

Genetika Parkinsonovy nemoci

The Genetics of Parkinson's Disease

Souhrn

Parkinsonova nemoc (PN) je druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění postihující více než 1 % osob starších 60 let. Nemoc vzniká na podkladě ztráty dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta, přesná etiologie buněčného poškození však není známa. Předpokládá se, že na vzniku PN se podílí více faktorů, mezi které patří negativní vlivy prostředí, genetické změny a biologické stárnutí. Ačkoli je PN převážně sporadické onemocnění, asi v 5–10 % případů je způsobena genetickou mutací (monogenní forma PN). Doposud bylo identifikováno 12 lokusů a osm genů zodpovědných za monogenní PN. Tento souhrnný článek přináší základní přehled genetiky PN. Uvedeny jsou jednotlivé geny včetně molekulární patologie jejich bílkovinných produktů.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder affecting more than 1% of the population over the age of 60 years. PD is caused by loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta; however the exact etiology of the cell damage is unknown. Multiple risk factors are supposed in the etiology of PD, such as harmful environmental influences, genetic alterations and biological ageing. Although PD is mainly sporadic disease, about 5–10% of cases are caused by a gene mutation (monogenic form of PD). To date, 12 genetic loci and eight genes associated with monogenic PD were identified. In this review, we present the basic overview of the genetics of PD. Individual genes are introduced, including the molecular pathology of their protein products.

Poděkování: Autoři děkují prof. MUDr. Pavlu Martáskovi, DrSc., za cenné rady a kritické připomínky. Publikace byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT VZ 0021620849 a grantem IGA MZ NR9215-3.

O. Fiala, E. Růžička

Neurologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze



prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika
1. LF UK a VFN
Kateřinská 30
120 00 Praha 2
e-mail: eruzi@lf1.cuni.cz

Přijato k recenzi: 2. 3. 2009

Přijato do tisku: 1. 7. 2009

Klíčová slova

Parkinsonova nemoc – genetika –
mutace – molekulární patologie

Key words

Parkinson's disease – genetics – mutation
– molecular pathology

Přehled základních genetických pojmů

Alela – konkrétní varianta genu – každý gen může mít více podob (alel), např. gen zodpovědný za barvu pleti má alely (varianty) dvě (jednu pro světlou a druhou pro tmavou pleť); většina genů se vyskytuje v buňce ve dvou kopiích, jejich alely (varianty) ale nemusí být stejné

Autozomálně dominantní onemocnění – nemoc, k jejímuž propuknutí stačí mutace v jedné ze dvou alel

Autozomálně recesivní onemocnění – nemoc, k jejímuž propuknutí je nutná přítomnost mutací v obou alelách

Exon – část genu, která obsahuje informaci pro kódování proteinu

Exprese – přeměna genetické informace z DNA v konkrétní protein

Familiární onemocnění – nemoc s vícečetným výskytem mezi pokrevními příbuz-

nými, u které je znám (nebo se předpokládá) genetický přenos

Fenotyp – funkční (klinický) projev genetické vloh

Gen – úsek molekuly DNA, zodpovědný za syntézu specifického proteinu

Genotyp – soubor veškeré genetické informace organismu, v přeneseném smyslu též genetická podoba určitého znaku

Haplotyp – specifická sada genetických znaků, charakteristická pro určitou skupinu jedinců (haplotypy se např. využívají k určení genetického původu)

Heterozygotní mutace – mutace, která je přítomna pouze v jedné ze dvou alel

Homozygotní mutace – mutace, která je přítomna v obou alelách

Lokus – úsek chromozomu, který obsahuje určitý gen

Monogenní onemocnění – nemoc, která je způsobena a přenášena mutací pouze jednoho genu

Mutace – patogenní změna struktury genu, která může vyvolat onemocnění

Penetrance – pravděpodobnost, s jakou se varianta (mutace) genu projeví ve fenotypu

Polymorfismus – genetická varianta s > 1% výskytem v populaci, v přeneseném významu též genetická změna, která sice není primárně patogenní, ale může přispívat k rozvoji onemocnění

Promotor – úsek molekuly DNA, který reguluje transkripci (přepis) určitého genu

Sporadické onemocnění – nemoc s ojedinělým (nekumulativním) výskytem (např. v rodině nebo v populaci), zde myšleno jako onemocnění bez dědičné příčiny

Substituce – bodová mutace, kdy je jedna báze nahrazena jinou

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním postihujícím celosvětově více než 1 % osob starších 60 let [1]. Klinický obraz PN je charakterizován přítomností klidového třesu, bradykineze, rigidity a posturální instabilitou. Hybné postižení bývá stranově asymetrické a je doprovázeno non-motorickými projevy, k nimž patří vegetativní dysfunkce, kognitivní deficit nebo psychiatrické komplikace [2]. Důležitým rysem onemocnění je odpovídavost příznaků na dopaminergní terapii. PN má progresivní charakter, kauzální terapie neexistuje.

V neuropatologickém nálezu nacházíme masivní úbytek dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta (SNc), makroskopicky se manifestující depigmentací této oblasti (ztráta neuromelaninu) [3]. Typická je přítomnost eozinofilních nitrobuňkových inkluzí, tzv. Lewyho tělísek, která obsahují agregáty alfa-synukleinu a dalších substancí [4]. Degenerativní změny a Lewyho tělíska bývají kromě SNc přítomny i v jiných částech mozku, což odpovídá novému pohledu na PN jako na onemocnění, které postihuje celý nervový systém [5].

Molekulární patogeneze PN je složitou mozaikou různě významných a vzájemně interagujících patogenních mechanismů. K nejvýznamnějším patří agregace alfa-synukleinu [6], poruchy odbourávání proteinů v ubikvitin-proteazomovém systému (rámeček 1) [7], mitochondriální dysfunkce a oxidativní stres, zánětlivá reakce spojená s gliální aktivací [10], aberantní reaktivace buněčného cyklu [11] či dysregulace apoptózy [12]. Tyto patologické změny vznikají na základě několika primárních příčin. Jsou jimi negativní vlivy vnějšího prostředí [13], biologické stárnutí [14] a genetické změny (mutace a polymorfizmy) [15], o kterých budeme dále hovořit.

Rámeček 1. Ubikvitin proteazomový systém (UPS).

Životní cyklus proteinů a jejich degradace jsou v buňce přísně regulovány. Jednou z cest, kterou může být realizováno odbourávání bílkovin, je ubikvitin-proteazomový systém (UPS). V něm je nejprve protein určený k degradaci označen v sérii enzymatických reakcí molekulami ubikvitinu (= ubikvitinace). Takto označená bílkovina je poté rozpoznána proteazomem, makromolekulární multienzymatickou strukturou, která má schopnost štěpit proteiny. V proteazomu dochází k uvolnění ubikvitinu z bílkoviny (= deubikvitinace) a následně je protein rozštěpen na základní aminokyseliny, které mohou být opět využity k syntéze nového proteinu. Dysfunkce UPS či změny struktury proteinu, které mají za následek poruchu jeho degradace v UPS, patří k patogenním mechanismům, které přispívají k patologickému hromadění proteinů v buňce a tvorbě bílkovinných nitrobuňkových inkluzí.

Fenotypové varianty PN

PN začíná nejčastěji mezi 60.–70. rokem věku. V anglosaské literatuře bývá pro tuto formu užíváno označení **late-onset** (PN s pozdním začátkem) a její projevy odpovídají „klasickému“ obrazu PN. Asi 5–10 % nemocných má první příznaky nemoci již před 40. rokem věku [16]. Tato podoba PN, zvaná **early-onset** (PN s časným začátkem), se do určité míry odlišuje. Pacienti s časným začátkem mají obvykle pomalejší progresi onemocnění, dobrou odpovídavost na dopaminergní terapii a brzký rozvoj polékových dyskinezií. Častá je přítomnost dystonie a zlepšení motorických příznaků po vyspání (tzv. sleep benefit). Kognitivní funkce zůstávají u většiny nemocných dlouhou dobu normální. V následujícím textu bude popis fenotypu jednotlivých mutací zjednodušen na dělení **early-onset/late-onset** s tím, že v některých případech budou uvedeny další klinické rysy.

Genetika PN

Zmínky o hereditárních aspektech PN jsou staré více než 100 let. Již Leroux [17] a Gowers [18] upozorňují na relativně vysoké procento familiárního výskytu PN. Přesto byla PN dlouho považována za výhradně sporadické onemocnění. Přelom ve výzkumu genetiky PN nastal až v 90. letech 20. století. V současné době je známo *12 lokusů* a *8 genů* (tab. 1), v nichž byly identifikovány mutace zodpovědné za *monogenní* PN. Tato forma PN je přenášena vždy jen jedním genem a tvoří asi 5–10 % z celkového počtu onemocnění.

Výskyt PN u několika členů rodiny (5–10 %) svědčí pro možný genetický přenos, nicméně svoji roli mohou sehrát i sdílené vlivy prostředí. Pravděpodobnost zachytu mutace u *familiární* formy PN je značně vysoká (v některých případech až

50%), nelze ji však vyloučit ani u *sporadických* případů (vznik mutace *de novo*).

Přítomnost mutace ještě neznamená, že dojde k rozvoji onemocnění. O jejím fenotypovém projevu – *penetranci*, rozhoduje celá řada proměnných. Některé mutace zasahují do patogeneze v takové míře, že nemoc propukne vždy bez ohledu na okolní vlivy (kompletní penetrance). V jiných případech genetická změna indukuje pouze částečnou odchylku od normy a pro její uplatnění je třeba spolupůsobení dalších faktorů (inkompletní penetrance). Takovým příkladem je věkově vázaná penetrance, kdy se zděděná vloha manifestuje až v přítomnosti patologických změn hromadících se v průběhu stárnutí.

Genetické odchylky nenalzáme jen v *exonovém* úseku genu (části kódující protein), ale mohou se vyskytovat i v jiných oblastech, např. *promotoru*, jehož změny ovlivňují genovou *expresi*. Varianty genů, které zvyšují riziko rozvoje PN, ale samy o sobě ji nevyvolávají, nazýváme *polymorfizmy*. Na rozdíl od *mutací*, jež způsobují poškození proteinu, polymorfizmy pouze pozměňují funkci bílkoviny nebo zasahují do exprese genu.

U monogenní PN se předpokládají mendelovská pravidla *autozomálně dominantní* (AD) a *autozomálně recesivní* (AR) dědičnosti. Prevalence mutací a typ jejich přenosu se u jednotlivých forem monogenní PN liší. U *late-onset* fenotypu, který je obvykle spojen s AD přenosem, mutace nacházíme v 1–3 %. *Early-onset* forma PN se dědí převážně AR a mutace jsou přítomny až ve 20 % případů. Souhrn jednotlivých forem PN a četnost výskytu mutací uvádí tab. 2.

Geny asociované s monogenní PN

PARK1/4 – SNCA

Genotyp a fenotyp

V roce 1996 byl objeven první lokus pro PN – PARK1 [19]. V tomto lokusu byla u rodiny s AD PN nalezena bodová mutace A53T genu *SNCA*, kódující alfa-synukleín [20] a později identifikovány další dvě mutace, A30P [21] a E46K [22]. Projevy onemocnění se blíží *late-onset* fenotypu, mají ale časnější začátek (40–50 let), rychlejší progresi, častá je také přítomnost demence. Fenotyp mutace E46K odpovídá spíše demenci s Lewyho tělísky. Kromě bodových mutací jsou známy také duplikace a triplikace celého genu (nesou označení PARK4) [23]. Nemocní s triplikací

Tab. 1. Geny asociované s PN.

| Lokus | Genotyp & fenotyp | | | | | | Protein | | | |
|----------------|-------------------------|-----------|----------------------|-----------|-------------|--|---------------------------------------|-----------|---|---|
| | Gen & protein | Dědičnost | Převládající fenotyp | Chromozom | Počet exonů | Prevalence mutací | Počet známých mutací | Počet AMK | Funkční zapojení proteinu | Patogenní mechanismy |
| PARK1 PARK4 | SNCA, alfa-synuklein | AD | late-onset | 4q21 | 6 | vzácná, < 1 % | 3 mutace; genové multiplika- ce | 140 | funkce vezikul, synaptická plasticita, metabolismus dopaminu | tvorba toxických oligomerů |
| PARK2 | parkin | AR | early-onset | 6q25 | 12 | u early-onset PN: famil. až 50 %; sporad. 2–18 % | > 100 mutací | 465 | degradace proteinů v UPS, anti-apoptické působení | ztráta funkce, tvorba toxických agregátů |
| PARK3 | *SPR | AD | late-onset | 2p13 | 3 | ? | – | 261 | biosyntéza tetrahydrobiopterinu | ? |
| PARK5 | UCH-L1 | AD | late-onset | 4p14 | 9 | raritní | 1 mutace | 212 | recyklace volného ubikvitinu | ztráta funkce, insuficience UPS |
| PARK6 | PINK1 | AR | early-onset | 1p36 | 8 | u early-onset PN: famil. 4–5 %; sporad. 1–2 % | > 40 mutací | 581 | anti-apoptické působení, vliv na morfolonii a funkci mitochondrií | ztráta funkce |
| PARK7 | DJ-1 | AR | early-onset | 1p36 | 8 | vzácná, < 1 % | > 10 mutací | 189 | mitochondriální antioxidant, anti-apoptické působení | ztráta funkce |
| PARK8 | LRRK2 | AD | late-onset | 12q12 | 51 | nejčastější mutace; famil. 5–6 %; sporad. 1–2 % | > 16 mutací | 2 527 | vývoj CNS, funkce axonů, buněčný cyklus a řada dalších | aberrantní zvýšení kinázové a GTPázové aktivity |
| PARK9 | ATP13A2 | AR | early-onset | 1p36 | 27 | ? | > 5 mutací | 1 180 | funkce lysozomů | ztráta funkce |
| PARK10 | * RNF11 | AD? | late-onset | 1p32 | 3 | ? | – | 154 | degradace proteinů v UPS, regulace transkripce | ? |
| PARK11 | * GIGYF2 | AD? | late-onset | 2q36 | 29 | ? | 11 mutací | 1 299 | regulace signalizace IGF-I | ? |
| PARK12 | ? | X-vázaná | – | Xq21–q25 | – | – | – | – | – | – |
| PARK13 | HTRA2/ /OMI | ? | late-onset | 2p12 | 8 | ? | 2 mutace | 458 | regulace apoptózy, molekulární chaperon | ztráta funkce |

*kandidátní gen

genů mají časný začátek, rychlejší progresi a těžší projevy PN (demence, vegetativní dysfunkce) než pacienti s duplikacemi, jejichž fenotyp se více podobá obrazu late-onset. U sporadické PN byly zachyceny

též polymorfizmy *SNCA*, které jsou spojovány s vyšším rizikem vzniku onemocnění. Mutace *SNCA* jsou vzácné (méně než 1 % nemocných), polymorfizmy bývají ale přítomny poměrně často.

Protein

Alfa-synuklein je za fyziologických podmínek nesbalený presynaptický protein s nízkou tendencí zaujímat specifickou sekundární strukturu [26]. Tvoří asi 1 % všech

Tab. 2. Dělení PN.

| Dělení PN | Prevalence mutací | |
|-------------------------|-------------------------------|---------|
| Podle rodinného výskytu | 90 % sporadická | 2 % |
| | 5–10 % familiární | až 50 % |
| Podle vzniku onemocnění | 95 % late-onset (> 40 let) | 1–3 % |
| | 5–10 % early-onset (< 40 let) | 20 % |
| Podle genetické příčiny | 5–10 % monogenní forma | 100 % |
| | 90 % bez genetické příčiny | 0 % |

bílkovin CNS a jeho agregáty jsou hlavní součástí Lewyho tělísek [4]. Depozita alfa-synukleinu nacházíme také u dalších neurodegenerativních onemocnění, souhrnně označovaných synukleinopatie (např. multisystémová atrofie, demence s Lewyho tělísky a další). Přesná funkce alfa-synukleinu není známa. Existují doklady o jeho vlivu na funkci vezikul, synaptickou plasticitu či metabolismus dopaminu [27,28].

Konformační chování alfa-synukleinu reaguje na vnější vlivy a může být modifikováno jejich změnami [29]. V monomerním stavu dokáže původně nesbalený protein zaujímat různé sekundární struktury a má schopnost polymerizovat. Polymerizace postupuje od dimerů k morfologicky odlišným formám oligomerů a protofibril a je zakončena tvorbou nerozpustných agregátů. Agregaci indukuje zvýšená koncentrace alfa-synukleinu, změna pH či přítomnost některých kovů [30]. Tvorba inkluzí byla prokázána také při působení organických rozpouštědel [31] a látek blízkých herbicidům (např. paraquat) [32]. Úlohu v jejich formování má zřejmě i tkáňová transglutamináza [33]. Fosforylace a další posttranslační modifikace alfa-synukleinu mohou rovněž ovlivnit jeho solubilitu [34]. Mutace mají za následek snadnější tvorbu fibril [35], která je přítomna také u poruch odbourávání alfa-synukleinu v UPS a lysozomech [36].

Která z forem alfa-synukleinu je toxická a jakým způsobem indukuje buněčnou smrt, jsou dvě klíčové otázky, na které stále neznáme detailní odpověď. Obecné mechanismy neurotoxického působení alfa-synukleinu lze shrnout do tří skupin: mechanické poškození buněčných kompartmentů, ztráta fyziologických funkcí a získání nových toxických vlastností. Tyto procesy se vzájemně nevylučují a mohou působit synergicky [37]. Stále více dokladů nasvědčuje hypotéze, že za toxicitu alfa-synukleinu jsou zodpovědné rozpustné oligomery (protofibi-

rily) spíše než maturované fibrily a agregáty [38]. Jsou-li oligomery skutečně toxické, pak by formování agregátů mohlo mít ochranný efekt. Tuto úvahu podporuje studie, ve které farmakologicky indukovaná tvorba inkluzí působila neuroprotektivně [39]. Lze tedy spekulovat, že Lewyho tělíška vznikají jako výsledek snahy neuronu eliminovat toxické oligomery a nejsou příčinou, nýbrž důsledkem neurotoxicity. Kromě nitrobuněčné patologie byla toxická aktivita alfa-synukleinu prokázána také v extracelulárním prostoru, kde agregáty vyvolávají mikrogliaální aktivaci [40].

PARK2 – parkin Genotyp a fenotyp

Roku 1998 byla v oblasti lokusu PARK2 nalezena mutace genu kódujícího protein parkin [41]. Je známo více než 100 mutací *parkinu*, zahrnující bodové mutace či exonové delece a duplikace [42]. Jejich výskyt je asociován s AR PN a early-onset fenotypem, ve kterém se může navíc objevit hyperreflexie či symetrický rozvoj onemocnění. V sekčním nálezu často chybějí Lewyho tělíška. Mutace jsou přítomny až u 50 % familiární a 2–18 % sporadické early-onset PN. Frekvence záchyty závisí na věku při prvních projevech nemoci (< 20 let – 60 %; > 30 let – 10 %). Riziko vzniku onemocnění mohou zvyšovat také genetické varianty promotoru [43]. Řada nemocných (až 50 %) má pouze jednu mutaci v heterozygotní konstituci [44]. Předpokládá se, že přítomnost heterozygotní mutace potencuje riziko rozvoje PN a snižuje věk vzniku onemocnění [45]. Studie využívající 18F-dopa pozitronovou emisní tomografii (PET) ukázaly u asymptomatických přenašečů heterozygotní mutace presynaptickou dopaminergní dysfunkci ve striatu [46].

Protein

Parkin hraje úlohu v odbourávání proteinů pomocí UPS. Má aktivitu E3 ubikvitin li-

gázy, enzymu, který váže ubikvitin na bílkoviny určené k degradaci v proteazomu [47]. Mezi jeho substráty patří např. Pael-R (Parkin-associated endothelin Receptor-like receptor) [48], alfa-synuklein [49] a další. Anti-apoptotický efekt parkinu byl prokázán jak in vitro, tak in vivo [50,51]. Mechanismem, jímž parkin přispívá k inhibici apoptózy, může být např. ubikvitinace substrátu Pael-R, který má schopnost indukovat buněčnou smrt [52]. Parkin také zvyšuje transkripční aktivitu NK-κB (Nuclear factor Kappa B), významného induktoru anti-apoptotických genů [53], a podílí na regulaci metabolismu mitochondriální DNA (mtDNA) [54]. Rozšířená hypotéza předpokládá, že nedostatečná degradace substrátů parkinu (na základě jeho dysfunkce) způsobuje buněčné poškození. Tím lze však vysvětlit podíl parkinu na patogenezi PN jen zčásti, neboť řada mutací s ligázovou aktivitou parkinu neinterferuje [55], ale např. zhoršují jeho rozpustnost [56]. Agregovaný parkin poškozuje buněčný cytoskelet, narušuje funkci UPS a přispívá k zániku dopaminergních neuronů [57].

PARK3 Genotyp a fenotyp

PARK 3 je lokus asociovaný s AD PN a late-onset fenotypem blízkým obrazu sporadického onemocnění [58]. Z kandidátních genů je nejsuspektnější gen kódující sepiapterin reduktázu (SPR) [59].

Protein

SPR katalyzuje biosyntézu tetrahydrobiopterinu (BH4), důležitého kofaktoru hydroláz aromatických aminokyselin, mezi které patří také tyrosin hydroxyláza (TH), esenciální enzym syntézy dopaminu. Analýza mozkové tkáně pacientů s PN doložila zvýšenou expresi SPR v porovnání s kontrolami [60]. Detailnější popis úlohy SPR v patogenezi PN je předmětem dalšího výzkumu.

PARK5 – UCH-L1 Genotyp a fenotyp

Mutace I93M v genu kódujícím UCH-L1 (Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1) byla identifikována v roce 1998 u sourozenců s AD PN, fenotypově blízkou sporadické late-onset formě [61]. Tento nálezh však nebyl nikdy zopakován. Byla ale objevena častá genetická varianta S18Y, která je asociovaná s nižším rizikem rozvoje PN [62].

Protein

Neuron-specifický enzym UCH-L1 představuje 1–2 % všech bílkovin mozkové tkáně a byl detekován také v Lewyho těliscích [63]. UCH-L1 se podílí na degradaci proteinů skrze UPS (rámeček 1). V závislosti na konformaci vykazuje dvojitou enzymatickou aktivitu. V monomerní konstituci hydrolyzuje polyubikvitinové řetězce, a umožňuje tak recyklaci ubikvitinu, dimer má naopak funkci ubikvitin ligázy (katalyzuje vazbu volného ubikvitinu na cílové proteiny). Monomerní forma přispívá k proteazomové degradaci alfa-synukleinu (díky zvýšenému poolu volného ubikvitinu), dimer váže ubikvitin na alfa-synukleín pomocí vazby Lys-63, která však nemá za následek odstranění v proteazomu, ale podporuje jeho agregaci [64]. Mutace I93M přispívá k tvorbě dimerů a potlačuje hydrolázovou aktivitu UCH-L1. Oproti tomu varianta S18Y kóduje protein, který nedimerizuje, akceleruje degradaci alfa-synukleinu a má protektivní antioxidační účinky [65].

PARK6 – PINK1**Genotyp a fenotyp**

Lokus PARK6 byl popsán v roce 2001 u rodiny s výskytem AR formy PN [66]. Později byla v tomto lokusu nalezena mutace G309D genu kódujícího PINK1 (PTEN-Induced Kinase 1) [67] a dále identifikováno přes 40 dalších genetických variant. Fenotyp zpravidla odpovídá early-onset PN, jsou však známy i případy s late-onset fenotypem. Mutace jsou přítomny u 4–5 % pacientů s familiárním výskytem early-onset PN a v 1–2 % u sporadické formy onemocnění. Význam heterozygotních mutací je předmětem diskuse [68]. PET ukázala u asymptomatických heterozygotů s PINK1 mutací presynaptickou dopaminergní dysfunkci ve striatu [69].

Protein

PINK1 je mitochondriální kináza s anti-apoptickým vlivem, jejíž aktivita byla prokázána též v Lewyho těliscích [70]. PINK1 snižuje uvolňování cytochtomu c (mitochondriálního mediátoru apoptózy) a aktivaci kaspázy 3 [71]. PINK1 interaguje také s parkinem (PARK2), oba jsou pravděpodobně součástí jedné anti-apoptické kaskády [72] a mají vliv na morfologii a funkci mitochondrií [73]. Řada mutací se nachází v oblasti kinázové domény PINK1 [74] a předpokládá se, že ztráta kinázové aktivity je hlavním patogenním mechanismem.

PARK7 – DJ-1**Genotyp a fenotyp**

V roce 2001 byl v rodině s AR dědičnou PN a early-onset fenotypem popsán lokus PARK7 [75] a později byla v tomto lokusu identifikována bodová mutace L166P genu *DJ-1* [76]. V současnosti je známo více než 10 mutací, jejichž výskyt u pacientů s early-onset PN nepřesahuje 1 %. Role heterozygotních mutací *DJ-1* v patogenезi PN není zcela jednoznačná. U přenašečů této formy nebyla na PET zachycena patologie dopaminergního metabolismu ve striatu [77] a zdá se, že její přítomnost nemá významnější klinický dopad.

Protein

DJ-1 byl poprvé identifikován jako onkogen [78]. Tato homodimerní bílkovina má funkci mitochondriálního antioxidantu, jehož exprese je indukována přítomností volných radikálů (ROS, Reactive Oxygen Species) [79]. K eliminaci ROS přispívá *DJ-1* více mechanismy. Je schopen vlastní autooxidace [80], stabilizuje regulační faktor transkripce antioxidantů Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor) [81] a zvyšuje buněčnou koncentraci glutationu [82]. *DJ-1* má také anti-apoptotické vlastnosti [83]. Mutace narušují funkci *DJ-1* zejména snížením jeho stability [84]. Např. mutace L166P mění strukturu proteinu a zabraňuje jeho dimerizaci, což vede k zvýšené degradaci *DJ-1* v UPS [85].

PARK8 – LRRK2**Genotyp a fenotyp**

Lokus PARK8 byl popsán v roce 2002 u rodiny s AD dědičnou late-onset PN [86]. Později se podařilo v místě lokusu identifikovat mutace genu kódujícího protein dardarin (název odvozen z baskického slova „dardara“, znamenající třes). Nyní je označován jako LRRK2 – Leucine Rich Repeat Kinase 2 [87]. Dodnes bylo popsáno více než 50 genetických variant, nejméně 16 patogenních. Fenotyp obvykle odpovídá projevům late-onset sporadické PN, onemocnění však může mít i časný začátek. Substituce G2019S, s penetrancí závislou na věku (50 let – 17 %; 70 let – 85 %), představuje vůbec nejčastější mutaci u PN. Vyskytuje se u 5–6 % familiární a 1–2 % sporadické formy onemocnění [88]. Její prevalence však značně kolísá v závislosti na studovaném etniku. Mezi severoafrickými Araby [89] a aškenázskými Židy [90] ji nacházíme u pacientů v řádu desítek pro-

cent, naopak u Asiatů je záchyt mutace vzácný [91]. V této populaci je ale častá přítomnost polymorfizmů G2385R a R1628P, které jsou asociovány se zvýšeným rizikem vzniku PN [92,93].

Protein

LRRK2 je multifunkční protein s kinázovou a GTPázovou aktivitou [94]. Široké spektrum funkčního působení LRRK2 není stále objasněno. Studie využívající DNA čipy (microarray) našla po vyřazení LRRK2 změnu v expresi 187 genů důležitých pro vývoj CNS, funkci axonů, buněčný cyklus apod. [95]. LRRK2 ovlivňuje endocytózu a dynamiku vezikul [84] a má schopnost vázat α - a β -tubulin [96]. Exprese mutantní LRRK2 vyvolává oxidativní stres a indukuje mitochondriální apoptotickou dráhu [97]. LRRK2 může vytvářet komplexy s chaperonem Hsp90 (Heat shock protein 90), který ji stabilizuje a potencuje tak toxický vliv [98]. Pro patogenní působení LRRK2 je klíčová její aberantní kinázová aktivita. Nejčastější mutace G2019S tuto aktivitu zvyšuje [99]. Rovněž modifikace GTPázové aktivity, způsobená mutacemi, má význam pro toxicitu LRRK2 [100].

PARK9 – ATP13A2**Genotyp a fenotyp**

V roce 2001 byla u rodiny s výskytem AR dědičného Kuforova-Rakebova syndromu (KRS) objevena asociace s lokusem PARK9 [101]. KRS je charakterizován časným rozvojem rychle progredujícího parkinsonského syndromu se zachovanou odpovídavostí na dopaminergní terapii, pyramidovými symptomy, supranukleární obrnou pohledu a demencí [102]. Později se podařilo prokázat v lokusu PARK9 mutace genu *ATP13A2* (ATPáza typ 13A2) [103]. Další studie doložila výskyt homozygotní mutace G504R u pacienta s juvenilní PN (= vznik onemocnění do 20 let věku) a přítomnost dvou mutací v heterozygotní konstituci u nemocných s early-onset PN [104].

Protein

Gen *ATP13A2* kóduje lysozomální ATPázu. U pacientů s PN byla doložena její zvýšená aktivita v SNC [103]. Detailní funkce *ATP13A2* jsou stále předmětem výzkumu.

PARK10**Genotyp a fenotyp**

Lokus PARK10 je asociován s late-onset fenotypem PN [105]. Nejsuspektnejším kan-

didátním genem se zdá *RNF11* (RING-finger protein 11), jehož změny exprese byly popsány v SNC u pacientů s PN [106].

Protein

RNF11 byl prokázán v různých částech mozku a je přítomen i v Lewyho těliscích [107]. Podobně jako parkin (PARK2) se podílí na ubikvitinaci a degradaci proteinů [108]. *RNF11* má také úlohu v signálních drahách růstových faktorů a regulaci transkripce [109].

PARK11

Genotyp a fenotyp

V roce 2008 byly v lokusu PARK11 nalezeny mutace genu *GIGYF2* (Grb10-Interacting GYF protein-2, zvaný též TNRC15 – Trinucleotide Repeat Containing 15;) u rodin s late-onset fenotypem PN, AD přenosem a inkompletní, věkově vázanou penetrancí [110].

Protein

Protein *GIGYF2* interaguje s Grb10 (Growth factor receptor-bound protein) a společně s ním kooperuje na regulaci signalizace zprostředkované IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) a jeho receptorem [111]. Vzhledem k tomu, že IGF-I a inzulín mají důležitou úlohu v CNS [112] a zřejmě i v patogenezi PN [113], lze předpokládat, že také *GIGYF2* bude zasahovat do patogenetických mechanismů tohoto onemocnění.

PARK12

Dalším lokusem pro PN je X-vázaný PARK12. Kromě asociace tohoto lokusu s PN však zatím nebyly identifikovány žádné kandidátní geny.

PARK13 – HTRA2/OMI

Genotyp a fenotyp

V roce 2005 byla v oblasti lokusu PARK13 objevena mutace genu *HTRA2/OMI* (High Temperature Requirement protein A2, nebo též Omi stress-regulated endoprotease) u pacientů se sporadickou PN a late-onset fenotypem [115]. V rozporu s tímto nálezem je však jiná studie, která asociaci mutací *HTRA2/OMI* s PN neprokázala [116].

Protein

HTRA2/OMI je mitochondriální proteáza, která se vyskytuje také v Lewyho těliscích [115]. Má částečný pro-apoptotický vliv [117], avšak hlavní funkce *HTRA2/OMI* (podobně jako u její bakteriální varianty)

spočívá v podpoře buněčného přežití skrze stabilizaci důležitých bílkovin a degradaci defektních proteinů [118]. Mutace *HTRA2/OMI* mají za následek snížení proteolytické aktivity.

Mitochondriální DNA

Mitochondriální dysfunkce je významný patogenetický mechanismus nejen u PN, ale i u dalších neurodegenerativních onemocnění [8]. Maternálně dědičná PN (resp. parkinsonský syndrom), způsobená mutacemi mitochondriálních genů, je raritním nálezem, obvykle spojeným s širší symptomatikou (např. neuropatií a myopatií) [119]. Řada prací poukazuje na vztah PN k specifickým haplotypům a polymorfizmům mtDNA. Polymorfismus 10398G genu *ND3* (NADH dehydrogenáza 3, podjednotka komplexu I) významně snižuje riziko vzniku PN v evropské populaci [120], naopak vyšší pravděpodobnost rozvoje PN byla zaznamenána u jedinců s haplotypy ze skupiny JT1WX (finská populace) [121].

Jelikož jsou mitochondrie významným producentem ROS, dochází k poškození mtDNA poměrně často. U pacientů s PN byl doložen zvýšený počet získaných delecí mtDNA v SNC [122,123]. Opravu poškozené mtDNA zajišťuje mitochondriální DNA polymeráza gama POLG1. Mutace *POLG1* se vyskytují u nemocných s progresivní externí oftalmoplegií, jež je doprovázena L-dopa rezpozivním parkinsonismem, a existují doklady o tom, že polymorfizmy *POLG1* jsou rizikovým faktorem sporadické PN [124].

Kandidátní geny

Polymorfizmy a mutace v řadě kandidátních genů mohou ovlivnit riziko vzniku PN. Produkty těchto genů hrají roli v rozličných molekulárních mechanismech, jako je metabolismus dopaminu (např. MAO-B – monoaminoxidáza B) či detoxikace cizorodných látek (např. cytochrom P450) [125]. Stále narůstající seznam kandidátních genů, včetně přehledu asocičních studií, je pravidelně doplňován na internetových stránkách PDGene database (www.pdgene.org).

NR4A2 (Nuclear Receptor subfamily 4, group A, member 2; označovaný též Nurr1 – Nuclear receptor-related 1), je transkripční faktor, který se podílí na regulaci exprese alfa-synukleinu [126]. Nálezy polymorfizmů a mutací *NR4A2* u pacientů s PN svědčí pro jeho možný význam v patogenezi onemocnění [127].

U Gaucherovy nemoci, strádavého AR dědičného onemocnění způsobeného deficitem lyzozomálního enzymu **glukocerebrosidázy (GBA)**, byl opakovaně popsán výskyt parkinsonského syndromu (ojediněle dokonce i PN) [128] a u PN zase zachyceny mutace *GBA* [129]. Vzhledem k tomu, že lyzozomální metabolismus se podílí na degradaci alfa-synukleinu [130], lze předpokládat, že mutace *GBA* narušují lyzozomální funkce resultující v jeho snížené odbourávání.

Gen *MAPT* (Microtubule-Associated Protein Tau) kóduje protein tau, který tvoří intracelulární neurofibrilární klubka (tangles) u tautopatií (např. kortikobazální degenerace či progresivní supranukleární obrna). Agregáty proteinu tau byly zachyceny také u sporadické [131] i familiární PN [132]. Genetické analýzy definovaly dva haplotypy genu *MAPT*, H1 a H2. Bylo prokázáno, že osoby s haplotypem H1 mají zvýšené riziko rozvoje PN [133].

Synphilin-1 (též SNCAIP – Synuclein-Alpha-Interacting Protein) je součástí Lewyho tělísek, má schopnost vázat alfa-synukleín a přispívá k tvorbě jeho agregátů [134]. Substituce R621C v genu kódujícím synphilin-1 byla popsána u dvou pacientů se sporadickou formou PN [135]. Signifikantnost vazby polymorfizmů synphilinu-1 s PN je však sporná [136].

Závěr

Výzkum genů a jejich proteinových produktů významně napomáhá odhalovat molekulární patogenezi PN. Její detailní poznání je klíčovým předpokladem pro vývoj nové neuroprotektivní léčby a preklinické diagnostiky. Vzhledem k tomu, že PN začíná převážně v pokročilém věku, je pravděpodobné, že se na jejím vzniku výrazně podílí biologické stárnutí [14]. Stárnoucí organismus má sníženou schopnost čelit negativním vlivům prostředí, které spolu s genetickou dispozicí rozhodují o rozvoji nemoci. Podíl genetické složky však není konstantní. Vedoucí úlohu má u monogenní formy, kde je hlavní příčinou PN mutace. Vysoký záchyt mutací u pacientů s časným začátkem (až ve 20 %) ukazuje, že v těchto případech je genetický defekt silným patogenním podnětem, který se dokáže uplatnit do značné míry nezávisle na ostatních faktorech. Monogenní forma představuje ale jen malý zlomek (5–10 %) všech případů PN. U sporadického onemocnění, kde není jednoznačná genetická

příčina známa, mohou k rozvoji nemoci přispět genové polymorfizmy [137]. Hledání nových polymorfizmů, stejně tak jako kandidátních genů, však vyžaduje kritický přístup. Rozsáhlý seznam genů v PDGene databázi vyvolává otázku, zda má skutečně každý registrovaný gen reálný podíl na vzniku PN. Pro výběr kandidátních genů by bylo vhodné stanovit spíše přísnější kritéria, která zohlední pouze geny, u nichž byla opakovaně prokázána signifikantní asociace s PN a jejichž proteinové produkty hrají významnou úlohu v patogenезi onemocnění. Podobné podmínky by měly platit i pro geny zodpovědné za monogenní PN. Sporným zůstává zařazení PARK5 mezi lokusy pro PN, neboť popis mutace *UCH-L1* (PARK5) je stále ojedinělým nálezem [61]. Podobnou kontroverzi přináší i lokus PARK13 (gen *HTRA2/OMI*), kde není doložena jednoznačná asociace mutací s PN [116].

V genetice PN lze najít určitá pravidla, která ale mají řadu výjimek. Obecně platí, že nejvyšší pravděpodobnost záchytu mutace je u mladého pacienta s familiární PN, nejnižší pak u nemocného s pozdním začátkem sporadické formy. Z klinického pohledu by bylo ideální znát pro každý typ mutace specifický obraz onemocnění. Uvedené klinické rysy mutací jsou však jen orientační a neplatí vždy. Díky řadě epigenetických faktorů, které ovlivňují vznik PN, není možné přesně stanovit korelaci genotyp-fenotyp. Navíc rozdílné mutace stejného genu mohou vyvolat různou funkční poruchu proteinu, a tím i odlišný fenotyp. Klinická podoba mutací může být v některých případech také shodná s projevy sporadické PN (např. LRRK2, ale i část PINK1) [138].

Dědičnost mutací nemusí vždy odpovídat dogmatu mendelovské genetiky. U AR nemocí je mutace jedné alely kompenzována alelou druhou a nemělo by dojít k rozvoji patologie. Přesto až 50 % pacientů s mutací parkinu (PARK2), představitel AR formy PN, má jen jednu heterozygotní mutaci [44]. Zdá se tedy, že za určitých podmínek je tato mutace schopna imitovat AD typ dědičnosti a vyvolat příznaky onemocnění. Pro tento jev lze najít více vysvětlení. Množství proteinu produkovaného zdravou alelou nemusí stačit k zajištění fyziologických funkcí nebo mutantní protein negativně ovlivňuje expresi své normální varianty. Mutace může také indukovat novou patogenní funkci bílko-

viny. Tento mechanismus je častý u AD přenosu, který je typický pro LRRK2 (PARK8). Přestože je dědičnost LRRK2 považována za AD, překvapivě mnoho přenašečů heterozygotní mutace (až 70 %) nejeví známky onemocnění [44]. Navíc byl registrován značný počet pacientů s mutací v homozygotní konstituci, což je u AD onemocnění neobvyklé. Pozoruhodný je také záchyt asymptomatických homozygotů [139].

V histopatologickém nálezu pacientů s mutací parkinu často chybí Lewyho tělíska, nicméně i zde existují výjimky [141]. Variabilita přítomnosti Lewyho tělísek nasvědčuje hypotéze, že PN může vznikat na základě odlišných patogenních mechanismů rezultujících ve ztrátu dopaminergních neuronů. Je-li toto tvrzení pravdivé, pak lze PN ve skutečnosti považovat za etiologicky heterogenní nozologickou jednotku s více či méně podobným fenotypem [141].

Přehled užitých zkratk

| | |
|-----------|--|
| AD | autozomálně dominantní |
| AR | autozomálně recesivní |
| ATP13A2 | ATPáza typ 13A2 |
| ATPáza | enzym, který hydrolyzuje ATP – adenosintrifosfát |
| BH4 | tetrahydrobiopterin |
| CNS | centrální nervová soustava |
| GBA | glukocerebrosidáza |
| GILYF2 | grb10-interacting GYF protein-2 |
| Grb10 | Growth factor receptor-bound protein |
| GTPáza | enzym, který hydrolyzuje GTP – guanosintrifosfát |
| Hsp90 | Heat shock protein 90 |
| HTRA2/OMI | High Temperature Requirement protein A2 |
| IGF-I | Insulin-like Growth Factor I |
| KRS | Kuforův-Rakebův syndrom |
| LRRK2 | Leucine Rich Repeat Kinase 2 |
| MAO-B | monoaminoxidáza B |
| MAPT | Microtubule-Associated Protein Tau |
| mtDNA | mitochondriální DNA |
| ND3 | NADH dehydrogenáza 3 |
| NK-κB | Nuclear factor kappa B |
| NR4A2 | Nuclear Receptor subfamily 4, group A, member 2 |
| Nrf2 | Nuclear factor erythroid 2-related factor |
| Pael-R | Parkin-associated endothelin Receptor-like receptor |
| PET | pozitronová emisní tomografie |
| PINK1 | PTEN (Phosphatase and Tensin homolog) – induced kinase 1 |

| | |
|--------|---|
| PN | Parkinsonova nemoc |
| POLG1 | mitochondriální DNA polymorfizace gama |
| RNF11 | RING-finger protein 11 |
| ROS | Reactive Oxygen Species; volné radikály |
| SNC | Substantia nigra pars compacta |
| SNCA | alfa-synuklein |
| SPR | sepiapterin reduktáza |
| TH | tyrosin hydroxyláza |
| UCH-L1 | Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1 |
| UPS | ubikvitin-proteazomový systém |

Literatura

- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525–535.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4): 368–376.
- Schulz JB, Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2004; 318(1): 135–147.
- Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007; 27(5): 494–506.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197–211.
- McNaught KS, Olanow CW. Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27(4): 530–545.
- McNaught KS, Jackson T, JooBaptiste R, Kapustin A, Olanow CW. Proteasomal dysfunction in sporadic Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66 (10 Suppl 4): S37–S49.
- Onyango IG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2008; 33(3): 589–597.
- Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol* 2007; 208(1): 1–25.
- Kim YS, Joh TH. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp Mol Med* 2006; 38(4): 333–347.
- Herrup K, Yang Y. Cell cycle regulation in the post-mitotic neuron: oxymoron or new biology? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(5): 368–378.
- Burke RE. Programmed cell death and new discoveries in the genetics of parkinsonism. *J Neurochem* 2008; 104(4): 875–890.
- Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007; 64(10): 666–672.
- Troulinaki K, Tavernarakis N. Neurodegenerative conditions associated with ageing: a molecular interplay? *Mech Ageing Dev* 2005; 126(1): 23–33.
- Tan EK, Skipper LM. Pathogenic mutations in Parkinson disease. *Hum Mutat* 2007; 28(7): 641–653.
- Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5(4): 355–363.
- Leroux P. Contribution à l'étude des causes de la paralysie agitante. Paris: in Thesis 1890.

18. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: Blakiston's Son 1900.
19. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G et al. Mapping of a Gene for Parkinson's Disease to Chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274(5290): 1197-1199.
20. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A et al. Mutation in the alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* 1997; 276(5321): 2045-2047.
21. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18(2): 106-108.
22. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55(2): 164-173.
23. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J et al. Alpha-Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease. *Science* 2003; 302(5646): 841.
24. Ibáñez P, Bonnet AM, Débarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364(9440): 1169-1171.
25. Pals P, Lincoln S, Manning J, Heckman M, Skipper L, Hulihan M et al. Alpha-Synuclein promoter confers susceptibility to Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56(4): 591-595.
26. Uversky VN, Li J, Fink AL. Evidence for a partially folded intermediate in alpha-synuclein fibril formation. *J Biol Chem* 2001; 276(14): 10737-10744.
27. Yu S, Ueda K, Chan P. Alpha-synuclein and dopamine metabolism. *Mol Neurobiol* 2005; 31(1-3): 243-254.
28. Clayton DF, George JM. Synucleins in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *J Neurosci Res* 1999; 58(1): 120-129.
29. Uversky VN. A protein-chameleon: conformational plasticity of alpha-synuclein, a disordered protein involved in neurodegenerative disorders. *J Biomol Struct Dyn* 2003; 21(2): 211-234.
30. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem* 2001; 276(47): 44284-44296.
31. Munishkina LA, Phelan C, Uversky VN, Fink AL. Conformational behavior and aggregation of alpha-synuclein in organic solvents: modeling the effects of membranes. *Biochemistry* 2003; 42(9): 2720-2730.
32. Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002; 277(3): 1641-1644.
33. Junn E, Ronchetti RD, Quezado MM, Kim SY, Mouradian MM. Tissue transglutaminase-induced aggregation of alpha-synuclein: Implications for Lewy body formation in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(4): 2047-2052.
34. Smith WW, Margolis RL, Li X, Troncoso JC, Lee MK, Dawson VL et al. Alpha-Synuclein Phosphorylation Enhances Eosinophilic Cytoplasmic Inclusion Formation in SH-SY5Y Cells. *J Neurosci* 2005; 25(23): 5544-5552.
35. Greenbaum EA, Graves CL, Mishizen-Eberz AJ, Lupoli MA, Lynch DR, Englander SW et al. The E46K mutation in alpha-synuclein increases amyloid fibril formation. *J Biol Chem* 2005; 280(9): 7800-7807.
36. Vogiatzi T, Xilouri M, Vekrellis K, Stefanis L. Wild type alpha-synuclein is degraded by chaperone-mediated autophagy and macroautophagy in neuronal cells. *J Biol Chem* 2008; 283(35): 23542-23556.
37. Bennett MC. The role of alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2005; 105(3): 311-331.
38. Goldberg MS, Lansbury PT jr. Is there a cause-and-effect relationship between alpha-synuclein fibrillization and Parkinson's disease? *Nat Cell Biol* 2000; 2(7): E115-E119.
39. Bodner RA, Outeiro TF, Altmann S, Maxwell MM, Cho SH, Hyman BT et al. Pharmacological promotion of inclusion formation: a therapeutic approach for Huntington's and Parkinson's diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(11): 4246-4251.
40. Lee SJ. Origins and effects of extracellular alpha-synuclein: implications in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci* 2008; 34(1): 17-22.
41. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392(6676): 605-608.
42. Hedrich K, Kann M, Lanthaler AJ, Dalski A, Eskelson C, Landt O et al. The importance of gene dosage studies: mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism. *Hum Mol Genet* 2001; 10(16): 1649-1656.
43. Tan EK, Puong KY, Chan DK, Yew K, Fook-Chong S, Shen H et al. Impaired transcriptional upregulation of Parkin promoter variant under oxidative stress and proteasomal inhibition: clinical association. *Hum Genet* 2005; 118(3-4): 484-488.
44. Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogava E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol* 2007; 6(7): 652-662.
45. Sun M, Latourelle JC, Wooten GF, Lew MF, Klein C, Shill HA et al. Influence of Heterozygosity for Parkin Mutation on Onset Age in Familial Parkinson Disease: The GenePD Study. *Arch Neurol* 2006; 63(6): 826-832.
46. Khan NL, Brooks DJ, Pavese N, Sweeney MG, Wood NW, Lees AJ et al. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [18F]dopa PET and clinical study. *Brain* 2002; 125(10): 2248-2256.
47. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000; 25(3): 302-305.
48. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 2001; 105(7): 891-902.
49. Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Froesch MP, Trockenbacher A, Schneider R et al. Ubiquitination of a New Form of alpha-Synuclein by Parkin from Human Brain: Implications for Parkinson's Disease. *Science* 2001; 293(5528): 263-269.
50. Cha GH, Kim S, Park J, Lee E, Kim M, Lee SB et al. Parkin negatively regulates JNK pathway in the dopaminergic neurons of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(29): 10345-10350.
51. Machida Y, Chiba T, Takayanagi A, Tanaka Y, Asanuma M, Ogawa N et al. Common anti-apoptotic roles of parkin and alpha-synuclein in human dopaminergic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332(1): 233-240.
52. Kitao Y, Imai Y, Ozawa K, Kataoka A, Ikeda T, Soda M et al. Pael receptor induces death of dopaminergic neurons in the substantia nigra via endoplasmic reticulum stress and dopamine toxicity, which is enhanced under condition of parkin inactivation. *Hum Mol Genet* 2007; 16(1): 50-60.
53. Henn IH, Bouman L, Schlehe JS, Schlierf A, Schramm JE, Wegener E et al. Parkin Mediates Neuroprotection through Activation of IkkappaB Kinase/Nuclear Factor-kappaB Signaling. *J Neurosci* 2007; 27(8): 1868-1878.
54. Kuroda Y, Mitsui T, Kunishige M, Shono M, Akaike M, Azuma H et al. Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells. *Hum Mol Genet* 2006; 15(6): 883-895.
55. Hampe C, Ardila-Osorio H, Fournier M, Brice A, Corti O. Biochemical analysis of Parkinson's disease-causing variants of Parkin, an E3 ubiquitin-protein ligase with monoubiquitylation capacity. *Hum Mol Genet* 2006; 15(13): 2059-2075.
56. Wang C, Tan JM, Ho MW, Zaiden N, Wong SH, Chew CL et al. Alterations in the solubility and intracellular localization of parkin by several familial Parkinson's disease-linked point mutations. *J Neurochem* 2005; 93(2): 422-431.
57. Wang C, Ko HS, Thomas B, Tsang F, Chew KC, Tay SP et al. Stress-induced alteration in parkin solubility promotes parkin aggregation and compromise parkin's protective function. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3885-3897.
58. Gasser T, Müller-Myhok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18(3): 262-265.
59. Sharma M, Mueller JC, Zimprich A, Lichtner P, Hofer A, Leitner P et al. The sepiapterin reductase gene region reveals association in the PARK3 locus: analysis of familial and sporadic Parkinson's disease in European populations. *J Med Genet* 2006; 43(7): 557-562.
60. Tobin JE, Cui J, Wilk JB, Latourelle JC, Laramie JM, McKee AC et al. Sepiapterin reductase expression is increased in Parkinson's disease brain tissue. *Brain Res* 2007; 1139: 42-47.
61. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395(6701): 451-452.
62. Carmine Belin A, Westerlund M, Bergman O, Nissbrandt H, Lind C, Sydow O et al. S18Y in ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) associated with decreased risk of Parkinson's disease in Sweden. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(5): 295-298.
63. Lowe J, McDermott H, Landon M, Mayer RJ, Wilkinson KD. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase (PGP 9.5) is selectively present in ubiquitinated inclusion bodies characteristic of human neurodegenerative diseases. *J Pathol* 1990; 161(2): 153-160.
64. Liu Y, Fallon L, Lashuel HA, Liu Z, Lansbury PT Jr. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell* 2002; 111(2): 209-218.
65. Kyratzi E, Pavlaki M, Stefanis L. The S18Y polymorphic variant of UCH-L1 confers an antioxidant function to neuronal cells. *Hum Mol Genet* 2008; 17(14): 2160-2171.
66. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, lalongo T, Frontali M et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet* 2001; 68(4): 895-900.
67. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S et al. Hereditary Early-onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in PINK1. *Science* 2004; 304(5674): 1158-1160.
68. Ishihara-Paul L, Hulihan MM, Kachergus J, Upmannyu R, Warren L, Amouri R et al. PINK1 mutations and parkinsonism. *Neurology* 2008; 71(12): 896-902.
69. Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, Wood NW, Albanese A, Brooks DJ et al. Clinical and subclinical

- dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Ann Neurol* 2002; 52(6): 849–853.
70. Murakami T, Moriwaki Y, Kawarabayashi T, Nagai M, Ohta Y, Deguchi K et al. PINK1, a gene product of PARK6, accumulates in alpha-synucleinopathy brains. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(6): 653–654.
71. Petit A, Kawarai T, Paitel E, Sanjo N, Maj M, Scheid M et al. Wild-type PINK1 Prevents Basal and Induced Neuronal Apoptosis, a Protective Effect Abrogated by Parkinson Disease-related Mutations. *J Biol Chem* 2005; 280(40): 34025–34032.
72. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang JW et al. Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of *Drosophila* Pink1 is rescued by Parkin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(28): 10793–10798.
73. Poole AC, Thomas RE, Andrews LA, McBride HM, Whitworth AJ, Pallanck LJ. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(5): 1638–1643.
74. Mills RD, Sim CH, Mok SS, Mulhern TD, Culvenor JG, Cheng HC. Biochemical aspects of the neuroprotective mechanism of PTEN-induced kinase-1 (PINK1). *J Neurochem* 2008; 105(1): 18–33.
75. van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ et al. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 2001; 69(3): 629–634.
76. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E et al. Mutations in the DJ-1 Gene Associated with Autosomal Recessive Early-onset Parkinsonism. *Science* 2003; 299(5604): 256–259.
77. Dekker MC, Eshuis SA, Maguire RP, Veenma-van der Duijn L, Pruijm J, Snijders PJ et al. PET neuroimaging and mutations in the DJ-1 gene. *J Neural Transm* 2004; 111(12): 1575–1581.
78. Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Ariga SM et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231(2): 509–513.
79. Lev N, Ickowicz D, Melamed E, Offen D. Oxidative insults induce DJ-1 upregulation and redistribution: Implications for neuroprotection. *Neurotoxicology* 2008; 29(3): 397–405.
80. Kinumi T, Kimata J, Taira T, Ariga H, Niki E. Cysteine-106 of DJ-1 is the most sensitive cysteine residue to hydrogen peroxide-mediated oxidation in vivo in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317(3): 722–728.
81. Clements CM, McNally RS, Conti BJ, Mak TW, Ting JP. DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(41): 15091–15096.
82. Zhou W, Freed CR. DJ-1 Up-regulates Glutathione Synthesis during Oxidative Stress and Inhibits A53T alpha-Synuclein Toxicity. *J Biol Chem* 2005; 280(52): 43150–43158.
83. Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, Zhao X, Ichijo H, Mouradian MM. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(27): 9691–9696.
84. Anderson PC, Daggett V. Molecular basis for the structural instability of human DJ-1 induced by the L166P mutation associated with Parkinson's disease. *Biochemistry* 2008; 47(36): 9380–9393.
85. Görner K, Holtorf E, Waak J, Pham T-T, Vogt-Weisenhorn DM, Wurst W et al. Structural Determinants of the C-terminal Helix-Kink-Helix Motif Essential for Protein Stability and Survival Promoting Activity of DJ-1. *J Biol Chem* 2007; 282(18): 13680–13691.
86. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2–q13.1. *Ann Neurol* 2002; 51(3): 296–301.
87. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44(4): 595–600.
88. Clark LN, Wang Y, Karlins E, Saito L, Mejia-Santana H, Harris J et al. Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67(10): 1786–1791.
89. Lesage S, Dürr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S et al. LRRK2 G2019S as a Cause of Parkinson's Disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 2006; 354(4): 422–423.
90. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M et al. LRRK2 G2019S as a Cause of Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006; 354(4): 424–425.
91. Tan EK, Shen H, Tan LC, Farrer M, Yew K, Chua E et al. The G2019S LRRK2 mutation is uncommon in an Asian cohort of Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 2005; 384(3): 327–329.
92. Farrer MJ, Stone JT, Lin CH, Dächsel JC, Hulihan MM, Haugarvoll K et al. Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(2): 89–92.
93. Ross OA, Wu YR, Lee MC, Funayama M, Chen ML, Soto AI et al. Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64(1): 88–92.
94. Giasson BI, Covy JP, Bonini NM, Hurtig HI, Farrer MJ, Trojanowski JQ et al. Biochemical and pathological characterization of Lrrk2. *Ann Neurol* 2006; 59(2): 315–322.
95. Häbig K, Walter M, Poths S, Riess O, Bonin M. RNA interference of LRRK2-microarray expression analysis of a Parkinson's disease key player. *Neurogenetics* 2008; 9(2): 83–94.
96. Gandhi PN, Wang X, Zhu X, Chen SG, Wilson-Delfosse AL. The Roc domain of leucine-rich repeat kinase 2 is sufficient for interaction with microtubules. *J Neurosci Res* 2008; 86(8): 1711–1720.
97. Iaccarino C, Crosio C, Vitale C, Sanna G, Carri MT, Barone P. Apoptotic mechanisms in mutant LRRK2-mediated cell death. *Hum Mol Genet* 2007; 16(11): 1319–1326.
98. Wang L, Xie C, Greggio E, Parisiadou L, Shim H, Sun L et al. The chaperone activity of heat shock protein 90 is critical for maintaining the stability of leucine-rich repeat kinase 2. *J Neurosci* 2008; 28(13): 3384–3391.
99. Smith WW, Pei Z, Jiang H, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity. *Nat Neurosci* 2006; 9(10): 1231–1233.
100. Deng J, Lewis PA, Greggio E, Sluch E, Beilina A, Cookson MR. Structure of the ROC domain from the Parkinson's disease-associated leucine-rich repeat kinase 2 reveals a dimeric GTPase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(5): 1499–1504.
101. Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat AL et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet* 2001; 38(10): 680–682.
102. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wriekat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord* 2005; 20(10): 1264–1271.
103. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38(10): 1184–1191.
104. Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, Giraudo S, Tasorelli C, Iliceto G et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68(19): 1557–1562.
105. Hicks AA, Pétursson H, Jónsson T, Stefánsson H, Jóhannsdóttir HS, Sainz J et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52(5): 549–555.
106. Noureddine MA, Li YJ, van der Walt JM, Walters R, Jewett RM, Xu H et al. Genomic convergence to identify candidate genes for Parkinson disease: SAGE analysis of the substantia nigra. *Mov Disord* 2005; 20(10): 1299–1309.
107. Anderson LR, Betarbet R, Gearing M, Gulcher J, Hicks AA, Stefánsson K et al. PARK10 candidate RNF11 is expressed by vulnerable neurons and localizes to Lewy bodies in Parkinson disease brain. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2007; 66(10): 955–964.
108. Connor MK, Seth A. A central role for the ring finger protein RNF11 in ubiquitin-mediated proteolysis via interactions with E2s and E3s. *Oncogene* 2004; 23(11): 2089–2095.
109. Azmi P, Seth A. RNF11 is a multifunctional modulator of growth factor receptor signalling and transcriptional regulation. *Eur J Cancer* 2005; 41(16): 2549–2560.
110. Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G et al. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2008; 82(4): 822–833.
111. Giovannone B, Lee E, Laviola L, Giorgino F, Cleveland KA, Smith RJ. Two novel proteins that are linked to insulin-like growth factor (IGF-I) receptors by the Grb10 adapter and modulate IGF-I signaling. *J Biol Chem* 2003; 278(34): 31564–31573.
112. Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, Raffa RB. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(8): 855–872.
113. Offen D, Shtafib, Hadad D, Weizman A, Melamed E, Gil-Ad I. Protective effect of insulin-like-growth-factor-1 against dopamine-induced neurotoxicity in human and rodent neuronal cultures: possible implications for Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 316(3): 129–132.
114. Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Murrell J, Rudolph A et al. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families. *Hum Mol Genet* 2003; 12(20): 2599–2608.
115. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14(15): 2099–2111.
116. Simón-Sánchez J, Singleton AB. Sequencing analysis of OMI/HTRA2 shows previously reported pathogenic mutations in neurologically normal controls. *Hum Mol Genet* 2008; 17(13): 1988–1993.
117. Martins LM, Iaccarino I, Tenev T, Gschmeissner S, Totty NF, Lemoine NR et al. The serine protease Omi/HtrA2 regulates apoptosis by binding XIAP through a reaper-like motif. *J Biol Chem* 2002; 277(1): 439–444.
118. Spiess C, Beil A, Ehrmann M. A temperature-dependent switch from chaperone to protease in a widely conserved heat shock protein. *Cell* 1999; 97(3): 339–347.
119. Horvath R, Kley RA, Lochmüller H, Vorgerd M. Parkinson syndrome, neuropathy, and myopathy cau-

GENETIKA PARKINSONOVY NEMOCI

- sed by the mutation A8344G (MERRF) in tRNALys. *Neurology* 2007; 68(1): 56–58.
120. van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 804–811.
121. Autere J, Moilanen JS, Finnilä S, Soininen H, Mannermaa A, Hartikainen P et al. Mitochondrial DNA polymorphisms as risk factors for Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Hum Genet* 2004; 115(1): 29–35.
122. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet* 2006; 38(5): 515–517.
123. Kravtsov Y, Kudryavtseva E, McKee AC, Geula C, Kowall NW, Khrapko K. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. *Nat Genet* 2006; 38(5): 518–520.
124. Luoma PT, Eerola J, Ahola S, Hakonen AH, Hellström O, Kivistö KT et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma variants in idiopathic sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(11): 1152–1159.
125. Benmoyal-Segal L, Soreq H. Gene-environment interactions in sporadic Parkinson's disease. *J Neurochem* 2006; 97(6): 1740–1755.
126. Yang YX, Latchman DS. Nurr1 transcriptionally regulates the expression of alpha-synuclein. *Neuroreport* 2008; 19(8): 867–871.
127. Zheng K, Heydari B, Simon DK. A common NURR1 polymorphism associated with Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Arch Neurol* 2003; 60(5): 722–725.
128. Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, Ciana G, Carozzi M, Zorzon M et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology* 2003; 61(1): 99–101.
129. Sato C, Morgan A, Lang AE, Salehi-Rad S, Kawarai T, Meng Y et al. Analysis of the glucocerebrosidase gene in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(3): 367–370.
130. Lee HJ, Khoshaghideh F, Patel S, Lee SJ. Clearance of alpha-synuclein oligomeric intermediates via the lysosomal degradation pathway. *J Neurosci* 2004; 24(8): 1888–1896.
131. Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64(8): 1404–1410.
132. van de Warrenburg BP, Lammens M, Lücking CB, Denèfle P, Wesseling P, Booi J et al. Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology* 2001; 56(4): 555–557.
133. Zabetian CP, Hutter CM, Factor SA, Nutt JG, Higgins DS, Griffith A et al. Association analysis of MAPT H1 haplotype and subhaplotypes in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2007; 62(2): 137–144.
134. Engelender S, Kaminsky Z, Guo X, Sharp AH, Amaravi RK, Kleiderlein JJ et al. Synphilin-1 associates with alpha-synuclein and promotes the formation of cytosolic inclusions. *Nat Genet* 1999; 22(1): 110–114.
135. Marx FP, Holzmann C, Strauss KM, Li L, Eberhardt O, Gerhardt E et al. Identification and functional characterization of a novel R621C mutation in the synphilin-1 gene in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12(11): 1223–1231.
136. Myhre R, Klungland H, Farrer MJ, Aasly JO. Genetic association study of synphilin-1 in idiopathic Parkinson's disease. *BMC Med Genet* 2008; 9: 19.
137. Gilgun-Sherki Y, Djaldetti R, Melamed E, Offen D. Polymorphism in candidate genes: implications for the risk and treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenomics J* 2004; 4(5): 291–306.
138. Tan EK, Jankovic J. Genetic testing in Parkinson disease: promises and pitfalls. *Arch Neurol* 2006; 63(9): 1232–1237.
139. Ishihara L, Warren L, Gibson R, Amouri R, Lesage S, Dürr A et al. Clinical Features of Parkinson Disease Patients With Homozygous Leucine-Rich Repeat Kinase 2 G2019S Mutations. *Arch Neurol* 2006; 63(9): 1250–1254.
140. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol* 2005; 58(3): 411–422.
141. Weiner WJ. There is no Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008; 65(6): 705–708.

www.csnn.eu