

LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DEL
PARKINSON*Parkinson's Disease Genetics***AUTOR:** Cristina Montserrat Cotero Palafox¹**RESUMEN**

La enfermedad del Parkinson (EP) es la segunda enfermedad crónica degenerativa más común a nivel mundial que se caracteriza por un trastorno del movimiento y alteración de la marcha. La EP presenta cinco estadios para clasificarla, desde un cuadro clínico leve hasta el más severo, donde lo ideal es el diagnóstico temprano en los estadios 1 y 2 para proveer un tratamiento óptimo que retrase el progreso de la enfermedad.

La EP es causada principalmente por mutaciones genéticas esporádicas que afectan sobre todo a las neuronas dopaminérgicas. Los genotípicamente mutados son el SNCA, el cual genera cuerpos de Lewy, el PARK2, el cual se distingue de SNCA por la ausencia de cuerpos de Lewy, DJ-1 y PINK-1. Estos causan un plegado anómalo de proteínas que tienen efectos opuestos a su función típica de neuroprotección.

Además de las mutaciones genéticas, existen polimorfismos genéticos en la EP que afectan principalmente a los receptores o a los transportadores de dopamina. La dopamina es el neurotransmisor afectado en la EP, donde los polimorfismos más comunes involucran las frecuencias alélicas o los VNTR.

Para diagnosticar correctamente la EP se emplean marcadores genéticos y marcadores bioquímicos. Los marcadores genéticos involucran la búsqueda de los cuatro genes más comunes presentes en quienes la padecen y los marcadores bioquímicos involucran a los transportadores de dopamina y a los cuerpos de Lewy.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is the second most common chronic degenerative disease worldwide and it's characterized by a movement disorder and gait disturbance. EP has five stages to classify it based on the clinical presentation, which can go from mild to severe symptoms, where the ideal is an early diagnosis in stages 1 and 2 to provide an optimal treatment that decelerates the disease's evolution.

Firstly, PD is predominantly caused by spontaneous genetic mutations that affect mainly dopaminergic neurons. The most common genes that suffer mutations in PD are SNCA, which produces Lewy bodies, PARK2, which differs from SNCA on the lack of Lewy bodies, DJ-1 and PINK-1. These cause an anomalous protein folding that has an opposite effect of their typical neuroprotection function.

Besides genetic mutations, there are genetic polymorphisms in the PD that mainly affect the receptors or dopamine transporters. Dopamine is the main neurotransmitter affected on PD, and the most common polymorphisms are allelic frequencies or the VNTR.

Last but not least, to properly diagnose EP, genetic markers and biochemical markers are used. Genetic markers involve the search of the four most frequent mutated genes seen in people with EP and the biochemical markers involve the dopamine transporters and Lewy bodies.

"El Parkinson es un proceso lento e inevitable. Es difícil convivir con él porque nunca sabes si vas a poder o no hacer determinadas cosas en el día a día" – HELEN MIRREN

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas provocan un deterioro progresivo de células relacionadas funcionalmente, las cuales se acompañan de una disminución de la función que desempeña el sistema afectado, generando signos como ataxia, signos parkinsonianos¹ y signos histológicos (acumulación de agregados de proteínas).²

En 1902, Gower asignó el término "abiotrofia" para clasificar a las enfermedades neurodegenerativas, en las que, según su opinión, las neuronas afectadas pierden su "fortaleza vital", lo cual causaba su muerte prematura. Sin embargo, su concepto comprende una hipótesis no probada, aunque se cree que existe una relación entre el envejecimiento y los cambios degenerativos en las células debido a que la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas se presentan en etapas adultas de la vida. De acuerdo con un estudio realizado en la Universidad de Harvard en el 2018, existe una relación biológica entre el envejecimiento y factores genéticos que predisponen el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa.^{1,3}

El plegado correcto de proteínas a su estructura activa es fundamental para una función celular adecuada. Sin embargo, el plegamiento anómalo y la agregación de proteínas son causantes de enfermedades degenerativas.² El plegamiento anómalo implica un cambio estructural de las células, el cual ocasiona una acumulación de las mismas en el retículo endoplásmico implicando un alto costo energético para la célula, originando así una amenaza para ellas. Estos cambios celulares pueden originarse a lo largo de la vida, al punto de acumularse y presentar agregados en la vida adulta, definidos

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

Autor de correspondencia:
Cristina Montserrat Cotero Palafox

Correo electrónico:
cristina.cotero23@anahuac.mx

como depósitos amiloides, los cuales caracterizan a las enfermedades neurodegenerativas.⁴

La segunda enfermedad crónico-degenerativa del sistema nervioso central (SNC) más común a nivel mundial es la enfermedad de Parkinson (EP), la cual provoca trastornos del movimiento, los cuales empeoran conforme pasa el tiempo. Los trastornos del movimiento son notorios conforme las neuronas del cerebro van deteriorándose. El objetivo de esta revisión es dar a conocer la enfermedad desde un punto de vista molecular, por lo cual se abordará desde una perspectiva genómica.^{5,6}

Aunque varias áreas del cerebro se ven afectadas por la EP, los síntomas se presentan debido a la pérdida de neuronas en áreas cercanas a la sustancia negra (base del cerebro). En condiciones normales, esta estructura produce dopamina, la cual transmite señales al cuerpo estriado para producir movimientos uniformes y voluntarios. Por lo tanto, la disminución o eliminación de dopamina es lo que causa el trastorno del movimiento.⁶

El cuadro clínico de la EP comienza con un ligero temblor en la mano casi imperceptible, posteriormente estos temblores serán más notorios y el paciente presentará rigidez en las extremidades. En conjunto, la persona tendrá bradicinesia (disminución del movimiento espontáneo y automático), inestabilidad postural (pérdida de equilibrio) y alteración en la marcha, caracterizada por la dificultad para iniciarla, tendencia a inclinar el tronco hacia delante, realizar pasos cortos, arrastrar los pies y la ausencia de braceo.⁷

Es importante conocer los diagnósticos diferenciales de la EP como la atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva o demencia con cuerpos de Lewy ya que presentan un cuadro clínico similar.⁶

Para clasificar el estadio de la EP se emplea la escala de Hoehn y Yahr:

1. **Estadio 1.** Síntomas unilaterales.
2. **Estadio 2.** Síntomas bilaterales, sin deterioro del equilibrio.
3. **Estadio 3.** Deterioro del equilibrio. Enfermedad leve - moderada e independiente físicamente.

4. **Estadio 4.** Incapacidad grave, pero aún puede caminar o levantarse sin apoyo.

5. **Estadio 5.** El paciente ya usa silla de ruedas o se queda en cama si no recibe ayuda.⁶

Un 60 a 80% de las células productoras de dopamina se pierden, así como las terminaciones nerviosas productoras de norepinefrina, las cuales están relacionadas con la dopamina ya que se encargan del control de las funciones autónomas del cuerpo. Su afección contribuye al cuadro clínico no motor de EP como la anosmia.⁸

Las células afectadas contienen cuerpos de Lewy, que son proteínas alfa-sinucleínas. Se especula que la acumulación de proteínas en estos cuerpos se debe a un intento de la célula para protegerse de la toxicidad de la α -sinucleína agregada⁶. En estudios recientes se ha descubierto que la α -sinucleína se empieza a acumular en las células nerviosas años antes de manifestar EP, lo cual sugiere un blanco terapéutico importante para desarrollar un tratamiento para evitar la aparición de la EP.⁶

Asociado a la pérdida de dopamina, el paciente con EP presenta inflamación en la base del cerebro que contiene la sustancia negra, la cual tiene una gran cantidad de microglía. Este proceso empieza cuando la microglía se activa e incrementa la expresión de marcadores de superficie celular como antígeno de macrófagos (Mac-1), lo que da por resultado citocinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral - α (TNF- α). Específicamente el TNF- α se encuentra elevado 366% en el cuerpo estriado y 432% en el líquido cerebroespinal (LCE).⁹

FACTORES DESENCADENANTES

La EP puede ser hereditaria o causado por mutaciones genéticas de novo. La mayoría de los casos son por mutaciones esporádicas, lo que sugiere que no es hereditaria en su totalidad. En investigaciones recientes se ha sugerido que la enfermedad es el resultado de una combinación de susceptibilidad genética y exposición a uno o más factores ambientales que la desencadenan. Sin embargo, se desconocen los

factores ambientales que influyen en ella, se ha estudiado que la exposición a algunas toxinas como MPTP (neurotoxina 1-metil-4-fenil, 6-tetrahidropiridina) o al manganeso pueden influir en su desarrollo.^{6,9}

Se ha estudiado mucho la relación entre la EP y MPTP y se demostró que la MPTP bloquea la función del complejo I mitocondrial involucrado en la cadena de transporte de electrones. Primero, el MPTP es convertido a MPP+ (1-metil-4-fenilpiridina) por una monoaminoxidasa en las células gliales. El MPP+ es recapturado por las células que procesan dopamina y transportada a la matriz mitocondrial, donde inhibe el complejo enzimático I de la cadena de transporte de electrones, lo cual causa la degeneración de las neuronas catecolaminérgicas en la sustancia negra y el locus ceruleus. El MPTP causa un cuadro clínico de la EP esporádica.⁹

Además de la pérdida de células productoras de dopamina y susceptibilidad genética a la EP, también se afectan las mitocondrias (fuente de energía celular). Las mitocondrias son dañadas por medio de estrés oxidativo que genera radicales libres (moléculas que dañan a la célula), el cual está presente en las mitocondrias del cerebro de quienes padecen esta enfermedad. Los genes mutados responsables de esto son DJ-1 y PINK-1.⁶

GENÉTICA

Antes de enfocarnos en las mutaciones genéticas es fundamental entender el papel de los genes en condiciones normales en las neuronas presinápticas productoras de dopamina. En la **Figura 1**, se presenta una neurona cortical glutaminérgica presináptica (azul), una neurona de sustancia dopaminérgica negra (verde) y una dendrita de un nervio espinal. En las terminaciones presinápticas, la α -sinucleína promueve la exocitosis de dopamina y por otro lado participa de la endocitosis del glutamato. Postsinápticamente, la LRRK2 regula la fosforilación de la endofilina A y la liberación de la capa de clatrina en las vesículas endocíticas, también participa en la fagocitosis mediada por proteínas chaperonas, la fosforilación de MAPT y estabilización de los microtúbulos.⁷ Por otro lado, la VPS35

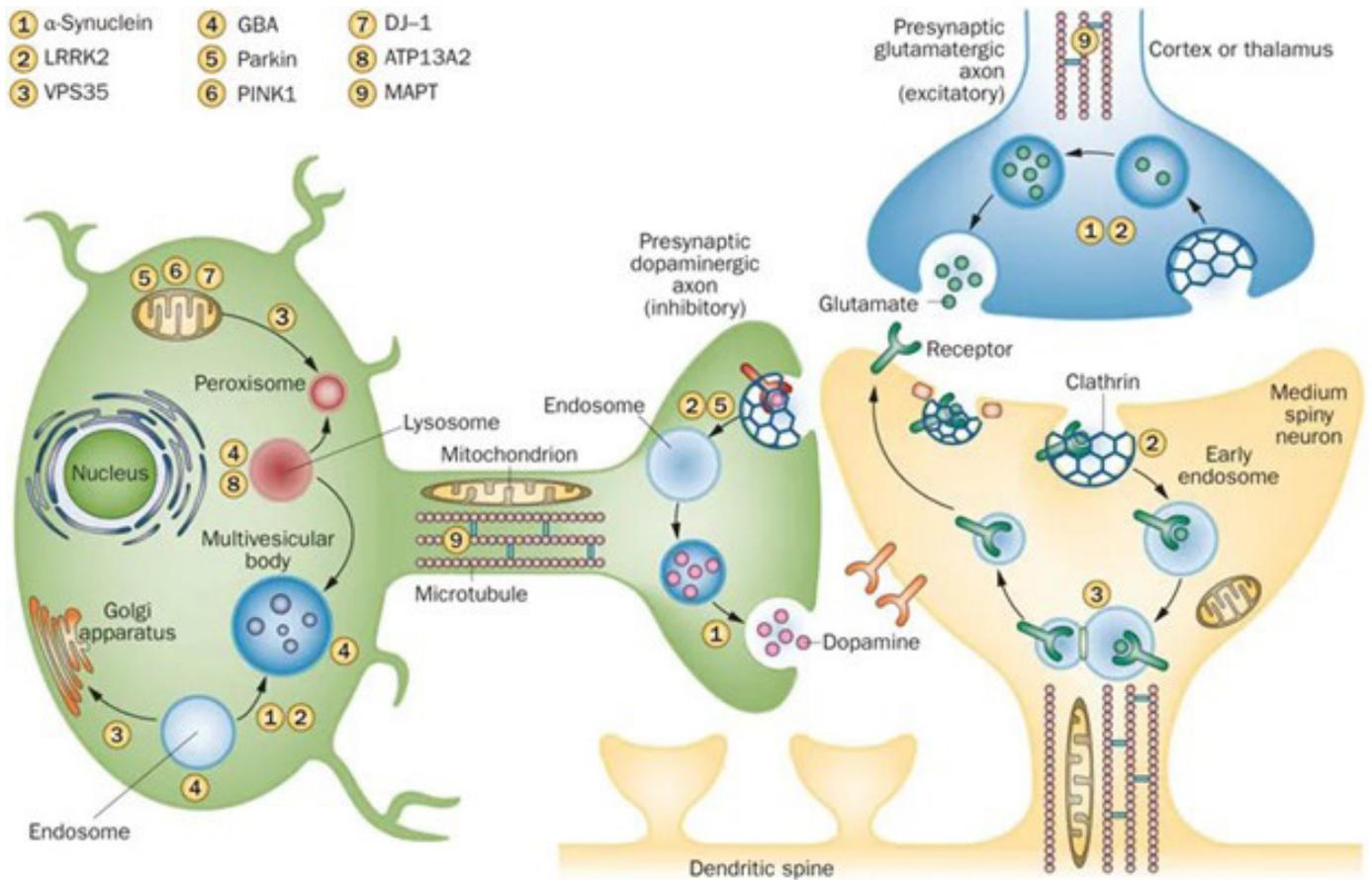


FIGURA 1. Key molecular processes implicated in parkinsonism by genetic findings and extrapolated in models of diseases. Principales sitios de acción de los genes involucrados en las neuronas dopaminérgicas en condiciones normales previos al deterioro por la EP.

forma parte del retrómero, este complejo media el reconocimiento de los endosomas tempranos y el reclutamiento membranal para formar una portadora de clatrina independiente. A su vez regula el reciclado de los endosomas al aparato de Golgi o la membrana plasmática, así como el transporte vesicular entre mitocondrias y peroxisomas. Las hidrolasas lisosomales ácidas como la GBA requieren del retrómero para el reciclado del receptor.⁷

Con base en esto, la pérdida de la función por mutaciones en los genes PARK2, PINK-1 y DJ-1 afectan la biogénesis mitocondrial y la inducción de autofagia, ya que PARK-2 se encarga de la ubiquitinación y las funciones de los proteosomas. En condiciones normales, PARK2 y PINK-2 trabajan en conjunto para encargarse del mantenimiento mitocondrial, por lo que un fallo en ellos ocasiona que la mitocondria no

sea estable y la célula entre en estrés oxidativo como se puede observar en la mitocondria de la neurona presináptica productora de dopamina.⁷

Ya explicadas las funciones principales de estos genes, podemos enfocarnos en las mutaciones genéticas para el desarrollo de EP.

El gen de la α -sinucleína (SNCA) participa en las formas esporádicas, hereditarias y en la formación de los cuerpos de Lewy en la EP. La mutación se encuentra en PARK 1 y PARK4, específicamente en el locus 4q21.⁸ En condiciones normales, la α -sinucleína mantiene la hipometilación del ADN durante la replicación celular, sin embargo en la mutación del gen se genera hipermetilación que causa cambios estructurales en la proteína formando agregados del producto proteico conocido como cuerpos de Lewy.⁷ Esta mutación tiene como

efecto la ganancia, la cual implica una función dominante y estimula la oligomerización de la α -sinucleína. La EP resultante por la mutación del SNCA se presenta en un rango de edad de los 20 hasta los 65 años y es responsable de una EP de inicio temprano, progresión rápida y alta prevalencia de demencia, cuya herencia es autosómica dominante.^{7,8}

Otro de los genes implicados en EP es el gen de la parkina (PARK2), este codifica una proteína que ayuda a las células a descomponer y reciclar las proteínas, es decir, su función es de ubiquitin ligasa. El comienzo de la enfermedad se presenta de los 20 a los 40 años de edad, donde la EP es de inicio juvenil con progresión lenta. La herencia de esta mutación es autosómica recesiva. En esta mutación, se aprecia una degeneración en la parte compacta de la sustancia negra con ausencia de cuerpos de

Lewy, todo lo contrario, a la mutación de PARK1 o SNCA.^{7,8}

Los genes DJ-1 (PARK7) y PINK-1 (PARK6) son responsables de una forma rara y de inicio temprano de la enfermedad. En condiciones normales, DJ-1 regula la actividad de los genes y protege las células del estrés oxidativo, mientras que PINK-1 codifica para una proteína activa en la mitocondria. Ambas proteínas sintetizadas a partir de estos genes están implicadas en procesos de neuroprotección, por lo tanto, su mutación ocasiona daño mitocondrial y por ende estrés oxidativo.^{7,8}

Por otro lado, el gen LRRK-2 (PARK8) causa un inicio tardío de la enfermedad. La proteína LRRK-2 es una cinasa que se asocia a la proteína Parkarina de PARK2, cuya mutación impide que las neuronas dopaminérgicas se mantengan estables e induce una disfunción en el transporte intravesicular a través de endocitosis. De este gen se conocen 40 mutaciones, por lo tanto, se considera como el principal gen relacionado con el EP hereditario de forma autosómica dominante y el EP esporádico.^{7,8}

El gen GBA produce la enzima glucocerebrosidasa, cuyas mutaciones causan la enfermedad de Gaucher (EG) y otros cambios de este gen se han asociado a un mayor riesgo de Parkinson. Ahora, la EG no presenta el mismo cuadro clínico que EP, sin embargo, se asocia a esta porque quienes padecen de EP presentan mutación en el gen GBA, esto sugiere que en algunos casos coexisten EP y EG en la persona.^{8,10}

Además de las mutaciones genéticas de los genes responsables de proteínas mal plegadas que alteran la función celular normal previamente mencionados, se han estudiado polimorfismos genéticos presentes en las personas con EP. Se han encontrado genes que intervienen en el metabolismo, síntesis y transporte de dopamina, genes codificantes de enzimas que metabolizan xenobióticos, entre otros.¹¹

Un polimorfismo se refiere a más de dos variantes de una misma secuencia de ADN, donde el más común es aquel cuya variación solo involucra un par de bases (SNP's, por sus siglas en inglés). Algunos de los polimorfismos genéticos más comunes en el EP son los números variables de repetidos aleatorios (VNTR, por

sus siglas en inglés), las frecuencias alélicas o la sustitución de un aminoácido por otro.^{11,12}

Específicamente en el mecanismo de transporte de dopamina actúan dos receptores de dopamina (DRD) que se dividen en 2 familias, D1 y D2. Los receptores D1 se presentan como DRD1 y DRD5, mientras que los tipos D2 son DRD2, DRD3, DRD4. Estos intervienen en la respuesta dopaminérgica en la EP. Los genes codificantes de estos 5 receptores están separados en cuatro cromosomas diferentes, donde el DRD1 se encuentra en 5q31-q34, DRD2 en 11 q22-q23, el DRD3 en el cromosoma 3, DRD4 en 11p15.5 y DRD5 en el cromosoma 4. El receptor en donde se han encontrado más polimorfismos es en DRD2 con diferencias en sus frecuencias alélicas en personas con EP.^{11,13,14,15}

También, está involucrado el gen DAT que codifica los transportadores de dopamina (DAT), los cuales se encuentran en las terminales neuronales provenientes de la sustancia negra. Este gen le confiere toxicidad al MPTP, que como bien se menciona en la introducción es un factor ambiental que puede influir en el desarrollo de la EP. Se han estudiado los distintos polimorfismos del gen DAT, el polimorfismo de 11 repeticiones en tándem de número variable (VNTR) en la región no traducida 3' produce un riesgo 10 veces mayor de desarrollar EP. Es importante mencionar que la disminución de los transportadores DAT es uno de los marcadores bioquímicos para la identificación de EP en los diagnósticos moleculares. Los DAT recapturan dopamina a las neuronas dopaminérgicas, y también participan en la recaptura de los radicales libres producidos por las neuronas en estrés oxidativo. Para ubicar los DAT, se emplea el PET (Positron Emission Tomography). Para la identificación correcta de EP con los cuerpos de Lewy, deben tener presentes proteínas α -sinucleína en ellos para dar sospechar de EP.^{11,16}

Por otro lado, tenemos los genes con polimorfismos relacionados con el metabolismo de xenobióticos; uno de ellos es el gen que codifica para N-acetil transferasa-2 (NAT2), del cual hay 3 alelos mutantes M1, M2 y M3, que se encuentran dentro de acetiladores lentos. Las personas que se definen como acetiladores lentos tienen un polimorfismo de acetilación y

por eso mismo poseen una reducción notoria de la enzima NAT2 en el hígado. En los pacientes con Parkinson de inicio temprano y Parkinson típico se presenta una mayor incidencia del genotipo acetilador lento.^{11,17}

Los polimorfismos de la alcohol-deshidrogenasa expresada por el gen ADH, se han estudiado y se conoce que son parte de la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas, ya que su mutación afecta la función de varias vías de detoxificación y síntesis del ácido retinoico. En el caso de la EP, hay una asociación significativa con el alelo clase IV de la ADH en la población sueca.¹¹

También, las enzimas antioxidantes juegan un papel importante en la regulación del estrés oxidativo, por lo tanto, cuando se encuentran niveles bajos de estas, se incrementa el estrés oxidativo y empeora la EP. En un estudio, se observaron los polimorfismos en algunas de estas enzimas como la superóxido dismutasa cobre / zinc / manganeso y catalasa, las cuales son fundamentales para la regulación en condiciones normales de estrés oxidativo.¹¹

Por último, también está el NURR-1 (nuclear receptor related -1), el cual forma parte de los receptores nucleares codificados en el locus NR4A2, localizado en 2q22-23, que se expresa sobre todo en el mesencéfalo, sustancia negra y el área tegmental ventral. El NURR-1 es vital para el desarrollo y diferenciación de las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo, por lo tanto, un polimorfismo en el gen implica un mayor riesgo para desarrollar EP por la disminución en la cantidad de neuronas dopaminérgicas. El polimorfismo más frecuente de este gen es en el intrón 6 (NI6P). De lo previamente mencionado, este gen es un marcador genético principal para la identificación de la EP.^{9,11}

CONCLUSIÓN

La EP es una patología crónico-degenerativa que se caracteriza por afectar a adultos mayores de 60 años por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, que por ende disminuye los niveles de dopamina a nivel encefálico. Esta se caracteriza por alteración de la marcha, bradicinesia, temblores e inestabilidad postu-

ral. Hay diagnósticos diferenciales que son de alta relevancia para saber si efectivamente la persona presenta EP u otra patología con un cuadro similar. Por esto se tienen dos formas de diagnóstico moleculares: los marcadores genéticos y los marcadores bioquímicos, que son los principales para la identificación precisa de EP.

Dentro de los marcadores genéticos, existe la localización de aquellos genes que presentan mutaciones y polimorfismos que afectan a las neuronas dopaminérgicas hasta el punto de reducir su expresión en un 60 a 80% en las personas con EP. Se busca específicamente la presencia de mutación en los genes SNCA, PARK-2, PINK-1, DJ-1 y NR4A2 principalmente. Una forma de hacer este diagnóstico es a través de un "Early Neuro Panel", un análisis genómico que estudia 52 genes relacionados con el EP, incluyendo a las 16 parkinas (PARK) más sus 200 subtipos y permite hacer un diagnóstico más preciso para dar el mejor tratamiento.

Así mismo, existen los marcadores bioquímicos para complementar los hallazgos de los marcadores genéticos. Estos se basan en dos hallazgos, primero en la disminución de los DAT y segundo la presencia de cuerpos de Lewy. Es importante recordar que hay prioridad en

el biomarcador de DAT, ya que los cuerpos de Lewy se encuentran en otras patologías como en la demencia con cuerpos de Lewy.

Los avances en la medicina genómica nos permiten identificar los principales genes causantes de la EP que nos permitirán en un futuro desarrollar tratamiento efectivo para ella, ya que, a pesar de los tratamientos existentes, no es reversible la enfermedad, pero se puede detener su progreso.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Doctor Eduardo Guevara Hernández por su tiempo y dedicación a este artículo, debido a que me aportó conocimientos valiosos para la realización del mismo. Así mismo, me gustaría agradecerle por su paciencia, ya que sin ella no hubiera sido posible la elaboración del artículo.

REFERENCIAS

- Ropper, A.H., Samuels, M.A, Klein, J.P., Prasad, S. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Principios de Neurología, 11th ed. Nueva York (NY): McGraw-Hill; 2020. Disponible en <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2942§ionid=248227197>
- Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. Sistema Nervioso Central. Robbins Patología Humana, 10 eds. España: Elsevier; 2018. p. 849-888. Disponible en <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491131809000233#hl0001630>
- Jiang, K. Aging Connection. Harvard Medical School [Internet] Agosto, 2018 [consultado el 29 de septiembre del 2020] Disponible en <https://hms.harvard.edu/news/aging-connection>
- Ritter, J, Flower, R. Rang y Dale Farmacología [Internet] . (9 ed.). España: Elsevier; 2020. Disponible en <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491135586000627>
- Olanow, C., Klein, C., Schapira, A.v. Enfermedad de Parkinson. Harrison [Internet]. Principios de Medicina Interna, 20 eds. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponible en <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=213023437&bookid=2461&Resultclick=2>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. Enfermedad de Parkinson: Esperanza en la investigación]. NINDS. Diciembre 2015 [Revisado Diciembre del 2016; citado el 23 Septiembre 2020]. Disponible en https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/parkinson_disease_spanish.htm#otras
- Trinh, J., Farrer, M. Advances in the genetics of Parkinson Disease. Nature Reviews Neurology [Internet] 2013 (9): 445-454. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.132>
- Elizondo-Cárdenas, G, Déctor-Carrillo, M.A, Martínez-Rodríguez, H.R, Martínez-de Villarreal, L, Esmer-Sánchez, M.C. Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. Medicina Universitaria [Internet] 2011;13(51): 96-100. Disponible en <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-genetica-enfermedad-parkinson-revision-actualidades-X1665579611240564>
- Hernández-Montiel, H.L, Déctor-Carrillo, M.A, Martínez-Rodríguez, H.R, Martínez-de Villarreal, L, Esmer-Sánchez, M.C. Aspectos moleculares y prospectos de terapias en la enfermedad de Parkinson. Bioquímica [Internet] 2006;31(4): 146-158. Disponible en

<https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2006/bq064e.pdf>

9. OMC. Hematólogo destaca la relación entre el Parkinson y la Enfermedad de Gaucher. [Internet]. Médicos y Pacientes. Octubre 2010 [Citado el 23 septiembre 2020] Disponible en <http://www.medicosypacientes.com/articulo/hemat%C3%B3logo-destaca-la-relaci%C3%B3n-entre-el-parkinson-y-la-enfermedad-de-gaucher>

10. Vidrio, M.H., Alonso, V.M.E., López, L.M. Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar enfermedad de Parkinson. Salud Mental. [Internet] 2007;30(1):16-24. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2007/sam071c.pdf>

11. Collins, F. Polimorfismo.. NIH [Internet]. [Citado el 23 de septiembre 2020] Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>

12. Aguirre-Samudio, J., Nicolini, H. El gen receptor a dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. Rev. invest. Clín [Internet] 2005; 57(1): 65-75. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000100008&lng=es.

13. Bhatia, A., Lenchner, JR., y Saadabadi, A. Biochemistry, Dopamine Receptors. [Internet] Julio 2019 [Revisado Julio 2016; citado 23 de Septiembre 2020] Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538242/>

14. Céspedes, M. Polimorfismos del receptor D2. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. [Internet] 2017; 54(1): 29-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.002>

15. Agrawal, M. y Biswas, A. Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. Frontiers in Molecular Biosciences [Internet] 2015;54(2). Disponible en <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmolb.2015.00054>

16. Oromí Durich, J. Farmacogenética: nuevas perspectivas terapéuticas. Medicina Integral [Internet] 2003; 41(1): 1-3. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-farmacogenetica-nuevas-perspectivas-terapeuticas-13044045>