



RISCO GENÉTICO PARA A DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO INTEGRATIVA DAS DESCOBERTAS ATUAIS

Risco Genético Para A Doença De Parkinson: Revisão Integrativa Das Descobertas Atuais

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa multifatorial, cujas causas envolvem interações complexas entre predisposição genética, epigenética e fatores ambientais. Com o avanço da genética, diversos genes têm sido associados à suscetibilidade e progressão da doença, como SNCA, LRRK2, GBA1 e PINK1. Este estudo teve como objetivo analisar os principais fatores genéticos relacionados ao risco de desenvolver DP. Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, com uso dos descritores “Genetic Predisposition to Disease” e “Parkinson Disease”. Foram incluídos 13 estudos originais publicados nos últimos cinco anos, excluindo-se trabalhos com modelos animais ou não disponíveis na íntegra. Os resultados apontam que a DP resulta da interação entre variantes monogênicas e poligênicas, influenciando diferentes manifestações clínicas. Fatores epigenéticos, como a regulação por miRNAs, ampliam a compreensão da doença e abrem possibilidades terapêuticas emergentes, incluindo o uso de inibidores de LRRK2, exossomos e terapias celulares. Conclui-se que a integração entre genética, epigenética e tecnologias avançadas pode favorecer diagnósticos precoces e tratamentos personalizados, embora persistam desafios técnicos e éticos. A continuidade das pesquisas é fundamental para consolidar uma medicina de precisão eficaz no manejo da DP.

Henrique Morgado Elias

Discente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0009-0002-3440-2908>

Brunna Ferreira Aguiar

Discente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0009-0002-5782-5559>

Camila Fernandes Magalhães

Discente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0009-0006-8102-454X>

Gustavo Cardoso de Sousa

Discente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0009-0002-3155-7453>

Gustavo Henrique Santos Mouro

Discente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0009-0009-8576-474X>

Larissa Vargas Ferreira Viturino

Discente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0009-0000-3206-0647>

Leticia Maria Silveira

Discente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0009-0003-5028-8735>

Leonardo Oliveira Castilho

<https://orcid.org/0009-0007-3656-6400>

Jalsi Tacon Arruda

Docente, Universidade Evangélica de Goiás
<https://orcid.org/0000-0001-7091-4850>

PALAVRAS-CHAVES: Genética; Parkinson; Predisposição; Suscetibilidade



ABSTRACT

***Autor correspondente:**

Henrique Morgado Elias

henriquemorgado1972@outlook.com

Recebido em: [08-04-2025]

Publicado em: [20-05-2025]

Parkinson's Disease (PD) is a multifactorial neurodegenerative disease whose causes involve complex interactions between genetic predisposition, epigenetics and environmental factors. With advances in genetics, several genes have been associated with susceptibility and progression of the disease, such as SNCA, LRRK2, GBA1 and PINK1. This study aimed to analyze the main genetic factors related to the risk of developing PD. This is an integrative review carried out in the PubMed, SciELO and LILACS databases, using the descriptors "Genetic Predisposition to Disease" and "Parkinson Disease". Thirteen original studies published in the last five years were included, excluding studies using animal models or those not available in full. The results show that PD results from the interaction between monogenic and polygenic variants, influencing different clinical manifestations. Epigenetic factors, such as regulation by miRNAs, broaden the understanding of the disease and open up emerging therapeutic possibilities, including the use of LRRK2 inhibitors, exosomes and cell therapies. It is concluded that the integration of genetics, epigenetics and advanced technologies can favor early diagnosis and personalized treatments, although technical and ethical challenges remain. Continued research is essential to consolidate effective precision medicine in the management of PD.

KEYWORDS: Genetics; Parkinson; Predisposition, Susceptibility



INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e representando um grande desafio para os sistemas de saúde devido ao seu caráter progressivo e incapacitante¹. Clinicamente, a DP é caracterizada por um conjunto de sintomas motores, incluindo bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural, além de sintomas não motores, como distúrbios do sono, disfunções autonômicas e comprometimento cognitivo². Embora a doença tenha sido descrita há mais de 200 anos por James Parkinson, sua etiopatogenia ainda não está completamente esclarecida³.

Atualmente, sabe-se que a DP resulta de uma complexa interação entre fatores ambientais e genéticos, sendo que a predisposição genética tem ganhado crescente destaque nas pesquisas científicas⁴. Estudos genéticos identificaram mutações em genes específicos, como *SNCA*, *LRRK2*, *PARK2*, *PINK1* e *GBA*, que conferem diferentes graus de suscetibilidade ao desenvolvimento da DP⁵. Além disso, avanços na análise do genoma humano por meio de estudos de associação genômica ampla (GWAS – Genome-Wide Association Studies) revelaram novos loci que contribuem para a susceptibilidade da doença, expandindo o entendimento sobre sua base genética⁶.

A relação entre genética e DP é complexa e envolve tanto formas monogênicas (herdadas de maneira mendeliana) quanto formas multifatoriais, onde múltiplos genes interagem com fatores ambientais⁷. As formas monogênicas, que representam cerca de 5 a 10% dos casos de DP, estão geralmente associadas a mutações altamente penetrantes nos genes *SNCA*, *LRRK2* e *PARK2*, enquanto a maioria dos casos esporádicos da doença tem uma predisposição poligênica, influenciada por múltiplos loci de pequeno efeito⁸. A identificação dessas variantes genéticas permitiu um avanço significativo na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à neurodegeneração dopaminérgica, destacando processos como disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, agregação proteica e neuroinflamação⁹.

Outro ponto fundamental na genética da DP é sua influência na heterogeneidade clínica da doença. Estudos recentes sugerem que certas variantes genéticas não apenas aumentam o risco de desenvolver DP, mas também modulam sua progressão, resposta terapêutica e



manifestações clínicas específicas¹⁰. Por exemplo, mutações no gene *GBA*, além de conferirem risco aumentado para DP, também estão associadas a um fenótipo mais agressivo, com maior comprometimento cognitivo e rápida progressão da doença¹¹. Já mutações no gene *LRRK2* têm sido associadas a uma melhor resposta ao tratamento com levodopa e menor prevalência de sintomas não motores¹².

Diante da crescente relevância da genética na DP, compreender os fatores genéticos de risco mais recentes é essencial para avançar no desenvolvimento de biomarcadores genéticos, estratégias de medicina personalizada e terapias neuroprotetoras¹³.

Com base nesse contexto, esta revisão integrativa tem como objetivo identificar os fatores genéticos associados ao risco de desenvolvimento da Doença de Parkinson.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo, que buscará responder à questão norteadora: “Quais são os riscos genéticos mais atuais descobertos para a doença de parkinson?”. A metodologia seguirá as diretrizes do método PRISMA 2020 para garantir transparência e reprodutibilidade na seleção dos estudos.

A execução da busca de artigos será realizada nas seguintes bases de dados: *Public/Publisher MEDLINE* (PUBMED), SCIELO, e LILACS, utilizando os seguinte descritores em ciências da saúde (DeCS/MeSH): *Genetic Predisposition to Disease, Parkinson Disease, Polymorphism, Genetic*. Para estes descritores utilizaram-se os operadores booleanos “AND” e “OR” resultando nas seguintes estratégias de busca: (*Genetic OR Hereditary OR Polymorphism OR Mutation*) AND ("*Parkinson Disease*" OR "*Parkinson's Disease*" OR "*Parkinson's Disease Genetics*")

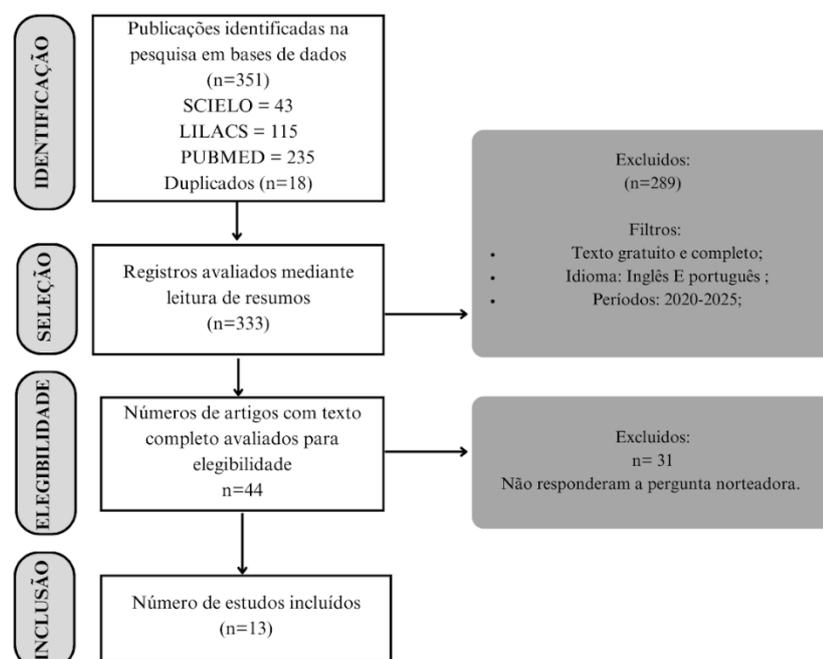
A seleção dos estudos foi realizada considerando critérios de inclusão tais como: estudos originais, quantitativos, transversais ou longitudinais, disponíveis nos últimos 5 anos, de língua portuguesa e inglesa e estudos originais que investigaram diretamente a relação entre fatores genéticos e predisposição à DP. Outrossim, foram excluídos artigos de estudos com modelos animais ou in vitro, artigos não disponibilizados na íntegra, além de estudos não publicados na forma de artigos e resumos, como monografias, dissertações e teses, comentários e cartas ao leitor.



Durante todo o processo de busca e seleção dos artigos, foi adotado o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que ajudou no planejamento e organização do caminho percorrido para seleção criteriosa dos estudos e sua fidedignidade, assegurando o desenvolvimento de uma rigorosa revisão integrativa de literatura. O processo ocorreu em três etapas: 1 Identificação: Exclusão de artigos duplicados entre as bases de dados; 2 Triagem: Leitura dos títulos e resumos para excluir aqueles que claramente não atendiam aos critérios; 3 Elegibilidade e Inclusão: Leitura completa dos artigos selecionados, verificando o cumprimento dos critérios de inclusão. Os artigos elegíveis foram organizados em uma tabela, contendo: autor, ano de publicação, país do estudo, população analisada, genes investigados e principais achados. Nas bases de dados foram encontrados 351 artigos utilizando-se a combinação dos descritores. Com a retirada dos duplicados foram selecionados 331 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 44 artigos, dos quais foram lidos na íntegra.

Após leitura exaustiva, 29 desses artigos foram descartados, por não responderem à questão de pesquisa. Ao término da seleção, 13 artigos foram incluídos para análise e discussão desta revisão integrativa, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de Revisão Integrativa com a identificação dos estudos pelas bases de dados e registros



Fonte: autores, 2025



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados nesta revisão integrativa estão sintetizados na Tabela 1, que apresenta os principais resultados classificados por autor, ano de publicação, país do estudo, desenho metodológico, população analisada, genes investigados e principais achados.

Tabela 1 - Estudos sobre genes relacionados à Doença de Parkinson

AUTOR/ANO	PAÍS DE ESTUDO	DESENHO DE ESTUDO	POPULAÇÃO ANALISADA	GENES INVESTIGADOS	PRINCIPAIS ACHADOS
Uwishema et al., 2022	Multinacional	Revisão narrativa	Estudos clínicos, genéticos e terapêuticos sobre DP	SNCA, LRRK2, PINK1, PARKIN, DJ-1, GBA	Integra fatores genéticos e ambientais; discute terapias emergentes e medicina personalizada.
Ghatti et al., 2022	EUA	Observacional com neuroimagem e biomarcadores	Pacientes com mutações GBA1	GBA1 (E326K, T369M, N370S)	Variantes afetam espessura cortical e níveis de NfL; indicam perfis clínicos distintos.
Trevisan et al., 2024	Itália	Revisão narrativa	Estudos clínicos, genéticos e funcionais sobre DP	SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1, VPS35, VPS13C, GBA1, DNAJC13, TMEM230, LRP10	Revisa genes monogênicos e fatores de risco; discute testes genéticos e terapias personalizadas; aponta limitações clínicas e éticas.
Blauwendraat et al., 2020	EUA	Revisão narrativa baseada em GWAS	Estudos genéticos populacionais	SNCA, LRRK2, GBA, PRKN, VPS35, TMEM175	Mapeia mais de 90 variantes associadas à DP; destaca vias mitocondrial e imune.



Hall et al., 2020	Reino Unido	Revisão narrativa com análise funcional	Estudos com PRS e expressão gênica	SNCA, LRRK2, GBA, MAPT, entre outros	PRS pode prever risco e progressão; sugere estratificação baseada em vias biológicas.
Kia et al., 2021	Reino Unido	Estudo integrativo (genômica e epigenética)	Dados de GWAS e expressão cerebral	GPNMB, CTSB, RAB29, CD38, entre outros	Identifica 11 genes candidatos; expressão em glia; associações com DP monogênica.
Rowlands et al., 2024	Reino Unido	Revisão narrativa com dados experimentais	Modelos com mutação D620N	VPS35, LRRK2, SNCA, PARKIN	VPS35 mutado afeta retromer; propõe retromer como alvo terapêutico.
Bivol et al., 2022	Austrália	Observacional transversal	1.532 pacientes com DP	Genotipagem futura prevista	Liga TCE e pesticidas ao início precoce da DP; descreve comorbidades e perfil clínico.
Hicks et al., 2023	Reino Unido	Experimental e bioinformático	Células SH-SY5Y e dados públicos	KAT8, KANSL1, CTSB, entre outros	Complexo NSL regula genes da DP; propõe como alvo terapêutico multigênico.
Dulski et al., 2024	Internacional	GWAS de subtipos clínicos	3.526 pacientes com DP (PPMI)	SNCA, CHD9, SPPL2B, MIR497	Identifica variantes associadas a subtipos motores; destaca CHD9 e SPPL2B.
Ye et al., 2023	EUA	Revisão narrativa integrativa	Dados genéticos e transcriptômicos diversos	SNCA, LRRK2, GBA, PRKN, PINK1, MAPT	Relaciona DP a vias sinápticas, mitocondriais e inflamatórias; destaca medicina de precisão.
Funayama et al., 2022	Japão	Revisão narrativa	Estudos genéticos familiares e esporádicos	PRKN, LRRK2, SNCA, GBA, PINK1, entre outros	PRKN é o gene mais prevalente no Japão; destaca diversidade genética regional nos estudos.



Paccosi et al., 2023	Itália	Revisão narrativa com proposta terapêutica	Estudos moleculares e clínicos	SNCA, LRRK2, PINK1, PRKN, DJ-1, miRNAs	Foca na regulação epigenética e papel terapêutico dos miRNAs; sugere uso de exossomos para entrega gênica.
-----------------------------	--------	--	--------------------------------	--	--

Fonte: autores, 2025

A princípio, é válido salientar que a doença de Parkinson é multifatorial, ou seja, possui tanto fatores genéticos como ambientais na sua patogênese. No entanto, é relativamente recente a descoberta de fatores genéticos na causalidade desta doença, visto que apenas no ano de 1997 que surgiu a primeira evidência, por meio da identificação de mutações raras no SNCA (codificando α -sinucleína) que eram responsáveis por uma forma de doença de Parkinson monogênica. Além disso, houve a descoberta de formas recessivas raras adicionais de doença de Parkinson causadas por mutações deletérias em PRKN, PINK1 (também conhecido como PARK6) e DJ-1, e a identificação de doença de Parkinson autossômica dominante resultante de mutações em LRRK2⁵. Os avanços recentes na compreensão da Doença de Parkinson (DP) destacam a complexidade de sua etiologia, com destaque para genes como PRKN, PINK1 e LRRK2, que apresentam alta prevalência em formas familiares da doença. A identificação de variantes patogênicas, sobretudo em populações específicas, como a japonesa, aponta para a necessidade de abordagens genômicas personalizadas¹².

Continuamente, mais genes também foram identificados como tendo seu papel na causalidade de Parkinson. Tais exemplos de genes são CD38, RAB29 (RAB7L1, ligado à atividade da cinase LRRK2), CTSB e GALC e GPNMB e NUPL2, os quais possuem funções diferentes entre si, porém, se apresentaram em comum na doença de Parkinson⁶. Além do mais, outro gene de destaque é ortólogo 35 de triagem de proteína vacuolar (VPS35), em que sua relação com Parkinson consiste na mutação D620N. A princípio, essa mutação foi identificada em uma grande família suíça com doença de Parkinson em 2011 por meio do sequenciamento do exoma, permitiu a identificação de famílias VPS35 -PD da Tunísia, Israel e Estados Unidos, bem como três famílias austríacas. Desde então, a mutação D620N foi posteriormente identificada em várias famílias e indivíduos com doença de Parkinson em todo o mundo. Todavia, a mutação D602N é rara em populações asiáticas, com exceção das populações japonesas, e foi predominantemente identificada em indivíduos de ascendência caucasiana.



Ademais, variantes raras adicionais em VPS35 foram relatadas em indivíduos com doença de Parkinson individuais (ou seja, R32S, P316S, R524W, I560T, H599R e M607V), apenas a mutação D620N foi confirmada como patogênica devido à sua segregação com a doença em famílias com doença de Parkinson⁷.

Complementarmente, evidencia-se o papel emergente da epigenética, com foco na desregulação de miRNAs como mecanismo modulador da expressão de genes associados à DP. A redução de miRNAs neuroprotetores (ex.: miR-7, miR-153) e o aumento de miRNAs deletérios (ex.: miR-4639-5p) sugerem uma contribuição significativa para a patogênese da doença¹³.

A integração desses achados genético-epigenéticos tem implicações terapêuticas promissoras. A utilização de exossomos como veículos para entrega de miRNAs terapêuticos representa uma estratégia inovadora para ultrapassar a barreira hematoencefálica e modular alvos moleculares específicos. Estudos pré-clínicos já demonstram a eficácia dessa abordagem, embora desafios técnicos, como a padronização da produção de exossomos, ainda precisem ser superados. Dessa forma, intervenções baseadas na genética e epigenética da DP, especialmente via tecnologias como exossomos, podem oferecer novas perspectivas para diagnóstico precoce e tratamento personalizado¹³.

Uma pesquisa aponta como perspectivas terapêuticas emergentes estão surgindo para a Doença de Parkinson. A principal contribuição está na articulação entre os conhecimentos fisiopatológicos da DP e abordagens terapêuticas que buscam ultrapassar o controle meramente sintomático, com foco em mecanismos moleculares e celulares⁴.

O artigo destaca genes como SNCA, LRRK2, PINK1, PARKIN, DJ-1 e GBA como peças-chave na compreensão da DP, tanto em sua forma hereditária quanto esporádica. Embora os testes genéticos já estejam disponíveis, sua aplicação clínica ainda é restrita a casos com início precoce ou histórico familiar, o que revela limitações na tradução do conhecimento genético para a prática diagnóstica. Além disso, são discutidos fatores ambientais, como pesticidas e metais pesados, que em interação com a predisposição genética, podem influenciar o risco da doença⁴.

Do ponto de vista terapêutico, os autores destacam estratégias promissoras, como uso de células-tronco mesenquimais, exossomos, terapia gênica, compostos bioativos e imunoterapias voltadas à alfa-sinucleína. Substâncias como N-acetilcisteína e inibidores da LRRK2 também são apresentadas como potenciais agentes neuroprotetores. Essas abordagens



reforçam a tendência de uma medicina personalizada, voltada para alvos específicos e com potencial modificador do curso da doença⁴.

Por fim, o estudo, embora baseado em revisão narrativa, contribui ao reunir causas, diagnósticos e tratamentos emergentes, fornecendo um panorama útil para pesquisas futuras e decisões clínicas. Ressalta-se, no entanto, a necessidade de ensaios clínicos robustos que validem a eficácia dessas terapias para viabilizar sua incorporação na prática médica⁴.

Além de identificar genes relacionados ao risco da doença, os autores destacam o potencial terapêutico de medicamentos direcionados, como inibidores de LRRK2 e chaperonas para melhorar a função da glucocerebrosidase, especialmente em portadores de mutações no gene GBA. A proposta da medicina personalizada é central no estudo, sugerindo que o perfil genético do paciente pode orientar tanto o diagnóstico quanto às decisões clínicas e terapêuticas. A integração de diferentes camadas de dados biomoleculares, como expressão gênica e proteômica, também é apontada como fundamental para uma classificação mais precisa da doença e intervenções mais eficazes. Por fim, os autores chamam atenção para desafios éticos e logísticos, como o acesso aos testes genéticos e a inclusão de diferentes populações nos estudos⁴.

Um estudo feito em 2022 recrutou características de 1.532 amostras de australianos com DP para avaliar associações ambientais e genéticas. Destacam-se como achados relevantes a incidência variado conforme o sexo, idade e raça ou etnia. Apresenta um maior achado em participantes do sexo masculino, não sendo claro o motivo, mas acredita-se que seja correlacionado com a proteção do estrogênio nas mulheres. Além disso, os diagnósticos em pessoas antes dos 50 anos são raros, em que a idade média do início dos sintomas no estudo foi acima de 56 anos. Portanto, o envelhecimento por si só não é o suficiente para desencadear a DP, precisando da relação com fatores genéticos e ambientais. E, durante o estudo, não foi possível estimar as diferenças na prevalência da DP entre etnias por ausência de um grupo controle sem a doença⁸.

Ademais, nessa mesma pesquisa, é citado que lesões cerebrais traumáticas com perda de consciência pela juventude pode causar condições neurodegenerativas na velhice, acúmulo de corpúsculos de Lewy, progressão e aumento do risco da DP, porém ainda não é bem elucidada, mas acredita-se que é por inflamação persistente, disfunções metabólicas e acúmulo anormal de proteínas. No estudo, foi correlacionado que a menor idade da lesão, leva mais cedo os sintomas⁸.



Outrossim, esse estudo relatou a suscetibilidade à DP de acordo com o estilo de vida, em que o consumo de álcool, tabaco e cafeína retarda o risco da doença, porém deve ser mais explorado devido ao risco desses fatores à saúde. As altas taxas de comorbidades foram observadas nos participantes, como constipação, depressão, transtornos de ansiedade, melanoma e diabetes, sendo o melanoma, uma incidência duas vezes maior em indivíduos com DP do que na população geral, mas precisa ser melhor estudado, já que australianos possuem pele clara, o que aumenta o risco de melanoma⁸.

Contudo, foi apresentado limitações importantes, como o risco de viés de seleção, dado o baixo índice de resposta (9%) ao convite para participação via correio, além da dependência de autorrelato para dados clínicos, o que pode afetar a precisão das informações. Ainda assim, sua proposta longitudinal e a futura inclusão de controles tornam-no promissor para análises mais robustas⁸.

Além do mais, uma pesquisa feita em 2023 fez por base de dados transcriptômicos disponíveis de tecido cerebral humano para ver os padrões de expressão de genes que codificam o complexo non-specific lethal (NSL) e a relação com a DP⁹.

Foi observado que os genes do complexo NSL se agrupam com genes associados à DP em redes de coexpressão gênica (GCN), que apresentam funções relacionadas a cromatina e mitocôndrias, e, estão associadas a tipos celulares neuronais. Esses genes NSL, possuem um padrão de coexpressão entre as redes em diferentes regiões do cérebro, o que resulta da teoria que ele atua de forma regulatória de acordo com o contexto. Experimentos in vitro demonstraram alterações em marcadores de disfunção mitocondrial após silenciamento (KD) do NSL em modelos neuronais. A partir da aplicação do ARACNe-AP, foram identificadas sobreposições consistentes entre os regulons dos genes NSL, indicando uma atuação coordenada desse complexo na regulação genômica de genes ligados ao risco de DP. A validação in vitro reforça esses achados, mostrando alterações significativas na expressão de genes relacionados à DP após o silenciamento de KANSL1 e KAT8. Além disso, dados experimentais prévios sustentam a atividade direta do NSL em genes como PINK1 e BIN3, sugerindo que seus efeitos podem variar conforme o tipo celular ou modelo utilizado⁹.

Os resultados apontam para o potencial do complexo NSL como alvo terapêutico promissor, com capacidade de modular múltiplas vias ao mesmo tempo, o que pode ser vantajoso frente aos desafios de tratamentos focados em componentes únicos. A combinação



de análise *in silico* com validação experimental se mostra eficaz para revelar novos mecanismos moleculares da doença e orientar estratégias futuras em neurodegeneração⁹.

Ademais, a predisposição genética influencia diversos aspectos da DP, incluindo a idade de início, o curso da doença, o prognóstico e a resposta terapêutica. Os estudos distinguem entre formas monogênicas da DP, causadas por variantes raras de alta penetrância, e fatores de risco genéticos comuns, que individualmente exercem um pequeno aumento no risco de desenvolver a doença. A identificação desses fatores genéticos é crucial para uma melhor compreensão da etiologia da DP e para o desenvolvimento de abordagens clínicas mais personalizadas⁹.

Estudos destacam vários genes principais associados ao risco de DP. Genes como SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1, VPS35 e VPS13C são identificados como importantes formas monogênicas da doença, com padrões de herança autossômica dominante (AD) ou recessiva (AR) e idades de início variáveis. Por exemplo, mutações no SNCA podem levar a um início mais precoce, enquanto variantes na LRRK2 são comuns em certos grupos étnicos. Adicionalmente, o gene GBA1 emerge como o fator de risco genético mais significativo para a DP, com variantes heterozigóticas associadas a um risco aumentado, início mais precoce e maior probabilidade de declínio cognitivo. A compreensão das funções proteicas codificadas por estes genes e como as suas variantes afetam as vias celulares (por exemplo, metabolismo do α -synuclein, função lisossomal e mitocondrial) é fundamental para elucidar os mecanismos patogênicos da DP^{1 2}.

Além dos genes monogênicos, os estudos de associação genômica (GWAS) identificaram 90 loci de risco independentes que contribuem para a suscetibilidade à DP. Estes loci de risco comuns, embora individualmente com pequeno efeito, contribuem para a arquitetura genética complexa da doença e podem estar próximos de genes conhecidos da DP, criando loci de risco pleomórficos onde variantes raras e comuns influenciam o risco. Os Scores de Risco Poligênico (PRS), construídos a partir dessas variantes comuns, mostram potencial para estratificar a população em termos de risco de doença e idade de início, embora a sua utilidade clínica isolada para previsão da DP seja atualmente limitada. A investigação futura está focada em refinar os PRS e integrá-los com outros dados clínicos para melhorar a previsão e o prognóstico^{1 2}.

A prevalência e o impacto de variantes genéticas específicas variam entre diferentes populações. Por exemplo, certas variantes no LRRK2 e GBA1 são mais comuns em populações Ashkenazi judaicas e do Norte de África. Esta diversidade genética sublinha a importância de



realizar estudos em diversas populações para identificar fatores de risco específicos e garantir que as futuras terapias direcionadas sejam aplicáveis a uma ampla gama de pacientes. A tradução do conhecimento genético em prática clínica levanta questões importantes sobre testes genéticos, aconselhamento genético e o desenvolvimento de terapias personalizadas. Embora os testes genéticos não sejam rotineiros, podem ter implicações significativas para o prognóstico e a inclusão em ensaios clínicos, especialmente para pacientes com início precoce ou história familiar positiva. A necessidade de diretrizes clínicas claras para testes genéticos e aconselhamento é um ponto crucial para o futuro da gestão da DP^{1 2}.

Um estudo investigou o impacto de variantes do gene *GBA1* na espessura cortical de pacientes com Doença de Parkinson (DP), observando diferenças significativas em regiões cerebrais ligadas à função motora. Portadores das variantes E326K e T369M apresentaram maior afinamento cortical do que aqueles com N370S, que, embora mantivessem espessura semelhante à de controles, mostraram níveis elevados de NfL sérico, indicando possível neuroinflamação precoce. Esses achados sugerem que diferentes variantes de *GBA1* podem levar a perfis neurodegenerativos distintos, com implicações tanto clínicas quanto biomoleculares. A combinação entre neuroimagem e biomarcadores permite uma caracterização mais precisa da progressão da doença e reforça o papel da genotipagem na estratificação de pacientes³.

Apesar das limitações amostrais e de representatividade genética, o estudo contribui para a compreensão da heterogeneidade da DP e aponta caminhos para uma medicina mais personalizada, baseada na associação entre variantes genéticas, alterações estruturais e marcadores sanguíneos³.

CONCLUSÃO

A partir da presente revisão integrativa, observa-se que a Doença de Parkinson (DP) configura-se como uma condição multifatorial complexa, cuja etiologia envolve uma intrincada interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A trajetória histórica das pesquisas evidencia que, embora a contribuição genética tenha sido identificada mais recentemente — a partir da descoberta das mutações no gene *SNCA* em 1997 —, os avanços científicos nas últimas décadas permitiram uma ampliação significativa da compreensão sobre os mecanismos



fisiopatológicos envolvidos, sobretudo com a identificação de genes como *PRKN*, *PINK1*, *LRRK2*, *VPS35* e *GBA1*, entre outros.

A síntese dos estudos analisados revela que tanto variantes raras de alta penetrância (associadas às formas monogênicas da DP) quanto polimorfismos comuns de pequeno efeito contribuem de maneira significativa para a heterogeneidade clínica da doença, influenciando desde a idade de início até o prognóstico e a resposta terapêutica. Ainda, destaca-se o papel emergente da epigenética, especialmente na regulação de microRNAs, como mecanismo modulador da expressão gênica associada à DP, abrindo possibilidades para novas estratégias diagnósticas e terapêuticas.

Adicionalmente, tecnologias inovadoras como o uso de exossomos para entrega de miRNAs terapêuticos e a integração entre dados genômicos e neuroimagem configuram-se como promissoras ferramentas para intervenções personalizadas e precoce detecção da doença. Contudo, a efetiva aplicação desses achados na prática clínica ainda demanda a superação de desafios técnicos, éticos e estruturais, como a padronização de testes genéticos, o acesso equitativo aos recursos diagnósticos e terapêuticos, e a representatividade populacional nos estudos.

Portanto, esta revisão reforça a relevância de abordagens genético-epigenéticas integradas no enfrentamento da Doença de Parkinson e aponta para a necessidade de diretrizes clínicas que favoreçam o uso racional e ético do conhecimento genético. A continuidade das investigações e a incorporação translacional dos achados científicos à prática clínica são essenciais para consolidar avanços na medicina personalizada, possibilitando uma atuação mais eficaz, segura e centrada no paciente.

REFERÊNCIAS

1. TREVISAN, L. et al. Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives. **British Medical Bulletin**, v. 149, n.1, p. 60-71, 2024.
2. BLAUWENDRAAT, C.; NALLS, M. A.; SINGLETON, A. B. The genetic architecture of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 2, p. 170–178, 2020.
3. SWETA GHATTI et al. Imaging and genetics in Parkinson's disease: assessment of the GBA1 mutation. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 10, p. 5347–5355, 2022.



4. UWISHEMA, O. et al. The understanding of Parkinson's disease through genetics and new therapies. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 5, 21 abr. 2022.
5. HALL, A. et al. Genetic Risk Profiling in Parkinson's Disease and Utilizing Genetics to Gain Insight into Disease-Related Biological Pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7332, 4 out. 2020.
6. KIA, D. A. et al. Identification of Candidate Parkinson Disease Genes by Integrating Genome-Wide Association Study, Expression, and Epigenetic Data Sets. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 4, p. 464, 1 abr. 2021.
7. ROWLANDS, J.; MOORE, D. J. VPS35 and retromer dysfunction in Parkinson's disease. **Philosophical transactions - Royal Society. Biological sciences**, v. 379, n. 1899, 19 fev. 2024.
8. BIVOL, S. et al. Australian Parkinson's Genetics Study (APGS): pilot (n=1532). **BMJ Open**, v. 12, n. 2, fev. 2022.
9. HICKS, A. R. et al. The non-specific lethal complex regulates genes and pathways genetically linked to Parkinson's disease. **Brain**, v. 146, n. 12, p. 4974–4987, 28 jul. 2023.
10. DULSKI, J. et al. Genetics of Parkinson's disease heterogeneity: A genome-wide association study of clinical subtypes. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 119, p. 105935, 1 fev. 2024.
11. YE, H. et al. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 18, n. 1, p. 95–121, 24 jan. 2023.
12. FUNAYAMA, M. et al. Molecular genetics of Parkinson's disease: Contributions and global trends. **Journal of Human Genetics**, v. 68, p. 1–6, 11 jul. 2022.
13. PACCOSI, E.; LUCA PROIETTI-DE-SANTIS. Parkinson's Disease: From Genetics and Epigenetics to Treatment, a miRNA-Based Strategy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, p. 9547–9547, 31 maio 2023.



ICORNEA



I Congresso Regional de Neurologia
e Neurociência Aplicada