



Avances y retos en la genética de enfermedades neurodegenerativas en el Perú

Advances and challenges in genetics of neurodegenerative disorders in Peru

Mario Cornejo-Olivas ^(1,2,a,b,c) , Elisa Sarapura-Castro ^(1,2,c) , Maryenela Illanes-Manrique ^(1,2,b,d) 

Los recientes avances en genética y genómica aplicados, han revolucionado varios campos de las ciencias incluyendo la medicina y los servicios de salud. Las tecnologías para identificación de variantes genéticas han cambiado rápidamente, y en menos de dos décadas hemos pasado de la laboriosa secuenciación Sanger, limitada a secuencias de pequeño tamaño y a costos muy elevados, a tecnologías de secuenciación masiva con capacidad de secuenciar un genoma completo, alrededor de 25 000 genes humanos, en cuestión de horas(1). Esta revolución tecnológica ha significado no solo la identificación creciente de enfermedades genéticas, antes desconocidas; sino también, una mejor comprensión de la arquitectura genética de las enfermedades humanas, incluyendo a las enfermedades neurodegenerativas(2).

Las enfermedades neurodegenerativas son condiciones progresivas, esporádicas o genéticas, que afectan el sistema nervioso y sus conexiones. Las enfermedades neurodegenerativas son causadas por mecanismos diversos como el acumulo de proteínas anormales, disfunción mitocondrial, inflamación, entre otras(3,4). Desde el punto de vista genético, las enfermedades neurodegenerativas se clasifican en enfermedades monogénicas asociadas a una variante genética causal, como la Enfermedad de Huntington (EH); y enfermedades complejas, con participación de múltiples variantes genéticas y factores ambientales, como la Enfermedad de Alzheimer (EA). En la última década, hemos sido testigos de un número impresionante de nuevas variantes genéticas causales y de riesgo. Las investigaciones en genética de enfermedades neurodegenerativas, están cambiando, de ser exclusivas de países del primer mundo en poblaciones predominantemente caucásicas, a investigaciones colaborativas y globales con participación de poblaciones diversas de todo el mundo(5). En este contexto, el Perú, con una población con predominante ascendencia amerindia, tiene una oportunidad única de crecimiento y de desarrollo que contribuye a una mayor oportunidad de identificación de nuevas terapias(6).

La epidemiología y arquitectura genética, de algunas enfermedades heredo-degenerativas es única en el Perú. Actualmente, los estudios nacionales realizados sobre la expresión clínica de la EH, incluyendo las formas juveniles y tardías de más difícil diagnóstico y manejo(7,8), así como el impacto económico en cada familia(9) permiten un reconocimiento y diagnóstico más oportuno de la enfermedad. La clínica móvil para atención de EH y otras enfermedades neurológicas realizada trimestralmente en el valle de Cañete(10), es un ejemplo exitoso de salud global para mejorar la salud de personas que viven con EH y otras enfermedades raras y huérfanas. Asimismo, la epidemiología genética de las ataxias hereditarias en el Perú, nos muestra que ataxias dominantes como SCA3/MJD, reconocida como la ataxia dominante más frecuente a nivel mundial, es en realidad muy rara en el Perú(11); y por el contrario, la SCA10, ataxia casi inexistente en poblaciones caucásicas que se asocia de forma variable con crisis epilépticas, neuropatía, disfunción cognitiva y trastornos del comportamiento, está descrita como la ataxia dominante más frecuente en el Perú(12).

¹ Neurogenetics Working Group, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

² Centro de Investigación Básica en Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú

^a Editor asociado de la Revista de Neuro-Psiquiatría

^b Docente

^c Médico neurólogo

^d Médica psiquiatra

La integración de Perú en redes de colaboración internacional no solo ha facilitado el descubrimiento de nuevas variantes de riesgo en Enfermedad de Parkinson (EP) sino también, el desarrollo de capacidades locales. Las contribuciones más significativas de la cohorte peruana de EP incluyen: 1) la identificación de nuevas variantes en el gen *PRKN* asociadas a EP hereditario(13), 2) efecto de la ancestría global, en particular la ancestría amerindia predominante en Perú, en la epidemiología genética de la EP(14) y 3) los primeros estudios de asociación de genoma completo o GWAs, índices de riesgo poligénico y estudios en cromosoma X realizados en población latinoamericana(15–17). Otros logros destacables del trabajo colaborativo en EP incluyen entrenamientos y capacitaciones locales e internacionales, así como la puesta en funcionamiento del Primer Banco de ADN del sistema público de salud del Perú. Estos logros contribuyen activamente en el desarrollo e investigación sostenible en el país.

La investigación en genética de la EA y otras demencias relacionadas en población peruana facilita un mejor entendimiento de su etiopatogenia. El riesgo del alelo *APOE4* con EA ampliamente descrito en otras poblaciones, no sólo ha sido confirmado en nuestra población, sino que aparentemente tiene asocia mayor riesgo que en poblaciones hispanas y africanas(18). El primer GWA sobre genética de EA en población peruana(19), sugiere nuevas variantes genéticas de riesgo, con potencial implicancia en búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos. Asimismo, otras demencias como la demencia frontotemporal, ya cuentan con iniciativas de investigación que además promoverán un diagnóstico y manejo más oportunos de esta enfermedad(20).

Los avances notables en genética de las enfermedades neurodegenerativas en Perú aún presentan muchos retos y desafíos. El diagnóstico genético de varias de estas enfermedades aún es limitado en el país, debido al acceso limitado a tecnologías de secuenciación genómica, y escaso número de especialistas capacitados en análisis bioinformático en el sistema público de salud. El entrenamiento muy escaso en genética y genómica en el personal de salud, incluyendo la ausencia de un programa certificado de asesoría genética, afecta tanto la oferta de diagnósticos genéticos en el país, como el uso racional y eficiente de los pocos recursos disponibles. Las iniciativas de investigación en el país son cada vez mayores, y se requieren políticas públicas y estrategias que permitan su sostenibilidad en el tiempo, formando y capacitando equipos de investigación en varias regiones del país. Necesitamos más experiencias exitosas de colaboración internacional, incluyendo colaboración entre países latinoamericanos, que se sustenten en principios de equidad y justicia, para promover el desarrollo de capacidades locales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shendure J, Findlay GM, Snyder MW. Genomic Medicine-Progress, Pitfalls, and Promise. *Cell*. 2019 Mar 21;177(1):45–57. doi: 10.1073/pnas.1720798115.
- Ardalan M. Neurological Diseases: A Molecular Genetic Perspective. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 30;24(13):10894. doi: 10.3390/ijms241310894.
- Sweeney P, Park H, Baumann M, Dunlop J, Frydman J, Kopito R, et al. Protein misfolding in neurodegenerative diseases: implications and strategies. *Transl Neurodegener*. 2017 Mar 13;6:6. doi: 10.1186/s40035-017-0077-5.
- de Oliveira LG, Angelo Y de S, Iglesias AH, Peron JPS. Unraveling the Link Between Mitochondrial Dynamics and Neuroinflammation. *Front Immunol*. 2021 Mar 16;12:624919. doi: 10.3389/fimmu.2021.624919
- Hindorff LA, Bonham VL, Brody LC, Ginoza MEC, Hutter CM, Manolio TA, et al. Prioritizing diversity in human genomics research. *Nat Rev Genet*. 2018 Mar;19(3):175–85. doi: 10.3389/fimmu.2021.624919.
- Harris DN, Song W, Shetty AC, Levano KS, Cáceres O, Padilla C, et al. Evolutionary genomic dynamics of Peruvians before, during, and after the Inca Empire. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Jul 10;115(28):E6526–35. doi: 10.1073/pnas.1720798115.
- Vishnevetsky A, Cornejo-Olivas M, Sarapura-Castro E, Inca-Martinez M, Rabinowitz D, Milla-Neyra K, et al. Juvenile-Onset Huntington's Disease in Peru: A Case Series of 32 Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Feb;10(2):238–47. doi: 10.1002/mdc3.13625.
- Cornejo-Olivas MR, Inca-Martinez MA, Espinoza-Huertas K, Veliz-Otani D, Veliz-Salazar MR, Marca V, et al. Clinical and Molecular Features of Late Onset Huntington Disease in a Peruvian Cohort. *J Huntingt Dis*. 2015;4(1):99–105. doi: 10.3233/JHD-140119.
- Silva-Paredes G, Urbanos-Garrido RM, Inca-Martinez M, Rabinowitz D, Cornejo-Olivas MR. Economic burden of Huntington's disease in Peru. *BMC Health Serv Res*. 2019 Dec 30;19(1):1017. doi: 10.1186/s12913-019-4806-6.
- Vishnevetsky A, Illanes-Manrique M, Inca-Martinez M, Milla-Neyra K, Sarapura-Castro E, Mazzetti P, et al. Neurology outreach clinic for Huntington disease

- in Peru: Lessons for neurodegenerative diseases. *Neurology*. 2018 Aug 7;91(6):282–5. doi: 10.1212/WNL.0000000000005940.
11. Cornejo-Olivas M, Solis-Ponce L, Araujo-Aliaga I, Milla-Neyra K, Ortega O, Illanes-Manrique M, et al. Machado Joseph-Disease Is Rare in the Peruvian Population. *Cerebellum Lond Engl*. 2023 Dec;22(6):1192–9. doi: 10.1007/s12311-022-01491-4.
 12. Bampi GB, Bisso-Machado R, Hünemeier T, Gheno TC, Furtado GV, Veliz-Otani D, et al. Haplotype Study in SCA10 Families Provides Further Evidence for a Common Ancestral Origin of the Mutation. *Neuromolecular Med*. 2017 Dec;19(4):501–9. doi: 10.1007/s12017-017-8464-8.
 13. Cornejo-Olivas MR, Torres L, Mata IF, Mazzetti P, Rivas D, Cosentino C, et al. A Peruvian family with a novel PARK2 mutation: Clinical and pathological characteristics. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 May;21(5):444–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.01.005.
 14. Cornejo-Olivas M, Torres L, Velit-Salazar MR, Inca-Martinez M, Mazzetti P, Cosentino C, et al. Variable frequency of LRRK2 variants in the Latin American research consortium on the genetics of Parkinson’s disease (LARGE-PD), a case of ancestry. *NPJ Park Dis*. 2017;3:19. doi: 10.1038/s41531-017-0020-6.
 15. Sarihan EI, Pérez-Palma E, Niestroj LM, Loesch D, Inca-Martinez M, Horimoto ARVR, et al. Genome-Wide Analysis of Copy Number Variation in Latin American Parkinson’s Disease Patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2021 Feb;36(2):434–41. doi: 10.1002/mds.28353.
 16. Loesch DP, Horimoto ARVR, Heilbron K, Sarihan EI, Inca-Martinez M, Mason E, et al. Characterizing the Genetic Architecture of Parkinson’s Disease in Latinos. *Ann Neurol*. 2021 Sep;90(3):353–65. doi: 10.1002/ana.26153.
 17. Leal TP, Rao SC, French-Kwawu JN, Gouveia MH, Borda V, Bandres-Ciga S, et al. X-Chromosome Association Study in Latin American Cohorts Identifies New Loci in Parkinson’s Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2023 Sep;38(9):1625–35. doi: 10.1002/mds.29508.
 18. Marca-Ysabel MV, Rajabli F, Cornejo-Olivas M, Whitehead PG, Hofmann NK, Illanes Manrique MZ, et al. Dissecting the role of Amerindian genetic ancestry and the ApoE ε4 allele on Alzheimer disease in an admixed Peruvian population. *Neurobiol Aging*. 2021 May;101:298.e11-298.e15. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.10.003.
 19. Bilcag Akgun, Mario Cornejo-Olivas, Nilton Custodio, Pedro R Mena, Marcio Soto-Añari, Rosa Montesinos, et al. A genome-wide association study in Peruvians suggests new risk loci for Alzheimer Disease. medRxiv. 2023 Jan 1;2023.11.29.23299201.
 20. Castro-Suarez S, Guevara-Silva E, Caparó-Zamalloa C, Osorio-Marcatinco V, Meza-Vega M, Miller B, et al. Knowledge and Attitudes for the Management of Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Front Neurol*. 2021;12:786448. doi: 10.3389/fneur.2021.786448.