

Genetika vybraných zriedkavých atypických syndrómov parkinsonizmu

Natália Forgáčová^{1,2,3}, Juraj Gazdarica^{1,4,5}, Monika Buchalová^{2,6}, Jozef Martiš², Tomáš Szemes^{1,2,4}

¹Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

²Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava

³Ústav klinického a translačného výskumu BMC SAV, Bratislava

⁴Geneton, s. r. o., Bratislava

⁵Centrum vedecko-technických informácií SR, Bratislava

⁶Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Univerzita Komenského v Bratislave

Atypické parkinsonské syndrómy predstavujú širokú škálu rôznorodých a vzájomne sa fenotypovo prekrývajúcich ochorení, čo výrazne komplikuje stanovenie definitívnej diagnózy. Pokrok a rozvoj čoraz dokonalejších vysokokapacitných sekvenčných metód nám však poskytuje veľké množstvo informácií, vďaka ktorým sa dozvieme čoraz viac o génoch, ktoré by mohli súvisieť s parkinsonizmom. V tejto práci uvádzame súčasný prehľad zriedkavých foriem atypického parkinsonizmu, pričom zdôrazňujeme kľúčové genetické pokroky, výzvy a možné budúce smery vedúce k odhaleniu molekulárnej komplexnosti, ktorá je základom týchto ochorení.

Kľúčové slová: parkinsonizmus, atypické parkinsonské syndrómy, progresívna supranukleárna paralýza, multisystémová atrofia, frontotemporálna demencia

Genetics of selected rare atypical parkinsonism-related syndromes

Atypical parkinsonism-related syndromes represent a wide range of diverse and phenotypically overlapping diseases, which significantly complicates determining a definitive diagnosis. However, the progress and development of increasingly high-throughput sequencing methods provide us with a large amount of information because we learn more about genes that could be related to parkinsonism. The current review summarizes rare forms of atypical parkinsonism, highlighting critical genetic advances, challenges, and possible future directions leading to uncovering the molecular complexity underlying these diseases.

Keywords: parkinsonism, atypical parkinsonism-related syndromes, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, frontotemporal dementia

Newslab, 2023; roč. 14 (1): 33 – 35

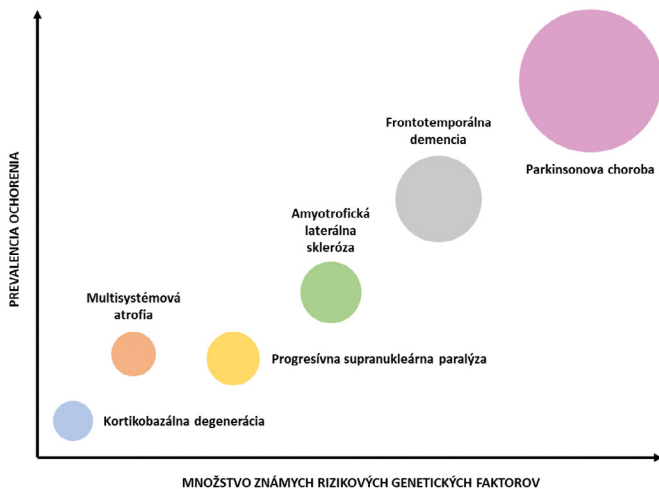
Úvod

Parkinsonizmus je súhrnné označenie pre heterogénnu skupinu ochorení vyznačujúcich sa rôznorodosťou klinických aj patologických charakteristík. Spoločným znakom je však parkinsonský syndróm, zahŕňajúci tetradu motorických príznakov: bradykinézu, rigiditu, pokojový tras a posturálnu nestabilitu. Parkinsonský syndróm je približne v 70 – 80 % asociovaný s Parkinsonovou chorobou, zvyšných 20 – 30 % tvorí tzv. atypický parkinsonizmus. Správna a presná klasifikácia je pri atypickom parkinsonizme zložitá, najčastejšie však do súčasnej klasifikácie patrí multisystémová atrofia (angl. Multiple System Atrophy – MSA), progresívna supranukleárna paralýza (Progressive Supranuclear Palsy – PSP), kortikobazálna degenerácia (Corticobasal Degeneration – CBD), parkinsonské varianty frontotemporálnej demencie (Frontotemporal Dementia – FTD) a iné⁽¹⁾. Za možnú príčinu vzniku sú považované faktory vonkajšieho prostredia aj genetické predispozície alebo kombinácia týchto faktorov. V súvislosti s parkinsonizmom bol opísaný rad génov, či už kauzálnych, alebo tých, ktoré predstavujú možné riziko⁽²⁾.

Progresívna supranukleárna paralýza (PSP)

PSP je zriedkavé neurodegeneratívne ochorenie, ktoré je z patologického hľadiska charakterizované ako 4R – tauopatia s inklúziami tvorenými akumuláciou patologického, hyperfosforylovaného tauproteínu⁽³⁾. Väčšina prípadov PSP sa vyskytuje sporadicky, avšak boli opísané aj familiárne formy s autozomálne dominantnou dedičnosťou. Za kauzálny je najčastejšie považovaný gén *MAPT*⁽⁴⁾, ktorý je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 17 v pozícii 21.31. Kóduje proteín tau, ktorý je primárne exprimovaný v mozgu. Dôležitou funkciou tohto proteínu je stabilizácia cytoskeletu a axonálneho transportu v neurónoch. Mutácie *MAPT*, ktoré vedú k neurodegenerácii na základe zmenenej stabilizácie mikrotubulov a zvýšenej náchylnosti na agregáciu proteínov tau, boli identifikované v exóne 10, ale aj v exónoch 1, 12 a 13⁽⁵⁾. V súvislosti s familiárnym výskytom PSP bola opísaná mutácia G2019S v *LRRK2* géne⁽⁶⁾. Okrem tejto mutácie boli s PSP asociované ďalšie štyri mutácie *LRRK2*, v exóne 30 (A1413T)⁽⁷⁾, dve mutácie v exóne 31 (R1441C a R1441H)⁽⁸⁾ a v exóne 41 (T2310M)⁽⁷⁾. Medzi rizikové gény spojené s významným rizikom rozvoja PSP patrí taktiež *DCTN1*, *PARK2*,

Obrázok 1. Vzťah prevalence parkinsonských syndrómov a množstva známych rizikových genetických faktorov. So zväčšujúcim priemerom kruhu sa zvyšuje množstvo známych informácií o rizikových génoch, ktoré sú asociované s danými ochoreniami.



BSN, GRN, C9ORF72, TARDBP, NPC, PGRN a *TBK1*⁽⁵⁾. Nedávna GWAS štúdia opísala gén *TRIM11* ako genetický modifikátor fenotypu PSP. *TRIM11* zohráva dôležitú úlohu pri odstraňovaní nesprávne poskladaných proteínov prostredníctvom ubikvitínovo-proteázového systému (UPS). V budúcnosti sa predpokladá, že práve spojitosť medzi UPS a patológiou proteínu tau môže predstavovať potenciálny cieľ terapií PSP⁽⁹⁾.

Multisystémová atrofia (MSA)

MSA je zriedkavé, rýchlo progredujúce ochorenie, pričom základným morfológickým znakom je prítomnosť typických oligodendrogliaálnych cytoplazmatických inklúzií, ktoré pozostávajú z nesprávne poskladaného, fibrilovaného a agregovaného alfa-synukleínu⁽¹⁰⁾. Keďže MSA je považovaná za alfa-synukleinopatiu, značná pozornosť výskumu rizikových faktorov je venovaná génu *SNCA*, ktorý kóduje proteín alfa-synukleín. Hoci sa zistilo, že gén *SNCA* je jedným z kauzálnych génov pre rozvoj Parkinsonovej choroby, kauzalita s MSA je stále nejasná. Prostredníctvom GWAS bolo opísaných niekoľko jednonukleotidových variantov v *SNCA* géne, ktoré nie sú síce kauzálnymi variantmi, ale sú významne asociované so zvýšeným rizikom rozvoja MSA. Za rizikové boli označené varianty rs11931074, rs3857059, rs3822086 a rs3775444^(11,12). V populáciách východnej Ázie bol identifikovaný variant V393A v géne *COQ2* a v európskej populácii boli zistené najmenej štyri polymorfizmy (*EDN1* rs16872704, *MAPT* rs9303521, *FBXO47* rs78523330, a *ELOVL7* rs7715147) spojené s rizikom rozvoja MSA⁽¹³⁾. Uvažuje sa aj o tom, že varianty počtu kópií DNA (copy number variants – CNV) v nekódujúcich oblastiach môžu prostred-

níctvom modulácie transkripčnej aktivity zvyšovať riziko vzniku MSA⁽¹⁴⁾.

Frontotemporálna demencia (FTD)

FTD zahŕňa skupinu heterogénnych neurodegeneratívnych ochorení s odlišnými klinickými fenotypmi, charakterizovaných progredujúcou atrofiou frontálnych alebo temporálnych lalokov mozgu. Najvýznamnejším rizikovým faktorom FTD je pozitívna rodinná anamnéza. Tá bola zistená až u 30 – 50 % pacientov, z ktorých až v 40 % prípadoch išlo o autozomálne dominantný typ dedičnosti. Väčšina geneticky podmienených FTD je spôsobená mutáciami v troch génoch: *C9orf72*, *GRN* a *MAPT*. Frekvencia týchto mutácií je geograficky variabilná, napríklad v Spojenom kráľovstve existuje približne rovnaký počet mutácií vo všetkých troch génoch. Na druhej strane v Taliansku a Španielsku je najbežnejšia mutácia *GRN* génu, v severnej Európe *C9orf72*⁽¹⁵⁾. Najčastejšou príčinou dedičnej formy FTD je expanzia nekódujúcej hexanukleotidovej repetície GGGGCC v géne *C9orf72*. *C9orf72* je asociovaný nielen s fenotypom FTD, ale aj s fenotypom amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS) a CBD⁽¹⁶⁾. Metaanalýza vykonaná v roku 2017 preukázala genetickú súvislosť medzi PSP, FTD a kortikobazálnou degeneráciou (CBD) pričom identifikovala množstvo nových asociácií vrátane rizikových variantov v génoch *MOBP*, *CXCR4*, *EGFR* a *GLDC*⁽¹⁷⁾. Je však potrebné poznamenať, že budúce štúdie s väčším počtom pacientov sú potrebné na ďalšie overenie týchto asociácií.

Záver

Problematika atypických parkinsonských syndrómov je veľmi rozsiahla a zložitá v dôsledku ich nízkej individuálnej frekvencie výskytu a fenotypovej rôznorodosti. V uvedenej práci sme sa zamerali predovšetkým na MSA, PSP a FTD ako na tri základné jednotky atypického parkinsonského syndrómu, pričom sme poukázali na širokú genotypovú rozmanitosť týchto ochorení. Genómové asociačné štúdie a testovanie génových panelov majú veľký potenciál vo výskume zriedkavých ochorení, a to aj v prípade neurodegeneratívnych zriedkavých ochorení. Rozvoj vedomostí, najmä v oblasti patofyziológie a genetiky parkinsonských syndrómov je kľúčom k pochopeniu genetického základu týchto ochorení a azda aj základným pilierom na vypracovanie efektívnejších terapeutických postupov.

Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekty ITMS:313011ATL7 (PanClinCov) a ITMS: 313011W988 (SANET II), spolufinancované zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

- Levin J, Kurz A, Arzberger T, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113: 61–69.
- Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 170–178.
- Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 73: 105–116.
- Chen JA, Chen Z, Won H, et al. Joint genome-wide association study of progressive supranuclear palsy identifies novel susceptibility loci and

genetic correlation to neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener.* 2018; 13: 41.

5. Diez-Fairen M, Alvarez Jerez P, Berghausen J, et al. The Genetic Landscape of Parkinsonism-Related Dystonias and Atypical Parkinsonism-Related Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22.

6. Vilas D, Sharp M, Gelpi E, et al. Clinical and neuropathological features of progressive supranuclear palsy in Leucine rich repeat kinase (LRRK2) G2019S mutation carriers. *Mov Disord.* 2018; 33: 335–338.

7. Sanchez-Contreras M, Heckman MG, Tacik P, et al. Study of LRRK2 variation in tauopathy: Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2017; 32: 115–123.

8. Spanaki C, Latsoudis H, Plaitakis A. LRRK2 mutations on Crete: R1441H associated with PD evolving to PSP. *Neurology.* 2006; 67: 1518–1519.

9. Jabbari E, Woodside J, Tan MMX, et al. Variation at the TRIM11 locus modifies progressive supranuclear palsy phenotype. *Ann Neurol.* 2018; 84: 485–496.

10. Poewe W, Stankovic I, Halliday G, et al. Multiple system atrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8: 56.

11. Al-Chalabi A, Dürr A, Wood NW, et al. Genetic variants of the alpha-synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. *PLoS One.* 2009; 4: e7114.

12. Chen Y, Wei Q-Q, Ou R, et al. Genetic Variants of SNCA Are Associated with Susceptibility to Parkinson's Disease but Not Amyotrophic Lateral Sclerosis or Multiple System Atrophy in a Chinese Population. *PLOS ONE.* 2015. p. e0133776.

13. Gu X, Chen Y, Zhou Q, et al. Analysis of GWAS-linked variants in multiple system atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2018. p. e30.

14. Hama Y, Katsu M, Takigawa I, et al. Genomic copy number variation analysis in multiple system atrophy. *Molecular Brain.* 2017.

15. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet.* 2015; 386: 1672–1682.

16. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GG-GGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011; 72: 245–256.

17. Yokoyama JS, Karch CM, Fan CC, et al. Shared genetic risk between corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 2017; 133: 825–837.

Mgr. Natália Forgáčová

Vedecský park Univerzity Komenského v Bratislave

Ilkovičova 8, 841 04 Bratislava

e-mail: natalia.forgacova@geneton.sk