

De ziekte(n) van Parkinson: recente genetische inzichten

B.P.C. van de Warrenburg, H.Scheffer, P.Heutink en B.R.Bloem

- De afgelopen jaren zijn 5 genen geïdentificeerd waarvan onomstotelijk is aangetoond dat mutaties daarin leiden tot een erfelijke vorm van de ziekte van Parkinson.
- Deze genen verklaren waarschijnlijk minder dan 10% van alle gevallen van de ziekte van Parkinson.
- Klinisch zijn deze erfelijke vormen veelal niet goed te onderscheiden van de idiopathische ziekte, maar DNA-diagnostiek kan overwogen worden bij een begin van de ziekte voor het 45e jaar, een positieve familieanamnese of in geval van een atypische presentatie (bijvoorbeeld met dystonie). De plaats van deze genetische diagnostiek in de klinische praktijk moet echter nog worden vastgesteld.
- Functionele studies bij deze genmutaties wijzen vooral op een verstoorde functie van het ubiquitine-proteasoomcomplex, de oxidatieve stressrespons en het mitochondrion. Verder inzicht in deze mechanismen is ook relevant voor de pathofysiologische inzichten bij de idiopathische ziekte van Parkinson.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:1665-8

De term 'de ziekte van Parkinson' verwijst naar de idiopathische, sporadisch voorkomende neurodegeneratieve aandoening met bradykinesie, rusttremor, rigiditeit en gestoorde balansreacties als voornaamste klinische kenmerken. Degeneratie van dopaminerge neuronen in de substantia nigra met insluitsels in de vorm van lewy-lichaampjes in de degenererende neuronen is het voornaamste pathologische correlaat. De symptomen reageren doorgaans goed op dopaminerge medicatie. De oorzaak is onbekend, maar lange tijd was de gangbare – maar onbewezen – hypothese dat blootstelling aan bepaalde toxische omgevingsfactoren, mogelijk gesuperponeerd op een genetische gevoeligheid, een rol speelde.¹

De afgelopen jaren is echter een aantal genen geïdentificeerd die, indien deze gemuteerd zijn, tot 'de ziekte van Parkinson' kunnen leiden. Aanvankelijk zijn deze genen gevonden in families met een duidelijke erfelijke aandoening, maar later zijn DNA-varianties in deze genen ook aangetoond bij patiënten met een sporadische ziekte. Deze erfelijke vormen van de ziekte van Parkinson kunnen wat betreft de klinische presentatie, neuropathologische bevindingen en reactie op dopaminerge medicatie sterk lijken op de idiopathische ziekte van Parkinson. Daarom is 'de ziekte van Parkinson' een steeds moeilijker te hanteren term. Immers, onder de in de spreekkamer gestelde diagnose 'de ziekte van Parkinson' kan een genmutatie schuil-

gaan, ook in de afwezigheid van andere aangedane familieleden. Er wordt daarom door sommigen reeds gesproken over 'de ziekten van Parkinson' of 'het syndroom van Parkinson'.

In dit artikel onderscheiden wij de genetische of erfelijke parkinsonismen van de idiopathische of klassieke vorm van deze ziekte.

DE BELANGRIJKSTE ERFELIJKE PARKINSONISMEN

Het eerste gen, SNCA (locus: PARK1/PARK4; tabel), werd ontdekt in een familie met autosomaal dominant parkinsonisme.² Het belang van deze bevinding werd duidelijk toen bleek dat het genproduct, α -synucleïne, het hoofdbestanddeel vormt van lewy-lichaampjes. Alhoewel aanvankelijk puntmutaties in dit gen gevonden werden (PARK1), bleek recent dat PARK4 (als indicator voor de entiteit autosomaal dominant parkinsonisme) wordt veroorzaakt door duplicaties en triplicaties van ditzelfde gen.³ De familieanamnese is altijd positief. Het fenotype kan enerzijds overeenkomen met dat van de idiopathische ziekte van Parkinson (met name in geval van genduplicaties), maar een vroeg optreden van de eerste symptomen, dementie, prominente autonome verschijnselen en een progressiever beloop zijn ook beschreven.

Recent is een tweede dominante genmutatie geïdentificeerd: LRRK2 ('leucine-rich repeat'-kinase 2; PARK8). Eén van de eerste LRRK2-families vertoonde tekenen van motorisch voorhoornlijden en dementie met nogal variabele neuropathologische afwijkingen.⁴ Alhoewel ook de beginleeftijd zeer variabel is (40-80 jaar), veroorzaakt LRRK2 toch vooral een beeld dat sterk lijkt op de klassieke ziekte van Parkinson.⁵ De familieanamnese kan negatief zijn, wat wordt veroorzaakt door een leeftijdsafhankelijke en waarschijnlijk onvolledige penetrantie van deze mutatie. Van de

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Neurologie, huispost 935, en Parkinson Centrum Nijmegen (ParC): hr.dr.B.P.C.van de Warrenburg en hr.dr.B.R.Bloem, neurologen.

Afd. Antropogenetica: hr.dr.H.Scheffer, moleculair geneticus.

VU Medisch Centrum, afd. Klinische Genetica, Amsterdam.

Hr.prof.dr.P.Heutink, moleculair geneticus.

Correspondentieadres: hr.dr.B.P.C.van de Warrenburg

(b.vandewarrenburg@neuro.umcn.nl).

locus	chromosoom	gen (eiwit)*	overerving	klinische karakteristieken
PARK1 (PARK4)	4q	SNCA (α -synucleïne)	AD	als klassieke ziekte van Parkinson; eventueel: dementie of prominente autonome verschijnselen
PARK2	6q	<i>parkin</i>	AR	als klassieke ziekte van Parkinson, of: vroeg optreden eerste symptomen (< 45 jaar), symmetrische verschijnselen, dystone voet (vooral 's ochtends), zeer langzame progressie, vroeg optreden van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën, verbetering door slaap en diurnale fluctuatie, hyperreflexie, of angst en depressie
PARK3	2p	?	AD	als klassieke ziekte van Parkinson
PARK5	4p	UCHL1	AD	als klassieke ziekte van Parkinson
PARK6	1p	PINK1	AR	zie PARK2
PARK7	1p	DJ-1	AR	zie PARK2, eventueel: gedragsproblemen, amyotrofie of dementie
PARK8	12cen	LRRK2 (dardarine)	AD	als klassieke ziekte van Parkinson
PARK9	1p	ATP13A2	AR	syndroom van Kufor-Rakeb: parkinsonisme, supranucleaire blikverlamming, dementie en piramidale verschijnselen†
PARK10	1p	?	?	–
PARK11	2q	?	?	–
PARK12	Xq	?	X-geb	–
PARK13	2p	OMI/HTRA2	?	als klassieke ziekte van Parkinson

AD = autosomaal dominant; AR = autosomaal recessief; X-geb = X-gebonden; ? = onbekend; – = onvoldoende of onduidelijke gegevens.

*De naam van het gecodeerde eiwit is weergegeven indien deze afwijkt van de naam van het gen.

†Het klinische beeld van het syndroom van Kufor-Rakeb is dermate afwijkend dat PARK9 veelal buiten deze classificatie gehouden wordt.

puntmutaties die gevonden zijn, is de zogenaamde G2019S-mutatie in exon 41 wereldwijd mogelijk de meest voorkomende. Het mutatiespectrum van LRRK2 in de Nederlandse populatie wordt heden onderzocht.

Het eerste gen dat verantwoordelijk bleek te zijn voor een autosomaal recessief parkinsonisme is *parkin* (PARK2).⁶ Het mutatiespectrum met zowel puntmutaties als exonische deleties, 'rearrangements' en multiplicaties is complex. Het fenotype is doorgaans niet te onderscheiden van de klassieke ziekte van Parkinson, maar er zijn wel enkele specifieke verschijnselen (zie de tabel).

De tweede vorm van autosomaal recessief parkinsonisme wordt veroorzaakt door mutaties in PINK1 (PTEN-'induced putative'-kinase 1; PARK6). Het fenotype toont veel overeenkomsten met het *parkin*-fenotype.^{7, 8}

Tenslotte leiden ook mutaties in DJ-1 (PARK7) tot een autosomaal recessief parkinsonisme, maar mutaties in dit gen zijn zeldzaam.⁹ Gedragsproblemen, amyotrofie en dementie kunnen vóórkomen, maar ook hier betreft het meestal een langzaam progressief parkinsonisme dat goed reageert op levodopa.

ONDUIDELIJKHEDEN EN CONTROVERSEN

Een complicerende factor voor zowel *parkin* als PINK1 is dat patiënten geïdentificeerd zijn met slechts één gemuteerd allel die toch verschijnselen vertoonden.^{10, 11} Omdat de sensitiviteit van een moleculaire genetische analyse niet 100%

is, is het theoretisch echter mogelijk dat een mutatie op het andere allel gemist is. Ook moet van veel mutaties de dragerschapfrequentie in de normale populatie nog vastgesteld worden. Het kan echter niet uitgesloten worden dat het bezit van slechts één gemuteerd allel individuen gevoeliger maken voor bepaalde andere ziekmakende (omgevings)factoren. Bij welk deel van de dragers van één mutatie zich uiteindelijk parkinsonisme ontwikkelt, is onbekend.

De relevantie en de pathogeniciteit van mutaties in UCHL1 (PARK5), OMI/HTRA2 (PARK13), NR4A2, PRSS25 en synphilin-1 zijn nog onvoldoende duidelijk om van praktisch belang te zijn.

PARK10, PARK11 en PARK12 (zie de tabel) zijn loci samenhangend met een verhoogd risico op het ontstaan van de ziekte van Parkinson en geen Mendeliaans overervende vormen van parkinsonisme. De mogelijke betekenis van allerlei polymorfismen in de genoemde (en andere) genen voor het risico op het ontstaan van de ziekte van Parkinson valt buiten het bestek van dit overzicht.

PATHOFYSIOLOGISCHE INZICHTEN

Uit onderzoek bij transgene cel- en diermodellen blijkt dat gemuteerd α -synucleïne neurotoxische fibrillaire complexen vormt die uiteindelijk neerslaan in aggregaten. Het toxische mechanisme is nog onduidelijk, maar muizen met α -synucleïnemutaties tonen een verminderde functie van

het ubiquitine-proteasoomcomplex (UPC).¹² Daarnaast hebben mutaties in α -synucleïne indirect ook gevolgen voor de mitochondriële functie, waardoor neuronen gevoeliger zijn voor oxidatieve stress. Het eiwitproduct van *parkin* is een E3-ligase, een onderdeel van het UPC dat ubiquitine koppelt aan beschadigde of schadelijke eiwitten en deze zo voorbereidt voor afbraak door het proteasoom. Aggregatie van potentieel toxische substraten zou dan het gevolg zijn van recessieve *parkin*-mutaties. Daarnaast vertonen *Drosophila*-modellen, die geen *parkin* tot expressie brengen, ernstige mitochondriële afwijkingen.¹³

Het PINK1-eiwit heeft een mitochondrion-lokaliserend domein en een domein dat functioneert als een serine/threonine-kinase. Mutaties lijken vooral de functie van dit kinase aan te tasten. In een *Drosophila*-model werd aangetoond dat de afwezigheid van PINK1 ook leidt tot mitochondriële afwijkingen.¹⁴

Voor het DJ-1-eiwit wijzen de meeste functionele studies in de richting van een rol in de oxidatieve stressrespons.¹⁵ Sommige mutaties leiden tot een toegenomen mitochondriële lokalisatie van het eiwit. Andere mutaties zorgen ervoor dat DJ-1 geen homodimeren kan vormen en het resulterende monomeer is instabiel en wordt afgebroken.

LRRK2 (of dardarine) is een GTP/GDP-gereguleerd kinase, maar over de exacte functie is nog niet veel bekend.¹⁶ De meest voorkomende puntmutaties resulteren in een toegenomen autofosforylatie en kinaseactiviteit en leiden in celmodellen tot neuronale degeneratie.¹⁷

RELEVANTIE VOOR DE PRAKTIJK

De tot op heden geïdentificeerde genen zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor minder dan 10% van alle gevallen van 'de ziekte van Parkinson'. In geval van een vroeg beginnend, autosomaal recessief parkinsonisme is de kans op het vinden van *parkin*-mutaties ongeveer 50%. Voor vroeg beginnend parkinsonisme zonder duidelijke recessieve overerving is dat 10-20% en zelfs in geval van een sporadische laat beginnende ziekte kunnen mutaties worden gevonden bij 1-2% van de patiënten.^{18, 19} Mutaties in PINK1 en DJ-1 zijn zeldzamer en worden aangetroffen bij respectievelijk 2-9% en 1-2% van de patiënten met een vroeg beginnend parkinsonisme.²⁰

In 5-20% van de families met een dominant overervend parkinsonisme worden LRRK2-mutaties aangetroffen, terwijl ook bij 1-2% van de sporadische laatbeginnende gevallen mutaties in dit gen gevonden zijn.²¹ De daadwerkelijke prevalentie van LRRK2-mutaties is onbekend omdat veel studies zich slechts hebben gericht op bepaalde mutaties en een beperkt aantal exonen. Bovendien is niet van alle mutaties vastgesteld of ze ook daadwerkelijk ziekmakend zijn. Mutaties in SNCA zijn zeer zeldzaam.

Een kanttekening hierbij is wel dat de genoemde percen-

tages veelal zijn vastgesteld in specifieke populaties of selecte cohorten, waardoor extrapolatie naar de dagelijkse praktijk van patiënten met de ziekte van Parkinson moeilijk is.

Voor diagnostische doeleinden is tegenwoordig mutatie-analyse mogelijk van LRRK2, SNCA, *parkin*, PINK1 en DJ-1 (zie: 'overzicht DNA-diagnostiek Nederland' op de website www.dnadiagnostiek.nl). Het is aan te bevelen intensief overleg te plegen met het onderzoekende laboratorium over de mogelijkheden, de eventuele prioritering in te onderzoeken genen en de interpretatie van de resultaten. Genetisch onderzoek is in zogenaamde klassieke gevallen niet aan te raden, daar de opbrengst laag zal zijn, de bevindingen geen direct voordeel voor de patiënt opleveren en bepaalde uitslagen voor verwarring zullen zorgen (zoals het vinden van slechts één recessieve mutatie). Mogelijke indicaties voor DNA-diagnostiek zijn: erfelijk parkinsonisme, een (zeer) vroeg optreden van de eerste symptomen, of een atypisch fenotype dan wel diagnostische onzekerheid (bijvoorbeeld bij een door dystonie gedomineerd beeld). Men dient ervoor te waken dat diagnostiek niet wordt ingezet vanuit een academische nieuwsgierigheid.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dr.B.R.Bloem werd ondersteund door een NWO-VICI-subsidie (917.76.352) en dr. B.P.C.van de Warrenburg door de dr. Jan Meerwaldt Stichting en de Niels Stensen Stichting.

Aanvaard op 15 februari 2007

Literatuur

- 1 Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 1983;2(8365-6):1457-9.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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;44:601-7.
- 5 Papapetropoulos S, Singer C, Ross OA, Toff M, Johnson JL, Farrer MJ, et al. Clinical heterogeneity of the LRRK2 G2019S mutation. *Arch Neurol*. 2006;63:1242-6.
- 6 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.
- 7 Ibanez P, Lesage S, Lohmann E, Thobois S, de Michele G, Borg M, et al. Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain*. 2006;129(Pt 3):686-94.
- 8 Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304:1158-60.

- 9 Bonifati V, Rizzu P, Baren MJ van, 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.
- 10 Clark LN, Afridi S, Karlins E, Wang Y, Mejia-Santana H, Harris J, et al. Case-control study of the parkin gene in early-onset Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:548-52.
- 11 Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, et al. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol*. 2004;56:336-41.
- 12 Martin LJ, Pan Y, Price AC, Sterling W, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Parkinson's disease alpha-synuclein transgenic mice develop neuronal mitochondrial degeneration and cell death. *J Neurosci*. 2006;26:41-50.
- 13 Greene JC, Whitworth AJ, Kuo I, Andrews LA, Feany MB, Pallanck LJ. Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in *Drosophila* parkin mutants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:4078-83.
- 14 Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang JW, et al. Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of *Drosophila* Pink1 is rescued by Parkin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:10793-8.
- 15 Meulener M, Whitworth AJ, Armstrong-Gold CE, Rizzu P, Heutink P, Wes PD, et al. *Drosophila* DJ-1 mutants are selectively sensitive to environmental toxins associated with Parkinson's disease. *Curr Biol*. 2005;15:1572-7.
- 16 Smith WW, Pei Z, Jiang H, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity. *Nat Neurosci*. 2006;9:1231-3.
- 17 Smith WW, Pei Z, Jiang H, Moore DJ, Liang Y, West AB, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) interacts with parkin, and mutant LRRK2 induces neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:18676-81.
- 18 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. *N Engl J Med*. 2000;342:1560-7.
- 19 Periquet M, Latouche M, Lohmann E, Rawal N, de Michele G, Ricard S, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain*. 2003;126(Pt 6):1271-8.
- 20 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.
- 21 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*. 2005;128(Pt 12):2786-96.

Abstract

Parkinson's disease(s): recent insight into genetic factors

- In recent years, 5 genes have been identified that are unambiguously associated with genetic forms of Parkinson's disease.
- These genes probably explain less than 10% of all cases of Parkinson's disease.
- Clinically, these genetic forms can closely resemble idiopathic Parkinson's disease. Mutation analysis could be considered in cases involving an age at onset before 45 years, a positive family history or atypical presentations. However, the role of genetic testing in clinical practice remains to be established.
- Dysfunction of the ubiquitin-proteasome complex, abnormalities of the oxidative stress response and mitochondrial defects represent the three main disease mechanisms implicated in Parkinson's disease caused by these gene mutations. Further research is likely to contribute to the understanding and future treatment of idiopathic Parkinson's disease.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:1665-8