

MUTAÇÕES GENÉTICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

Eduarda Arantes Gonçalves¹
Tatiana Braga Barbosa Ribeiro¹
Fábio Henrique dos Santos¹
Danilo da Silva Pacheco¹
Ana Célia Costa Matos Silva¹
Wesley Gomes da Silva².

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada por perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra, implicando fatores ambientais e genéticos. O objetivo desse trabalho foi conhecer as mutações genéticas na DP, relacionadas tanto ao desenvolvimento da doença, quanto à sintomatologia e à hereditariedade. O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com base em 21 artigos pesquisados em bancos de dados eletrônicos, tais como PublicMedline ou Publisher Medicine (PubMed), Google Acadêmico, SciELO e LILACS, no período compreendido entre 2015 e 2018. As literaturas demonstram que, apesar da DP apresentar dois padrões, a herança mendeliana é a mais marcante, influenciando, também, no aparecimento precoce da doença, uma vez que o desenvolvimento tardio se relaciona predominantemente à fatores não genéticos ou a alguns genes polimorfos. Outros genes apresentados se associam à perda da função neuronal e morte dessas células, motivando, então, o desenvolvimento fisiopatológico da doença, por meio do estresse oxidativo, apoptose, neuroinflamação, disfunção mitocondrial ou excitotoxicidade.

Palavras-chave: Mal de Parkinson. Gene. Mudança genética.

GENETIC MUTATIONS IN PARKINSON'S DISEASE

Abstract

Parkinson's disease (PD) is characterized by selective loss of dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra, implying environmental and genetic factors. The objective of this study was to know the genetic mutations in PD related to the development of the disease, as well as its symptoms and heredity. The study is an integrative review of the literature, based on 21 articles surveyed in electronic databases, such as PublicMedline or Publisher Medicine (PubMed), Google Scholar, SciELO and LILACS, in the period between 2015 and 2018. Literatures show that, although PD presents two patterns, the Mendelian inheritance is the most striking, also influencing the early onset of the disease, since the late development is related predominantly to non-genetic factors or some polymorphic genes. Other genes presented are associated with loss of neuronal function and death of these cells, thus motivating the pathophysiological development of the disease, through oxidative stress, apoptosis, neuroinflamação, mitochondrial dysfunction or excitotoxicity.

Keywords: Parkinson's disease. Gene. Genetic change.

1. Introdução

¹- Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Brasil

²- Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Brasil. Email: profwesley_gomes@hotmail.com

A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa, progressiva, incapacitante e de etiologia indeterminada (BARBOSA, 2017), caracterizada por uma perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra, o que resulta nos principais sinais da doença: bradicinesia, rigidez, comprometimento do equilíbrio e tremor de repouso característico (GOLAN et al., 2001).

Os núcleos da base controlam a regulação, aprendizagem e execução dos movimentos voluntários e coordenados. Essa regulação é feita pelo processamento de informações recebidas do córtex via influxo dopaminérgico da substância negra para, especialmente, o núcleo estriado. Além do processamento de informações, esse núcleo é responsável, também, pela formação das vias de modulação do movimento, as vias direta (estimuladora) e indireta (inibidora) (GOLAN, 2001).

Os mecanismos que levam à destruição dos neurônios da dopamina implicam fatores ambientais e genéticos, sendo de etiologia multifatorial (GOLAN et al., 2001). Em 1893, Gowers determinou pela primeira vez a suscetibilidade genética presente na DP, ao notar a presença de história familiar positiva em 15% dos seus pacientes (SIDEROWF; STEM, 2003). Até hoje, foram identificadas mutações em mais de 10 genes envolvidos nos patomecanismos da DP, seja como causadores ou como genes de suscetibilidade para a doença (CASTAÑEDAGARZÓN; URREGO-DUQUE; SÁNCHEZ-CORREDOR, 2017). Entretanto, embora alguns genes possam estar envolvidos no risco ou na patogênese da DP, há considerável heterogeneidade na expressão gênica em todo o cérebro (FREEZE et al., 2018).

Segundo, Mahne (2016), cerca de 10% dos pacientes com DP apresentam um padrão mendeliano de transmissão. Tal padrão é causado por mutações penetrantes raras em um único locus de doença e manifesta em idade jovem (ESCOTT-PRICE et al., 2015). De forma geral, uma grande variedade de heranças podem ser observadas na doença, destacando as heranças autossômica dominante, autossômica recessiva, mitocondrial e antecipação genética (SILVA, 2016).

Ademais, alguns genes já foram identificados como importantes no processo fisiopatológico da doença, principalmente em relação a deleções e duplicações genéticas (MAHNE et al., 2016). As mutações genéticas em questão promovem a inibição ou exacerbação da quantidade/efeito de certas proteínas nas células, resultando em diversos efeitos celulares, inclusive morte (PIERCE et al., 2018). Os processos citopatológicos associados a DP são: estresse oxidativo, apoptose, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e a excitotoxicidade (BARBOSA, 2017).

De resto, o Parkinson pode apresentar desenvolvimento precoce, também chamado de primário, ou desenvolvimento tardio, também chamado de secundário, sendo que, geralmente, o primeiro apresenta causa genética e o segundo causa externa, tais como drogas, toxina e traumas (BOOT et al., 2018). A DP se inicia em média aos 55 anos e, quando iniciada entre 20 e 40 anos, é

denominada DP de início precoce (SILVA, 2016). A idade de início da DP tem uma herdabilidade relativamente alta associada a um pequeno número de variantes comuns (ESCOTT-PRICE et al., 2015).

Diante do exposto, o presente estudo teve por objetivo conhecer as mutações genéticas na DP, determinando as diferentes influências na hereditariedade, na fisiopatologia e no tempo de aparição da DP.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa da literatura, que possibilita a síntese de múltiplos estudos publicados e permite conclusões gerais em determinada área de estudo. Esse método propicia a síntese do conhecimento de um determinado assunto, através da análise de pesquisas relevantes, além de apontar lacunas do conhecimento que necessitam ser preenchidas com novos estudos.

Foram utilizados as seguintes etapas para a construção desta revisão: reconhecimento do tema; escolha da questão norteadora; busca de informações pela pesquisa na literatura, nas bases de dados eletrônicos, com seleção de critérios de inclusão e exclusão para obtenção da amostra; interpretação dos estudos incluídos na revisão integrativa; análise dos resultados e exposição dos resultados evidenciados.

A questão norteadora foi: quais alterações genéticas e quais genes estão envolvidas com a DP e como essa relação se estabelece?

Buscando responder tal questionamento, foi executada uma busca nas seguintes bases de dados: PUBMED (National Library of Medicine and National Institutes of Health), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Google Acadêmico e SciELO. Os descritores da Ciência da Saúde (DeCs) foram: *Parkinson's Disease*, *gene* e *genetic change*.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos e teses disponíveis gratuitamente com texto completo; estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com período de publicação entre 2015 e 2018, que se refiram à correlação da genética com hereditariedade, clínica e desenvolvimento da DP. Foram excluídos artigos disponíveis apenas em resumo ou que não tivesse correlação com a genética da DP, bem como artigos que tratassem apenas das alterações enzimáticas que ocorrem ao decorrer da doença.

3. Resultados e discussão

3.1 Herança genética

Em 1997, 150 anos após a descrição da doença degenerativa motora de Parkinson, foi feita a correlação da manifestação dos sintomas de seu quadro clínico e um componente genético. Mutações no gene SNCA, que traz informações sobre a alfa sinucleína, principal componente dos corpos de Lewy, e, mais recentemente, alterações no gene LRRK2, que aparecem tanto em casos idiopáticos como familiares, suscitaram estudos sobre a interação gênica que deflagra a enfermidade, a fim de melhor delimitar a etiogênese e buscar novas terapêuticas (TEIXEIRA, 2016).

Dentre os tipos de heranças relatadas nos casos de DP, apenas 10% dos pacientes apresentam padrão mendeliano e 5% dos esporádicos podem ser atribuídos a mutações monogênicas tanto autossômicas recessivas quanto autossômicas dominantes (AL-MUBARAK et al., 2015; MAHNE et al., 2016).

3.1.1 Herança Mendeliana

O SNCA (PARK1/4) fora o primeiro gene associado a uma forma familiar da DP dominante. Hoje, tem-se entendido que mutações nos genes dos loci PARK1(SNCA), PARK3, PARK4(SNCA), PARK5 (UCHL1), PARK8 (LRRK2), PARK11(GIGYF2) e PARK13 são fatores genéticos que levam a padrões de herança autossômica dominante (LONGO, 2015; ALBUQUERQUE, 2017; BARBOSA, 2017).

Merece destaque o LRRK2, que representa risco de DP familiar, também se apresentando como esse tipo de herança e relatado como causador mais frequente (ALBUQUERQUE, 2015; BARBOSA, 2017; ZENG et al., 2018).

A recente percepção de que 10,5% dos pacientes com DP esporádica não possuíam uma cópia do gene de MIDN, enquanto nenhuma variação no número de cópias fora observada em pessoas saudáveis, instigou a investigação da sua função na etiologia da doença. Mutações no gene sintetizador de Midnolin, proteína recentemente descoberta e suposta moduladora de fatores de transcrição de alguns genes, estão relacionadas à DP em forma tardia autossômica dominante, havendo corpos de Lewy como achados patológicos. Assim, tais achados sugeriam que alterações no gene de MIDN é um novo fator de risco para DP (OBARA; ISHII, 2018).

Por outro lado, a DP pode ter herança autossômica recessiva, dentre as quais se relacionam os genes dos loci PARK2 (PARKIN)- sendo esse o gene recessivo mais associado à DP familiar (ALBUQUERQUE, 2015), PARK6 (PINK1), PARK7 (DJ-1), PARK9 (ATP13A2) e PARK13 (ALBUQUERQUE, 2015; LONGO, 2015; MAHNE et al., 2016; SILVA, 2016; BARBOSA, 2017; ZENG et al., 2018).

Já os genes do locus PARK12 se afastam das heranças autossômicas e estão relacionadas ao cromossomo X; e para a determinação do tipo de herança daqueles dos loci PARK10 e PARK11, se carecem mais investigações (LONGO, 2015).

3.1.2 Polimorfismo

O genoma humano é composto por 46 cromossomos, e existem polimorfismos genéticos que são genes diferentes em um mesmo locus. Só é considerado polimorfo se tiver frequência entre 1 a 99%, sendo que frequência menor de 1% é considerado idiomorfo e acima de 99%, monomorfos (CARVALHO, 2015).

A par disso, foram relatados casos em que cerca de 50 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês, single nucleotide polymorphisms) estariam relacionados a casos de DP e síndrome SWEDD (síndrome em que o paciente apresenta manifestações clínicas de DP, sem evidência de déficit de dopamina, e portanto, resposta ineficiente à levodopa e medicamentos cujo enfoque é esse neurotransmissor). Estudo esse que conclui os SNPs constituírem alvos promissores para futuros estudos genômicos da DP (CARVALHO, 2015).

3.2 Fisiopatologia

No propósito de esclarecer a atuação dos genes na fisiopatologia da DP, foram identificados, nos trabalhos analisados, os loci PPARGC1A e PARK´S, dentre outros desconhecidos mas que se apresentam como possível fator risco para a doença. Entretanto, há genes de loci não identificados que, no presente texto, estão inclusos como em locus de risco para o desenvolvimento de DP, como observado no quadro abaixo.

QUADRO 1 - Herança genética no Parkinson

LOCUS GÊNICO	GENE	TEMPO DE APARECIMENTO	TIPO DE HERANÇA APRESENTADA
PARK1	SNCA	Parkinsonismo precoce	Herança monogênica autossômica dominante
PARK2	Parkina	Parkinsonismo precoce	Herança monogênica autossômica recessiva
PARK3	Desconhecido	_____	Herança autossômicas dominantes
PARK4	SNCA	Parkinsonismo precoce	Herança autossômicas dominantes
PARK5	Desconhecido	_____	Herança autossômicas dominantes

PARK6	PINK1	_____	Herança recessiva autossômica
PARK7	DJ-1/	Parkinsonismo precoce	Herança recessiva autossômica
PARK8	LRRK2	Parkinsonismo precoce e tardio	Herança autossômicas dominantes
PARK9	ATP13A2	Parkinsonismo precoce	Herança monogênica autossômica recessiva
PARK12	Desconhecido	_____	Herança relacionada ao cromossomo X
PARK13	Desconhecido	_____	Herança autossômica dominante
PARKIN	_____	Parkinsonismo precoce	Herança recessiva autossômica
Gene de MIDN	Gene de MIDN	Parkinsonismo tardio	MIDN: Fatores de risco Genes alterados: herança autossômica dominante
Locus de risco	GBA	Parkinsonismo precoce	_____
PRKN	_____	Parkinsonismo precoce	_____

O locus PPARGC1A codifica um coativador gama do receptor ativado por prolidador de peroxissomo 1 α (PGC-1 α) presente na formação de RNA a partir de DNA. Sua função é tida como determinante para a junção de programas de transcrição que são importantes na patogênese de distúrbios neurodegenerativos e englobam a biogênese mitocondrial, a defesa contra espécies reativas de oxigênio e autofagia. Todavia, diferente do locus anterior, os loci PARK apresentam ação inespecífica, podendo atuar de várias formas e, assim, levar ao desenvolvimento da DP (TEIXEIRA, 2016; SOYAL et al., 2019).

3.2.1 GPAF, AIF, TH, MAP2, ENO2 e PGC-1 α

A análise do locus PPARGC1A mostrou que a redução na expressão dos genes específicos dessa região no SNC resultou na perda de neurônios dopaminérgicos devido à mudança na regulação de seu promotor. Pode-se citar que os genes GPAF e AIF não mudaram com o progredir da doença, mas os genes TH, MAP2 e ENO2 foram reduzidos significativamente. As isoformas de PGC-1 α , estão associadas à DP pelo aumento de proteínas 17kDa na substância negra, as quais inibem a coativação de PGC-1 α e, conseqüentemente, podem levar ao comprometimento funcional.

O substrato para a Parkina da ubiquitina ligase E3, então, acumula e reprime a transcrição do promotor PGC-1 α . (SOYAL et al., 2018).

Foi notado, também, que a redução PGC-1 α alterou as isoformas E1E2, E5E7A, B1B4 e B5E2. Além disso, a redução de E1E2 foi significativa no cérebro, principalmente no córtex frontal, podendo contribuir para uma regulação negativa pela α -sinucleína. Já as B1B4 e B5E2, se comparado aos níveis de transcrição E1E2 e E5E7A, foram detectados menores índices no SNPC e globus pallidus que nas outras regiões cerebrais (SOYAL et al., 2018).

3.2.2 Parkin, Midnolin e PINK1

Os loci PARKs podem levar a variadas formas de ação tributárias ao desenvolvimento de DP (TEIXEIRA, 2016; SOYAL et al., 2019). O gene Parkin, codificado por PARK2, sintetiza a ubiquitina E3 ligase, a qual pode ser ativada pelo PINK1 (proteína quinase mitocondrial), o qual se autofosforila e se torna necessário para a degradação da ubiquitina-proteossoma de substratos alvo. A perda de PINK1 está associada ao comprometimento mitocondrial (disfunção) e à interação direta e fosforilação de LETM1 em Thr192, levando à manipulação de Ca²⁺ pelo aumento da sua liberação e facilitação do seu transporte. Assim, a neurodegeneração de células dopaminérgicas é induzida pela desregulação da resposta proteica desdobrada mitocondrial, que depende da homóloga PINK. Assim, como visto em uma cultura de neurônios primários em camundongos, o silêncio de PINK1 / Parkin por siRNA promove a fragmentação mitocondrial (ZENG et al., 2018).

Midnolin (MIDN) interage com a glucoquinase, homóloga ao Parkin ligase E3 ubiquitina que pode acarretar na significativa redução na atividade de glucocinase e de glicose induzida por liberação insulina das células MIN6. A supressão do gene do MIDN provocou uma regulação positiva de α -sinucleína (componente importante dos corpos de Lewy) justificada pela não atividade do sistema ubiquitina-proteossoma, responsável pela regulação da toxicidade intracelular. Hipótese relacionando à DP esporádica é de que a modificação genética promove a redução da expressão de Parkin que, por sua vez, geraria a diminuição no recrutamento para mitocôndrias despolarizadas e inibição a mitofagia e, conseqüentemente, leva ao início da DP. No entanto, pelo menos dois outros genes, SNCA E EIF4G1, podem sofrer regulação de MIDN (OBARA; ISHII, 2018; ZENG et al., 2018).

3.2.3 LRRK2

LRRK2 interage e fosforila um subconjunto de proteínas Rab, incluindo Rab8a, uma proteína relacionada ao centróssomo. Esta é uma pequena GTPase localizada em vários compartimentos intracelulares, incluindo o Complexo de Golgi, endossomas pericentróssomais de reciclagem e centróssomas, e regula eventos do centróssoma, conhecido por regular a função mitocondrial.

Regula o tráfico de vesículas, autofagia, estresse oxidativo, toxicidade neuronal e dinâmica mitocondrial (MADERO-PÉREZ et al., 2018). A expressão de LRRK2 na micróglia é menor que em neurônios dopaminérgicos (HO et al., 2018). Além disso, a fosforilação da p53 pelo LRRK2 contribui para a liberação do fator de necrose tumoral α (TNF α) na micróglia, resultando na diminuição da sobrevivência neuronal.

Constatando a atividade da LRRK2 quinase e fissão mitocondrial, observaram nos modelos-camundongos G2019S-TG- respostas neuroinflamatórias suprarreguladas e fissão mitocondrial associada ao envelhecimento. Revelaram que a atividade da LRRK2 quinase promove a fissão mitocondrial via aumento de Drp1 (mediador crítico da resposta neuroinflamatória) e desencadeia uma resposta pró-inflamatória na micróglia de cérebros dos modelos experimentais supracitados. A expressão de seus LRRK2 aumentou gradualmente a fissão mitocondrial associada ao envelhecimento via acúmulo de respostas neuroinflamatórias, incluindo micróglia ativada e citocinas induzidas e iniciadas em uma idade relativamente precoce. Além disso, essa pesquisa sugere a Drp1 ser elo perdido entre a ativação de LRRK2 induzida por LPS e a dinâmica mitocondrial, ambas relatadas como indutoras da ativação da micróglia (HO et al., 2018).

3.2.4 GBA RAB5A, LAG3 E NUCKS

Com relação NUCKS1, pouco se sabe sobre sua função. No entanto, seu papel na resposta ao dano no DNA sugere que ele poderia estar envolvido na patologia celular autônoma que contribui para a disfunção. Logo corrobora para o acúmulo regional de danos mediados pela sinucleína, sendo correlacionadas positivamente. Já o RAB5A está ligado negativamente à atrofia. LAG3 e RAB5A (estão implicados na transferência de sinucleína trans-sináptica) (HO et al., 2018).

Mutações no gene da glucocerebrosidase (GBA1) levaram à codificação da glicocerebrosidase 1 (GCase 1), a qual cataboliza o glicolípido glucocerebrosideo, a ceramida e glucose no lisossoma. A ativação da GCase 1 usando uma molécula pequena moduladora, que restaurou a função do lisossoma, e, em seguida, limpou a acumulação de a-sinucleína patológica em neurônios do mesencéfalo. Já com relação ao combate da expressão GBA-1, pode-se dizer que ele inibiu a autofagia e mediada por chaperonas autofagia e regulação negativa de GCase 1 aumentou níveis de proteína a-sinucleína em células SH-SY5Y (ZENG et al., 2018).

Os genes GBA e o locus PARK não apresentam padrões de expressão semelhantes aos do padrão de atrofia de DP, sugerindo que esses genes possam servir como iniciais fatores mais do que determinantes da propagação da doença.

Além disso, foram identificadas quatro proteínas que podem ser transferidas através da sinéptica de sinucleína e, caso ocorra uma deleção de alguns, o linfócito ativa o gene 3 (LAG 3),

cuja conversão pode barrar fibrilas pré-formadas de sinucleína que, conseqüentemente, atua na prevenção de morte neuronal da substância negra e correspondentes déficits comportamentais. Já o aumento da expressão da sinucleína pode iniciar a doença em uma ou várias regiões do cérebro, enquanto vias adicionais, potencialmente incluindo LAG3 e RAB5A, controlam a propagação regional.

Dessa forma, o córtex occipital é seletivamente enriquecido em regiões de alta expressão de LAG3, o que pode ser particularmente relevante para a patogênese dos déficits visuoespaciais. Não se esquecendo ainda de que RAB5A pode atuar como um fator de proteção, promovendo seu descarte dentro da célula ou possivelmente sequestrando a sinucleína ou promovendo seu descarte dentro da célula (FREEZE et al., 2018).

3.2.5 CBFA2T2, NEUROG2, NEUROD4 e TCF3

Determinados loci podem levar ao déficit de capacidade de células, como LUHMES, para serem completamente diferenciadas. A consequência desse fato pode ser uma redução do número basal de neurônios dopaminérgicos funcionais e saudáveis na substância nigra dos pacientes com DP. Há evidências de que uma menor população inicial de neurônios predispõe um cérebro para a exibição anterior de Parkinson-like sintomas de morte neuronal. Curiosamente, alguns genes incluindo, CBFA2T2, NEUROG2, NEUROD4 e TCF3, que ficam ativos durante a transição para neurônios completamente diferenciados, ainda são expressos em nossas células LUHMES diferenciadas. Dessa forma, estamos provavelmente medindo tanto a transição como totalmente diferenciada a atividade de assinatura de célula e, assim, pode-se estar capturando sinais para o funcionamento dos neurônios dopaminérgicos quanto à diferenciação processo em si (PIERCE et al., 2018).

3.2.6 DJ-1, VPS35 e AIMP2

Mutações de DJ-1, codificadas pelo locus PARK7, geram efeitos, principalmente, em uma proteína relacionada à redução da oxidação intracelular e também na interação com asinucleína. Tal fato pode levar modulação na sua agregação por interação hidrofóbica fraca e na restauração da toxicidade celular induzida por a-sinucleína (ZENG et al., 2018).

A deficiência de DJ-1 nos neurônios gera uma diminuição de influxo de glutamina e biossíntese de serina. Essa alteração atenua a resposta antioxidante celular e leva à degeneração do VPS35, um componente importante do complexo de reconhecimento de carga do retromer, que regula o processo de separação de proteínas transmembrana entre endossomas e Golgi. Assim, pode-se afirmar que os papéis dos neuroprotetores mediados pelo DJ-1 têm efeitos antioxidantes, anti-apoptóticos, e de função respiratória mitocondrial, bem como na morfologia, retromer e

biogênese. Sem contar ainda que a mutação no DJ-1 promoveu uma diminuição da atividade enzimática em complexos I e II em fibroblastos de pacientes com TP e causou disfunção mitocondrial através da reciclagem de complexos DLP1, gerando superexpressão de VPS35 inibido (ZENG et al., 2018).

Em contraste, baixa expressão de VPS35 resultou em célula dependente AIMP2 morte de Neurônios DA deficientes em VPS35 exibem recuperação endossomo-a-Golgi prejudicada de Lamp2a, que pode contribuir para a redução da degradação da α -sinucleína através de autofagia mediada por chaperone neurônios dopaminérgicos (ZENG et al., 2018).

3.2.7 GRIK2, SNCA e EIF4G1

Com mutação no gene GRIK2 é gerado estresse oxidativo, apoptose, neuro inflamação, disfunção mitocondrial e toxicidade, acarretando na disfunção do sistema neurotransmissor, disfunções emocionais e cognitivas (X).

Já mutações de sentido errado e multiplicação de genes, ou fosforilação excessiva de α -sinucleína por GRK5 e GRKK6 do SNCA, que sintetiza α -sinucleína, promove sua deposição em corpos de Lewy (OBARA; ISHII, 2018).

Enfim, tem-se o EIF4G1 que é ubíquo e abundantemente expresso em vários tecidos. Ele funciona como uma proteína de suporte que interage com muitos fatores de iniciação da tradução (OBARA; ISHII, 2018).

3.3 Tempo de aparição

Porquanto tais genes estejam relacionados a heranças mendelianas ou a formas esporádicas, interessa discernir quais modificações genéticas atingem a atividade neuronal de forma mais pungente ou branda, numa progressão mais lenta ou não, a fim de delinear prognóstico e evolução da introdução dos tipos de medicamentos a serem administrados.

O Parkinson pode ser desenvolvido precocemente, também chamado primário ou desenvolvido tardiamente, chamado secundário. A principal causa do primário é as mutações genéticas citadas anteriormente, por mais que seus mecanismos não estejam muito claros (CARVALHO, 2015; CASTAÑEDA-GARZÓN; URREGO-DUQUE; SÁNCHEZ-CORREDOR, 2017).

A idade de início tem uma herdabilidade relativamente alta associada a um pequeno número de variações. As mutações mais associadas à manifestação precoce são as mendelianas que são penetrantes raras em único locus (ESCOTT-PRICE et al., 2015; BARBOSA, 2017).

Nesse ínterim, pacientes com EOPD (DP de aparecimento precoce), apresentam manifestações mais acentuadas da doença e pior qualidade de vida muito por causa da desregulação de miRNAs nas suas células. Tais alterações desencadeiam disfunções mitocondriais, estresse oxidativo, agregação de α -sinucleína, e consequente deposição de inclusões protéicas intracitoplasmáticas conhecidos como corpos de Lewy (LB) e, excitotoxicidade (ARSHAD et al., 2017).

Então, genes relacionados monogenicamente, que se relacionam à patogenia de Parkinsonismo primário -PARK2/pdr-1, (este presente em 50 % dos casos de DP familiar em pacientes europeus) (CASTAÑEDA-GARZÓN; URREGO-DUQUE; SÁNCHEZCORREDOR, 2017) juntamente com PINK1/pink-1, DJ-1 no PARK7(DP recessiva) e ATP13A2/catp-6- são observados em idades menores (COOPER et al, 2018; ZENG et al., 2018).

Segundo Madero-Peréz et. al (2018), demonstrando experimentalmente que mutações no LRRK2 podem causar defeitos centrossomais atuando na via de fosforilação de RAB8A (GTPase), alerta que alterações nesse discreto processo intracelular não só pode contribuir para a neurodegeneração, mas também pode explicar algumas manifestações precoces da doença e o aumento da incidência de câncer visto em pacientes com DP.

Tem-se que alteração no gene Parkin é a causa mais comum de início precoce em muitos países (MAHNE et al., 2016; ZENG et al., 2018). Cita-se o gene SNCA como destaque dentre àqueles de manifestação precoce (MAHNE et al., 2016).

Recém-descoberto fator de risco genético, representando aproximadamente 0,5% de pacientes com DP de início precoce (EOPD), é a recorrência da deleção hemizigótica 22q11.2, anteriormente conhecido como DiGeorge ou síndrome velocardiofacial. Predominante em população masculina (71,1% dos casos estudados com DiGeorge), a idade média no início dos sintomas motores foi relativamente jovem ($39,5 \pm 8,5$ anos); 71,4% dos casos de DP de início precoce (<45 anos). Ademais, dada uma idade mediana de morte para 22q11.2DS em meados dos anos 40, muitos pacientes podem não viver o suficiente para desenvolver DP (BOOT et al., 2018)

No entanto, o aparecimento precoce não se limita a esse subtipo de mutação (mendeliana). Quando em mutações em poligênicos de um único nucleotídeo (SNPs) na DP primária, o maior número de variações influencia para seu desenvolvimento em menor idade. Mais de 10% dos pacientes com escore poligênico >1,5 tinha idade de início <40 anos (ESCOTT-PRICE et al., 2015).

Lembra-se que, mesmo relacionado à DP precoce, o LRRK2 é o principal correlacionado com início tardio entre os fatores genéticos (MAHNE et al., 2016). Uma hipótese para que assim o seja, é que tal gene aparece tanto em casos familiares quanto idiopáticos, sugerindo uma atuação em via comum (TEIXEIRA, 2016).

Não obstante, as causas do Parkinson de manifestações tardias estariam relacionadas ao DP secundário, cujo quadro clínico tem sido creditado à síndrome multi-infarto vascular ou à exposição do corpo a drogas, toxinas e traumas (CARVALHO, 2015).

Por fim, ressalta-se que mortalidade EOPD (DP precoce) é duas vezes maior que os casos típicos de DP. Os pacientes com EOPD apresentam um curso mais longo da doença, com progressão mais lenta da doença e declínio cognitivo. As complicações motoras, como discinesia e distonia, têm sido observadas mais cedo do que em LOPD (PD de início tardio) (ARSHAD et al., 2017).

4. Conclusão

Por ainda ser de etiologia desconhecida, mas, ainda assim, de causa multifatorial, a doença debatida ofereceu um vislumbre para a ciência pela complexa interação genética envolvida em sua fisiopatologia, hereditariedade e momento de aparecimento, desde que os estudos se iniciaram em 1997.

Sendo considerada um fator causal raro, a genética abrange diversas mutações que influenciam todo o processo de suscetibilidade, aparecimento e desenvolvimento da DP, dentre elas, as principais causadoras são as mutações monogênicas tanto autossômicas recessivas quanto autossômicas dominantes. Ademais, a idade de aparição tem uma herdabilidade relativamente alta associada a um pequeno número de variações.

De forma geral, os genes discutidos no trabalho apresentam modificações nas proteínas sintetizadas, de modo que venham a provocar, a nível intracelular, ou ganho ou perda de função.

A partir dessa interação entre fatores intrínsecos extrínsecos, a genômica de pacientes com DP de aparecimento precoce induz manifestações mais acentuadas da doença e pior qualidade de vida, devido à desregulação de miRNAs em suas células.

Por fim, em busca da determinação de um tratamento que suste os principais sintomas da doença ou leve a uma regressão da mesma para um estado saudável ou capaz de melhor suportar os estresses ambientais, resta claro que há muito a se elucidar sobre a fisiopatologia do Parkinson. Para tanto, muito tem se estudado, usando de tecnologias de manipulação genética e exames mais acurados na análise de dados.

Referências

ALBUQUERQUE, L.C.P. Associação entre polimorfismos genéticos do FGF20 com a idade de início da doença de Parkinson. **Dissertação de mestrado**. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 32f, 2017.

AL-MUBARAK, B.R. et al. Parkinson's disease in Saudi patients: a genetic study. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0135950, 2015.

ARSHAD, A.R. et al. MicroRNAs and target genes as biomarkers for the diagnosis of early onset of parkinson disease. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, n. 352, p. 1-20, 2017.

BARBOSA, S.R. et al. Estudo de polimorfismos no gene GRIK2 em pacientes com doença de Parkinson. **Dissertação de mestrado**. Núcleo de Pesquisas em Oncologia, Programa de pósgraduação em oncologia e ciências médicas, Universidade Federal do Pará. 70f, 2017.

BOOT, E. et al. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11. 2. **Neurology**, v. 90, n. 23, p. e2059-e2067, 2018.

CARVALHO, R.C.L. Identificação de novos genes e SNPs relacionados ao mal de Parkinson e doenças relacionadas através de GWAS. **Dissertação de Mestrado**. Pós-graduação em Ciência da Computação, Universidade Federal de Pernambuco. 74f, 2015.

CASTAÑEDA-GARZÓN, S.A.; URREGO-DUQUE, L.F.; SÁNCHEZ-CORREDOR, M. C. Variantes moleculares en el gen PARK2 en pacientes colombianos con enfermedad de Parkinson. Estudio piloto entre el 2013 y 2014. **Revista Médicas UIS**, v. 30, n. 3, p. 31-38, 2017.

COOPER, J. F. et al. α -synuclein expression from a single copy transgene increases sensitivity to stress and accelerates neuronal loss in genetic models of Parkinson's disease. **Experimental neurology**, v. 310, p. 58-69, 2018.

ESCOTT-PRICE, V. et al. Polygenic risk of Parkinson disease is correlated with disease age at onset. **Annals of neurology**, v. 77, n. 4, p. 582-591, 2015.

FREEZE, B. et al. Regional expression of genes mediating trans-synaptic alpha-synuclein transfer predicts regional atrophy in Parkinson disease. **NeuroImage: Clinical**, v. 18, p. 456-466, 2018.

GOLAN, D. E. et al. **Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy**. 3.ed. Philadelphia, Guanabara Koogan LTDA, 2001.

HO, D.H. et al. LRRK2 Kinase Activity Induces Mitochondrial Fission in Microglia via Drp1 and Modulates Neuroinflammation. **Experimental Neurobiology**, v. 27, n. 3, p. 171-180, 2018.

LONGO, GS. et al. Alpha-synuclein A53T mutation is not frequent on a sample of Brazilian Parkinson's disease patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 6, p. 506-509, 2015.

MADERO-PÉREZ, J. et al. Parkinson disease-associated mutations in LRRK2 cause centrosomal defects via Rab8a phosphorylation. **Molecular neurodegeneration**, v. 13, n. 3, p. 1-22, 2018.

MAHNE, A.C et al. Clinical findings and genetic screening for copy number variation mutations in a cohort of South African patients with Parkinson's disease. **South African Medical Journal**, v. 106, n. 6, p. 623-625, 2016.

OBARA, Y.; ISHII, K. Transcriptome Analysis Reveals That Midnolin Regulates mRNA Expression Levels of Multiple Parkinson's Disease Causative Genes. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 41, n. 1, p. 20-23, 2018.

PIERCE, S.E. et al. Parkinson's disease genetic risk in a midbrain neuronal cell line. **Neurobiology of disease**, v. 114, p. 53-64, 2018.

SILVA, R.S.J. Análise genética em uma amostra de pacientes brasileiros portadores de doença de Parkinson: estudo de mutações no gene LRRK2. **Dissertação de Mestrado**. Programa Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 92f, 2016.

SOYAL, S.M. et al. The PPARGC1A locus and CNS-specific PGC-1 α isoforms are associated with Parkinson's Disease. **Neurobiology of disease**, v. 121, p. 34-46, 2018.

TEIXEIRA, D.C.C. Genes envolvidos na determinação de Parkinson. **Tese de Doutorado**. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. 74f, 2016.

YU, S. et al. Clinical features and dysfunctions of iron metabolism in Parkinson disease patients with hyper echogenicity in substantia nigra: a cross-sectional study. **BMC neurology**, v. 18, n. 9, p. 1-8, 2018.

ZENG, X. et al. Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 10, n. 109, p. 1-16, 2018.