

Factores genéticos de la demencia en la enfermedad de Parkinson (EP)

Diego Romo-Gutiérrez¹, Petra-Yescas², Marisol López-López³ y Marie-Catherine Boll^{1*}

¹Laboratorio de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, D.F.; ²Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, D.F.; ³Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México, D.F.

Resumen

La EP es un padecimiento neurodegenerativo frecuente que se caracteriza tanto por síntomas motores como no motores. Entre estos últimos se encuentra la demencia, cuyos factores de riesgo son la edad avanzada, la severidad de los síntomas parkinsonianos, el predominio de rigidez, la inestabilidad postural, las alucinaciones y el déficit cognoscitivo leve documentado en las primeras consultas. Sólo un 5-10% de los casos presenta una herencia autosómica dominante o recesiva, mientras que la mayoría de los pacientes sufre de formas no mendelianas o complejas donde los factores genéticos actúan combinados con causas ambientales. Poco se sabe sobre la contribución de los factores genéticos en el desarrollo de demencia en la EP (DEP). Una revisión de la literatura sobre las variaciones génicas eventualmente proveedoras de DEP reveló a la α -sinucleína (PARK1/PARK4) como la principal responsable, además de las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA). En cuanto al deterioro cognoscitivo en la EP, poco se ha relacionado con los polimorfismos génicos y la mayoría de los estudios carece de evaluación profunda de este fenotipo.

PALABRAS CLAVES: Demencia. Enfermedad de Parkinson. Factor de riesgo. SNCA. GBA. MAPT.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms. Dementia is a frequent complication of idiopathic Parkinsonism or PD, usually occurring later in the protracted course of the illness. Some risk factors to develop dementia in PD are aging, severe Parkinson's symptoms, rigid-akinetic form, hallucinations, and mild cognitive impairment documented at the first examinations. It is not yet clear if some genetic factors are either risk or protector for progression to dementia. In a review of the literature, we found that mutations in the alpha-synuclein gene are the most responsible for developing dementia, either from PARK1 or 4 mutations. GBA (glucocerebrosidase) is another accountable factor. However, the vast majority of patients suffer from non-Mendelian or complex forms of PD, which are likely caused by the combined effects of genetic and environmental factors. There is not until now a clear relation between some polymorphisms in candidate genes and cognitive deterioration, as many studies have not clearly identified this phenotype. (Gac Med Mex. 2015;151:110-8)

Corresponding author: Marie-Catherine Boll, bollneur@servidor.unam.mx

KEY WORDS: Dementia. Parkinson's disease. Risk factor. SNCA. GBA. MAPT.

Correspondencia:

*Marie-Catherine Boll
Laboratorio de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel
Velasco Suárez
Av. Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.
E-mail: bollneur@servidor.unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-04-2014

Fecha de aceptación: 06-05-2014

Introducción

La enfermedad de Parkinson es un padecimiento neurodegenerativo muy frecuente y su prevalencia aumenta con la edad. Se estima que afecta a cerca del 1% de los sujetos de 65-69 años y que asciende a cerca del 3% en los de más de 80 años de edad, cifras que probablemente se duplicarán en el año 2030¹. Las manifestaciones clínicas son esencialmente motoras: temblor, rigidez, acinesia, pérdida de los reflejos posturales, pero también se describen numerosos síntomas no motores, entre los cuales se encuentra un tipo particular de deterioro cognoscitivo que sólo afecta a algunos pacientes.

Un síndrome no motor tardío es representado por la demencia, cuya prevalencia varía mucho en las diferentes series, ya que va desde un 23%² hasta un 83% de los casos que sobreviven 20 años con la enfermedad³. En general, el tiempo de evolución para desarrollar DEP es de 10 años, aunque aquí también hay variabilidad entre los diferentes estudios⁴. En los dos últimos años hemos aplicado pruebas neuropsicológicas a 193 pacientes con EP de nueve años de evolución en promedio (desviación estándar [DE] de 4.9), y se ha encontrado demencia en el 39% de los casos (datos no publicados). Se ha descrito como una demencia de tipo «subcortical» con predominio de apatía y fallas en las funciones ejecutivas y visoespaciales. Se distingue de la demencia «cortical» de la enfermedad de Alzheimer por no presentar la clásica tríada afasia-apraxia-agnosia⁵. Aarsland, et al. informaron en su estudio que el 10% de los pacientes con EP desarrolla anualmente demencia⁶. Otro estudio reportó que un paciente con EP podría desarrollar demencia con una probabilidad de 4 a 6 veces mayor que un individuo sin EP⁷. Hay varios factores de riesgo que predicen la DEP, como la edad avanzada, la severidad de los síntomas parkinsonianos, el predominio de rigidez, la inestabilidad postural, las alteraciones de la marcha, las alucinaciones y el déficit cognoscitivo leve documentado en la primera consulta⁸. Sin embargo, la asociación de factores genéticos con la DEP ha sido reportada en escasos estudios a nivel mundial y es poco conocida, por lo que con esta revisión se pretende consolidar la información hasta ahora descrita.

Los genes y su relación con el desarrollo de la DEP

En el 20% de los casos de EP se ha encontrado una historia familiar positiva y sólo una minoría de ellos

presenta un patrón de herencia mendeliana. El 80% restante se atribuye a EP de tipo esporádico o idiopático⁹. Los estudios de las pasadas dos décadas han permitido identificar los *loci* responsables en los pacientes con EP familiar. Algunos genes *PARK* ya se han asociado con la DEP, así como *GBA*, pero todavía no se ha estudiado la infinidad de polimorfismos que también podría relacionarse con la DEP, en particular de los genes *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*) y *APOE*, que codifican para la proteína tau asociada a microtúbulos y para la apolipoproteína E, respectivamente, entre otros.

En un estudio prospectivo de 240 pacientes se comparó la progresión de la demencia en sujetos con EP familiar contra un grupo con EP esporádica. Los resultados mostraron que los pacientes con EP familiar tienen un inicio más temprano de la enfermedad ($p = 0.001$), pero desarrollan significativamente menos demencias que los pacientes con EP esporádica ($p = 0.02$)¹¹. Sin embargo, algunas formas de EP familiar han mostrado hallazgos clínicos que difieren de los encontrados en la EP esporádica. Es por eso que se pretende esclarecer las características cognitivas de los pacientes portadores de diferentes mutaciones reportadas hasta ahora en la literatura (Tabla 1).

PARK1/PARK4 (α -sinucleína)

El gen de la α -sinucleína (*SNCA*) se encuentra en el *locus* PARK1/PARK4 localizado en el brazo largo del cromosoma 4 (4q21). Las mutaciones en este gen resultan en EP con un patrón de herencia autosómico dominante. La *SNCA* es una proteína que se encuentra en las terminales presinápticas en el cerebro de los mamíferos. Su función aún no está bien aclarada, pero varios estudios sugieren que interviene en la liberación de vesículas presinápticas¹². No sólo hay descritas mutaciones en la secuencia génica, sino que se encuentran favorecidas las duplicaciones y triplicaciones del gen de la *SNCA*. La α -sinucleína anormal tiende a formar los agregados encontrados en los cuerpos de Lewy (CL). Estas inclusiones citoplasmáticas típicas de la EP (aunque no patognomónicas) influyen en la muerte de las neuronas dopaminérgicas⁹. Un estudio longitudinal identificó a cuatro pacientes con la mutación E46K de *SNCA* y a dos de ellos con un claro déficit cognoscitivo, aunque los cuatro sujetos presentaban un deterioro progresivo de las funciones cognitivas en al menos una de las pruebas realizadas¹⁰. En un estudio más amplio de 140 pacientes con diagnóstico de EP, se correlacionó positivamente la agregación

Tabla 1. Genes asociados positiva o negativamente con el desarrollo de DEP

Símbolo	Gen	Localización cromosómica	Tipo de herencia	Fuerza de asociación	Referencia
<i>PARK1/PARK4</i>	α -sinucleína	4q21	AD	+++	16
<i>PARK8</i>	<i>LRRK-2</i>	12q12	AD	+	27
<i>PARK2</i>	<i>Parkina</i>	6q25.2-q27	AR	-	71
<i>PARK6</i>	<i>PINK1</i>	1p35-6	AR	-	71
<i>PARK7</i>	<i>DJ-1</i>	1p36	AR	-	71
<i>PARK9</i>	<i>ATP13A2</i>	1p36	AR	++	51
<i>PARK14</i>	<i>PLA2G6</i>	22q13.1	AR	+	56
<i>APOE</i>	<i>APOE2 y 4</i>	19q16.3	Riesgo*	?/+	13
<i>GBA</i>	β -glucocerebrosidasa	1q22	AD/Riesgo*	++	61
<i>MAPT</i>	<i>Tau</i>	17q21.1	Riesgo*	Inversión +++	67

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

*Polimorfismos de riesgo.

+++ : definitivamente asociado con DEP.

++ : fuertemente asociado.

+ : relacionado.

- : no asociado a la DEP.

de CL con demencia ($p \leq 0.001$)¹³. Otros estudios han demostrado que los pacientes con una mayor cantidad de CL tienen 20 veces más probabilidad de desarrollar demencia *versus* los pacientes con EP sin o con poca enfermedad de CL ($p = 0.002$)^{14,15}. Los pacientes con EP que portan triplicación de *SNCA* tienen un progreso de la enfermedad más grave y con peor déficit cognoscitivo que los que tienen *SNCA* duplicado^{12,16}, aunque la pura duplicación de *SNCA* ya trae consigo el riesgo de desarrollo de demencia¹⁷. Con estas aseveraciones se puede concluir que el desarrollo de demencia es «dosis dependiente» en cuanto a la cantidad de *SNCA* mutada o de CL. Es importante mencionar que se pueden encontrar mutaciones de α -sinucleína no sólo en formas familiares, sino también en casos esporádicos^{9,13}.

PARK8 (LRRK-2)

En el *locus PARK8* se localiza el gen *LRRK-2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) y se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12 (12q12). Al igual que en *PARK1/PARK4*, las mutaciones presentan una herencia autosómica dominante. El gen *LRRK-2* codifica para una proteína llamada «dardarina» que tiene un dominio con actividad tirosina cinasa. Este dominio

participa en cascadas de señalización con funciones en la dinámica del citoesqueleto¹⁸. Las mutaciones en *LRRK-2* son la causa más común de EP autosómica dominante de inicio tardío, aunque en una serie mexicana de 319 pacientes únicamente se encontraron tres casos con las mutaciones R1441G, R1441H y G2019S, de los cuales los dos últimos eran reportados como «esporádicos»¹⁹. La mutación más frecuente es la G2019S, la cual está presente en el 1-2% de los pacientes con EP de origen europeo, en el 20% en EP de origen judío-asquenazí y hasta en el 40% en EP de origen árabe-bereber⁹. En un estudio reciente se evaluaron 60 pacientes sanos que tenían algún familiar de primer grado con EP, de los cuales 30 resultaron con la mutación G2019S. Se aplicó a todos la prueba de MoCA²⁰, entre otras, para valorar las funciones mentales, y se demostró una significativa pérdida de funciones ejecutivas ($p = 0.04$) en los portadores «presintomáticos» de la mutación²¹. Otro estudio retrospectivo de tres pacientes con la mutación G2019S muestra que dos de ellos presentaron déficit cognoscitivo a largo plazo²². En cambio, en una cohorte que analizaron Ben Sassi, et al. en 2012, se comparó el déficit cognoscitivo en 55 pacientes con la mutación G2019S y 55 pacientes con EP no portadores de la mutación. Los autores no encontraron diferencia, ya que ambos

grupos presentaban un déficit similar de predominio visoespacial y en tareas ejecutivas principalmente, pero sí se especificó que los pacientes con la mutación G2019S tenían peor puntaje de la escala geriátrica de depresión ($p = 0.04$) en comparación con los no mutados²³. De la misma forma, Belarbi, et al. (2010) no encuentran diferencias en cuanto a déficit cognoscitivo entre su cohorte de 106 pacientes: 34 con la mutación y 72 sin ella. Sin embargo, describen mayor incidencia de manifestaciones psiquiátricas en los pacientes con la mutación, sobre todo depresión ($p = 0.04$)²⁴. Shanker, et al. (2011) demuestran en una cohorte que los pacientes con mutación G2019S tienen mayor probabilidad (*odds ratio* [OR] = 6.0) de desarrollar enfermedades psiquiátricas comparados con los que no tienen la mutación²⁵. Por último, encontramos otros dos estudios contradictorios que reportan que los pacientes con mutación de *LRRK-2* tienen un curso más benigno ($p = 0.0016$) en cuanto al déficit cognoscitivo comparado con otras formas de EP^{26,27}.

PARK2 (Parkina)

Las mutaciones en *PARK2* se asocian con mayor frecuencia (77%) a las formas de EP de inicio temprano y con herencia autosómica recesiva²⁸. *PARK2*, cuyo *locus* está en 6q25.2-6q27, codifica para una proteína llamada «Parkina», la cual es una ligasa de ubiquitina E3 encargada de marcar ciertas proteínas para su degradación adecuada. También interviene en el mantenimiento y la reparación del ADN mitocondrial^{29,30}. La EP juvenil de carácter autosómico recesivo tiene ciertas diferencias en cuanto a la EP clásica, aunque las dos coinciden con la tríada acinesia-rigidez-tremor de reposo³¹. Los hallazgos neuropatológicos de un paciente con delección homocigota en el exón 4 del gen son: pérdida neuronal y gliosis en la parte medial y ventrolateral de la sustancia *nigra, pars compacta* y *locus coeruleus*, aunque sin encontrar CL. El paciente no presentaba datos de deterioro cognoscitivo o demencia a la evaluación clínica³². A pesar de que las mutaciones en *PARK2* no parecen ocasionar pérdida cognoscitiva (la prueba de Mini-Mental resultó normal en 24 sujetos), sí se asocian con diferentes manifestaciones psiquiátricas³³. Es relevante mencionar que el *locus* del gen que predispone a desarrollar esquizofrenia (6q25) se encuentra adyacente al *locus* de *PARK2* (6q25.2), lo cual podría explicar la alta prevalencia de enfermedad psiquiátrica en los pacientes con mutación de la Parkina³⁴. Sin embargo, otro estudio sugiere la correlación entre la mutación de *PARK2*

y el desarrollo de trastorno de déficit de atención e hiperactividad ($p < 0.001$)³⁵. Si bien el déficit de atención generalmente no se traduce como un deterioro cognoscitivo, sí puede afectar las tareas ejecutivas.

Un estudio genético en nuestro instituto describió diferentes anomalías en este gen en 34 pacientes con EP y con edad de inicio de entre 16 y 44 años. Tres de ellos presentan variación de secuencias, mientras que 31 casos exhiben rearrreglos exónicos: delecciones heterocigotas en ocho casos, homocigotas en seis casos y heterocigotas compuestas en 15 casos con delecciones/duplicaciones. Es interesante mencionar que la edad de inicio más temprana se asocia con mayor agregación familiar, mientras que un inicio cerca de los 40 años se encuentra en casos esporádicos³⁶. *A priori* no se reportan casos con demencia, pero se planea realizar estudios neuropsicológicos profundos en estos casos.

PARK6 (PINK1)

El gen *PINK1* (*PTEN-induced putative kinase 1*) se encuentra en el *locus* 1p35-36. Sus mutaciones tienen una baja incidencia y se asocia a EP de inicio temprano, con patrón de herencia autosómico recesivo³⁷. Las mutaciones de *PINK1* se encuentran en el 1-8% de los casos esporádicos de inicio temprano de EP³⁸. *PINK1* es una cinasa con una secuencia N-terminal que protege contra la disfunción mitocondrial y regula la morfología mitocondrial por la vía fisión/fusión. También actúa en las mismas cascadas que la Parkina (*PARK2*) para el mantenimiento de la calidad mitocondrial³⁹.

Albanese, et al. informan los hallazgos clínicos de 21 pacientes con mutación en *PINK1*. Su estudio muestra que la mayoría de sus pacientes tiene una progresión lenta de la enfermedad, una buena respuesta a levodopa, bradicinesia y predominio de rigidez⁴⁰. En un reporte de caso de un paciente japonés se encuentran delecciones en el exón 6 y 8 del gen *PINK1* y su clínica se caracteriza por la presencia de alucinaciones, depresión y demencia, a parte de los síntomas parkinsonianos clásicos⁴¹. Al igual que las mutaciones en Parkina (*PARK2*), las mutaciones en *PINK1* reportadas en algunos estudios presentan una mayor prevalencia de enfermedad psiquiátrica^{42,43}. Manifestaciones psiquiátricas se describen en el 61% de los pacientes en una gran familia ($n = 20$) con EP monogénica con mutación en *PINK1*, mientras que sólo las presentan el 20% de los sujetos sin mutación⁴³. Si bien no se han estudiado adecuadamente las mutaciones en *PINK1* con referencia al desarrollo de déficit cognoscitivo

en EP, sí se ha concluido, en los estudios previamente mencionados, que tiene una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad psiquiátrica. Por la misma vía de acción que comparte *PINK1* y Parkina, se entiende la correlación de ambas para desarrollar la enfermedad psiquiátrica. Funayama, et al. refuerzan este hecho con un estudio donde se sugiere la correlación de enfermedad psiquiátrica en pacientes con la mutación digénica *PINK1-PARK2*, aunque su muestra es muy pequeña y afirman necesitar un mayor número de casos para arrojar resultados más significativos⁴⁴.

PARK7 (DJ-1)

El gen *PARK7* codifica para una proteína antioxidante llamada DJ-1 y se localiza en el *locus* 1p36. Se asocia a EP de inicio temprano, con patrón de herencia autosómico recesivo y en casos esporádicos (en el 1-2%)⁴⁵. La proteína DJ-1 tiene función en la protección mitocondrial contra el estrés oxidativo y forma, junto con Parkina y *PINK1*, el complejo de ubiquitinación cuya función es degradar sustratos de Parkina mal plegados^{46,47}. Las mutaciones en *DJ-1* se caracterizan clínicamente por una progresión lenta de la enfermedad, buena respuesta a levodopa, un inicio temprano de la EP y sin tener signos atípicos. Estos pacientes pueden presentar blefaroespasmos, distonía en piernas y alteraciones psiquiátricas, aunque ninguno de estos síntomas es propio de DJ-1, ya que también se encuentran con las mutaciones de *PINK1* y *Parkina*⁴⁶. Hasta el momento no se han relacionado las mutaciones en DJ-1 en los pacientes con EP con alguna afección selectiva de las funciones cognitivas.

PARK9 (ATP13A2)

El gen *PARK9*, cuyo *locus* se encuentra en 1p36, al igual que *PINK1* y DJ-1, codifica para una proteína llamada ATPasa tipo13A2 (*ATP13A2*)⁴⁸. Aún no se conoce bien la función de *ATP13A2*, pero se encuentra implicada en la neurodegeneración; al parecer se debe a una pérdida de la función lisosomal y una agregación proteica anormal⁴⁹. Las mutaciones de este gen causan EP en una forma rara llamada síndrome de Kufor-Rakeb (KRS), que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo⁵⁰. Este síndrome se caracteriza por una EP de inicio juvenil, rígido-acinético, un deterioro cognoscitivo progresivo, una parálisis de la mirada vertical, un síndrome piramidal, minimioclonus, insomnio y una buena respuesta a la levodopa⁵¹. Hasta la fecha son pocos los estudios que reportan

familias con KRS alrededor del mundo⁴⁹⁻⁵⁴, pero básicamente todos presentan las mismas características clínicas, entre las que predominan la EP de inicio temprano y el deterioro cognoscitivo. De hecho, Behrens, et al. describen hallazgos patológicos en resonancia magnética en pacientes con KRS, entre los cuales se encuentran atrofia global y depósitos de hierro en núcleo lenticular⁵¹.

PARK 14 (PLA2G6)

El gen *PARK14* se encuentra en el *locus* 22q13.1 y codifica para una proteína llamada «fosfolipasa A2 grupo 6» (*PLA2G6*), la cual cataliza la eliminación de ácidos grasos a partir de fosfolípidos. Sus mutaciones son causa de EP de carácter autosómico recesivo y están asociadas a enfermedades neurodegenerativas como la distrofia neuroaxonal infantil y la neurodegeneración por acúmulo de hierro⁵⁵. En 2009, Paisan-Ruiz, et al. describieron la asociación de *PLA2G6* con una forma de distonía-parkinsonismo de inicio temprano y en forma autosómica recesiva⁵⁶.

Se ha descrito el fenotipo de pacientes con este Parkinson familiar, los cuales tienden a presentar la enfermedad muy tempranamente, entre los 10-26 años de edad, con buena respuesta a levodopa, grave acinesia y rigidez, distonía generalizada y déficit cognoscitivo⁵⁷. El mismo reporte presenta también a una paciente con mutación en *PLA2G6*, la cual inicia a los 26 años de edad con pérdida cognoscitiva progresiva, temblor, movimientos lentos, alteraciones en el equilibrio, el lenguaje y, finalmente, una distonía generalizada. Al principio presentó buena respuesta a levodopa, pero fue perdiendo sensibilidad al medicamento. A los 34 años ya estaba postrada en cama cuando se agregaron crisis convulsivas.

APOE4

El alelo épsilon 4 ($\epsilon 4$) de la apolipoproteína E (*APOE*) se ha considerado como el principal factor de riesgo en las enfermedades neurodegenerativas como la EP. El gen *APOE* se localiza en el cromosoma 19q13.2. Este gen se ha estudiado en población mexicana en 229 pacientes con EP, relacionando el polimorfismo $\epsilon 4$ con el desarrollo de la enfermedad (OR = 1.73; $p = 0.011$)⁵⁸. Un metaanálisis reciente, en más de 1,000 sujetos con y sin EP, revela una discreta mayoría de demencia en casos con genotipo *APOE* $\epsilon 4$ (OR = 1.16; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.03-1.31), mientras que al comparar los sujetos con y sin DEP existe una sobrerrepresentación del polimorfismo $\epsilon 4$ en los casos

con demencia (OR = 1.74; IC 95%: 1.36-2.23). Sin embargo, el seguimiento durante cinco años de una cohorte representativa de 107 pacientes no arrojó mayor incidencia de demencia en el genotipo *APOE* ε 4⁵⁹. Por otra parte, encontramos sólo un estudio, *post mortem*, en 140 casos con EP que asocia significativamente *APOE* ε 4 con la demencia (OR = 4.19)¹³.

GBA

Mutaciones en el gen de *GBA* provocan la enfermedad de Gaucher, la cual se caracteriza por un defecto en el almacenamiento de glucolípidos lisosomales. Se ha demostrado que parientes de primer grado de enfermos de Gaucher tienen un riesgo elevado de presentar síndrome parkinsoniano⁶⁰. Se ha estudiado una muestra de 128 pacientes mexicanos y se ha encontrado la mutación L444P en siete casos, de los cuales seis presentan diferentes manifestaciones psiquiátricas, como depresión, trastorno por angustia y obsesión-compulsión y en tres se documenta demencia o deterioro cognoscitivo. La comparación entre los casos con mutación en *GBA* y los no mutados mostró en el primer grupo un predominio de manifestaciones neuropsiquiátricas con un OR de 18.2⁶¹. Un estudio cohorte reciente donde 33 pacientes tienen EP con mutaciones en *GBA* y 60 con EP sin la mutación muestra que los pacientes con la mutación tienen peor progresión al déficit cognoscitivo que los no mutados ($p = 0.035$)⁶². Si bien son pocos los estudios que relacionan el déficit cognoscitivo o demencia de la EP con la mutación *GBA* (Tabla 2), se tienen suficientes fundamentos para seguir investigando estas mutaciones, así como los polimorfismos en este gen⁶³.

COMT

Las influencias genéticas de las variaciones del gen de la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*), enzima de degradación de las monoaminas, fueron sospechadas en dos ocasiones, así como el papel del sistema dopaminérgico, antes de la realización de un estudio longitudinal en 212 sujetos con EP. Se estudió particularmente el genotipo Met/Met de *COMT* encontrado en 56 casos, sin poder relacionarlo con mayor deterioro cognoscitivo⁶⁴.

MAPT

En el mismo estudio de los determinantes genéticos de la DEP se analizó el haplotipo H1 de *MAPT*, dado

que se evidenció taupatía en algunos casos de autopsia de EP y ante estudios del genoma integral que ponen en evidencia este gen en la EP⁷⁰. Únicamente se encontró afectación de la memoria, pero no de las otras áreas de la cognición⁶⁴. En este estudio, *APOE* ε 4 tampoco se relacionó con deterioro cognoscitivo severo.

Discusión

En esta breve revisión nos enfocamos en el estudio de los genes más destacados en la literatura actual en cuanto a su asociación con la pérdida de funciones cognitivas en la EP.

Los primeros genes identificados como responsables de la EP familiar corresponden a mutaciones de la *α-sinucleína*, las cuales ocasionan agregación de ésta y son el principal componente de los CL. Dichas inclusiones son conocidas por ser responsables de la demencia con CL y se relacionan fuertemente con la DEP¹⁴. Se sabe también que la demencia depende de la duplicación o triplicación del gen, por lo que el efecto, el inicio temprano y la demencia parecen depender de la dosis génica o proteica^{12,16}. Apoyando los hallazgos patológicos de la *α-sinucleína* como generadores de demencia en Parkinson, un estudio realizado por Hurtig, et al. encuentra una especificidad del 90% y una sensibilidad del 91% de dichos hallazgos, al comparar cerebros de EP con y sin demencia. Los autores concluyen que el marcaje de la *α-sinucleína* es un mejor indicador de demencia que la degeneración neurofibrilar, las neuritis distróficas y las placas amiloides¹⁴. Será muy interesante relacionarlo con la carga encefálica en CL y *α-sinucleína* mediante biomarcadores específicos de imagen funcional y en el líquido cefalorraquídeo, proyecto que estamos actualmente diseñando.

A diferencia de la *SNCA*, el fenotipo de la mutación de la dardarina (*LRRK2*) arroja resultados contradictorios²³ que merecen ser completados por más datos obtenidos de cohortes y estudios cognoscitivos seriados.

En cuanto a los «tres mosqueteros»⁶⁵, representados por *Parkina*, *PINK1* y *DJ-1*, se trata de un trío de genes codificando proteínas enzimáticas con un efecto conjunto que confiere neuroprotección. En efecto, en la biogénesis se corroboró el amortiguamiento del calcio mitocondrial y de la producción de radicales libres de oxígeno, llevando al trío a asegurar el control de calidad mitocondrial y, por lo tanto, neuronal. No se reporta deterioro cognoscitivo, sino otras manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes portadores de mutaciones en estos genes. Recientemente se

Tabla 2. Estudios enfocados en la relación gen-DEP

Gen	Tipo de estudio	Muestra	Resultados	Referencia	Nivel de evidencia/ grado de recomendación ^{68,69}
<i>PARK1/ PARK4</i>	Estudio <i>post mortem</i>	92 DEP vs. 48 EP sin demencia	Se correlaciona positivamente la presencia de CL con demencia con OR = 4.06 (IC 95% = 1.9-8.8)	Irwin, 2012 ¹²	2++ B
	Gran familia con DEP	Familia grande	La variabilidad genética en <i>SNCA</i> contribuye al riesgo de desarrollar EP	Singleton, 2003 ¹¹	C
<i>PARK 2 (Parkina)</i>	Reporte de casos	Primera gran serie de 24 casos	Sensibilidad a levodopa y psicosis. No demencia	Khan, 2003 ³³	D
	Estudio comparativo (EP inicio temprano, HyY III e inicio tardío)	240 (6 con mutación de 29 formas familiares)	Demencia solamente en formas no hereditarias (p = 0.02)	Somme, 2011 ¹¹	C
	Estudio genético	31 casos con mutaciones	Predominio de rearreglos exónicos e inicio temprano	Guerrero, 2012 ³⁶	2+ C
<i>PARK 8 (LRRK2)</i>	Observacional en sujetos sanos de una familia con mutación G2019S	60 (30 vs. 30)	Los portadores de la mutación G2019S muestran afectación de sus funciones ejecutivas en el Stroop test (p = 0.007)	Thaler, 2012 ²¹	2+ C
<i>PARK 9</i>	Observacional	5 casos	Déficit cognoscitivo juvenil	Behrens, 2010 ⁵¹	D
	Observacional		Muchas familias con KRS presentan demencia y parkinsonismo	Hampshire, 2001 ⁴⁸	D
<i>APOE</i>	1. Casos y controles 2. Cohorte	1,040 sujetos 528 con EP 107 cohorte	Mayor incidencia de demencia en <i>APOE4</i> (p = 0.017 y 0.001)	Williams-Gray, 2009 ⁵⁹	2++ B
<i>GBA</i>	Casos y controles	93 (33 vs. 60)	Mayor afectación de memoria no verbal en 33 pacientes con mutaciones vs. 60 sin mutación (p < 0.001)	Alcalay, 2012 ⁶²	C
	Cohorte	262 con EP mutaciones (n = 4) Polimorfismos (n = 11)	Demencia más notoria en portadores de una mutación (p = 0.003)	Winder-Rhodes, 2013 ⁶⁴	C

estudiaron los efectos de las mutaciones en *GBA* y hemos encontrado en los pacientes estudiados en nuestro instituto a la mutación L444P como proveedora de demencia⁶¹. El estudio de la cohorte CORE-PD sobre síntomas iniciales ya arrojaba en 2010, a pesar de una prueba Minimental normal en ambos grupos, que los pacientes portadores de la mutación presentaban más dificultades intelectuales. Es interesante notar que dos años después se aplicaron pruebas

neuropsicológicas que permitieron comprobar el deterioro cognoscitivo⁶². Un estudio anatomopatológico de cuatro casos portadores de una mutación en *GBA* muestra enfermedad difusa de CL⁶⁶ y nuevamente sugiere que un patrón más difuso de CL, es decir, involucrando también la corteza cerebral, es responsable de la DEP.

Como consideración final, nos sorprendió lo poco que se han estudiado los factores de riesgo genéticos

de la DEP, sin olvidar los innumerables polimorfismos génicos que podrían estar implicados. Con respecto a estos factores de riesgo, propondríamos como primer candidato el estudio de la proteína tau, y en particular de un polimorfismo de inversión de *MAPT* anteriormente relacionado con el deterioro cognoscitivo⁶⁷, pero que también, al asociarse con otro polimorfismo de un solo nucleótido, también de *MAPT*, participa en el desarrollo mismo de la EP.

La reciente aplicación de los estudios de tamizaje del genoma total revela que al menos 20 genes están implicados en el desarrollo de la DEP⁹, pero los más recientemente reportados, que también tenemos en la mira después de esta revisión, siguen siendo esencialmente *SNCA*, *GBA* y *MAPT*^{9,67,70}.

Conclusiones

Las mutaciones de *SNCA* son infrecuentes, pero existen evidencias muy sólidas (clase 1+ y 2++) con nivel de recomendación A de su asociación con la enfermedad de Lewy y la DEP. En cuanto a las duplicaciones y las triplicaciones del gen que resultan en un aumento de la carga de α -sinucleína nativa, estos fenómenos conllevan un exceso de proteína que sobrepasa los mecanismos de depuración. Los casos de triplicación se asocian claramente con demencia.

Las mutaciones de *PARK9*, que afectan a la proteína de membrana lisosomal ATP13A2, son responsables de un Parkinson de inicio temprano, con síndrome piramidal y demencia, y se ha sugerido un papel tóxico de la proteína mutada ocasionando el mal plegamiento de α -sinucleína en neuronas corticales. La duda en cuanto a la existencia de CL y neuritis de Lewy persiste hasta la fecha en los casos de *PARK14*, de inicio temprano con deterioro cognoscitivo y los de *PARK17*, forma de inicio tardío con demencia.

La mutación más frecuente de *LRRK-2*, G2019S, documenta en autopsias una típica enfermedad de Lewy y un fenotipo muy similar a la EP idiopática.

En cambio, las mutaciones del gen de la *Parkina*, identificadas en más de la mitad de los casos de EP de inicio temprano, no se asocian con deterioro cognoscitivo severo ni tampoco con CL. Existe ahora un nivel de evidencia bastante elevado de 2+.

No solamente las sinucleinopatías son responsables de DEP, pues su mayor expresión es la demencia con CL, sino que también se han documentado otros sustratos neuropatológicos, como hallazgos de la enfermedad de Alzheimer (placas seniles y marañas neurofibrilares) y angiopatía amiloide.

En los pasados 10 años, los progresos en el entendimiento de los determinantes genéticos de la DEP han sido evidenciados tanto en algunas formas monogénicas altamente penetrantes de la enfermedad, como en variantes con penetrancia incompleta de los genes *LRRK-2* y *GBA*, mientras que otras variaciones como los polimorfismos han sido identificadas en escasos estudios de asociación del genoma integral. Se mencionan esencialmente el genotipo *APOE* ϵ 4 y el subhaplotipo H1p de *MAPT*. Pero muchos de los estudios de los cuales disponemos en la actualidad carecen de los elementos que confieren solidez a los resultados; a saber, estudios neuropsicológicos seriados y hallazgos neuropatológicos.

Bibliografía

1. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1356-64.
2. De Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;63(7):1240-4.
3. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-44.
4. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8 years prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387-92.
5. Dujardin K, Dubois B, Tison F, et al. EXECUTIVE study group. Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice. *Mov Disord*. 2010;25(16):2769-76.
6. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(10):1255-63.
7. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56(6):730-7.
8. Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;51(6):722-9.
9. Coppede F. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:489830.
10. Inzelberg R, Schechtman E, Paleacu D, et al. Onset and progression of disease in familial and sporadic Parkinson's disease. *Am J Med Genet*. 2004;124A(3):255-8.
11. Somme JH, Gómez-Esteban JC, Molano A, Tijero B, Lezcano E, Zarranz JJ. Initial neuropsychological impairments in patients with the E46K mutation of the α -synuclein gene (*PARK 1*). *J Neurol Sci*. 2011;310(1-2):86-9.
12. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. α -synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003;302:841.
13. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol*. 2012;72(4):587-98.
14. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alphasynuclein cortical lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;54(10):1916-21.
15. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol*. 2002;59(1):102-12.
16. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364(9440):1167-9.
17. Obi T, Nishioka K, Ross OA, et al. Clinicopathological study of a SNCA duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology*. 2008;70(3):238-41.
18. Hardy J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease. *Neuron*. 2010;68(2):201-6.
19. Yescas P, López M, Monroy N, et al. Low frequency of common LRRK2 mutations in Mexican patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2010;485(2):79-82.
20. www.mocatest.org
21. Thaler A, Mirelman A, Gurevich T, Simon E, Orr-Urtreger A. Lower cognitive performance on a Healthy G2019S LRRK2 mutation carriers. *Neurology*. 2012;79(10):1027-32.

22. Pouloupoulos M, Cortes E, Vonsattel JP, et al. Clinical and pathological characteristics of LRRK2 G2019S patients with PD. 2012;47(1):139-43.
23. Ben Sassi S, Nabli F, Hentati E, et al. Cognitive dysfunction in tunisian LRRK2 associated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(3):243-6.
24. Belarbi S, Hecham N, Lesage S, et al. LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(10):676-9.
25. Shanker V, Groves M, Heiman G, et al. Mood and cognition in leucine-rich repeat kinase 2 G2019S Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(10):1875-80.
26. Haugarvoll K, Rademakers R, Kachergus JM. Lrrk2 R1441C parkinsonism is clinically similar to sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70(16 Pt 2):1456-60.
27. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):583-90.
28. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.* 2000;342:1560-7.
29. Poole AC, Thomas RE, Andrews LA, McBride HM, Whitworth AJ, Pallanck LJ. The PINK1/parkin pathway regulates mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad USA.* 2008;105:1638-43.
30. Rothfuss O, Fischer H, Hasegawa T, et al. Parkin protects mitochondrial genome integrity and supports mitochondrial DNA repair. *Hum Molec Genet.* 2009;18:3832-50.
31. Nisipeanu P, Inzelberg R, Abo-Mouch S, et al. Parkin gene causing benign autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Neurology.* 2001;56(11):1573-5.
32. Hayashi S, Wakabayashi K, Ishikawa A, et al. An autopsy case of autosomal-recessive juvenile parkinsonism with a homozygous exon 4 deletion in the parkin gene. *Mov Disord.* 2000;15(5):884-8.
33. Khan NL, Graham E, Critchley P, et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain.* 2003;126(Pt 6):1279-92.
34. Lindholm E, Ekholm B, Shaw S, et al. A schizophrenia-susceptibility locus at 6q25, in one of the world's largest reported pedigrees. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):96-105.
35. Jarick I, Volckmar AL, Pütter C, Pechlivanis S, Nguyen TT. Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2012 doi: 10.1038/mp.2012.161.
36. Guerrero Camacho JL, Monroy Jaramillo N, Yescas Gómez P, et al. High frequency of parkin exon rearrangements in Mexican-Mestizo patients with early-onset Parkinson disease. *Mov Disord.* 2012;27(8):1047-51.
37. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 2004;304(5674):1158-60.
38. Bonifati V. PARK7, DJ1. En: *Kompoliti K, Verhagen Metman L. Encyclopedia of Movement Disorders.* Oxford: Academic Press; 2010;3:392-5.
39. Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Hattori N. Genetic mutations and functions of PINK1. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(10):573-80.
40. Albanese A, Valente EM, Bellacchio E, Elia AE, Dallapiccola B. The PINK1 phenotype can be indistinguishable from idiopathic parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(11):1958-60.
41. Li Y, Tomiyama H, Sato K, et al. Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology.* 2005;64(11):1955-7.
42. Ephraty L, Porat O, Israeli D, et al. Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations. *Mov Disord.* 2007;22(4):566-9.
43. Steinlechner S, Stahlberg J, Völkel B, et al. Cooccurrence of affective and schizophrenia spectrum disorders with PINK1 mutations. *J Neuro Neurol Psychiatry.* 2007;78(5):532-5.
44. Funayama M, Li Y, Tsoi TH, et al. Familial Parkinsonism with digenic parkin and PINK1 mutations. *Mov Disord.* 2008;23(10):1461-5.
45. Van Duijn CM, Dekker MCJ, Bonifati V, et al. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Amer J Hum Genet.* 2001;69(3):629-34.
46. Xiong H, Wang D, Chen L, et al. Parkin, PINK1, and DJ-1 forma ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation. *J Clin Invest.* 2009;119(3):650-60.
47. Cookson MR. DJ-1, PINK1, and their effects on mitochondrial pathways. *Mov Disord.* 2010;25(Suppl 1):S44-8.
48. Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet.* 2001;38(10):680-2.
49. Park JS, Mehta P, Cooper AA, et al. Pathogenic effects of novel mutations in the P-type ATPase ATP13A2 (PARK9) causing Kufor-Rakeb syndrome, a form of early-onset parkinsonism. *Hum Mutat.* 2011;32(8):956-64.
50. Ramírez A, Heimbach A, Gründemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* 2006;38(10):1184-91.
51. Behrens MI, Brüggemann N, Chana P, et al. Clinical spectrum of Kufor-Rakeb syndrome in the Chilean kindred with ATP13A2 mutations. *Mov Disord.* 2010;25(12):1929-37.
52. Crosiers D, Ceulemans B, Meeus B, et al. Juvenile dystonia-parkinsonism and dementia caused by a novel ATP13A2 frameshift mutation. *Parkinsonism Relat Dis.* 2011;17(2):135-8.
53. Ning YP, Kanai K, Tomiyama H, et al. PARK9-linked parkinsonism in eastern Asia: mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype. *Neurology.* 2008;70(16 Pt 2):1491-3.
54. Santoro L, Breedveld G, Manganelli F, et al. Novel ATP13A2 (PARK9) homozygous mutation in a family with marked phenotype variability. *Hum Genetics.* 2011;121(1):33-9.
55. Khateeb S, Flusser H, Ofir R, et al. PLA2G6 mutation underlies infantile neuroaxonal dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2006;79(5):942-8.
56. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol.* 2009;65(1):19-23.
57. Sina F, Shojaaee S, Elahi E, Paisan-Ruiz C. R632W mutation in PLA2G6 segregates with dystonia-parkinsonism in a consanguineous Iranian family. *Eur J Neurol.* 2009;16(1):101-4.
58. López M, Guerrero J, Yescas P, et al. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with Parkinson disease risk in a Mexican Mestizo population. *Mov Disord.* 2007;22(3):417-20.
59. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2009;256(3):493-8.
60. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(3):426-8.
61. González del Rincón ML, Monroy Jaramillo N, Suárez Martínez A, et al. The L444P GBA mutation is associated with early-onset Parkinson's disease in Mexican Mestizos. *Clin Genet.* 2013;84(4):386-7.
62. Alcalay RN, Caccoppolo E, Mejia-Santana H, et al. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology.* 2012;78(18):1434-40.
63. Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *MovDisord.* 2012;27(4):512-8.
64. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain.* 2013;136(Pt 2):392-9.
65. Trempe JF, Fon EA. Structure and Function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the Three Musketeers of Neuroprotection. *Front Neurol.* 2013;4:38.
66. Nishioka K, Ross OA, Vilarinho-Güell C, et al. Glucocerebrosidase mutations in diffuse lewy body disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(1):55-7.
67. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, et al. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2007;62(2):145-53.
68. CGS Clinical Genetics Society. Assessment Tool for Clinical Guidelines in Clinical Genetics. Clinical Governance Subcommittee. 2008 Nov. p. 11.
69. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323(7308):334-6.
70. Lill CM, Roehr JT, McQueen, et al. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: the PDGene database. *PLoS Genet.* 2012;8(3):e1002548.