

Genetik des Parkinson-Syndroms

■ Th. Gasser

Neurologische Klinik, Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München (D)

Summary

Gasser T. *Genetics of Parkinson's disease. Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2000;151:146–9.

Over the last few years several genes for monogenically inherited forms of Parkinson's disease have been mapped and/or cloned. In a large family with autosomal-dominant inheritance and typical Lewy-body pathology, a first gene locus has been mapped to the long arm of chromosome 4 and mutations in this and a few other families linked to this locus have been identified in the gene for α -synuclein. Aggregation of this protein in Lewy-bodies may be a crucial step in the molecular pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. A gene causing autosomal-recessive parkinsonism of juvenile onset has been mapped to chromosome 6, and the causative gene has been identified and named parkin. A third locus, again in families with dominant inheritance, typical Lewy-body pathology and late onset, has been mapped to chromosome 2p13, and two additional genes on chromosome 4p have been linked to other dominantly inherited forms of the disease. At present, there is no direct evidence that any of the genes for familial parkinsonian syndromes have a direct role in the aetiology of the common sporadic form of Parkinson's disease. However, the elucidation of the molecular sequence of events leading to nigral degeneration in these inherited cases is likely to shed light also on the molecular pathogenesis of the common sporadic disorder.

Keywords: *Parkinson's disease; genetics; α -synuclein; parkin*

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung der Parkinson-Krankheit zunehmend erkannt.

Das erste Gen für eine autosomal-dominant erbliche Form der Parkinson-Erkrankung wurde auf Chromosom 4q21 kartiert (PARK1). In diesen Familien wird die Erkrankung durch Mutationen im Gen für α -Synuklein verursacht. Man nimmt an, dass eine Aggregation von α -Synuklein zur Lewy-Körper-Bildung und zum Zelltod führt. Auch ein Gen für eine autosomal-rezessiv vererbte Form des Parkinson-Syndroms wurde kartiert und identifiziert. Das ursächliche Gen (PARK2) liegt auf dem langen Arm von Chromosom 6 und wurde «Parkin» genannt. Mutationen in diesem Gen sind für einen erheblichen Teil der Patienten mit sehr früh beginnender Erkrankung verantwortlich. Zwei weitere Genorte wurden auf Chromosom 2p13 (PARK3) und Chromosom 4p14 lokalisiert. Die hier gelegenen Gene sind noch unbekannt.

Die Identifizierung der ursächlichen genetischen Veränderungen in diesen Familien mit erblichem Parkinson-Syndrom bietet einen Ausgangspunkt für die Aufklärung der molekularen Pathogenese der Parkinson-Erkrankung.

Schlüsselwörter: *Parkinson-Syndrom; Genetik; α -Synuklein; Parkin*

Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des höheren Lebensalters, das klinisch durch charakteristische motorische Symptome (Akinese, Rigor, Ruhetremor und Störung der Haltungsreflexe) und neuropathologisch durch den Untergang dopaminerger Zellen in der Substantia nigra und die Bildung von charakteristischen eosinophilen Einschlusskörpern, den Lewy-Körpern, charakterisiert ist. In der Vergangenheit wurde die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung der Parkinson-Erkrankung gering einge-

Korrespondenz:
PD Dr. Thomas Gasser
Neurologische Klinik
Klinikum Grosshadern
Ludwig-Maximilians-Universität
D-81377 München

schätzt. Dies ist nicht überraschend, denn in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle tritt das idiopathische Parkinson-Syndrom, zumindest auf den ersten Blick, als sporadische Erkrankung auf. Bei genauerer Untersuchung ergeben sich allerdings dennoch Hinweise, die für einen wesentlichen Beitrag erblicher Faktoren in der Entstehung der Parkinson-Erkrankung sprechen:

1. Mehrere neue epidemiologische Untersuchungen konnten eine signifikante Häufung von sekundären Fällen in Familien von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom nachweisen [1–6].
2. Neue Zwillingsuntersuchungen zeigten eine höhere Konkordanz für die Erkrankung als bisher angenommen. Durch Positronenemissionstomographie (PET) konnte bei einem Teil der (noch) asymptomatischen Zwillingspartner eine subklinische Störung des dopaminergen Systems nachgewiesen werden [7–9].
3. Eine Reihe von Familien konnte identifiziert werden, in denen ein Parkinson-Syndrom als erbliches Merkmal mit hoher Penetranz vererbt wird. In vielen der beschriebenen Familien zeigen die Betroffenen entweder klinisch und/oder neuropathologisch Charakteristika, die über ein idiopathisches Parkinson-Syndrom hinausgehen oder mit dieser Diagnose nicht vereinbar sind. Derartige Familien wurden auch als «familiäre Parkinson-plus-Syndrome» bezeichnet [10]. In anderen Familien dagegen kann das klinische und pathologische Bild vollständig innerhalb des Spektrums des idiopathischen Parkinson-Syndroms angesiedelt werden [11–14]. Diese Familien eignen sich dafür, den Gendefekt mit den Mitteln der Kopplungsanalyse zu kartieren [15].

Je genauer diese familiären Formen das klinische und pathologische Bild der sporadischen Parkinson-Erkrankung widerspiegeln, desto begründeter ist die Hoffnung, dass der identifizierte Gendefekt auch zum Verständnis der molekularen Pathogenese dieser häufigen Erkrankung im allgemeinen beitragen wird.

Zusammengenommen sprechen diese Befunde dafür, dass der Einfluss erblicher Faktoren auf die Entstehung des idiopathischen Parkinson-Syndroms grösser ist als bisher angenommen. Die Parkinson-Erkrankung folgt dabei einem Muster, wie es auch für andere «genetisch komplexe» Erkrankungen beobachtet wird: In der Mehrzahl der Fälle scheint die Erkrankung sporadisch aufzutreten, bei einem Teil der Patienten findet sich eine familiäre Häufung ohne klaren Vererbungsmodus, und nur bei einer sehr kleinen Untergruppe lässt sich eindeutig ein monogener, dominanter

oder rezessiver Erbgang identifizieren. In dieser letztgenannten Gruppe von monogen erblichen Parkinson-Syndromen konnten jedoch durch die Identifizierung von spezifischen Gendefekten die grössten wissenschaftlichen Fortschritte erzielt werden.

Arbeiten zur genetischen Kartierung von Parkinson-Loci

α -Synuklein und das autosomal-dominant erbliche Parkinson-Syndrom (PARK1)

1997 gelang es der Arbeitsgruppe um Polymeropoulos, in der grössten bislang beschriebenen Familie mit erblichem Parkinson-Syndrom und autosomal-dominantem Erbgang einen mit der Erkrankung koregrierenden Genlocus auf Chromosom 4q21 (PARK1) zu lokalisieren [16]. Der Phänotyp der Erkrankung in dieser Familie fällt zwar durch ein ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter und einen relativ rasch progredienten Verlauf auf, ist aber dennoch sowohl klinisch als auch neuropathologisch innerhalb des Spektrums des idiopathischen Parkinson-Syndroms anzusiedeln [17].

Bereits wenige Monate später gelang der gleichen Arbeitsgruppe die Identifizierung einer Missense-Mutation in einem in dieser Region gelegenen Gen, dem Gen für α -Synuklein, in dieser und in 3 griechischen Familien [18]. Diese Mutation (Ala53Thr) wurde bislang lediglich bei der beschriebenen italienischen und mehreren griechischen Familien gefunden. Letztere sind historisch mit der italienischen Familie verwandt. Eine zweite Mutation (Ala30Pro) wurde in einer deutschen Familie mit erblicher Parkinson-Erkrankung identifiziert [19], was die Annahme unterstützt, dass es sich dabei tatsächlich um den pathogenen Defekt handelt. Mehrere andere Arbeiten fanden jedoch keinen Hinweis auf Kopplung bzw. Mutationen im α -Synuklein-Gen [20–23], so dass es sich um eine sehr seltene Form des erblichen Parkinson-Syndroms handeln muss.

Grosse Bedeutung kommt der Beobachtung zu, dass α -Synuklein einer der wesentlichen Bestandteile der Lewy-Körper wie auch anderer dystropher Veränderungen, den sogenannten Lewy-Neuriten, ist und zwar gleichermassen bei der seltenen erblichen und bei der häufigen sporadischen Form der Erkrankung [24]. Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass die pathologische Aggregation α -Synuklein ein wichtiger Schritt in der molekularen Pathogenese der Parkinson-Krankheit ist [25].

Tabelle 1 Genloci für erbliche Parkinson-Syndrome.

Locus	Erbgang	Position	Gen
PARK1	dominant	4q21	α -Synuklein
PARK2	rezessiv	6q25	Parkin
PARK3	dominant	2p13	?

Das autosomal-rezessive juvenile Parkinson-Syndrom (PARK2)

Auch ein Gen für eine autosomal-rezessiv vererbte Form des Parkinson-Syndroms, die oft bereits im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt zur Erkrankung führt, zunächst in Japan beschrieben wurde, sich aber neuropathologisch vom idiopathischen Parkinson-Syndrom durch das Fehlen der charakteristischen Lewy-Körper unterscheidet, wurde kartiert [26] und identifiziert [27]. Das ursächliche Gen (PARK2) liegt auf dem langen Arm von Chromosom 6 und wurde «Parkin» genannt. Neuere Untersuchungen zeigen, dass das autosomal-rezessive juvenile Parkinson-Syndrom eine relativ häufige Ursache der Parkinson-Krankheit mit frühem Erkrankungsalter darstellt [28].

Kartierung eines Suszeptibilitätslocus auf Chromosom 2p13 (PARK3)

Durch die Untersuchung von 6 deutschstämmigen Familien mit autosomal-dominant erblichem Parkinson-Syndrom konnte ein weiterer Genlocus auf Chromosom 2p13 kartiert werden (Tab. 1) [29]. Die Annahme eines Suszeptibilitätslocus in dieser Region wurde unterstützt durch die Beobachtung eines gemeinsamen Haplotyps in 2 der untersuchten Familien innerhalb der gekoppelten Region. Zwar konnte bisher ein genealogischer Zusammenhang zwischen diesen Familien nicht gesichert werden, doch stammen sie aus einer relativ eng umschriebenen geographischen Region in Norddeutschland bzw. Süddänemark, so dass eine gemeinsame Gründer-Mutation wahrscheinlich ist.

Aufgrund von Haplotyp-Untersuchungen kann für diese Mutation eine reduzierte Penetranz von etwa 40% angenommen werden. Aufgrund dieser Beobachtung ist eine Bedeutung des Genorts auch für Patienten mit familiärem Parkinson-Syndrom ohne klare Mendelsche Vererbung (Parkinson-Syndrom mit familiärer Häufung, etwa 5 bis 10% aller Parkinson-Patienten) oder gar für das sporadische Parkinson-Syndrom denkbar. Der klinische Phänotyp in diesen Familien ist demjenigen des sporadischen idiopathischen Parkinson-Syndroms sehr ähnlich.

Weitere Genorte für erbliche Parkinson-Syndrome

Ein weiterer Genort wurde in einer im mittleren Westen der USA lebenden Familie (der sog. Spellman-Muenter-Familie) mit autosomal-dominant vererbtem Parkinson-Syndrom auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 kartiert [30]. Zusätzlich zu einer schweren, rasch progredienten Parkinson-Symptomatik zeigen die Betroffenen dieser Familie weitere klinische Auffälligkeiten, wie z.B. eine ausgeprägte dementielle Entwicklung und eine schwere Hypotonie [31]. Mehrere Träger des «betroffenen Haplotyps» in dieser Familie weisen interessanterweise als einziges klinisches Zeichen einen Haltetremor auf, was die alte Diskussion wiederbelebt, ob in bestimmten Fällen ein isolierter Haltetremor eine Minimalvariante einer Parkinson-Symptomatik sein könnte.

Telomerisch von diesem Genort auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 liegt das Gen für die C-terminale Ubiquitinhydrolase L1. Da dieses Enzym in der Ubiquitin-vermittelten Proteindegradation eine Rolle spielt, wurde das Gen als «Kandidaten-Gen» untersucht. In 2 Betroffenen einer kleinen deutschstämmigen Familie wurde eine zu einem Aminosäureaustausch führende Mutation gefunden [32], die in zahlreichen Kontrollindividuen nicht vorhanden war. Ob es sich dabei wirklich um eine pathogene Mutation handelt, kann derzeit nicht mit Sicherheit beurteilt werden.

Bedeutung der genetischen Befunde für die Entstehung des sporadischen idiopathischen Parkinson-Syndroms

Die Beziehung der familiären Parkinson-Syndrome zum sporadischen idiopathischen Parkinson-Syndrom ist bis heute unklar. Ein klarer Vererbungsmodus lässt sich nur in einer kleinen Zahl von Familien mit Parkinson-Syndrom finden. Es ist möglich, aber durchaus nicht sicher, dass eines oder mehrere der Gene, die bei familiären Parkinson-Syndromen identifiziert werden, auch bei der sporadischen Erkrankung eine direkte Rolle spielen. Auch wenn diese monogenen Formen der Erkrankung selten sind, ergibt sich doch aus der Untersuchung des aberranten Stoffwechsels der Genprodukte ein wesentlicher neuer Zugang zur Untersuchung der molekularen Pathologie der Parkinson-Erkrankung. Diese Erkenntnisse werden direkt bei der Entwicklung protektiver oder präventiver Therapiestrategien für die Parkinson-Erkrankung von Nutzen sein.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Gene, die zu einer Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra mit oder ohne Lewy-Körper-Bildung führen können, in den nächsten Jahren identifiziert werden.

Literatur

- 1 Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meco G. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci* 1995;22:272–9.
- 2 De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord* 1996;11:17–23.
- 3 Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman TR Jr, Mark MH, Golbe LI, Sage JL, et al. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994;44:499–506.
- 4 Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Cote L, Louis E, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: a community-based study. *Neurology* 1996;47:155–60.
- 5 Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994;36:659–61.
- 6 Vieregge P, Heberlein I. Increased risk of Parkinson's disease in relatives of patients. *Ann Neurol* 1995;37:685.
- 7 Burn DJ, Mark MH, Playford ED, Maraganore DM, Zimmerman TR Jr, Duvoisin RC, et al. Parkinson's disease in twins studied with ¹⁸F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992;42:1894–900.
- 8 Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, Pietrzyk U, Herholz K, Bonner J, et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. *Ann Neurol* 1994;36:176–82.
- 9 Piccini P, Morrish PK, Turjanski N, Sawle GV, Burn DJ, Weeks RA, et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and ¹⁸F-dopa positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1997;41:222–9.
- 10 Denson MA, Wszolek ZK. Familial parkinsonism: our experience and a review of the literature. *Parkinsonism Related Disord* 1995;1:35–46.
- 11 Golbe LI, Di Iorio G, Sanges G, Lazzarini A, LaSala S, Bonavita V, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred [abstract]. *Ann Neurol* 1996;40:767–75.
- 12 Markopoulou K, Wszolek ZK, Pfeiffer RF. A Greek-American kindred with autosomal dominant, levodopa-responsive parkinsonism and anticipation. *Ann Neurol* 1995;38:373–8.
- 13 Wszolek ZK, Pfeiffer B, Fulgham JR, Parisi JE, Thompson BM, Uitti RJ, et al. Western Nebraska family (family D) with autosomal dominant parkinsonism. *Neurology* 1995;45:502–5.
- 14 Wszolek ZK, Cordes M, Calne DB, Munter MD, Cordes I, Pfeiffer RF. Hereditary Parkinson's disease: report of 3 families with dominant autosomal inheritance. *Nervenarzt* 1993;64:331–5.
- 15 Duvoisin RC, Golbe LI. Kindreds of dominantly inherited Parkinson's disease: keys to the riddle. *Ann Neurol* 1995;38:355–6.
- 16 Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21–q23. *Science* 1996;274:1197–9.
- 17 Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;27:276–82.
- 18 Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045–7.
- 19 Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, et al. Ala39Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998;18:106–8.
- 20 Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek Z, Dürr A, Vaughan JR, Bonifati V, et al. Genetic complexity and Parkinson's disease. *Science* 1997;277:388–9.
- 21 Vaughan JR, Dürr A, Gasser T, Bonifati V, De Michele G, Breteler MM, et al. The α -synuclein Ala53Thr mutation is not a common cause of familial Parkinson's disease: a study of 230 European cases. *Neurology* 1998;44:270–3.
- 22 Vaughan JR, Farrer M, Wszolek EK, Gasser T, Dürr A, Agid Y, et al. Sequencing of the alpha-synuclein gene in a large series of families with familial Parkinson's disease fails to reveal any further mutations. *Hum Mol Genet* 1998;7:751–3.
- 23 Kimpara T, Takeda A, Okita N, Takase S, Saito H, Itoyama Y. The familial parkinsonism locus on chromosome 4 and idiopathic Parkinson's disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:416–7.
- 24 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839–40.
- 25 Goedert M. Familial Parkinson's disease. The awakening of alpha-synuclein. *Nature* 1997;388:232–3.
- 26 Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y, et al. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile parkinsonism to chromosome 6q25.2–27. *Am J Hum Genet* 1997;60:588–96.
- 27 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.
- 28 Abbas N, Lücking CB, Ricard S, Dürr A, Bonifati V, De Michele G, et al. A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. *Hum Mol Genet* 1999;8:567–74.
- 29 Gasser T, Müller-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.
- 30 Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muentner M, Wavrant DF, Crook R, Perez-Tur J, et al. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet* 1999;8:81–5.
- 31 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.
- 32 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.