

Artigo de Revisão

Etiopatogenia da Doença de Parkinson

Etiopathogenesis of Parkinson Disease

Hélio AG Teive¹

RESUMO

Pesquisas recentes têm demonstrado que a Doença de Parkinson (DP) deve ser considerada como uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, caracterizada pela presença de disfunção monoaminérgica múltipla, incluindo o déficit de sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Outros sinais da DP são os chamados não-motores (como os distúrbios do sono, a disfunção cognitiva, a depressão) e podem estar relacionados com o acometimento de diferentes áreas do tronco cerebral de diferentes regiões do cérebro. Nesse estudo, o autor faz uma revisão atual sobre a etiopatogenia da doença de Parkinson, enfatizando as hipóteses genética e ambiental.

Unitermos: *Doença de Parkinson, Etiologia, Genética, Ambiente.*

Citação: Teive HAG. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. Rev Neurociencias 2005; 13(4): 201-214.

SUMMARY

Recent researches have demonstrated that the Parkinson Disease (PD) must be considered as a neurodegenerative and progressive disease characterized by presence of multiple monoaminergic dysfunction, including dopaminergic, cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems deficit. Other signals of the PD are non-motors (as sleep disorders, cognitive dysfunction, and depression) and can be related to different areas and different regions of the brainstem. The author makes a revision about the etiology of Parkinson disease, emphasizing the genetic and environmental hypothesis.

Keywords: *Parkinson Disease, Etiology, Genetics, Environmental.*

Citation: Teive HAG. Etiopathogenesis of Parkinson Disease. Rev Neurociencias 2005; 13(4): 201-214.

INTRODUÇÃO

Apesar dos inúmeros progressos obtidos nos últimos anos na pesquisa da doença de Parkinson (DP), a sua etiopatogenia ainda permanece obscura, sendo definida como DP idiopática¹⁻⁵.

Várias pesquisas recentes têm demonstrado que a DP deve ser considerada como uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, caracterizada pela presença de disfunção monoaminérgica múltipla, incluindo o déficit de sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.

Os trabalhos recentes de Braak e colaboradores tem revolucionado o entendimento da etiopatogenia da DP.

Braak e colegas avaliaram do ponto de vista neuropatológico o estadiamento da DP esporádica⁶. Os autores, através da utilização de marcadores neuropatológicos da DP (como os corpos de Lewy e as chamadas placas neuríticas de Lewy imunopositivas para alfa-sinucleína), definiram a presença de seis estágios evolutivos da DP. No estágio inicial (estágio 1) ocorre o acometimento do núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior. No estágio 2 existe o comprometimento adicional dos núcleos da rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo lócus ceruleus. No estágio 3 existe comprometimento da parte compacta da substância negra do mesencéfalo. Já nos estágios 4 e 5 existem

Trabalho realizado: Departamento de Neurologia da Universidade Federal do Paraná

1 - Professor Adjunto de Neurologia – Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre e Doutor em Medicina Interna (Neurologia) pela UFPR. Coordenador da Residência de Neurologia e do Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR

Endereço para correspondência:
Rua general Carneiro 1103/102, Centro, Curitiba, Pr, 80060-150.
Telefone/Fax = 041 3244-5060, Email: hagteive@mps.com.br

Trabalho recebido em 13/10/05. Aprovado em 11/11/05

comprometimentos das regiões pioresencefálicas, do mesocortex temporal e de áreas de associação do neocortex e neocortex prefrontal, respectivamente. No estágio 6 ocorre o comprometimento de áreas de associação do neocortex, áreas pré-motoras e área motora primária⁶.

Estes achados vem a confirmar que na DP não existe o acometimento exclusivo do sistema dopaminérgico, mas sim, um comprometimento de vários outros sistemas monoaminérgicos, acima definidos.

Com estas novas informações podemos concluir que vários sinais da DP, chamados não-motores (como os distúrbios do sono, a disfunção cognitiva, a depressão), podem estar relacionados com o acometimento de diferentes áreas do tronco encefálico de diferentes regiões do cérebro.

O acometimento do mesencéfalo, em particular da substância negra (parte compacta), com a subsequente disfunção dopaminérgica no sistema nigro-estriatal, vai provocar um descontrole do funcionamento dos gânglios da base, com o aparecimento dos chamados sinais cardinais da DP, particularmente a bradicinesia, rigidez muscular e o tremor.

De uma maneira geral define-se com clareza a existência de uma perda neuronal progressiva no grupo de células ventro-laterais, da parte compacta da substância negra do mesencéfalo. Acredita-se que em média deva existir acima de 60% de perda neuronal para que surjam os chamados sinais cardinais da doença. A resultante deficiência de dopamina, causando disfunção da via nigro-estriatal, seria a responsável pela fisiopatologia da enfermidade¹⁻⁴. A disfunção do sistema nigro-estriatal, com diminuição da concentração de dopamina ao nível dos receptores dopaminérgicos situados nos gânglios da base, no corpo estriado, seria o mecanismo responsável pelo aparecimento da síndrome rígido-acinética, geralmente associada a presença de tremor e de instabilidade postural. Do ponto de vista de disfunção do circuito dos gânglios da base, observa-se perda de ação inibitória do segmento lateral do globo pálido sobre o núcleo subtalâmico, bem como existe uma ação hiperexcitatória do núcleo sub-talâmico sobre o segmento medial do globo pálido, cujo resultado final será uma menor ação excitatória do tálamo sobre o córtex motor, determinando assim desta forma a síndrome rígido-acinética¹⁻⁴.

Na atualidade com a utilização dos exames de neuroimagem, conhecidos como PET scan ou os chamados exames com DAT scan pode-se observar com clareza a presença de deficiência dopaminérgica a nível estriatal nos pacientes com DP¹⁻⁴.

Contudo, existe um crescente conhecimento de que outras estruturas do encéfalo, circuitos e neuro-

transmissores que não a via dopaminérgica, estão relacionadas com a doença de Parkinson. O papel do núcleo pedúnculo pontino tem sido destacada recentemente por Pahapill e Lozano⁷. Especula-se que o distúrbio de marcha, o bloqueio motor (freezing) e os distúrbios posturais existentes na DP sejam decorrentes de disfunção do núcleo pedúnculo-pontino, e desta forma não estariam relacionados a dopamina e sim a outros neurotransmissores, particularmente ao déficit colinérgico. De outra forma acredita-se que a disfunção cognitiva, com demência, que alguns pacientes com DP em fase avançada apresentam, estejam relacionados à deficiência colinérgica⁷.

O marcador neuropatológico da DP é a presença dos chamados corpos de Lewy, que são corpos de inclusão citoplasmática, eosinófilicos, existentes na substância negra do mesencéfalo¹⁻⁴.

Os corpos de Lewy tem como maiores componentes a presença de filamentos que consistem de agregados de proteínas, entre elas a alfa-sinucleína. Na atualidade define-se os corpos de Lewy, ou agregados proteicos intra-citoplasmáticos, ou ainda inclusões citoplasmáticas formadas como uma resposta citoprotetora para seqüestrar e degradar níveis excessivos de proteínas anormais potencialmente tóxicas dentro das células neuronais⁷. Na verdade formar-se-ia primeiramente os chamados agressomas, inclusões citoplasmáticas formadas ao nível dos centrosomas, que tem uma estreita relação com os corpos proteínicos de Lewy⁸. Desta forma tem-se definido que os corpos de Lewy não seriam um marcador neuropatológico da DP e sim apenas uma resposta citoprotetora dos neurônios dopaminérgicos^{8,9}.

A descoberta da proteína alfa-sinucleína, ocorreu quando da identificação de formas raras de DP com herança autossômica dominante, com o gene chamado Park ou Parkin 1, localizado no cromossoma 4. A mutação encontrada dentro do gene da alfa-sinucleína ficou conhecida como G209A. Posteriormente definiu-se que mesmo em casos de DP, esporádicos, a alfa-sinucleína representa um importante marcador do processo degenerativo e desde então se passou a definir a DP, bem como outras entidades, como a demência com corpos de Lewy, a atrofia de múltiplos sistemas, e mesmo formas de doença de Alzheimer como sinucleinopatias^{1,2,10}.

Define-se então que o processo neurodegenerativo da DP envolve a agregação patológica de proteínas ao nível da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, caracterizando o chamado estresse proteolítico^{9,10,11}. Na

atualidade outras proteínas tem sido descritas como co-adjuvantes neste processo de agregação patológica, tais como, a sinfilina-1, a sinoretina, ubiquitina, neurofilamentos, proteínas oxidadas e fosforiladas, parkin, ubiquitina, hidrolase L1-terminal C da ubiquitina, "heat shock proteins", e as chamadas "chaperonas"⁸⁻¹³.

O processo etiopatogênico básico da degeneração nigral que ocorre na DPI resultaria de uma insuficiência do sistema proteossomal-ubiquitina em degradar proteínas anormais. O sistema proteossomal da ubiquitina representa o mecanismo primário responsável pela eliminação de proteínas intra-celulares mutantes, danificadas e também está relacionado com a regulação dos níveis de proteínas de vida-curta que mediam atividades celulares como a transcrição de genes e a neurotransmissão⁸. Este sistema é formado por proteossomas conhecidos como 26 S e 20S que são proteases com ação multicatalítica encontradas no citoplasma, retículo endoplasmático, na região peri-nuclear e no núcleo das células eucarióticas. Neste sistema proteossomal-ubiquitina, as proteínas anormais são inicialmente conjugadas com cadeias de moléculas de ubiquitina, que funcionaria como um sinal para o reconhecimento e degradação pelo sistema proteossomal. Existem diferentes reações com monômeros de ubiquitina, ativados por diferentes enzimas, conhecidas como E1 (enzima ativadora da ubiquitina), E2 (enzima conjugadora da ubiquitina) e E3 (ligase da proteína ubiquitina). As reações repetidas em seqüência levam a formação de uma cadeia de poli-ubiquitina conjugados a proteínas que associadas a proteínas que não são ubiquitinadas, vão ser degradados pelo sistema proteossomal 26S e 20S. Este sistema complexo contém sub-unidades alfa e beta, e é composto de diferentes ativadores, que são proteínas conhecidas como PA700, que em verdade fazem parte do grupo de proteínas chamadas proteínas de "heat shock proteins", as quais atuam como "chaperonas moleculares", participando ativamente do processo de remoção de proteínas anormais ao nível celular neuronal^{8,14}.

Nos casos de DPI com herança autossômica dominante relacionados a presença da mutação da alfa-sinucleína, estima-se que a proteína mutante poderia interferir com a ação do sistema proteossomal-ubiquitina, através de uma ação inibitória ou mesmo levando a uma saturação deste sistema e desta forma provocar o acúmulo de proteínas intra-celulares pobremente degradadas, que provocariam a morte neuronal⁸.

A proteína parkin, envolvida com uma forma de parkinsonismo de início precoce, decorrente de uma mutação gênica no cromossoma 6q25-27, é na verda-

de uma ligase da ubiquitina E3, que tem um papel de grande importância no processo de degradação de substratos alvos, mediada pelos proteossomas¹⁴. Na presença da mutação da proteína parkin ocorreria uma redução dos seus níveis e da sua atividade, provocando uma disfunção do sistema proteossomal-ubiquitina em promover o "clearance" de proteínas anormais, que seriam acumuladas e desencadeariam a morte neuronal⁸. Um dos substratos da proteína parkin é uma forma glicosilada da alfa-sinucleína, estabelecendo-se desta forma um elo entre a proteína parkin a alfa-sinucleína e a DP idiopática, decorrente de um defeito do sistema proteossoma-ubiquitina^{15,16}.

Outra mutação recentemente relacionada a presença de DPI com herança autossômica dominante é a do gene 4p14, que codifica a chamada hidrolase-L1 terminal C da ubiquitina. Esta mutação pode provocar a perda da sua atividade enzimática, interferindo com o processo de ubiquitinização e conseqüentemente afetando o processo de "clearance" protéico, com acumulação de proteínas anormais e morte neuronal⁸.

Em pacientes com DPI, na sua forma esporádica, que é a forma mais comum da doença, tem sido encontrados defeitos funcionais e estruturais no sistema proteossomal. Tem-se evidenciado uma perda acentuada de sub-unidades alfa do sistema proteossomal 20S, dentro dos neurônios dopaminérgicos nigrais. A perda da sub-unidade alfa levaria a uma instabilidade do sistema proteossomal, com perda de função e subseqüente desencadeamento do processo neurodegenerativo. Modelos experimentais utilizando a lactacistina, que tem uma ação inibidora do sistema proteossomal 26/20S, demonstram que existe uma degeneração seletiva de neurônios dopaminérgicos, com formação de corpos de inclusão citoplasmáticos além de alfa-sinucleína e ubiquitina^{8,17}.

Uma questão de extrema importância é a vulnerabilidade seletiva dos neurônios dopaminérgicos nigrais na DPI. Na atualidade acredita-se que esta vulnerabilidade pode estar relacionada a um desequilíbrio existente entre uma carga elevada de proteínas anormais associada a uma baixa atividade do sistema proteossomal. Os neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra do mesencéfalo tem uma alta taxa de oxidação protéica em decorrência do processo de oxidação da dopamina. Outro fator conhecido é que os níveis de ativadores do sistema proteossomal (PA 700 e Pa28) são baixos na parte compacta da substância negra do mesencéfalo, comparados com outras regiões do encéfalo^{8,17}.

A propensão da DPI ocorrer em pacientes com idade avançada sugere que o sistema proteossomal neuronal torna-se-ia insuficiente na sua função de "clearance" das

proteínas anormais, que poderiam acumular-se com o passar da idade^{8,14,17}.

Em resumo poder-se-ia definir o processo etiopatogênico da DPI como decorrente de uma insuficiência do sistema proteossomal da ubiquitina em eliminar proteínas anormais. As proteínas anormais poderiam ser proteínas que resistem ou inibem o processo proteolítico (como a mutação da alfa-sinucleína), além disso existiriam defeitos no processo de ubiquitinação de proteínas (mutação da parkin), redução do processo de ubiquitinização (mutação da hidrolase L1 C terminal da ubiquitina), ou ainda disfunção proteossomal (como encontrado nas formas esporádicas da DPI). Todos estes fatores contribuiriam para o processo etiopatogênico da DPI. A acumulação de proteínas indesejadas, com a formação dos corpos de Lewy levaria a disfunção celular e ao processo de morte das células dopaminérgicas. Outros fatores relacionados seriam o provável declínio de atividade do sistema proteossomal relacionado a idade, a baixa expressão de componentes do sistema proteossomal e da ubiquitina, além de outros fatores relacionados ao metabolismo oxidativo da dopamina, ao estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e também a ação de toxinas ambientais (Figura 1)⁸.



Figura 1. Principais mecanismos etiopatogênicos na DPI (adaptado de McKaught KSP & Olanow CW8).

Os inúmeros fatores relacionados ao processo etiopatogênico da DPI, ambientais e genéticos, estão relacionados abaixo e serão discutidos em separado:

- 1 - O papel das neurotoxinas ambientais
- 2 - O papel do estresse oxidativo e dos radicais livres
- 3 - O papel do ferro.
- 4 - As anormalidades mitocondriais
- 5 - O papel da excitotoxicidade, óxido nítrico e cálcio
- 6 - O papel dos fatores neurotróficos

7 - O envelhecimento cerebral

8 - Os fatores genéticos.

9 - Outros mecanismos

1 - Neurotoxinas Ambientais

A priori tem-se discutido a possibilidade da etiopatogenia da DP estar vinculada a ação de toxinas ambientais, ou mesmo a ação de toxinas endógenas, em indivíduos geneticamente predispostos.

Em relação aos fatores ambientais vários estudos tem associado a maior freqüência de aparecimento da DP em pacientes que vivem em zona rural, que fazem uso de água de poço, e que estão mais expostos a pesticidas e herbicidas, além de trabalhar em mineração, e indústrias de ligas de aço^{1-5,18}.

Outra associação importante seria a exposição à produtos químicos industriais, como: manganês, mercúrio, cianeto, dissulfeto de carbono, solventes e produtos petroquímicos¹⁻⁵.

Discute-se também o papel das tetrahidroisoquinoléinas e da betacarbolina na etiopatogenia da DP¹⁻⁴.

Mais recentemente Racette et al publicaram um estudo demonstrando uma maior associação de parkinsonismo, com características clínicas e resposta ao uso de levodopa semelhantes a DP (apenas com idade de início mais precoce), em pessoas que trabalham com solda¹⁹. Os autores discutem o papel da contribuição genética para uma maior susceptibilidade nos pacientes expostos¹⁹.

Apesar de todas estas associações com a DP, não há até o momento evidências científicas convincentes da relação causa-efeito entre fatores tóxicos ambientais e desenvolvimento de DP.

Uma questão polêmica é a relação entre o tabagismo (o suposto efeito protetor do hábito de fumar) e o aparecimento da DP. Vários estudos já foram realizados e não há ainda um consenso sobre a real participação do cigarro como substância neuroprotetora (apesar de saber que exista uma clara ação da nicotina, com aumento da dopaminérgica estriatal), além disso, discute-se ainda o perfil psíquico do paciente com DP que poderia influenciar no hábito desses pacientes não fumarem. Outra questão a se destacar seria o fato de que fumantes do ponto de vista epidemiológico tem uma predisposição a doenças cardio-vasculares e desta forma a morte precoce, assim a DP, que se inicia habitualmente em idades mais avançadas, poderia ter menor uma incidência neste grupo de fumantes¹.

Sem sombra de dúvidas a questão mais relevante, concernente ao papel das neurotoxinas ambientais está relacionada com o MPTP. O MPTP ou a metil-fenil-tetrahidropiridina, foi a substância tóxica detectada inicialmente em drogas (narcóticos, derivados de heroína sintética) utilizadas por sete pacientes jovens da Califórnia (EUA) que desenvolveram quadro de Parkinsonismo - "The case of the frozen addicts" -, descritos pelo grupo de pesquisadores liderados por Langston, a partir de 1982. O primeiro relato foi de um estudante de bioquímica de 23 anos que desenvolveu parkinsonismo grave após injeções de suposta "meperidina", produzidos pelo próprio estudante²⁰. A ação tóxica seria decorrente da presença do MPP⁺ que provocaria citotoxicidade, por inibição da respiração mitocondrial (o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, e o NADH-estado 3)²¹.

A descoberta do MPTP trouxe um grande frenesi na pesquisa da etiopatogenia da DP e levou ao surgimento do conceito da terapia antioxidante para evitar a progressão da DP. A partir desses estudos, passou-se a indicar o uso de selegelina (l-deprenil), um inibidor da monoamino-oxidase B (MAO-B), que bloquearia a conversão do MPTP, em MPDP e posteriormente em MPP⁺¹⁻⁴.

Este conceito ganhou vulto e passou-se a indicar o uso da selegelina no tratamento da DP, com ação neuroprotetora (evitar a progressão da doença) e também com ação sintomática. Hoje se questiona veementemente a suposta ação neuroprotetora, na verdade inexistente, se aceita a ação sintomática e se discute inclusive possíveis ações tóxicas (que contribuiriam para uma possível maior mortalidade de pacientes com DP que utilizam a selegelina, decorrente de disautonomia).

Mais recentemente o papel de fatores tóxicos ambientais na etiologia do parkinsonismo relacionado aos trabalhadores com solda tem sido re-enfatizado e bastante discutido. Racette e colaboradores publicaram um estudo em 2001 sugerindo que o uso de solda poderia ser um fator de risco para a DP¹⁹. Os mesmos autores avaliaram em 2005 a prevalência de parkinsonismo e a exposição à solda no Alabama/EUA. Os autores concluíram que a prevalência de parkinsonismo foi mais elevada em uma amostra de homens que trabalhavam com solda no Alabama, comparados com a população geral²².

Josephs e col. avaliaram as manifestações neurológicas em soldados, relacionando com a presença de parkinsonismo e com alterações na ressonância magnética, com hiperintensidade em T1 ao nível dos gânglios da base, traduzindo uma possível neurotoxicidade pelo manganês²³. Entretanto Jankovic acredita que a relação

entre o uso de solda, manganês, parkinsonismo e DP ainda é muito controversa, sem uma clara evidência científica²⁴.

2 - Estresse Oxidativo - formação de radicais livres

O estresse oxidativo ocorre quando existe um desequilíbrio entre fatores que promovem a formação de radicais livres e os mecanismos de defesa anti-oxidativos. As reações de oxidação e redução são catalizadas por metais de transição como o ferro, cobre, e manganês. Deste o mais importante do ponto de vista biológico é o ferro. Tem sido discutido que o estresse oxidativo pode contribuir para o processo patogênico da morte das células nigrais na DP^{1,21}. Vários fatores poderiam estar implicados em conjunto como a excessiva formação de peróxidos, com deficiência de glutathione (que seria a principal arma anti-oxidante e protetora), um aumento da reatividade ao ferro, levando a formação de oxi-radicaís tóxicos. Todos estes fatores, podem atuar de forma isolada ou em conjunto, provocando o aparecimento do estado de estresse oxidativo e a subsequente neurodegeneração na parte compacta da substância negra do mesencéfalo¹.

A hipótese do estresse oxidativo na DP, com a formação de radicais livres, encontra respaldo na descoberta da presença de H₂O₂, dos oxiradicaís : O₂⁻, OH⁻, ao nível do metabolismo celular neuronal^{1-4,25}.

Passou-se a interrogar que a própria terapia com levodopa seria neurotóxica, pois facilitaria o estresse oxidativo e conseqüentemente a degeneração neuronal. A metabolização da levodopa levaria a formação, após uma cascata de eventos bioquímicos, de H₂O₂ e de OH⁻, com a participação da dopa-descarboxilase, da MAO, da glutathione peroxidase e do ferro. Existem pesquisas que sugerem uma vulnerabilidade dos neurônios da substância negra na DP, que seriam sensíveis ao estresse oxidativo, o qual poderia ser induzido pelo ferro^{1-4,26}.

Um dos assuntos mais polêmicos é o confronto entre a hipótese que já foi defendida por Fahn e colaboradores : suportando a evidência do estresse oxidativo na DP, e hipótese suportada por Calne : não confirmando a importância do estresse oxidativo^{26,27}.

Agid publicou vários trabalhos interrogando a neurotoxicidade da levodopa, dentro da hipótese do estresse oxidativo, como um mito a ser modificado²⁸. A suposta ação neurotóxica da levodopa é baseada em dados de laboratório (toxicidade in vitro), não há evidência categórica de toxicidade in vivo, muito pelo

contrário, como demonstra também o trabalho de Rajput et al publicado em 1997²⁹. Neste estudo com 5 pacientes, 3 dos quais com tremor essencial e um com distonia responsiva a levodopa, todos com uso de levodopa por um longo período, que foram avaliados com PET scan e em 2 casos foi realizado necropsia, não foi detectado danos a substância negra do mesencéfalo²⁹.

Outros fatores também relacionados à hipótese do estresse oxidativo, seriam relacionados ao óxido nítrico, ao papel do cálcio, a neuromelanina, e por fim as chamadas enzimas removedoras (ou "lixadeiras", que não funcionariam adequadamente nos pacientes com DP, permitindo o acúmulo de radicais livres, decorrentes do metabolismo oxidativo, e desta forma contribuiriam para a degeneração neuronal progressiva da DP)^{1-4,25,30}.

3 - O papel do ferro

Em vários estudos tem-se observado um aumento da concentração de ferro ao nível da substância negra (parte compacta) do mesencéfalo de pacientes com DP. Ainda é obscuro o modo como o ferro se acumula na parte compacta da substância negra^{1,31,32}.

O aumento do ferro poderia estar implicado nos mecanismos de estresse oxidativo, acima descritos, contribuindo desta forma para o processo de neurodegeneração que existe na DP^{1,31}.

Contudo existem dúvidas quanto ao real papel do ferro na etiopatogênese da DP, e uma outra hipótese seria de que o ferro teria um papel secundário, sendo uma resposta inespecífica da degeneração celular decorrente de várias outras causas¹.

Em 2001 foi descrita uma nova enfermidade relacionada com parkinsonismo, de início tardio, associado a quadro semelhante a doença de Huntington, com herança autossômica dominante, e com depósito de ferro e de ferritina nos gânglios da base, relacionada a uma mutação do gene de um polipeptídeo da ferritina³³. Contudo Chen e colaboradores avaliaram a presença desta mutação em 253 pacientes com quadro clínico típico de DP e em nenhum caso foi encontrada a mutação³⁴.

4 - Anormalidades mitocondriais

As especulações de que anormalidades mitocondriais estariam relacionadas com a etiopatogenia da DP surgiram após a definição da existência de redução na atividade do complexo I mitocondrial : NADH CoQ1

redutase. Outra anormalidade também detectada foi a do complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase¹⁻⁴.

O papel da disfunção mitocondrial na DP foi reforçado pelos estudos de parkinsonismo por MPTP, com evidência da presença de inibição seletiva do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial na parte compacta da substância negra do mesencéfalo¹.

As anormalidades descritas no complexo I da cadeia respiratória mitocondrial provocariam uma insuficiência respiratória mitocondrial que contribuiria para a lesão neuronal e conseqüente morte neuronal progressiva na DP (apoptose). Desta forma a disfunção mitocondrial, decorrente de fatores tóxicos (externos ou mesmo internos), bem como de fatores genéticos, provocaria uma cascata de eventos que culminariam com a apoptose, ou morte celular programada^{1-4,35}.

Contudo estudos mais recentes interrogam se as anormalidades mitocondriais observadas realmente traduzem eventos primários da DP ou seriam apenas eventos secundários, ou epifenômenos dentro do complexo processo neurodegenerativo¹⁻⁴.

5 - O papel da excitotoxicidade, óxido nítrico e cálcio

A excitotoxicidade é uma causa bem definida de neurodegeneração e pode ocorrer em resposta ao aumento de aminoácidos excitatórios, cujo exemplo mais importante é o glutamato. Os receptores do glutamato, dos quais existem 3 classes, ligam-se a canais iônicos. Desta forma o glutamato e outros aminoácidos excitatórios poderiam participar do aumento do influxo de cálcio livre, ativando desta forma o sistema enzimático cálcio-dependente, como as proteases, lípases, culminando com a lesão da proteínas do citoesqueleto, membranas lipídicas e do DNA¹.

O processo de excitotoxicidade como mecanismo etiopatogênico da DP tem dois mecanismos possíveis. O primeiro está relacionado a presença de toxinas exógenas ou mesmo endógenas. O segundo mecanismo está relacionado a presença de disfunção mitocondrial¹.

Existem também evidências importantes de que a excitotoxicidade está relacionada ou mediada pela óxido nítrico. Este poderia interagir com alguns radicais livres e agentes oxidativos. Outra explicação seria de que o óxido nítrico poderia contribuir para o processo degenerativo celular pela sua capacidade de deslocar o ferro de sua ligação com a ferritina,

induzindo peroxidação de lipídios, e inibição da função mitocondrial¹.

Em resumo o papel da excitotoxicidade, do ferro e do óxido nítrico poderia ser de co-fatores dentro de um processo muito complexo de neurodegeneração^{1-4, 31}.

6 - O papel dos fatores neurotróficos

Especula-se que a falta de fatores neurotróficos (entre eles o fator neurotrófico derivado do cérebro e o fator neurotrófico ciliar) poderiam estar relacionada com a perda de função e morte neuronal. Desta forma a presença de fatores neurotróficos poderia proteger os neurônios de injúrias letais¹.

A deficiência de fatores neurotróficos poderia estar associada a vários outros fatores, incluindo os fatores tóxicos ambientais, estresse oxidativo, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, contribuindo desta forma para o aparecimento do processo de neurodegeneração da DP¹.

7 - Envelhecimento cerebral

A hipótese da contribuição do envelhecimento cerebral na etiopatogenia da DP baseia-se na premissa da prevalência aumentada da DP com o passar da idade, associada a perda neuronal progressiva. Nesta equação se associaria a presença de um agente tóxico, que desencadearia o processo de perda neuronal progressiva nos pacientes com DP¹⁻⁴.

Um dos fatores fortemente contraditórios nesta hipótese é que a perda neuronal progressiva observada na DP, ocorre predominantemente nas células ventro-laterais da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, enquanto que na senilidade existe uma perda neuronal progressiva mais evidente no grupo de células da parte ventro-medial e dorsal da parte compacta do mesencéfalo¹⁻⁴.

Outro fator que merece destaque é a ocorrência de parkinsonismo com início precoce (antes de 40 anos de idade) e também de parkinsonismo juvenil (antes de 21 anos de idade), estes fortemente associados a mutações genéticas.

8 - Fatores genéticos

Sempre se acreditou que existisse uma predisposição genética na DP, pois se estima que cerca de 20% dos pacientes portadores da doença, tem pelo menos um parente de primeiro grau com DP²⁻⁴.

Por outro lado 5 a 10 % dos pacientes com DP tem parkinsonismo familiar e história genética sugestiva de herança autossômica dominante¹. Deve-se acrescentar ainda a estes dados que a descoberta de uma nova mutação genética, o parkin 2, no cromossoma 6, relacionada ao quadro de parkinsonismo com herança autossômica recessiva, tem sido relacionado com quadros de parkinsonismo de início precoce, em pacientes jovens³⁶.

As dúvidas que surgem dentro dessa linha de raciocínio estão relacionadas as questões da predisposição genética à fatores ambientais tóxicos na DP, ou ainda a presença de um defeito genético que poderia produzir toxinas endógenas.

A contribuição genética para a etiologia da Doença de Parkinson (DP) foi primeiramente suspeitada por Charcot e seus colaboradores no século XIX¹.

Entretanto esta hipótese permaneceu por muitos anos obscurecida, em parte pela falta de estudos mais aprofundados neste campo, mas também pela plethora de estudos avaliando a possibilidade de que a DP tivesse uma causa ambiental. Esta última hipótese foi valorizada sobremaneira na década de 80 quando da descoberta do MPTP pelo grupo de Langston e colaboradores, e sua relação com parkinsonismo¹⁻⁵.

A importância de fatores genéticos na etiopatogenia da DP cresceu de forma assustadora nos últimos anos, após os estudos de Polymeropoulos e colaboradores, culminando com a definição de algumas formas de doença com herança autossômica dominante, recessiva, com a definição de genes, lócus genéticos e também pela pesquisa de fatores genéticos de susceptibilidade à neurotoxinas (fenótipo de metabolizador lento)^{1-5, 37-39}.

A idéia de que fatores genéticos de susceptibilidade à neurotoxinas exógenas ou mesmo endógenas possam contribuir de forma significativa na etiopatogenia da DP tem sido bastante investigada na atualidade.

A Tabela 1 resume os principais genes (até agora 6) e loci genéticos (em número de 11) relacionados com a DP descobertos até o presente momento.

As duas formas mais conhecidas de DP com herança autossômica dominante e recessiva são as relacionadas como os genes Park 1 e Park 2 (Parkin), respectivamente, e que serão abordadas a seguir.

De um forma geral a forma park 2 é a mais freqüentemente encontrada em todo o mundo, nos pacientes com parkinsonismo de início precoce, particularmente, os casos com herança autossômica recessiva.

Tabela 1. Genética da Doença de Parkinson.

Designação Genoma	Cromossoma	Herança	Gene	Mutação
PARK 1	4q	AD	@Sinucleína	G209A(Ala53Thr) Ala30Pro Triplificação gene
PARK 2	6q	AR	Parkin	Várias(mutações pontuais e deleções)
PARK 3	2p13	AD	-	-
PARK 4	4p15	AD	??	-
PARK 5	4p14	AD	UCH-1	-
PARK 6	1p35-p36	AR	PINK1	-
PARK 7	1p36	AR	DJ-1	-
PARK 8	12p11-q13	AD	LRRK-2	-
PARK 9	1p32	AD	??	-
PARK 10	1p32	AD	-	-
PARK 11	2q36-q37	AD	-	-

AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; UCH-1: Ubiquitina-C-hidrolase-L1; PINK1: PTEN-induced kinase 1; LRRK2: Leucine-rich repeat kinase 2.

Em 1990 Golbe e colaboradores (da equipe de Roger Duvoisan) publicaram um estudo sobre uma grande família com DP que apresentava uma evidente herança autossômica dominante. Os autores discutiam a possibilidade de que um único gen poderia ser o responsável pelas alterações patológicas típicas da DP, sem a necessidade de insultos ambientais⁴⁰.

Em 1995, Markopoulou e colaboradores publicaram um estudo sobre uma família de origem grego-americana com Parkinsonismo reponsivo ao uso de levodopa, com herança autossômica dominante e que apresentava o fenômeno da antecipaçaõ⁴¹.

Em 1996, Golbe e colaboradores apresentam a análise genética clínica da DP na família agora denominada de Contursi (cidade localizada na província de Salerno, na região centro-sul da Itália). Tratava-se da continuação do estudo prévio de 1990, agora com a definição de uma mutação única, que produziria uma fenótipo da DP heterogêneo. Houve a confirmação pela autópsia da presença de DP típica com corpos de Lewy, em dois casos da família. Esta família apresenta vários membros que emigraram para os Estado Unidos da América (New Jersey, New York), para a Alemanha e a para a Argentina. Estimou-se que a família, tenha mais de 400 membros, através de 12 gerações, com 60 membros afetados pela doença, 17 deles vivos, sendo estudados 13 pacientes (10 nos EUA e 3 na Itália). A família des-

crita por Golbe e colaboradores apresentava como características clínicas importantes o início precoce e progressão rápida do quadro⁴².

Este mesmo grupo, dando seqüência ao estudo iniciado já em 1990, publicou em novembro de 1996, sob supervisão de Polymeropoulos e colaboradores (Laboratory of Genetic Disease Research, do National Center for Human Genome Research, do National Institutes of Health, Bethesda, MD, e da University of Medicine and Dentistry of New-Jersey- Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, NJ, EUA) o trabalho intitulado "Mapping of a Gene for Parkinson's Disease to chromosome 4q21-q23", no qual determinou-se o gen responsável por esta forma de DP familiar⁴³.

Em junho de 1997 o mesmo grupo de pesquisadores publicou na revista Science o artigo "Mutation in the @-synuclein gene identified in families with Parkinson's Disease", caracterizando assim a primeira mutação genética (G209A) descoberta em famílias com a Doença de Parkinson dita Idiopática⁴⁴.

Através da avaliação do genoma humano pode-se perceber que na posição onde foi detectado o gen da DP, já haviam sido mapeados os loci da desidrogenase alcoólica, desidrogenase do formaldeído e da sinucleína entre outros⁴⁴.

Neste ponto há necessidade de se lembrar alguns dados de importância com relação a sinucleína, que é

uma proteína existente nas terminações nervosas pré-sinápticas, envolvida na plasticidade neuronal⁴⁴.

Em 1991, Maroteaux e Scheller, citado por Polymeropoulos et al⁴³, estudaram a sinucleína em ratos, definindo-a como uma família de proteínas associadas com a membrana neuronal. Em 1993, Ueda e colaboradores, citado por Polymeropoulos et al⁴³, estudando a doença de Alzheimer descreveram a presença de um componente não beta na placa de amiloide (NAC), bem como o seu precursor denominado NACP. Campion e colaboradores, citado por Polymeropoulos et al⁴³, em 1995, definiram que a estrutura da proteína NACP era similar a da sinucleína do rato, tendo mapeado o gen no cromossoma 4. Chen e colaboradores, citado por Polymeropoulos et al, em 1995, mapeou o gen da NACP no cromossoma 4 na posição q21.3-q22⁴³.

Com as informações acima disponíveis, e a evidência do mesmo locus genético entre a @-sinucleína/NACP e o gen da DP previamente descrito, Polymeropoulos e colaboradores, em 1997, descobriram a presença da mutação do gen da alfa-sinucleína nas famílias com Doença de Parkinson, previamente estudadas pelo seu grupo⁴⁴.

Eles observaram que no gene da @sinucleína, ao nível do nucleotídeo 209, havia uma alteração na posição 53, com um troca da alanina pela treonina (Ala53Thr). Esta mesma mutação foi observada nas famílias com DP de origem grega⁴⁴. Outra mutação do gene da alfa-sinucleína foi encontrada na Alemanha por Krüger e colaboradores (Ala30Pro).

Definiu-se desta forma a presença de uma mutação genética reponsável pela DP em um grupo de famílias, agora denominada de Park 1⁴⁴.

A descoberta desta mutação trouxe várias hipóteses para o mecanismo etiopatogênico da DP, com relação a presença de uma proteína anormal e toxicidade de neurônios dopaminérgicos, com formação de radicais livres, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose neuronal.

Heintz e Zoghbi, em 1997, sugerem que a @-sinucleína pode fornecer um elo entre a DP e a doença de Alzheimer e possivelmente outras doenças degenerativas, como as doenças provocadas pelos príons⁴⁵.

Posteriormente a alfa-sinucleína foi detectada nos corpos de Lewis. Entretanto Chan e colaboradores, recentemente, utilizando o tecido cerebral de 24 casos com DP patologicamente comprovada e seqüenciando toda a região codificada do gene da alfa-sinucleína, não encontraram quaisquer mutações, sugerindo que a mutação na região que codifica o gene da alfa-sinucleína

seria improvável de ser a responsável pela degeneração nigro-estriatal da DP esporádica típica⁴⁶.

Vários pesquisadores em todo o mundo publicaram estudos analisando a presença da mutação do gene Park 1 em pacientes com DP familiar, sem contudo ter sido encontrado a mutação da alfa-sinucleína⁴⁷⁻⁵⁰.

Apenas Papadimitriou e colaboradores detectaram a presença da mutação do gene da alfa-sinucleína (G209A) em famílias gregas com DP⁵¹.

No Brasil Teive et al publicaram um estudo com análise de 10 pacientes com DP pertencentes a famílias que tinham dois ou mais pacientes afetados, sem encontrar a presença da mutação G209A do gene da alfa-sinucleína⁵².

Desta forma considera-se que esta forma de DP relacionada a mutação do gene da alfa-sinucleína, no cromossoma 4 é de ocorrência muito rara.

Matsumine e colaboradores descreveram no Japão uma forma de parkinsonismo juvenil, com uma mutação localizada no cromossoma 6: 6q25.2-27. Ressalte-se que nestes casos observou-se, nos estudos de necropsia, a presença de degeneração seletiva de neurônios na zona compacta da substância negra, contudo, sem a presença dos corpos de Lewy⁵³.

Em 1998 Matsumine e colaboradores definiram esta forma de parkinsonismo com herança autossômica recessiva, como de início precoce e com flutuação diurna, e ligadas ao cromossoma 6q⁵⁴.

Desde então se passou a definir esta entidade como Parkinsonismo Juvenil Autossômico Recessivo. Esta enfermidade caracteriza-se por ter início precoce (antes do 40 anos), boa resposta ao tratamento com levodopa, bem como pelo aparecimento de discinesias relacionadas ao uso de levodopa. O gene relacionado a doença foi indentificado e designado como Parkin. De uma forma geral tem-se identificado uma grande variedade de mutações neste gene, conhecidas como mutação ponto (homozigotas e heterozigotas), bem como a presença de deleções do exon de número 4³⁶.

Como já foi discutido previamente a proteína parkin está relacionada com a manutenção ou sobrevivência de neurônios nigrais. Assim com a presença de mutações do gene parkin poderia ocorrer agregação de proteínas, como a alfa-sinucleína, a sinfilina através do processo de ubiquitinação (a ubiquitina é o maior componente dos corpos de Lewy), resultando na formação de inclusões citosólicas ubiquitina positiva que teriam dificuldades de serem degradados pelo complexo proteosomal e desta forma se desencadeariam os eventos que levam a morte neuronal^{55,56}.

Outro aspecto de importância é que a ausência de corpos de Lewy em pacientes com a presença de mutações do gene parkin sugere que a proteína parkin mutada poderia ser requerida para a formação dos corpos de Lewy⁵⁶.

Lucking et al publicaram importante estudo sobre a associação entre DP de início precoce e a presença da mutação do gene Parkin³⁶. Os autores concluíram que as mutações do gene parkin são a maior causa de DP familiar, com herança autossômica recessiva de início precoce, bem como em casos de DP isolado com início precoce (DP juvenil, com início antes de 20 anos de idade). Neste estudo com 73 famílias com parkinsonismo de início precoce (antes do 45 anos), 49 % dos pacientes tinham a presença da mutação no gene Parkin. No grupo de pacientes com doença de Parkinson de forma isolada, foram encontradas mutações no gene Parkin em 77 % dos pacientes com idade inferior a 20 anos de idade, e em somente 3% em pacientes com mais de 30 anos de idade³⁶.

Rawal e colaboradores estudaram a presença da mutação do gene Parkin, bem como da presença de fenótipos atípicos em 30 famílias com parkinsonismo de forma autossômica recessiva. Os autores encontraram 12 diferentes mutações no gene Parkin, em 10 famílias da Europa e do Brasil, sendo que os pacientes que tinham a mutação tinham uma evolução mais lenta. Dois dos pacientes parkin (+) tinham um fenótipo atípico com a presença de tremor de membros inferiores de início com a posição ortostática¹⁶.

Lohmann e colaboradores avaliaram a se existe uma correlação fenótipo-genótipo em pacientes Parkin. Foi estudada uma série extensa de pacientes com a mutação parkin (146) comparados com 250 pacientes sem a mutação Parkin. O grupo de pacientes com a mutação Parkin apresentou de forma significativa um início mais precoce, com forma de apresentação simétrica, com a presença mais freqüente de distonia no início do quadro, e de hiperreflexia. Foram também características encontradas a lenta evolução da doença e uma grande resposta ao uso de levodopa, mesmo em baixas doses. Alguns pacientes tiveram apresentações atípicas, com quadros de psicose, neuropatia axonal e ataxia cerebelar⁵⁷.

No Brasil, um estudo ainda não publicado por Iwamoto e colaboradores, com várias famílias, com pacientes com DP de início precoce (antes de 40 anos de idade) demonstrou a presença de mutações do gene parkin em pelo menos 4 pacientes até o momento⁵⁸.

Bertoli-Avella e colaboradores, incluindo o grupo Italiano de pesquisa genética em DP, publicaram re-

centemente um estudo, incluindo também pacientes brasileiros, confirmando o envolvimento freqüente da mutação parkin em pacientes com DP de início precoce⁵⁹.

A forma de parkinsonismo relacionada a presença da mutação Park 6, localizada no cromossoma número um foi recentemente encontrada em 8 famílias originárias de 4 diferentes países da Europa e desta forma pode representar uma nova forma de parkinsonismo de início precoce, pelo menos até agora, na Europa⁶⁰. Bonifati e colaboradores avaliaram a presença de mutações do gene PINK1 em pacientes com parkinsonismo de início precoce e concluíram que estas mutações são freqüentes e são causa relevante da doença entre pacientes de origem italiana⁶¹.

Mais recentemente Bonifati e colaboradores descobriram a presença de uma mutação chamada DJ-1, associada a forma de parkinsonismo de início precoce com herança autossômica recessiva, conhecida com o Park 7, e que esta também localizada no cromossoma de número um⁶².

Paisan-Ruiz e colaboradores publicaram em 2005 um estudo muito interessante de DP familiar, com a análise de quatro famílias bascas (Espanha). Estas famílias são portadoras da mutação conhecida como Park 8, e o gene foi clonado posteriormente, sendo chamado de LRRK2⁶³. Di Fonzo e colaboradores confirmaram em estudo recente que a mutação do gene LRRK2 está associada com formas de DP autossômica dominante, incluindo formas de DP com início tardio⁶⁴.

Os demais tipos de loci genéticos relacionada a DP encontrados até o momento (Park 1, 3, 5, 10 e 11) apresentam, até o momento, pequena importância epidemiológica e necessitam de estudos adicionais para melhor definição clínica bem como da descoberta das mutações genéticas relacionadas⁶⁵. Os loci chamados Park 4 e 9 foram recentemente cancelados, por terem exames de ligação incorretos ou por não terem similaridade com a DP.

Outros aspectos de importância são as pesquisas que tentam correlacionar uma susceptibilidade genética nos pacientes com DP as chamadas neurotoxinas. Neste caso os pacientes com DP teriam o fenótipo de metabolizadores lentos e desta forma não teriam defesas suficientes (ou enzimas xenobióticas) para reagir as agressões externas por neurotoxinas ambientais ou mesmo endógenas. Vários genes candidatos a esta susceptibilidade genética tem sido estudados, entre eles o CYP2D6, que é uma isoenzima do complexo citocromo P450⁶⁶. Payami et al recentemente publicou um estudo tentando encontrar uma correlação entre

DP, idade e polimorfismos do CYP2DL. Os resultados, contudo, demonstraram que o alelo CYP2DL não está associado com a DP de início precoce⁶⁷.

Por outro lado Bandmann e colaboradores discutem a associação de DP familiar com o genótipo de acetiladores lentos para a N-acetiltransferase 2⁶⁸.

Outros pesquisadores acrescentaram novas descobertas na genética da DP, incluindo uma suscetibilidade genética para a DP, existente em um locus do cromossoma 22q13 (o gen da citocromo P450 mono-oxigenase, CYP2D6-debrisoquina hidroxilase), discutida por Wilhelmssen e colaboradores e Riedl e colaboradores^{69,70}. Contudo, recentemente, um grupo coordenado por Pang e colaboradores, fez um breve relato demonstrando a raridade do polimorfismo do gen da debrisoquina hidrolase em pacientes chineses com DP⁷¹.

Já Wooten e colaboradores sugerem uma possível herança materna na DP, relacionada com anormalidades herdadas no DNA mitocondrial⁷².

Ao se discutir os aspectos genéticos da DP deve-se lembrares também das formas de parkinsonismo relacionadas ao cromossoma X, a desordem conhecida como Lubag, associada a presença de distonia (Xq12-13.1), a síndrome agora definida como distonia reponsiva a levodopa (o gene relacionado a GTP ciclohidrolase está localizado no cromossoma 14), além do complexo demência desinibição/ parkinsonismo/ amiotrofia, relacionado ao cromossoma 17 q21-22 agora definido como taupatia além do parkinsonismo relacionado a distonia rapidamente progressivo⁷³.

De uma forma geral todos estes estudos aqui analisados vem reforçar o conceito de que, até o momento, os casos de DP familiar, com herança autossômica dominante ou recessiva, com mutações genéticas definidas constituem uma parcela de todo o espectro de pacientes com DP, corroborando a idéia da existência de fatores etiopatogênicos multi-fatoriais, com a possibilidade do envolvimento de

fatores ambientais e também da presença de outras mutações genéticas^{2-5, 7,13, 73-75}.

9 - Outros mecanismos

Dentro dos mecanismos envolvidos na etiopatogênia da DP, interroga-se a possível participação de fatores imunológicos e também infecciosos e finalmente o papel da microglia e das citocinas¹⁻⁴.

CONCLUSÕES

Na atualidade consideram-se como fatores etiopatogênicos mais importantes a chamada causa multi-fatorial, ou seja a combinação de predisposição genética com a presença de fatores tóxicos ambientais. Nesta equação poder-se-ia acrescentar o papel de vários elementos em conjunto como já foi discutido anteriormente, tais como o papel da disfunção mitocondrial, do estresse oxidativo, toxinas endógenas e exógenas, tendo como mecanismo básico entretanto a disfunção do sistema proteossomal e da ubiquitina, que resultaria na acumulação de proteínas, do tipo alfa-sinucleína, parkin, entre outras, e desta forma resultariam no acúmulo de substâncias tóxicas que provocariam a morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra^{1-4, 8, 10, 14}.

A disfunção de outros sistemas monoaminérgicos na DP, como os sistemas colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, ainda são objeto de pesquisa e não tem no momento definições claras em relação ao complexo processo etiopatogênico.

Inúmeros modelos experimentais de doenças neurodegenerativas, como a DP, tem sido estudados, em particular com o uso de camundongos transgênicos e com a utilização de mosca drosophila⁷⁶⁻⁷⁸. Estas novas formas de se estudar o processo neurodegenerativo que ocorre na DP tem permitido um grande desenvolvimento no conhecimento dos mecanismos básicos etiopatogênicos e desta forma fornecer, num futuro próximo, agentes terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olanow CW, Jenner P, Tatton NA, Tatton WG. Neurodegeneration and Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and Movement Disorders. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 67-103.
2. Mizuno Y, Ikebe SI, Hattori N, *et al.* Etiology of Parkinson's disease. In Watts RL, Koller WC (eds). Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. New York: McGraw-Hill, 1997, 161-182.
3. Gibb WRG, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S (eds). Movement Disorders 3. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd., 1994, 145-166.
4. Golbe LI, Langston JW. The etiology of Parkinson's disease: New directions for research. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). Parkinson's disease and Movement disorders, second edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, 93-101.
5. Teive HAG. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive HAG (eds). Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003, 33-37.
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
7. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1767-1783.
8. McKaught KSP, Olanow CW. Proteolytic stress: A unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53(suppl 3) : S73-S86.
9. McNaught KS, Shashidharan P, Perl DP, Jenner P, Olanow CW. Aggresome-related biogenesis of Lewy bodies. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 2136-2148.
10. Lucking CB, Brice A. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1894-1908.
11. Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, *et al.* Complex interactions in Parkinson's disease: A two-phased approach. *Mov disord* 2003; 18: 631-636.
12. Surguchov A, Surgucheva I, Solessio E, Baehr W. Synoretin - A new protein belonging to the synuclein family. *Mol Cell Neurosci* 1999; 13: 95-103.
13. Engelender S, Kaminsky Z, Guo X, *et al.* Synphilin-1 associates with alpha-synuclein and promotes the formation of cytosolic inclusions. *Nat Genet* 1999; 22: 110-114.
14. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1356-1364.
15. Rawal N, Periquet M, Lohmann E, *et al.* New parkin mutations an atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003; 60: 1378-1381.
16. Rawal N, Periquet M, Lohmann E, *et al.* Park gene analysis in early-onset parkinson's disease. *Brain* 2002; 126: 1271-1278.
17. McNaught KS, Belizaire R, Jenner P, Olanow CW, Isacson O. Selective loss of 20S proteasome alpha-subunits in the substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2002; 326: 155-158.
18. Logroscino G, Marder K, Graziano J, *et al.* Dietary iron, animal fats and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl.1): 13-16
19. Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS. Welding-related parkinsonism. Clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001; 56: 8-13.
20. Rieder CRM. Papel dos tóxicos ambientais. In: Meneses MS, Teive HAG. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 42-49.
21. Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW. Permanent human Parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6,-tetrahydropyridine (MPTP) : Seven cases. *Neurology* 1985; 35: 949-956.
22. Racette BA, Tabbal SD, Jennings D, *et al.* Prevalence of parkinsonism and relationship to exposure in a large sample of Alabama welders. *Neurology* 2005; 64: 230-235.
23. Josephs KA, Ahlskog JE, Klos HJ, *et al.* Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. *Neurology* 2005; 64: 2033-2039.
24. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 2021-2028.
25. Jenner P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl 1): 24-34.
26. Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: Evidence supporting it. *Ann Neurol* 1992;32: 804-812.
27. Calne DB. The free radical hypothesis in idiopathic Parkinsonism: Evidence against it. *Ann Neurol* 1992; 32: 799-803
28. Agid Y. Levodopa. Is a toxicity a myth? *Neurology* 1998; 50: 858-863.

29. Rajput AH, Fenton Me, Birdi S, Macaulay R. Is levodopa toxic to human substantia nigra ? *Mov Disord* 1998; 12: 369-370.
30. Zhang Y, Dawson VL, Dawson TM. Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 240-250.
31. Hirsch EC, Faucheux BA. Iron Metabolism and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl 1): 39-45.
32. Castellani RJ, Siedlak SL, Perry G, Smith MA. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100: 111-114.
33. Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat genet* 2001; 28: 350-354.
34. Chen R, Langston JW, Chan P. Screening of ferritin light polypeptide 460-461InsA mutation in Parkinson's disease patients in North America. *Neurosci Lett* 2002; 335: 144-146.
35. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl 1): 17-23.
36. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N Engl J Med* 2000; 342 : 1560-1567.
37. Vaughan JR, Davis MB, Wood NW. Genetics of parkinsonism: a review. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 111-116.
38. Gasser T. Molecular genetics of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 23-32.
39. Scott WK, Nance MA, Watts RL, et al. Complete genomic screen in Parkinson's disease. *JAMA* 2001; 286: 2239-2244, 2245-2250.
40. Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 276-282.
41. Markopoulou K, Wszolek ZK, Pfeiffer RF. A greek-American kindred with autosomal dominant levodopa-responsive parkinsonism and anticipation. *Ann Neurol* 1995; 38: 373-378.
42. Golbe L, Di Iorio G, Sanges G, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol* 1996; 40:767-775.
43. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of a gene for parkinson's disease to chromosome 4q21-23. *Science* 1996; 274: 1197-1199.
44. Polymeropoulos MH, Lavedant C, Leroy E, et al. Mutation in the @-synuclein identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045-2047.
45. Heintz N, Zoghbi H. Alpha-Synuclein - a link between Parkinson and Alzheimer diseases? *Nature genetics* 1997; 16: 325-327.
46. Chan P, Jiang X, Forno LS, Di Monte DA, Tanner CM, Langston JW. Absence of mutations in the coding region of the alpha-synuclein gene in pathologically proven Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1136-1137.
47. Chan P, Tanner CM, Jiang X, Forno LS, Di Monte DA, Langston JW. Absence of mutation in the alfa-sinucleína gene in clinically-and pathologically defined Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (suppl 4): A197.
48. Lynch T, Neystat M, Orvis L, et al. Normal alphasynuclein gene sequence in 21 autosomal dominant Parkinson's disease families. *Neurology* 1988; 50 (suppl 4): A197.
49. Nelson LM, Chan P, Tanner CM, Van Den Eeden SK. Absence of the alfa-synuclein gene missense mutation (G209A) in 40 patients with a family history of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (suppl 4): A197.
50. Scott WK, et.al. Exclusion of the alpha-synuclein gene as a major genetic risk factor in idiopathic Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1998; 50 (suppl 4): A356-A357.
51. Papadimitriou A, Veletza V, Anastasopoulos I, Patrikiou A, Hadjigeorgiou GM. Alpha-synuclein gene mutation (G209A) in Greek kindreds with familial Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (suppl.4): A356.
52. Teive HAG, Raskin S, Iwamoto FM, et al. The G209A mutation in the @-synuclein gene in brazilian families with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 722-724.
53. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, et al. Localization of a gene for na autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 588-596.
54. Matsumine H, Yamamura Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kuzuhara S, Mizuno Y. Early onset Parkinsonism with diurnal fluctuation maps to a locus for juvenile Parkinsonism *Neurol* 1998; 50: 1340-1345.
55. Choi P, Ostrerova-Golts N, Sparkman D, Cochran E, Lee JM, Wolozin B. Parkin is metabolized by the ubiquitin/proteasome system. *Neuroreport* 2000; 11: 2635-2638.
56. Chung KK, Zhang Y, Lim KL, et al. Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy body formation in Parkinson disease. *Nat Med* 2001; 7: 1144-1150.

57. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al. Are the phenotype-genotype correlation in Parkin patients? *Ann Neurol* 2003; 54: 176-185.
58. Iwamoto FM, Teive HAG, Raskin S, et al. Parkin gene mutations in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005; (enviado para publicação).
59. Bertoli-Avella AM, Giroud-Benitez JL, Akyol A, et al. Novel parkin mutations detected in patients with early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 424-431.
60. Valente EM, Brancati F, Caputo V, et al. Park 6 is a common cause of familial parkinsonism. *Neurol Sci* 2002; Suppl 2: S117-118.
61. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005; 65: 87-95.
62. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299: 256-259.
63. Paisan-Ruiz C, Saenz A, Lopez de Murian A, et al. Familial Parkinson's disease: clinical and genetic analysis of four Basque families. *Ann Neurol* 2005; 57: 365-372.
64. Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365: 412-415.
65. Bonifati V, Dekker MC, Vanacore N, et al. Autosomal recessive early-onset parkinsonism is linked to three loci: Park2, Park6 and Park7.
66. Goldman S, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and Movement disorders*, third edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, 133-158.
67. Payami H, Lee N, Zareoarsi S, et al. Parkinson's disease, CYP2DL, and age. *Neurology* 2001; 56: 1363-1370.
68. Bandmann O, Vaughan J, Holmans P, Marsden CD, Wood NW. Association of slow acetylator genotype for N-acetyltransferase 2 with familial Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1136-1139.
69. Wilhelmsen K, Mirel D, Marder K, et al. Is there a genetic susceptibility locus for Parkinson's disease on chromosome 22q13? *Ann Neurol* 1997; 41: 813-817.
70. Riedl AG, Watts PM, Jenner P, Marsden CD. P450 enzymes and Parkinson's disease: The story so far. *Mov Disord* 1998; 13: 212-220.
71. Pang Cp, Zhang J, Woo J, et al. Rarity of debrisoquine hydroxylase gene polymorphism in Chinese patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13: 529-532.
72. Wooten GF, Currie LJ, Bennett JP, Harrison MB, Trugman JM, Parker Jr WD. Maternal inheritance in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 265-268.
73. Wood N. Genes and Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 305-309.
74. Teive HAG, Raskin S. Aspectos genéticos da doença da doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive HAG. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 38-41.
75. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK 8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 2002; 51: 296-301.
76. Feany MB, Bender WW. A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature* 2000; 404: 394-398.
77. Beal MF. Experimental models of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001; 5: 325-334.
78. Muqit MM, Feany MB. Modeling neurodegenerative diseases in Drosophila: a fruitful approach? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 237-243.