

PARKİNSON HASTALIĞININ ETYOPATOGENEZİ

ETIOPATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

Ece Akbayır, Melis Şen, Ulaş Ay, Seray Şenyer, Erdem Tüzün,
Cem İsmail Küçükali

Sorumlu Yazar : Cem İsmail Küçükali

Yazışma adresi : Sinirbilim Anabilim Dalı,

Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,

İstanbul Üniversitesi Vakıf Gureba Cad.

Çapa, Fatih 34390, İstanbul/Türkiye

E-mail adres : cemsmile@gmail.com

ÖZET

Parkinson hastalığı (PH), bazal ganglionlardan, başta substansia nigra olmak üzere, diğer beyin sapı pigmentli nöronlarını da etkileyen dejeneratif bir süreç olup, tüm parkinsonizm olgularının %80'ini oluşturur. Başlıca klinik belirtileri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral refleks bozukluğudur. Prevalans çalışmaları 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1'inin bu hastalığa tutulduğunu göstermektedir. Türkiye için prevalans 111/100 000 olarak bildirilmiştir. Günümüzde bu hastalığın semptomlarının gelişmesinden sorumlu olan nigral dejenerasyonun nedeni bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar dikkate alındığında, kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler ve yaşlanmanın bu süreçte önemli bir rol oynadığını ve etyopatogeneizde multifaktöriyel nedenlerin öne çıktığını görmekteyiz. Son zamanlarda bulunan genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH)'nin patogeneizinden sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Biz bu makalede PH'nin etyopatogeneizindeki moleküllerin ve süreçlerin toplu halde bir değerlendirmesini yaptık.

Anahtar Kelimeler; Parkinson Hastalığı, etyopatogenezi.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a degenerative process that affects other brain stem pigmented neurons, primarily from the basal ganglia, primarily the substantia nigra, accounting for 80% of all parkinsonism cases. The main clinical indication is resting tremor, bradykinesia, rigidity and postural reflex impairment. Prevalence studies indicate that approximately 1% of the population over 65 years of age is being admitted to this disease. The prevalence for Turkey has been reported as 111/100 000. The cause of nigral degeneration, which is responsible for the development of symptoms of this disease nowadays, is unknown. However, considering the studies done, we see that hereditary predisposition, environmental toxins and aging play an important role in this process, and multifactorial causes are prevalent in etiopathogenesis. The ubiquitin-proteasome system, which has recently been damaged by genetic and / or environmental causes in the genetic and biochemical signal light, is thought to be the main mechanism responsible for the pathogenesis of IPH.

In this article, we made a collective assessment of the molecules and processes in the etiopathogenesis of PH.

Key Words: Parkinson's Disease, etiopathogenesis.

GİRİŞ

PH, "beyin sapı" denilen bölgede (beynin alt kısmı) gri cevher çekirdeklerinin (substansiya nigra) hasarı sonucu dopamin salgılayan hücrelerin dejenerasyonu ve/veya kaybı nedeni ile ortaya çıkar. Fakat bu hasarın nasıl ortaya çıktığı ve bu hücrelerin neden tükendiği henüz bilinmemektedir. Ayrıca PH'nin neden bazı insanlarda ortaya çıkıp bazılarında ise ortaya çıkmadığı da netleşmemiştir (1). Substansiya nigra bünyesinde 800.000 civarında hücre barındırır. PH'nin belirtilerinin görülebilmesi için bu hücrelerin en az %60-80'inin kaybolması gerekir. Bu da aslında hastalığın, belirtiler ortaya çıkmadan çok önce başladığı anlamına gelir. Belirtiler, hücre kaybının yavaş ilerlemesi, sistemin rezervinin fazla olması nedeniyle, tüm hücrelerin %60-80'i kaybedildikten sonra ortaya çıkar. Yaşamları boyunca hiçbir PH belirtisi göstermeden, başka bir sebepten vefat eden insanlar vardır. Bu insanların beyinleri histopatolojik ve morfolojik olarak incelendiğinde ise substansiya nigra'da %50 oranında hücre kaybı görülmüştür (1). PH'nin nöropatolojisindeki etkenler şu şekilde sıralanabilir; damar hastalıkları, geçirilmiş beyin enfeksiyonları, bazı ilaçlar, arteroskleroz, ailevi sebepler, travma, zehirlenmeler, toksinler (örn: MPTP), tümörler ve kandaki kırmızı hücrelerin aşırı yükselmesine bağlı sinaps kaybı, nöron kaybı ve diğer nörotransmitterlerin kaybı. Bugüne kadar yapılan biyoloji temelli çalışmalar substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların ölümünde pek çok genetik faktörün mutasyonlarına bağlı oluşan anormalliklerin rol aldığını göstermiştir. Bu mutasyonlar kalıtsal nedenlerle gerçekleşmekle birlikte, yaşlanma ve çevresel faktörlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. PH'nin önlenmesi veya tedavisinde önemli adımların atılabilmesi için ise bu mutasyonlara nelerin yol açtığı ve mutasyon sonucu ortaya çıkan anormalliklerin seyri belirlenmesi oldukça büyük önem taşımaktadır. Yaptığımız derlemede, bu mutasyonlara yol açan ve ardından nöron ölümüne giden süreçlerde hangi faktörlerin rol oynadığının belirlenmesi adına genel bir literatür taraması yapılmış ve sonraki çalışmalara yön vermek amacıyla dikkatli bir şekilde değerlendirilmiştir.

1. PH'NİN ETİYOLOJİSİ

1.1. Genetik Faktörler

Parkinson hastalığının genetik faktörlerine bakıldığında, hastaların %5-10'luk kısmının monogenik / Mendelian formdan, ailesel kalıtılan nadir mutasyonlardan etkilendiği görülmektedir (2). Ancak hastaların geri kalan büyük kısmının DNA sekans varyasyonları, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve epigenetik faktörlerin birleşiminden etkilenmekte ve bu şekilde hastalık ortaya çıkmaktadır.

Lewy cisimlerinin ve Lewy parçacıklarının ana bileşeni olan α -sinükleinlerdeki mutasyonların Nussbaum ve çalışma arkadaşları tarafından 1997'de keşfedilmesi (3) ile Parkinson hastalığı genetiği üzerine çalışmalar hızlanmıştır. Son 15 yılda yapılan çalışmalar ise hastalık kalıtımı, mutasyonları ve etkilenen gen ve lokusları hakkında bilgiler sunmuştur. Bu bilgiler ve gelişen genetik teknikler çerçevesinde otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gen mutasyonları, risk lokusları ve karşılaşılan mutasyonlar tanımlanmıştır.

Günümüzde tanımlanmış ve PARK adı verilmiş 18 spesifik kromozomal bölge, lokus, bulunmaktadır. Bu lokuslar tanımlanma sıralarına göre numaralandırılmıştır (4). Bunlardan otozomal dominant kalıtımda rol oynayanlar SNCA (PARK1 ve 4), LRRK2 (PARK8) ve VPS35 (PARK17), otozomal resesif kalıtımdan sorumlu olanlar ise PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATPaz tipi 13A2 (ATP13A2/PARK9) ve Parkin (PARK2)'dir.

SNCA; α -sinüklein proteinlerinden sorumlu olan SNCA geni üzerinde meydana gelen mutasyonlar nadir olmakla birlikte nokta mutasyon ve tüm-lokus multiplikasyonları, duplikasyon ve triplikasyon, tipindedir (5). Duplikasyonlar otozomal kalıtım gösteren ailelerin yaklaşık %2'sinde görülmekteyken, triplikasyon ve nokta mutasyonlar ise son derece nadir görülmektedir. SNCA duplikasyonuna sahip hastalar klasik PH fenotipi gösterirken triplikasyona sahip hastalar SNCA gen dozajının artmasına bağlı olarak daha şiddetli bir fenotip gösterirler. Ek olarak PH hastalarının beyin patolojileri, bol miktarda Lewy cisimcikleri ve Lewy parçacıkları ile tanımlanmış, diffüz Lewy cisimcikleri hastalığı ve multipl sistem atrofisine benzemektedir (6).

LRKK2; Mutasyonları PH'nin otozomal dominant kalıtımında en sık görülen nedenidir (7) ve günümüzde 50'ye yakın farklı mutasyonu bilinmektedir. Buna rağmen PH ile ilişkisi hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Hasta patolojilerine bakıldığında ise genel olarak SN'de dopaminerjik nöronların kaybı ve gliyoz ile karakterizedir ve çoğu hastada Lewy cisimcikleri mevcuttur.

En son olarak bulunan VSP35 geni yeni nesil tüm-ekzom sekanslamaları sırasında tanımlanmış (8) ve otozomal dominant PH kalıtımına neden olduğu kabul edilmiştir. Hastaların fenotiplerine bakıldığında levodopa-duyarlı/cevap veren parkinsonizm, tremor, diskinezi, distoni ve bazen de demans görülmektedir (9).

Homozigot otozomal resesif veya bileşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları; geleneksel gen haritalama yaklaşımları kullanılarak 3 gen üzerinde tanımlanmıştır. Bu genler; PARK2 (Parkin), PINK1 (PARK6) ve DJ-1 (PARK7)'dir (2). Ayrıca ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14) ve FBXO7 (PARK15) genleri daha sonra tanımlanmış ve PH'nin OR kalıtımla ilişkili olduğu bulunmuş genlerdir (6).

PARK2 (PARKİN); İnsan genomunun ikinci en büyük genidir (4). Bu genden eksprese edilen protein 465 aa'lık Parkin proteindir. IPD ile ilişkilendirilerek tanımlanan ikinci, IPH'nin OR geçişli kalıtımla tanımlanan ilk gendir. Değişik etnik gruplarda tüm ekzonlardaki değişikliklerini kapsayan çok sayıda ve geniş spektrumda Parkin mutasyonları tanımlanmıştır. Parkin'deki homozigot mutasyonlar juvenil PH'nin (başlangıç yaşı 21) en sık nedenidir (10). Bilinenler ışığında şimdiye kadar 147 farklı değişikliği kapsayan 887 ekzotik Parkin mutasyonu tanımlanmıştır. 887 mutasyonun 293'ü SNP; 119'u küçük delesyonlar ve 475'i bir veya daha fazla ekzonda meydana gelen delesyon ve duplikasyonlar olarak tespit edilmiştir. Parkin genindeki en sık görülen mutasyon tipi 3. ekzonun delesyonudur. Bir diğer en sık görülen mutasyon ise 7. ekzondaki SNP'dir. (CàT)(3). Parkin mutasyonuna bağlı PH olgularının en önemli belirteci olguların çok büyük kısmında Lewy cisimciğinin bulunmamasıdır. Yapılan çalışmaların sonuçları ışığında, Parkin genindeki mutasyonun ve Parkin proteinindeki işlev kaybının, nöronları sitotoksik etkilere karşı savunmasız hale getirdiği tespit edilmiştir (11).

PINK 1(PARK 6); 8 ekzondan oluşmakta ve protein kinaz kodlamaktadır; serin/treonin kinaz aktivitesi vardır ve mitokondriyel hedefleme motifi içermektedir (4). Fosfataz ve tensin tarafından indüklenen putatif kinaz 1 (PINK1) mutasyonları erken dönem PH'nin oluşumuna neden olan 2. sıklıkta görülen mutasyonlardır. PINK1 mutasyonlarının sıklığı farklı etnik gruplara göre %1-%9 oranında varyasyona sahiptir (12). Parkin mutasyonlarının aksine PINK-1 mutasyonları missense ve nonsense mutasyonlardır. Bu mutasyonlar; p.Gln129fsX157, p.Pro196Leu, p.Gly309Asp, p.Trp437X, p.Gly440Glu, p.Gln456X olarak tanımlanmıştır ve mutasyonlarında yapısal delesyonlar nadir görülür (9). Yalnızca 4-8., 6-8. ve 7. ekzonlarda tüm ekzom delesyonu görülür (13). 170 üzerindeki PD olgularıyla yapılan çalışmada PINK 1'e ait tüm ekzonları kapsayan 60'tan fazla missense ve nonsense mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyon 7. ekzonda meydana gelen p.Gln456X'tir. PINK 1 mutasyonları kinaz domainlerini etkilemesi, PH patogenetikindeki enzimatik aktivitesinin önemini göstermektedir (4). Ayrıca PINK1, Parkin ile birlikte mitokondri morfolojisini kontrolünde görev alır. PINK1'in mutasyonu mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açarak PH'ye neden olur (14).

DJ-1 (PARK7); 7 ekzondan oluşur ve 189 aa'lık dimerik yapı bir proteini eksprese eder (15). Biyolojik fonksiyonu tam bilinmemekle birlikte, nöroprotektif ve antioksidan işlevleri olduğu tespit edilmiştir (16). Ayrıca son yapılan çalışmalarda metilglioksimal detoksifikasyonda görev aldığı gösterilmiştir (17). Bonifati ve ark. ilk kez 27 ile 40 yaşları arasındaki PH başlamış olan Hollandalı (Ex1-5del) ve İtalyan (L166P) ailelerde patojenik DJ-1 mutasyonları tespit etmişlerdir (18). DJ-1 mutasyonu nedeniyle oluşan PH oldukça nadir görülür (erken dönemde oluşan PH'lerin %1-%2'sinde görülür). 10 farklı nokta mutasyonu ve ekzonik delesyonları homozigot ya da birleşik heterozigot durumlarında tanımlanmıştır. Ancak hala heterozigot mutasyonların oluşum nedenleriyle ilgili bilgiler yetersizdir (4). Mutasyona uğramış DJ-1 proteini sıklıkla doğru bir şekilde katlanamaz ve hemen proteozom yoluyla degrade olur. Bu yüzden protein yokluğunda dopaminerjik nöronların nöroprotektivitesi ve antioksidan aktivitesi düşer ve PH meydana gelir (16).

ATP13A2 (PARK9); Oldukça büyük olan bu genin kodladığı protein 10 adet transmembran domaini ve ATPaz domaini ile birlikte lizozomal membranda bulunur (19). Yaklaşık 10 farklı patojenik mutasyon homozigot ve birleşik heterozigot durumlarında tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar doğrudan ya da dolaylı olarak transmembran domainlerini etkiler (4). Phe182Leu, Gly504Arg, Gly877Arg, 1019GfsX1021 missense mutasyonları ve 13., 16., ve 22. ekzonların delesyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar bazal gangliada demir birikimine neden olmaktadır (9).

PLA2G6 (PARK14); Gen polimeraz zincir reaksiyonu metoduyla analiz edilmiş ve 17 ekzonu olduğu bulunmuştur. Erken dönemde oluşan PH'de rolü olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık 320 SNP mu-

tasyonu homozigot durumlarda tanımlanmıştır. Bu mutasyonların proteinin domainlerinde olduğu tespit edilmiş ve o transmembran domainlerinde işlev kaybı olduğu gösterilmiştir (20).

FBOX7 (PARK15); İranlı bir ailede, erken dönemde oluşan PH, bağlantı analizi metoduyla tanımlanmış ve gende meydana gelen homozigot missense mutasyonu erken dönemde oluşan PH ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte FBOX 7 geninin tek varyantında meydana gelen mutasyon hastalığa neden olmamaktadır. İranlı popülasyonlarla yapılan çalışmalarda, p.R378G mutasyonu tespit edilmiştir. IVS7, 11G>T ve p.T22M mutasyonları homolog formlarda Türk, Hollandalı ve İtalyan popülasyonlarında tanımlanmıştır (21).

Sembol	Gen Lokusu	Bozukluk	Kalıtım	Gen	Durum ve Açıklama	Tanımlanma
PARK1	4q21-22	EBPH	OD	SNCA	Doğrulanmış	Bağlantı analizi
PARK2	6q25.2-q27	EBPH	OR	Parkin	Doğrulanmış	Bağlantı analizi
PARK3	2p13	Klasik PH	OD	Bilinmiyor	Doğrulanmamış; risk faktörü temsil ediyor olabilir, 1998'de tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK4	4q21-q23	EBPH	OD	SNCA	Yanlış lokus (PARK1 ile aynı)	Bağlantı analizi
PARK5	4p13	Klasik PH	OD	UCHL1	Doğrulanmamış; 1998'de bulunduğundan beri tekrar edilmemiş.	Fonksiyonel aday gen yaklaşımı
PARK6	1p35-p36	EBPH	OR	PINK1	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi
PARK7	1p36	EBPH	OR	DJ-1	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi
PARK8	12q12	Klasik PH	OD	LRRK2	Doğrulanmış; LRRK2 geninin varyasyonları risk oluşturan varyant ve mutasyonları içerir.	Bağlantı analizi
PARK9	1p36	Kufur-Rakeb sendromu; demanslı atipik PH, spastisite ve supranükleer bakış paralizisi	OR	ATP13A2	Doğrulanmış; ancak kompleks fenotipin EBPH veya klasik parkinsonizm ile karıştırılmaması gerekir.	Bağlantı analizi
PARK10	1p32	Klasik PH	Risk faktörü	Bilinmiyor	Doğrulanmış yakın lokus; 2002'de tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK11	2q36-27	GBPH	OD	Bilinmiyor; GIGYF2 değil	Bağımsız olarak doğrulanmadı; muhtemelen bir risk faktörü temsil etmekte, 2002'de tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK12	Xq21-q25	Klasik PH	Risk faktörü	Bilinmiyor	Doğrulanmış yakın lokus; muhtemelen bir risk faktörü temsil etmekte, 2003'te tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK13	2p12	Klasik PH	OD veya risk faktörü	HTRA2	Doğrulanmamış.	Aday gen yaklaşımı
PARK14	22q13.1	EB Distoni-Parkinsonizm	OR	PLA2G6	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi (homozigotluk haritalama)
PARK15	22q12-q13	EB Distoni-Parkinson alakalı piramidal sendrom	OR	FBX07	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi
PARK16	1q32	Klasik PH	Risk faktörü	Bilinmiyor	Doğrulanmış yakın lokus.	GWAS
PARK17	16q11.2	Klasik PH	OD	VPS35	Doğrulanmış.	Ekzom sekanslama
PARK18	3q27.1	Klasik PH	OD	EIF4G1	Doğrulanmamış; yakın zamanda (Chartier-Harlin, 2011) yayınlandı.	Bağlantı analizi

Tablo1. Parkinson hastalığı ile ilgili günümüze kadar bulunan genler ve kalıtları gösterilmektedir (4). (EBPH: Erken başlangıçlı PH, OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif, GBPH: Geç başlangıçlı PH)

1.2. Çevresel Faktörler

Diğer pek çok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi, Parkinson hastalığı da yalnızca genetik faktörlerin değil, çevresel faktörlerin de önemli derecede etkili olduğu bir hastalık türüdür. Özellikle nörobiyoloji alanında yapılan çalışmalar, hastalığın oluşumunda ve seyir sürecinde etkili olan genlerin belirlenmesine yönelik oldukça önemli bulgular ortaya koymuştur. Bu durum sonuç olarak çevresel faktörlere yönelik araştırmaların arka planda kalmasına neden olmuştur (22); ancak Parkinson hastalığının genetiği üzerine yapılan bu çalışmalarda hastaların %90'nın sporadik olduğu ve yalnızca genetik faktörlerle açıklanamayacağı görülmüştür (23). Bu durum araştırmacıları, hastalığın görülmesinde en önemli kriterin genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi olduğu görüşüne yönlendirmiştir.

Parkinson hastalığının çevresel faktörlerine dair yapılan çalışmalar ilk olarak tarım ilaçlarının zararlı etkilerine yönelik bulgular ortaya koymaktadır. Özellikle kırsal kesimlerde ve tarım alanlarının çok olduğu yerlerde yaşayan bireylerde tarım ilaçlarından parakuat ve maneb türevlerine maruz kalan kişilerde genç başlangıçlı Parkinson hastalığının görülme riskinin arttığı bulunmuştur. İlk olarak α -sinüklein transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, parakuata ve maneb maruz kalan farelerde, hastalığın seyrinde ve şiddetinde artış olduğu görülmüştür. Daha sonra insanlar ile yapılan çalışmalarda ise SNCA geni mutasyonu ile tarım ilaçlarına maruz kalma arasında hastalığın başlangıç yaşını etkileyen bir ilişki olduğu bulunmuştur (24).

Parkinson hastalığının görülme riskini artıran bir diğer çevresel etken ise demir, kurşun ve manganez gibi ağır metallerdir. Bu tarz ağır metaller özellikle substantia nigra'da birikerek oksidatif strese yol açmakta ve böylelikle hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Aynı ayrı incelendiğinde, kurşunun dopamin salımını önemli oranda azalttığı ve dopamin D1 reseptörlerinin hassasiyetinde de azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca, lipid peroksidasyonunu arttırıp, antioksidan hücre kapasitesini düşürerek α -sinüklenin fibrilasyonuna ve yığılmasına neden olmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda da kurşuna maruz kalma oranının kemik ölçümleri ile rahatlıkla anlaşılabilmesi de

kurşun ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi daha net şekilde ortaya koymaktadır (25). Kurşuna maruz kalma seviyesini ölçmek için kemik ölçümleri alınan Parkinson hastaları ile kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda kurşuna maruz kalma seviyesine paralel olarak Parkinson hastalığına yakalanma riskinin de iki katına kadar arttığı görülmüştür (26).

Manganez ile Parkinson hastalığı arasında ise direk bir ilişki bulunamamış; ancak, manganee uzun süreli olarak maruz kalan kişilerde Parkinsonizm belirtileri ve çeşitli nöropsikolojik anormallikler olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, uzun süreli manganee maruz kalma sonucunda kişilerde görülen Parkinsonizm belirtileriyle ortaya çıkan bozukluğa yeni bir isim verilmiş ve "Manganizm" bozukluğu adını almıştır. Bu bozukluğu gösteren kişilerde manganez tedavisi sonucu sürekli olarak α -sinüklein ekspresyonu yapan N27 dopaminerjik nöron hücrelerinde yığılma olduğu görülmüş (27) ancak dopamin tedavisi alan hastalarda herhangi bir gelişme gözlenmemiştir. Bir diğer ağır metal olan demirle Parkinson hastalığı arasında da benzer şekilde dolaylı ve tutarlı olmayan bir ilişki görülmüş, elde edilen sonuçlar da genel olarak postmortem çalışmalardan elde edilmiştir. Parkinson hastalarının beyinleri üzerinde yapılan ölüm sonrası bir incelemede kontrol grubu ile hasta grubu arasında substantia nigra'daki demir dağılımlarının farklılaştığı, ama bu farklılaşmanın anlamlı derecede olmadığı görülürken; hasta grubunda ayrıca serbest demir oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, demir bağlayıcı fertin seviyesinin ise düşük olduğu bulunmuştur (28). Bir başka çalışmada ise serbest demir seviyesinin doza ve süreye bağlı olarak SK-N-SH hücrelerinde α -sinüklein fibrilasyonuna ve yığılmasına neden olduğu görülmüştür (29).

Ote yandan çevresel faktörlerin Parkinson hastalığı riskini düşürme gibi olumlu etkileri de bulunmaktadır. Özellikle yaşam tarzı ve gün içerisinde tüketilen maddelerin Parkinson hastalığına yönelik %30'a kadar riski önleme etkisi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar içerisinde en dikkat çekici olanı ise sigara, alkol ve kahve gibi ürünlerin Parkinson hastalığına karşı koruyucu olarak görev yapmalarıdır (30). Özellikle, ailesinde Parkinson

hastalığı geçmişi bulunan ve en az bir Parkinson belirtisi gösteren ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, daha fazla sigara içen ikizde diğerine göre Parkinson görülme oranının düştüğünü göstermiştir (31). Bunun nedeninin ise sigarada bulunan nikotin maddesi olduğu düşünülmektedir. Nikotin kendi başına nöroprotektif bir maddedir ve dopaminerjik nöronal toksisiteyi önlemeye yardımcı olduğu görülmüştür (32).

1.3. Yaşlanma ve Parkinson Hastalığı

Son zamanlarda değişmekle birlikte yaşlanma, geleneksel olarak aşınma ve yıpranma sonucu gelişen bir sonuç olarak düşünülmüş ve düzenlenmiş bir süreç olduğu göz ardı edilmiştir. Yaşlanmaya, oksidatif stres yanıtı ve enerji metabolizmasını içeren yolları tanımlayan gen ekspresyonundaki değişiklikler eşlik eder (33).

Yaşlanma, Parkinson dahil bütün nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Ortalama başlangıç yaşı 60 olan Parkinson hastalığı çeşitli araştırmalarca yaşlanmayla ilişkilendirilmiştir (34, 35, 36). Parkinson hastalığı 60 yaşın üzerinde toplumun %1'ini etkilerken, 85 yaşın üzerine çıkıldığında bu oran %5'e yükselmektedir (37). Parkinson, yaşlılık hastalığı gibi düşünülse de hastaların %5 gibi küçük bir kısmı 60 yaşından önce çeşitli belirtiler göstermekte ve bu vakaların büyük çoğunun belirtileri protein mekanizmasını etkileyen ve gün geçtikçe artan bir gen listesine ait mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (38).

Parkinson patogenezinde rol oynayan substantia nigra'daki dopaminerjik nöronlar yaşlanmayla birlikte her on yılda %4.7-%9.8 oranında azalmak-

tadır (39). Yaş ilerledikçe dopamin metabolizması, demir birikimi, wild-tip mtDNA gibi substantia nigra nöronlarının işleyişi için gerekli birçok süreç azalmaktadır (**Şekil 1**). Birbiri üzerinde rol oynayan bu süreçler sonucunda hücre kaybı belirli bir düzeye ulaşıncaya ilk motor bozukluk bulguları ortaya çıkmaya başlamaktadır (36, 38).

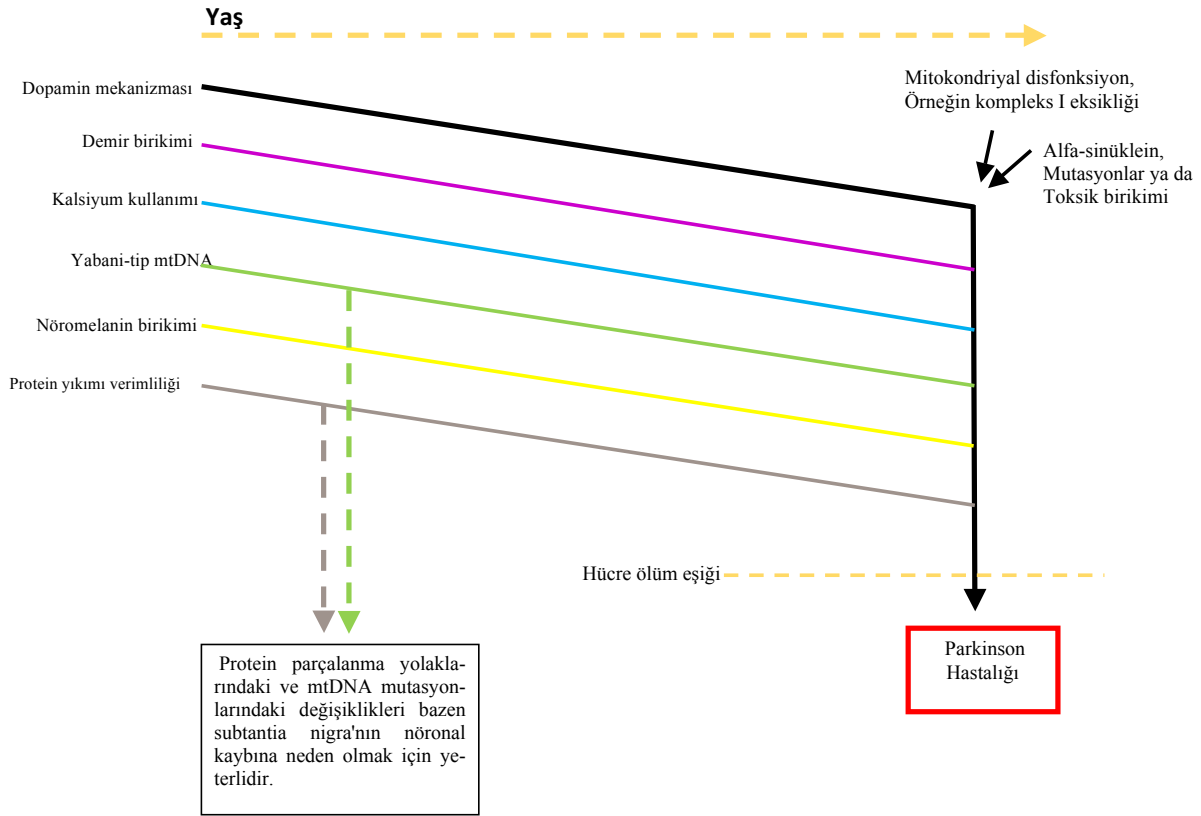
Parkinson hastalığının etiyojisine ilişkin kesin sonuçlara ulaşılmamasına rağmen birtakım zehirli ve genetik ajanların dopaminerjik nöronları dejenere etmesi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu zararlı ajanların kombinasyonları hastalıkta görülen klinik çeşitliliği açıklamamızda yardımcı olmaktadır (36).

Bu bağlamda, bu derleme yazısında Parkinson hastalığının patogenezi üzerinde rol oynadığı düşünülen mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, ubiquitin proteozom sistemi, mikroglial aktivasyon ve inflamasyon, eksitotoksisite, demir iyonu birikimi ve familial Parkinson hastalığı ele alınacaktır.

2. PARKİNSON HASTALIĞININ PATOGENEZİ

2.1. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Parkinson

Mitokondri enerji üretimi, kalsiyum metabolizması ve üretilmesi ve hücre ölümünün düzenlenmesi de dahil olmak üzere önemli hücre reaksiyonları gerçekleştiren hücre içi güç merkezidir (40). Parkinson hastalığı patogenezinin altında yatan mekanizma halen açıklığa kavuşturulmamış olsa da mitokondriyal disfonksiyonun hayati bir katkı sağlayıcı olduğuna yönelik kanıtlar giderek artmaktadır (41, 42, 43).



Şekil 1. Bu şekilde Parkinson hastalığında rol oynayan süreçlerin her birinin substantia nigra'daki nöronal kaybı ortaya çıkarmak için tek başına bile yeterli olduğu ve sonunda hücreleri ölüme götürdüğü aktarılmıştır (38).

Mitokondriyal disfonksiyon ile parkinson hastalığının doğrudan bağlantısı, 1983 yılında uyuşturucuya maruz kalmış hastalarda parkinson semptomları ortaya çıkaran bir nörotoksik olan 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin (MPTP) bulunmasıyla kurulmuş ve daha sonra MPTP nörotoksitesi primat modelinde doğrulanmıştır (44, 45).

Parkinson hastalığında mitokondriyal disfonksiyonun doğrudan kanıtı hastaların beyin örneklerinden gelmektedir. Parkinson hastalarının substantia nigralarında mitokondriyal kompleks I aktivitesi belirgin olarak azalmakta ve mitokondriyal DNA (mtDNA) silinmesi de yüksek seviyelerde görülmektedir (46).

Mitokondriyal disfonksiyonun temel özellikleri arasında aşırı ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi, ATP tükenmesi, mtDNA silinmesi, kaspaz salınımı ve elektron transport kompleksi (ETC) gibi bozulmalar bulunmaktadır (47). ROS üretimi, kompleks I ve III'ün hasarını ve mitokondri ve sitoplazmada proteinlerin oksidasyonunu indük-

leyerek mitokondriyal disfonksiyona sebep olur. Artan oksidatif stres, ubiquitin-proteazomal sistemi (UPS) aşırı aktive etmekte ve bu da hasar görmüş ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine sebep olmaktadır (48).

Parkinson hastalarının hastalık şiddetinin progresyonuyla doğrudan ilişkili olarak striatal oksidatif stres gösterdikleri ve bunun da sinaptik defisitlerin bir işareti olduğu düşünülmektedir. Aktiviteye dayalı yerel ATP sentezinin kesilmesi sinaptik metabolizmayı bozabilir ve fonksiyonel defisitlerin başlangıcını indükleyebilir (49).

Bozulmuş mitokondriyal disfonksiyon oksidatif strese yol açar ve hücre içi bileşenlerin hasar görmesine ve hücre ölümüne sebebiyet veren birtakım hücre yolaklarına etki eder. Oksidatif stres, Parkinson hastalığında nigral dopaminerjik hücre ölümünün patojenik mekanizmalarından birisidir. Sporadik parkinsonun etyopatogenezi çevresel ve genetik faktörlerin bileşimleriyle oluşmaktadır ve bu faktörler bir arada mitokondriyal disfonksiyonu etkilemektedir (40).

Substantia nigra mtDNA delesyonlarına karşı oldukça duyarlıdır. Bu önerme mtDNA hasarının, substantia nigra nörodejenerasyonunun temel patolojik özellik olduğu Parkinson patogenezinde rol oynadığı ve klinik özelliklerin nedeni olarak kabul edildiği hipotezini doğrulamıştır (50). 2016 yılında yapılan bir araştırmada mtDNA homeostazının Parkinson hastalığına sahip bireylerin substantia nigra'sında bozulduğunu göstermekte ve yukarıdaki hipotezi doğrulamaktadır (43).

Mitokondrial disfonksiyon konusunda diğer bir önemli konu mitofajidir. Mitofazi, hasar görmüş mitokondrinin otofajiyile ortadan kaldırılması anlamına gelmektedir. Mitofaji sayesinde hücreler hem sayısını hem de kalitesini düzenlerler (41). Parkinson hastalığındaki mitofaji ile ilgili yapılan bir çalışmada Fbox7 proteininin Parkin ile doğrudan etkileşime girerek mitofajiyi indüklediği ve bunun da Parkinson patogenezinde mitofajinin önemini ortaya koyduğu gösterilmiştir (51).

Otofaji aktivitesi ve mitokondrial homeostaz, Parkinson patogenezinde yüksek öneme sahiptir. Otofaji ve mitokondrial fonksiyon arasındaki moleküler etkileşimin daha iyi anlaşılması, parkinsonu iyileştirme ve önleme için yeni terapötik yöntemler oluşturabilir (41).

2.2 Oksidatif Stres ve Parkinson

Parkinson hastalığının SN'de gözlenen bir diğer

patolojik süreci, artmış oksidatif strestir (52). PH'nin patolojisinin aydınlatılması amacıyla beyin dokuları incelenmiş ve PH olgularına ait beyin dokularında oksidatif değişiklikler gözlemlenmiştir (53).

Bütün biyolojik sistemlerin olağan aktivitelerine devam edebilmesi için serbest radikallerin oluşumu ve atılımı arasındaki dengesinin sağlanması gerekir (54). Nörodejenerasyona yol açabilecek serbest radikallerin oluşumu ve atılımı arasındaki dengenin serbest radikallerin oluşumu lehine bozulmasıyla ortaya çıkan patolojik süreç ise oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif strese maruz kalan hücreler DNA'yı ve lipidleri doğrudan hasara uğratar ve böylece hücreler işlevselliğini kaybeder (55).

Serbest radikaller; reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (RNS) türleri olarak ikiye ayrılır (54) ve mitokondri dahil bütün hücrelerde oksidatif fosforilasyonla üretilirler (56). Beyin, kandaki oksijenin %20'sini kullandığı için (57) beyin hücreleri ROS üretimine karşı çok duyarlıdır (58). ROS/RNS'ler antioksidanlar yardımıyla vücuttan uzaklaştırılır ve organizma oksidatif stresten korunur (54). İnsan vücudunda bulunan belirli antioksidan çeşitleri ve görevleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir (59). Beyni oksidatif stresten koruyan antioksidan glutatyonur (GSH) (60).

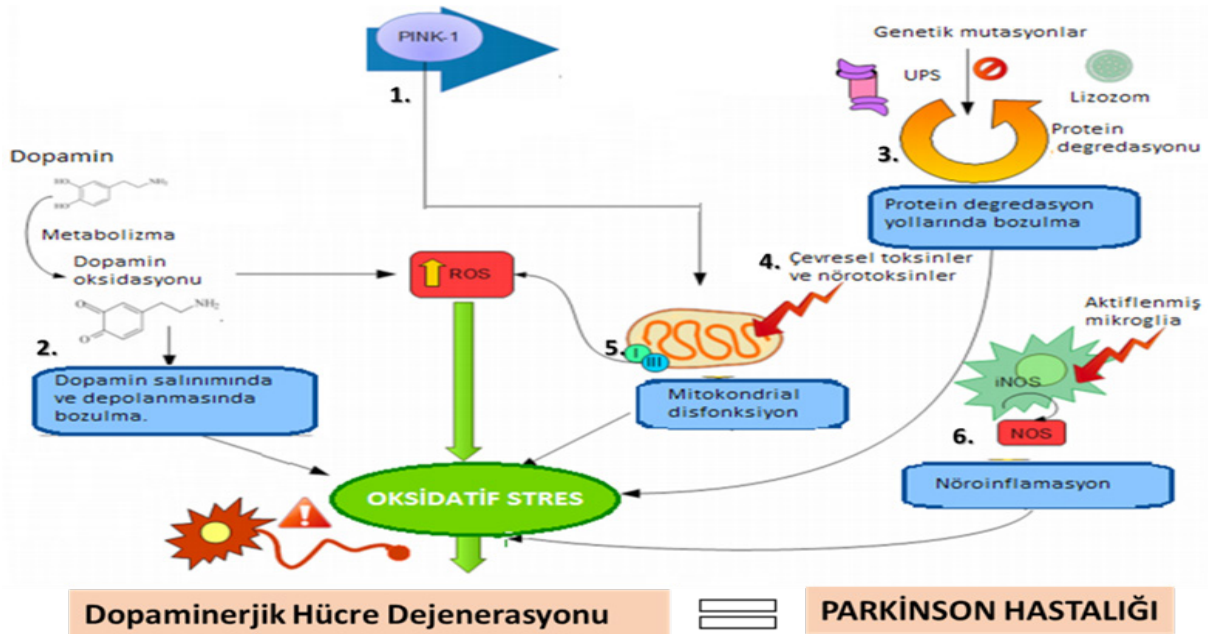
SOD	Enzimatik antioksidan	Süperoksit radikalleri \rightarrow H_2O_2
Katalaz	Enzimatik antioksidan	$H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
Glutatyon Peroksidaz	Enzimatik antioksidan	Poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan peroksidleri indirger.
Glutatyon Redüktaz	Enzimatik antioksidan	Serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı indirgenme reaksiyonları ile hücreselel cevabı oluşturur.
Albümin,seruloplazmin,transferin ve haptoglobulin	Yüksek ağırlıklı plazmada bulunan protein özellikli antioksidanlar	ROS ve RNS'lere bağlanarak metal katalizli serbest radikal oluşumunu engeller.
Tokoferol, karotenoidler,bilirubin ve bazı polifenoller	Lipidde çözünen düşük ağırlıklı protein özellikli antioksidanlar	Serbest radikalleri yıkarlar.
Askorbik asit, ürik asit, bazı fenoller	Lipidde çözünen düşük ağırlıklı protein özellikli antioksidanlar	Serbest radikalleri yıkarlar.
Vitaminler		Serbest radikalleri yıkarlar.

Tablo 2. Antioksidan Çeşitleri ve Fonksiyonları (59).

SN'deki dopaminerjik nöronlar, monoaminoksidaz (MAO) enzimi aracılığıyla dopaminin oksidatif deaminasyonunu ve otooksidasyonunu sağlarlar. Dopaminin otooksidasyonu sonucu oluşan ürün melanindir. Melanin varlığı dopaminerjik nöronlardaki oksidasyon seviyesi hakkında bilgi verir ve vücutta 2 önemli etkisi vardır (61). İlk etkisi nöron koruyucu özelliğidir. Toksik metabolitlerin birikimini engeller, ROS ve reaktif metalleri, nöronlardan atılımını sağlar. İkinci etkisi ise; ölmekte olan nöronların nöromelanin pigmenti salarak kronik inflamasyona neden olmasıdır. Hidrojen peroksit, süperoksit anyonları ve hidroksiradikaller gibi ROS'lar bu kronik inflamasyon sonucunda oluşabilir. Oluşan bu ROS'lar zar lipidleri ile etkileşime girer ve toksik lipid peroksidasyonu oluştururlar. Post mortem Parkinson

hastalarının beyin kesitleri incelenmiş beyinde SN bölgesinde lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir. Oksidatif stres ayrıca nöronlarda bulunan proteinlerin işleme bozukluğu ile de ilişkili olabildiği düşünülmektedir (62).

Normal koşullarda açığa çıkan ROS'lar GSH redüktaz ile detoksifiye edilir. Ancak PH gibi patolojik bir durumda SN'de detoksifiye edilemeyen ROS, serbest demir iyonları ile hidroksil radikalleri oluşturur ve dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna neden olur. Ayrıca oksidatif stres varlığının görüldüğü PH olgularında son ürün olan melaninin bölgesel olarak birikip nöronlardaki serbest halde bulunan metallere bağlanarak hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (61). **Şekil 2'de** PH'ın oksidatif stres patogenezi özetlenmiştir.



Şekil 2. PH'nin oksidatif stres patogenezi | 1. PH ile ilişkili gendeki (PINK-1) genetik mutasyon kaynaklı işlevsel bozukluklar, artmış oksidatif strese yol açar. İlgili proteinlerin mutasyonları veya azalmış ekspresyonu mitokondriyal bozulma, oksidatif stres ve yanlış katlanmış protein agregasyonu ile sonuçlanır (63, 64). **2.** Ayrıca, dopamin oksidasyonu ile oluşan reaktif dopamin kinonları, ROS seviyesinin yükselmesine neden olarak oksidatif strese yol açar (63). **3.** Artmış oksidatif stres UPS'in yanlış modifiye edilen veya hasar gören proteinlerin homeostasisini bozarak hücre sağkalımını etkiler (63,64). **4.** Çevresel toksinler; mitokondriyal disfonksiyona ve serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif strese neden olur. **5.** Kompleks I inhibisyonu ile meydana gelen mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif streste artışa ve ATP üretiminde düşüğe neden olur ve hücre içi bileşenlerin zarar görmesine yol açarak hücre ölümüyle sonuçlanır. **6.** Ayrıca, nöroinflamatuvar mekanizmalar, oksidatif strese yol açan sonuçların basamaklamasına katkıda bulunur. Özetle, oksidatif strese atfedilen bu çeşitli hücre mekanizmaları, dopaminerjik nöronların seçici dejenerasyonunda rol oynar. Dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucunda da PH meydana gelir (63).

2.3 Ubikitin-Proteozom Sistemi (UPS) ve Parkinson

Ubikitin-proteozom sistem (UPS), en önemli protein degradasyon yollarından biridir (65). Normal şartlarda hücrel kontrol mekanizmaları sayesinde sağlıklı nöronlarda protein agregatları oluşmaz. Hücre içinde bozulmuş ve hatalı katlanmış proteinlerin agregasyonu iki farklı şekilde olmaktadır: Mutasyona uğramış, anormal ve okside olmuş proteinlerin degrades edilemeyecek kadar fazla olması ve proteozomal sistem fonksiyonunun azalması ya da bozulmasıdır. Hücrelerde bu iki şekilde de oluşabilen hatalı proteinlerden temel olarak kurtaran en önemli mekanizma; Ubikitin-Proteozom Sistemi'dir (UPS) (66). UPS'de protein degradasyonunun ilk aşaması; yanlış katlanmış proteinlerin ubikitin adı verilen 76 aa.'lik bir proteinle işaretlenmesidir. Bu işaretleme için görevli olan 3 enzim grubu vardır. E1 enzimi, ubikitin aktive edici enzimdir. İşlevsel halde değilken hücrede inaktif formda olan ubikitin, E1 ile kompleks oluşturarak aktif forma geçer. Ubikitin bu kompleks üzerinden E2 enzimi olarak bilinen ubikitin konjuge edici enzime aktarılır. Ubikitin ligaz enzimi olarak bilinen E3 enzimi ise E2 enzimini yıkarak hedef proteinin ubikitinle işaretlenmesine sağlar. Ubikitinlenmiş olan hedef protein proteozomal kompleks tarafından parçalanarak degrades edilir (65). Ubikitinasyon işlemi sadece protein degradasyonunda önemli değildir. Ayrıca endositoz, protein-protein etkileşimleri, hücreler arası iletişim, inflamatuvar sinyalleri, otofaji ve DNA tamiri gibi pek çok non-proteolitik fonksiyonlarda görevlidir (67). UPS mutasyona uğramış alfa-sinüklein gibi proteinlerin degradasyonunda sorumludur. Fonksiyonelliğini yitirdiğinde anormal protein birikimi ve hücre ölümü gerçekleşebilir (68).

UPS'nin fonksiyonelliğini yitirmesi; sinir hücrelerinde nörotoksin proteinlerin agregasyonu ve ubikitin pozitif formların birikimi ile sonuçlanır (65). Yaklaşık 30 yıl önce yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarının beyinleri incelenmiş ve Lewy cisimciğinde ubikitin immünpozitif varlığı tespit edilmiştir (69). Parkinson hastalarının beyinlerindeki SN bölgesinde meydana gelen proteozomal fonksiyonlar ise daha geç aydınlatılmıştır (70). Daha önemli gelişme ise PH patogeneziinde yer

alan UPS fonksiyonunun bozulmasının genetik bulgularla açıklanmasıdır. PINK1, DJ-1 ve Parkin proteinleri birleşerek hatalı katlanmış, bozulmuş proteinlerin UPS tarafından yıkımını artıran bir protein kompleksi oluştururlar (71). Dolayısıyla PD oluşumu ile ilişkili olan PARK2, DJ-1, PINK ve UCHL1'in mutantları veya varyantları aynı zamanda UPS'nin fonksiyonunun yitirilmesine neden olmaktadır (65, 71).

Parkin proteininin, α -sinüklein ve siklin-E proteinleri olarak iki önemli substratı vardır. Siklin-E proteini nöronların yaşamını sürdürmesinde önemli rolü olan bir proteindir. Bu proteinin degrades edilememesi hücreyi apoptoza götürmektedir. Parkine bağlı PH olguları ile yapılan bir çalışmada PH olgularının mezensefalonda artmış siklin-E düzeyi bu bulguyu destekler niteliktedir (71). Parkinin bir diğer önemli substratı olan, α -sinüklein ise dopaminerjik nöronların stabilitesini düzenleyen kritik bir proteindir. Mutant parkin, doğru şekilde α -sinüklein ile etkileşimde olamadığı için α -sinüklein'in ubikitinle işaretlenip degradasyonu yapılamaz ve Lewy cisimciklerinde α -sinüklein birikimine neden olur (65). TRAF promotörü DJ-1 ve α -sinüklein ubikitinlenmesini sağlar. DJ-1 ve α -sinüklein etkileşimi çözülmemiş poliubikitinlenmiş mutant DJ-1 agregatlarının oluşumuna neden olabilmektedir (72). UCHL1 genindeki mutasyon ise ubikitin pozitif inklüzyonların oluşumuna ve SN'de dopaminerjik nöron kaybına neden olur. Pozitif ubikitin inklüzyonları da α -sinüklein gibi proteinlerin normalde ubikitinlenmeyeceği pozisyonda ubikitinler ve proteozomal degradasyonunu inhibe ederek α -sinüklein agregasyonuna da neden olur (65). Son olarak PH'de meydana gelen mutasyonlar, E3 ligaz aktivitesini etkileyerek UPS'nin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (71).

2.4 Mikroglial Aktivasyon ve İnflamasyon

Dünyadaki ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığının en belirgin şekilde görülen bileşenlerinden biri nöroinflamasyondur (73). Yapılan postmortem çalışmalar bu inflamasyonun mikroglia adı verilen hücrelerden kaynaklandığını açık şekilde göstermektedir (74). Mikroglia hücreleri myleoid hücre kökeninden gelen merkezi sinir sistemi hücreleridir. Bu kökenleri nedeniyle makrofajlar şeklinde

eksprese edilen pek çok özellikleri bulunmaktadır; ancak en önemli görevlerinden biri zarar görmüş hücrelerin ve yabancı maddelerin fagositozunu gerçekleştirmektir. Bununla birlikte, prostaglandin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamasyona neden olan faktörleri salgılayarak immünolojik sistemi gözetleme görevleri de vardır (75). Ayrıca mikroglialar aktivasyon sırasında nitrik oksit de salgılamaktadır. Dahası, yine bu hücrelerin aktivasyonu sırasında TNF- α , IL-1- β , NO, katepsin-B, glutamat gibi reaktif oksijen türleri açığa çıkarak, doku bozulmasına ve merkezi sinir sistemindeki komşu glia hücrelerinde ile nöronlarda inflamasyon cevabının oluşmasına neden olmaktadır (76). Bu nedenle mikroglia aktivasyonlarının kontrollü olması Mikrogliaların gerekmektedir. aşırı derecede aktive olması ciddi ölçüde nörotoksositeye sebep olmaktadır (77). Mikrogliaların aşırı aktivasyonu sonucunda fa-gositik olayın arttığı, mikrobiyal ölçüde ölümler gerçekleştiği, antijen prezentasyonun olduğu ve inflamasyona neden olan faktörlerin üretiminde artış olduğu görülmüştür. Parkinson hastalığında da farelerle yapılan çalışmalar sonucunda substantia nigra bulunan dopaminerjik nöronların, mikrogliaların aşırı aktivasyonu sonucu önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (78). Buna paralel olarak da anti-inflamatuar ilaçların kullanıldığı fare deneylerinde dopaminerjik nöronlardaki kayıplarda ve hastalığın semptomlarında azalma olduğu görülmüştür (79).

Mikrogliaların bu şekilde aktive olmalarının nedeni ise yanlış katlanan α -sinüklein, lösin açısından zengin kinaz 2 (LRRK2), parkin, DJ-1, matris metalloproteinazları (MMP) gibi patolojik proteinlerdendir. Ailevi Parkinson hastalığında en sık görülen patolojik protein olan α -sinüklein proteinleri, genellikle ölen dopaminerjik nöronlardan salgılanır ve kemoatraktan görevi göyerek mikrogliaların aşırı aktivasyonuna neden olurlar (80). Ancak, yapılan çalışmalarda bu durumun tam tersi olan α -sinükleinin ortamda az olması durumunda da mikrogliaların aşırı aktive olduğu görülmüştür (81). Benzer şekilde LRRK2 mikrogliaların beyin hasarı durumunda etkin şekilde çalışmasını engelleyici etkileri vardır. Ayrıca, LRRK2 aktivasyonunun inhibe edilmesi veya önlenmesi durumunda da mikrogliaların düzgün şekilde iş-

levlerini yerine getiremediği görülmüştür (82). Bir ubiquitin E3 ligaz proteini olan parkinin seviyesi de mikrogliaların düzenlenmesinde önemli olan bir unsurdur. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar parkin seviyesinin düşük olması durumunda nigral dopaminerjik nöronların inflamasyona karşı hassasiyetinin arttığı ve mikrogliaların seviyesinde anormallik olduğu görülmüştür. Oksidatif stres sensörü olan DJ-1'lerin mikroglialardaki çöküşü de hücrenin dopamin hassasiyetini artırmakta ve reaktif oksijen türleri ile nitrik oksit salınımını çoğaltarak monoamin oksidasyon aktivitesini yükseltmektedir. Bu nedenle dopaminerjik nörotoksosite de artmaktadır (83). Son olarak, ekstraselüler çözültide bulunan MMP ailesinden özellikle MMP3 ve MMP9'un da mikrogliaların düzensiz işleyişine neden olan faktörlerden biri olduğu görülmüştür. Özellikle, salınan MMP3 mikrogliaları aktive ederek TNF- α seviyesini artırmakta ve bunun sonucunda da nöron ölümüne yol açmaktadır (84). Bunun tam tersi olarak da MMP9'un inhibisyonu dopamin boşalmasını önemli ölçüde azaltarak substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların ölümüne yol açmaktadır (85).

2.5. Eksitotoksosite

PH patogenezinde rol oynayan diğer bir mekanizma olan eksitotoksosite, nigrositriatal dejenerasyonun artması ve şiddetlenmesinde rol almaktadır (86). Glutamat ve benzeri maddelerin iyonotropik reseptörleri aşırı derecede uyarması sonucunda nöronal hücrelere zarar veren ve ölüme götüren bir süreç söz konusudur (87). Bu süreç hücre içi Ca^{+2} 'nin korunmasında, ROS (reaktif oksijen türleri) ve RNS (reaktif nitrojen çeşitleri) oluşumunda mitokondri geçiş porlarının aktivasyonunda bozukluklara neden olur (88). Glutamata bağlı eksitotoksitede nöronları ölüme götüren iki ana mekanizma fazla kalsiyum yüklemesi ve mitokondri membran potansiyelinin çökmesidir (89).

Glutamatin eksitotoksik mekanizması, özellikle glutamat reseptörü olan NMDAR (N-metil D-aspartat reseptörleri)'lerin hiperaktivasyonu, Ca^{+2} 'nin yoğun akımı ve sonucunda Ca^{+2} bağımlı sinyal yollarının aşırı aktivasyonudur (90). Bu değişiklikler sonucu NMDAR nörodejenerasyonu hızlanır; Ca^{+2} 'nin aktive olan NMDAR'lardan akışı eksitotoksitenin yanı sıra mikroglial aktivasyonun artmasına, inflamatuvar sitokinlerin

salınmasına ve sonrasında nöroinflamasyon ve dejenerasyona neden olabilir (91). Fakat NMDAR aktivitesi ne kadar yüksek olursa olsun nöral gap junction'lar ortamda yoksa nörodejenerasyon küçük bir grup nöron ile sınırlı kalmaktadır (92). Bunlara ek olarak glutamat reseptörlerinin aktivasyonu Ca^{+2} homeostazını bozduğu gibi sitokin transkripsiyon faktörlerinde ve serbest radikallerin salınmasında artışa ve kaspaz aktivasyonunda da rol oynar (88).

NMDAR her ne kadar spesifik olarak glutamata cevap verse de DA (dopamin) ile ilişkileri olduğunu düşündüren çalışmalar da vardır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada düşük DA konsantrasyonlarının glutamat eksitotoksitesisi sonucu oluşan DCD (geciktirilmiş kalsiyum serbest bırakılması)'yi ortadan kaldırdığı, dolaylı olarak nöron koruyucu olduğunu göstermişlerdir (93).

2011'de PINK1/Parkin yolağının nöronlarda eksitotoksitesiteye karşı cevabı etkilediği bildirilmiştir (94). Bu konu üzerine 2015'te yapılan bir çalışmanın sonuçlarında glutamat eksitotoksitesisinin Parkin'i ER ve mitokondri-ER bağlantılarının yanı sıra mitokondrilere de transloke olmasını tetikleyebileceğini ve nöronda mitofajinin sadece NAC (N-asetil sistein)'a maruz kalma sonucu ortaya çıktığını belirtmişlerdir (95).

Yakın zamanda Dlp1'in astrositler tarafından ifade edilen glutamat transporter 1 (GLT-1) ile etkileşimde olduğu bulunmuştur ve Dlp1 üzerine yapılan çalışmada (96) insan dokusundan mitokondriler izole edilmiştir. Sonucunda ekspresyonunun astrosit ve nöronlarda düştüğü, astrosik mitokondrilerin morfolojik özellikleri ve lokalizasyonunda etkili olduğu ve nöronları fazla glutamata karşı koruduğu görülmüştür.

2.6. Demir İyonu Birikimi ve Parkinson

İnsan beynindeki demir iyonu oranının stabilitesinin bozulması çeşitli sendromlar ortaya çıkarmaktadır. Demir eksikliği motor ve bilişsel bozukluklara yol açarken demir birikimi de bir dizi kronik nörolojik hastalığın oluşmasına zemin hazırlayabilir. Parkinson hastalığı, Alzheimer tipi demans, Friedreich's ataksisi ve Prion hastalığı beyindeki demir düzeyinin değişmesi sonucu ortaya çıkan kronik nörodejeneratif hastalıklardan bazılarıdır (97).

Normal beyindeki demir, hem bölgesel hem de hücre türüne bağlı olarak heterojen bir dağılım modeli sergiler. Yaşlanmayla birlikte insan beynindeki toplam demir konsantrasyonu substantia nigra, putamen, globus pallidus ve kaudat çekirdekte artmaktadır. Neden sadece bu bölgelerde artış olduğu henüz aydınlatılmamıştır. Demirin çeşitli molekül formlarında ve demir moleküllerinin nöronlar ile glia hücreleri arasında dağılımında değişiklikler gözlenmektedir (98; 99).

İlginç olarak total demir artışı progresif supranükleer felç ve multiple skleroz hastalarında (sırasıyla %70 ve %59) Parkinson hastalarına kıyasla (%35) daha fazla görülmektedir (100). Bu durum nigral hücre kaybından bağımsız olarak diğer faktörlerle ilişkili olabilmesine rağmen hastalık süresinin kısalmasına bağlı olabilir. Bununla birlikte substantia nigra'daki demir birikimi demirle ilgili hücre yıkımına karşı savunmasızlığı temsil edebilir ve bu nedenle nöronal tahribatı kötüleştirebilir veya hastalık süresine katkıda bulunabilir. Böylece beyinde demir depolanması hastalık süresi ile ters orantılı olabilir (97).

Yaşlanma ile toplam demir konsantrasyonunun artmasında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Hastalık sırasında kan-beyin bariyerinde geçirgenliğin artması veya bariyerin işlevinin bozulması (101), artmış pro-inflamatuar durum (102), laktoferrin reseptörlerinin ekspresyonunun artması (103), divalent metal iyon taşıyıcısı 1'in spesifik bir izoformunun artmış ekspresyonu (104), substantia nigra nöronlarında özellikle mitokondrilerde transferin/transferin reseptör tip 2 aracılı demir taşınımının düzensizliği (105) ve demir taşınımı, bağlanması ve metabolizmasında yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar (106) bu faktörlerden bazılarıdır ve bu değişikliklerin bazıları Parkinson hayvan modellerinde de gözlenmiştir (107).

Hücrelerdeki demir konsantrasyonunun substantia nigra gibi demirden zengin bir alanın dejenerasyonuna bağlı olarak değişebileceği göz ardı edilmemelidir. Nörodejenerasyondan sonra aktive olan mikroglialar ve perivasküler makrofajlar, demir içeren artık hücresel bileşenleri fagositozlayıp hücreleri demirden zengin hale getirebilirler ve bu da ferritin ekspresyonunun yanı sıra demir homeostazını da bozabilir. Bunlara ek

olarak ölmekte olan mikroglia ve makrofajlar da demirlerini serbest bırakarak komşu hücrelerin oksitadatif stresini arttırabilirler (107, 108, 109).

Bütün bu olaylar dizisi daha fazla hücre dejenerasyonunu tetikleyebilir. Bu olayların döngüsel dizilişleri çok yakından bağlantılı oldukları için nörodejenerasyonun indükleyicisini tespit etmek zordur. Ancak Parkinson hastalığının patogenezinde demir iyonunun rolü, yapılan araştırmalarca iyi desteklenmiştir (97).

2.7. Familial Parkinson Hastalığı

Hem aileden gelmeyen idiyopatik Parkinson hastalığı hem de aileden gelen Parkinson hastalığı arasında genetik mutasyonlar ve nöroinflamator faktörler açısından pek çok benzerlik bulunsa da ikisinin ayrıştığı noktalar da mevcuttur. Aileden gelen Parkinson hastalığının en belirgin göstergesi α -sinüklein yığılmasıdır (110). Bununla birlikte bugüne kadar otozomal dominant Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmiş ancak idiyopatik Parkinson hastalarında görülmeyen 3 farklı yanlış anlam mutasyonlarına rastlanmıştır. Bunlar A53T, A30P ve E46K mutasyonlarıdır (111). Bu mutasyonlara bağlı olarak hastalığın seyri de farklı ama karakteristik şekilde ilerlemektedir. Örneğin, A30P mutasyonunda hastalık daha geç yaşlarda ortaya çıkar ve levopoda tedavisine cevap verirken, A53T mutasyonunda daha erken başlangıçlı olmakta ve hızlı bir seyir göstermektedir. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar da bu mutasyona α -sinüklein geninin (SNCA) triplikasyonunun neden olduğunu göstermiştir.

Parkinson hastalığındaki genetik faktörlerden bir diğeri olan Parkin geninin mutasyonu da otozomal resesif Parkinson hastalığında görülmüştür (112). Bu gen mutasyonu idiyopatik Parkinson hastalığında da görülse de çalışmalar aileden gelen Parkinson hastalığında Parkin geninin mutasyonunun görülme olasılığının %50 olduğunu gösterirken, idiyopatik Parkinson hastalığında bu oran yalnızca %20'dir (113). Parkin geni mutasyonu nokta mutasyonları, delesyonlar ve ekson multiplikasyonları gibi 100 farklı şekilde gerçekleştirilebilir ve genin bu mutasyonları sonucunda oluşan Parkinson hastalığının karakteristik özelliği erken başlangıçlı olmasıdır (112, 113). İlerleyen çalışmalar Parkin mutasyonunun Parkinson hastalığına yol açmasında E3 ligaz enzimlerinin Pael-R

substratının etkili olduğunu göstermiştir. Otozomal resesif Parkinson ilişkili Parkin mutasyonu E3 ligaz enzimin aktivasyonunu bozmakta ve ayrıca Pael-R substratının endoplazmik retikulumda yığılmasına neden olmaktadır. Bu yığılmanın ise endoplazmik retikulumda strese yol açarak nöron ölümleri ile sonuçlandığı görülmüştür (114).

Aileden gelen Parkinson hastalığının en belirgin bu iki genetik faktörü haricinde pek çok farklı genetik alt faktörü daha bulunmaktadır. Örneğin, LRRK2 mutasyonu ve UCHL-1 geni mutasyonu idiyopatik Parkinson hastalığı haricinde aileden gelen Parkinson hastalığında da görülmektedir. LRRK2'nin aileden gelen Parkinson hastalığında görülme oranı %10 olarak bulunurken, UCHL-1 geni mutasyonu için 7 aileden 4'ünde bir bireyin bu mutasyona bağlı Parkinson hastalığı gösterdiği görülmüştür (115). Erken başlangıçlı otozomal resesif Parkinson hastalığına sahip bireylerin yaklaşık %7'sinde de ayrıca bir diğer genetik faktör olan PINK1 geninin mutasyonu ve yaklaşık %1'inde de DJ-1 gen mutasyonu görülmüştür (116).

2.8. Parkinson Etyopatogenezinde Rol Alması Olası Yeni Moleküller

Yakın zamanda birkaç genin monogenik PH'nin nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar DNAJC13 (ısı-şok proteini), CHCHD2, erken başlangıçlı otozomal resesif kalıtmından sorumlu VPS13C ve X'e bağlı erken başlangıçlı kalıtımında sorumlu olan RAB39B 'yi içermektedir (2). Ek olarak, yapılan bazı ailelerdeki WES (tüm-ekzom dizileme) çalışmalarında nadir TNK2 (tirozin kinaz, reseptörsüz) ve TNR (tenaskin, ekstraselüler matriks proteini) varyantlarına rastlanmıştır (117). Ancak yapılan çalışmaların yeterli olmaması ve fazla örnek üzerinden destekleyici bilgiler olmaması nedeni ile bu genlerin ve varyantların hastalık ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada EIF4G1'nin (ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4 gama 1) anlamsız varyantı rapor edilmiş ve PH nedeninden çok benign varyantı olduğu öne sürülmüştür (117). Yakın zamanda yapılan bir çalışma CHG1'in (GTP siklohidrolaz 1) PH nedeni/risk faktörü olan nadir varyantlarını bulmuştur (118) ve levodopaya cevap veren distoni-parkinsonizmin nedeni olarak kabul edilmiştir. Fakat hastalık patogenezinde rolü olup olmadığına dair çalışmalar şimdilik yetersizdir (117).

Önceki çalışmalar ile tanımlanan ve PH'de rol oynadığı kabul edilen SNCA, LRRK2, MAPT (mikrotübül ilişkili tau proteini) ve GBA (β -glukoserebrosidaz) genleri ve lokusların varyantları önemli risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. En fazla çalışılan çalışılan SNCA varyantı çoklu-allel polimorfizmi olan Rep1'dir (119). Ancak SNCA promotör bölgesinde bir rolü olup olmadığına dair çalışma bulunmamaktadır. LRRK2 önceki yapılan çalışmalar ile PH kalıtımında önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır. Son çalışmalarda etnik varyantları üzerinde durulmuş ve Kafkas ve Asya'lılarda görülen risk polimorfizmleri bildirilmiştir. Fakat son yapılan Kafkas GWAS (genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) analizi sonuçları yetersizdir (120). Bu nedenle iki soy arasındaki farkların hastalık ile ilişkilerinin kesinleşmesi için araştırmaların devam etmesi gerekmektedir. MAPT'nin birçok nörodejeneratif hastalıkta görülmekte ve nöropatolojilerinde rol oynadığı bilinmektedir. Kafkas popülasyonlarında H1 ve H2 olmak üzere iki haplotipi bulunmaktadır ve bunlardan H1 PH risk faktörü olarak tanımlanmıştır (121). Ancak MAPT mutasyonları monogenik PH nedeni değildir (122). GBA glikolipit metabolizmasından sorumludur. Gaucher hastalığında glukoserebrosid birikimine neden olmaktadır ve son yapılan çalışmalar hem homozigot hem de heterozigot mutasyonlarının klasik PH'ye neden olduğunu göstermektedir (123).

2014'te yapılan GWAS çalışmaları ile toplamda 28 bağımsız lokus, bunlardan 2 tanesi replikasyon fazında ve 4'ü ise birincil risk alelinden bağımsız olmaz üzere 6 yeni (SI-PA1L2, INPP5F, MIR4697, GCH1, VPS13C and DDRGK1) lokus tanımlanmıştır (124). PH hayvan modeli araştırmalarında Hapln2'nin yüksek ekspresyonunun protein agregasyonunda teşvik edici olduğu, E3 ubiquitin ligazlar ile birlikte sitoplazmik agregasyonlarda lokalize oldukları ve toplanan Hapln2'lerin Parkin ve α -sinükleinler üzerinde parçalayıcı etkileri olduğu görülmüştür (125). Bunlara ek, son zamanlarda yapılan GWAS çalışmalarında HLA bölgesinin PH'ye duyarlı olduğu ve varyantlarının geç-başlangıçlı PH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (120). Son olarak ise en son yapılan GWAS çalışması levodopaya cevap veren distoni-parkinsonizmine neden olan intron 1'deki GCH1 varyantını tespit etmiştir (2).

SONUÇ

Yapılan literatür incelenmesi sonucunda ele alınan bulgular Parkinson hastalığındaki gen mutasyonlarının ve bunun akabinde gerçekleşen nöron ölümlerinin tek bir genetik veya çevresel nedene bağlı olmadığını göstermektedir. Hastalığın görülme riskinin artmasında genetik faktörler ile çevresel faktörlerin bir arada rol aldığı ve çevresel faktörler üzerinden alınacak önlemlerin hastalık riskinde koruyucu bir unsur olarak görev alabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, bazı genetik mutasyonların Parkinson hastalığının ortaya çıkmasında önemli birer kriter olduğu görülmektedir; ancak, yapılan araştırmalar hastalığın asıl olarak ortaya çıkmasında bu mutasyonlar sonucu enzimlerde ve gen substratlarında oluşan anormalliklerin hastalığın asıl nedeni olan nöron ölümlerine aracılık yaptığını göstermiştir. Buradaki asıl problem ise bu anormalliklerin yalnızca bir enzim türünde veya gen substratında değil çok çeşitli ve hücrenin farklı lokasyonlarında görev alan enzimlerde ve substratlarda ortaya çıkma ihtimallerinin bulunmasıdır. Bu durum, hastalığın seyrini değiştiren bir unsur olarak da karşımıza çıkmaktadır. Dahası, yapılan yeni çalışmalar her geçen gün hastalığın oluşuma katkıda bulunan farklı gen mutasyonlarını da gün yüzüne çıkarmaktadır. Bu bağlamda, Parkinson hastalığının oluşum nedenlerinin anlaşılması ve hastalığın tedavisine yönelik yeni ilaç bileşenlerinin geliştirilmesi için alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2006; 5 (6): 525-535.
2. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes* 2016; 30 (6): 386-396.
3. Polymeropoulos MH., Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Pappetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045-2047.

4. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2 (1): 1-15.
5. Ibanez P, Lesage S, Janin S, Lohmann E, Durif F, Deste A, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Heath S, Zelenika D, Agid Y, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms. *Arch Neurol* 2009; 66: 102-108.
6. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: Progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013; 28 (1): 14-23.
7. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simn J, van der Brug M, Lopez de Munain A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Martí-Massó JF, Pérez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44: 595-600.
8. Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, Graf E, Eck S.H, Offman M.N, Haubenberger D, Spielberger S, Schulte EC, Lichtner P, Rossle SC, Klopp N, Wolf E, Seppi K, Pirker W, Presslauer S, Mollenhauer B, Katzenschlager R, Foki T, Hotzy C, Reinthaler E, Harutyunyan A, Kralovics R, Peters A, Zimprich F, Brücke T, Poewe W, Auff E, Trenkwalder C, Rost B, Ransmayr G, Winkelmann J, Meitinger T, Strom TM. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 168-175.
9. Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 445-454.
10. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 193-222.
11. Vila M, Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Med* 2004; 10: 58-62.
12. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V, Guidi M, Dalla Libera A, Tinazzi M, De Pandis F, Fabbrini G, Goldwurm S, de Klein A, Barbosa E, Lopiano L, Martignoni E, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Oostra BA. Italian Parkinson Genetics Network. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005; 65: 87-95.
13. Camargos ST, Dornas LO, Momeni P, Lees A, Hardy J, Singleton A, Cardoso E. Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: Phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. *Mov Disord* 2009; 24: 662-666.
14. Chu CT. A pivotal role for PINK 1 and autophagy in mitochondrial quality control: implications for Parkinson Disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 28-37.
15. 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* 2005; 102: 9691-9696.
16. Malgeri G, Eliezer D. Structural effects of Parkinson's Disease linked DJ-1 mutations. *Protein Sci* 2008; 17: 855-868.
17. Pfaff DH, Fleming T, Nawroth P, Teleman AA. Evidence Against a Role for the Parkinsonism-associated Protein DJ-1 in methylglyoxal detoxification *J Bio Chem* 2017; 292 (2): 685-690.
18. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299: 256-259.

19. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Still-er B, Hampshire S, Cid LP, Goebel J, Mubaidin AP, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C. Hereditary Parkinsonism With Dementia Is Caused By Mutations In ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 61: 1898-1904.
20. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, Hardy J, Houlden H, Singleton A, Schneider SA. Characterization of PLA2G6 as a Locus for Dystonia-Parkinsonism. *Ann Neurol* 2009; 65: 19-23.
21. Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi GA, Fakhrai-Rad H, Ronaghi M, Elahi E. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1375-1384.
22. Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord* 2013; 28: 8-13.
23. Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. *An Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 141-164.
24. Gatto NM, Rhodes SL, Manthipragada AD, Bronstein J, Cockburn M, Farrer M, Ritz B. α -synuclein gene may interact with environmental factors in increasing risk of Parkinson's Disease. *Neuroepidemiol* 2010; 35: 191-195.
25. Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson disease. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 1-22.
26. Coon S, Stark A, Peterson E, Gloi A, Kortsha G, Pounds J. vd. Whole-body lifetime occupational lead exposure and risk of Parkinson's disease. *Environ Health Pers* 2006; 114: 1872-1876.
27. Harischandra DS, Jin H, Ananthram V, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. A-synuclein protects against manganese neurotoxic insult during the early stages of exposure in a dopaminergic cell model of Parkinson's disease. *Toxicol Sci* 2015; 143: 454-468.
28. Wypijewska A, Galazka-Friedman J, Bauminger ER, Wszolek ZK, Schweitzer KJ, Dickson DW, Jaklewicz A, Elbaum D, Friedman A. Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Park Rel Disord* 2010; 16: 329-333.
29. Li WJ, Jiang H, Song N, Xie JX. Dose- and time- dependent alpha-synuclein aggregation induced by ferric iron in SK-N-SH cells. *Neurosci Bull* 2010; 26: 205-210.
30. Noyce A, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *An Neurol* 2012; 72: 893-901.
31. Tanner CM, Goldman SM, Aston DA, Ottman R, Ellenberg J, Mayeux R, Langston JW. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurol* 2002; 58: 581-588.
32. Carr L, Rowell P. Attenuation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity by tobacco smoke. *Neuropharmacology* 1990; 29: 311-314.
33. Lev N, Barhum Y, Pilosof PS, Ickowicz D, Cohen HY, Melamed E, Offen, D. DJ-1 protects against dopamine toxicity: implications for Parkinson's disease and aging. *Journals of Gerontology: Biological Science* 2012; 68 (3): 215-225.
34. Hipkiss AR. Aging risk factors and Parkinson's disease: Contrasting roles of common dietary constituents. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (6): 1469-1472.
35. Glaab E, Schneider R. Comparative pathway and network analysis of brain transcriptome changes during adult aging and in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2014; 74 (2015): 1-13.
36. Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, Morales I, Sabate M. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell* 2015; 14 (3): 293-308.
37. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood NW. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends Mol Med* 2006; 12 (11): 521-528.

38. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor?. *Ageing Res Rev* 2014; 14: 19-30.
39. Ma SY, Roytt M, Collan Y, Rinne JO. Unbiased morphometrical measurements show loss of pigmented nigral neurones with ageing. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1999; 25: 394-399.
40. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Experimental Neurobiology* 2015; 24 (2): 103-116.
41. Wang B, Abraham N, Gao G, Yang Q. Dysregulation of autophagy and mitochondrial function in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2016; 5(1), 19.
42. Hu Q, Wang G. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2016; 5 (1): 14.
43. Dolle C, Flønes I, Nido G S, Miletic H, Osuagwu N, Kristoffersen S, Lilleng PK, Larsen J, Tysnes OB, Haugarvoll K, Bindoff LA. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. *Nat Commun* 2016; 7: 13548.
44. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219 (4587): 979-980.
45. Kolata G. Monkey model of Parkinson's disease. *Science* 1983; 220 (4598): 705-705.
46. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH, Jaros E, Hersheson HS, Betts J, Klopstock T, Taylor RW, Turnbull DM. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet* 2006; 38 (5): 515-517.
47. Exner N, Lutz AK, Haass C, Winklhofer KF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *The EMBO Journal* 2012; 31(14): 3038-3062.
48. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(3): 207-219.
49. Rangaraju V, Calloway N, Ryan TA. Activity-driven local ATP synthesis is required for synaptic function. *Cell* 2014; 156 (4): 825-835.
50. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. Cold Spring Harbor perspectives in medicine doi: 10.1101/cshperspect. a009258, Aug 1, 2012.
51. Burchell VS, Nelson DE, Sanchez-Martinez A, Delgado-Camprubi M, Ivatt RM, Pogson J H, Randle SJ, Wray S, Lewis PA, Houlden H. The Parkinson's disease-linked proteins Fbxo7 and Parkin interact to mediate mitophagy. *Nat Neurosci* 2013; 16(9): 1257-1265.
52. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013; 3 (4): 461-491.
53. Haytural H, Tüzün E. Parkinson hastalığı'nın hayvan modelinde PI3K/Akt yolu ile mitokondriyal, oksidatif ve apoptotik parametrelerin ilişkisi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2013; 3 (7): 28-37.
54. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173-1180.
55. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press. Oxford, UK; 4th ed. 2007; pp 440-613.
56. Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Bioenergetics and The Formation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 12: 639-645.
57. Brannock C, Cadet JL. Invited review Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems. *Neurochemistry* 1998; 32 (2): 117-131.
58. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Deana OM, Giorlando F. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 3: 804-817.
59. Gürer R. İdiyopatik Parkinson Hastalığı Etyopatogenezinde Seruloplazminin Yeri ve Proton MR Spektroskopisi ile Verifikasyonu. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 2005.

60. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. The role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res* 2010; 35 (9): 1295-1301.
61. Youdim MB, Riederer P. Understanding Parkinson's disease. *Sci Am* 1997; 276 (1): 38-45.
62. Varcin M, Bentea E, Michotte Y, Sarre S. Oxidative stress in genetic mouse models of Parkinson's disease. *Oxid Med Cel Longev*, doi: 10.1155/2012/624925., Jul 8, 2012.
63. Blesa J, Trigo-Damas I, Quriga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/fnana.2015.00091, Jul 8, 2015.
64. Zhao J, Yu S, Zheng Y, Yang H, Zhang J. Oxidative Mmodification and Its Implications for the neurodegeneration of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 2017; 54 (2): 1404-1418.
65. Zheng Q, Huang T, Zhang L, Zhou Y, Luo H, Xu H, Wang X. Dysregulation of Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience* doi: 10.3389/fnagi.2016.00303, December 15, 2016.
66. Nakamura T, Lipton SA. Cell death: protein misfolding and neurodegenerative diseases. *Apoptosis* 2009; 4; (14): 455-468.
67. Reiser E, Cordier SM, Walczak H. Linear Ubiquitination: a newly discovered regulator of cell signalling. *Trends Biochem Sci* 2013; 38: 94-102.
68. Eriksen JL, Wszolek Z, Petrucelli L. Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62 (3): 353-357.
69. Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y. Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol* 1988; 75: 345-353.
70. McNaught KS, Jenner P. Proteosomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 297: 191-194.
71. Xiong H, Wang D, Chen L, Choo YS, Ma H, Tang C, Xia K, Jiang W, Ronai Z, Zhuang X, Zhang Z. Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation. *J Clin Invest* 2009; 3 (119): 650-660.
72. Zucchelli S, Codrich M, Marcuzzi F, Pinto M, Vilotti S, Biagioli M, Ferrer I, Gustincich S. TRAF6 promotes a typical ubiquitination of mutant DJ-1 and alpha-synuclein an dislocalized to Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease brains. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3759-3770.
73. Nagatsu T, Sawada M. Inflammatory process in Parkinson's disease: Role for cytokines. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 999-1016.
74. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lanc Neurol* 2009; 8: 382-397.
75. Nelson PT, Soma A, Lavi E. Microglia in diseases of the central nervous system. *Ann Medic* 2002; 34: 491-500.
76. Qian L, Flood PM. Microglial cells and Parkinson's disease. *Immunol Res* 2008; 41: 155-164.
77. Liu B, Hong JS. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative disease: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 1-7.
78. Cicchetti F, Brownell AL, Williams K. vd. Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging. *Euro J Neurosci* 2002; 15: 991-998.
79. Kurkowska-Jastrzebska I, Litwin T, Joniec I, Ciesielska A, Przybyłkowski A, Członkowski A, Członkowska A. Dexamethasone protects against dopaminergic neurons damage in a mouse model of Parkinson's disease. *Inter Immunopharmacol* 2004; 4: 1307-1318.
80. Kim C, Ho DH, Suk JE, You S, Michael S, Kang J, Joong Lee S, Masliah E, Hwang D, Lee HJ, Lee SJ. Neuron-released oligomeric α -synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nat Commun* 2013; 4: 1562.

81. Austin SA, Floden AM, Murphy EJ, Combs CK. Alpha-synuclein expression modulates microglial activation phenotype. *J Neurosci* 2006; 26: 10558-10563.
82. Kim B, Yang MS, Choi D, Kim JH, Kim HS, Seol W, Choi S, Jou I, Kim EY, Joe EH. Impaired inflammatory responses in murine Lrrk2-knockdown brain microglia. *PLoS One* doi: 10.1371/journal.pone.0034693, April 9, 2012.
83. Trudler D, Weinreb O, Mandel SA, Youdim MB, Frenkel D. DJ-1 deficiency triggers microglia sensitivity to dopamine toward a pro-inflammatory phenotype that is attenuated by rasagiline. *J Neurochem* 2014; 129 (3): 434-447.
84. Kim YS, Choi DH, Block ML, Lorenzl S, Yang L, Kim YJ, Sugama S, Cho BP, Hwang O, Browne SE, Kim SY, Hong JS, Beal MF, Joh TH. A piv-otal role of matrix metalloproteinase-3 activi-ty in dopaminergic neuronal degeneration via microglial activation. *The Faseb J* 2007; 25: 3701-3711.
85. Lorenzl S, Calingasan N, Yang L, Albers DS, Shugama S, Gregorio J, Krell HW, Chirichigno J, Joh T, Beal MF. Matrix metalloproteinase-9 is elevated in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice. *Neuromol Medic* 2004; 5: 119-132.
86. Sita G, Hrelia P, Tarozzi A, Morroni F. Isothiocyanates Are Promising Compounds against Oxidative Stress, Neuroinflammation and Cell Death that May Benefit Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* doi: 10.3390/ijms17091454, Sep 1, 2016.
87. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol* 2013; 698: 6-18.
88. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 379-387.
89. Abramov AY and Duchen MR. Mechanisms underlying the loss of mitochondrial membrane potential in glutamate excitotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta* 2008; 1777 (7-8): 953-964.
90. Van Laar VS, Roy N, Liu A, Rajprohat S, Arnold B, Dukes AA, Holbein CD, Berman SB. Glutamate excitotoxicity in neurons triggers mitochondrial and endoplasmic reticulum accumulation of Parkin, and, in the presence of N-acetyl cysteine, mitophagy. *Neurobiol Dis* 2015; 74: 180-193.
91. Pawlak CR, Chen FS, Wu FY, Ho YJ. Potential of D-cycloserine in the treatment of behavioral and neuroinflammatory disorders in Parkinson's disease and studies that need to be performed before clinical trials. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28 (8): 407-17.
92. Rivero Vaccari JC, Corriveau RA, Belousov AB. Gap junctions are required for NMDA receptor-dependent cell death in developing neurons. *J Neurophysiol* 2007; 98: 2878-2886.
93. Vaarmann A, Kovac S, Holmström KM, Gandhi S, Abramov AY. Dopamine protects neurons against glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Death Dis* doi:10.1038/cddis. 2012. 194, Jan 10, 2013.
94. Yu W, Sun Y, Guo S, Lu B. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial dynamics and function in mammalian hippocampal and dopaminergic neurons. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3227-3240.
95. Van Laar VS, Roy N, Liu A, Rajprohat S, Arnold B, Dukes AA, Holbein CD, Berman SB. Glutamate excitotoxicity in neurons triggers mitochondrial and endoplasmic reticulum accumulation of Parkin, and, in the presence of N-acetyl cysteine, mitophagy. *Neurobiol Dis* 2015; 74: 180-193.
96. Hoekstra JG, Cook TJ, Stewart T, Mattison H, Dreisbach MT, Hoffer ZS, Zhang J. Astrocytic dynamin-like protein 1 regulates neuronal protection against excitotoxicity in Parkinson disease. *Am J Pathol* 2015; 185 (2): 536-49.
97. Sian-Hülsman J, Mandel S, Youdim MBH, Riederer P. The relevance of iron in the patho-genesis of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011; 118, 939-957.
98. Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, Toscani M, Gallorini M, Giaveri G, Arosio P, Santambrogio P. Fariello RG, Karatekin E,

- Kleinman MH, Turro N, Hornykiewicz O, Zucca FA. The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9843-9848.
99. Ramos P, Santos A, Pinto NR, Mendes R, Magalhães T, Almeida A. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28: 13-17.
100. Dexter DT, Sian J, Jenner P, Marsden CD. Implications of alterations in trace element levels in brain in Parkinson's disease and other neurological disorders affecting the basal ganglia. *Adv Neurol* 1993; 60: 273-281.
101. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, Hendrikse NH. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol* 2005; 57: 176-179.
102. Gao HM, Hong JS. Why neurodegenerative diseases are progressive: Uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends Immunol* 2008; 29: 357-365.
103. Faucheux BA, Nillesse N, Damier P, Spik G, Mouatt-Prigent A, Pierce A, Leveugle B, Kubis N, Hauw JJ, Agid Y. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995; 92: 9603-9607.
104. Salazar J, Mena N, Hunot S, Prigent A, Alvarez-Fischer D, Arredondo M, Duyckaerts C, Sazdovitch V, Zhao L, Garrick LM, Nuez MT, Garrick MD, Raisman-Vozari R, Hirsch EC. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 8578-18583.
105. Mastroberardino PG, Hoffman EK, Horowitz MP, Betarbet R, Taylor G, Cheng D, Na HM, Gutekunst CA, Gearing M, Trojanowski JQ, Anderson M, Chu CT, Peng J, Greenamyre JT. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2009; 34: 417-431.
106. Borie C, Gasparini F, Verpillat P, Bonnet AM, Agid Y, Hetet G, Brice A, Dürr A, Grandchamp B. Association study between iron-related genes polymorphisms and Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 801-804.
107. Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, Sarna T, Casella L, Zecca L. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and parkinson's disease. *Prog Neuro-biol* 2015; 155: 96-119.
108. Urrutia P, Aguirre P, Esparza A, Tapia V, Mena NP, Arredondo M, González-Billault C, Núñez MT. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells. *J Neurochem* 2013; 126: 541-549.
109. Andersen HH, Johnsen KB, Moos T. Iron deposits in the chronically inflamed central nervous system and contributes to neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 1607-1622.
110. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Krüger R. Review: familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 255-271.
111. Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woltalla D, Graeber M, Kosel S, Przuntek H, Epplen JT, Schols L, Rles O. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson disease. *Nat Gene* 1998; 18: 106-108.
112. Klein C, Lohmann-Hedrick K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lanc Neurol* 2007; 6: 652-662.

113. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meo G, Denèfle P, Wood NW, Agid Y, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342: 1560-1567.
114. Imai Y, Soda M, Inoue N, Hattori Y, Mizuno R, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Park Cell 2001; 105: 891-902.
115. Leroy E, Boyer R, Plymeropoulos MH. Intron-exon structure of ubiquitin c-terminal hydriolase-L1. *DNA Res* 1998; 5: 397-400.
116. Van Dujin CM, Dekker MC, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ, Testers L, Breedveld GJ, Horstink M, Sandkuijl LA, van Swieten JC, Oostra BA, Heutink P. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 629-634.
117. Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilarinho-Güell C, Lincoln SJ, Leprêtre F, Hulihan MM, Kachergus J, Milnerwood AJ, Tapia L, Song MS, Le Rhun E, Mutez E, Larvor L, Duflot A, Vanbesien-Mailliot C, Kreisler A, Ross OA, Nishioka K, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Melrose HL, Behrouz B, Keeling BH, Bacon JA, Hentati E, Williams L, Yanagiya A, Sonenberg N, Lockhart PJ, Zubair AC, Uitti RJ, Aasly JO, Krygowska-Wajs A, Opala G, Wszolek ZK, Frigerio R, Maraganore DM, Gosal D, Lynch T, Hutchinson M, Bentivoglio AR, Valente EM, Nichols WC, Pankratz N, Foroud T, Gibson RA, Hentati F, Dickson DW, Destée A, Farrer MJ. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease, *Am J Hum Genet* 2011;89 (3): 398-406.
118. Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, Ganos C, Plagnol V, Polke JM, Bras J, Hershenson J, Stamelou M, Pittman AM, Noyce AJ, Mok KY, Opladen T, Kunstmann E, Hodecker S, Münchau A, Volkmann J, Samnick S, Sidle K, Nanji T, Sweeney MG, Houlden H, Batla AZecchinelli AL, Pezzoli G, Marotta G, Lees A, Alegria P, Krack P, Cormier-Dequaire F, Lesage S, Brice A, Heutink P, Gasser T, Lubbe SJ, Morris HR, Taba P, Koks S, Majounie E, Raphael Gibbs J, Singleton A, Hardy J, Klebe S, Bhatia KP, Wood NW; International Parkinson's Disease Genomics Consortium and UCL-exomes consortium. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers, *Brain* 2014; 137 (Pt 9): 2480-2492.
119. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Krüger R, Rocca WA, Schneider NK, Lesnick TG, Lincoln SJ, Hulihan MM, Aasly JO, Ashizawa T, Chartier-Harlin MC, Checkoway H, Ferrarese C, Hadjigeorgiou G, Hattori N, Kawakami H, Lambert JC, Lynch T, Mellick GD, Papanetropoulos S, Parsian A, Quattrone A, Riess O, Tan EK, Van Broeckhoven C; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promotervariability and Parkinson disease, *Jama* 2006; 296 (6): 661-670.
120. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, Kara E, Bras J, Sharma M, Schulte C, Keller MF, Arepalli S, Letson C, Edsall C, Stefansson H, Liu X, Pliner H, Lee JH, Cheng R; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); Parkinson's Study Group (PSG) Parkinson's Research: The Organized GENetics Initiative (PROGENI); 23andMe; GenePD; NeuroGenetics Research Consortium (NGRC); Hussman Institute of Human Genomics (HIHG); Ashkenazi Jewish Dataset Investigator; Cohorts for Health and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE); North American Brain Expression Consortium (NABEC); United Kingdom Brain Expression Consortium (UKBEC); Greek Parkinson's Disease Consortium; Alzheimer Genetic Analysis Group, Ikram MA, Ioannidis JP, Hadjigeorgiou GM, Bis JC, Martinez M, Perlmutter JS, Goate A, Marder K, Fiske B, Sutherland M, Xiromerisiou G, Myers RH, Clark LN, Stefansson K, Hardy JA, Heutink P, Chen H, Wood NW, Houlden H, Payami H, Brice A, Scott WK, Gasser T, Bertram L,

- Eriksson N, Foroud T, Singleton AB. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014;46 (9): 989-993.
121. Stefansson H, Helgason A, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, Masson G, Barnard J, Baker A, Jonasdottir A, Ingason A, Gudnadottir VG, Desnica N, Hicks A, Gylfason A, Gudbjartsson DF, Jonsdottir GM, Sainz J, Agnarsson K, Birgisdottir B, Ghosh S, Olafsdottir A, Cazier JB, Kristjansson K, Frigge ML, Thorgeirsson TE, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K.
- A common inversion under selection in Europeans. *Nat Genet* 2005; 37 (2): 129-137.
122. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joesse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenber T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JB, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P. Association of missense and 50-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393 (6686): 702-705.
123. Eblan MJ, Scholz S, Stubblefield B, Gutti U, Goker-Alpan O, Hruska KS, Singleton AB, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations are not found in association with LRRK2 G2019S in subjects with parkinsonism. *Neurosci Lett* 2006; 404 (1-2): 163-165.
124. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, Kara E, Bras J, Sharma M, Schulte C, Keller MF, Arepalli S, Letson C, Edsall C, Stefansson H, Liu X, Pliner H, Lee JH, Cheng R, International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); Parkinson's Study Group (PSG) Parkinson's Research: The Organized GENetics Initiative (PROGENI); 23andMe.; GenePD.; NeuroGenetics Research Consortium (NGRC); Hussman Institute of Human Genomics (HIHG); Ashkenazi Jewish Dataset Investigator.; Cohorts for Health and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE); North American Brain Expression Consortium (NABEC); United Kingdom Brain Expression Consortium (UK-BEC); Greek Parkinson's Disease Consortium.; Alzheimer Genetic Analysis Group.; Ikram MA, Ioannidis JP, Hadjigeorgiou GM, Bis JC, Martinez M, Perlmutter JS, Goate A, Marder K, Fiske B, Sutherland M, Xiromerisiou G, Myers RH, Clark LN, Stefansson K, Hardy JA, Heutink P, Chen H, Wood NW, Houlden H, Payami H, Brice A, Scott WK, Gasser T, Bertram L, Eriksson N, Foroud T, Singleton AB. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014; 46 (9): 989-993.
125. Wang Q, Zhou Q, Zhang S, Shao W, Yin Y, Li Y, Hou J, Zhang X, Guo Y, Wang X, Gu X, Zhou J. Elevated Hapln2 Expression Contributes to Protein Aggregation and Neurodegeneration in an Animal Model of Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* doi: 10.3389/fnagi.2016.00197, Aug 23, 2016.

