

Om gener och miljöns påverkan på Parkinsons sjukdom

De första beskrivningarna av den neurodegenerativa sjukdomen Parkinsons sjukdom gjordes redan år 1817 av James Parkinson där han beskrev ett fåtal personer med ofrivilliga darrande rörelser och tendenser att böja bålen framåt. Trots att det har gått över 200 år sedan denna första beskrivning finns det fortfarande mycket vi inte vet om sjukdomen.

Parkinsons sjukdom klassas som en neurodegenerativ sjukdom främst på grund av den gradvisa celldöden av dopaminerga neuron i substantia nigra, vilket leder till lägre nivåer av dopamin. Bristen på dopamin leder till typiska symtom vid Parkinsons sjukdom, såsom långsamma rörelser (bradykinesi) och tremor. Många personer med Parkinsons sjukdom kan också få andra symtom som sömnstörningar och kognitiv påverkan.

Snabbt växande sjukdom

Idag är Parkinsons sjukdom den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen och minst 6.1 miljoner personer runt om i världen lever med sjukdomen. Sjukdomen har rapporterats vara den snabbast växande neurologiska sjukdomen i världen, bland annat på grund av en åldrande befolkning. Dock, när man har justerat analysen för detta, har det visat sig att antalet personer som lever med sjukdomen (prevalens) har ökat med 22% mellan år 1990–2016 och kommer troligen att fortsätta öka kommande år.¹ Flera faktorer tros påverka detta, bland annat att personer lever längre idag med sjukdomen. Troligen har även yttre faktorer såsom miljöfaktorer en påverkan på sjukdomsutveckling och den stigande prevalensen.

Flera vanliga genetiska variationer

Orsakerna till varför vissa får Parkinsons sjukdom är fortfarande inte helt kartlagda. Dock vet vi idag att sjukdomsorsaken är komplex och att en kombination av genetiska och icke-genetiska faktorer (såsom livsstil och exponering för miljöfaktorer) bidrar till sjukdomsutveckling. En stark genetisk bidragande faktor, såsom

mutationer eller kopienummervariationer (eng: copy number variations, CNV) i specifika gener, orsakar sjukdomen hos en bråkdel av alla personer. Ett sådant exempel är mutationer i genen SNCA som kodar för proteinet alfa-synuclein som bildar skadliga proteinansamlingar i nervceller i Parkinsons sjukdom.

För majoriteten av alla personer med Parkinsons sjukdom finns dock ingen stark genetisk förklaring utan i stället bidrar flera vanliga genetiska variationer till en ökad sjukdomsrisik. Kunskapen kring genetik i Parkinsons sjukdom är fortfarande relativt låg. I den största meta-analysen av genomomfattande-associationsanalyser (eng: genome wide association analysis, GWAS) av personer av europeiskt ursprung har genetiska variationer i 90 områden i våra gener (loci) identifierats vara kopplade till en ökad risk för sjukdomen.² Dessa loci är vanligt förekommande i befolkningen och förklarar mellan 16–36% av den ärftliga risken för Parkinsons sjukdom i populationen beroende på hur vanligt förekommande de är. Detta innebär att det finns fler loci som spelar en roll i risken för att utveckla Parkinsons sjukdom som vi fortfarande inte känner till.

Internationella samarbeten

Även om mycket återstår att upptäcka har stora globala samarbeten, såsom "The Global Parkinson's Genetics Program (GP2)"³ lett till upptäckten av fler genetiska loci som är kopplade till Parkinsons. Två sådana exempel är den första GWAS-analysen som har gjorts baserat på individer med och utan Parkinsons från olika delar av världen (Europa, Ostasien, Latinamerika och Afrika) samt den första GWAS-analysen i Parkinsons hos individer från Afrika.^{4,5} Båda studierna identifierade nya loci



För majoriteten av alla personer med Parkinsons sjukdom finns dock ingen stark genetisk förklaring utan i stället bidrar flera vanliga genetiska variationer till en ökad sjukdomsrisk.



som var associerade med en ökad risk för Parkinsons sjukdom och visar på betydelsen av att studera genetik och hur detta bidrar till risken för Parkinsons sjukdom hos personer av olika ursprung. Studien hos individer från Afrika visar också på betydelsen av att studera genetik i olika populationer då det kan finnas populations-specifika risk-loci som är betydelsefulla i komplexa sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom.

Genetiska och icke-genetiska riskfaktorer globalt och regionalt

Även inom Europa har genetiska skillnader mellan populationer påvisats i sjukdomen. Exempelvis har en studie visat att bara 0,54% av patienter med Parkinsons sjukdom från Sverige har en specifik genetisk variant i genen LRRK2 (G2019S) som ökar risken för Parkinsons sjukdom, medan i länder i södra Europa är denna siffra högre. Till exempel i Portugal är siffran 4,3% hos patienter med sjukdomen.⁶ Populations-specifika studier är också viktiga när man studerar vilka icke-genetiska faktorer, såsom miljöfaktorer, som är kopplade till en ökad sjukdomsrisk då detta kan skilja sig mellan länder. Till exempel har studier visat att rökning är omvänt associerat med Parkinsons sjukdom och potentiellt är kopplat till en lägre sjukdomsrisk⁷ och andelen rökare i befolkningen skiljer sig mellan länder. Exempelvis, i Sverige så rapporterar Folkhälsomyndigheten att andelen personer som uppgav daglig tobaksrökning har minskat senaste åren medan den totala snus användningen dagligen ökar, en produkt som fortfarande är relativt unik för Sverige. Intressant nog har även snusning visat sig vara kopplat till en potentiellt lägre risk för Parkinsons sjukdom.⁸ Sammantaget visar tidigare studier

av riskfaktorer i Parkinsons sjukdom på vikten av att studera både genetiska och icke-genetiska riskfaktorer för sjukdomen både på en global och regional nivå och att mycket återstår att ta reda på för att förstå vad det är som gör att vissa personer utvecklar sjukdomen.

Studiepopulationen

Vi har i vår forskning tittat på genetiska och icke-genetiska riskfaktorer för Parkinsons sjukdom i en studie med ca 1 000 personer med Parkinsons sjukdom och ca 1 000 personer utan sjukdomen ifrån Skåne vid namn MultiParks biobank (Multipark's biobank sample collection, MPBC).⁹ För varje patient med Parkinsons sjukdom som deltog i studien matchades en kontrollperson utan sjukdomen baserat på födelseår, kön och bostadsort. Alla studiedeltagare fick lämna skriftligt samtycke, lämna blodprov samt fylla i ett frågeformulär med frågor kring livsstil, mående och exponering för miljöfaktorer. För att kunna göra genetiska analyser utfördes en DNA extraktion samt en genotypning för att kunna titta på skillnader i genetiska variationer mellan patienter och kontroller. Denna data samt informationen från frågeformulären analyserades sedan på gruppnivå genom olika statistiska metoder, bland annat regressionsanalyser för att kunna avgöra om det finns en association mellan en viss variabel eller genetisk loci och Parkinsons sjukdom i studiepopulationen.

Koppling, association och teori

Studiedeltagarna inkluderades i studien under åren 2014–2018 och vi hade en lyckad matchning mellan kontroll- och patientgruppen med 36% kvinnor och med ett genomsnittligt födelseår på 1944 i båda grupperna. Då

Studien är unik i sitt slag och av betydelse då riskfaktorer för Parkinsons sjukdom inte har studerats i stor utsträckning i Sverige tidigare.

det finns svårigheter med fall-kontrollstudier likt denna med att studera orsakssamband mellan exponering och utfall valde vi att endast studera icke-genetiska faktorer där exponeringen med större sannolikhet skedde innan diagnos. Det finns fortfarande ett flertal problematiska aspekter med fall-kontrollstudier men det kan ge oss en indikation på om det finns en koppling mellan en viss variabel/exponering och utfall (här: Parkinsons sjukdom). I studien kunde vi bekräfta vad som har setts i tidigare studier kring ett samband mellan regelbunden exponering för bekämpningsmedel och en dubbelt så stor risk för att ha Parkinsons sjukdom jämfört med dem som inte hade exponerats. Vi kunde också se att andelen personer som hade släktingar med Parkinsons sjukdom var högre i patientgruppen, 20% respektive 11% för kontrollgruppen, samt att personer som någon gång hade fått minst ett kraftigt slag mot huvudet hade en 30% ökad risk att ha Parkinsons sjukdom. Likt tidigare rapporter kunde vi även se en omvänd association och potentiellt skyddande effekt av rökning. Dock var denna association inte signifikant när vi tog bort effekten av snusning i modellen, vilket troligen beror på att flertalet personer både röker och snusar. Vi kunde även observera en statistisk signifikant omvänd association mellan snusning och Parkinsons sjukdom med en nästan halverad risk att ha sjukdomen hos snusare jämfört med icke-snusare efter att ha justerat för rökning. Trots att flertalet studier har försökt förstå kopplingen mellan nikotinprodukter och Parkinsons sjukdom vet vi fortfarande inte varför en omvänd association syns. Vissa studier har föreslagit att nikotin kan ha neuroprotektiva egenskaper och stimulera frisättningen av dopamin, men det finns också andra teorier. En teori är att personer som kommer att utveckla Parkinsons sjukdom senare i livet tenderar att inte använda nikotinprodukter på grund av lägre dopaminnivåer flera år eller till och med decennier innan symptom uppkommer. Då dopamin är involverat i belöningssystemet skulle dessa personer få en svagare belöning från nikotinprodukter än de som inte kommer att utveckla sjukdomen och att detta leder till att vi ser en omvänd association mellan produkterna och Parkinsons sjukdom.

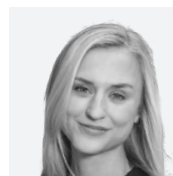
Risk och resultat

I studien gjorde vi också den första GWAS-analysen i Parkinsons sjukdom i Sverige. Vi kunde observera att fyra genetiska riskvarianter i genen SNCA var associerade med Parkinsons där en av dessa var en av de 90 risk-loci som tidigare har rapporterats i den stora Europeiska GWAS-studien. Vi kunde också observera en ny genetisk riskvariant i genen PLPP4 som potentiellt är

associerad med en lägre risk för Parkinsons. Denna gen har dock inte setts vara kopplad till Parkinsons sjukdom i tidigare studier och fler studier behöver göras för att förstå om detta är en populations-specifik riskvariant för Parkinsons sjukdom i Sverige. Vi beräknade även den kombinerade genetiska risken (polygenetisk risk) utifrån de 90 loci som var associerade med Parkinsons sjukdom i den stora europeiska studien i vår studiepopulation. Vi kunde då observera att ett högre polygeniskt riskresultat var associerat med en högre risk för att ha Parkinsons sjukdom även i vår studiepopulation samt att det var kopplat till en yngre ålder vid diagnos.

Svensk unik fall-kontrollstudie

Vår studie beskriver omfattande en fall-kontrollstudie av Parkinsons sjukdom från Skåne och bidrar till en ökad kunskap och förståelse kring genetiska och icke-genetiska riskfaktorer för Parkinsons. Studien är unik i sitt slag och av betydelse då riskfaktorer för Parkinsons sjukdom inte har studerats i stor utsträckning i Sverige tidigare. Utöver unika icke-genetiska riskfaktorer såsom snus i Sverige har det även rapporterats om att svenskar har flertalet genetiska variationer som inte har setts i andra europeiska länder [10], vilket innebär att det är viktigt att studera riskfaktorer vid komplexa sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom i Sverige. Sammantaget behöver vi fortsatt förstå vilka samt hur genetiska och icke-genetiska faktorer bidrar till sjukdomsutveckling i Parkinsons sjukdom för att kunna förstå de underliggande mekanismerna och för att kunna utveckla nya metoder för förebyggande åtgärder, diagnostisering, och behandling- ar i sjukdomen.



Text KAJSA ATTERLING BROLIN

Postdoktor vid enheten för Translationell neurogenetik, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Medicinska fakulteten, Lunds universitet
kajsa.atterling_brolin@med.lu.se

Referenser

1. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17: 939-953.
 2. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18: 1091-1102.
 3. Global Parkinson's Genetics Program. GP2: The Global Parkinson's Genetics Program. *Mov Disord.* 2021;36: 842-851.
 4. Rizig M, Bandres-Ciga S, Makarious MB, Ojo O, Crea PW, Abiodun O, et al. Genome-wide Association Identifies Novel Etiological Insights Associated with Parkinson's Disease in African and African Admixed Populations. *medRxiv.* 2023. doi:10.1101/2023.05.05.23289529
 5. Kim JJ, Vitale D, Otani DV, Lian MM, Heilbron K, Iwaki H, et al. Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2023;56: 27-36.
 6. Correia Guedes L, Ferreira JJ, Rosa MM, Coelho M, Bonifati V, Sampaio C. Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16: 237-242.
 7. Mappin-Kasirer B, Pan H, Lewington S, Kizza J, Gray R, Clarke R, et al. Tobacco smoking and the risk of Parkinson disease: A 65-year follow-up of 30,000 male British doctors. *Neurology.* 2020;94: e2132-e2138.
 8. Yang F, Pedersen NL, Ye W, Liu Z, Norberg M, Forsgren L, et al. Moist smokeless tobacco (Snus) use and risk of Parkinson's disease. *Int J Epidemiol.* 2017;46: 872-880.
 9. Brolin K, Bandres-Ciga S, Blauwendraat C, Widner H, Odin P, Hansson O, et al. Insights on Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease from a Regional Swedish Case-Control Cohort. *J Parkinsons Dis.* 2022;12: 153-171.
 10. Ameer A, Dahlberg J, Olason P, Vezzi F, Karlsson R, Martin M, et al. SweGen: a whole-genome data resource of genetic variability in a cross-section of the Swedish population. *Eur J Hum Genet.* 2017;25: 1253-1260.
- MultiParks biobank (MultiPark's biobank sample collection, MPBC):
<https://www.multipark.lu.se/infrastructures/biobank-platform>