Mutación del gen LRRK2 se asocia a presentación autosómica dominante de la enfermedad de Parkinson en una familia chilena

Mutation in LRRK2 is associated with familial presentation of Parkinson's disease in a Chilean kindred

Sr. Editor: Debido al envejecimiento de nuestra población, la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas ha aumentado significativamente, alcanzando, en los países desarrollados, a 2% en cualquier etapa de la vida¹. En muchas de ellas, la genética juega un rol muy importante en la patogénesis. La enfermedad de Parkinson (EP) junto a la enfermedad de Alzheimer son las dos enfermedades neurodegenerativas más comunes y su prevalencia es mayor en familiares de personas afectadas, lo que sugiere un importante rol de factores genéticos. Hasta la fecha se han descrito 5 genes importantes que explican las formas hereditarias de presentación de la EP¹. Uno de los últimos descritos, en el año 2004, es el gen LRRK2 localizado en el cromosoma 12 que codifica para la proteína dardarina (de la palabra de origen vasco «dardara» que significa temblor) y es el responsable más frecuente de las formas autosómicas dominantes de la EP². La proteína está formada de 2.527 aminoácidos y es una kinasa citoplasmática cuya función no está aclarada³. La mutación del gen LRRK2 (acrónimo de «*leucine-rich repeat kinase 2*») más común es la que implica una sustitución llamada Gly2019Ser (susti-

tución de glicina en el codón 2019 por serina) y es la más frecuente descrita como base genética de las formas familiares, pero también en casos esporádicos estudiados hasta la fecha¹⁻⁴.

En Latinoamérica no hay información disponible, salvo en algunas familias de Brasil estudiadas en un estudio colaborativo internacional⁴, por lo que nos parece importante dar a conocer una familia chilena en la cual se detectó esta mutación en el probando. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Clínica Las Condes y, previo consentimiento informado, se extrajo ADN del probando y se envió para análisis en uno de los centros internacionales dedicados a este estudio. El probando forma parte de una familia con 5 personas afectadas con EP en 3 generaciones (Figura 1). El cuadro clínico del probando, quién es hombre de 67 años con 15 años de evolución, es en todo concordante con la clínica de una EP típica con respuesta a levodopa, desarrollo de diskinesias y fluctuaciones motoras. Además, hay hiposmia, hallazgo característico de la forma idiopática⁵. El hermano del paciente, también controlado por el autor, presenta un cuadro similar, al igual que su padre, tía y abuelo ya fallecidos.

La mutación del gen LRRK2 encontrada en el probando correspondió a la más comúnmente descrita, implicando una sustitución Gly2019Ser. Esta mutación afectaría la actividad de kinasa de la proteína con un aumento de su función, lo que

Correspondencia a: Marcelo Miranda. Lo Fontecilla 441. Las Condes. Fax: 3650028. E mail: marcelomirandac@gmail.com

Figura 1. Pedigree de la familia afectada con enfermedad de Parkinson de transmisión autosómica dominante. La mutación de gen LRRK2 se estudió en el probando indicado por una flecha.

interferiría con otras proteínas importantes como tau y sinucleína llevando a la muerte neuronal. Una hipótesis, planteada por Singleton², sugiere que la mutación en LRRK2 hace más susceptible a las neuronas dopaminérgicas a degenerarse, proceso que sería catalizado directamente por las proteínas sinucleína y tau. La mutación haría al portador proclive a desarrollar la enfermedad pero no es suficiente para causar la enfermedad. Esto explica la variable expresividad y penetrancia de la mutación en una familia. Esta interacción explicaría por qué en los estudios neuropatológicos de pacientes con esta mutación no todos presentan la característica presencia de cuerpo de Lewy (formados de sinucleína) sino que también se ha demostrado ausencia de ellos y presencia de tau, o incluso ausencia de alteraciones en ambas proteínas⁶. Están en estudio fármacos que inhiben la actividad de la dardarina para intentar modificar

los cambios fisiopatológicos en los que actúa y que están aún nebulosos.

Si bien estos hallazgos genéticos no se han traducido hasta ahora en una aplicación clínica, son fundamentales para entender la fisiopatología de esta enfermedad y elaborar alternativas terapéuticas curativas y no sólo sintomáticas⁵, como es en la actualidad. Esta comunicación apoya la evidencia de la importancia de mutaciones en el gen LRRK2 en la patogenia de la enfermedad de Parkinson en distintas poblaciones en el mundo, incluyendo Latinoamérica.

Marcelo Miranda C.

Unidad de Neurología, Clínica Las Condes. Fundación Parkinson y Alzheimer

Recibido el 3 de octubre de 2006. Aceptado el 26 de octubre de 2006.

REFERENCIAS

1. HARDY J, ORR H. The genetics of neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 2006; 97: 1690-9.
2. SINGLETON A. Altered synuclein homeostasis causing Parkinson's disease: the potential roles of dardarina. *Trends Neurosci* 2005; 28: 416-21.
3. GILKS W, ABOU-SLEIMANN PM, GANDHI S, JAIN S, SINGLETON A, LEES A ET AL. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365: 415-6.
4. DI FONZO A, ROCHE CF, FERREIRA J, CHIEN HF, VACCA L, STOCCHI F ET AL. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365: 412-5.
5. MIRANDA M, SLACHEVSKY A, PÉREZ C. Alteraciones del olfato en enfermedad de Parkinson. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1071-2.
6. BRICE A. How much does dardarin contribute to Parkinson's disease? *Lancet* 2005; 365: 363-4.