

# Genetik der Parkinson-Krankheit

## Übersicht und praktische Hinweise zur genetischen Diagnostik

### Parkinson-Krankheit

Mittels Kopplungsanalysen und nachfolgender direkter Sequenzierung ist es in den 1990er-Jahren erstmals gelungen, krankheitsverursachende Mutationen für familiäre Formen der Parkinson-Krankheit zu identifizieren. Dieser Nachweis führte zu einem Paradigmenwechsel bei der Diagnose der Parkinson-Krankheit, die zuvor keine familiären Formen zuließ, und erlaubte über funktionelle Studien und histopathologische Untersuchungen erste Einblicke in die molekularen Grundlagen dieser häufigen neurodegenerativen Erkrankung. Pathophysiologisch stehen hierbei Mechanismen der oxidativen Modifikation, des gestörten Proteinabbaus sowie der mitochondrialen Dysfunktion im Mittelpunkt. Es handelt sich dabei um genau dieselben Krankheitsmechanismen, die auch für die idiopathische Parkinson-Krankheit diskutiert werden, sodass die monogenen Parkinson-Formen als humane Modellerkrankung fungieren können.

Es gibt zzt. 9 eindeutig gesicherte monogene Parkinson-Formen, die in der Reihenfolge ihrer Beschreibung mit einer „PARK-Bezeichnung“ und laufender Nummer aufgelistet werden (■ **Tab. 1**). Diese Nomenklatur wird jedoch aktuell revidiert, da sich einige Inkonsistenzen durch nicht bestätigte oder doppelt bezeichnete Gene/Loci ergeben haben sowie durch die Vermischung von kausalen und

Suszeptibilitäts-Genen, von denen Letztere nur eine geringe Risikoerhöhung für die Parkinson-Krankheit bewirken [7].

Von den 9 gut dokumentierten monogenen Formen folgen 3 (PARK1/PARK4, PARK8, PARK17) einem autosomal-dominanten Erbgang und 6 einem rezessiven Vererbungsmuster (PARK2, PARK6, PARK7, PARK9, PARK14, PARK15). Je 3 dominant und 3 rezessiv vererbte Formen gehen mit einem der idiopathischen Parkinson-Krankheit sehr ähnlichen klinischen Bild einher (PARK1/PARK4, PARK2, PARK6, PARK7, PARK8, PARK17), wobei die rezessiv erblichen Formen sich jedoch durch ein durchschnittlich früheres Erkrankungsalter und einen insgesamt gutartigen Verlauf von den dominanten Formen unterscheiden. Die übrigen 3 rezessiv erblichen Formen bieten dagegen ein atypisches klinisches Bild mit juvenilem Beginn, Systemüberschreitung, früher Demenzentwicklung und weiteren Zeichen, die mit der Diagnose einer idiopathischen Parkinson-Krankheit nicht vereinbar sind (PARK9, PARK14, PARK15).

Im Weiteren werden zunächst die dominanten, danach die rezessiv vererbten Parkinson-Formen im Detail vorgestellt, gefolgt von genetischen Risikofaktoren und einer Zusammenfassung wichtiger Aspekte für die genetische Testung und Beratung von Parkinson-Patienten.

### Autosomal-dominante Formen

#### PARK1 und PARK4 ( $\alpha$ -Synuklein)

Als weltweit erste Mutation bei der Parkinson-Krankheit wurde von Polymeropoulos et al. im Jahr 1997 eine Punktmutation (p.A53T) im  $\alpha$ -Synuklein-Gen als ursächlich für eine autosomal-dominant vererbte Form der Erkrankung bei einer großen Familie italienischen Ursprungs beschrieben. Zwar konnte für die Mutation eine Kosegregation mit der Parkinson-Krankheit nachgewiesen werden, allerdings war die Pathogenität des Aminosäureaustauschs zunächst umstritten, da ein Threonin an Position 53 der Peptidsequenz die physiologische Aminosäure bei Nagern darstellt [8]. Durch den Nachweis weiterer Familien aus dem südlichen Mittelmeerraum, in denen die p.A53T-Mutation im  $\alpha$ -Synuklein-Gen ebenfalls bei Betroffenen nachgewiesen wurde und durch die nachfolgende Identifikation weiterer Punktmutationen (p.A30P, p.E46K) als Ursache für ein autosomal-dominant vererbtes Parkinson-Syndrom bei Familien aus Deutschland und Spanien wurde die pathogenetische Bedeutung von  $\alpha$ -Synuklein für die Parkinson-Krankheit unterstützt [8]. Kurz nach der Identifikation der ersten Punktmutationen im  $\alpha$ -Synuklein-Gen wurde anhand neuropathologischer Studien das encodierte Protein als Hauptbestandteil der charakteristischen Lewy-Körper, intraneuronaler Proteineinschlüsse in betroffenen Hirnarea-

**Tab. 1** Übersicht über parkinsonbezogene Gene/Loci

Locus	MIM-Nr.	Vererbung	Chromosom	Gen	Mutationstypen	Erstbeschreiber
PARK1	601508	AD	4q21-23	$\alpha$ -Synuclein	PM	Polymeropoulos et al., 1997
PARK2	600116	AR	6q25.2-27	Parkin	Del/Ins/Dupl/Tripl/PM	Kitada et al., 1998
PARK3	602404	AD	2p13	–	–	Gasser et al., 1998
PARK4	605543	AD	4q21-23	$\alpha$ -Synuclein	Dupl/Tripl	Singleton et al., 2003
PARK5	191342	AD	4p14	<i>UCHL1</i>	PM	Leroy et al., 1998
PARK6	605909	AR	1p35-36	<i>PINK1</i>	PM	Valente et al., 2004
PARK7	606324	AR	1p36	DJ-1	Del/Ins/PM	Bonifati et al., 2002
PARK8	607060	AD	12cen	<i>LRRK2</i>	PM	Zimprich et al., 2004 Paisan-Ruiz et al., 2004
PARK9	606693	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>	PM	Ramirez et al., 2006
PARK10	606852	AD	1p32	–	–	Hicks et al., 2001
PARK11	607688	AD	2q36–37	<i>GIGYF2</i>	PM	Lautier et al., 2008
PARK12	300557	nd	Xq21-25	–	–	Pankratz et al., 2003
PARK13	610297	AD	2p12	Omi/HtrA2	PM	Strauss et al., 2005
PARK14	610297	AR	22q13	<i>PLA2G6</i>	PM	Gregory et al., 2008
PARK15	610297	AR	22q12-13	<i>FBXO7</i>	PM	Di Fonzo et al., 2008
PARK16	613164	AR	1q32	–	–	Satake et al., 2009
PARK17	614203	AD	16q13	<i>VPS35</i>	PM	Zimprich et al., 2011; Vilarino-Guell et al., 2011
PARK18	614251	AD	3q27.1	<i>EIF4G1</i>	PM	Chartier-Harlin et al., 2011

AD Autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, Del Deletion, Dupl Duplikation, Ins Insertion, PM Punktmutation, Tripl Triplikation.

len von Parkinson-Patienten, identifiziert [8]. Diese Aggregate wurden nicht nur in Gehirnen von Mutationsträgern, sondern regelhaft auch bei sporadischen Parkinson-Patienten identifiziert und haben somit die Parkinson-Krankheit als Prototyp einer sog. Synucleinopathie etabliert, bei der es durch Fehlfaltung und nachfolgende (Proto-)Fibrillenbildung zur Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein mit nachfolgendem Nervenzelluntergang kommt [8].

Eine wichtige Beobachtung in diesem Zusammenhang war, dass auch überexprimiertes, nichtmutiertes  $\alpha$ -Synuclein pathogenetisch relevant ist: sowohl Duplikationen als auch Triplikationen des  $\alpha$ -Synuclein-Gens (historisch bedingt als PARK4 bezeichnet) wurden als Krankheitsursache in Familien mit autosomal-dominant vererbter Parkinson-Krankheit nachgewiesen [1]. Das Ausmaß der Überexpression von  $\alpha$ -Synuclein korreliert dabei mit dem Phänotyp der Erkrankung, wobei Träger der Triplikation im Vergleich zu Trägern der Duplikation deutlich früher erkranken und einen rascheren Verlauf mit häufig assoziierter Demenz aufweisen. Dieser Dosisseffekt könnte auch erklären, wie häufige genetische Varianten in regulatorischen Bereichen des  $\alpha$ -Synuclein-Gens über eine

vermehrte Expression des Wildtypproteins zu einem erhöhten Krankheitsrisiko für die sporadische Form der Erkrankung beitragen.

#### PARK8 (*LRRK2*)

Mutationen im *LRRK2*-Gen wurden durch Kopplungsanalyse und nachfolgende Sequenzierung identifiziert und stellen mit etwa 5–15% die bei Weitem häufigste Ursache für die autosomal-dominant vererbte Parkinson-Krankheit dar [1]. Allein die in der kaukasischen Bevölkerung beschriebene p.G2019S-Mutation ist für etwa 7% aller familiären Fälle der Parkinson-Krankheit verantwortlich – in einigen Bevölkerungsgruppen, wie Aschkenasi-Juden oder nordafrikanische Araber, sind sogar bis zu 40% aller Parkinson-Patienten Träger dieser Mutation [1]. Betroffene Träger der G2019S-Mutation zeigen einen typischen Erkrankungsbeginn in der späten 6. Lebensdekade mit gutem Ansprechen der motorischen Symptomatik auf Levodopa und lassen sich klinisch nicht von Patienten mit typischer sporadischer Parkinson-Krankheit unterscheiden [4]. Die Mutation wird auch bei scheinbar sporadischen Fällen beobachtet, was für eine reduzierte Penetranz spricht: Diese ist altersabhängig und liegt zwischen etwa

30 und 70% [1]. Histopathologisch weisen Träger von *LRRK2*-Mutationen i. d. R. parkinsontypische  $\alpha$ -Synuclein-positive Lewy-Körper in betroffenen Hirnarealen auf, allerdings sind auch Ausnahmen mit atypischen Veränderungen im Sinne einer nigrostriatalen Degeneration und sogar Tau-Aggregationen beschrieben [8].

#### PARK17 (*VPS35*)

Bei der Identifikation des *VPS35*-Gens kamen erstmals Next-Generation-Sequencing-Technologien bei der Parkinson-Krankheit erfolgreich zum Einsatz, wobei 2 Gruppen unabhängig voneinander eine p.D620N-Mutation als ursächlich für die Parkinson-Krankheit in 2 großen Familien aus der Schweiz und Österreich gefunden haben [4]. Die p.D620N-Mutation ist eine seltene Ursache der Parkinson-Krankheit und wird bei etwa 0,4% der Patienten in verschiedenen Populationen weltweit gefunden, was *VPS*-Mutationen zur zweithäufigsten Ursache einer spät beginnenden familiären Parkinson-Krankheit nach *LRRK2*-Mutationen macht [10]. Die p.D620N-Mutation wurde zwischenzeitlich auch bei scheinbar sporadischen Parkinson-Patienten gefunden, was für eine reduzierte Penetranz spricht [10]. Auch wenn in der Zwischen-

zeit weitere seltene Varianten im *VPS35*-Gen gefunden wurden, ist die pathogene Bedeutung dieser Veränderungen bislang nicht bestätigt [10]. Klinisch weisen die Patienten typische Symptome der Parkinson-Krankheit mit gutem Ansprechen auf Levodopa auf [10]. *VPS35* ist ein wichtiger Bestandteil des sog. Retromer-Komplexes, mit dem Endosomen zurück zum Trans-Golgi-Netzwerk transportiert werden, sodass spekuliert wird, dass Mutationen im *VPS35*-Protein mit der Komplexbildung interferieren und so zu einer Störung der Wiederverwendung membranboundener Proteine führen. Bislang wurden jedoch keine Auffälligkeiten im Bindeverhalten für die p.D620N-Mutation nachgewiesen, sodass die pathophysiologische Bedeutung der Mutation unklar bleibt [4].

### Autosomal-rezessive Formen

#### PARK2 (Parkin)

Parkin war das zweite identifizierte Parkinson-Gen und die erste bekannte rezessiv vererbte Form der Parkinson-Krankheit, die zunächst bei Patienten japanischen Ursprungs beschrieben wurde [1]. Parkinmutationen erklären 10–20% aller Parkinson-Fälle mit frühem Beginn (<50 Jahre). Es wurden bis heute fast 1000 exonische Mutationen in diesem zweitgrößten menschlichen Gen veröffentlicht, darunter fast 150 unterschiedliche. Mehr als die Hälfte dieser Mutationen sind dabei Gendosisveränderungen, d. h. Deletionen oder Duplikationen einzelner oder mehrerer Exons. Das Parkinprotein fungiert als E3-Ubiquitin-Ligase und besteht aus einer ubiquitinähnlichen Domäne am Aminoterminus sowie 3 Really-interesting-new-Gene(RING)-Domänen am Carboxyterminus des Proteins. Das Parkinprotein ist gemeinsam mit *PINK1* am sog. Parkin-*PINK1*-Mitophagie-Weg beteiligt; weitere Details zur Funktion des Parkinproteins werden daher im nachfolgenden Abschnitt gemeinsam mit *PINK1* besprochen.

#### PARK6 (PINK1)

Mutationen im Phosphatase-und-Tensin-Homolog(*PTEN*)-induzierte-putative-Kinase-1-(*PINK1*)-Gen sind die zweithäufigste Ursache der Parkinson-Krank-

medgen 2013 · 25:215–220 DOI 10.1007/s11825-013-0386-8  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

R. Krüger · C. Klein

### Genetik der Parkinson-Krankheit. Übersicht und praktische Hinweise zur genetischen Diagnostik

#### Zusammenfassung

Neben 9 eindeutig gesicherten monogenen Parkinson-Formen gibt es zahlreiche bekannte Risiko- oder protektive Genvarianten, die das Risiko für eine Parkinson-Erkrankung modulieren. Unter den monogenen Formen folgen 3 (*PARK1/PARK4*, *PARK8*, *PARK17*) einem autosomal-dominanten Erbgang und 6 einem rezessiven Vererbungsmuster (*PARK2*, *PARK6*, *PARK7*, *PARK9*, *PARK14*, *PARK15*). Ebenfalls 6 Formen gehen mit einem der idiopathischen Parkinson-Krankheit sehr ähnlichen klinischen Bild einher (*PARK1/PARK4*, *PARK2*, *PARK6*, *PARK7*, *PARK8*, *PARK17*), darunter sind *PARK8* mit Mutationen im *LRKK2*-Gen und spätem Krankheitsbeginn bzw. *PARK2* mit Mutationen im Parkin-Gen und

früherem Erkrankungsalter die weitaus häufigsten. Pathophysiologisch stehen bei den monogenen Formen wie auch bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit Mechanismen der oxidativen Modifikation, des gestörten Proteinabbaus sowie der mitochondrialen Dysfunktion im Mittelpunkt, sodass die monogenen Parkinson-Formen als humane Modellerkrankungen für die idiopathische Form dienen können.

#### Schlüsselwörter

Parkinson-Krankheit · Genetik · Risikovarianten · Mitochondriale Störungen · Proteinabbau

### The genetics of Parkinson's disease. An overview and practical aspects of genetic diagnosis

#### Abstract

In addition to the nine well-defined monogenic forms of Parkinson's disease, there are numerous known genetic risk and protective variants that modulate the risk of Parkinson's disease. Among the monogenic forms, three (*PARK1/PARK4*, *PARK8*, *PARK17*) follow an autosomal dominant mode of inheritance, whereas six are recessively inherited (*PARK2*, *PARK6*, *PARK7*, *PARK9*, *PARK14*, *PARK15*). Six forms have clinical characteristics very similar to those of idiopathic Parkinson's disease (*PARK1/PARK4*, *PARK2*, *PARK6*, *PARK7*, *PARK8*, *PARK17*). Among the latter forms, late-onset *PARK8* with mutations in the *LRKK2* gene and early-onset *PARK2* caused by mutations

in the Parkin gene are by far the most common. Both the monogenic and the idiopathic forms of Parkinson's disease share common pathophysiological mechanisms involving oxidative modification, impaired protein degradation and mitochondrial dysfunction. Therefore, monogenic forms of Parkinson's disease can serve as human model diseases for the idiopathic forms.

#### Keywords

Parkinson's disease · Genetics · Risk variants · Mitochondrial disorders · Protein degradation

heit mit frühem Beginn [1], klinisch ununterscheidbar von der parkinassozierten Form. Die Häufigkeit von *PINK1*-Mutationen bewegt sich zwischen 1 und 9% bei Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsalter. Im Gegensatz zu Parkin sind praktisch alle bekannten *PINK1*-Mutationen Missense- oder Nonsense-Mutationen, während Gendosisveränderungen sehr selten sind. Mehr als 60 unterschiedliche Mutationen verteilen sich in ähnlicher Häufigkeit über alle 8 Exons des *PINK1*-Gens; die häufigste bekannte Mutation ist p.Q456X, die sich bei etwa 40% der Patienten findet. *PINK1* ist eine ubi-

quitär exprimierte Proteinkinase, die aus einer mitochondrialen Zielsequenz am Aminoterminus, einer hochkonservierten Serin-Threonin-Kinase-Domäne und einer carboxyterminalen autoregulatorischen Domäne besteht. Zwei Drittel der Mutationen betreffen die Kinasedomäne, was deren wichtige funktionelle Rolle unterstreicht. Parkin und *PINK1* sind gemeinsam an der Erhaltung der mitochondrialen Integrität und Funktion beteiligt. Im Fall eines reduzierten mitochondrialen Membranpotenzials rekrutiert *PINK1* Parkin zu den depolarisierten Mitochondrien und bewirkt anschließend deren ly-

sosomale Degradation durch Autophagie (Mitophagie). Im Anschluss an seine mitochondriale Translokation induziert Parkin eine Polyubiquitinierung der mitochondrialen Fusionsproteine Mitofusin 1 und 2, welcher deren Abbau durch das Ubiquitin-Proteasom-System folgt.

### PARK7 (DJ-1)

Mutationen im DJ-1-Gen scheinen mit 1–2% die seltenste bisher bekannte Ursache der Parkinson-Krankheit mit frühem Beginn zu sein [1]. Es sind bisher etwa 20 verschiedene Mutationen, darunter Punktmutationen und Basen- und Exondeletionen, sowie eine Exonduplikation bei Parkinson-Patienten beschrieben, wobei nur etwa die Hälfte der Mutationen in homozygoter Form beobachtet wurden und für die übrigen Varianten eine pathogenetische Relevanz nicht gesichert ist. Das DJ-1-Protein ist ebenfalls ubiquitär exprimiert und fungiert als zellulärer Sensor für oxidativen Stress. In seiner mutierten Form sind die neuroprotektive Funktion und antioxidative Aktivität von DJ-1 reduziert, wobei die Translokation von oxidiertem DJ-1 zu den Mitochondrien eine besondere Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der mitochondrialen Integrität hat. Tatsächlich weisen Fibroblasten von Patienten mit Funktionsverlustmutationen im DJ-1-Gen eine Störung der mitochondrialen Integrität auf. Kürzlich wurde gezeigt, dass DJ-1 und seine Homologe einen neuen Typus von Glyoxalasen darstellen, die in Abwesenheit von Glutathion Glyoxal und Methylglyoxal in Glyolsäure bzw. Milchsäure umwandeln und somit protektiv gegenüber Carbonylstress durch reaktive Aldehyde wirken [5].

### Rezessiv vererbte Formen mit atypischem klinischem Bild

Mutationen in den ebenfalls rezessiv vererbten Genen *ATP13A2* (PARK9), *PLA2G6* (PARK14) und *FBXO7* (PARK15) verursachen juvenile Parkinson-Syndrome mit Beginn unter 20 Jahren und atypischen klinischen Zeichen und Krankheitsverlauf. Außer in den frühesten Krankheitsstadien bestehen nur geringe klinische Überlappungen mit der idiopathischen Parkinson-Krankheit bzw. ist

die Parkinson-Symptomatik sogar nur bei einer Minderheit der Mutationsträger vorhanden oder steht nicht im Vordergrund der Erkrankung. So bedingen Mutationen im *PLA2G6*-Gen z. B. typischerweise eine infantile neuroaxonale Dystrophie. Dennoch erlauben diese monogenen Formen ebenfalls interessante pathophysiologische Einblicke, die wahrscheinlich auch für das Verständnis der idiopathischen Parkinson-Erkrankung von Bedeutung sind. Dies sei am Beispiel des *ATP13A2*-assoziierten Parkinson-Syndroms (PARK9) exemplarisch gezeigt:

Mutationen im *ATP13A2*-Gen verursachen ein atypisches Parkinson-Syndrom, das nach dem jordanischen Herkunftsort der ersten beschriebenen Familie auch als Kufor-Rakeb-Syndrom bekannt ist. Das *ATP13A2*-Protein ist in der lysosomalen Membran lokalisiert; bisher wurden etwa 10 verschiedene pathogene Mutationen identifiziert, die die Transmembrandomäne des Proteins direkt oder indirekt betreffen. Die meisten Mutationen führen zum Proteinabbruch und damit instabilen Proteinen, die im endoplasmatischen Retikulum verbleiben und anschließend durch das Proteasom abgebaut werden. Mutiertes *ATP13A2* resultiert darüber hinaus auch in einer mitochondrialen Dysfunktion.

### Genetische Risikofaktoren

Die genannten Befunde zu familiären, monogenen Formen der Parkinson-Krankheit haben gezeigt, dass einzelne seltene Mutationen in den gefundenen Genen den Phänotyp der typischen Levodopa-responsiven Parkinson-Krankheit verursachen können. Dennoch erklären diese mendelnden Formen der Krankheit nur einen kleinen Teil der komplexen genetischen Architektur der typischen sporadischen Parkinson-Krankheit.

Ein wesentlicher Durchbruch in der Identifikation genetischer Risikofaktoren der sporadischen Parkinson-Krankheit gelang über einen hypothesenfreien Ansatz mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) in großen Kollektiven von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen. Unter den so identifizierten Loci fanden sich auch einige der genannten Gene für familiäre Parkinson-Syndro-

me, die somit neben mendelnd vererbten seltenen Mutationen auch häufige Varianten aufweisen, die als Risikofaktoren oder protektive Faktoren die Suszeptibilität gegenüber der Parkinson-Krankheit modulieren können.

Dabei stellt sich die Assoziation der sporadischen Parkinson-Krankheit mit Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) im  $\alpha$ -Synuklein-Gen als konsistenter Befund in allen untersuchten Bevölkerungsgruppen dar [6]. Als Grundlage dieser Assoziation werden vormals identifizierte parkinsonassoziierte regulatorische Polymorphismen im Promotorbereich und im 3'-untranslatierten Bereich des  $\alpha$ -Synuklein-Gens vermutet [8]. Tatsächlich wurde eine Hochregulation von humanem  $\alpha$ -Synuklein für die parkinsonassoziierten Allele des Promotorpolymorphismus sowohl in vitro als auch im Mausmodell in vivo gezeigt.

Neben den autosomal-dominant vererbten Mutationen finden sich eine Reihe von codierenden Varianten im *LRRK2*-Gen, deren pathogenetische Bedeutung zunächst unklar war. Zwischenzeitlich wurde durch die Analyse von 121 dieser exonischen Varianten gezeigt, dass sich hierunter Risikofaktoren (z. B. M1646T) als auch protektive Varianten (p.N551K-R1398H-K1423K-Haplotyp) für die Parkinson-Krankheit befinden [4]. Somit weist dasselbe Gen neben mendelnden krankheitsverursachenden Mutationen auch protektive und Risikovarianten mit geringerem genetischem Effekt auf, die für die Assoziation in den GWAS verantwortlich sind.

Verschiedene Metaanalysen bislang durchgeführter GWAS sowie die Hinzunahme von Daten unabhängiger, kandidatenbasierter Assoziationsstudien haben 17 weitere parkinsonassoziierte Varianten identifiziert [4], wobei davon auszugehen ist, dass sich der Kreis der Risikovarianten bzw. protektiven Faktoren in kurzer Zeit erweitern wird. Es sei jedoch betont, dass diese Varianten nur relativ geringe Effektstärken aufweisen und für eine individuelle Risikoberatung nicht geeignet sind [3].

Ein weiterer relevanter Risikofaktor für die Parkinson-Krankheit wurde über einen Kandidatenansatz identifiziert und betrifft heterozygote Träger von Mutationen im für die rezessiv vererbte Gau-

cher-Erkrankung verantwortlichen Glukozerebrosidase(*GBA*)-Gen. Basierend auf der Beobachtung, dass einige Gaucher-Patienten typische Lewy-Körper in betroffenen Hirnarealen aufweisen und dass nichtbetroffene, heterozygote Mutationsträger aus Familien mit Gaucher-Patienten häufiger an Parkinson-Krankheit erkranken [1], wurden große genetische Studien und Metaanalysen durchgeführt, die für das Tragen von einer der Funktionsverlustmutationen konsistent ein etwa 5-fach erhöhtes Risiko aufweisen [1]. Aufgrund der relativ hohen Penetranz von 30% im Alter von 80 Jahren wird *GBA* auch als autosomal-dominant vererbtes Parkinson-Gen mit reduzierter Penetranz betrachtet [4]. Parkinson-Patienten, die heterozygote *GBA*-Mutationen tragen, weisen typische klinische Symptome für die Parkinson-Krankheit auf, allerdings scheinen kognitive Defizite und Gangstörungen häufiger aufzutreten [4]. Funktionelle Studien anhand aus induzierten Stammzellen differenzierter Neurone weisen auf einen *GBA*-Funktionsverlust als Ursache des neurodegenerativen Prozesses hin. In diesem patientenbasierenden Zellmodell kommt es über eine Störung des lysosomalen Abbaus von Proteinen zu einer konsekutiven Akkumulation von  $\alpha$ -Synuklein, wobei  $\alpha$ -Synuklein wiederum die Aktivität des Glukozerebrosidase-Enzyms behindert und somit zu einem Teufelskreis führt [4]. Dies weist auf konvergierende pathophysiologische Prozesse hin, an denen neben seltenen Punktmutationen im autosomal-dominant vererbten  $\alpha$ -Synuklein-Gen auch häufige genetische Varianten mit reduzierter Effektstärke im *GBA*-Gen beteiligt sind.

## Genetisches Testen und genetische Beratung

Genetische Tests stehen für alle monogenen Parkinson-Formen zur Verfügung. Kliniken, Institute und Firmen, die diese Diagnostik anbieten und Erfahrung auf dem jeweiligen Spezialgebiet haben, sind leicht über die Internetseite des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (<http://www.bvdh.de>) oder über die Internetseite von „Genetests“ (<http://www.genetests.org>) zu identifizieren. Zunehmend werden diagnostische „Panels“

z. B. für dominant oder rezessiv vererbte Parkinson-Formen oder sogar diagnostische Exomsequenzierungen für die Parkinson-Krankheit angeboten. Häufig empfiehlt sich zusätzlich die Kontaktaufnahme zu einem Neurologen mit einschlägiger Erfahrung mit genetischen Parkinson-Syndromen. Eine Zusammenarbeit mit einem humangenetischen Institut bzw. ein Zertifikat über die „fachspezifische genetische Beratung Neurologie“ gemäß Gendiagnostikgesetz ist obligat bei prädiktivem Testen, wobei sowohl vor als auch nach Diagnosestellung eine genetische Beratung erforderlich ist.

Weder die Deutsche Gesellschaft für Neurologie noch die Movement Disorder Society haben bisher Leitlinien zur Indikation genetischer Diagnostik bei der Parkinson-Krankheit entwickelt. Die European Federation of Neurological Societies schlägt in ihren Empfehlungen von 2009 eine molekulargenetische Testung in folgenden Fällen vor: *LRRK2* bei Europäern mit dominanter Vererbung eines Parkinson-Syndroms, Testung speziell auf die G2019S-Mutation im *LRRK2*-Gen bei Patienten aschkenasi-jüdischer oder nordafrikanischer Herkunft mit oder ohne positive Familienanamnese, sowie Testung auf Mutationen in den rezessiv vererbten Genen *Parkin*, *PINK1* und *DJ-1* bei Patienten mit rezessivem Erbgang oder Erkrankungsalter unter 35 Jahren [2].

Bei der Beurteilung des genetischen Befundes sind eine Reihe wichtiger Faktoren zu berücksichtigen: Ein negatives Ergebnis schließt eine genetische Form nicht aus, Krankheitsausprägung und Penetranz sind im Einzelfall insbesondere bei den dominant vererbten Formen nicht vorhersagbar, und bisher gibt es für die monogenen Parkinson-Syndrome weder eine spezielle (kausale) Therapie noch eine wirksame Vorbeugung. Dennoch kann gezieltes genetisches Testen z. B. zur Diagnosesicherung besonders bei jungen Patienten sowie für die persönliche berufliche und Familienplanung in ausgewählten Fällen von großem Nutzen sein.

Abschließend sei das zunehmende Angebot von kommerzieller genetischer „Selbstdiagnostik“ im Rahmen des sog. „direct-to-consumer testing“ erwähnt, das von verschiedenen Firmen, z. T. internetbasiert, angeboten wird und bereits

von vielen Tausend Menschen in Anspruch genommen wurde. Die daraus resultierenden genetischen „Risikoprofile“, die dem Patienten oder Ratsuchenden direkt mitgeteilt werden, schließen sowohl kausale Mutationen in Parkinson-Genen (z. B. G2019S im *LRRK2*-Gen) als auch Informationen über Suszeptibilitätsgene ein und stellen damit eine neue Herausforderung der genetischen Beratung dar [9].

## Ausblick

Durch neue genetische Technologien wie das „next generation sequencing“ werden in den kommenden Jahren weitere Gene sowie modulierende Varianten für die Parkinson-Krankheit identifiziert werden. Dies muss einhergehen mit einem ebenfalls verbesserten „next generation phenotyping and endophenotyping“ in allen Krankheitsphasen, einschließlich der präklinischen, und des longitudinalen Verlaufs. Sollten eindeutig neuroprotektiv wirksame Substanzen entwickelt werden, wird dies unsere Empfehlungen zum genetischen Testen bei der Parkinson-Krankheit grundlegend verändern.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. R. Krüger**  
Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen,  
Universität Tübingen  
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen  
[rejko.krueger@uni-tuebingen.de](mailto:rejko.krueger@uni-tuebingen.de)

**Prof. Dr. C. Klein**  
Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck  
Maria-Goeppert-Str. 1, 23562 Lübeck

**Interessenkonflikt.** R. K. wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft [DFG, KR2119/3-1 und KR2119/8-1]; das Bundesministerium für Bildung und Forschung [BMBF, NGFNplus; 01GS08134]; die Fritz Thyssen Stiftung und die Michael J. Fox Foundation.

C. K. wird durch eine Professur der Hermann und Lilly-Schilling-Stiftung gefördert, sowie durch die DFG [SFB 936, KL 1134/10-1], das BMBF, NGFNplus und die EU [IMI-Projekt StemBANCC].

Literatur

1. Gasser T, Hardy J, Mizuno Y (2011) Milestones in PD genetics. *Mov Disord* 26:1042–1048
2. Harbo HF, Finsterer J, Baets J et al (2009) EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 16:777–785
3. Klein C, Ziegler A (2011) From GWAS to clinical utility in Parkinson's disease. *Lancet* 377:613–614
4. Kumar KR, Lohmann K, Klein C (2012) Genetics of Parkinson disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 25:466–474
5. Lee JY, Song J, Kwon K et al (2012) Human DJ-1 and its homologs are novel glyoxalases. *Hum Mol Genet* 21:3215–3225
6. Maraganore DM, Andrade M de, Elbaz A et al (2006) Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 296:661–670
7. Marras C, Lohmann K, Lang A, Klein C (2012) Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology* 78:1016–1024
8. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Kruger R (2008) Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34:255–271
9. Schneider SA, Schneider UH, Klein C (2011) Genetic testing for neurologic disorders. *Semin Neurol* 31:542–552
10. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO et al (2012) A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 49:721–726

**Mechanismen der spastischen Spinalparalyse entschlüsselt**

Forscher aus Tübingen erkennen in intrazellulären Transportstörungen die Ursache für die fortschreitende Spastik und Lähmung der Beine infolge einer spastischen Spinalparalyse. Bei der Erkrankung ist der Transportprozess aufgrund eines selektiv dominant-negativen Effektes beeinträchtigt: In einem Fliegenmodell entdeckten die Wissenschaftler die fehlerhafte Herstellung des Kinesin-Modells KIF5A bei der spastischen Spinalparalyse SPG 10. Der Motorprotein-Transport biologischer Lasten innerhalb bestimmter Zellen wird dadurch gestört. Dies wirkt sich negativ auf die Weiterleitung von Bewegungsimpulsen aus. Je weiter fortgeschritten die Degeneration der Zellen ist, desto ausgeprägter zeigen sich die krankheitstypischen Störungen der Beinmotorik. Die Forscher schlossen infolge ihrer Studie zudem die Haploinsuffizienz als lange Zeit vermuteten Auslöser einer spastischen Spinalparalyse aus. Vermutlich sind Transportstörungen in der Zelle an der Entstehung mehrerer neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt. Die spastische Spinalparalyse ist bisher nur in ihren Symptomen behandelbar. Für die Zukunft fokussiert sich die Wissenschaft auf die Frage, inwieweit der molekulare Transport positiv beeinflussbar ist.

Literatur: Fügler P, Sreekumar V, Schüle R et al (2012) Spastic Paraplegia Mutation N256S in the Neuronal Microtubule MotorKIF5A Disrupts Axonal Transport in a Drosophila HSP Model. *PLoS Genet* 8:e1003066

**Quelle:**  
*Hertie Institut für klinische Hirnforschung,*  
*www.hih-tuebingen.de*

**Früherkennung von Darmkrebs durch epigenetische Marker**

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik sind anhand eines Mausmodells der Frage nachgegangen, welche epigenetischen Veränderungen in Darmtumoren zuerst auftreten. Die Wissenschaftler analysierten die epigenetischen Veränderungen im Erbgut einer Mauslinie, bei der das APC-Gen defekt ist. Dieses Gen dient als Bremse bei der Entstehung von Tumoren, bei vielen Darmkrebspatienten hat es jedoch seine Funktion verloren. In allen Proben aus Tumorzellen erkannten die Forscher dasselbe Muster aus über 13.000 epigenetischen Veränderungen. In gesunden Stammzellen des Darms fanden sie dieses Muster hingegen nicht. Da die Mäuse und damit auch ihre Tumoren zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als drei Monate waren, mussten die Veränderungen sich also schon bald nach der ersten genetischen Mutation im Gen APC in den Tumorzellen ausgebreitet haben. Den Wissenschaftlern zufolge führt also bereits die erste Mutation zur krankhaften Aktivierung zahlreicher Enzyme, die epigenetische Mechanismen kontrollieren. Bemerkenswerterweise entdeckten die Molekularbiologen große Teile des tumorspezifischen epigenetischen Musters nicht nur in der Maus, sondern auch im menschlichen Darmkrebsgewebe. Diese ersten epigenetischen Veränderungen könnten also als Marker dienen und die Früherkennung von Darmtumoren in Zukunft wesentlich vereinfachen.

Literatur:  
 Grimm C, Chavez L, Vilardell M et al (2013) DNA-methylome analysis of mouse intestinal adenoma identifies a tumour-specific signature that is partly conserved in human colon cancer. *PLoS Genetics* doi:10.1371/journal.pgen.1003250

**Quelle:**  
*Max-Planck-Institut für molekulare Genetik,*  
*www.molgen.mpg.de*