

Ny gen orsakar dominant nedärvd Parkinsons sjukdom med demensutveckling

Emil Ygland Rödström

Bakgrund och syfte

Parkinsons sjukdom (PD) skiljer sig mycket mellan drabbade individer och det finns många olika mekanismer som genom olika typer av studier postulerats orsaka sjukdomen. Det finns olika ärftliga orsaker till PD och studier av dessa har dels gett egna förslag till orsaker och har också gett stöd för delar av de mekanismer som tidigare föreslagits bidra till utveckling av PD. Flera patologiska mekanismer vid PD saknar dock kända motsvarigheter i ärftlig sjukdom hos människa, vilket kan försvåra kopplingen mellan teoretiska modeller och hur sjukdomen faktiskt drabbar människor.

Vårt forskarlag har under längre tid haft kännedom och kontakt med en släkt från södra Sverige där 5 kusiner i samma generation utvecklat PD och demens. Kända genetiska orsaker har uteslutits och därför hypotiserar vi att släkten är drabbad av en ny orsak till dominant nedärvd form av PD.

Metoder och delresultat

För att undersöka detta har vi hitintills sammanställt släktförhållandena i släkträd och konstaterat att det troligaste är en dominant nedärvd mutation. Vi har kontaktat 12 friska medlemmar i släkten för klinisk och genetisk undersökning. Klinisk undersökning och journalgenomgång av 4 drabbade individer visar vanlig PD-bild utöver den stora andel av dessa individer som har utvecklat kognitiv nedsättning. Neuropatologisk undersökning av en drabbad individ har genomförts och pågår för en annan drabbad individ.

Genom att jämföra friska individers genetiska resultat med de sjuka har vi fått fram ett antal kandidatgener som föreslås orsaka den här nedärvda formen av PD. Vi har inga mekanistiska stöd för att mutationerna är direkt sjukdomsalstrande, så resultaten behöver konfirmeras hos andra familjer och/eller i laboratorium. Det finns dock indirekta stöd för huvudkandidaten av de generna som visats ha punktmutation hos de drabbade, då den involverar mekanismer som föreslagits ha en roll vid PD utveckling och just den aktuella genen har tidigare föreslagits ha en roll i utvecklingen av PD. Andra mutationer i den aktuella genen har också i en annan studie konstaterats ge en ökad risk för att utveckla PD.

Kommande resultat och betydelse

Slutresultaten kommer bli att vi föreslår nya mutationer som kandidater för dominant nedärvd PD med vanligt sjukdomsmönster men med mer eller mindre ofrånkomlig demensutveckling. Resultat av de neuropatologiska undersökningarna kommer sammanställas och jämföras med den hos sporadisk PD. Oavsett hur neuropatologiska bilden faller ut så kan betydelsen av nya genetiska varianter vara stor då genetiskt orsakad sjukdom ger en grund för att förstå de patologiska mekanismer som orsakar PD. Ökat antal beskrivningar av sambandet mellan genotyp och klinisk fenotyp är också viktigt då det ökar kunskaperna kring hur genetiska mekanismer ger upphov till sjukdom hos människor.

Denna släkt är väl lämpad för att föra kunskapen om vad som orsakar PD framåt av flera anledningar. Det rör sig om en klinisk, och sannolik till stor del också neuropatologisk, snarlik bild som vid sporadisk PD. Huvudkandidaten av gener vi kommer föreslå har att göra med mekanismer som undersökts tidigare och föreslagits ha en stor roll i utvecklingen av PD men där direkta genetiska orsaker ännu inte är tydligt etablerade. Om de genetiska resultaten bekräftas orsaka PD kan det alltså betyda att mer vikt bör läggas vid de potentiellt ansvariga mekanismer som är inblandade, både för ärftlig och sporadisk PD och kanske också för den allvarligare systersjukdomen Lewy-kroppens demens. Om mekanistiska studier av PD visar effekt på funktioner som regleras av den muterade genen kommer resultaten potentiellt för många framtida studier om orsaker till PD.