
Interacción entre factores genéticos-ambientales y la epigenesis de la enfermedad de Parkinson

Gómez-Chavarín, Margarita*¹, Torres-Ortiz M. Carolina², Perez-Soto Gabriel³

¹Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

²Programa de Doctorado en Reproducción y Salud Animal. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM.

³Depto. Salud Pública. Facultad de Medicina. UNAM.

*Autor de correspondencia: Dra. Margarita Gómez-Chavarín

Depto. de Fisiología Facultad de Medicina, Edif. A de Investigación 5° Piso, e-mail: chavarin@unam.mx

Resumen

En esta revisión resumimos los avances recientes en la comprensión de la interacción entre factores genéticos y ambientales relacionados con la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson (EP). El descubrimiento de varios genes responsables de formas familiares, ha permitido una mejor comprensión de las vías moleculares implicadas en la degeneración neuronal selectiva en esta enfermedad. Sin embargo, la gran mayoría de los casos ocurre de forma esporádica, probablemente es el resultado de la interacción compleja entre gen y medio ambiente. Consideramos varios factores ambientales, entre ellos, plaguicidas, metales, lesiones en la cabeza, estilos de vida y hábitos dietéticos, que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad o incluso con su prevención o protección. Cientos de variantes genéticas han sido investigadas como posibles factores de riesgo para las formas esporádicas, pero los resultados son a menudo contradictorios, no repetidos o no concluyentes. Nuevos enfoques de investigación en salud ambiental están revelando que en un futuro podría químicamente inducirse cambios en la regulación génica, una vez ya entendida la susceptibilidad del epigenoma humano; principalmente a los efectos ambientales y dietéticos.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, factores genéticos-ambientales, epigenéticas, epigenoma.

Aceptado: 20 junio 2015

Interaction between environmental-genetics factors and epigenesis Parkinson´s disease

Abstract

In this review we summarize recent advances in the understanding of the interaction between genetics and environmental factors involved in neurodegeneration in Parkinson's disease (PD). The discovery of several genes responsible for the familial forms has led to a better comprehension of the molecular pathways involved in the selective neuronal degeneration. However, the vast majority of the cases occur as sporadic forms, likely resulting from complex gene-environment interplay. Several environmental factors, including, pesticides, metals, head injuries, lifestyles and dietary habits have been associated with increased disease risk or even with protection. Hundreds of genetic variants have been investigated as possible risk factors for the sporadic forms, but results are often conflicting, not repeated or inconclusive. New approaches to environmental health research are revealing us that at the basis there could be chemically induced changes in gene regulation and emphasize the importance of understanding the susceptibility of the human epigenome to dietary and other environmental effects.

Key words: Parkinson´s disease, environmental-genetics factors, epigenetic, epigenoma.

Introducción

La predisposición genética para la enfermedades puede asociarse a la exposición a factores ambientales de riesgo, principalmente enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (EP) que afecta a millones personas en el mundo. Se define como un desorden neurodegenerativo multifactorial que se presenta en su forma hereditaria o esporádica. La forma familiar o hereditaria representa aproximadamente el 5% del total de los casos, mientras la mayoría se manifiesta de manera esporádica y resulta de la interacción entre factores genéricos y ambientales que provocan el deterioro funcional lento y sostenido de las neuronas y se asocia con el envejecimiento. En años recientes, se han descubierto

diferentes genes como causantes de las formas familiares que se heredan de manera Mendeliana, y su descubrimiento ha permitido la comprensión de las vías moleculares responsables de la generación neuronal selectiva específica para este trastorno. En paralelo, los estudios de asociación genética basada en "genes candidatos" y su asociación con el genoma, han revelado variantes genéticas que pueden actuar como factores de susceptibilidad para las formas esporádicas al combinarse con la exposición a factores ambientales neurotóxicos. Nuevos enfoques han permitido comprender la contribución de como los factores ambientales y hasta dietéticos podrían estar causando modificaciones epigenéticas que participan en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Tanto los agentes ambientales y factores dietéti-

cos pueden interferir con la regulación genética a largo plazo, iniciándose en etapas muy tempranas del desarrollo, sin embargo estas alternaciones no tienen resultados patológicos sino hasta la edad avanzada. Por ejemplo se ha enfatizado en que las deficiencias en ácido fólico y vitamina B12 pueden aumentar la concentración de homocisteína total y alterar las vías de metilación en el cerebro, así mismo se ha propuesto una conexión entre las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y mecanismos epigenéticos, sugiriendo su participación en los trastornos neurodegenerativos como la EP, donde el estrés oxidativo juega un papel importante.

Enfermedad de Parkinson

La EP actualmente afecta a 4.1-4.6 millones de personas mayores de 50 años en México, y se estima que para el año 2030 esta cifra podría duplicarse.¹ Clínicamente la enfermedad se caracteriza por temblor durante el reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural que mejora con terapia de dopamina. Patológicamente la EP se caracteriza por la pérdida progresiva y profunda del contenido de neuromelanina en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra con la presencia de inclusiones intracitoplásmicas conocidas como cuerpos de Lewy (CL) que contienen agregados proteicos de α -sinucleína y otras sustancias; y de neuritas de Lewy en las neuronas sobrevivientes². Se sabe relativamente poco acerca de los mecanismos de la patogénesis de la EP, se sugiere que la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas y la acumulación de α -sinucleína se debe a la deficiencia en el funcionamiento del sistema proteosómico de ubiquitina, de los sistemas antioxidantes, disfunción mitocondrial y la apoptosis. Estos defectos en combinación con la interacción entre los factores genéticos y ambientales, generan la disfunción neuronal sostenida y lenta por envejecimiento³. Se ha observado que la incidencia de la EP es mayor en hombres que en mujeres, por lo que también las diferencias de género son importantes en la respuesta al tratamiento de las enfermedades, por ejemplo, en las mujeres el metabolismo de la levodopa (L-dopa) genera mayor

biodisponibilidad que en los hombres, sugiriendo que los estrógenos pueden influir en la síntesis, metabolismo y transporte la dopamina. Además experimentos con animales de laboratorio han mostrado que los estrógenos protegen las neuronas de varios tipos de lesiones. Sin embargo, el efecto de la terapia de reemplazo con estrógenos después de la menopausia ha dado resultados inconsistentes^{4,5}.

Genética de la EP

La mayoría de los casos de la EP son esporádicos, sin embargo existen casos que se heredan de manera Mendeliana. Estudios en familias con EP han identificado 8 genes que la origina (α -sinucleína, parkina, UCH-L1, PIK1, DJ-1, LRRK2, ATP13A2 y OMI/HTRA2) y 4 loci adicionales ligados al genoma (PARK3, PARK10, PARK11 y PARK12), (tabla 1).

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva y CL: cuerpos de Lewy.

La etiología de la mayoría de los pacientes que cursan con la forma esporádica de la EP, se ha asociado a tres eventos que interactúan: la susceptibilidad genética heredada, exposiciones a factores ambientales de riesgo y el envejecimiento. Recientemente se han realizados estudios de la asociación entre la EP y "genes candidatos" basados en

sus funciones en las vías patogénicas de la enfermedad y su vínculos con la enfermedad (tabla 2).

^aA partir de estudios realizados de todo el genoma. ^bEncontrado solo en población Asiática. ^cResultados no muy claros. ^dResultados de la combinación de factores ambientales (¹solvente, ²pesticidas y herbicidas y ³pesticidas y fumadores de tabaco).

Genes causantes de la EP familiar

Gen de α -sinucleína (SNCA): PARK1 y PARK4

La mutación en el gen de la α -sinucleína (SNCA) en 4q21 (PARK1) se origina por la sustitución en Ala53Thr, se segrega en un linaje Ítalo-americano y griego⁶. Otra mutación en el gen SNCA, se describe en una familia Alemana con EP⁷, una tercera resulta de la sustitución de Glu46Lys en una familia española⁸, un estudio más reciente identifico triplicado del gen de la α -sinucleína (PARK4) como causante de la EP⁹. Individuos con cuatro copias completas funcionales del gen α -sinucleína PARK4. Posteriormente se describieron tres familias en las que se identificó duplicado el gen de la α -sinucleína que cursan con la enfermedad menos severa que las que se observan con PARK4, sugiriendo la existencia de un efecto dosis génico¹⁰.

La α -sinucleína participa en la función vesicular, sugiriendo una actividad de chaperona¹¹. Su mutación incrementa la formación de agregados en los CL y se asocia con el riesgo de desarrollar EP, un meta-análisis confirmo la asociación entre la secuencia repetida del dinucleótido (Rep1) con el promotor y el riesgo de desarrollar EP¹².

Gen de la Parkina: PARK2

En el parkinsonismo juvenil autosómico recesivo (JP-AR), se caracteriza por su inicio temprano y buena respuesta al tratamiento con L-dopa, difiere de la forma idiopática que no hay formación de CL, sin embargo la pérdida de células nerviosas es similar que en la EP convencional. El locus para JP-AR se localiza en el cromosoma 6q25.2-q27 (PARK2) se fue identificado en una familia Japonesa, en la que se observó una deleción homocigótica en el gen de la parkin¹³. Posteriormente cerca de 100 mutación en el gen parkina que incluyen mutaciones antisentido, deleciones exonicas e inserciones, se han observado en la EP familiar¹⁴. La parkina es una ubiquitina E3 ligasa, que prepara a las proteínas para su degradación mediada por el sistema proteosómico de ubiquitina¹⁵.

Gen de la ubiquitina hidrolasa C-terminal L1 (UCH-L1): PARK5

La mutación en I1393Met en el gene de la hidrolasa ubiquitina C-terminal L1 (UCH-L1) en 4p14 (PARK5), se detectó en una familia Alemana con EP autosómica dominante¹⁶, se sugiere participa en el daño de la actividad de sistema proteosómico de ubiquitina en la patogénesis de la EP. UCH-L1 es componente de los CL y tiene una actividad de hidrolasa que genera monómeros de ubiquitina, y como ligasa marca moléculas de ubiquitina para su disposición¹⁷. El polimorfismo en Ser18Tyr, afecta principalmente la actividad de la ligasa, y tiene un efecto protector en la EP¹⁸.

Gen PTEN-inductor de una proteína cinasa 1 (PINK-1): PARK6

Mutaciones en este gen ubicado en el cromosoma 1p35-36, que codifica a una proteína mitocondrial y cuya pérdida de función hace a las neuronas más vulnerables al estrés celular, se ha asociado al inicio temprano de la EP autosómica recesiva^{19,20}, mutaciones en PINK1 causan deficiencias funcionales en las mitocondriales y favorece la patogénesis de la EP. Se han identificado varias mutaciones de este gen en diferentes familias con EP en todo el mundo.

Gen DJ-1: PARK7

Las mutaciones en este gen localizado en 1p36, incluyen deleciones exónicas y mutaciones puntuales, y se asocia con el inicio temprano del parkinsonismo monogénético autosómico recesivo que se caracteriza por la progresión lenta y buena respuesta a L-dopa^{21, 22}. DJ-1 es una proteína mitocondrial que participa en la protección contra el estrés oxidativo²¹.

Gen de la cinasa 2 rico en leucina LRRK2: PARK8

Este gen rico en repeticiones de leucina cinasa 2 (LRRK2) y se localiza en 12q12 (PARK8), sus mutaciones se identificaron en diferentes familias con EP autosómica dominante, y codifica a la proteína dardarina que contiene varios dominios e incluye un dominio catalítico de proteína cinasa; su nombre deriva de la palabra "dardara", palabra vasca que se refiere al temblor. Su función fisiológica se desconoce, pero la presencia de varios dominios sugiere su participación en una amplia variedad de funciones²³. Todas las mutaciones patogénicas identificadas presentan dominios funcionales predictivos²⁴. La mutación en Gly2385Arg, originalmente se propuso como una mutación patogénica en una familia Taiwanesa, y posteriormente se reportó un polimorfismo común y quizás, uno de los factores de riesgo más frecuentes para EP en poblaciones Asiáticas²⁵.

Gen ATP13A2: PARK9

Los pacientes portadores de esta mutación, presentan características similares a la EP idiopática y presentan parkinsonismo, disfunción del tracto piramidal, paresia supranuclear y demencia. Se identificó en una familia Jordanita, se localiza en el cromosoma 1p36 (PARK9)²⁶, y la transmisión es autosómica recesiva. Este gen codifica a una 5-ATPasa lisosómica tipo P²⁷.

Gen OMI/HTRA2: PARK13

La mutación hereditaria en Gly399Ser en el gen OMI/HTRA2 del cromosoma 2p12 (PARK13) se

identificó en 4 pacientes con EP, sin identificarse en pacientes sanos, su polimorfismo se asoció con el riesgo en el incremento en la presencia de EP en la misma población. OMI/HTRA2 es una serina-proteasa nuclear, localizada en el espacio intermembranal de la mitocondria y participa regulando la muerte celular dependiente de caspasa. La mutación en Gly399Ser comprometa la función mitocondrial y por lo tanto incrementa la muerte celular inducida por estrés²⁸.

Genes susceptibles para la EP

Existe gran controversia en los estudios recientes de asociación entre "genes candidatos" y el riesgo para el desarrollar EP. Por lo tanto, los resultados publicados hasta ahora son contradictorios y no concluyentes, y reflejan la heterogeneidad genética de las poblaciones estudiadas, el tamaño inadecuado de la muestra y la posible contribución de factores ambientales. Las principales vías que han sido analizadas asociadas con la EP; son aquellas relacionadas con el metabolismo y transporte de dopamina, la detoxificación de xenobióticos y estrés oxidativo, además del estudio de variantes de genes causante de la EP, por su probable participación como factores susceptibles para el desarrollo de la enfermedad. Un meta-análisis reciente de estudios independientes han mejorado la evaluación del impacto de riesgo para ciertos alelos (tabla 2).

Variantes comunes de genes causantes de EP

Junto con las mutaciones causantes de EP, varios polimorfismos genéticos causantes de esta enfermedad han sido sugeridos como factores de riesgo para su desarrollo. Entre ellos, un polimorfismo común S18Y en UCHL1 se ha demostrado en algunos estudios es protector de la EP, y recientemente un estudio realizado de un total de 1970 pacientes con EP y 2224 controles, confirmó la participación protectora del alelo variante (29). Sin embargo, otro estudio en el que participaron 3044 casos de enfermos de Parkinson y 3252 controles, no pudo replicar esta asociación (30), por lo que es necesario reevaluar la participación de la variante S18Y.

El polimorfismo Rep1 en la región promotora del gen SNCA ha sido intensivamente analizado en estudios asociados a factores genéticos. Un análisis agrupa datos publicados, apoya la asociación entre el polimorfismo SNCA Rep1 y un mayor riesgo de desarrollar EP³¹. Una variante común G2385R del gen LRRK2 se ha asociado con el riesgo en desarrollar EP en poblaciones Chinas y Japonesas, el análisis de datos publicados (2205 casos de EP y 1817 controles) soportan esta asociación³². Se encontró que individuos con demencia frontotemporal y parkinsonismo, mutaciones en el gen que codifica a la proteína tau (MAPT). Mientras el meta-análisis de 7 estudios (1305 pacientes con EP y 1194 controles) sugiere que individuos homocigotos para el haplotipo MAPT H1 tienen mayor riesgo de desarrollar EP; que los que tienen el haplotipo H2³³. Con 932 pacientes con EP y 664 controles fue posible confirmar la asociación entre el riesgo de EP y, entre el haplotipo MAPT H1 y el polimorfismo SNCA Rep1³⁴. Existen también evidencias que sugieren la participación del haplotipo H1 en la etiología de la EP depende del grupo étnico³⁵.

Genes que participan en el metabolismo de la dopamina y de xenobióticos

Diversos variantes de genes codifican a proteínas involucradas en el transporte de dopamina y su metabolitos (ej.: DAT, DRD2, COMT, MAOB) y en la respuesta al estrés oxidativo (ej.: NOS, SOD2), se han estudiado por su susceptibilidad para el desarrollo de la EP, sin embargo los resultados son inconclusos y conflictivos. Algunos autores están de acuerdo en que las inconsistencias observadas en la literatura sobre los factores de riesgo para EP pueden ser explicadas por la asociación genética y el polimorfismo genético, pero solo pocas han analizado la interacción gen-medio ambiente^{36,37}. Una publicación reciente basada en 959 individuos con parkinsonismo, 767 con EP y 1989 controles en cinco centros europeos (Estudio Geoparkinsonico), que fue diseñado para el análisis de la interacción gen-medio ambiente y el riesgo de EP, evaluó la exposición a solventes, pesticidas y metales (hierro, cobre y manganeso) y su relación con genes polimórficos para la EP (CYP2D6, PON1,

GSTM1, GSTT1, GSTM3, GSTP1, NQO1, CYP1B1, MAO-A, MAO-B, SOD2, EPHX, DAT1, DRD2 and NAT2), observándose solo una modesta asociación entre el polimorfismo MAO-A y el riesgo de EP en machos, mientras la mayoría del análisis gen-medio ambiente no mostró interacciones significativas. Sin embargo, los sujetos que carecen de GSTM1 expuestos a solventes parecen tener un alto riesgo para EP³⁸, y una reciente evidencia sugiere una relación entre polimorfismos GSTP1 y la edad de inicio de síntomas es PD por la exposición a herbicidas³⁹.

Un estudio publicado 1206 paciente con EP y 1619 controles, no mostró evidencias concluyentes sobre la asociación entre los genotipos del acetilador lento N-acetiltransferasa 2 para EP⁴⁰.

El estudio de variantes del gen CYP2D6 como factores genéticos para la EP tampoco mostró resultados consistentes^{87,37}. Sin embargo hay datos que sugieren que el riesgo para la EP puede modularse por interacciones entre el genotipo CYP2D6 y, pesticidas y consumo de cigarro^{36,41}. Un meta-análisis reciente de asociación del genoma revelo que tres polimorfismos: rs1000291 del cromosoma 3, rs2241743 del cromosoma 4 y rs3018626 del cromosoma 11, merecen ser reconsideradas⁴².

Factores ambientales en la patogénesis de la EP. En 1999 Tanner y cols. en un estudio a gran escala de gemelos homocigóticos y dicigóticos, para evaluar factores genéticos y ambientales en la etiología de la EP, y sugirió la contribución de factores medio ambientales tanto en el inicio temprano como tardío de la expresión de la enfermedad⁴³. Varios factores ambientales, que incluyen pesticidas y herbicidas, metales, tabaco y cafeína, lesiones en la cabeza y otros, han sido estudiados ampliamente como posibles factores de riesgo en la EP (tabla 3).

Actividades rurales, pesticidas y metales

Desde la primera descripción de los síntomas de Parkinson en individuos que habían tomado drogas contaminadas con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP por sus siglas en inglés)⁴⁴, y la evidencia subsecuente de que el paraquat, un herbicida estructuralmente similar al MPTP, induce la pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas⁴⁵, la exposición humana a compuestos químicos de origen sintético como: herbicidas, insecticidas y pesticidas, han tenido gran importancia en la investigación sobre la patogénesis de la EP. La evidencia indica que en el medio ambiente rural, la exposición a pesticidas se asocia con la EP, sin embargo ningún agente ha sido consistentemente identificado, porque su asociación como "agente específico" es confusa debido a la exposición a otros pesticidas, haciendo difícil identificar el agente causal específico^{46, 47}. La exposición humana a metales en estudios epidemiológicos ha permitido identificar su posible contribución como factores de riesgo para la EP; sin embargo, el estudio Geoparkinsonico no ha encontrado una asociación directa entre la exposición a hierro, cobre y manganeso y el riesgo en la EP⁴⁸, aunque reportes recientes basados en 110.000 individuos en dos sitios del Canadá proponen que la contaminación del aire por manganeso podría contribuir a la pérdida neuronal en la EP⁴⁹. Existen evidencias también que muestra que la exposición ocupacional a plomo es un factor de riesgo importante para EP⁵⁰.

Uso de tabaco, ingesta de cafeína, factores dietéticos, hábitat y ejercicio.

Evidencia sustancial soporta el efecto protector del fumar tabaco y consumir café, y el riesgo de la EP, un análisis reciente mostró que la reducción en el riesgo de desarrollar EP depende de la dosis de consumo de tabaco⁵¹. El seguimiento de 29,335 finlandeses sugiere que el consumo de café también está asociado con un menor riesgo de desarrollar EP⁵¹, resultados similares se han encontrado en individuos que toman 3 o más tazas de té al día⁵².

Los patrones dietéticos también han sido implicados en el riesgo en la EP, basados en la observación del régimen alimenticio de 46,626 hombres

y 81,676 mujeres, sugirió que la dieta con alta ingesta de frutas, verduras, granos enteros, nueces, pescado y aves, con consumo moderado de alcohol, y baja ingesta de grasas saturadas protege contra la EP⁵³. También se ha demostrado que la somnolencia diurna excesiva puede asociarse riesgo de EP⁵⁴, mientras la actividad física no contribuye al riesgo de la EP⁵⁵.

Lesiones en la cabeza

El estudio geoparkinsonico sugiere que golpes repetidos con pérdida de la consciencia incrementan el riesgo de EP,⁴⁸ resultados similares se han obtenido del estudio de 93 gemelos discordantes para la EP, en los que una lesión previa en la cabeza con amnesia o pérdida de la consciencia; se asocia con un mayor riesgo de EP⁵⁶.

Epigenética y enfermedades neurodegenerativas
La epigenética es el estudio de cambios heredables en la función de los genes que ocurre independientemente de alteraciones en la secuencia primaria del ADN. Las modificaciones epigenéticas más estudiadas son la metilación del ADN y cambios en la estructura de la cromatina por modificaciones en las histonas y las vías mediadas por ARN; principalmente por el silenciamiento del ARN (siARN) y microARN (miARN). Las modificaciones epigenéticas tienen un papel crucial en el desarrollo, que incluyen la inactivación del cromosoma X, la impronta genómica y desarrollo neuronal. Por otra parte, un número creciente de patologías humanas se han asociado a la regulación epigenética aberrante, como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas^{57,58}.

Las modificaciones epigenéticas han sido comparadas, en términos de consecuencias fenotípicas, a polimorfismos genéticos por las variaciones en la función del gen⁵⁹. Hasta ahora, se han identificado sólo algunos agentes ambientales que pueden afectar al epigenoma, como son: factores dietéticos, el alcohol y el riesgo ambiental como el fumar cigarrillos y arsénico⁵⁹. Por otra parte, queda mucho por hacer para caracterizar adecuadamente las ventanas críticas de vulnerabilidad de las alteraciones epigenéticas inducidas ambientalmente^{60,61}.

Factores dietéticos y cambios epigenéticos en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas.

Es claro que los componentes de la dieta pueden modular el genoma y el epigenoma, este último puede alterar la expresión genética y potencialmente modificar el riesgo y/o severidad de varias enfermedades incluyendo las neurodegenerativas.⁶² En el epigenoma la expresión de diversos genes pudiera alterarse dependiendo de la metilación de sus promotores. Por ejemplo; el ácido fólico y la vitamina B12 son cofactores esenciales para el ciclo metionina/homocisteína en el cerebro. Estas vitaminas median la remetilación de la homocisteína (Hcy), la cual afecta la producción del donador universal de metilo, la S-adenosilmetionina (SAM) en el cerebro y en otros órganos. Bajos niveles de ácido fólico significa que la conversión de Hcy a metionina se altera, así como la producción de SAM⁶³.

Estrés oxidativo y modificaciones epigenéticas

La acumulación de estrés oxidativo induce daño en el tejido cerebral y juega un papel importante en la patogénesis del envejecimiento normal y las enfermedades neurodegenerativas como EP. Por la alta tasa metabólica del cerebro, es particularmente susceptible a las especies reactivas de oxígeno, los efectos del estrés oxidativo en las neuronas pueden ser acumulativos.

Los mecanismos epigenéticos pueden conducir al silenciamiento transcripcional de genes encargados de remover a las ROS como la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD)⁶⁴. El incremento en las ROS puede también afectar los niveles de glutatión (GSH) que a su vez puede modificar la síntesis de SAM y los patrones de metilación del ADN. GSH es un antioxidante endógeno, que se encuentra en concentración milimolar en el cerebro; se ha demostrado que los niveles GSH disminuyen con el envejecimiento. El aumento en la producción de GSH influye los procesos epigenéticos como la metilación del ADN, limitando la disponibilidad de SAM, como cofactor del control epigenético de la expresión génica por el ADN y las metiltransferasas de histonas⁶⁵. Existen mecanismos adicionales relacionados con ROS que involucran el peróxido de hidrógeno que puede conducir a cambios en la estructura de la cromatina⁶⁵.

El estrés oxidativo regula la expresión de muchos genes que pueden contribuir a la patofisiología de la EP, estudios recientes del genoma han encontrado genes involucrados en vías que incluye mecanismos de defensa como: antioxidantes, detoxificantes y antiinflamatorios que se induce en respuesta al estrés oxidativo. Sin embargo, genes asociados al metabolismo energético, que son necesario para las funciones cerebrales normales, están disminuidos en su mayoría. La metilación del ADN es específica en cada región del cerebro; lo que contribuye a explicar especialización funcional específica de la misma⁶⁶.

La exposición temprana a factores ambientales induce cambios epigenéticos relevantes en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas. Se ha vuelto cada vez más evidente en los últimos años que el desarrollo está bajo control epigenético. La exposición en la vida prenatal a factores dietéticos y ambientales puede tener un impacto profundo en el epigenoma, dando por resultado defectos de nacimiento y/o el desarrollo de enfermedades en la vida adulta. De hecho, existen ejemplos que muestran que la exposición a factores ambientales puede causar modificaciones epigenéticas⁶⁷. Para explicar la etiología de los trastornos neuropsiquiátricos y de desarrollo, se ha propuesto a factores ambientales, como metales y factores dietéticos, como desreguladores de los genes a largo plazo, comenzando en las primeras etapas del desarrollo; sin embargo, estas perturbaciones tienen resultados patológicos en la vida adulta⁶⁷. Estos factores pueden perturbar la interacción de grupos CpG metilados unidas a proteínas MeCP2 como SP1. Los promotores pueden tener elementos reguladores positivos o negativos, y su actividad puede ser alterada por los cambios en la secuencia primaria del ADN o por cambios epigenéticos mediante mecanismos como la metilación del ADN en dinucleótidos CpG u oxidación de residuos de guanosa⁶⁸.

Posible participación la epigenética en enfermedades neurodegenerativas.

La investigación de la participación de la epigenética en las enfermedades neurodegenerativa está

en inicio. Existe poca información sobre el silenciamiento epigenético de genes que tienen un papel fundamental en enfermedades neurodegenerativas como la EP. Para explicar la variabilidad en la expresión fenotípica se han involucrado diversos factores como la edad de inicio y la gravedad y/o penetrancia del fenotipo patológico, así como diversos niveles de metilación. De hecho la metilación del ADN se regula dinámicamente en la corteza cerebral humana durante toda la vida e involucra diferentes tipos neuronales y se afecta a una porción importante de genes al aumentar la edad⁷². Existen evidencia de la contribución de los daños que generan el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, específicamente en el complejo I, por exposición humana o de roedores a toxinas ambientales como el MPTP, el paraquat o la rotenona⁶⁹, en los que producen parkinsonismo agudo e irreversible. Estas toxinas afectan la función mitocondrial y, en consecuencia, aumentan la producción de radicales libres y estrés oxidativo⁴⁵.

Conclusiones

La investigación realizada en los últimos años en el campo de las enfermedades neurodegenerativas ha llevado a la identificación de varios genes y de los mecanismos moleculares responsables de formas familiares de enfermedades neurodegenerativas, así como de la muerte neuronal selectiva. En consecuencia, se han identificado varias vías intracelulares que aumentan el riesgo para el desarrollo de la EP esporádica. Sin embargo, a pesar de cientos de estudios de asociación enfocados en busca de "genes candidatos", los resultados aún son poco concluyentes, y los investigadores han tratado de obtener más información mediante análisis de los datos publicados⁷⁰.

La nueva herramienta en genética es el estudio de asociación del genoma; con el que los genetistas analizan el ADN de pacientes con 1 millón o más polimorfismos de nucleótido único (SNPs) y los comparan con individuos sanos. Lamentablemente, ninguno de ellos ha puesto aun un gen como "gen candidato", adicionalmente los resultados de estudios de asociación genómica a menudo

son contradictorios y no ha sido posible replicarlos, añadiendo más confusión en la cacería del "gen candidato"^{42,73}. Varios autores coinciden en que los resultados de la asociación genómica son en su mayoría de los casos, no concluyentes porque no ha sido posible evaluar con claridad la exposición a agentes ambientales que interactúan directamente con el genoma, ya que de ser así se podría explicar claramente la susceptibilidad individual^{36,37}.

Muchos de los procesos son clave en el desarrollo de la neurodegeneración, como la formación de placas seniles, la acumulación de ROS y neurosecretasas, pero ahora pueden ser analizados a la luz de los nuevos conocimientos epigenéticos, que facilitarían implementar estrategias de prevención de enfermedades futuras^{63,71}. El estudio de los patrones aberrantes específicos de marcas epigenéticas podría desarrollarse para implementar estrategias de prevención de futuras enfermedades, dar nuevas perspectivas sobre la etiología de una enfermedad, permitir el diagnóstico exacto y desarrollar regímenes terapéuticos específicos. Puesto que las alteraciones epigenéticas son reversibles, modificar las marcas epigenéticas que contribuyen al desarrollo de la enfermedad puede proporcionar una aproximación al diseño de terapias con el uso de inhibidores de las enzimas que controlan las modificaciones epigenéticas⁷⁴.

En las últimas dos décadas, la investigación preclínica y clínica ha identificado alteraciones epigenéticas en la patogénesis y progresión del cáncer. Muchos de los procesos podrían revertirse ofreciendo una esperanza para el tratamiento epigenético con inhibidores que controlen las modificaciones epigenéticas, específicamente de la metiltransferasas del ADN, las desacetilasas de histonas y fármacos basados en RNAi. Actualmente se han desarrollado fármacos con efectos funcionales sobre el ADN como la hipometilación y acetilación de histona, capaces de restablecer la transcripción normal de genes reguladores en la célula (por ejemplo, genes supresores de tumores). Agentes que hipometilan al ADN, como azacitidina y los inhibidores de la histona desacetilasa como vorinostat han sido aprobados en el tratamiento del cáncer, reforzando

do la importancia de estas vías en la biología de esta enfermedad⁷³. Si se confirma que las alteraciones epigenéticas tienen un papel fundamental en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, será posible en un futuro no muy lejano definir nuevas terapias con mayor posibilidad de éxito.

Referencias

1. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Estrada-Bellmann I, Zuñiga-Ramírez C, Otero-Cerdeira E, et al. Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:497-501.
2. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2007;16:R183-R194.
3. Rosner S, Giladi N, Orr-Urtreger A. Advances in the genetics of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29:21-34.
4. Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gen Med* 2007;4:8-18.
5. Ragonese P, D'Amelio M, Savettieri G. Implications for estrogens in Parkinson's disease: an epidemiological approach. *Ann NY Acad Sci* 2006;1089:373-382.
6. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alphasynuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-47.
7. Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998;18: 106-8.
8. Zarranz JJ, Alegre MJ, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004;55: 164-73.
9. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003;302: 841.
10. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004;364: 1167-69.
11. Lorincz MT. Clinical implications of Parkinson's disease genetics. *Semin Neurol* 2006;26: 492-8.
12. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Kruger R, et al. Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 2006;296: 661-70.
13. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the Parkin gene cause autosomal recessive juvenile Parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.
14. Mata IF, Lockhart PJ, Farrer MJ. Parkin genetics: one model for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2004;1: R127-R133.
15. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000;25:302-5.
16. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;395: 451-2.
17. Liu Y, Fallon L, Lashuel LA, Liu Z, Lansbury PT Jr. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell* 2002;111: 209-18.
18. Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, Chartier-Harlin MC, Gasser T, Kruger R, et al. UCHL1 Global Genetics Consortium. UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol* 2004;55: 512-521.

19. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK. *Science* 2004;304:1158–60.
20. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, et al. Italian Parkinson Genetics Network. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005;65:87–95.
21. Van Duijn CM, Dekker MG, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ, et al. Heutink P. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet.* 2001;69:629–34.
22. Lockhart PJ, Lincoln S, Hulihan M, Kachergus J, Wilkes K, Bisceglia G, et al. DJ-1 mutations are a rare cause of recessively inherited early onset parkinsonism mediated by loss of protein function, *J. Med Genet* 2004;41: e22.
23. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, Van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease, *Neuron* 2004;44:595–600.
24. West AB, Moore DJ, Biskup S, Bugayenko D, Smith WW, Ross CA, et al. Parkinson's disease-associated mutations in leucine rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2005;102: 16842–7.
25. Farrer MJ, Stone JT, Lin CH, Dachselt JD, Hulihan MM, Haugarvoll K, et al. Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13: 89–92.
26. Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat AL, et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet* 2001;38: 680–2.
27. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase, *Nat Genet* 2006;38: 1184–1191.
28. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease, *Hum Mol Genet* 2005;14:2099–2111.
29. Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, Chartier-Harlin MC, Gasser T, Kruger R, et al. UCHL1 Global Genetics Consortium. UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene, *Ann Neurol* 2004;55: 512–5.
30. Healy D.G., Abou-Sleiman P.M., Casas J.P., Ahmadi K.R., Lynch T., Gandhi S., et al. UCHL-1 is not a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol* 2006;59 627–33.
31. Lorincz MT. Clinical implications of Parkinson's disease genetics, *Semin Neurol* 2006;26:492–8.
32. Tan EK. The role of common genetic risk variants in Parkinson disease. *Clin Genet* 2007;72:387–93.
33. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Lees AJ, J.P. Casas JP, Quinn N, Bhatia K, et al. Tau gene and Parkinson's disease: a case-control study and meta-analysis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:962–5.
34. McCulloch CC, Kay DM, Factor SA, Samii A, Nutt JC, Higgins DS, et al. Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease, *Hum Genet* 2008;125:257–65.
35. Winkler S, Konig IR, Lohmann-Hedrich R, Vieregge P, Kostic V, Klein C. Role of ethnicity on the association of MAPT H1 haplotypes and subhaplotypes in Parkinson's disease. *Eur J Hum Genet* 2007;15: 1163–8.
36. Mellick GD. CYP450, genetics and Parkinson's disease: gene×environment interactions hold the key, *J Neural Transm Suppl* 2006;70:159–65.
37. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Osborne A, Scott NW, Prescott GJ, et al. Geoparkinson Study Group, Gene-environment interactions in parkinsonism and Parkinson's disease: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007;64:673–80.
38. Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD, Le Couteur DG. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphism., *Lancet* 1998;352: 1344–6.
39. Wilk JB, Tobin JE, Suchowersky O, Shill HA, Klein C, Wooten GF, et al. Herbicide exposure modifies GSTP1 haplotype association to Parkinson onset age: the Gene PD Study, *Neurology* 2006;67:2206–10.
40. Borlak J., Reamon-Buettner SM. N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms in Parkinson's disease. *BMC Med Genet* 2006;7:30.
41. A. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Amouyel P, et al. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease, *Ann Neurol* 2004;55:430–4.

42. Evangelou E, Maraganore DM, Ioannidis JP. Meta-analysis in genome-wide association datasets: strategies and application in Parkinson disease. *PLoS ONE* 2007;2: e196.
43. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999;281:341–6.
44. Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 1999;46:598–605.
45. Liu B, Gao HM, Hon JS. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environ Health Perspect* 2003;111:1065–73.
46. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull* 2006;79:80:219–31.
47. Elbaz A. Parkinson's disease and rural environment. *Rev Prat* 2007;57:37–39.
48. Dick FD, De Palma D, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ Bennett J, et al. Geoparkinson study group. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007;64: 666–672.
49. Finkelstein MM, Jerrett M. A study of the relationships between Parkinson's disease and markers of traffic-derived and environmental manganese air pollution in two Canadian cities. *Environ Res* 2007;104:420–32.
50. Coon S, Stark A, Peterson E, Gloi A, Kortsha G, Pounds J, et al. Whole-body lifetime occupational lead exposure and risk of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1872–6.
51. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:990–7.
52. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2242–8.
53. Gao X, Chen H, Fung TT, Logroscino G, Schwarzschild MA, Hu FB, et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1486–1494.
54. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442–6.
55. Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr., Lee IM. Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1318–22.
56. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok BS. Gupta A, Langston JW. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol* 2006;60:65–72.
57. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253–62.
58. Santos-Rebouc CB, Pimentel MM. Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases. *Eur J Hum Genet* 2007;15:10–7.
59. Szyf M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology. *Toxicol Sci* 2007;100:7–23.
60. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect* 2007;115:1264–70.
61. Weidman JR, Dolinoy DC, Murphy SK, Jirtle RL. Cancer susceptibility: epigenetic manifestation of environmental exposures. *Cancer J* 2007;13:9–16.
62. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 2007;447:433–40.
63. Fusco A, Seminara L, Cavallaro RA, D'Anselmi R, Scarpa S. Sadenosylmethionine/ homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci* 2005;28:195–204.
64. Hitchler MJ, Wikainapakul K, Yu L, Powers K, Attatippaholkun W, Domann EP. Epigenetic regulation of manganese superoxide dismutase expression in human breast cancer cells. *Epigenetics* 2006;1:163–71.
65. Hitchlerand MJ, Domann FE. An epigenetic perspective on the free radical theory of development. *Free Radic Biol Med* 2007;43:1023–36.
66. Ladd-Acosta C, Pevsner J, Sabuncian S, Yolken RH, Webster MJ, Dinkins T, et al. DNA methylation signatures within the human brain. *Am J Hum Genet* 2007;81:1304–15.

67. Reamon-Buettner SM, Borlak J. A new paradigm in toxicology and teratology: altering gene activity in the absence of DNA sequence variation. *Reprod Toxicol* 2007;24:20–30.
68. Modgil S, Lahiri DK, Sharma VL, Anand A. Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders. *Transl Neurodegener* 2014;29:3:9.
69. Gomez-Chavarin M, Díaz-Pérez R, Morales-Espinosa R, Fernandez-Ruiz J, Roldan-Roldan G, Torner C. Developmental effects of rotenone pesticide exposure on the rat nigro-striatal dopaminergic system. *Salud Mental* 2013;36:1-7.
70. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database, *Nat Genet* 2007;39:17–23.
71. Wu J, Basha MR, Zawia NH. The environment, epigenetics and amyloidogenesis. *J Mol Neurosci* 2008;34: 1–7.
72. Siegmund KD, Connor CM, Campan M, Long TI, Weisenberger DJ, Biniszkiwicz, et al. DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons. *PLoS ONE* 2007;2:e895.
73. Allen A. Epigenetic alterations and cancer: new targets for therapy, *J Drugs* 2007;10:709–12.

**Artículo sin conflicto
de interés**

©Archivos de Neurociencias