

GENETIKA PARKINSONOVÉJ CHOROBY

MUDr. Katarína Kollárová, MUDr. Pavel Ressler, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

PCh je svojou prevalenciou druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie. V priemere postihuje 1 % populácie asi vo veku 65 rokov, pričom riziko vzniku rastie vekom. Mužov postihuje 1,5-krát častejšie ako ženy. Donedávna sa výskum zameriaval na environmentálne spúšťače ochorenia. Podiel genetických faktorov vychádza z výsledkov štúdií dvojčiat, ďalej z mnohonásobne vyššieho výskytu ochorenia v niektorých rodinách z objavu vzácnych monogénne podmienených foriem tohto ochorenia. Je to komplexný, multifaktoriálny syndróm neznámej etiológie, pričom environmentálne a genetické faktory interagujú zatiaľ neznámym spôsobom. Familiárne formy tvoria celkom 10–15 % výskytu. Molekulárna analýza familiárnych foriem ochorenia nám pomôže objasniť patogenézu sporadických foriem. PCh sa vyznačuje veľkou genetickou heterogenitou. Niekoľko známych príčinných génov hrá dôležitú úlohu v UPS, závislom na ATP. Jeho vrodená, alebo získaná porucha vedie k ukladaniu abnormálnych proteínov. Mechanizmus neurodegenerácie nie je celkom presne známy, uvažuje sa o vytváraní pórov zvyšujúcich bunkovú permeabilitu, čo vedie k bunkovej smrti. Oxidačný stres je takto zjednocujúcim článkom súčasných teórií o patogenéze PCh.

Kľúčové slová: Parkinsonova choroba, patogenéza, genetika, environmentálne faktory, oxidačný stres.

Neurol. pro praxi, 2007; (8)6: 357–359

Zoznam použitých skratiek

AD – autozomálne dominantný

AR – autozomálne recesívny

MAO – monoaminoxidáza

MPTP – 1-metyl, 4-fenyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin

PCh – Parkinsonova choroba

UPS – ubiquitínový proteazómový systém

Úvod

PCh bola popísaná v roku 1817 Jamesom Parkinsonom (11). Predstavuje druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie po Alzheimerovej chorobe. Je to komplexný multifaktoriálny syndróm neznámej etiológie s chronicky progredujúcim priebehom. V priemere postihuje asi 1 % populácie vo veku 65 rokov, pričom riziko vzniku rastie vekom. Vo veku 85 rokov narastá prevalencia na 4–5 %. Vyskytuje sa v každej etnickej skupine a geografickej oblasti s najnižšou prevalenciou v Číne, Japonsku a Afrike.

Patologicko-anatomickým podkladom je tvorba intracelulárnych inklúzií s obsahom alfa-synukleínu (súčasť Lewyho teliesok) a postupný úbytok dopamínerných neurónov v pars compacta substantia nigra. K manifestácii parkinsonských príznakov je potrebný úbytok 80 % daných neurónov (15).

PCh sa vyznačuje nízkou heritabilitou a genetickou heterogenitou. Familiárne formy predstavujú celkom 10–15 % výskytu (16). Ich molekulárna analýza nám však pomôže objasniť patogenézu sporadických foriem. Symptómy familiárnej PCh nastupujú niekedy aj o desiatky rokov skôr a sú často menej typické, ale špecifické pre dnes už známe jednotlivé formy mutácií (podrobne sa o nich zmienim v ďalšej časti textu). Fenotyp sporadickej (idiopatickej) formy charakterizujú tri kardinálne príznaky: pokojový tremor, rigidita a bradykinéza, dobre reagujúce na

L-dopu. PCh je dnes nutné považovať za klinicko-patologickú entitu a teda definitívnu diagnózu možno stanoviť až post mortem.

Rizikové faktory

Donedávna sa výskum PCh zameriaval na environmentálne faktory, dnes sa však predpokladá, že ochorenie vzniká kombináciou vonkajších faktorov a individuálnej genetickej predispozície. Genetika je rozhodujúca pri skorom začiatku ochorenia, ale vo väčšine prípadov sa PCh rozvíja až po päťdesiatom roku života. Teda častejšie sa vyskytujúce sporadické formy budú spôsobené radou environmentálnych rizikových faktorov (1).

V ranných osemdesiatych rokoch minulého storočia vyvolal syntetický opiát MPTP (1-metyl, 4-fenyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin) po intravenózne aplikácii ťažké parkinsonské príznaky (10). V ďalších štúdiách sa zistila súvislosť s expozíciou ťažkým kovom, pesticídmi a rozpúšťadlami. Prekvapivým zistením je inverzný vzťah fajčenia k PCh. Predpokladajú sa dva potenciálne biologické mechanizmy. Fajčenie znižuje aktivitu MAO, čo môže mať neuroprotektívny efekt, alebo ide o priame neuroprotektívne pôsobenie nikotínu (19).

Podstatný podiel genetických faktorov na patogenéze PCh sa potvrdil v longitudinálnej štúdií dvojčiat s rodinným výskytom. V predklinickom štádiu nigrostriálnej degenerácie sa pozitronovou emisnou tomografiou (18) F-dopa našla signifikantne vyššia konkordancia dopamínergnej dysfunkcie u monozygotných ako u dizygotných dvojčiat (18). Výsledky z viac ako 10 štúdií poukazujú na 3–14-násobne vyššie riziko vzniku PCh u prvostupňových príbuzných v porovnaní s nepostihnutými rodinami (17). Ďalším dôkazom genetického podkladu je objav génov pre vzácne, monogénne dedičné formy (16).

Genetické faktory

V súčasnosti poznáme 12 lokusov asociovaných s PCh (PARK1–13), pričom príčinné gény niektorých z nich sa ešte neidentifikovali (tabuľka 1). Prenos je AD, alebo AR, pričom podľa patologicko-anatomických nálezov, úbytok neurónov u AR podmieneného parkinsonizmu spravidla nie je podmienený ukladaním patologického proteínu. Prvým genetickým dôkazom vzniku PCh bol objav génu pre α -synukleín (Polymeropoulos, 1997, SNCA gén, **lokus PARK1**) s väzbou na chromozóm 4q21–23 vo veľkej talianskej rodine Žijúcej v Contursi, s výskytom PCh v štyroch generáciách so skorým začiatkom (s priemerným vekom nástupu 45,6 rokov) a rýchlou progresiou. Bodové mutácie α -synukleínu sa následne našli aj v niekoľkých gréckych a nemeckých rodinách. Mutácia SNCA génu je však v praxi zriedka príčinou sporadickej, či familiárnej PCh.

Jeho prvotný objav u familiárnej formy PCh nám však objasňuje jeho úlohu pri sporadických formách.

Blížšia charakteristika génov

Alfa-synukleín je presynaptický proteín, ktorého funkcia ešte nie je celkom známa. Ovplyvňuje synaptickú plasticitu a tak reguluje presynaptické uvoľňovanie dopamínu. Pri nadmernej expresii dochádza k jeho zvýšenej fibrilogenéze, k následnej agregácii a ukladaniu spolu s ďalšími proteínmi vo forme Lewyho teliesok. Agregácia synukleínu vedie k tvorbe voľných kyslíkových radikálov, ako aj oxidačný stres spôsobuje konformačné zmeny α -synukleínu. Vytvára sa tak bludný kruh a α -synukleín má teda kľúčovú úlohu v kaskáde degeneratívnych zmien.

Počet kópií SNCA génu ovplyvňuje vek nástupu, rýchlosť progresie a závažnosť ochorenia, teda tzv. malignitu fenotypu. Tento fenomén multiplikácie, po-

Tabuľka 1. Lokusy a gény s väzbou na familiárny výskyt PCh (5)

Lokus	Chromozóm	Gén	Dedičnosť
PARK1	4q 21-23	α -synukleín	AD
PARK2	6q 25,2-27	parkin	AR
PARK3	2p13	Neznámy	AD
PARK5	4p14	UCHL1	AD
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR
PARK7	1p36	DJ1	AR
PARK8	12p11-q13	LRRK2/dardarin	AD
PARK9	1p36	Neznámy	AR
PARK10	1p32	Neznámy	Neznáma
PARK11	2q36-37	Neznámy	Neznáma
PARK 12	Xq	Neznámy	X-viazaná
PARK 13	2p	HTRA2	AD

pisany Singletonom a kol. v roku 2003 v severoamerickú rodinu z lowy, je našťastie vzácny (20).

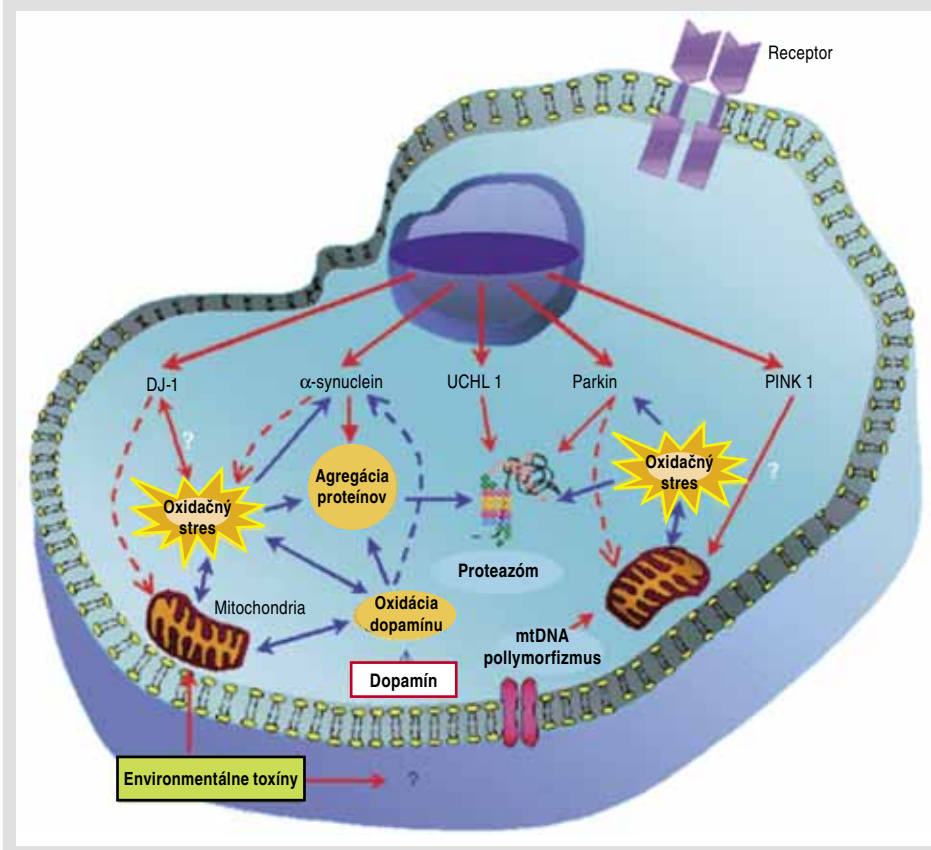
Asi 50 % rodinného výskytu PCh so skorým začiatkom, tzv. autozomálne recesívny juvenilný parkinsonizmus, je založený na mutácii parkin génu (**PARK2 lokus**, chromozóm 6q 25,2-27), ktorý po prvýkrát popísal v japonských rodinách. Parkin je jedným z najväčších génov v ľudskom genóme a zo všetkých známych príčinných génov pre PCh podlieha najväčšiemu počtu rôznych mutácií. Podľa štúdie Forouda a kol. (3), mutácie tohto génu ovplyvnia vek začiatku ochorenia na dávku závislým (dose-dependent) spôsobom. To znamená, že jedinci s postihnutím oboch alel parkin génu majú najskorší nástup príznakov. Na rozdiel od idiopatickej PCh, sa u jedincov-homozygotov s mutáciou parkin génu nenašli Lewyho teleská. V tomto prípade sa predpokladá, že majú v istom zmysle protektívny význam, teda chránia okolité bunky pred poškodzovaním toxoproteínmi. Ich neprítomnosť by tak vysvetľovala rýchlu degeneráciu a skorý začiatok ochorenia (18). Fenotypovo sa táto „podjednotka“ vyznačuje častým výskytom fokálnej dystonie, hyperreflexiou, pomalým priebehom ochorenia a skorým nástupom L-dopa indukovaných komplikácií. Výskyt psychózy, axonálnej polyneuropatie, či mozočkovej symptomatiky u tohto typu mutácie takisto nie je zriedkavý (13).

Vek nástupu pri mutácii parkin génu môže variovať v rozmedzí od 7 do 54 rokov, pričom väčšina sa manifestuje v druhej a tretej dekáde (11).

Lokus PARK 3 je lokalizovaný na chromozóme 2p13 a bol pôvodne spájaný s AD formou prenosu PCh v nemeckých rodinách. Klinický i patologicko-anatomický nález je podobný sporadickej PCh. V tomto prípade sa bude jednať o príčinnú mutáciu s penetranciou génu nižšou ako 40 %. Preto sa zvažuje jeho úloha u sporadickej PCh.

Lokus PARK 4 je podľa novších literárnych údajov lokalizovaný (rovnako ako PARK1) na chromozóme 4q21. V rámci fenoménu multiplikácie ide

Obrázok 1. Gwin-Hardy K, Genetics of parkinsonism, Mov. Disord. 17, 2002 (4)



o klinické prejavy kópií už známeho génu, preto zámerne nie je v tabuľke 1 lokus PARK4 zaradený do zoznamu známych génov (11).

PARK 5 (chromozóm 4p14, gén UCHL1 ubiquitin C-hydroláza 1) patrí do skupiny tzv. deubiquitinujúcich enzýmov v rámci ubiquitin dependentnej proteolýzy. UCHL1 štiepi polyméry ubiquitínu na monoméry a mutácia oslabuje jeho enzymatickú aktivitu. Mutácie UCHL1 sú však vzácné).

PARK 6 (chromozóm 1p35-p36, gén PINK1). Tri veľké rodiny zo Sicílie, Talianska a Španielska viedli k objaveniu génu PINK1, lokalizovanom na chromozóme 1p36-37. Jeho proteínový produkt je uložený v mitochondrii, z čoho vyplýva jeho potenciálna úloha v reakcii na oxidačný stres. Na základe známej mitochondriálnej toxicity MPTP sa v tomto prípade jedná o prvý genetický dôkaz poruchy mitochondriálnej funkcie v patogenéze PCh (11). Klinický obraz pripomína idiopatickú PCh so skorým nástupom liečbou indukovaných dyskinéz.

PARK 7. Skorý nástup parkinsonizmu bol pozorovaný v niektorých holandských a talianskych príbuzenstvách, s podobným fenotypom ako pacienti s mutáciou parkin génu, avšak bez dôkazu danej mutácie. V r. 2003 bola objavená mutácia na chromozóme 1p36, gén kódujúci proteín DJ1. Okrem skorého nástupu, (ktorým pripomína fenotyp parkin a PINK1), sa dystónia, psychotické prejavy a blefaro-spasmus javia ako ďalšie charakteristické príznaky.

DJ1 bol pôvodne považovaný za onkogén. Podieľa sa však na reakcii organizmu na oxidačný stres a chráni mitochondrie pred ich poškodením.

Lokus **PARK 8**, uložený na dvanástom chromozóme, s AD formou prenosu, bol identifikovaný v roku 2002 v japonskej rodine Sagahimara. Gén LRRK2 bol identifikovaný v Baskitsku, Británii, západnej Nebaske a u Američanov nemeckého pôvodu. Názov jeho proteínového produktu dardarin pochádza z Baskitska a podľa baskitského „dardara“ označuje tremor (11).

PARK 9 (1p36). V roku 1992 bolo popísané neurodegeneratívne ochorenie postihujúce nigro-striálny trakt, globus palidus a pyramídové dráhy (nigro-striato-pallido-pyramídová degenerácia). Tento tzv. Kufor-Rakebov syndróm, okrem chýbajúceho tremoru a omnoho skoršieho nástupu (medzi 11.-16. rokom), pripomína v základných črtách idiopatickú Parkinsonovu chorobu.

PARK 10 (1p32) a **PARK 11** (2q36-37) sú lokusy identifikované v rámci veľkých populácií a zatiaľ nie sú viazané na žiadne parkinsonské rodiny. V súčasnosti sa považujú za susceptibilné v patogenéze sporadickej PCh.

Frontotemporálna demencia s parkinsonizmom (FTDP-17), na X-chromozóm viazaná dystónia (XDP) a niektoré autozomálne dominantné spinocerebelárne ataxie (SCA2, SCA3) sú prekryvné parkinsonské syndrómy, ktoré dnes už tiež dokážeme geneticky

identifikovať. SCA2, SCA3 sa dokonca v niektorých rodinách vo vzácných prípadoch môžu manifestovať ako L-dopa rezpozívna Parkinsonova choroba (14).

UPCh s familiárnym výskytom a neskorým začiatkom ochorenia ešte nepoznáme presný vzorec expresie genetickej informácie. Štúdia Hicksa a kol. (8) analyzovala unikátny prípad. V relatívne izolovanej a homogénnej populácii Islandu sa v 51 islandských rodinách (117 postihnutých) s neskorým nástupom PCh našla silná väzba na chromozóm 1p32, lokus PARK 10.

Ubiquitínový proteazómový systém

Väčšina vyššie spomenutých génov hrá dôležitú úlohu v tzv. ubiquitínovom proteazómovom systéme (UPS). Proteazómy sú veľké cylindrické ATP-dependentné molekuly, ktoré eliminujú poškodené proteíny (12). Mnoho proteínov, patognomických pre jednotlivé neurodegeneratívne ochorenia, má istú tendenciu k zhľukovaniu sa. Následkom proteínovej agregácie (po mutácii daného génu) je tvorba intracelulárnych inklúzií a inhibícia proteazómu ako hlavnej cesty eliminácie poškodených proteínov v bunke. Na ATP závislá proteazómová aktivita a teda inhibícia mitochondriálneho metabolizmu (alebo priama inhibícia UPS) vedie v experimente k akumulácii toxoproteínov a k rozvoju parkinsonskému syndrómu. Porucha UPS tak spôsobí nezvratný úbytok dopaminergných neurónov v substantia

nigra. α -synukleín je hlavnou komponentou Lewyho teliesok. UPS môže byť sám o sebe inhibovaný nahromadením synukleínu, ale i nadmerná expresia α -synukleínu (následkom mutácie) zvyšuje citlivosť na inhibitory proteozómu. α -synukleín sa nenachádza len v dopaminergných bunkách centrálného nervového systému, takže jeho akumulácia v týchto miestach nevysvetľuje patogenézu. Uspokojivo značný rozdiel však spočíva v expresii tohto proteínu za prítomnosti dopamínu. Nedávne experimenty poukázali na to, že nadmerná expresia SNCA génu vedie k apoptóze len v dopaminergných bunkách, kým potlačenie jeho expresie úplne zabrzdiła SNCA indukovanú apoptózu (17).

Proteínový produkt génu PARK 2 sa podieľa na ubiquitinizácii (ako posttranslačnej modifikácii) proteínov ako ubiquitin-proteín ligáza a podieľa sa tak na degradácii proteínov. PINK1 je proteín, ktorého funkciou je fosforylácia mitochondriálnych proteínov, čím chráni mitochondrie pri oxidačnom strese. DJ1 sa taktiež spolupodieľa na odpovedi organizmu na oxidačný stres (obrázok 1). Predpokladá sa, že defektný proteín DJ1 tak preťažuje UPS a znižuje tak jeho efektívnosť. Zvýšená miera oxidačného stresu zase zintenzívni agregáciu α -synukleínu (2).

Záver

O rodinnom výskyte PCh existuje stále málo prospektívnych štúdií. Možno to odôvodniť okrem

iného i raritným výskytom veľkých parkinsonských rodín. Pravdepodobnosť pozitívneho genetického vyšetrenia je veľmi vysoká len v prípade, že na PCh trpia aspoň 3 rodinní príslušníci. Ďalším faktorom je nízka heritabilita (dedivosť, podmieňujúca relatívne stálu prevalenciu PCh v populácii) a veľká genetická variabilita tohto ochorenia. Za týchto podmienok je zrejmé, že sa vo väčšine prípadov neuplatňujú Mendelove zákony dedičnosti. V niektorých rodinách sa nedokázala väzba na žiadny z príčinných génov. Aký je teda klinický význam doteraz identifikovaných génov? Na prvý pohľad sa zdá byť značne obmedzený. Iba v relatívne malom počte rodín sa potvrdili mutácie týchto génov a na druhej strane je ich odhalenie málo pravdepodobné u miliónov jedincov so sporadickou PCh. Ide teda skôr o objav vrodených génových polymorfizmov zvyšujúcich riziko rozvoja PCh. Avšak znalosť týchto génov je mimoriadne dôležitá pre ozrejmienie molekulárneho podkladu neurodegeneratívnych zmien. Ďalšia fáza liečby bude bez pochyb založená na výskume, ktorý by bez identifikácie vzácnej mutácie α -synukleínu nebolo možné uskutočniť (14).

MUDr. Katarína Kollárová

Neurologická klinika LF UP a FN

I. P. Pavlova, 775 20 Olomouc

e-mail: kollarova.kata@seznam.cz

Literatúra

- Collier SK, Maries E, Kordower HJ. Etiology of Parkinson's disease. Genetics and environmental revisited. PNAS 2002; Vol. 99: 13972–13974.
- Eriksen J, Wsolk Z, Petrucelli L. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. Arch Neurol 2005; 62: 353–357.
- Foroud T, Uniacke SK, Liu L et al. Heterozygosity for a mutation in the parkinsonism gene leads to later onset PD. Neurology 2003; 60: 796–801.
- Gwinn-Hardy K. Genetics of Parkinsonism. Mov. Disord. 17, 2002; 17(4): 645–656.
- Hague SM, Klafke S, Bandmann O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's and Huntington disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1058–1063.
- Hampshire JD, Roberts E, Crow Y et al. Kufer-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear gaze paresis and dementia, maps to 1p36. J Med Genet 2001; 38: 680–682.
- Harlin-Chartier MCh, Kachergus J, Roumier Ch et al. Alpha-synuclein locus duplication is a cause of familial Parkinson's disease. Lancet 2004; 364: 1167–1169.
- Hicks AA, Petursson H, Jonsson T et al. A susceptibility gene for late onset idiopathic Parkinson's disease. Ann Neurol 2002; 52: 549–555.
- Kitada T, Sakawa S, Hattori N et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with PD. Science 1997; 276: 1045–1047.
- Langston JW, Ballard P. Parkinsonism induced by 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease. Can J Neurol Sci. 1984; 11 (1 suppl) 160–165.
- Leo MA, Hadley WD, Gwinn-Hardy K, Hardy J. Genetic testing in Parkinson's disease. Mov Dis 2005; Vol. 20, (1): 1–10.
- Lev N, Melamed E. Heredity in Parkinson's disease. Isr Med Assoc J. 2001; 3(6): 435–438.
- Lohman E, Periquet M, Bonifati V et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? Ann Neurol 2003; 54: 176–185.
- Morris HR. Genetics of Parkinson's disease. Ann of Med 2005; 37: 86–96.
- Nussbaum R, Polymeropoulos M. Genetics of Parkinson's disease. Hum Mol Genet 1997; Vol. 6 (10): 1687–1691.
- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK et al. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene by gene interaction in a sample of 362 multiple PD families. Hum Mol Genet 2003; 12: 2599–2608.
- Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson disease. NeuroRx. 2004; 1(2): 235–242.
- Saw GV, Playford ED, Burn DJ, Cunningham VJ, Brooks DJ. Separating Parkinson disease from normality. Discriminant function analysis of fluorodopa F18 PET data. Arch Neurol 1994; 51: 237–243.
- Scott WK, Zhang F, Stajich JM et al. Family based case control study of cigarette smoking and Parkinson's disease. Neurology; 64: 442–447.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J et al. Alpha synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. Science 2003; 302: 841.