



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Faculdade de Medicina da Bahia

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

Distribuição geográfica mundial das mutações do gene LRRK2 em pacientes com doença de Parkinson

Ráisa Dourado Almeida

Salvador (Bahia)
Março, 2013

SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Almeida, Raísa Dourado

A447 Distribuição geográfica mundial das mutações dos genes LRRK2 em pacientes com doença de Parkinson / Raísa Dourado Almeida. Salvador: 2013.

viii; 59 p. : il.

Orientador: Prof. Dr. Ailton de Souza Melo.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Parkinson, doença de. 2. Mutações. 3. Geografia médica. I. Melo, Ailton de Souza.

II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.858



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Distribuição geográfica mundial das mutações do gene LRRK2 em pacientes com doença de Parkinson

Raísa Dourado Almeida

Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

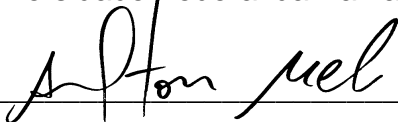
Salvador (Bahia)
Março, 2013

Monografia: *Distribuição geográfica mundial das mutações do gene LRRK2 em pacientes com doença de Parkinson*, de **Raísa Dourado Almeida**.

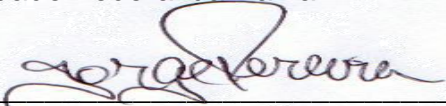
Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

COMISSÃO REVISORA

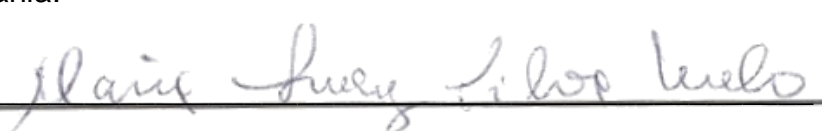
- **Ailton de Souza Melo**, Professor Associado do Departamento de Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

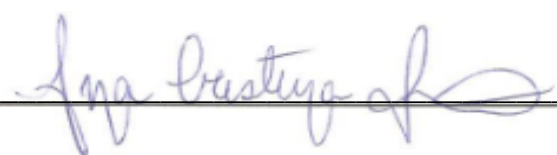
- **Jorge Luiz Pereira e Silva**, Professor da Disciplina de Pneumologia, e Preceptor da Residência de Clínica Médica, Associado do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

- **Maria Suely Silva Melo**, Professora Associada do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

- **Ana Cristina Feres**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

Membro suplente

- **Nayara Silva Argolo Vieira**, Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

*"...Escuto o perfume dos rios.
Sei que a voz das águas tem sotaque azul.
Sei botar cílios nos silêncios.
Para encontrar o azul eu uso pássaros.
Só não desejo cair em sensatez.
Não quero a boa razão das coisas.
Quero o feitiço das palavras."*

(Manoel de Barros - Retirado do livro Retrato do Artista Quando Coisa parte II Biografia do Orvalho, pág 61. 5º edição - Editora Record 2007)

III. EQUIPE

- Ailton de Souza Melo, Médico pela Universidade Federal da Bahia, Doutor em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela Universidade Federal de São Paulo, Pós-Doutorado pelas Universidades de Paris XI e Aix-Marseille, Livre Docente em Neurologia da Faculdade de Medicina da Bahia.
- Paula Brito Corrêa, Biomédica pela Universidade Estadual de Santa Cruz, Mestre em Órgãos e Sistemas.
- Lucas Sousa Macedo, estudante de medicina do 8º Semestre.
- Matheus Gomes da Silva da Paz, estudante de medicina do 8º Semestre.
- Reinaldo Borges Gonçalves, estudante de medicina do 8º Semestre.
- Raísa Dourado Almeida, estudante de medicina do 8º Semestre.

IV. INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia - Divisão de Neurologia e Epidemiologia (DINEP-UFBA)

VI. AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Ailton de Souza Melo pelas idéias originais e astúcia.

Aos meus colegas Reinaldo Borges, Lucas Macedo, Matheus da Paz pela amizade, perseverança e companheirismo.

À Paula Brito pela organização e paciência e à Ana Cristina Feres pelo carinho e incentivo desde os primeiros passos.

Ao professor Tavares Neto pelas orientações e ajuda.

Aos meus pais e minha irmã pelo apoio, crença e por manterem sempre expectativas positivas em cada etapa da minha vida.

ÍNDICE

I. ÍNDICE DE QUADROS E IMAGENS	2
II. LISTA DE ABREVIATURAS	3
III. RESUMO	4
IV. OBJETIVO	5
V. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV.I. Sobre a doença de Parkinson	6
IV.II. Sobre genes considerados patogênicos na DP	7
V. III. Sobre o gene LRRK2 e suas mutações	9
VI. METODOLOGIA	14
VII. RESULTADOS	16
VII. I. Resultados gerais	16
VII. II. Resultados específicos de cada mutação	17
VII. II.I. Mutação G2019S	18
VII. II.II. Mutação G2385R	23
VII. II.III. Mutação R1628P	25
VII. II.IV. Mutação I2020T	27
VII. II.V. Mutações R1441G, R1441C e R1441H	29
VII. II.VI. Mutações P755L e R1514Q	31
VIII. DISCUSSÃO	33
VIII. I. Críticas ao trabalho	35
VIII. II. Discussão ética	35
IX. CONCLUSÕES	37
X. SUMMARY	38
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
XI.I. Artigos Incluídos na Revisão sistemática	39
XI.II. Demais artigos utilizados	47
XII. ANEXOS	54
XII. Tabela geral com dados dos artigos incluídos na revisão	54

I. ÍNDICE QUADROS E GRÁFICOS

Imagem 1 - Fluxograma dos artigos incluídos	15
Tabela 1 – Identificação dos locais onde as mutações foram mais encontradas	16
Imagem 2 - Distribuição geográfica mundial de maior prevalência das mutações do gene LRRK2. (G2385R, G2019S, R1628P, R1441G, P755I, I2020T)	17
Imagem 3 - Distribuição geográfica da mutação G2019S	19
Tabela 2 - Dados referentes à mutação G2019S	20
Continuação - Tabela 2	21
Continuação - Tabela 2	22
Imagem 4 - Distribuição geográfica da mutação G2385R	23
Tabela 3 – Dados referentes à mutação G2385R	24
Imagem 5 - Distribuição geográfica da mutação R1628P	25
Tabela 4 – Dados referentes à mutação R1628P	26
Imagem 6 - Distribuição geográfica da mutação I2020T	27
Tabela 5 – Dados referentes à mutação I2020T	27
Tabela 6 – Dados referentes à mutação R1441G	29
Tabela 7 – Dados referentes à mutação P755L	32

II. LISTA DE ABREVIATURAS

FMB	Faculdade de Medicina da Bahia
UFBA	Universidade Federal da Bahia
DINEP	Divisão de Neurologia e Epidemiologia
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
DP	Doença de Parkinson
LRRK2	Leucine-Rich Repeat Kinase 2

Distribuição geográfica mundial das mutações do gene LRRK2 em pacientes com doença de Parkinson

III. Resumo

Introdução. A doença de Parkinson (DP) é a segunda desordem neurodegenerativa mais prevalente no mundo e não obstante sua importância epidemiológica, sua causa ainda permanece desconhecida. O gene LRRK2 vem sendo investigado por estudos genéticos de caso-controle em busca de evidências sobre a associação entre a presença de mutações desse gene e a presença ou não da DP. Nesses estudos foi observado que as mutações apresentavam distribuição geográfica distinta, uma vez que foram investigadas em diversas populações com etnias diferentes, e encontradas em diferentes lugares do mundo.

Objetivos. Este trabalho é uma revisão que objetiva reunir dados para esclarecer o padrão de distribuição mundial das mutações do gene LRRK2 em pacientes com DP.

Metodologia Foi realizada uma revisão sistemática, na qual 529 artigos foram encontrados através da estratégia de busca com os termos “LRRK2 and Parkinson Disease”. Destes, foram selecionados estudos de caso-controle que avaliassem mutações no *LRRK2* como fator de risco para DP. Foram coletados os seguintes dados: número de indivíduos com DP com e sem mutação; número de controles com e sem mutação; a mutação estudada; e a população investigada. Após a coleta de dados foram construídas tabelas e um mapa para posterior interpretação dos resultados.

Resultados. A mutação G2019S foi investigada em 50% dos estudos e encontrada em 4 continentes (Europa, Américas do Norte e do Sul, Ásia e África), apresentando, portanto, a distribuição geográfica mais ampla. Não foram descritos ainda casos de indivíduos não asiáticos portadores das mutações G2385R e R1628P, sendo esta última encontrada apenas em populações chinesa e coreana. A mutação I2020T, apesar de ser investigada em diversas populações, foi encontrada apenas na população japonesa.

Conclusão. As mutações do gene LRRK2 apresentam distribuição geográfica mundial heterogênea. Esta revisão sugere fortemente que as mutações G2385R e R1628P apresentam efeito fundador, sendo que a segunda tem o efeito fundador numa região mais restrita que a primeira. Algumas mutações ainda precisam de mais estudos para que se possa estabelecer melhor o padrão de distribuição mundial.

Palavras-Chave: 1. Parkinson, doença de. 2. Mutações. 3. Geografia médica. 4. LRRK2

IV. OBJETIVO

Descrever o padrão de distribuição geográfica mundial das mutações do gene LRRK2 em pacientes com doença de Parkinson.

V. Fundamentação Teórica

V.I. Sobre a doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é considerada a segunda enfermidade de caráter neurodegenerativo mais frequente no mundo (LESAGE, S. et al, 2009; MARÍN, I., 2006; AGUNDEZ, J.A.G. et al, 1995; AGUNDEZ, J.A.G. et al, 1998; BANDMANN, O, 2004; SANDY, M.S. et al, 1996; WEST, A.B. et al, 2002). Esta doença apresenta curso progressivo e inexorável, atingindo principalmente os neurônios dopaminérgicos da substância negra, além de outras regiões do tronco encefálico. (JENNER, P., 2003; NIRIT, L. et al, 2001; LESAGE, S. et al, 2009; MARÍN, I., 2006).

Estudos em populações europeias apontam que a DP acomete 1,8% de indivíduos acima de 65 anos, podendo atingir 2,6% dos indivíduos acima de 85 anos (de RIJK, M.C., 2000). Alguns autores afirmam não existir diferença de prevalência entre os sexos, porém estudos em populações americanas apontam maior prevalência em homens brancos (WILLIS, A.W. 2012; GORDON, P.H. 2012).

O diagnóstico da doença de Parkinson é clínico e feito principalmente através da identificação dos quatro sinais cardinais: bradicinesia, tremor de repouso, instabilidade postural e rigidez (JENNER, P. et al, 2003; NIRIT, L. et al, 2001,; LESAGE, S. et al, 2009). Podem ser encontradas também algumas alterações na cognição, transtornos do humor (apatia, anedonia e depressão), disfunções autonômicas (comprometimento da sudorese, hipotensão ortostática, disfunção urogenital e constipação), e outros sintomas como hiposmia, comprometimento da gustação, dor, distúrbios do ciclo sono-vigília. (POEWE, W. ET al 2008).

Com relação aos achados patológicos, são encontrados degeneração e gliose neuronal da substância negra e locus ceruleus e há também presença de corpos citoplasmáticos eosinofílicos na substância negra (NIRIT, L. et al,

2001). A DP, além de bastante prevalente, é altamente incapacitante, sendo, portanto, alvo constante de estudos, incluindo estudos genéticos que visam desvendar seus aspectos etiológicos e fisiopatológicos que ainda permanecem pouco conhecidos.

V.II Sobre os genes considerados patogênicos na doença de Parkinson

A despeito da ampla importância epidemiológica da DP e consequente investimento científico para descoberta de sua causa, esta ainda permanece desconhecida. A maioria dos casos de DP é considerada de origem idiopática (ABOU-SLEIMAN, P.M. et al, 2006; MOORE, D.J. et al, 2006; FARRER, M.J. et al, 2006).

Não obstante tal informação, uma pequena fração dos pacientes com DP (5-10%) possuem formas monogênicas desta doença, que estão relacionadas a heranças mendelianas (DP familiar) de forma que alguns genes causadores têm sido identificados ao longo dos últimos anos. Ainda, alguns autores afirmam que alguns casos de DP estão associados a interações genéticas entre genes e fatores ambientais (LESAGE et al, 2009). Sabe-se, até o momento, que mutações em 16 *loci* e 22 genes no total estão associadas tanto a DP dominantes autossômicas quanto a recessivas autossômicas (PARKINSON, I. et al 2011; DO, B.C. et al, 2012).

A α -sinucleína, principal componente para a formação dos corpos citoplasmáticos eosinofílicos, é codificada nos *loci* PARK1 e PARK4, cuja mutação mais freqüente é A53T, e, portanto, é considerada fator importante para a fisiopatologia da DP esporádica e familiar. (POLYMERPOULOS et al, 1997; SPILLANTINI et al, 1997; SPILLANTINI et al, 1998). Variantes homozigotas do gene ATP13A2, encontrada no locus PARK9, estão associadas a parkinsonismos herdados e de instalação precoce (DI FONZO et al, 2007). Outras alterações, como no gene GIGYF2, por sua vez

correspondente ao locus PARK11, também têm sido encontradas em pacientes com DP. (LAUTIER et al, 2008).

O gene LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2), localizado no PARK8, vem sendo amplamente investigado nos últimos anos e estudos tem demonstrados que a presença de mutações neste gene estão associadas com uma forma autossômica-dominante da DP familiar (AGUNDEZ, J.A.G. et al, 1995; AGUNDEZ, J.A.G. et al, 1998; BANDMANN, O., 2004; SANDY, M.S. et al, 1996; WEST, A.B. et al, 2002; PAISAN-RUIZ, C. et al, 2004; ZIMPRICH, A. et al, 2004), estando presentes em até 13% dos casos. Tais mutações também estão relacionadas com a DP idiopática (3%) (TAYLOR, J.P. et al, ano; BERG D. et al, 2005).

Apesar de alguns autores afirmarem que os aspectos clínicos e patológicos da DP familiar associada com LRRK2 são comuns às apresentações clínicas de DP idiopática (TAYLOR, J.P. et al, 2006), outros evidenciam que sintomas mais brandos (motores e não-motores) são mais encontrados nos casos de DP causada por LRRK2 (HEALY, D.G. et al, 2008).

O LRRK1 apresenta similaridades com o LRRK2, porém aquele não é tão estudado quanto este (ZIMPRICH et al, 2004; PAISAN-RUIZ et al, 2004; SIMON-SANCHEZ et al, 2006). A presença de um único gene LRRK em invertebrados e vertebrados inferiores sugere que LRRK1 e LRRK2, encontrados em mamíferos, desenvolveram-se a partir de um gene primordial comum, formando uma família de genes LRRK (MARIN, 2006).

Segundo BISKUP (2007), em um estudo com ratos, níveis similares de ambos os genes são encontrados em pulmões, coração, ossos, músculos e linfonodos, entretanto o LRRK2 é mais transcrito em rins e tecido cerebral, enquanto LRRK1 é mais transcrito no intestino delgado. Aparentemente, o gene LRRK2 não é tão expresso a ponto de ser considerado importante no desenvolvimento embrionário. No entanto, já é expresso precocemente no desenvolvimento embrionário do cérebro. Neste órgão, a expressão do gene

LRRK1, por sua vez, mantém-se baixa desde estágios mais tardios do desenvolvimento, apesar de não aumentar a maturação celular.. Provavelmente, as proteínas LRRK são tão importantes no metabolismo celular que a existência de duas proteínas da mesma família, com seqüência similar e funções redundantes, seja um mecanismo protetor (BISKUP et al, 2007).

V.III Sobre o gene LRRK2 e suas mutações

O LRRK2 codifica uma proteína longa com múltiplos domínios, incluindo domínios GTPase, quinase e domínios N-terminal com repetições ricas em leucina (LRR) (TAYLOR, J.P. et al, ano). As funções celulares desta proteína, bem como as suas vias bioquímicas, ainda permanecem desconhecidas (IMAI, Y. et al, 2008; KORR D. et al, 2006). Estudos com *Drosophila* apontam que o gene LRRK2 mutante induz reações de fosforilação que resulta deficiências na regulação do processo de tradução protéica e, na DP, este desequilíbrio está relacionado com estresse oxidativo e neurodegeneração (IMAI, Y. et al, 2008). É bastante claro, também, que mutações nesse gene são capazes de alterar a função mitocondrial na célula neuronal (NIU et al, 2012).

Atualmente já foram descritas 40 tipos de mutação do gene LRRK2 no locus PARK8. Alguns autores consideram 6 delas comprovadamente patogênicas: G2019S, I2020T, R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C (Vijayan et al, 2011, Aasly et al, 2010). Segundo Dachsel C (2010), são 7 as mutações comprovadamente patogênicas do LRRK2, incluindo, portanto, a mutação G2385R. Já o autor Corti O. et al (2011) descreve também 7 mutações como comprovadamente patogênicas (N1437H, R1441G/C/H, Y1699C, I2020T e G2019S), mas considera as mutações G2385R e R1628P como fatores de risco específicos para asiáticos.

A mutação Gly2019Ser (G2019S) é caracterizada por uma substituição do aminoácido glicina por uma serina, causando uma mudança na estrutura do domínio kinase da proteína sintetizada pelo LRRK2, não obstante não afeta a estrutura geral da proteína (Ignácio Marin, 2006). Esta mutação aumenta a

atividade quinase da proteína (estudo *in vitro*) e apresentou-se ser neurotóxica em um estudo (*in cultura*) com células neuronais (SMITH et al, 2006; WEST et al, 2005).

A penetrância da mutação G2019S associada à doença de Parkinson em indivíduo heterozigotos varia com a idade chegando a aumentar de 17% aos 50 anos para 85% aos 70 anos (KACHERGUS, J. et al, 2005). Outro estudo mais recente relata que esta variação é de 28% aos 59 anos, 51% aos 69 e 74% aos 79 anos, independentemente do sexo (HEALY, D.G. et al, 2008). Alguns estudos demonstraram a penetrância incompleta dessa mutação, relatando a existência de indivíduos homozigotos, um deles com 70 anos de idade, que possuíam a mutação G2019S, mas não a DP (LESAGE, S. et al, 2008; ISHIHARA, L. et al, 2006).

Encontrado no exon 41, a mutação G2019S tem sua prevalência afetada pela etnicidade sendo mais freqüente em pacientes com DP do norte da África (30-40%) e entre judeus Ashkenazi (10-30%) (OZELIUS, L.J. et al, 2006; LESAGE, S. et al, 2006; ORR-URTREGER, A. et al, 2007; ISHIHARA, L., et al, 2007; HULIHAN, M.M. et al, 2008; LESAGE, S. et al, 2008), não sendo ainda identificada na população chinesa (TAN, E.K. et al, 2005; TAN, E.K. et al, 2007). Há indícios de que essa mutação tenha surgido, no século XIII, sendo que o efeito fundador se estende ao norte da África e alguns países da Europa (LESAGE et al, 2005).

Outra mutação do gene LRRK2 bastante estudada é a Gly2385Arg (G2385R). Tal mutação ocorre no exon 48 e consiste em uma troca do aminoácido glicina, originalmente exposto na superfície da proteína, por um resíduo de arginina, o que determina uma diminuição da carga positiva do domínio. Esta modificação implica em modificação no domínio WD40 da proteína codificada e resulta em uma redução na interação com outras proteínas, além de inibir a atividade quinase da proteína (JALEEL M et al, 2007; TAN, E.K. et al, 2007). Estudos *in vitro* sugerem que essa mutação é

mais tóxica sobre condições de estresse celular, o que explicaria por que alguns indivíduos desenvolvem a doença e outros não (TAN, E.K. et al, 2007).

A G2385R foi primeiramente descrita em Taiwan (MATA, I.F. et al, 2005), e ao contrário da G2019S descrita acima, é bastante freqüente em populações asiáticas, além de ter sido identificada como fator de risco para DP idiopática nestas populações (BONIFATI et al, 2007; CHOI, J.M. et al, 2008). CHOI et al (2008) revelou que 12,5% dos pacientes com DP precoce, de início abaixo dos 50 anos, de uma população coreana apresentou polimorfismo do tipo G2385R no gene LRRK2 e, numa análise mais ampla, o estudo mostrou que 25% dos pacientes com DP precoce apresentava variações genéticas nos genes PARKIN, PINK1, LRRK2 e SNCA, qualificando-as como fatores de risco para DP em população coreana.

Já a mutação R1628P ocorre no exon 34 (LU et al, 2008) do gene LRRK2 e determina a troca do aminoácido arginina (básico e polar) pela prolina (neutro e apolar) no domínio COR da proteína, uma região evolutivamente conservada. Diante disso, é provável que esta mutação desencadeie uma mudança conformacional e funcional na proteína (ROSS et al, 2008). Tal mutação também tem sido investigada como fator de risco para o aparecimento de DP, observando que, num estudo com 834 pacientes com DP idiopática da etnia chinesa Han, 7,4% dos pacientes apresentaram a variante R1628P, contra 3,7% nos controles (LU, C. et al, 2008).

As três mutações R1441C, R1441G e R1441H estão localizadas no exon 31, no mesmo domínio ROC do gene LRRK2. Com relação à sua distribuição geográfica, a R1441C é a segunda mutação mais prevalente, encontrada primeiramente numa família da América do Norte, e posteriormente em pequenas famílias caucasianas (ZIMPRICH et al., 2004; HAUGARVOLL et al., 2009). Já a mutação R1441G é mais prevalente em famílias no Norte da Espanha, principalmente no país Basco (PAISAN-RUIZ et al., 2004). A mutação R1441H diferentemente das anteriores foi descrita em numerosos

pacientes com DP tanto familiar quanto esporádica, em diversos países, como Taiwan, França, Grécia, Portugal, Inglaterra e Austrália (ROSS et al., 2009).

A mutação I2020T foi primeiramente descrita em 2004, na família Sagamihara (japonesa), sendo reconhecida como mutação patogênica do gene LRRK2 (FUNAYAMA et al, 2005; BEJOY VIJAYAN et al, 2011). Trata-se de uma mutação localizada no exon 41 (MACEDO et al, 2008), mesmo exon da mutação G2019S, que determina uma modificação no domínio quinase da proteína (FUNAYAMA et al, 2005, DANIËLS et al, 2011).

A mutação Y1699C, considerada patogênica, parece ter penetrância completa (KHAN et al, 2005), o que indica um defeito genético mais grave (SANCHO et al, 2009). Esta mutação ocorre no exon 35 (PAISÁN-RUÍZ et al, 2008) e determina uma substituição de aminoácidos no domínio COR da proteína. Tal troca reduz a atividade GTPase e enfraquece a dimerização ROC-COR. (DANIËLS et al, 2011). Aparentemente, indivíduos portadores da mutação Y1699C apresentam mais frequentemente transtornos do humor, com uma alta prevalência de ansiedade e depressão (KHAN et al, 2005). Em relação a mutação Y1699C, apesar de muitos autores a considerarem como uma mutação patogênica, nenhum estudo de caso-controle a identificou em sua amostra populacional.

A mutação P755L ocorre no exon 19 do gene LRRK2 (TOMIYAMA et al, 2008) e determina a troca do aminoácido prolina por uma Leucina, na conservada região de repetições de ankirina (Ankyrin repeat region) (YAO et al 2011), que é considerada uma região importante na interações entre proteínas (MATA et al, 2006). Uma metanálise realizada por Yao et al (2011) considerou que essa mutação deve ser um polimorfismo irrelevante na patogênese da doença de Parkinson na população Chinesa.

Nos últimos dez anos, o gene LRRK2 vem sendo amplamente investigado e muitas foram as publicações com foco em elucidar o efeito patogênico de mutações desse gene em pacientes com DP. Analisando tais publicações, que foram realizadas em diversas partes do mundo, é perceptível

uma distribuição variada das mutações e, por conta dessa ampla variedade, esta revisão objetiva reunir informações sobre a distribuição geográfica mundial das mutações mais estudadas. Tais informações servirão para guiar novos estudos, visto que o método para sequenciamento de um gene completo é de alto custo e, com a informação de quais mutações são mais prevalentes em uma determinada região, a investigação passa a ser direcionada, tornando o estudo mais viável para a equipe de pesquisadores.

VI. Metodologia

Foi realizada uma busca no banco de dados PubMed, até Novembro de 2011, utilizando na estratégia de busca os termos “LRRK2” e “Parkinson Disease”. Foram encontrados 529 artigos, dos quais foram selecionados apenas os estudos de caso-controle, em inglês, que investigassem a presença das mutações no gene LRRK2 em pacientes com Doença de Parkinson devendo estes possuírem pelo menos dois dos sinais cardinais da DP.

Não houve restrição quanto à população, sexo ou idade dos pacientes ou mutações estudadas, nem mesmo quanto à metodologia de estudo e técnica utilizada. Da mesma forma, não foi realizada distinção entre Parkinson Familiar e Esporádico, assim como precoce e tardio. Os estudos que não preencheram os critérios de inclusão foram excluídos de acordo com a imagem 1, bem como estudos que incluíssem indivíduos já utilizados em outros artigos.

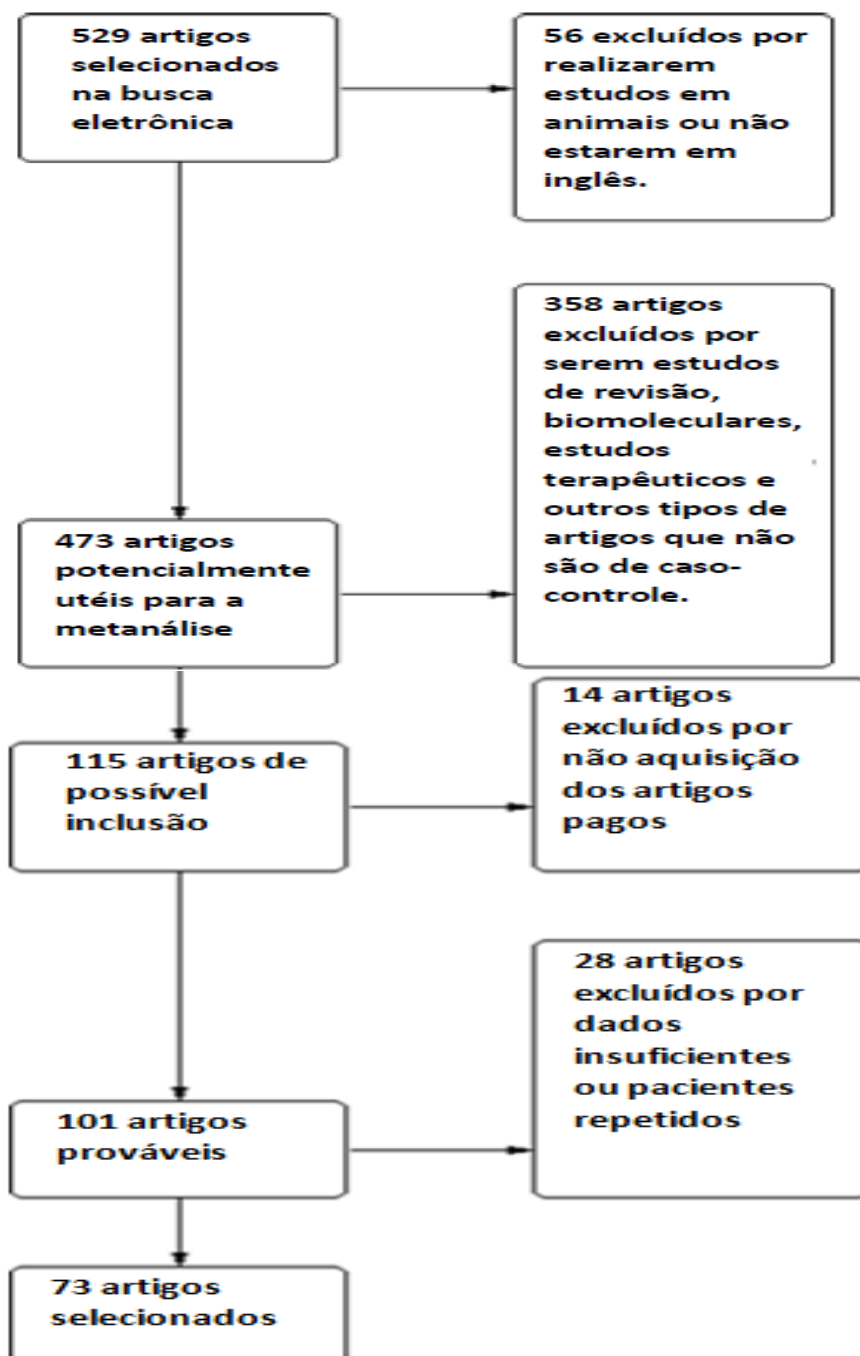
Além disso, outras bases de dados foram utilizadas na busca, além do MEDLINE, usado na busca do PubMed, tais como LILACS e WEB OF SCIENCE, bem assim buscas na Biblioteca Virtual em Saúde e na Biblioteca Cochrane.

Cinco revisores independentes avaliaram cada artigo encontrado na busca. Em seguida, cada revisor, trabalhando independentemente, decidiu qual dos artigos preencheu os critérios de inclusão. Para cada artigo investigado, foram coletados os seguintes dados: Tamanho da Amostra; número de pacientes com DP; número de pacientes com DP e com mutação; número de indivíduos sadios (sem DP); número de indivíduos sadios e com mutação; quais mutações foram investigadas; e população estudada.

Em seguida, foi confeccionada uma tabela contendo todos os artigos incluídos e seus respectivos dados para posterior análise. Foram confeccionadas também tabelas específicas, contendo os artigos incluídos estratificados por mutação. Esta revisão apresenta metodologia semelhante ao

estudo intitulado “Investigação das mutações do gene LRRK2 como fator de risco para doença de Parkinson: revisão sistemática com metanálise”, ainda não publicado, o qual será apresentado como monografia do aluno Reinaldo Borges Gonçalves, porém consiste apenas numa revisão sistemática de caráter descritivo, sem dados de metanálise.

Imagem 1 - Fluxograma dos artigos incluídos



VII. Resultados

VII. I Resultados gerais

Foi confeccionado um quadro (vide anexo I) que reúne dados quantitativos e qualitativos colhidos em 73 artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão da metodologia. Apresenta, portanto, resultados que avaliam a presença de diversas mutações do gene LRRK2 como fator de risco para o desenvolvimento de Doença de Parkinson. Do total de artigos selecionados, 46,6% pesquisaram apenas uma mutação na amostra populacional, 47,9% dos artigos buscaram mais de uma mutação e apenas 4 estudos seqüenciaram todo o gene LRRK2 em busca de mutações. Esta revisão sistemática com metanálise englobou um total de 29.203 pacientes e 25.926 controles.

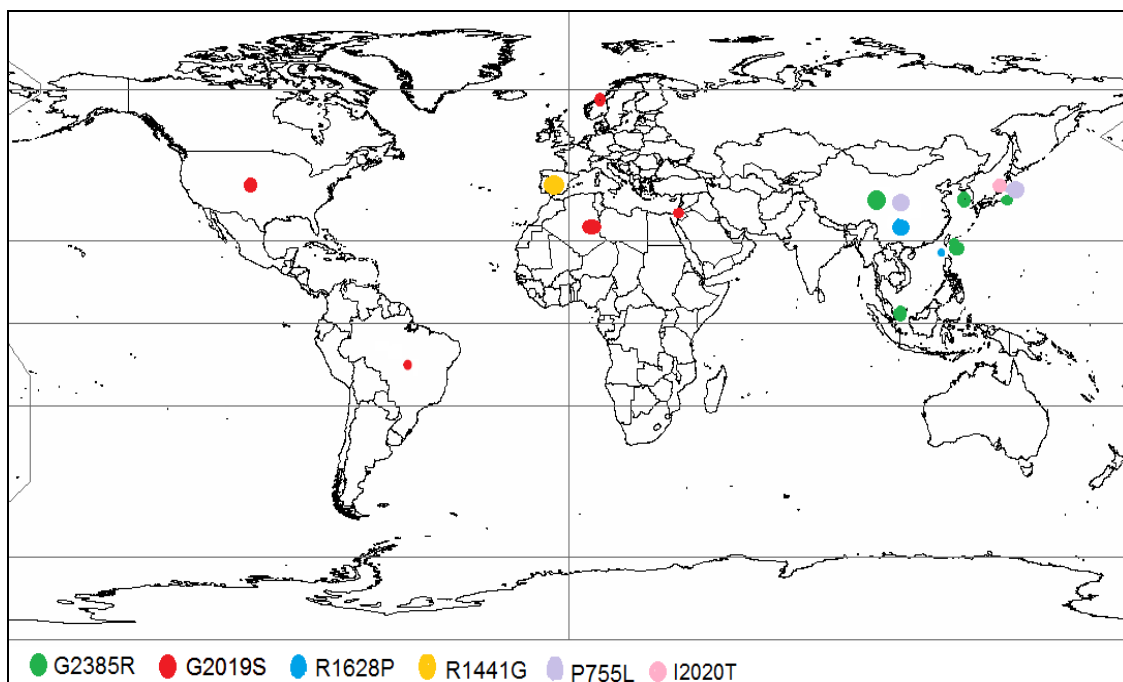
Observa-se que mutações no gene LRRK2 acontecem nas mais diversas localidades do mundo. Certamente, cada mutação apresenta uma incidência distinta a depender da região estudada. Desta forma, a mutação no gene LRRK2, mais provável de ser encontrada na China ou Japão, é distinta da mutação mais provavelmente encontrada no norte da África ou Europa. O Quadro 1 reúne as informações das mutações mais estudadas, revelando em quais países cada uma foi mais encontrada.

Tabela 1 – Identificação dos locais onde as mutações foram mais encontradas

Mutação	Países
G2385R	China, Taiwan, Singapura, Japão, Coreia do Sul
R1628P	China (etnia Han)
G2019S	Israel, Noruega, Estados Unidos, Norte da África, Europa (Judeus Aschkenazi)
I2020T	Japão
R1441G	“País Basco”, Espanha
P755L	China e Japão

No mapa abaixo (imagem 2), foram reunidas as informações descritas na tabela 1 representadas através de um recurso visual que facilita a visualização da distribuição mundial das mutações mais estudadas. A partir dessa imagem é perceptível a divisão de mutações encontradas no continente asiático (G2385R, R1628P, P755L e I2020T) e nos demais continentes (G2019S e R1442G). Adiante serão apresentados gráficos individuais que sinalizam onde as mutações foram encontradas por pesquisadores, onde foram pesquisadas, porém não encontradas e conseqüentemente onde ainda não foram pesquisadas.

Imagem 2 - Distribuição geográfica mundial de maior prevalência das mutações do gene LRRK2. (G2385R, G2019S, R1628P, R1441G, P755L, I2020T).



VII. II Resultados específicos de cada mutação

VII.II.I Mutação G2019S

Foram encontrados 50 artigos (72.5% do total) que abordassem a mutação G2019S, sendo que: 19 (38%) deles investigaram a mutação isoladamente; 27 (54%) investigaram mais mutações; e 4 (8%) fizeram sequenciamento de todo o gene. Dados quantitativos e qualitativos referentes a tal mutação estão na tabela 2.

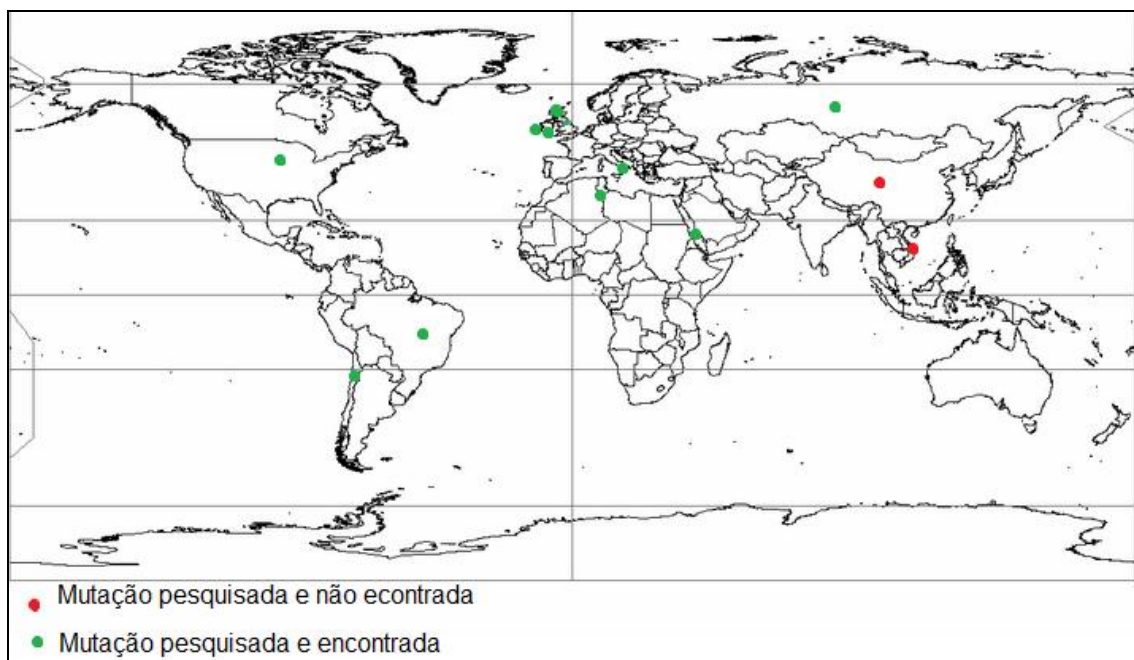
Esta mutação foi mais comumente investigada nos Estados Unidos (16%), Itália (8%) e Portugal e Grécia (cada um desses países investigados em 6% dos estudos), sendo que 6% dos estudos se referem a populações da América do Norte, sem especificar país de origem. Ainda que se possa presumir que se trate de população dos Estados Unidos, autodenominada americana ou norte-americana, não é seguro tomar isso como conclusão. Dentre os estudos, 6% avaliaram populações oriundas de mais de um país.

Observa-se que um dos estudos de população americana foi com judeus Ashkenazi, etnia de 90% dos judeus residentes dos EUA (OZELIUS et al., 2006) e um dos estudos era internacional multicêntrico (LATOURELLE et al., 2008). O estudo de Tan et al. (2005) não foi considerado como tendo avaliado populações oriundas de mais de um país por ter investigado residentes em Singapura, apesar de terem sido, em sua maioria, chineses, malaios e indianos (97.9% dos pacientes avaliados).

Ainda que a população estadunidense (autodenominada americana) tenha sido mais comumente investigada no que tange a país, ao considerarmos os continentes, população europeia, no geral, foi investigada em 50% dos estudos; da América do Norte, em 24%; da Ásia, em 14%; da América do Sul, 6%; da África, 8%. A tabela 2 reúne dados quantitativos e qualitativos dos 50 artigos que estudam a mutação G2019S como fator de risco para doença de Parkinson.

Ao todo, 34924 pacientes (17693) e controles (16709) foram avaliados nos 50 estudos, sendo que a prevalência de portadores da mutação G2019S dentre os pacientes foi de 2,5%, enquanto, dentre os controles foi de 0,4%. Não considerando o estudo de Latourelle et al. (2008), que, por ter objetivado dados para cálculo de penetrância, não apresentou quais as populações que, de fato, fizeram parte do estudo e nem separou os pacientes nessas populações, as maiores prevalências entre pacientes foram encontradas em populações africanas (17,3% do total de pacientes de populações africanas), sul-americanas (2,8%) e norte-americanas (2,6%). As maiores prevalências entre controles pertencem a populações africanas (10,6%), norte-americanas (0,2%) e europeias (0,06%). A prevalência entre pacientes judeus (CLARK et al., 2006; DENG et al., 2006; HASSIN-BAER et al., 2009; OZELIUS et al, 2006) foi de 10,9%, aumentando para 12,2%, considerando apenas judeus Ashkenazi.

Imagem 3 - Distribuição geográfica da mutação G2019S



A imagem 3 reúne, através de recurso visual do mapa mundi, os locais onde a mutação foi pesquisada e encontrada e onde foi pesquisada e não encontrada, revelando portanto sua característica de ser amplamente distribuída, apesar de não ser encontrada em continente asiático.

Tabela 2 - Dados referentes à mutação G2019S

Estudo	Tamanho da Amostra	Pacientes	Pacientes com Mutação	Controles	Controles com Mutação	População Estudada
Aasly, 2010	1315	692	0	623	0	Norueguesa
Abdalla-Carvalho, 2010	414	204	0	210	0	Brasileira e Portuguesa
Bardien et. AL, 2010	284	205	4	79	0	Caucasianos, afrincânderes, origem mista, negros e indianos
Belin et al, 2006	589	284	4	305	1	Sueco
Bialecka et al, 2005	364	174	0	190	0	Polonesa
C H Williams-Gray, 2006	1406	519	2	887	0	UK
Carvalho-Aguiar, 2008	153	72	4	81	0	Brasileira
Cossu et al, 2007	153	98	1	55	1	Sardínia (Mediterrâneo)
Deng et al, 2006	716	496	6	220	0	América do Norte
Deng et al, 2005	456	326	4	130	0	América do Norte (branco, espanico e judeu)
Denise M. Kay, 2006	3072	1425	18	1647	1	EUA

Continua

Continuação – Tabela 2

Gao et. al, 2009	474	187	6	287	1	Espanha
Gorostidi et. al, 2009 (II)	254	199	12	55	1	País basco (População não basca)
Gorostidi et.al, 2009	302	219	4	83	0	País Basco (População basca)
Hassin-Baer et. al, 2009	1142	242	19	900	1	Israelita
Hon-Chung Fung	556	343	0	213	0	Taiwan
Illarioshkin et.al, 2007	654	304	3	350	0	Russa
Jan O. Aasly, 2005	954	435	9	519	0	Noruega
Johansen et. al, 2010	769	671	21	215	44	Noruegueses
Jose Bras, 2005	254	128	11	126	0	Portugal
Latourelle et al, 2008	1784	1029	60	255	0	Multicêntrico
Mata et al, 2005	325	225	5	100	0	Espanhola (Asturias - Norte da Espanha)
Papapetropoulo s et al, 2006	215	130	4	85	1	Estados Unidos
Patra, 2009	761	575	9	186	2	Americana Não- Hispânica
Pchelina et al, 2006	369	208	3	161	0	Russa

Continua

Continuação – Tabela 2

Perez-Pastene et.al, 2007	319	166	5	153	0	Chilena
Punia et al, 2006	1012	800	1	212	0	Indiana
Marongiu, 2006	1372	1072	20	300	0	Italia
Schlitter et AL, 2006	456	120	2	336	0	Alemã
Scholz et al, 2006	311	202	1	109	0	América do Norte (Flórida)
Lesage et al, 2005	348	174	5	174	1	Europa
Lesage et al, 2005	99	17	7	82	0	Norte da Africa
Tan et al, 2005	1000	675	0	325	0	Chinesa, malaia e indiana
Wang et. al, 2009	215	15	0	200	0	Mainland China
Warren et. al, 2007	533	200	72	333	58	Tunísia
Warren et. al, 2007	116	83	2	33	0	Estados Unidos
Xiromerisiou et al, 2007	575	290	1	235	0	Gregos
Yescas et. al, 2011	519	319	1	200	0	Mestiços mexicanos

VII.II.II Mutaç o G2385R

A estrat gia de busca desta revis o selecionou 16 estudos que investigaram a muta o G2385R. Desses estudos, 11 (68,75%) investigaram essa muta o em popula es asi ticas, sendo elas: chinesa, japonesa, coreana e iraniana. Apenas 5 (31,25%) em outras popula es: norueguesa, holandesa, austr ica e iraniana, americana.

A muta o G2385R n o foi encontrada em popula es n o asi ticas, nem na popula o iraniana (oriente m dio), e por isso apresenta a distribui o geogr fica representada na imagem 4 que pode ser interpretada como distribu da de maneira inversa   demonstrada anteriormente em rela o   muta o G2019S.

Imagem 4 - Distribui o geogr fica da muta o G2385R

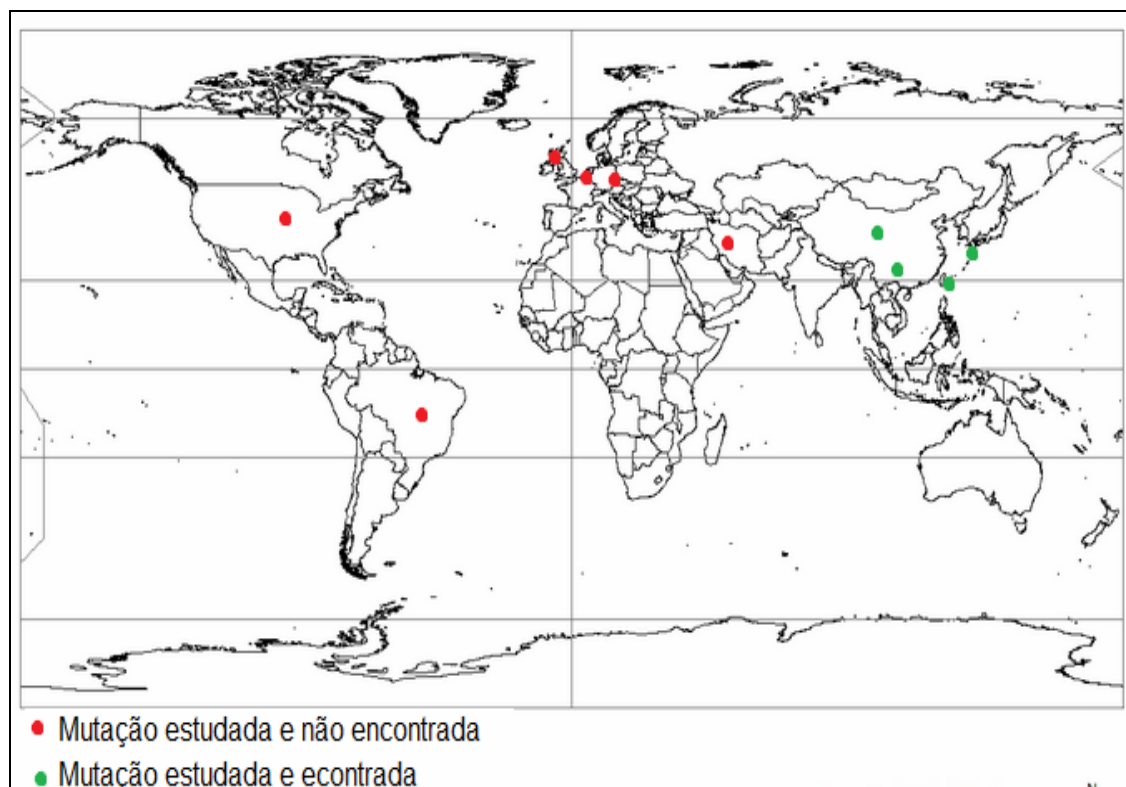


Tabela 3 – Dados referentes à mutação G2385R

Estudo	Tamanho da Amostra	Pacientes	Pacientes com Mutação	Controles	Controles com Mutação	População Estudada
Aasly et al, 2010	1315	692	0	623	0	Norueguesa
Abdalla-Carvalho, 2010	414	204	0	210	0	Brasileira e Portuguesa
An et. al, 2008	934	600	71	334	11	Chinesa
Di Fonzo et al, 2006	981	608	61	373	18	Chinesa
Farrer, et al 2007	745	410	34	335	13	Chinesa Taiwan
Fung et al, 2006	481	305	27	176	1	Chinesa de Taiwan
Haubenberger et al, 2007	450	162	0	288	0	Áustria
Kim et. al, 2010	1345	923	82	422	21	Koreana
Li et al, 2007	449	235	14	214	0	Chinesa
Macedo et al, 2009	562	187	0	375	0	Holandeses
Miyake et. al, 2010	622	250	30	372	23	Japoneses
Paisán-Ruiz, 2008	547	272	0	275	0	Estados Unidos (Caucasianos)
Shojae et. al, 2009	405	205	0	200	0	Iraniana
Tan et. al, 2007	989	494	37	495	18	Chinesa de Singapura
Wang et. al, 2010	215	15	1	200	0	Mainland China
Zabetian et al, 2009	2272	601	71	1628	101	Japonesa

VI.II.III Mutação R1628P

A mutação R1628P foi estudada em 12 artigos dos estudos identificados por esta revisão, dentre os quais 9 (75%) foram realizados em população asiática (chinesa, japonesa, coreana e iraniana) e 3 (25%) em outras populações (norueguesa, alemã e brasileira/portuguesa).

Essa mutação, apesar de um pouco menos estudada, apresenta distribuição semelhante à G2385R, portanto com representações no mapa muito semelhante, com a diferença de que esta foi encontrada apenas em populações chinesa e coreana, estando ausente em todas as demais populações.

Imagem 5 - Distribuição geográfica da mutação R1628P

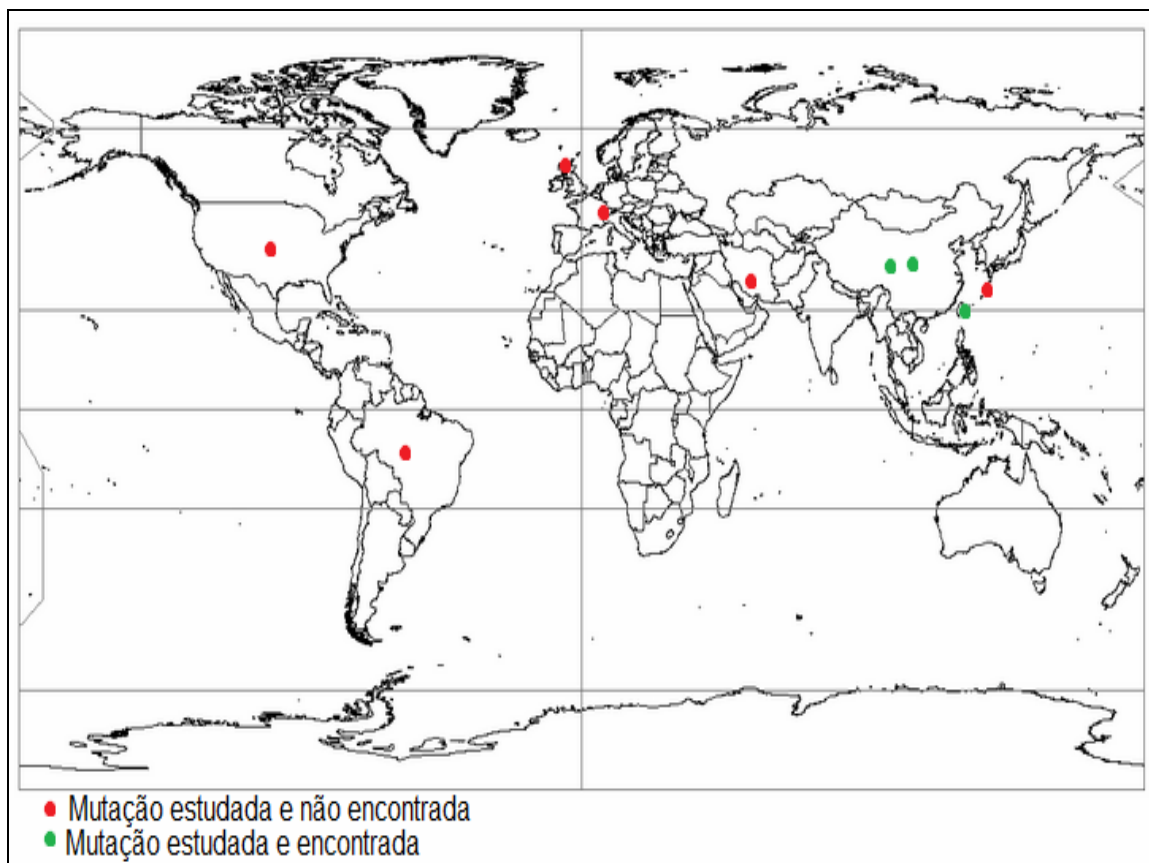


Tabela 4 – Dados referentes à mutação R1628P

Estudo	Tamanho da Amostra	Pacientes	Pacientes com Mutação	Controles	Controles com Mutação	População Estudada
Aasly et al, 2010	1315	692	0	623	0	Norueguesa
Abdalla-Carvalho, 2010	414	204	0	210	0	Brasileira e Portuguesa
Kim et. al, 2010	1345	923	3	422	1	Koreana
Lu et al, 2008	1337	834	62	543	20	Han Chinesa
Paisán-Ruiz, 2008	547	272	0	275	0	Estados Unidos (Caucasianos)
Ross et al, 2008 (C)	1986	1079	66	907	31	Chinesa
Ross et al, 2008 (J)	246	151	0	95	0	Japonesa
Schlitter et al, 2006	456	120	0	336	0	Alemã
Shojae et. al, 2009	405	205	0	200	0	Iraniana
Wang et. al, 2010	215	15	1	200	0	Mainland China
Yu et al, 2009	628	328	17	300	6	Han Chinesa
Zabetian et al, 2009	2272	601	0	1628	0	Japonesa
Zhang et al, 2009	1059	600	43	459	11	Han Chinesa

VI.II.IV Mutação I2020T

A mutação I2020T foi uma das mutações mais amplamente investigadas, tendo sido relatada em 21 estudos detectados nesta revisão. Destes estudos, foram investigadas diversas populações, como: suecos, poloneses, portugueses e japoneses. Contudo, a mutação foi identificada apenas na população japonesa (Funayama et al, 2005).

Imagem 6 - Distribuição geográfica da mutação I2020T

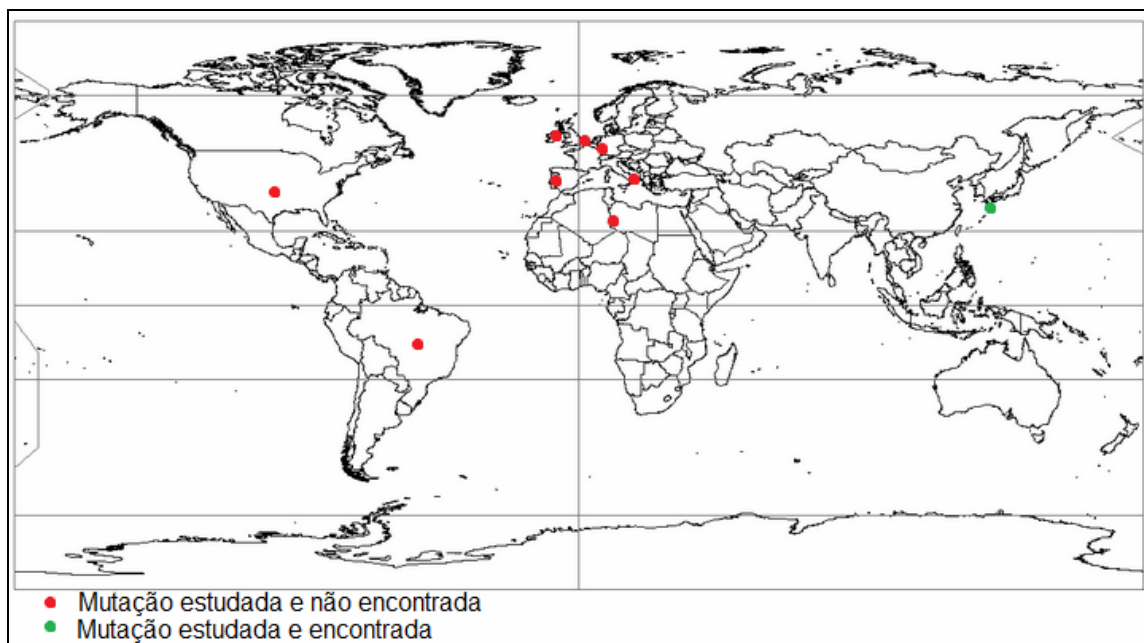


Tabela 5 – Dados referentes à mutação I2020T

Estudo	Tamanho da Amostra	Pacientes	Pacientes com Mutação	Controles	Controles com Mutação	População Estudada
Aasly, 2010	1315	692	0	623	0	Norueguesa
Abdalla-Carvalho, 2010	414	204	0	210	0	Brasileira e Portuguesa
Belin et al, 2006	589	284	0	305	0	Sueco
Bialecka et al, 2005	364	174	0	190	0	Polonesa

Continua

Bras et al, 2005	254	128	0	126	0	Portugal
Civitelli et al, 2007	688	488	0	180	0	Itália
Funayama et al, 2005	397	207	19	190	3	Japão
Haubenberger et al, 2007	450	162	0	288	0	Áustria
Latourelle et al, 2008	1784	1029	0	255	0	Multicêntrico
Lesage et al, 2005 (E)	348	174	0	174	0	Europa
Lesage et al, 2005 (NA)	99	17	0	82	0	Norte da África
Macedo et al, 2009	562	187	0	375	0	Holandeses
Okubadejo et. al, 2008	108	57	0	51	0	Nigerianos
Paisán-Ruiz, 2008	547	272	0	275	0	Estados Unidos (Caucasianos)
Papapetropoulos et al, 2006	215	130	0	85	0	Estados Unidos
Pimentel et al, 2008	279	154	0	125	0	Brasileira
Schlitter et al, 2006	456	120	0	336	0	Alemã
Shojae et. al, 2009	405	205	0	200	0	Iraniana
Spanaki et al, 2006	566	266	0	300	0	Creta (Grécia)
Wang et. al, 2010	215	15	0	200	0	Mainland China
Yescas et. al, 2010	519	319	0	200	0	Mestiços mexicanos
Zabetian et al, 2009	2272	601	0	1628	0	Japonesa

VII.II.V Mutações R1441G, R1441C e R1441H

Das três mutações, que são usualmente investigadas juntas, a mutação R1441G foi a mais encontrada. Esta foi identificada em indivíduos da Espanha, Portugal, América do Norte e em mestiços mexicanos, além do povo basco, o qual apresentou a maior prevalência dentre os pacientes, quando comparado com os demais países. A mutação R1441C foi investigada em 31 estudos e encontrada em apenas dois deles, em seis pacientes no total de mais de duas mil pessoas de amostra, e um estudo italiano e outro multicêntrico (Latourelle et al, 2008; Floris et al, 2009). A mutação R1441H, também investigada em 31 estudos, foi encontrada em três estudos, sendo que apenas um paciente apresentou tal mutação em cada estudo e localizada em Portugal, Grécia e em população de mestiços mexicanos. (YESCAS et. al, 2010; SPANAKI et al, 2006; FERREIRA JJ et al, 2007).

Tabela 6 – Dados referentes à mutação R1441G

Estudo	Tamanho da Amostra	Pacientes	Pacientes com Mutação	Controles	Controles com Mutação	População Estudada
Aasly et al, 2010	1315	692	0	623	0	Norueguesa
Abdalla-Carvalho, 2010	414	204	0	210	0	Brasileira e Portuguesa
Aguiar et al, 2008	153	72	0	72	0	Brasileira
Belin et al, 2006	589	284	0	305	0	Sueco
Bras et al, 2005	254	128	0	126	0	Portugal
Clark et al, 2006	551	323	0	216	0	EUA
Clark et al,	267	181	0	98	0	EUA

2006 (J)						(Ascendência Judia)
Cossu et al, 2007	153	98	0	55	0	Sardínia
Deng et al, 2006	716	496	1	220	0	América do Norte
Ferreira JJ et al, 2007	239	138	0	101	0	Portugal
Floris et al, 2009	464	356	0	208	0	Italia
Funayama et al, 2005	397	207	0	190	0	Japão
Gao et. al, 2009	474	187	3	287	0	Espanha
Gorostidi et. al, 2009 (NB)	254	199	6	55	0	País basco (População não basca)
Gorostidi et.al, 2009 (B)	302	219	49	83	0	País Basco (População basca)
Haubenberg et al, 2007	450	162	0	288	0	Áustria
Infante et al, 2006	415	105	0	310	0	Norte da Espanha
Latourelle et al, 2008	1784	1029	0	255	0	Multicêntrico
Macedo et al, 2009	562	187	0	375	0	Holandeses
Mata et al, 2005	325	225	5	100	0	Espanha (Asturias)
Okubadejo et. al, 2008	108	57	0	51	0	Nigerianos
Paisán-Ruiz, 2008	547	272	0	275	0	Estados Unidos (Caucasianos)

Continua

Perez-Pastene et al, 2007	319	166	0	153	0	Chilena
Pimentel et al, 2008	279	154	0	125	0	Brasileira
Punia et al, 2006	1012	800	0	212	0	Indiana
Schlitter et al, 2006	456	120	0	336	0	Alemã
Scholz et al, 2006	311	202	0	109	0	América do Norte (Flórida)
Shojae et. al, 2009	405	205	0	200	0	Iraniana
Spanaki et al, 2006	566	266	0	300	0	Creta (Grécia)
Wang et. al, 2010	215	15	0	200	0	Mainland China
Yescas et. al, 2010	519	319	1	200	0	Mestiços mexicanos
Zabetian et al, 2009	2272	601	0	1628	0	Japonesa

VII.II.VI Mutações P755L e R1514Q

A mutação P755L foi investigada em diversas populações: brasileira, norueguesa, portuguesa, chinesa, holandesa, caucasianos (EUA), alemã, japonesa. Entretanto, foi encontrada apenas em populações asiáticas: chinesas, mais especificadamente da etnia Han e japonesas (DI FONZO et al, 2006; TAN et. al, 2008; TOMIYAMA et al, 2008).

Já a mutação R1514Q foi investigada em apenas 7 artigos. Toft, et al (2007), faz a investigação dessa mutação em indivíduos de três países distintos: Noruega, Irlanda e Espanha. Tal análise ilustra claramente que uma mesma mutação pode ser encontrada ou não, a depender da população ou

etnia estudada. No total, apenas 3 artigos conseguiram identificar a mutação na amostra estudada, realizados com indivíduos provenientes da Irlanda, Espanha, Noruega, Estados Unidos e Áustria.

Tabela 7 – Dados referentes à mutação P755L

Estudo	Tamanho da Amostra	Pacientes	Pacientes com Mutação	Controles	Controles com Mutação	População Estudada
Aasly et al, 2010	1315	692	0	623	0	Norueguesa
Abdalla-Carvalho, 2010	414	204	0	210	0	Brasileira e Portuguesa
Di Fonzo et al, 2006	981	608	7	373	10	Chinesa
Macedo et al, 2009	562	187	0	375	0	Holandesa
Paisán-Ruiz, 2008	547	272	0	275	0	Estados Unidos
Schlitter et al, 2006	456	120	0	336	0	Alemã
Tan et. al, 2008	439	204	4	235	6	Chinesa
Tomiyama, 2008	1084	501	6	583	8	Japonesa
Wang et. al, 2010	215	15	0	200	0	Mainland China
Wu et al, 2006	1363	598	12	765	0	Chineses han
Yao et. al, 2011	799	401	4	398	2	Chineses han

VIII. Discussão

Observa-se, a partir desta revisão, que mutações no gene LRRK2 acontecem nas mais diversas localidades do mundo (Quadro 1 e Imagem 1), e cada mutação apresenta uma incidência distinta a depender da região estudada. Desta forma, é possível observar que a mutação no gene LRRK2 mais provável de ser encontrada na China ou Japão, G2385R e R1628P, (Kim et al., 2010; Choi et al., 2008) é distinta da mutação mais provavelmente encontrada no norte da África ou Europa, G2019S (Kachergus et al., 2005; Lesage et al., 2005; Lesage et al., 2009; CNichols et al., 2005; Pimentel et al., 2009). Isto ocorre porque, provavelmente, os indivíduos que carregam estas mutações possuem um mesmo haplótipo, originado de um ancestral comum. Kachergus et al., em 2005, demonstrou que 13 famílias da Noruega, Irlanda, EUA e Polônia com histórico de DP possuem o mesmo haplotipo para a mutação G2019S.

O presente estudo considera a mutação G2385R, encontrada apenas em população asiática. Quando investigada em populações não asiáticas (norueguesa e holandesa) essa mutação não foi encontrada, além de estar ausente também na população iraniana, que apesar de ser asiática, está localizada no oriente médio, portanto distante dos locais onde a mutação é mais encontrada (chinesa, coreana e japonesa). Tal distribuição pode ser explicada pelo fato de esta mutação ter um ancestral comum na população do extremo oriente e apresentar portanto um efeito fundador. Farrer et al (2007), demonstrou que essa mutação surgiu há 159 gerações, o que significa dizer que esta mutação surgiu há cerca de 4.800 anos, no início da civilização chinesa.

Os dados encontrados no presente estudo reforçam a afirmação de que a mutação R1628P é a segunda mais importante variante genética na população chinesa e, apesar de também ser mais predominantemente encontrada em populações asiáticas, a mutação R1628P apresentou uma

distribuição étnica diferente da G2385R, pois ao invés de ser encontrada na população asiática em geral, ela foi encontrada preferencialmente em população chinesa, estando ausente em indivíduos japoneses, iranianos e pouco encontrada em coreanos. Ao analisarmos a prevalência de mutações na população chinesa separadamente, encontramos uma frequência maior desta mutação (4,9%) em comparação com as outras populações asiáticas e não chinesas (0,09%). Esse dado sugere que existe um ancestral comum desta mutação apenas na população chinesa, apresentando também a característica de efeito fundador, estando mais restrito a uma região menor do que a mutação G2385R. Essa menor área de abrangência da mutação pode ser, em parte, explicada pelo fato de ser uma mutação mais recente. Estima-se que a mesma surgiu há cerca de 2.500 anos (ROSS et al, 2008).

Não foram descritos ainda casos de indivíduos não asiáticos portadores das mutações G2385R e R1628P. Contudo, espera-se que essas mutações estejam presentes em europeus e americanos, tendo em vista a diáspora chinesa (ROSS et al, 2008).

Como visto anteriormente, há poucos estudos que encontraram a mutação I2020T em sua amostra populacional. Isso ocorre porque há pouca investigação dessa mutação na população japonesa, sobre a qual se sabe, desde 2005, que a mutação I2020T é bastante prevalente e está ligada ao desenvolvimento de DP (FUNAYAMA et al, 2005). Apesar de se conhecer esse dado, muitos artigos acabam pesquisando essa mutação, pois a mesma se encontra no exon 41, mesmo exon da mutação G2019S. Isso explica a baixa prevalência mundial encontrada neste estudo, a qual, certamente, é muito diferente da prevalência da mutação I2020T na população japonesa. Porém, é válido ressaltar que esta mutação não foi investigada na população chinesa.

Esta revisão ratifica a conclusão de Simon-Sánchez e colaboradores (2006), na qual é afirmada a existência de um possível efeito fundador da mutação R1441G no “país Basco”, especificamente na população basca.

Em relação a mutação P755L, são necessários mais estudos para conhecer o verdadeiro papel dessa mutação na patogênese da DP, principalmente em indivíduos da China e Japão, onde essa mutação é mais prevalente. Contudo, à semelhança do que afirma Yao et al, 2011, é provável que essa mutação seja apenas uma variável sem grande influência na patogênese da DP.

VIII. I. Críticas ao trabalho

Esta revisão tem o fito de revelar um panorama mundial da distribuição geográfica das mutações mais estudadas do gene LRRK2 em pacientes com Parkinson. Entretanto, esta evidência não provém de estudos de prevalência, modelo de estudo no qual a população geral é avaliada por método de amostragem, de modo a ser o mais representativo possível. Sendo assim, as informações aqui contidas são limitadas, por serem provenientes da análise de artigos publicados num período determinado, numa língua determinada, que estudaram as mutações mais conhecidas e que divergem em metodologia. Além disso, muitos estudos divergem na descrição da população estudada, ora se referindo ao local (país), ora se referindo à etnia, o que dificultou a homogeneização da análise.

VIII. II. Discussão ética

O estudo genético, principalmente após a criação do Projeto Genoma, vem desenvolvendo métodos de pesquisa e adquirindo informações poderosas que nos trazem benefícios e conflitos. Algumas situações da prática médica são mais sujeitas a discussões éticas como garantia de acesso de recurso, manutenção da privacidade de informações e, até mesmo, a interferência na gestação de fetos com problemas genéticos detectáveis. Atualmente, o estudo genético tem permitido o diagnóstico pré-natal de doenças, e, com isso, torna possível o tratamento precoce, garantia de sobrevivência e melhor qualidade de vida. Portanto, a informação de que um paciente possui ou tem tendência a desenvolver uma doença é indiscutivelmente benéfica, quando se pode fazer algo pelo paciente, seja através de tratamento ou aquisição de medidas

preventivas, quando a doença pode ser modificada por hábitos e fatores ambientais. No caso da doença de Parkinson, ainda não é definido que as mutações no gene são responsáveis pela doença. A presença de tais alterações dá indícios de aumento na predisposição de desenvolver a doença, e tem como características: ser degenerativa, progressiva, e sem cura. O conflito ético em questão se configura na “questionabilidade” de tal informação na vida de um paciente já que não há acréscimos no que concerne a prevenção e terapia.

Algumas características devem ser garantidas como: triagem voluntária, confidencialidade, privacidade com as informações. Ainda deve existir clareza na finalidade dos estudos, pois as informações devem ser úteis, mas não devem trazer malefícios, o que feriria um dos princípios básicos da ética. Portanto, a noção de risco-benefício deve ser ponderada acerca do fato de se ter a informação sobre a presença da mutação pode preparar o paciente de modo positivo ou causar alterações significantes como: estados depressivos, preocupação, preconceito por parte dos familiares. Diante desse impasse, é evidente o quanto o investimento em estudos sobre características ambientais poderia mudar o rumo do conflito e contribuir com a prevenção, já que poucas são as informações de fatores ambientais envolvidos na doença de Parkinson que podem dar bases de medidas educativas de prevenção. Além disso, os estudos de base genética podem oferecer informações que porventura ajudem a desvendar nuances de fisiopatologia da doença, e com isso haja possibilidade de melhoramento nos métodos diagnósticos, terapêuticos e até, quem sabe, terapia genética. Porém, tais benefícios são futuros e distantes, apesar de consideráveis. Portanto, para que a ciência avance de modo ético, os estudos devem ser realizados com responsabilidade e por equipes adequadas considerando os riscos e por isso garantindo confiabilidade, privacidade e suporte de esclarecimento para aqueles que tiverem seus resultados positivos.

IX. Conclusão

As mutações do gene LRRK2 apresentam distribuição geográfica mundial heterogênea.

Esta revisão sugere fortemente que as mutações G2385R e R1628P apresentam efeito fundador, sendo que a segunda tem o efeito fundador numa região mais restrita que a primeira.

A mutação G2019S, dentre as mais estudadas do gene LRRK2, é a que apresenta mais ampla distribuição geográfica, sendo encontrada em quatro dos seis continentes.

A mutação I2020T, apesar de investigada em diversas populações, só foi encontrada na população japonesa. Algumas mutações menos estudadas não apresentam estudos suficientes para elucidação do seu padrão de distribuição geográfica.

X. SUMMARY

Introduction: The Parkinson's disease (PD) is the second neurodegenerative disorder that most prevails in the world and, despite its epidemiologic significance, its cause still remains unknown. The LRRK2 gene has been investigated by control-case genetic studies in the pursuit of association evidences between the occurrence of this gene mutations and the occurrence or not of the DP. In these studies had been observed that the mutations presented distinct geographic distribution, once they were investigated in diverse population with different ethnic group, and found in different places of the world.

Objetives: This review intend to gather knowledge to clarify the world-wide distribution standard of the LRRK2 gene mutations in patients with DP.

Methods: This study performed a systematic review systematic review in which 529 articles have been found found through the search strategy with the terms "LRRK2 and Parkinson Disease". Between these articles, we selected the case-control studies which had evaluated the mutations in LRRK2 gene as a risk factor for PD. The following data were collected: number of individuals with PD with or without mutation; number of controls with or without mutation; the studied mutation; and the investigated population. After the data collection, graph and map were made for posterior results interpretation.

Results.. The G2019S mutation was investigated in 50% of the studies and was found in 4 continents (Europe, North and South America, Asia and Africa), showing, therefore, the most large geographic distribution. It haven't been showed yet cases of non-Asian people that are G2385R and R1628P mutation carriers, emphasizing that the last one founded only in the chinese and korean populations. Even though the I2020T mutation was investigated in many populations it was only found in japaneses.

Conclusion. LRRK2 gene mutations presents heterogenic world-wide geographic distribution. This review suggests powerfully that the G2385R and R1628P mutations presents founder effect. Some mutations still need more studies so it can be established a better standard of world-wide distribution.

Key-words. 1. Parkinson Disease. 2. Mutations. 3. Medic Geography. 4. LRRK2.

XI. Referências Bibliográficas

XI.I. Artigos Incluídos na Metanálise

- Aasly JO, Toft M, Fernandez-Mata I, Kachergus J, Hulihan M, White LR, et al. Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease in central Norway. *Annals of neurology* 2005 May; 57(5):762–5.
- Aasly JO, Vilariño-güell C, Dachsel JC, Philip J, West AB, Haugarvoll K, et al. Novel Pathogenic LRRK2 p.Asn1437His Substitution in Familial Parkinson's Disease. 2010;25(13):2156–63.
- Abdalla-Carvalho CB, Santos-Rebouças CB, Guimarães BC, Campos M, Pereira JS, de Rosso a LZ, et al. Genetic analysis of LRRK2 functional domains in Brazilian patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010 Dec; 17(12):1479–81.
- Aguiar PDC, Lessa PS, Godeiro C, Barsottini O, Felício AC, Borges V, et al. Genetic and environmental findings in early-onset Parkinson's disease Brazilian patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008 Jul 15; 23(9):1228–33.
- An X-K, Peng R, Li T, Burgunder J-M, Wu Y, Chen W-J, et al. LRRK2 Gly2385Arg variant is a risk factor of Parkinson's disease among Han-Chinese from mainland China. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008 Mar; 15(3):301–5.
- Bardien S, Marsberg A, Keyser R, Lombard D, Lesage S, Brice A, et al. LRRK2 G2019S mutation: frequency and haplotype data in South African Parkinson's disease patients. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*. 2010 Jul; 117(7):847–53.
- Carmine Belin A, Westerlund M, Sydow O, Lundströmer K, Håkansson A, Nissbrandt H, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) mutations in a Swedish Parkinson cohort and a healthy nonagenarian. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006 Oct; 21(10):1731–4.

- Bialecka M, Hui S, Klodowska-Duda G, Opala G, Tan E-K, Drozdik M. Analysis of LRRK2 G2019S and I2020T mutations in Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2005 Dec 16; 390(1):1–3.
- Bras JM, Guerreiro RJ, Ribeiro MH, Januario C, Morgadinho A, Oliveira CR, et al. G2019S dardarin substitution is a common cause of Parkinson's disease in a Portuguese cohort. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005 Dec; 20(12):1653–5.
- Civitelli D, Tarantino P, Nicoletti G, Cirò Candiano IC, Annesi F, De Marco EV, et al. LRRK2 G6055A mutation in Italian patients with familial or sporadic Parkinson's disease. *Clinical genetics*. 2007 Apr; 71(4):367–70.
- Clark LN, Wang Y, Karlins E, Saito L, Mejia-Santana H, Harris J, et al. Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1786–91.
- Cossu G, van Doeselaar M, Deriu M, Melis M, Molari A, Di Fonzo A, et al. LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Sardinia--A Mediterranean genetic isolate. *Parkinsonism & related disorders*. 2007 Feb; 13(1):17–21.
- Deng H, Le W, Guo Y, Hunter CB, Xie W, Jankovic J, et al. Genetic and Clinical Identification of Parkinson's Disease Patients with *LRRK2* G2019S Mutation. *Annals of Neurology*. 2005 Jun; 57(6).
- Deng H, Le W, Guo Y, Hunter CB, Xie W, Huang M, et al. Genetic analysis of LRRK2 mutations in patients with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*. 2006 Dec 21; 251(1-2):102–6.
- De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):21-3.
- Di Fonzo A, Wu-Chou Y-H, Lu C-S, van Doeselaar M, Simons EJ, Rohé CF, et al. A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics*. 2006 Jul; 7(3):133–8.
- Farrer MJ, Stone JT, Lin C-H, Dächsel JC, Hulihan MM, Haugarvoll K, et al. Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. *Parkinsonism & related disorders*. 2007 Mar; 13(2):89–92.

- Ferreira JJ, Guedes LC, Rosa MM, Coelho M, van Doeselaar M, Schweiger D, et al. High prevalence of LRRK2 mutations in familial and sporadic Parkinson's disease in Portugal. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007 Jun 15; 22(8):1194–201.
- Floris G, Cannas A, Solla P, Murru MR, Tranquilli S, Corongiu D, et al. Genetic analysis for five LRRK2 mutations in a Sardinian parkinsonian population: importance of G2019S and R1441C mutations in sporadic Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & related disorders*. Elsevier Ltd; 2009 May; 15(4):277–80.
- Funayama M, Hasegawa K, Ohta E, Kawashima N, Komiyama M, Kowa H, et al. An LRRK2 mutation as a cause for the parkinsonism in the original PARK8 family. *Annals of neurology*. 2005 Jun; 57(6):918–21.
- Fung H-C, Chen C-M, Hardy J, Singleton AB, Wu Y-R. A common genetic factor for Parkinson disease in ethnic Chinese population in Taiwan. *BMC neurology*. 2006 Jan; 6:47.
- Fung H-C, Chen C-M, Hardy J, Hernandez D, Singleton A, Wu Y-R. Lack of G2019S LRRK2 mutation in a cohort of Taiwanese with sporadic Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006 Jun; 21(6):880–1.
- Gao L, Gómez-Garre P, Díaz-Corrales FJ, Carrillo F, Carballo M, Palomino a, et al. Prevalence and clinical features of LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in southern Spain. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009 Aug; 16(8):957–60.
- Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet*. 2005;365(9457):415–6.
- Gordon PH, Mehal JM, Holman RC, Rowland AS, Cheek JE. Parkinson's Disease Among American Indians and Alaska Natives: A Nationwide Prevalence Study. *Mov Disord*. 2012 Sep 15;27(11):1456-9
- Gorostidi a, Ruiz-Martínez J, Lopez de Munain a, Alzualde a, Martí Massó JF. LRRK2 G2019S and R1441G mutations associated with Parkinson's disease are common in the Basque Country, but relative prevalence is determined by ethnicity. *Neurogenetics*. 2009 Apr; 10(2):157–9.

- Hassin-Baer S, Laitman Y, Azizi E, Molchadski I, Galore-Haskel G, Barak F, et al. The leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2) G2019S substitution mutation. Association with Parkinson disease, malignant melanoma and prevalence in ethnic groups in Israel. *Journal of neurology*. 2009 Mar; 256(3):483–7.
- Haubenberger D, Bonelli S, Hotzy C, Leitner P, Lichtner P, Samal D, et al. A novel LRRK2 mutation in an Austrian cohort of patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007 Aug 15; 22(11):1640–3.
- Illarioshkin SN, Shadrina MI, Slominsky PA, Beshpalova EV, Zagorovskaya TB. A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. 2007:413–7.
- Infante J, Rodríguez E, Combarros O, Mateo I, Fontalba A, Pascual J, et al. LRRK2 G2019S is a common mutation in Spanish patients with late-onset Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2006 Mar 13; 395(3):224–6.
- Kalinderi K, Fidani L, Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Kotsis a. The G2019S LRRK2 mutation is uncommon amongst Greek patients with sporadic Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007 Oct; 14(10):1088–90.
- Kay DM, Zabetian CP, Factor S a, Nutt JG, Samii A, Griffith A, et al. Parkinson's disease and LRRK2: frequency of a common mutation in U.S. movement disorder clinics. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006 Apr; 21(4):519–23.
- Kim J-M, Lee J-Y, Kim HJ, Kim JS, Shin E-S, Cho J-H, et al. The LRRK2 G2385R variant is a risk factor for sporadic Parkinson's disease in the Korean population. *Parkinsonism & related disorders*. Elsevier Ltd; 2010 Feb; 16(2):85–8.
- Latourelle JC, Sun M, Lew MF, Suchowersky O, Klein C, Golbe LI, et al. The Gly2019Ser mutation in LRRK2 is not fully penetrant in familial Parkinson's disease: the GenePD study. *BMC medicine*. 2008 Jan; 6:32.

- Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, Pollak P, Tison F, Tazir M, et al. G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2005 Nov; 58(5):784–7.
- Li C, Ting Z, Qin X, Ying W, Li B, Guo Qiang L, et al. The prevalence of LRRK2 Gly2385Arg variant in Chinese Han population with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007 Dec; 22(16):2439–43.
- Lu C-S, Wu-Chou Y-H, van Doeselaar M, Simons EJ, Chang H-C, Breedveld GJ, et al. The LRRK2 Arg1628Pro variant is a risk factor for Parkinson's disease in the Chinese population. *Neurogenetics*. 2008 Oct; 9(4):271–6.
- Macedo MG, Verbaan D, Fang Y, van Rooden SM, Visser M, Anar B, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of Dutch patients with early onset Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009 Jan 30; 24(2):196–203.
- Marongiu R, Ghezzi D, Ialongo T, Soleti F, Elia A, Cavone S, et al. Frequency and phenotypes of LRRK2 G2019S mutation in Italian patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006 Aug; 21(8):1232–5.
- Mata IF, Taylor JP, Kachergus J, Hulihan M, Huerta C, Lahoz C, et al. LRRK2 R1441G in Spanish patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2005 Jul 15; 382(3):309–11.
- Miyake Y, Tsuboi Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Kiyohara C, et al. LRRK2 Gly2385Arg polymorphism, cigarette smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Journal of the neurological sciences*. Elsevier B.V.; 2010 Oct 15; 297(1-2):15–8.
- Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D, Páisan-Ruíz C, Jain S, Halter CA, et al. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. 2005;365:410–2.
- Nichols WC, Marek DK, Pauciulo MW, Pankratz N, Halter C a, Rudolph A, et al. R1514Q substitution in Lrrk2 is not a pathogenic Parkinson's disease mutation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007 Jan 15; 22(2):254–7.

- Niu J, Yu M, Wang C, Xu Z. Leucine-rich repeat kinase 2 disturbs mitochondrial dynamics via Dynamin-like protein. *Journal of neurochemistry*. 2012 Aug; 122(3):650–8.
- Nuytemans K, Rademakers R, Theuns J, Pals P, Engelborghs S, Pickut B, et al. Founder mutation p.R1441C in the leucine-rich repeat kinase 2 gene in Belgian Parkinson's disease patients. *European journal of human genetics : EJHG*. 2008 Apr; 16(4):471–9.
- Okubadejo N, Britton A, Crews C, Akinyemi R, Hardy J, Singleton A, et al. Analysis of Nigerians with apparently sporadic Parkinson disease for mutations in LRRK2, PRKN and ATXN3. *PloS one*. 2008 Jan; 3(10):e3421.
- Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, et al. LRRK2 G2019S as a Cause of Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Jan 26;354(4):424-5.
- Paisán-Ruiz C, Nath P, Washecka N, Gibbs JR, Singleton AB. Comprehensive analysis of LRRK2 in publicly available Parkinson's disease cases and neurologically normal controls. *Human mutation*. 2008 Apr; 29(4):485–90.
- Papapetropoulos S, Singer C, Ross OA, Toft M, Johnson JL, Farrer MJ, et al. Clinical Heterogeneity of the LRRK2 G2019S Mutation. *Arch Neurol*. 2006 Sep;63:1242-6.
- Patra B, Parsian AJ, Racette B a, Zhao JH, Perlmutter JS, Parsian A. LRRK2 gene G2019S mutation and SNPs [haplotypes] in subtypes of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. Elsevier Ltd; 2009 Mar; 15(3):175–80.
- Pchelina SN, Yakimovskii AF, Ivanova ON, Emelianov AK, Zakharchuk AH, Schwarzman AL. G2019S LRRK2 mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006 Dec; 21(12):2234–6.
- Perez-Pastene C, Cobb S a, Díaz-Grez F, Hulihan MM, Miranda M, Venegas P, et al. Lrrk2 mutations in South America: A study of Chilean Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2007 Jul 18; 422(3):193–7.

- Pimentel MMG, Moura KCV, Abdalla CB, Pereira JS, de Rosso ALZ, Nicaretta DH, et al. A study of LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Brazil. *Neuroscience letters*. 2008 Mar 5; 433(1):17–21.
- Punia S, Behari M, Govindappa ST, Swaminath PV, Jayaram S, Goyal V, et al. Absence/rarity of commonly reported LRRK2 mutations in Indian Parkinson's disease patients. *Neuroscience letters*. 2006 Dec 1; 409(2):83–8.
- Ross O a, Wu Y-R, Lee M-C, Funayama M, Chen M-L, Soto AI, et al. Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2008 Jul; 64(1):88–92.
- Schlitter AM, Woitalla D, Mueller T, Epplen JT, Dekomien G. The LRRK2 gene in Parkinson's disease: mutation screening in patients from Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:891-2.
- Scholz S, Mandel RJ, Fernandez HH, Foote KD, Rodriguez RL, Barton E, et al. LRRK2 mutations in a clinic-based cohort of Parkinson's disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006 Dec; 13(12):1298–301.
- Shojaee S, Sina F, Farboodi N, Fazlali Z, Ghazavi F, Ghorashi SA, et al. A clinic-based screening of mutations in exons 31, 34, 35, 41, and 48 of LRRK2 in Iranian Parkinson's disease patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2009 May 15; 24(7):1023–7.
- Spanaki C, Latsoudis H, Plaitakis A. LRRK2 mutations on Crete: R1441H associated with PD evolving to PSP. *Neurology*. 2006 Oct;67:1518.
- Tan EK, Shen H, Tan LCS, Farrer M, Yew K, Chua E, et al. The G2019S LRRK2 mutation is uncommon in an Asian cohort of Parkinson's disease patients. *Neuroscience letters*. 2005 Aug 26; 384(3):327–9.
- Tan EK, Zhao Y, Skipper L, Tan MG, Di Fonzo a, Sun L, et al. The LRRK2 Gly2385Arg variant is associated with Parkinson's disease: genetic and functional evidence. *Human genetics*. 2007 Feb; 120(6):857–63.
- Tan E-K, Lim H-Q, Yuen Y, Zhao Y. Pathogenicity of LRRK2 P755L variant in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008 Apr 15; 23(5):734–6.

- Toft M, Mata IF, Ross O a, Kachergus J, Hulihan MM, Haugarvoll K, et al. Pathogenicity of the Lrrk2 R1514Q substitution in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007 Feb 15; 22(3):389–92.
- Tomiyama H, Mizuta I, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Li L, et al. LRRK2 P755L variant in sporadic Parkinson's disease. *Journal of human genetics*. 2008 Jan; 53(11-12):1012–5.
- Vijayan B, Gopala S, Kishore A. LRRK2 G2019S mutation does not contribute to Parkinson's disease in South India. *Neurology India*. 2011; 59(2):157–60.
- Wang L, Guo J, Nie L, Xu Q, Zuo X, Sun Q, et al. A novel LRRK2 mutation in a mainland Chinese patient with familial Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2010 Jan 14; 468(3):198–201.
- Warren L, Gibson R, Ishihara L, Elango R, Xue Z, Akkari a, et al. A founding LRRK2 haplotype shared by Tunisian, US, European and Middle Eastern families with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2008 Jan; 14(1):77–80.
- Williams-Gray CH, Goris a, Foltynie T, Brown J, Maranian M, Walton a, et al. Prevalence of the LRRK2 G2019S mutation in a UK community based idiopathic Parkinson's disease cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006 May; 77(5):665–7.
- Wu T, Zeng Y, Ding X, Lia X, Lia W, Dong H, Chen S. A novel P755L mutation in LRRK2 gene associated with Parkinson's disease. 2006;17(18):1859–62.
- Xiomerisiou G, Hadjigeorgiou GM, Gourbali V, Johnson J, Papakonstantinou I, Papadimitriou a, et al. Screening for SNCA and LRRK2 mutations in Greek sporadic and autosomal dominant Parkinson's disease: identification of two novel LRRK2 variants. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007 Jan; 14(1):7–11.
- Yao L-Y, Guo J-F, Wang L, Yu R-H, Sun Q-Y, Pan Q, et al. LRRK2 Pro755Leu variant in ethnic Chinese population with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 May 9; 495(1):35–8.

- Yescas P, López M, Monroy N, Boll M-C, Rodríguez-Violante M, Rodríguez U, et al. Low frequency of common LRRK2 mutations in Mexican patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Nov 19; 485(2):79–82.
- Yu L, Hu F, Zou X, Jiang Y, Liu Y, He X, et al. LRRK2 R1628P contributes to Parkinson's disease susceptibility in Chinese Han populations from mainland China. *Brain research*. Elsevier B.V.; 2009 Nov 3; 1296:113–6.
- Zabetian CP, Yamamoto M, Lopez AN, Ujike H, Mata IF, Izumi Y, et al. LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009 May 15; 24(7):1034–41.
- Zhang Z, Burgunder J-M, An X, Wu Y, Chen W, Zhang J, et al. LRRK2 R1628P variant is a risk factor of Parkinson's disease among Han-Chinese from mainland China. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009 Oct 15; 24(13):1902–5.
- Zheng Y, Liu Y, Wu Q, Hong H, Zhou H, Chen J, et al. Confirmation of LRRK2 S1647T variant as a risk factor for Parkinson's disease in southern China. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011 Mar; 18(3):538–40.

XI.II. Demais artigos utilizados

- Abou-Sleiman PM, Muqit MMK, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature reviews. Neuroscience*. 2006 Mar; 7(3):207–19.
- Agundez JAG, Jimenez-jimenez FJ, Luengo A, Bernal ML, Molina JA, Ayuso L, et al. Association between the oxidative polymorphism and early onset of Parkinson's disease, *Clin. Pharmacol. Ther.* 57 291-298, 1995.
- Agúndez JAG, Luengo A, Molina JA, Orti-pareja M, Vasquez A, Ramos F, et al. Slow allotypic variants of the NAT2 gene and susceptibility to early-onset Parkinson ' s disease. *Neurology*, 51;1587-92, 1998.
- Bandmann O. DJ-1: the second gene for early onset Parkinson disease. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):357–8.

- Berg D, Schweitzer KJ, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, Belcredi P, et al. Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain: a journal of neurology*. 2005 Dec; 128(Pt 12):3000–11.
- Biskup S, Moore DJ, Rea A, Lorenz-Deperieux B, Coombes CE, Dawson VL, et al. Dynamic and redundant regulation of LRRK2 and LRRK1 expression. *BMC neuroscience*. 2007 Jan; 8:102.
- Bonifati V. LRRK2 low-penetrance mutations (Gly2019Ser) and risk alleles (Gly2385Arg)-linking familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurochemical research*. 2007 Oct; 32(10):1700–8.
- Choi JM, Woo MS, Ma H-I, Kang SY, Sung Y-H, Yong SW, et al. Analysis of PARK genes in a Korean cohort of early-onset Parkinson disease. *Neurogenetics*. 2008 Oct; 9(4):263–9.
- Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiological reviews*. 2011 Oct; 91(4):1161–218.
- Dächsel JC, Farrer MJ. and Parkinson Disease. 2010;67(5):542–7.
- Daniëls V, Vancaenenbroeck R, Law BMH, Greggio E, Lobbestael E, Gao F, et al. Insight into the mode of action of the LRRK2 Y1699C pathogenic mutant. *Journal of neurochemistry*. 2011 Jan; 116(2):304–15.
- Di Fonzo a, Chien HF, Socal M, Giraudo S, Tassorelli C, Iliceto G, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1557–62.
- Do CB, Tung JY, Dorfman E, Kiefer AK, Drabant EM, Francke U, et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS genetics*. 2011 Jun; 7(6):e1002141.
- Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nature reviews. Genetics*. 2006 Apr; 7(4):306–18.
- Haugarvoll K, Rademakers R, Kachergus JM, Nuytemans K, Ross O a, Gibson JM, et al. Lrrk2 R1441C parkinsonism is clinically similar to sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16 Pt 2):1456–60.

- Haugarvoll K, Wszolek ZK. Clinical features of LRRK2 parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders*. Elsevier Ltd; 2009 Dec; 15 Suppl 3:S205–8.
- Haugarvoll K, Wszolek ZK. PARK8 LRRK2 parkinsonism. *Current neurology and neuroscience reports*. 2006 Jul;6(4):287–94.
- Healy DG, Falchi M, O’Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson’s disease: a case-control study. *Lancet neurology*. 2008 Jul; 7(7):583–90.
- Hedrich K, Winkler S, Hagenah J, Kabakci K, Kasten M, Schwinger E, et al. Recurrent LRRK2 (Park8) mutations in early-onset Parkinson’s disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006 Sep; 21(9):1506–10.
- Hulihan MM, Ishihara-Paul L, Kachergus J, Warren L, Amouri R, Elango R, et al. LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study. *Lancet neurology*. 2008 Jul; 7(7):591–4.
- Imai Y, Gehrke S, Wang H-Q, Takahashi R, Hasegawa K, Oota E, et al. Phosphorylation of 4E-BP by LRRK2 affects the maintenance of dopaminergic neurons in *Drosophila*. *The EMBO journal*. 2008 Sep 17; 27(18):2432–43.
- Ishihara L, Gibson R a, Warren L, Amouri R, Lyons K, Wielinski C, et al. Screening for Lrrk2 G2019S and clinical comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson’s disease families. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007 Jan; 22(1):55–61.
- Ishihara L, Warren L, Gibson R, Amouri R, Lesage S, Durr A, et al. Clinical features of Parkinson disease patients with homozygous leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutations. *Arch. Neurol* 2006; 63,1250–4.
- Jenner P. Oxidative Stress in Parkinson ’ s Disease. *Ann Neurol*, 2003; 53(3):26–38.
- Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, Taylor JP, Lincoln S, Aasly J, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant

- parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am. J. Hum. Genet.* 2005 Apr;76(4):672–80.
- Khan NL, Jain S, Lynch JM, Pavese N, Abou-Sleiman P, Holton JL, et al. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain : a journal of neurology.* 2005 Dec; 128(Pt 12):2786–96.
- Korr D, Toschi L, Donner P, Pohlenz H, Kreft B, Weiss B. LRRK1 protein kinase activity is stimulated upon binding of GTP to its Roc domain. *Cell Signalling.* 2006;18:910–20.
- Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G, et al. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) Gene at the PARK11 Locus in Familial Parkinson Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;2(April), 82:822–33.
- Lee BD, Dawson VL, Dawson TM. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) as a potential therapeutic target in Parkinson ' s disease. *Trends in pharmacological sciences.* 2012;33(7):365–73.
- Lesage S, Leutenegger A, Ibanez P, Janin S, Lohmann E, Dürr A, et al. *LRRK2* Haplotype Analyses in European and North African Families with Parkinson Disease: A Common Founder for the G2019S Mutation Dating from the 13th Century. *Am. J. Hum. Genet.* 2005. 77:330-2.
- Lesage S, Belarbi S, Troiano A, Condroyer C, Hecham N, Pollak P, et al. Is the common LRRK2 G2019S mutation related to dyskinesias in North African Parkinson disease? *Neurology.* 2008. 71:1550-2.
- Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics.* 2009 Apr 15;18(R1):48–59.
- Lesage S, Durr A, Tazir M, Lhomann E, Leutenegger AL, Janin S, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N. Engl. J. Med.* 2006. 354:422-3.
- Lesage S, Condroyer C, Lannuzel a, Lohmann E, Troiano a, Tison F, et al. Molecular analyses of the LRRK2 gene in European and North African autosomal dominant Parkinson's disease. *Journal of medical genetics.* 2009 Jul;46(7):458–64.

- Marín I. The Parkinson disease gene LRRK2: evolutionary and structural insights. *Mol. Biol. Evol.* 2006 Dec; 23(12):2423–33.
- Mata IF, Wedemeyer WJ, Farrer MJ, Taylor JP, Gallo K a. LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. *Trends in neurosciences.* 2006 May;29(5):286–93.
- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annual review of neuroscience.* 2003 Jan;26:81–104.
- Moore DJ, Dawson VL, Dawson TM. Lessons from *Drosophila* Models of DJ-1 Deficiency. *Science of Aging Knowledge Environment.* 2006 Jan 11;(2), pe2.
- Nirit, L, Eldad M. Heredity in Parkinson's Disease: New Findings, *Neurology* 2001 Jun. 3(6):435-8.
- Orr-Urtreger a, Shifrin C, Rozovski U, Rosner S, Bercovich D, Gurevich T, et al. The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect? *Neurology.* 2007 Oct 16;69(16):1595–602.
- Parkinson I, Consortium G, Trust W, Control C. A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson's disease. *PLoS genetics.* 2011 Jun;7(6):e1002142.
- Paisan-ruiz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004. 44(4):595-600.
- Pimentel MMG, Moura KCV, Abdalla CB, Pereira JS, de Rosso ALZ, Nicaretta DH, et al. A study of LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Brazil. *Neuroscience letters.* 2008 Mar 5;433(1):17–21.
- Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008;15:14–20.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science,* 1997. 276(5321):2045–7.
- Sancho RM, Law BM, Harvey K. Mutations in the LRRK2 Roc-COR tandem domain link Parkinson's disease to Wnt signalling pathways. 2009 Oct 15;18(20):3955–68.

- Sandy MS, Armstrong M, Tanner CM, Daly AK, Di monte DA, Langston JW, et al. CYP2D6 allelic frequencies in young-onset Parkinson's disease, *Neurology*, 1996 Jul. 47(1):225-30.
- Schapira AH. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, Nov. 76(11):1472-8.
- Simon-sanchez J, Herranz-perez V, Olucha-bordonau F, Perez-tur J. LRRK2 is expressed in areas affected by Parkinson's disease in the adult mouse brain. *Eur J Neurosci*, 2006. 23(3):659-66.
- Simón-Sánchez J, Martí-Massó J-F, Sánchez-Mut JV, Paisán-Ruiz C, Martínez-Gil A, Ruiz-Martínez J, et al. Parkinson's disease due to the R1441G mutation in Dardarin: a founder effect in the Basques. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006 Nov; 21(11):1954–9.
- Singleton AA, Editor C, Buehler B. Parkinson Disease and LRRK2. 2012;9–12
- Smith WW, Pei Z, Jiang H, Dawson VL, Dawson TM, Ross C a. Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity. *Nature neuroscience*. 2006 Oct; 9(10):1231–3.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Le VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997. 388(6645):839–40
- Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1998 May 26. 95(11):6469–73.
- Taylor JP, Mata IF, Farrer MJ. LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? *Trends Mol Med* 2006 Feb;12(2):76-82.
- West, A.B.; Maraganore, D.; Crook, J.; Lesnick, T.; Lockhardt, P.J. Functional association os the parkin gene promoter with idiopathic Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet* 2002 Oct 15. 11(22):2787-92.
- West AB, Moore DJ, Biskup S, Bugayenko A, Smith WW, Ross CA, et al. Parkinson ' s disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005 Nov 15;102(46):16842-7.

Willis AW, Schootman, M., Kung, N., Racette, BA. Epidemiology and neuropsychiatric manifestations of Young Onset Parkinson's Disease in the United States. *Parkinsonism Relat Disord* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.09.014>

Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004 Nov 18;44(4):601-7.

XII. ANEXOS

Tabela geral com dados dos artigos incluídos na metanálise.

Estudo	Tamanho da Amostra	Pacientes	Pacientes com Mutação	Controles	Controles com Mutação	Mutação Estudada	População Estudada
Aasly et al, 2005	954	435	9	519	0	G2019S	Noruega
Aasly et al, 2010	1315	692	2 (Asn1437His)	623	0	Todo o gene	Norueguesa
Abdalla-Carvalho et al, 2010	414	204	1 (T1410M/G2019S); 3(T1410M); 2(G2019S); 1(C2139S); 2(Y2189C)	210	1 (T1410M); 2 (Y2189C)	Todo o gene	Brasileira e Portuguesa
Aguiar et al, 2008	153	72	4 (G2019S)	72	0	I1122V, R1441G/ C/H, Y1699C e G2019S	Brasileira
An et al, 2008	934	600	71	334	11	G2385R	Chinesa
Bardien et al, 2010	284	205	4	79	0	G2019S	Caucasianos, afrincânderes, origem mista, negros e indianos
Belin et al, 2006	589	284	4 (G2019S)	305	1 (G2019S)	R1441G/ C/H, G2019S e I2020T	Sueco
Bialecka et al, 2005	364	174	0	190	0	G2019S e I2020T	Polonesa
Bras et al, 2005	254	128	11 (G2019S)	126	0	exons 31 e 41	Portugal
Civitelli et al, 2007	688	488	14 (G2019S)	180	0	Exon 41	Itália
Clark et al, 2006	551	323	10 (G2019S)	216	0	G2019S, L1114L, I1122V, R1441G/ C/H, Y1699C	EUA
Clark et al, 2006 (J)	267	181	18 (G2019S)	98	2 (G2019S)	G2019S, L1114L, I1122V, R1441G/ C/H, Y1699C	EUA (Ascendência Judia)

Anexo I - Tabela contendo dados dos artigos incluídos (continuação)

Cossu et al, 2007	153	98	1 (G2019S)	55	1 (G2019S)	G2019S, R1441G/C/H	Sardínia (Mediterrâneo)
Deng et al, 2005	456	326	4	130	0	G2019S	América do Norte (BRANCO, HISPANICO, JUDEU)
Deng et al, 2006	716	496	1 (R1441G); 6 (G2019S)	220	0	G2019S, R1441G/C/H	América do Norte
Di Fonzo et al, 2006	981	608	61 (G2385R), 10 (Ala419Val), 7 (P755L), 1 (Met1869Arg), 1 (Glu1874Stop)	373	18 (G2385R), 3 (Ala419Val), 10 (P755L)	G2385R, Ala419Val, Pro755Leu, Met1869Arg e Glu1874Stop	Chinesa
Farrer, et al 2007	745	410	34	335	13	G2385R	Chinesa Taiwan
Ferreira JJ et al, 2007	239	138	9 (G2019S) 1 (R1441H)	101	0	G2019S, R1441G/C/H	Portugal (etnia Caucasiana)
Floris et al, 2009	464	356	6 (G2019S); 2 (R1441C)	208	0	G2019S e R1441G/C/H	Italia
Funayama et al, 2005	397	207	19 (I2020T)	190	3 (I2020T)	L1114L, I1122V, R1441G/C/H, Y1699C, I2020T (Sequenciou todo o gene em 19 pacientes)	Japão
Fung et al, 2006	481	305	27	176	1	G2385R	Chinesa de Taiwan
Fung H.C. et al, 2006	556	343	0	213	0	G2019S	Taiwan
Gao et al, 2009	474	187	3 (G2019S) e 3 (R1441G)	287	1 (G2019S)	G2019S, R1441G/C/H	Espanha
Gilks et al, 2005	827	482	8 (G2019S)	345	0	G2019S	Inglaterra
Gorosti et al, 2009 (NB)	254	199	12 (G2019S) e 6 (R1441G)	55	1 (G2019S)	G2019S e R1441G/C/H	País basco (População não basca)
Gorosti et al,	302	219	4 (G2019S) e 49	83	0	G2019S e R1441G/	País Basco (População

Anexo I - Tabela contendo dados dos artigos incluídos (continuação)

2009 (B)	(R1441G)					C/H	basca)
Hassin-Baer et al, 2009	1142	242	19	900	1	G2019S	Israelita (Judeus)
Haubenberg et al, 2007	450	162	1 (S973N); 5 (R1514Q)	288	0	R793M, Q930R, S973N, R1067Q, S1096C, L1114L, I1122V, S1228T, I1371V, R1441G/ C/H, R1514Q, Y1699C, M1869T, R1941H, I2012T, G2019S, I2020T, T2356I, G2385R	Áustria
Illarioshkin et al, 2007	654	304	3	350	0	G2019S	Russa
Infante et al, 2006	415	105	8 (G2019S)	310	0	G2019S e R1441G/ C/H	Norte da Espanha
Kalindieri et al, 2007	340	180	0	160	0	G2019S	Gregos
Kay D.M. et al, 2006	3072	1425	18	1647	1	G2019S	Oregon, Washington, and New York
Kim et al, 2010	1345	923	82 (G2385R); 3 (R1628P)	422	21 (G2385R) e 1 (R1628P)	G2385R, R1628P	Koreana
Latour et al, 2008	1784	1029	4 (R1441C) e 60 (G2019S)	255	0	G2019S e R1441G/ C/H, I2020T e Y1699C	Multicêntrico
Lesage et al, 2005 (E)	348	174	5 (G2019S)	174	1 (G2019S)	Exon 41	Europa
Lesage et al, 2005 (NA)	99	17	7 (G2019S)	82	0	Exon 41	Norte da África
Li et al, 2007	449	235	14	214	0	G2385R	Chinesa
Lu et al, 2008	1337	834	62	543	20	R1628P	Han Chinesa

Anexo I - Tabela contendo dados dos artigos incluídos (continuação)

Macedo et al, 2009	562	187	1 (T2356I)	375	0	exons 19, 31, 35, 38, 41, 48	Holandeses
Marongiu et al, 2006	1372	1072	20	300	0	G2019S	Italia
Mata et al, 2005	325	225	5 (R1441G)	100	0	exon 31	Espanha (Asturias)
Miyake et al, 2010	622	250	30	372	23	G2385R	Japoneses
Nichols et al, 2005	1994	767	35 (G2019S)	1227	0	G2019S	América do Norte
Nichols et al, 2007	1322	954	16	368	5	R1514Q	Estados Unidos (94% Caucasianos 5% Hispânicos)
Nuytemans et al, 2008	582	304	6 (R1441C)	278	0	R325Q, K1468E, R1483Q, Y2189C	Belga
Okuba dejo et al, 2008	108	57	0	51	0	exon 31 e 41	Nigerianos
Ozelius et al, 2006	437	120	22	317	4	G2019S	Judeus Ahskenazi
Paisán-Ruiz, 2008	547	272	4 (G2019S); 1 (M712V); 1 (R1728L); 1 (R1728H); 1 (T2141M); 1 (T2143H); 1 (L2466H)	275	1 (C228S); 1 (A716V); 1 (K871E); 1 (L1870F); 1 (E2395K)	Todo o gene	Estados Unidos (Caucasianos)
Papapoulos et al, 2006	215	130	4 (G2019S)	85	1 (G2019S)	I2012T, G2019S, I2020T	Estados Unidos
Patra et al, 2009	761	575	9	186	2	G2019S	Americana Não-Hispânica
Pchelina et al, 2006	369	208	3	161	0	G2019S	Russa
Perez-Pastene et al, 2007	319	166	5 (G2019S)	153	0	G2019S e R1441G/C/H	Chilena
Piment	279	154	3 (G2019S)	125	0	Exons 31	Brasileira

Anexo I - Tabela contendo dados dos artigos incluídos (continuação)

el et al, 2008						e 41 (pacientes) e G2019S (Controles)	
Punia et al, 2006	1012	800	1 (G2019S)	212	0	G2019S, R1441G/C/H	Indiana
Ross et al, 2008 (C)	1986	1079	66	907	31	R1628P	Chinesa
Ross et al, 2008 (J)	246	151	0	95	0	R1628P	Japonesa
Schlitte r et al, 2006	456	120	2 (G2019S); 1 (A1151T)	336	0	9 exons (19,24, 25, 29, 31, 34, 35, 38 e 41)	Alemã
Scholz et al, 2006	311	202	1 (G2019S)	109	0	G2019S, R1441G/C/H	América do Norte (Flórida)
Shojaee et. al, 2009	405	205	1 (R1441C)	200	0	exons 31, 34, 35, 41 e 48	Iraniana
Spanak i et al, 2006	566	266	1 (G2019S); 1 (R1441H)	300	0	G2019S, I2020T e R1441G/C/H	Creta (Grécia)
Tan et. al, 2005	1000	675	0	325	0	G2019S	Chinesa, malaia e indiana
Tan et. al, 2007	989	494	37	495	18	G2385R	Chinesa de Singapura
Tan et. al, 2008	439	204	4	235	6	P755L	Chinesa
Toft et al, 2007 (E)	410	205	2	205	0	R1514Q	Espanha
Toft et al, 2007 (I)	372	186	3	186	7	R1514Q	Irlanda
Toft et al, 2007 (N)	676	338	11	338	5	R1514Q	Noruega
Tomiya ma et al, 2008	1084	501	6 (P755L)	583	8 (P755L)	Exon 19	Japoneses
Vijaya n et al, 2011	286	186	0	100	0	G2019S	Indianos (Sul da Índia)
Wang et. al, 2010	215	15	1 (G2385R); 1 (R1628P); 1 (A1847G)	200	0	Todo o gene	Mainland China

Anexo I - Tabela contendo dados dos artigos incluídos (continuação)

Warren et al, 2008 (T)	533	200	72	333	58	G2019S	Tunísia
Warren et al, 2008 (USA)	116	83	2	33	0	G2019S	Estados Unidos
Williams-Gray et al, 2006	1406	519	2	887	0	G2019S	UK
Wu et al, 2006	1363	598	12 (P755L)	765	0	exon 19	Chineses da etnia han
Xiromerisiou et al, 2007	575	290	1 (G2019S); 1 (A211V); 1 (K544E)	235	0	G2019S	Gregos
Yao et al, 2011	799	401	4	398	2	Pro755Leu	Chineses han
Yescas et al, 2010	519	319	1 (R1441G); 1 (R1441H); 1 (G2019S)	200	0	G2019S, Y1699C, R1441C/ G/H e outras mutações nos exons 35,41 e 31	Mestiços mexicanos
Yu et al, 2009	628	328	17	300	6	R1628P	Han Chinesa
Zabetian et al, 2009	2272	601	71 (G2385R); 7(L1446P); 2 (R1067Q); 2(G2019S); 1(V1450I)	1628	101 (G2385R); ; 33 (L1446P); 3 (V1450I); 1 (R1067Q)	R1067Q, R1441G/ C/H, L1446P, V1450I, R1628P, I2012T, G2019S, I2020T e G2385R	Japonesa
Zhang et al, 2009	1059	600	43	459	11	R1628P	Han Chinesa
Zheng et al, 2011	818	406	244	412	245	S1647T	Chineses da etnia han