 1999; 281:341-346.
16. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vanham J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1560-1567
17. Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. *Ann Med*, 37:86-96, 2005.
18. Vidrio-Morgado H, Alonso-Vilatela ME, López López M. Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar Enfermedad de Parkinson. *Salud Mental* 2007;30(1):16-24
19. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston W. Parkinson's disease in twins: An etiologic study. *JAMA* 1999;281:341-346.
20. Gao X, Martin ER, Liu Y et al. Genome-wide linkage screen in familial Parkinson disease identifies loci on chromosomes 3 and 18. *Am J Hum Genet*. 2009;84:499-504.
21. Marder, MD MPH, G. Levy, MD, E. D. Louis, MD MS, H. Mejia-Santana, MS, L. Cote, MD, H. Andrews, PhD, J. Harris, PhD MS, C. Waters, MD FRCP, B. Ford, MD FRCP, S. Frucht, MD, S. Fahn, MD and R. Ottman, PhD. Accuracy of family history data on Parkinson's disease, *Neurology* 2003;61:18-23
22. Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, Potursson H, Gumundsson G, Frigge ML, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med* 2000;343:1765-70.
23. Alonso ME, Otero E, D'Regules R, Figueroa HH. Parkinson's disease: a genetic study. *Can J Neurol Sci*. 1986 Aug;13(3):248-51.
24. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;27:276(5321):2045-7
25. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies *Nature* 1997;388:839-840
26. Lücking CB, Brice A. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Cell. Mol. Life Sci* 2000;57:1894-1908.
27. Valente M, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S. et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004 May 21;304(5674):1120-1122.
28. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E. Et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003 Jan 10;299(5604):256-9.
29. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41:1303-1307
30. Mullen SA, Crompton DE, Carney PW, Helbig I, Berkovic F. A neurologist's guide to genome-wide association studies. *Neurology*. 2009;72:558-565.
31. Twyman RM. SNP discovery and typing technologies for pharmacogenomics. *Curr Top Med Chem*. 2004;4:1423-1431.
32. Chen J, Chatterjee N. Exploiting Hardy-Weinberg equilibrium for efficient screening of single SNP associations from case-control studies. *Hum Hered*. 2007;63:196-204
33. Eng J. Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology*. 2003;227:309-313.
34. Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE. LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach. *Hum Mutat*. 2005;26:63-68
35. Darvasi A, Shifman S. The beauty of admixture. *Nat Genet*. 2005;37:118-119.
36. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's Disease (first of two parts) *N Engl J Med* 1998;1044-1053.
37. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Mov Disor* 1998;13(Suppl 1):17-23.
38. Braak H, Del Tredici K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *NEUROLOGY* 2008;70 (13):1916-1925.
39. Hodaie M, NeimatJS, Lozano AM. The Dopaminergic Nigrostriatal system and Parkinson's disease: molecular events in development, disease, and cell death, and new therapeutic strategies. *Neurosurgery* 2007;60:17-30.
40. Brighina L, Frigerio R, Schneider NK, Lesnick TG, De Andrade M, Cunningham JM, Farrer MJ, Lincoln SJ, et al.. Synuclein, pesticides, and Parkinson disease. A case- control study. *NEUROLOGY* 2008;70:1461-1469.
41. Zeviane M, Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004;127:2153-2172
42. Bryan Sykes Mitochondrial DNA And . Studies of mitochondrial dna can solve genetic and historical riddles, as bryan sykes explains. [HTTP://GENOME.WELLCOME.AC.UK/DOC_WTD020876.HTML](http://genome.wellcome.ac.uk/DOC_WTD020876.html).
43. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 2005; 14 (18):2749-2755.
44. Simon DK, Mayeux R, Marder K, Kowall NW, Beal MH, Johns DR. Mitochondrial DNA mutations in complex I and tRNA genes in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:703-9.
45. Swerdlow RH, Parks JK, Miller SW, Tuttle JB, Trimmer PA, Sheehan JP, Bennett JPJ, Davis RE, Parker WD. Origin and functional consequences of the complex I defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;40:663-671
46. Sherer TB, Betarbet R, Stout AK, Lund S, Baptista M, Panov AV, Cookson MR, Greenamyre TJ. An *In Vitro* Model of Parkinson's Disease: Linking Mitochondrial Impairment to Altered α -Synuclein Metabolism and Oxidative Damage. *Journal of Neuroscience* 2002, 22(16):7006-7015
47. Todd B. Sherer TB Betarbet R, Testa CM, Boo Seo B, Richardson JR, Kim JH, Miller GW, Yagi T, AkemiMatsuno-Yagi, Greenamyre JT. Mechanism of Toxicity in Rotenone Models of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience* 2003;23(34):10756 -10764
48. Van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, et al. Mitochondrial Polymorphisms Significantly Reduce the Risk of Parkinson Disease. *Am. J. Hum. Genet*. 200; 72:804-811.

- 49 Autere J, Moilanen JK, Finniliä S, Soininen H, Mannermaa A, Hartikainen P, Hallikainen M, Majamaa K. Mitochondrial DNA polymorphisms as risk factors for Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Hum Genet* (2004) 115: 29–35
- 50 Ghezzi D, Marelli C, Achilli A, Goldwurm S, Pezzoli G, Barone P, Pellecchia MT. Mitochondrial DNA haplogroup K is associated with a lower risk of Parkinson's disease in Italians. *European Journal of Human Genetics* 2005;13:748–752
- 51 Huerta C, Castro MG, Coto E, Blázquez M, Ribacoba R, Guisasola LM. Mitochondrial DNA polymorphisms and risk of Parkinson's disease in Spanish population. *Journal of the Neurological Sciences* 2005; 236:49–54