

PARK geny/podrobnosti

PARK geny sú gény asociované s hereditárnou formou Parkinsonovej choroby.

Vplyv PARK génov na Parkinsonovu chorobu

Parkinsonova choroba (PD) je chronické neurologické ochorenie, ktorej patologicko-anatomickým podkladom je tvorba intracelulárnych inklúzií s obsahom **alfa-synukleínu** a predčasným zánikom pigmentovaných neurónov v *pars compacta substantia nigra*. To spôsobuje nedostatok neurotransmiteru dopamínu v striate, a tým insuficienciu stimulácie dopaminergných receptorov **D1** a **D2**. Priamym následkom tohto deficitu je dysfunkcia motorických okruhov bazálnych ganglií. Tieto spoje zohrávajú podstatnú úlohu v regulácii vôľovej motoriky, rozhodujú o výbere vhodných, a inhibíciu nevhodných pohybových vzorcov a synergizmov.

Príčina PD nie je dodnes známa. Rozlišujeme geneticky podmienené formy a sporadické formy ochorenia.

Predpokladá sa, že väčšina prípadov je výsledkom kombinácie určitej genetickej predispozície a dlhodobého pôsobenia toxínov zo životného prostredia, resp. istých produktov metabolizmu. Vedecké výskumy viedli k identifikácii niekoľkých monogénnych foriem poruchy a mnohých genetických rizikových faktorov, ktoré zvyšujú riziko rozvoja PD.

Formy PARK génov

Monogénne formy, spôsobené jedinou mutáciou v dominantne alebo recesívne zdedenom géne, sú dobre popísané, aj keď relatívne zriedkavé typy PD. Spoločne predstavujú asi 30% rodinných prípadov a 3-5% sporadických prípadov. Symptómy familiárnej PD nastupujú niekedy aj o desiatky rokov skôr a sú často menej typické, ale špecifické pre dnes už známe jednotlivé formy mutácií.

V súčasnosti poznáme **12 lokusov** asociovaných s PD (PARK1-13), pričom príčinné gény niektorých z nich ešte neboli identifikované. Prenos je AD, alebo AR, pričom podľa patologicko-anatomických nálezov, úbytok neurónov u AR podmieneného parkinsonizmu spravidla nie je podmienený ukladaním patologického proteínu.

V súčasnej nomenklatúre genetiky Parkinsonovej choroby sa 18 špecifických chromozomálnych oblastí, tiež nazývaných chromozomálny lokus, nazýva **PARK** (na označenie ich predpokladanej väzby na PD) a očíslovaných v chronologickom poradí podľa ich identifikácie (PARK1, PARK2, PARK3 atď.).

Pri genetickom vyšetrení pacienta môžu nastať rôzne situácie, kedy je zložitá zistiť, či má pacient pozitívnu rodinnú anamnézu. Môže ísť o zníženú penetranciu, variabilnú expresivitu, alebo fenokopiu. V dôsledku neúplnej penetrancie sa môžu autozomálne dominantné poruchy javiť ako „preskočené generácie“, a preto by sa dali falošne klasifikovať ako AR. Výsledkom variabilnej expresie môže byť veľmi mierny, alebo výrazne odlišný fenotyp, čo môže viesť k nesprávnej diagnostike a zaradeniu ochorenia.

PARK1-4 (SNCA)

SNCA bol prvý gén, o ktorom sa uvádza, že spôsobuje **autozomálne dominantnú PD**. Obsahuje šesť exónov kódujúcich cytosolický proteín *alfa-synukleín*.

Alfa-synukleín je presynaptický proteín, ktorý reguluje presynaptické uvoľňovanie dopamínu. Pri nadmernej expresii dochádza k jeho agregácii a ukladaniu spolu s ďalšími proteínmi vo forme *Lewyho teliesok*. Agregácia synukleínu vedie k tvorbe voľných kyslíkových radikálov, čím sa vytvára bludný kruh vedúci k progresii degeneratívnych zmien. Počet kópií SNCA génu ovplyvňuje vek nástupu, rýchlosť progresie a závažnosť ochorenia, teda tzv. **malignitu fenotypu**.

Táto mutácia je veľmi zriedkavá, a pacienti s mutáciami SNCA majú zvyčajne PD s včasným nástupom (vek nástupu ≤ 50 rokov) a dobrou odpoveďou na liečbu *levodopou*. V tomto prípade má choroba rýchly progres a často sa prejavuje demenciou. Niekedy sa môžu vyskytnúť atypické prejavy, ako centrálna hypoventilácia a myoklonus. Lewyho telieska sú prítomné v *substantia nigra*, *locus ceruleus*, *hypotalame* a mozgovej kôre.

Prvým genetickým dôkazom bol objav výskytu PD vo veľkej talianskej rodine žijúcej v Contursi, s výskytom PD v štyroch generáciách so skorým začiatkom (s priemerným vekom nástupu 45,6 rokov) a rýchlou progresiou. Mutácia SNCA génu je však v praxi zriedka príčinou sporadickej, či familiárnej PD. Jeho prvotný objav u familiárnej formy PD nám však objasňuje jeho úlohu pri sporadických formách.

PARK8 (LRRK2)

Mutácie v géne LRRK2 sú **najčastejšou** známou príčinou **autozomálne dominantnej** a sporadickej PD s **oneskoreným nástupom**. Klinicky vykazuje stredný, až neskorý nástup a postupuje pomaly. Pacienti na liečbu *levodopou* reagujú priaznivo a demencia nie je častá.

Patogénny mechanizmus vedúci k PD spôsobený mutáciami LRRK2 je stále nejasný. LRRK2 je veľký proteín s mnohými doménami, ktoré sú schopné interakcie *proteín-proteín*. Preto je pravdepodobné, že zmeny v týchto doménach by ovplyvnili vzťah LRRK2 s inými proteínmi, s ktorými tvorí patologické komplexy, alebo ktoré fosforyluje.

PARK2 (PARKIN)

Parkin bol druhý identifikovaný PD gén a prvý gén popísaný pri **autozomálne recesívnej** forme ochorenia. Je jedným z najväčších génov v ľudskom genóme a zo všetkých známych príčinných génov pre PD podlieha najväčšiemu počtu rôznych mutácií. PD obvykle začína v tretej alebo štvrtej dekáde života pacienta. Progreduje pomaly s vynikajúcou odpoveďou na dopaminergnú liečbu. Homozygotné mutácie v géne Parkin sú najčastejšou príčinou **juvenilnej PD** (vek nástupu ≤ 21 rokov). Zároveň sú najčastejšou známou príčinou **EOPD** (early onset PD) s nástupom do 30 rokov.

Mutácie tohto génu ovplyvnia vek začiatku ochorenia na dávke závislým (*dose-dependent*) spôsobom. To znamená, že jedinci s postihnutím oboch alel Parkin génu majú najskorší nástup príznakov.

Na rozdiel od idiopatickej PD, sa u jedincov-homozygotov s mutáciou Parkin génu nenašli *Lewyho telieska*. V tomto prípade sa predpokladá, že majú v istom zmysle protektívny význam, teda chránia okolité bunky pred poškodzovaním toxoproteínmi. Ich neprítomnosť by tak vysvetľovala rýchlu degeneráciu a skorý začiatok ochorenia.

Fenotypovo sa táto forma ochorenia vyznačuje častým výskytom fokálnej dystonie, hyperreflexiou, pomalým priebehom ochorenia a skorým nástupom L-dopa indukovaných komplikácií.

PARK6 (PINK1)

Mutácie v géne PINK1 sú druhou najbežnejšou príčinou **autozomálne recesívnej EOPD**. Frekvencia mutácie je v rozmedzí 1% - 9%, so značnými rozdielmi v rôznych etnických skupinách. Proteínový produkt tohto génu je uložený v mitochondrii, z čoho vyplýva jeho potenciálna úloha v reakcii na oxidačný stres. V tomto prípade sa jedná o prvý genetický dôkaz poruchy mitochondriálnej funkcie v patogenéze PD. Klinický obraz pripomína idiopatickú PD so skorým nástupom liečbou indukovaných dyskinéz. Charakteristickým znakom je tzv. sleep benefit (nejlepšia hybnosť po prebudení).

PARK7 (DJ-1)

DJ-1 je tretí gén spojený s **autozomálne recesívnou** PD a mutuje sa v približne 1% až 2% prípadov **EOPD**. Táto mutácia je veľmi zriedkavá, bolo však opísaných asi 10 rôznych bodových mutácií a exónových delécií. Okrem skorého nástupu, (ktorým pripomína fenotyp Parkin a PINK1), sa dystónia, psychotické prejavy a blefarospasmus javia ako ďalšie charakteristické príznaky. DJ-1 bol pôvodne považovaný za onkogén. Podieľa sa však na reakcii organizmu na oxidačný stres a chráni mitochondrie pred ich poškodením.

PARK8

PARK8 sa nachádza na p ramienku chromozómu 12. Kóduje proteín LRRK2 - leucin-rich repeat kináza (*dardarin*). LRRK2 funguje zrejme ako druhý posol regulujúci vezikulárny transport a jeho zvýšená expresia pôsobí neurotoxicky. Mutácia vedie k autozomálne dominantnému typu PD. Manifestuje sa po 50. roku života. Dopaminergná terapia je účinná.

PARK9 (ATP13A2)

Homozygotné a zlúčené heterozygotné mutácie v ATP13A2 spôsobujú autozomálne recesívnu atypickú formu PD s názvom *Kufor-Rakebov syndróm*. Postihuje *nigrostriatálny trakt*, *globus pallidus* a pyramídové dráhy. Ochorenie má **veľmi skorý nástup** (medzi 11. a 16. rokom života), rýchly progres ochorenia, sprevádzaný demenciou, supranukleárnou obrnou a pyramídálnymi príznakmi. Chýba však tremor.

Väčšina vyššie spomenutých génov hrá dôležitú úlohu v tzv. *ubiquitínovom proteazómovom systéme*. Proteazómy sú veľké cylindrické ATP-dependentné molekuly, ktoré **eliminujú poškodené proteíny**. Mnoho proteínov, patognomických pre jednotlivé neurodegeneratívne ochorenia, má istú tendenciu k **zhlukovaniu** sa. Následkom proteínovej agregácie (po mutácii daného génu) je tvorba intracelulárnych inklúzií a **inhibícia proteazómu** ako hlavnej cesty eliminácie poškodených proteínov v bunke. Porucha UPS tak spôsobí nezvratný úbytok dopaminergných neurónov v substantia nigra.

Prehľad

Tab. 1: Súhrn génov hereditárnej Parkinsonovej choroby

Symbol	Lokus	Ochorenie	Dedičnosť	Gén
PARK1	4q21-22	EOPD	AD	<i>SNCA</i>
PARK2	6q25.2-q27	EOPD	AR	<i>Parkin</i>
PARK3	2p13	klasická PD	AD	Neznámy
PARK4	4q21-q23	EOPD	AD	<i>SNCA</i>
PARK5	4p13	klasická PD	AD	<i>UCHL1</i>
PARK6	1p35-p36	EOPD	AR	<i>PINK1</i>
PARK7	1p36	EOPD	AR	<i>DJ-1</i>
PARK8	12q12	klasická PD	AD	<i>LRRK2</i>
PARK9	1p36	Kufor-Rakeb syndróm	AR	<i>ATP13A2</i>

Odkazy

Související články

- Parkinsonova choroba
- Bazální ganglia
- Dopamin
- Antiparkinsonika

Použitá literatura

KOLLÁROVÁ, Katarína, et al. *Genetika parkinsonovej choroby* [online]. Neurologie pro praxi, ©2007. [cit. 2020-04-16]. <<https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2007/06/08.pdf>>.

KLEIN, Christine, et al. *Genetics of Parkinson's Disease* [online]. ©2012. [cit. 2020-04-16]. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253033/>>.