

# Genetikk ved Parkinsons sykdom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Parkinsons sykdom er den nest hyppigst forekommende neurodegenerative sykdom. Arvelighet ble lenge ansett for ikke å være en medvirkende årsak til Parkinsons sykdom. Nye genetiske studier har imidlertid identifisert flere gener assosiert med sykdommen.

**Materiale og metode.** Artikkelen er basert på gjennomgang av relevant litteratur og egne studier av pasienter fra Midt-Norge.

**Resultater.** Ni områder på det humane genom er de senere år knyttet til Parkinsons sykdom. Mutasjoner i genene  $\alpha$ -synuklein, parkin, DJ-1 og, mer kontroversielt, UCH-L1 er funnet i familiære former av sykdommen. Nylig ble et område på kromosom 1 knyttet til sporadisk sent debuterende Parkinsons sykdom i den islandske befolkning. Islendingene nedstammer i stor grad fra Norge. Et sykdomsdisponerende gen i dette området kan ha stor betydning for norske pasienter med sykdommen.

**Fortolkning.** Forståelsen av de patogene genetiske forhold ved Parkinsons sykdom er økt betydelig med funnet av genetiske årsaker til sykdommen. Denne kunnskapen kan bidra til å utvikle medikamenter som ikke bare har symptomatisk effekt, men som stopper eller reduserer sykdomsutviklingen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Mathias Toft\*

Institutt for nevromedisin  
Det medisinske fakultet  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

### Jan Aasly

[jan.aasly@medisin.ntnu.no](mailto:jan.aasly@medisin.ntnu.no)  
Neurologisk avdeling  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

\* Nåværende adresse:  
Department of Neuroscience  
Mayo Clinic Jacksonville  
Jacksonville, 32224 Florida  
USA

Parkinsons sykdom rammer ca. 1% av befolkningen over 50 år og kjennetegnes av hviletremor, rigiditet og bradykinesi. Gjennomsnittlig debutalder er ca. 60 år. Nevropatologisk kjennetegnes sykdommen av celletap i pars compacta i substantia nigra og patognomonisk er forekomsten av såkalte lewylegemer. Disse eosinofile intracytoplasmatiske inklusjonslegemer består av ulike proteinaggregater.

Parkinsons sykdom anses å være en multifaktoriell sykdom. I tillegg til den viktigste risikofaktoren alder, er listen av foreslåtte miljøfaktorer lang. Nyere genetisk forskning tyder imidlertid på at genetiske årsaker med sikkerhet ligger til grunn for sykdommen hos i det minste en del av pasientene. Vi gir her en oversikt over den nye kunnskapen genetikken har gitt om sykdommen.

Denne artikkelen baseres på egne studier samt litteraturgjennomgang av relevante oversiktsartikler og søk på Medline.

### Er Parkinsons sykdom arvelig?

På Jean-Martin Charcots tid, henimot slutten av 1800-tallet, ble Parkinsons sykdom ansett å være arvelig. To av Charcots medarbeidere ved Hôpital de la Salpêtrière i Paris, Leroux og Lhironde, publiserte sine avhandlinger om Parkinsons sykdom i henholdsvis 1880 og 1883. Begge rapporterte at sykdommen var arvelig. Leroux gikk så langt at han skrev at «arvelighet er en sann årsak til paralysis agitans, kanskje den eneste sanne årsak». En rekke artikler i første halvdel av 1900-tallet beskrev arvelighet ved Parkinsons sykdom fra ulike europeiske land. Mjones gjennomførte en stor klinisk og genetisk studie av pasienter fra Midt-Sverige (1) og fant at sykdommen er autosomt dominant arvelig med redusert penetrans. Til tross for dette

har den ledende oppfatning de siste 50 årene vært at Parkinsons sykdom ikke er en arvelig sykdom.

Nyere studier av arvelighet har gitt motstridende resultater. En stor tvillingstudie viste at en genetisk årsak til sykdommen kun forelå hos pasienter med sykdomsdebut før 50 år. Dersom sykdommen debuterte etter 50 års alder, fant man ingen statistiske holddepunkter for at arvemessige forhold spilte en rolle (2). Men selv store og veldegnede tvillingstudier har imidlertid ikke tilstrekkelig styrke til å påvise inkomplett penetrante mutasjoner, selv om disse ville øke risikoen for Parkinsons sykdom betydelig hos det enkelte individ og være en stor epidemiologisk faktor. En annen tvillingstudie som brukte positronemisjonstomografi (PET) til å undersøke deltakerne uten symptomer viste sykdomskonkordans hos tvillinger, uavhengig av alder (3).

En epidemiologisk undersøkelse fra Island har påvist familiær opphopning av Parkinsons sykdom ved å kombinere data om sykdomsstatus med en database om slektsforhold (4). Denne inneholder alle data om den islandske befolkningen flere hundre år bakover i tid. Man påviste at pasientene med Parkinsons sykdom er mer i slekt med hverandre enn det man skulle forvente og at dette strekker seg utover kjernefamilien. Størstedelen av den islandske befolkningen stammer fra Skandinavia og særlig fra Norge. Vi kan derfor anta at det er familiær opphopning av Parkinsons sykdom også i Norge.

Ulike arvelighetsmodeller har vært foreslått, fra autosomt dominant arvegang med variabel penetrans til mitokondriell arvegang. Nyere studier indikerer en kompleks multifaktoriell arvegang, hvor flere gener interagerer med ulike miljøfaktorer. Det er allikevel utvilsomt en rekke familier hvor Parkinsons sykdom nedarves ved klassisk mendelsk arvegang. Siden 1997 er ni områder på

## ! Hovedbudskap

- Parkinsons sykdom er en multifaktoriell sykdom. Mutasjoner i fire gener er funnet som årsak til sykdommen i enkelte familier
- Genetikken gir ny kunnskap om patogenesen ved Parkinsons sykdom. På sikt vil dette bedre diagnostikk og behandling av lidelsen

**Tabell 1** Rapporterte områder på genomet ved familiær parkinsonisme

Navn	Gen	Kromosom	Sykdomsbilde	Levodopaeffekt	Tilleggssymptomer
<i>Autosomalt dominant</i>					
Park 1	$\alpha$ -synuklein	4q21	Parkinsons sykdom og lewylegemedemens	God	Tidlig debuterende demens, hypotensjon, hypoventilasjon
Park 3	Ukjent	2p13	Parkinsons sykdom	God	Likner idiopatisk sykdom
Park 5	UCH-L1	4p14-15	Parkinsons sykdom	God	
Park 8	Ukjent	12p11-q13	Parkinsons sykdom	God	
Park 10	Ukjent	1p32	Parkinsons sykdom	God	Likner idiopatisk sykdom
Park 11	Ukjent	2q36-37	Parkinsons sykdom	God	Likner idiopatisk sykdom
<i>Autosomalt recessiv</i>					
Park 2	Parkin	6q25-27	Parkinsons sykdom, dystoni	God	Fotdystoni, søvneffekt, langsom progrediering
Park 6	Ukjent	1p35-36	Parkinsons sykdom	God	Langsom progrediering
Park 7	DJ-1	1p36	Parkinsons sykdom	God	Psykiatrisk sykdom

**Tabell 2** Genetiske sykdommer med parkinsonisme som del av det kliniske bildet

Navn	Gen	Kromosom	Sykdomsbilde	Levodopaeffekt	Tilleggssymptomer
SCA2	Ataxin-2	12q23-24	Ataksi, parkinsonisme	Middels	Perifer nevropati, øyemotilitetsforstyrrelser
SCA3	Ataxin-3	14q32.1	Ataksi, parkinsonisme	God	
FTD	Tau	17q21-22	Frontotemporal demens, parkinsonisme	Dårlig	

det humane genom knyttet til Parkinsons sykdom. Hver av disse har fått betegnelsen park og kan grupperes som park 1–3, park 5–8 og park 10–11 (tab 1). I fire områder er det sykdomsutløsende genet beskrevet. I tillegg finnes det tre andre, kjente genetiske sykdommer der noen av pasientene presenterer symptomer som ved Parkinsons sykdom. Disse sykdommene er derfor tatt med i tabell 2 (5–7).

#### Alfa-synuklein (park 1)

Det første området som ble vist at er knyttet til Parkinsons sykdom var park 1 på den lange armen av kromosom 4. To ulike punktmutasjoner (A30P og A53T) i  $\alpha$ -synukleingenet er vist å forårsake autosomalt dominant Parkinsons sykdom (8, 9). Man kjenner ikke funksjonen til  $\alpha$ -synuklein, men det er grunn til å anta at det er av betydning for normal synaptisk funksjon. Sammen med ubiquitin utgjør  $\alpha$ -synuklein også en hovedbestanddel i lewylegemene (10). Mutasjoner i park 1 er sjeldent og er kun funnet i et fåtall slekter. De kliniske symptomene skiller seg noe fra sporadisk Parkinsons sykdom med tidligere sykdomsdebut, mindre tremor og raskere progrediering. Demens, myoklonus og sentral hypoventilasjon forekommer. En heterozygot triplikasjon av hele  $\alpha$ -synukleingenet er nylig funnet i en stor amerikansk familie med parkinsonisme, rask sykdomsprogrediering og demensutvikling (11). Flere familier med triplikasjon og duplikasjon av hele genet er identifisert nylig (M. Farrer, Mayo Clinic Jacksonville, personlig meddelelse).

In vitro-eksperimenter antyder at de kjente mutasjonene i genet forårsaker raskere dannelse av fibriller som gir opphav til lewy-

legemer (12). Ved en triplikasjon i genet uttrykker pasientene dobbelt mengde protein. Disse pasientene har uttalt celletap i substantia nigra og massiv forekomst av lewylegemer i store deler av hjernen (13). Selv om antallet pasienter med multiplikasjon av genet foreløpig er lite, virker det å være en sammenheng mellom antallet kopier av  $\alpha$ -synukleingenet, nivået av mRNA og protein, sykdomsdebut, alvorligheten av sykdomsforløpet og demensutvikling.

#### Parkin (park 2)

Mutasjoner i parkin-genet på kromosom 6 ble først beskrevet i japanske familier med juvenil autosomalt recessiv Parkinsons sykdom (14). En lang rekke punktmutasjoner og delesjoner er senere beskrevet i studier fra mange land. Parkin-mutasjoner er ansvarlig for nær halvparten av familiær Parkinsons sykdom med tidlig sykdomsdebut og rundt en femdel av Parkinsons sykdom med debut før fylte 45 år (15). Foreløpige resultater fra våre studier blant ikke-selekterte pasienter i Trøndelag viser at tre av 214 pasienter har sykdom sannsynligvis forårsaket av parkin-mutasjoner. I tillegg er 13 pasienter bærere av én mutasjon.

Pasienter med Parkinsons sykdom med parkin-mutasjoner har vanligvis sykdomsdebut før 40-årsalderen, men det kliniske forløp skiller seg ikke nevneverdig fra annen idiopatisk Parkinsons sykdom. Langsom sykdomsprogrediering med god effekt av levodopabehandling, utvikling av hyperkinesier og dystonier er vanlig (16). Patologisk-anatomiske studier har vist selektivt nevrontap i substantia nigra og locus coeruleus. Overraskende nok finner man ikke lewylegemer ved park 2 (17).

Delvis eller fullstendig tap av funksjon av parkinproteinet synes å være årsaken til sykdommen hos denne gruppen. Proteinene er en E3-ubiquitin-ligase og deltar i nedbrytningen av ulike proteiner i nevronale proteasomer.

#### Ubiquitin karboksyterminal hydrolase (park 5)

En mutasjon (I93M) i ubiquitin karboksyterminal hydrolase (UCH-L1) er beskrevet hos et søskenpar i en familie med tilsynelatende autosomalt dominant Parkinsons sykdom (18). Proteinene er et enzym delaktig i den ubiquitinavhengige proteolysen og er en bestanddel av lewylegemer. Mutasjoner i UCH-L1 fører til redusert enzymaktivitet in vitro og kan derfor være en årsak til at ulike proteiner aggregerer. Det er imidlertid ikke funnet mutasjoner i genet hos andre kohorter med Parkinson-pasienter. Hvorvidt mutasjoner i dette genet kan forårsake sykdommen eller er et tilfeldig funn, er derfor fortsatt uklart.

#### DJ-1 (park 7)

I to familier med autosomalt recessiv Parkinsons sykdom fra henholdsvis Nederland og Italia er det nylig beskrevet mutasjoner i DJ-1-genet (19). Pasientene i den nederlandske familien har en homozygot delesjon, mens de italienske pasientene har en punktmutasjon. DJ-1-mutasjoner virker å være en sjelden årsak til Parkinsons sykdom og forårsaker anslagsvis 1% av alle tilfeller med sykdomsdebut før 40 års alder (20).

Klinisk opptrer sykdommen som idiopatisk Parkinsons sykdom, bortsett fra at det er observert psykiatrisk komorbiditet. Proteinets funksjon er ukjent, men har muligens en

rolle i cellens respons på oksidativt stress. Det muterte proteinet kan derfor muligens ha nedsatt evne til å begrense oksidativt skade.

### Genområder knyttet til Parkinsons sykdom

Park 3, park 6 og park 8 er områder på det humane genom som er knyttet til Parkinsons sykdom i enkelte familier ved bindingsanalyser (21–23). Inntil funnene er reproduisert i andre familier eller populasjoner, eller et sykdomsforårsakende gen er beskrevet, må disse områdene tolkes som usikre.

På Island har man funnet et område på kromosom 1 (park 10) som er knyttet til vanlig sendebuterende Parkinsons sykdom i et populasjonsbasert materiale bestående av 117 pasienter og 168 kontrollpersoner fra 51 familier (24). 84 % av pasientene i studien har sykdomsdebut etter fylte 50 år. Området er det første som kan knyttes til tilsynelatende sporadisk Parkinsons sykdom. Studier fra vårt midtnorske materiale viser den samme tendens.

Park 11 er et område på kromosom 2 som er funnet ved studier av søskenpar med Parkinsons sykdom (25).

### Andre arvelige sykdommer med liknende symptomer

Det er velkjent at ulike mutasjoner i flere gener kan gi samme sykdomsbilde og at et klinisk sykdomsbilde svært likt eller helt likt Parkinsons sykdom kan forekomme ved andre arvelige sykdommer. Disse tilfellene viser at en mutasjon i ett gen kan gi seg uttrykk i svært ulike sykdomsbilder. Familier med spinocerebellar ataksi type 2 (SCA2) og type 3 (Machado-Josephs sykdom) er beskrevet med parkinsonisme som hovedsymptomer (6, 7). Det samme gjelder for fronto-temporal demens med parkinsonisme (5).

### Genetisk testing

Ingen tester av mutasjoner i de beskrevne gener som forårsaker Parkinsons sykdom er tilgjengelige for rutinediagnostikk i Norge, og genetisk testing anbefales ikke i klinisk praksis. I dag gjøres slike undersøkelser kun som en del av forskningsprosjekter. Genetiske tester av SCA2 og SCA3 er tilgjengelige for rutinediagnostikk og bør vurderes i familier med autosomal dominant parkinsonisme og/eller ataksi.

### Konklusjon

På tross av all ny kunnskap om genetikk ved Parkinsons sykdom er årsaken til sykdommen hos de fleste pasienter fremdeles ukjent. Gener som øker risikoen for vanlig sporadisk sendebuterende Parkinsons sykdom, slik som apolipoprotein E ved Alzheimers sykdom (26), er ikke kjent. Park 10 kan imidlertid vise seg å være en slik mer allmenn risikofaktor. Polymorfier i tallrike kandidatgener har vært mistenkt å spille en rolle i patogenesen til Parkinsons sykdom. Få har vist seg å være assosiert med sykdom-

men i flere studier. Dette er et generelt problem for assosiasjonsstudier av kandidatgener ved alle sykdommer. Studiene er dessuten ofte preget av få inkluderte pasienter og kontrollpersoner, ulike diagnostiske kriterier, de kommer fra ulike populasjoner og kontrollgruppene er sammensatt ulikt.

Mutasjoner i  $\alpha$ -synuklein, parkin, DJ-1 og UCH-L1 kan kun forklare en liten andel av alle pasienter med Parkinsons sykdom. Funnet av genene har imidlertid økt forståelsen av mekanismene for neurodegenerasjon og danning av lewylegemer betydelig. Det er sannsynlig at flere gener vil bli lokalisert de nærmeste årene. Dette vil føre til mer presis diagnostikk av pasienter med parkinsonisme. Forhåpentligvis kan det utvikles medikamenter som ikke bare har symptomatisk effekt, men som stopper eller reduserer neurodegenerasjon.

### Litteratur

- Mjones H. Paralysis agitans: clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1949; 54: 1–195.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R et al. Parkinson disease in twins: an aetiological study. *JAMA* 1999; 281: 341–6.
- Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maragonore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999; 45: 577–82.
- Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, Petursson H, Guggmundsson G, Frigge ML et al. Familial aggregation of Parkinson's disease on Iceland. *N Engl J Med* 2000; 343: 1765–70.
- Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H et al. Association of missense and 5'-splice site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702–5.
- Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, Liu TY, Boss M, Seltzer W et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000; 55: 800–5.
- Subramony SH, Hernandez D, Adam A, Smith-Jefferson S, Hussey J, Gwinn-Hardy K et al. Ethnic differences in the expression of neurodegenerative disease: Machado-Joseph disease in Africans and Caucasians. *Move Disord* 2002; 17: 1068–71.
- 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: 2045–7.
- Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18: 106–8.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839–40.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J et al.  $\alpha$ -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841.
- Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat Med* 1998; 4: 1318–20.
- Muentner MD, Forno LS, Hornykiewicz O, Kish SJ, Maraganore DM, Caselli RJ et al. Hereditary form of parkinsonism-dementia. *Ann Neurol* 1998; 43: 768–81.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605–8.
- Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N Engl J Med* 2000; 342: 1560–7.

- Ishikawa A, Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* 1996; 47: 160–6.
- Takahashi H, Omaha E, Suzuki S, Horikawa Y, Ishikawa A, Morita T et al. Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathological study in a family. *Neurology* 1994; 44: 437–41.
- Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395: 451–2.
- Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299: 256–9.
- Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 283–6.
- Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18: 262–5.
- Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, lalongo T, Frontali M et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-36. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 895–900.
- Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 2002; 51: 296–301.
- Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, Stefansson H, Johannsdottir HS, Sainz J et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 549–55.
- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C et al. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson disease in a sample without parkin mutations. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 124–35.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Englund J, Salvesen GS et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977–81.