

Genetinių tyrimų svarba Parkinsono ligos diagnostikoje

D. Dakinevičiūtė*

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

J. Čičelienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Neurologijos skyrius

Santrauka. *Įvadas.* Parkinsono liga yra dažna neurodegeneracinė liga, kuri sukelia įvairius motorinius sutrikimus, autonominių bei kognityvinių funkcijų sutrikimus, bloginančius paciento gyvenimo kokybę. Ligos etiologija yra daugialypė. Išskiriami aplinkos veiksniai, darantys įtaką Parkinsono ligos pasireišimui, genetika. Svarbi šių dviejų veiksnių sąveika. Parkinsono liga diagnozuojama remiantis klinikiniais kriterijais. Instrumentiniai tyrimai, kaip antai MRT, PET, SPECT ar KT, gali būti pasitelkti diferencinei diagnostikai. Dabar klinikinėje praktikoje genetiniai tyrimai nėra paplitę, tačiau netolimoje ateityje gali atlikti svarbų vaidmenį ne tik kaip prognostinis ar diagnostinis rodiklis, bet ir padėti parinkti efektyvų, į genus orientuotą Parkinsono ligos gydymą.

Tiriamieji ir tyrimo metodai. Atlikta nesisteminė mokslinės literatūros apžvalga. Publikacijos rinktos „PubMed“ (MEDLINE), „ScienceDirect“ (Elsevier), „Google Scholar“, „UpToDate“ elektroninėse duomenų bazėse naudojant raktinius žodžius ir jų junginius. Į literatūros apžvalgą įtrauktos publikacijos anglų kalba, paskelbtos 2018–2023 metais. Apžvalgai atrinkti 9 straipsniai.

Rezultatai. Žinoma, kad per 20 genų yra susiję su Parkinsono ligos pasireišimu. Dažniausiai literatūroje išskiriami SNCA, VPS35, PRKN, LRRK2, PINK1 ir DJ1 genai. Genų penetrantiškumas yra skirtingas, gali būti mažas arba didelis, atsižvelgiant į tai galima interpretuoti ligos pasireišimo tikimybę. GBA geno mutacijos – dažniausiai randamas Parkinsono ligos genetinis veiksnys. Parkinsono ligos genetinis testavimas nėra naudojamas įprastoje klinikinėje praktikoje, tačiau turėtų būti apsvaistytas individualiais atvejais. Šiuo metu gali būti ištirti visi žinomi su PL asocijuojami genai, tačiau dažniausiai ištyrimas apima du su PL susijusius genus – LRRK2 ir GBA. Atsirandant naujų Parkinsono ligos gydymo metodų, susijusių su genų terapija, aptarti genetiniai testavimai turės didelę reikšmę.

Išvados. Parkinsono liga yra susijusi su daugeliu rizikos veiksnių, genetiniai veiksniai priklauso nuo genų penetrantiškumo. Genetiniai tyrimai nėra įprasti dabartinėje klinikinėje praktikoje, bet ateityje gali turėti itin svarbią reikšmę.

Raktažodžiai: Parkinsono liga, genetiniai tyrimai.

* **Adresas:** Dominika Dakinevičiūtė, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas.
Tel. (8 6) 7984943, el. paštas msdominikac@gmail.com

Received: 19/02/2024. **Accepted:** 11/03/2024

Copyright © D. Dakinevičiūtė, J. Čičelienė, 2023. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

The Importance of Genetic Testing in the Diagnosis of Parkinson's Disease

Summary. *Background.* Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder which causes various motor, autonomic, and cognitive disorders affecting the patient's quality of life. The etiology of the disease is multifactorial, as Parkinson's disease is associated with both environmental and genetic factors. The interaction between these two aspects is important. Parkinson's disease is diagnosed based on clinical criteria, and instrumental studies, such as MRI, PET, SPECT, or CT, can be used for differential diagnosis. Currently, genetic testing is not widespread in the clinical practice, but it may play a significant role in the future, not only by serving as a prognostic or diagnostic indicator, but also by helping in selecting effective, genetically oriented treatment for Parkinson's disease.

Materials and methods. A scientific literature review was conducted, and publications were gathered from *PubMed* (MEDLINE), *ScienceDirect* (Elsevier), *Google Scholar*, and *UpToDate* electronic databases using keywords and their combinations. The literature review included publications in English published from 2018 to 2023.

Results. It is known that over 20 genes are associated with the manifestation of Parkinson's disease. SNCA, VPS35, PRKN, LRRK2, PINK1, and DJ1 genes are most frequently mentioned in the literature. The penetrance of these genes varies, being either low or high, in terms of influencing the probability of disease occurrence. Mutations in the GBA gene represent the most commonly found genetic factor in Parkinson's disease. Genetic testing for Parkinson's disease is not commonly used in the routine clinical practice, but it should be considered on an individual basis. Currently, it is possible to test all the known genes that are associated with Parkinson's disease, although two genes that are most commonly tested are LRRK2 and GBA. As new treatment methods for Parkinson's disease related to gene therapy are emerging, genetic testing discussions will become increasingly relevant.

Conclusions. Parkinson's disease is associated with numerous risk factors, and the genetic factors depend on gene penetrance. Genetic testing is not standard in the current clinical practice, but it may gain significant importance in the future.

Keywords: Parkinson's disease, genetic testing

Santrumpos

PL – Parkinsono liga

KT – kompiuterinė tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

PET – pozitronų emisijos tomografija

SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija

Įvadas

Parkinsono liga (PL) yra antra pagal dažnumą neurodegeneracinė liga [1]. PL pasireiškia trimis pagrindiniais motoriniais simptomais, tai: tremoras ramybės metu, bradikinezija ir rigidiškumas [2]. Būdingi ir nemotoriniai simptomai, tokie kaip vidurių užkietėjimas, depresija, demencija, anosmija ir miego sutrikimai, vėlesnėje ligos stadijoje gali pasireikšti ir autonominės funkcijos sutrikimai, skausmas, kognityvinių funkcijų sutrikimai [3]. Dažniausiai liga diagnozuojama vyresniame amžiuje, apie 60-uosius gyvenimo metus, tačiau pirmieji simptomai gali pasireikšti ir jaunesniame amžiuje [1]. Susirgimo atvejai jaunesniems nei 40 metų pacientams dažniausiai siejami su genetinė predispozicija [4].

Darbo tikslas

Remiantis naujausių mokslinių publikacijų duomenimis, išanalizuoti ir apžvelgti literatūroje pateikiamus duomenis apie PL genetinius aspektus ir jų diagnostinę reikšmę.

Tyrimo metodas

Atlikta nesisteminė mokslinės literatūros apžvalga. Publikacijos rinktos „PubMed“ (MEDLINE), „ScienceDirect“ (Elsevier), „Google Scholar“, „UpToDate“ elektroninėse duomenų bazėse naudojant raktinius žodžius ir jų junginius „*Parkinson's disease*“, „*genetic testing*“. Į nesisteminę literatūros apžvalgą įtrauktos publikacijos anglų kalba, paskelbtos 2018–2023 metais. Pirmiausia publikacijos atrinktos skaitant jų pavadinimus, vėliau vertinant santraukas, o galiausiai skaitytas visas publikacijų tekstas. Atmesti tyrimai, nagrinėjantys ne Parkinsono ligos genetinę diagnostiką, ir publikacijos, kuriose nėra nagrinėjama genetinė diagnostika ir jos svarba PL. Atrinkti 9 straipsniai, atitinkantys išsikeltus kriterijus ir tinkantys šiai nesisteminei apžvalgai [1, 3–10].

Rezultatai

Etiologija. Tikslī PL atsiradimo priežastis nėra žinoma. PL pasireiškimui įtakos turi aplinkos veiksniai ir genetika bei jų sąveika [4]. 5–15 % pacientų šeiminėje anamnezėje yra PL atvejų [6–9]. Dažniausios su PL susijusios genų mutacijos yra nevisiško penetrantiškumo, o tai rodo, kad aplinkos ir kiti genetiniai veiksniai yra susiję su ligos pasireiškimu [3]. Parkinsono ligos genetika yra kompleksinė ir susipynusi [5]. Žinoma iki 20 genų, susijusių su šeimine PL [5]. 5 % PL atvejų yra monogeniniai ir susiję su SNCA, VPS35, PRKN, LRRK2, PINK1 ir DJ1 genais [6]. Šie genai gali būti mažo penetrantiškumo arba didelio, kuris itin padidina PL pasireiškimo riziką pacientams, tai parodo, kad žmogus susirgs PL, jei gana ilgai gyvens [1]. Su šeimine ir jauno amžiaus PL yra susiję didelio penetrantiškumo genai: SNCA, VPS35, PRKN, DJ-1 ir PINK1 [6]. Su nevisišku penetrantiškumu yra siejami GBA ir LRRK2 genai, dėl to šie genai turi ribotą reikšmę klinikinėje praktikoje [6].

Mutacijos LRRK2 gene, pasireiškiančios autosominiu dominantiniu paveldėjimu, yra laikomos antru pagal dažnį genetiniu rizikos veiksniu [1]. Išskiriamos 7 skirtingos šio geno mutacijos, susijusios su PL [1, 3, 4]. Šios LRRK2 mutacijos būna 1–2 % visų sergančių PL ir 5 % pacientų, sergančių PL, atvejų šeiminėje anamnezėje, taip pat yra siejamos su 29 % žydų aškenazių ir 70 % Šiaurės Afrikos (Tuniso berberų) tautų PL atvejų [1, 3, 4, 6]. Aptikta penetrantiškumo priklausomybė nuo amžiaus su LRRK2-G2019S variantu [6].

Daug dėmesio skiriama ir GBA geno mutacijoms, kurių nešiotojų rizika susirgti PL 4–8 kartus didesnė, tai dažniausias šios ligos genetinis rizikos veiksnys [1, 3]. Heterozigotiniai GBA variantai randami 15–20 % sergančių PL [6], nors kitų autorių teigimu, dažnis siekia 8,5 % [4]. Turintieji GBA geno mutaciją patiria simptomus, panašius į idiopatinę PL, ir skiriant gydymą levodopa būna gaunamas ankstyvas atsakas, tačiau pacientams liga pasireiškia jaunesniame amžiuje, ligos eiga agresyvesnė, greitesnis kognityvinių funkcijų sutrikimo progresavimas ir dažnesnis demencijos, miego sutrikimų, depresijos, nerimo pasireiškimas [1, 4]. Pastebėta, kad didelei daliai pacientų, turinčių GBA genų mutacijų, nepasireiškia PL, tai mažo penetrantiškumo genas [6].

SNCA mutacijoms yra būdinga šeiminė anamnezė, pacientams liga prasideda anksti (iki 19 metų), o klinika dažniausiai pasireiškia tarp 40 ir 60 metų, būdingi klasikiniai PL simptomai, dažniau pasireiškia kognityvinių funkcijų sutrikimai [1, 4].

VPS35 daugiausia būdingas baltųjų europiečių rasei, ši mutacija pasitaiko 0,1–1 % šeiminių PL atvejų [1]. Pacientų, turinčių šią mutaciją, klinika panaši į kliniką kitais PL atvejais, dažniausiai pasireiškia 48,3–53 metų amžiuje [1]. Šio geno mutacija sukelia autosominę dominantinę PL, didelio, bet ne visiško penetrantiškumo [1].

PRKN ir PINK1 mutacijos yra dažna autosominių recesyvinių ir ankstyvos pradžios PL atvejų priežastis [3, 4, 6]. Kiti autoriai priskiria prie šios grupės ir DJ-1 geno mutacijas [6]. Kai kurie šaltiniai PRKN ir PINK1 mutacijas sieja su anksti, paauglystėje, prasidedančiu parkinsonizmu [1]. Kitose publikacijose galima rasti, kad PRKN geno mutacija būdinga 77 % atvejų, kai liga pasireiškia iki 20-ies metų, ir 10–20 % atvejų, kai liga pasireiškia iki 40-ies metų [4]. Tačiau naujesniuose tyrimuose ryšio tarp šių genų ir PL nerasta, manoma, kad tai kitos kilmės liga, imituojanči PL būdingus požymius [1, 6, 10].

Toliau lentelėje išvardyti genai, jų pasireiškimo dažnis ir penetrantiškumas PL ligos atveju.

Lentelė. Genai, susiję su PL [3, 6].

Genas	Mutacija	Pasireiškimo dažnis	Paveldimumas	Penetrantiškumas	PL pasireiškimo amžius
SNCA	Taškinė mutacija, duplikacija	Labai retas	Dominantinis	Didelis	Vėlyvas
PRKN	Taškinė mutacija, delecijos, duplikacijos, nefunkciškas	Retas	Recesyvinis	Didelis	Ankstyvas (paaugliams, 20-ies metų)
PARK7	Taškinė mutacija	Labai retas	Recesyvinis	Didelis	
LRRK2	Taškinė mutacija	Dažnas	Dominantinis	Didelis [6] / vidutinis [3]	Vėlyvas
PINK1	Taškinė mutacija, nefunkciškas	Retas	Recesyvinis	Didelis	Ankstyvas
GBA	Taškinė mutacija, nefunkciškas	Dažnas	Dominantinis (nepilna raiška)	Didelis [6] / mažas [3]	Vėlyvas
VPS35	Taškinė mutacija	Labai retas	Dominantinis	Didelis	
DJ-1	Taškinė mutacija	Retas	Recesyvinis	Didelis	Ankstyvas

Genetinė diagnostika. Genetiniai tyrimai PL diagnostikoje nėra dažnai naudojami, jie gali būti diagnostiniai ar prognostiniai [6]. Sporadinei PL, pasireiškusiai vyresniame amžiuje, genetinis testavimas įprastinėje klinikinėje praktikoje nėra rekomenduojamas [6]. Genetinis ištyrimas turėtų būti atliekamas atsižvelgiant į individualų paciento atvejį, jis gali būti labai reikšmingas esant šeiminei PL anamnezei, anksti (iki 40 metų) prasidėjus šiai ligai ar specifiskais didelės rizikos atvejais, kaip antai priklausymas žydų aškenazių grupei [4–6]. Geno mutacijos radimas tarp asimptominių šeimos narių veda link efektyvesnio šeimos konsultavimo ir sudaro sąlygas prognozuoti ligos pasireiškimo galimybę [5]. Monogeninės PL formos yra retos, bet jas nustatyti svarbu: a) gali padėti nustatyti tikslų PL tipą; b) genetiniai tyrimai yra svarbūs moksliniams tyrimams, siekiant suprasti PL patofiziologiją; c) galima konsultuoti šeimas dėl PL pasireiškimo rizikos; d) monogeninės ligos nustatymas ateityje gali padėti parinkti tikslingą į genų mutacijas nukreiptą gydymą [4]. PL monogenų nustatymas sveikiems asmenims gali sukelti nerimą, bet taip pat gali padidinti norą imtis veiksmų, padedančių atitolinti ligos pasireišimą [4]. Svarbu paminėti, kad genų mutacijų neradimas neužtikrina, kad asmuo nesusirgs PL [4, 5].

Šiuo metu gali būti ištirti visi žinomi su PL siejami genai, tačiau dažniausiai ištyrimas apima du su PL susijusius genus – LRRK2 ir GBA [6]. Į pacientų, kurie serga autosomine dominantine šeimine PL forma, genetinį tyrimą turėtų būti įtraukti LRRK2 ir SNCA genai [6]. Galima

PRKN, PINK1 ir DJ-1 genų tyrimų nauda tiriant ankstyvo pasireišimo PL atvejus [6]. Tačiau dėl kontroversiškos nuomonės apie PINK1 geno mutacijų įtaką PL išsivystymui tirti šį geną nėra rekomenduojama [1, 6]. Su LRRK2, GBA mutacijomis susijusiais PL atvejais yra atliekami klinikiniai tyrimai taikant atitinkamus genetinėms mutacijoms parinktus gydymo metodus [1, 5]. Esant geriems rezultatams, tyrimai bus atliekami ir idiopatine PL forma sergantiems pacientams [1]. Kliniškai genetinių tyrimų vaidmuo šiandieną yra mažas, bet turi svarbią reikšmę tolesniems moksliniams tyrimams [1]. Manoma, kad genetinis PL testavimas turės svarbią reikšmę PL sergančių pacientų gydyme, kurio tikslas – slopinti genetinių mutacijų daromą poveikį [1, 3, 6].

Išvados

1. Parkinsono liga gali būti monogeninė arba susijusi su daugiau nei vieno geno mutacijomis.
2. Susijusių genų penetrantiškumas nėra vienodas, turintieji didelį penetrantiškumą (SNCA, VPS35, PARKN, DJ-1 ir PINK1) yra susiję su didesne PL pasireišimo rizika.
3. Genetiniai tyrimai Parkinsono ligai gali būti prognostiniai arba diagnostiniai, tačiau simptomų nenusakančiam pacientui PL nėra diagnozuojama, nors ir rasta su PL susijusi geno mutacija.
4. Šiandien genetiniai tyrimai nėra naudojami klinikinėje praktikoje, jų reikšmė maža, tačiau jie svarbūs tolesniems moksliniams tyrimams, naujoms gydymo perspektyvoms rasti.

Literatūra

1. Vázquez-Vélez GE, Zoghbi HY. Parkinson's disease genetics and pathophysiology. *Annual Review of Neuroscience* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 24]; 44(1): 87–108. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-100720-034518>
2. Xia R, Mao ZH. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull* [Internet]. 2012 Jan 25 [cited 2023 Dec 16]; 28(1): 39–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5560285/>
3. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine* [Internet]. 2020 Feb [cited 2023 Nov 24]; 36(1): 1–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749069019300631>
4. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jun 12 [cited 2023 Nov 25]; 397(10291): 2284–303. Available from: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)00218-X/fulltext#box1](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)00218-X/fulltext#box1)
5. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2021 May [cited 2023 Nov 29]; 20(5): 385–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221000302>
6. Elsayed I, Martinez-Carrasco A, Cornejo-Olivas M, Bandres-Ciga S. Mapping the Diverse and Inclusive Future of Parkinson's Disease Genetics and Its Widespread Impact. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021 Oct 23 [cited 2023 Nov 24]; 12(11): 1681. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624537/>
7. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Nov 25]; 42: 72–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163717302453>
8. Balestrino R, Schapira A h. v. Parkinson disease. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 25]; 27(1): 27–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.14108>
9. Höglinger GU, Adler CH, Berg D, Klein C, Outeiro TF, Poewe W, et al. Towards a biological definition of Parkinson's disease [Internet]. *Medicine and Pharmacology*; 2023 Apr [cited 2023 Dec 16]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202304.0108/v1>
10. Broadway BJ, Boneski PK, Bredenberg JM, Kolichski A, Hou X, Soto-Beasley AI, et al. Systematic Functional Analysis of PINK1 and PRKN Coding Variants. *Cells* [Internet]. 2022 Aug [cited 2023 Nov 29]; 11(15). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9367835/>