

Conferència Dra. M^a Pilar Sanz: “La malaltia del Parkinson i l'herència genètica”

L'herència de la Malaltia del Parkinson (MP) no és mendeliana, és a dir, a causa d'una alteració d'un gen que domina, sinó que és per moltes i diverses alteracions (mutacions) en diferents gens: és el que s'anomena herència multigènica.

Aquestes alteracions multigèniques no transmeten la malaltia sinó que en tot cas donen una predisposició per poder-la desenvolupar en combinació amb altres factors, fonamentalment els ambientals: la majoria de malalts no tenen ascendents familiars que hagin patit la malaltia o, en tot cas, són familiars remots. És en aquest sentit que no podem considerar la malaltia de Parkinson una malaltia hereditària: quan apareixen antecedents familiars, l'herència mendeliana representa menys de l'1% dels casos i la resta, el 99%, és atribuïble a la predisposició multigènica i als factors ambientals. Per tant, es pot afirmar que la malaltia de Parkinson no és hereditària (no passa de pares a fills).

Com a factors ambientals implicats que contribueixen a l'aparició de la MP, està comprovat el paper dels pesticides, el tricloretilè i l'aigua de pou, probablement contaminada per aquells. Segur que hi ha molts més agents tòxics, però és molt difícil identificar-los com causants de la MP. Les mesures de protecció o la prohibició del seu ús és una bona prevenció d'aquesta malaltia, però no només d'aquesta.

L'edat també és un altre factor determinant: el risc de patir la MP augmenta amb l'edat, amb una incidència d'aparició màxima entre els 55 i els 60 anys. A partir dels 80

anys el risc d'aparició de la MP disminueix. I és rara abans dels 20 anys (però possible: la Dra. Sanz comenta que està tractant un pacient de 17 anys).

S'han descrit nombroses alteracions genètiques, diguem-ne menors, que podrien estar relacionades amb la MP però presenten la dificultat de que solen ser diferents a cada cas. Per fer-nos una idea de la complexitat de la investigació de les alteracions genètiques, parem atenció a les següents dades:

- tenim aproximadament 3 trilions de cèl·lules , cadascuna d'elles amb el seu ADN
- també tenim 3 bilions de subunitats a cada ADN.
- a les malalties estan implicades unes 20.000 alteracions dels gens
- una sola persona en pot tenir unes 300 d'aquestes alteracions
- naturalment, el que és molt abundant és més fàcil que s'espatlli en algun lloc

Per tant, és fàcil que hi hagi defectes genètics (mutacions) però això no vol dir que sempre es desenvolupi una malaltia. Però si s'ajunten altres factors, com els ambientals, sí que pot ser que es desenvolupi. A tall d'exemple, les persones de raça negra, per la seva major antiguitat en l'evolució humana, presenten més probabilitats de canvis genètics.

Els gens codifiquen la correcta producció de proteïnes, cadascuna amb la seva funció específica. Si aquesta funció no és molt rellevant, una possible alteració passarà desapercebuda i no es produirà una malaltia. Ara bé, si afecta una funció important, provocarà la malaltia encara que tota la resta estigui bé. Per entendre'ns, és com si en el muntatge

d'un moble per peces, per exemple una cadira, es produís un error en el seguiment exacte de les instruccions de muntatge, i, per exemple, un determinat caragol no es posés bé, o que una peça no estigués ben feta: un cop muntada, la cadira pot tenir un aspecte correcte, però un cop utilitzada, pot acabar per fer-nos caure.

Hi ha canvis genètics, és a dir mutacions, que tenen facilitat per expressar el seu canvi: parlem de penetrància completa. Però altres estan més amagats i no s'expressen o no es pot saber si s'expressen: parlem de penetrància incompleta.

Les mutacions s'han trobat més freqüentment en pacients amb la MP precoç i són més difícils d'investigar en pacients amb la MP d'aparició tardana. Per això, es pot afirmar que les persones amb la MP d'aparició abans dels 40 anys solen tenir canvis genètics més fàcilment identificables.

Avui en dia ja s'estan fent estudis en persones amb la MP per identificar les possibles mutacions responsables i poder corregir el trastorn provocat per l'alteració: és una realitat! Però per això cal poder estudiar les famílies completes dels pacients amb malaltia de Parkinson –pares, mares i fills, com a mínim, de la persona afectada– i per això es poden fer estudis més complerts i sistemàtics en els casos d'aparició de la MP abans dels 40 anys. També s'està enfocant la investigació per tipus de símptomes: per exemple, MP amb predomini de les tremolors versus MP amb predomini de la rigidesa.

En els propers anys es produirà inevitablement una revolució en els tractaments: de tenir tractaments només per als símptomes, com fins ara, es passarà a poder fer

tractaments per aturar i potser, fins i tot, revertir la malaltia. Actualment ja està en estudi un tractament en aquesta línia —anomenat LRRK2-inhibitor— que està fortament finançat per la Fundació Michael J. Fox. A casa nostra destaca el "Grup de Genètica de l'Hospital de Sant Joan de Déu", que desenvolupen estudis i treballs que van en la mateixa línia.

En el col·loqui que va seguir l'exposició de la Dra. Sanz va sorgir la qüestió del significat de les troballes de l'alfa-sinucleïna (alfa-SN) en les cèl·lules nervioses del budell.

Precoçment a l'afectació de les neurones del cervell en les cèl·lules nervioses del budell ja es poden detectar aquests dipòsits de alfa-SN i que en successius anys es van trobant en el cervell. Però el problema és que quan sols està en la fase inicial al budell no donen cap manifestació. S'està intentant detectar aquestes alteracions precoces de la MP mitjançant biòpsies de la mucosa intestinal (recte) o de les genives o dels llavis, però els resultats de moment no són prou bons. Seguim sense disposar de tractaments per aturar la malaltia (recordem que els que es disposen són tractaments simptomàtics). De fet, no coneixem encara perquè s'inicia la malaltia de Parkinson en el budell ni quin paper pot tenir la microbiota (flora intestinal) i l'alimentació en el seu desenvolupament.

Mataró, 28 d'abril de 2021