

PARKINSONISMUL GENETIC MONOGENIC. PARTICULARITĂȚI CLINICE

**Lilia Rotaru – dr. în șt. med., conf. cercet.,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**

Rezumat

Cele mai multe cazuri de boală Parkinson (BP) sunt probabil rezultatul unei interacțiuni complexe ale factorilor de mediu și ai celor genetici. Aceste cazuri sunt clasificate ca și sporadice și apar la persoanele fără istoric aparent de astfel de tulburări din familia lor. Cauza acestor cazuri sporadice rămâne neclară. Aproximativ 15% dintre persoanele cu BP au un istoric familial pozitiv. Cazurile familiare ale BP pot avea la bază mutații ale genelor LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN

sau SNCA sau modificări ale genelor care nu au fost identificate. Mutațiile din unele dintre aceste gene pot, de asemenea, să joace un rol în cazurile care par a fi sporadice (nu sunt moștenite).

Cuvinte-cheie: parkinsonism genetic

Summary. Monogenic genetic parkinsonism. Clinical features

Most cases of Parkinson's disease (BP) are probably the result of a complex interaction of environmental and genetic factors. These cases are classified as sporadic and occur in people with no apparent history of such disorder in their family. The cause of these sporadic cases remains unclear. Approximately 15% of people with BP have a positive family history. Familial BP cases can be based on mutations of the LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN or SNCA genes or gene changes that have not been identified. Mutations in some of these genes can also play a role in cases that appear to be sporadic (not inherited).

Key words: genetic parkinsonism

Резюме. Моногенный генетический паркинсонизм. Клинические особенности

Большинство случаев болезни Паркинсона (БП), вероятно, являются результатом сложного взаимодействия экологических и генетических факторов. Эти случаи классифицируются как спорадические и встречаются у людей, у которых нет очевидной истории такого расстройства в их семье. Причина этих спорадических случаев остается неясной. Примерно 15% людей с БП имеют положительный семейный анамнез. Семейные случаи БП могут быть основаны на мутациях генов LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN или SNCA или генных изменений, которые не были идентифицированы. Мутации в некоторых из этих генов также могут играть роль в случаях, которые кажутся спорадическими.

Ключевые слова: генетический паркинсонизм

Modificările anumitor gene, inclusiv GBA și UCHL1, nu cauzează BP, dar par să modifice riscul dezvoltării ei în unele familii. Variațiile altor gene care nu au fost identificate probabil contribuie, de asemenea, la modificarea riscului bolii Parkinson.

Nu este pe deplin înțeles modul în care modificările genetice provoacă BP sau influențează riscul dezvoltării acestei tulburări.

Unele mutații genetice par a perturba mecanismele celulare care degradează proteinele nedorite în neuronii producători de dopamină. Ca rezultat, proteinele nedegradate se acumulează, ducând la afectarea sau moartea acestor celule. Alte mutații pot afecta funcția mitocondriilor, structuri producătoare de energie din celule. Ca rezultat secundar al producției de energie, mitocondriile crează molecule instabile numite radicali liberi care pot afecta celulele. Celulele, în mod normal, contracarează efectele radicalilor liberi înainte ca acestea să provoace daune, dar anumite mutații pot perturba acest proces. În rezultat, radicalii liberi se pot acumula și distrug neuronii producători de dopamină.

În cele mai multe cazuri de BP, depozite de proteine numite corpi Lewy apar în neuronii producători de dopamină deja "morți" sau pe moarte. Nu este clar dacă corpii Lewy joacă un rol în distrugerea celulelor nervoase sau dacă fac parte din răspunsul celular la boală.

Modelul moștenirii. Majoritatea cazurilor de BP apar la persoane fără istoric familial aparent al acestei tulburări. Aceste cazuri sporadice sau nu sunt moștenite sau au un model de moștenire necunoscut. Printre cazurile familiare de BP, modelul de moștenire dife-

ră în funcție de gena care este modificată. Dacă este implicată gena LRRK2 sau SNCA, tulburarea este moștenită într-un model autosomal dominant, ceea ce înseamnă că o copie a unei gene modificate în fiecare celulă este suficientă pentru a provoca tulburarea. În cele mai multe cazuri, o persoană afectată are un părinte cu această afecțiune. Dacă este implicată gena PARK7, PINK1 sau PRKN, BP este moștenită într-un model autosomal recesiv. Acest tip de moștenire înseamnă că două copii ale genei din fiecare celulă sunt modificate. Cel mai adesea, ambii părinți ai individului cu BP autosomal recesivă poartă câte o copie a genei modificate, dar nu prezintă semne și simptome ale tulburării.

Atunci când modificările genetice modifică riscul de a dezvolta boala Parkinson, modelul de moștenire este de obicei necunoscut.

Clasificarea genetică a BP. Nomenclatorul genetic actual al BP stipulează 18 regiuni cromozomiale specifice, numite și locus cromozomiale, denumite PARK (pentru a defini legătura lor presupusă cu BP) care sunt numerotate în ordinea cronologică a identificării lor (PARK1, PARK2, PARK3 etc.) [4,20].

O listă a genelor și locus-urilor asociate cu PARK-BP este dată în *tab. 1*.

FORMELE MONOGENICE ALE BP SNCA (PARK1-4)

SNCA a fost prima genă cu mutații raportate drept cauză a BP autosomal-dominantă. Pacienții cu mutații SNCA au de obicei BP cu debut precoce (BPDP, vârsta de debut ≤ 50 ani), cu un răspuns inițial bun la tratamentul cu levodopa. Cu toate acestea, boala are

Tabelul 1

Locusurile desemnate PARK, relaționate cu boala Parkinson

Simbol	Locusul genei	Boala	Moștenirea	Gena	Remarcă
PARK1	4q21-22	BPDP	AD	SNCA	Confirmat
PARK2	6q25.2-q27	BPDP	AR	Parkin	Confirmat
PARK3	2p13	BP clasică	AD	Necunoscută	Neconfirmat; poate reprezenta factor de risc
PARK4	4q21-q23	BPDP	AD	SNCA	Identica cu PARK1
PARK5	4p13	BP clasică	AD	UCHL1	Neconfirmat
PARK6	1p35-p36	BPDP	AR	PINK1	Confirmat
PARK7	1p36	BPDP	AR	DJ-1	Confirmat
PARK8	12q12	BP clasică	AD	LRRK2	Confirmat
PARK9	1p36	Sindrom Kufor-Rakeb; BP atipică cu demență, spasticitate și paralizie supranucleară a privirii	AR	ATP13A2	Confirmat
PARK10	1p32	BP clasică	Factor de risc	Necunoscută	Confirmat locusul susceptibil
PARK11	2q36-27	BP cu debut tardiv	AD	Necunoscută; not GIGYF2	Posibil reprezintă un factor de risc
PARK12	Xq21-q25	BP clasică	Factor de risc	Necunoscută	Confirmat locusul susceptibil, posibil reprezintă un factor de risc
PARK13	2p12	BP clasică	AD sau factor de risc	HTRA2	Neconfirmat
PARK14	22q13.1	Distonie-Parkinsonism cu debut precoce	AR	PLA2G6	Confirmat
PARK15	22q12-q13	Sindrom Parkinsonian-Piramidal cu debut precoce	AR	FBX07	Confirmat
PARK16	1q32	BP clasică	Factor de risc	Necunoscută	Confirmat locusul susceptibil
PARK17	16q11.2	BP clasică	AD	VPS35	Confirmat
PARK18	3q27.1	BP clasică	AD	EIF4G1	Neconfirmat

AD - autosomal dominant; AR - autosomal recesiv, BP - boala Parkinson, BPDP - boala Parkinson cu debut precoce.

o progresie rapidă și adesea se prezintă cu demență și declin cognitiv, uneori cu caracteristici atipice cum ar fi hipoventilație centrală și mioclonii. Corpii Lewy sunt prezenți și răspândiți prin substanția nigra, locus ceruleus, hipotalamus și cortexul cerebral [16].

LRRK2 (PARK8)

Mutațiile în gena LRRK2 sunt cele mai frecvente cauze cunoscute ale BP cu transmitere autozomal-dominantă și BP sporadică cu o frecvență de mutație variind de la 2% până la 40% în diferite populații [2,11,14]. Din punct de vedere clinic, BP relaționată cu LRRK2 prezintă, de obicei, debut la vârstă medie sau avansată și progresează lent. Pacienții răspund favorabil tratamentului cu levodopa, iar demența nu este tipică. Constatările neuropatologice sunt în mare parte inconsecvente, demonstrând atât corpi Lewy (și, uneori, incluziunile care conțin tau și ubiquitină), cât și degenerarea pură a substanței nigra fără corpi Lewy, cu sau fără incluziuni neurofibrilare [5].

Parkin (PARK2)

Parkin a fost cea de-a doua genă BP identificată, și

prima genă care a provocat în mod inevitabil o formă AR a BP. Boala începe, de obicei, în al treilea sau al patrulea deceniu al vieții pacienților și este, de obicei, lent progresivă, cu un răspuns excelent la tratamentul dopaminergic. Cu toate acestea, unii dintre purtătorii de mutații Parkin au un debut chiar și în copilărie, iar mutațiile homozigote în Parkin sunt cea mai frecventă cauză a BP juvenile (vârsta debutului ≤ 21 ani). Fenotipul clinic al BP cu implicarea genelor Parkin-, PINK1- și DJ-1 este identic. Rapoartele postmortem indică faptul că substanția nigra prezintă pierderi neuronale și glioză, cu toate acestea, adesea lipsesc corpi Lewy. Mutațiile Parkin sunt cea mai frecventă cauză cunoscută a BPDP, reprezentând până la 77% din cazurile familiale cu vârsta de debut <30 ani [13] și 10%–20% din pacienții cu BPDP în general [10].

PINK1 (PARK6)

Mutațiile genei PINK1 sunt a doua cauză cea mai comună a BP AR. Frecvența mutațiilor PINK1 se situează în intervalul 1%–9%, cu variații considerabile între diferite grupuri etnice [1,7,18,21].

DJ-1 (PARK7)

DJ-1 este a treia genă asociată cu BP AR și este patologic modificată în aproximativ 1%–2% din cazurile de BPDP [15]. Având în vedere că BP legată de DJ pare să fie rară, foarte puțini pacienți au fost raportați în literatură. Cu toate acestea, au fost descrise aproximativ 10 mutații punctuale diferite și deleții exonice, mai ales în starea homozigotă sau heterozigotă compusă. Având în vedere că mutațiile sunt atât de neobișnuite, nu există suficiente date pentru a se ajunge la nicio concluzie cu privire la rolul posibil al mutațiilor heterozygioase în această genă [3,9].

ATP13A2 (PARK9)

Au fost găsite mutații homozigote și heterozigote compuse în ATP13A2 ca o formă atipică de parkinsonism AR numit sindrom Kufor-Rakeb [17]. Acest sindrom are un debut juvenil, cu o evoluție rapidă a bolii, însoțită de demență, paralizie supranucleară și semne piramidale.

GENE CU UN ROL POSIBIL IN BP. În afară de genele care cauzează cele șase forme monogene ale PD, modificările în cadrul unui număr mare de gene suplimentare au fost considerate BP-cauzale. Unele dintre aceste gene au luat chiar o denumire „PARKI” (UCHL1 [PARK5], GYGF2 [PARK11], OMI / HTRA2 [PARK13], PLA2G6 [PARK14] și FBOXO7 [PARK15]). Cu toate acestea, legătura dintre unele dintre aceste gene și PD este incertă și nu este confirmată. În plus, mutațiile în unele PARK-uri (i) cauzează PD care este o caracteristică inconsistentă sau doar o caracteristică minoră a unui fenotip mai complex sau (ii) sunt o cauză foarte rară a PD (responsabilă doar de câteva apariții PD).

GESE ASOCIATE (FACTORI DE RISC). Variante ale mai multor gene PARK (SNCA, UCHL1, LRRK2, PARK 16, GAK) și alte câteva gene (MAPT, GBA, NAT2, INOS2A, GAK, HLA-DRA și APOE) au fost asociate cu un risc crescut pentru dezvoltarea BP [8,19].

TESTAREA GENETICĂ: CINE ȘI CÂND? Până în prezent, nu au fost elaborate criterii unificate pentru indicarea testării genetice. Dintre toate formele monogene ale BP, mutațiile din LRRK2, Parkin și PINK1 sunt cel mai probabil întâlnite în practica clinică. Testarea genetică s-ar putea dovedi utilă pentru a reduce la minimum tratamentul ulterior al pacienților, pentru a clarifica abordările de tratament și / sau pentru a ajuta la planificarea familială viitoare în următoarele cazuri: (1) BP cu debut juvenil, indiferent de istoricul familiei; (2) BP cu debut precoce cu caracteristici atipice și / sau un istoric familial pozitiv al acestei boli; sau (3) BP cu debut tardiv cu un istoric familial puternic de BP (Klein și Schlossmacher 2006). Ghidurile publicate de Federația Europeană a

Societăților Neurologice recomandă: (1) screening-ul genei LRRK2 pentru mutații la pacienții europeni care prezintă moștenire dominantă a BP, (2) testarea mutației LRRK2 p.G2019S în cazuri familiale și sporadice de PD la populații specifice și (3) analiza Parkin, PINK1 și DJ-1 la pacienții cu vârsta <35 ani cu BP moștenită recesiv [6].

Testarea genetică pentru genele PD nu ar trebui să fie recomandată ușor sau din curiozitate academică. Testarea trebuie oferită întotdeauna doar în cadrul consilierii genetice și pe baza unui acord informat.

Concluzii. Formele genetice ale PD sunt rare în general, dar de o importanță majoră pentru o mai bună înțelegere a patofiziologiei BP idiopatice. Datorită similitudinii clinice și, în multe cazuri, și patologice, PD genetică servește drept model uman excelent pentru condiția mult mai frecventă idiopatică și permite identificarea indivizilor cu risc în fazele mai timpurii, chiar premotorii ale bolii. Perspectivile viitoare includ dezvoltarea unor modele celulare umane îmbunătățite pentru screening-ul de medicamente și medicina regenerativă, generarea de modele animale care să reproducă constatările clinice și patologice și dezvoltarea de terapii etiologice.

Bibliografie

1. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, et al. 2005. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: Frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 65: 87–95 [PubMed].
2. Brice A 2005. Genetics of Parkinson's disease: LRRK2 on the rise. *Brain* 128: 2760–2762 [PubMed].
3. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, Baptista MJ, Ringe D, Petsko GA, Cookson MR 2004. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci* 101: 9103–9108 [PMC free article] [PubMed].
4. Farrer M, Kachergus J, Forno L, Lincoln S, Wang DS, Hulihan M, Maraganore D, Gwinn-Hardy K, Wszolek Z, Dickson D, et al. 2004. Comparison of kindreds with parkinsonism and α -synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol* 55: 174–179 [PubMed].
5. Giasson BI, Murray IV, Trojanowski JQ, Lee VM 2001. A hydrophobic stretch of 12 amino acid residues in the middle of α -synuclein is essential for filament assembly. *J Biol Chem* 276: 2380–2386 [PubMed].
6. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, De Jonghe P, Lossos A, Lynch T, Mariotti C, et al. 2009. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: General issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 16: 777–785 [PubMed].
7. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Gibson JM, Ross OA, Jain S, Gandhi S, Gosal D, Muqit MM, Wood NW,

- Lynch T 2004. PINK1 (PARK6) associated Parkinson disease in Ireland. *Neurology* 63: 1486–1488 [PubMed].
8. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E 2008. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 29: 567–583 [PubMed].
 9. Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, Zhao X, Ichijo H, Mouradian MM 2005. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death. *Proc Natl Acad Sci* 102: 9691–9696 [PMC free article] [PubMed].
 10. Klein C, Lohmann-Hedrich K 2007. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 20: 453–464 [PubMed].
 11. Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutene-gger AL, Janin S, Pollak P, Brice A 2006. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 354: 422–423 [PubMed].
 12. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, et al. 2005. Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 64: 1955–1957 [PubMed].
 13. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, et al. 2000. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 342: 1560–1567 [PubMed].
 14. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, Hunt AL, Klein C, Henick B, Hailpern SM, et al. 2006. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 354: 424–425 [PubMed].
 15. Pankratz N, Pauciulo MW, Elsaesser VE, Marek DK, Halter CA, Wojcieszek J, Rudolph A, Shults CW, Foroud T, Nichols WC 2006. Mutations in DJ-1 are rare in familial Parkinson disease. *Neurosci Lett* 408: 209–213 [PMC free article] [PubMed].
 16. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, et al. 1997. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045–2047 [PubMed].
 17. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, et al. 2006. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 38: 1184–1191 [PubMed].
 18. Rogaeva E, Johnson J, Lang AE, Gulick C, Gwinn-Hardy K, Kawarai T, Sato C, Morgan A, Werner J, Nussbaum R, et al. 2004. Analysis of the PINK1 gene in a large cohort of cases with Parkinson disease. *Arch Neurol* 61: 1898–1904 [PubMed].
 19. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, et al. 2009. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361: 1651–1661 [PMC free article] [PubMed].
 20. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, et al. 2003. α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841. [PubMed].
 21. Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR 2004. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56: 336–341 [PubMed].