



Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Derleme Makalesi

Parkinson Hastalığı ve İlişkili Olduğu Genler

Yener KURMAN^{a,b*}

^a Tıbbi Biyoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

^b Tıbbi Biyoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: yenerkurman@gmail.com

ÖZET

Parkinson Hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığının temel patolojik bulguları; orta beyindeki substantia nigra pars compacta ve striatumdaki dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ve Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan inklüzyonların nöronlarda birikimidir. Birçok araştırmacı, Parkinson hastalığının nadiren ailesel olduğunu, özellikle sporadik faktörlerin (çevresel ve genetik) bu hastalığın başlamasına ve ilerlemesine neden olduğunu göstermiştir. Bugüne kadar Parkinson hastalığına bağlı 26 gen lokusu tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, Parkinson hastalığı ile ilişkili genler üzerine literatüre katkı sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, SNCA, α -Sinüklein, Lewy cisimcikleri

Parkinson Disease and Associated Genes

ABSTRACT

Parkinson disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. Essential pathological findings of Parkinson's disease; progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and striatum in the midbrain and accumulation of inclusions in the neurons called Lewy bodies. Many researchers have shown that Parkinson's disease is rarely caused by familial, especially sporadic factors (environmental and genetics) contribute to the initiation and progression of this disease. 26 gene loci related to Parkinson's disease have been identified until now. Aims of this study, contributing to the literature on genes associated with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson disease, SNCA, α -Synuclein, Lewy bodies

I. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), hareket bozukluğu ile birlikte görülen ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Parkinson hastalığının başlıca bulguları; hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), istirahat halinde titreme (tremor), kaslarda sertlik (rijidite), duruşu ve dengeyi koruyan reflekslerin bozulmasıdır [2]. Parkinson hastalığının temel patolojik bulguları; orta beyindeki substantia nigra pars compacta ve striatum bölgesindeki dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ve nöronlar içerisinde Lewy cisimciği denilen inklüzyonların birikimidir [3]. Striatumdaki dopamin eksikliği Parkinson hastalığında görülen motor semptomlardan sorumludur [4, 2, 5]. Motor semptomlar, nigral nöronların %50-70'i kaybedilene ve striatumdaki dopamin içeriğinin %80'i tükenene kadar ortaya çıkmaz [6, 7].

Parkinson hastalığı toplumda her 1000 kişiden 1-2 kişide gözlemlenmektedir [8]. Parkinson hastalığının görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, 65 yaş üstü bireylerin %2'sini etkilemektedir ve bu oran 85 yaş üstü bireylerde % 4-5'e çıkmaktadır [6, 4]. Çeşitli çalışmalarda dünya genelinde Parkinson hastalığının toplumda görülen prevalansının 18-328/100000 olduğu bildirilmiştir [9]. Türkiyede ise yapılan bir çalışmada hastalığın prevalansının 111/100000 olduğu rapor edilmiştir [10].

II. PARKİNSON HASTALIĞINDA ROL OYNAYAN BAŞLICA GENLER

Genom çapında ilişki çalışmalarında (GWAS), Parkinson hastalığına yakalanma riskini arttıran 26 gen lokusu tanımlanmıştır [11]. Bu lokusların 8'inde bulunan genlerde (SNCA, LRRK2, EIF4G1, VPS35, PRKN, DJ1, PINK1 ve ATP13A2) meydana gelen mutasyonların ailesel Parkinson hastalığına sebep olduğu gösterilmiştir [12]. Ayrıca SNCA (α -Sinüklein), MAPT (Mikrotübül İlişkili Protein Tau) ve LRRK2 (Lösinden Zengin Tekrar İçeren Kinaz 2) genlerindeki varyasyonların Parkinson hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [8].

A. SNCA GENİ

Otozomal dominant Parkinson hastalığının ikinci en sık rastlanan sebebinin SNCA genindeki mutasyonlar olduğu bilinmektedir [13]. SNCA genindeki yanlış anlam mutasyonları ve gen kopya sayısındaki artış Parkinson hastalığına neden olmaktadır [14]. A53T mutasyonu, ilk tanımlanan ve en sık görülen SNCA mutasyonudur. Bu mutasyonu taşıyan bireylerde genellikle erken başlangıçlı Parkinson hastalığı görülmektedir [14, 15].

İlerleyen yıllarda SNCA geninde PH ile ilişkili çeşitli mutasyonlar (A30P, E46K, A18T, A29S, H50Q, G51D, A53E) ile duplikasyonlar ve triplikasyonlar tanımlanmıştır [16-21]. A18T ve A29S mutasyonlarının yeni fosforilasyon bölgesi oluşturduğu ve K-T-K-E-G-V motifine komşu bölgelerdeki ilk lizin aminoasitlerinin metilasyonunu (K23 ve K34) kolaylaştırdığı gösterilmiştir. SNCA mutasyonlarının, α -sinüklein proteinin N-terminal amfipatik bölgesinde aminoasit değişimine yol açtığı bilinmektedir [19]. α -Sinüklein normal olarak hem sitoplazmada hem de presinaptik terminallerde sinaptik vezikül membranlarıyla ilişkili kısımlarda yer almaktadır. Bu sebeple, bu proteininin; sinaptik vezikül salınımı, vezikül trafiği, yağ asiti bağlanması ve nöron sağ kalımı gibi olaylarda önemli bir rol aldığı bilinmektedir [22]. Doğal olarak katlanmayan ve ikincil yapı göstermeyen α -sinüklein, N-terminal amfipatik bölge sarmal-dönüş-sarmal motifi gösterir [14,15].

A18T, A29S ve A30P değişimleri ilk sarmalda; E46K, G50Q, G51D ve A53T değişimleri ise ikinci sarmalda yer alır. A18T, A30P, A29S mutasyonlarının Parkinson hastalığının tipik geç başlangıçlı formuyla ilişkili olduğu; E46K, G50Q, G51D, A53T mutasyonlarının ise daha ağır, hızlı ilerleyen parkinsonizme neden olduğu bildirilmiştir [16]. Yanlış anlamlı mutasyonlar α -sinüklein proteininin amfipatik heliks yapısını bozarak toksik fonksiyon kazanmasına yol açmaktadır. Ayrıca SNCA geni kopya sayısı artışına bağlı olarak α -sinükleinin aşırı ekspresyonu, agregasyon ve fibril oluşumunda artışa neden olmaktadır. SNCA geninin kopya sayısındaki artışlar nokta mutasyonlarına göre daha yaygın olmakla birlikte dünya çapında 27 ailede tanımlanmıştır [22].

B. LÖSİNCE ZENGİN TEKRAR KİNAZ 2 (LRRK2) GENİ

LRRK2 genindeki mutasyonlar, otozomal dominant kalıtılan Parkinson hastalığının en yaygın sebebidir ve dominant kalıtım gösteren tüm ailesel formların %10'undan sorumludur [19]. Bu gen, 51 ekzon içermekle birlikte LRKK2 (Dardarin) adlı büyük bir proteini kodlamaktadır [23]. LRKK2 proteini; bir kinaz, bir GTPaz ve birkaç da protein-protein etkileşim bölgesi içermektedir. Bu gendeki mutasyonların, kinaz aktivitesinin artışına yol açarak Parkinson hastalığına sebep olduğu düşünölmektedir [24]. Görölen tüm varyantlar arasında en sık göröleni G2019S değişimidir ve popölyasyona bağlı olarak sporadik veya otozomal dominant kalıtılan Parkinson vakalarının %5-40'ında görölmektedir [13].

C. VPS35 GENİ

Yapılan literatür incelemelerinde, VPS35 otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyon varlığı, İsvçli bir aileyle birlikte üç farklı ailede ve bir sporadik Parkinson hastasında saptanmıştır [25]. VPS35, protein geri dönüşüm retromer kompleksinin merkezi bir bileşenidir. Bu bileşen endozomdan kopan transmembran kargo proteinlerinin geri kazanımını içerir. VPS35'in patojenik mutasyonlarının bir örneği D620N değişimidir. Bu değişime bağlı olarak kısmi fonksiyon kaybı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu görölmektedir [26].

D. PARKİN (PARK2) GENİ

Parkin geninin; erken başlangıçlı otozomal resesif ailesel Parkinson vakalarının (40 yaş öncesi) yaklaşık yarısından ve erken başlangıçlı sporadik vakaların yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bir ubiquitin ligaz olan Parkin, yıkım için hedeflenen proteinlere ubiquitinin bağlanması katalizler. Parkin genindeki mutasyonların, normal protein yıkımını engellediği rapor edilmiştir [27]. PARK2 ilişkili PH'de genellikle Lewy cisimciği görölmez. Yapılan araştırmalarda, Parkin geni boyunca 170'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar; büyük ve küçük insersiyonlar/delesyonlar, bir veya birkaç ekzondaki kopya sayısındaki artış, anlamsız ve yanlış anlamlı mutasyonlardır. Bu mutasyonlarının görölme sıklığı yaş ilerledikçe azalmaktadır [12].

E. PINK1 (PTEN-TARAFINDAN İNDÜKLENEN KİNAZ 1) GENİ

PINK1, otozomal resesif Parkinson hastalığına yol açan ikinci en sık rastlanan genidir. Bu gen, erken başlangıçlı Parkinson vakalarının yaklaşık %4'ünden sorumludur ve 81 aminoasitlik bir proteini kodlar [8, 15, 28]. Bu zamana kadar rapor edilmiş PINK1 mutasyonlarının üçte ikisinin kinaz bölgesini etkilediği gösterilmiştir. Bu durum, Parkinson hastalığının patolojisinde PINK1 proteininin enzimatik aktivitesinin önemini göstermektedir. PINK1, Parkin proteininin mitokondride toplanmasını sağlar ve Parkin aktivasyonu ile de mitokondrinin otofajik yıkımı başlamış olur. Bu gen, hücrel oksidatif strese karşı mitokondriyal cevabın verilmesinde önemli rol oynar. PINK1 kinazların hedef proteinlerinin, α -sinüklein ve tau proteinleri olduğu düşünülmektedir [11].

F. DJ-1 (DAISUKE-JUNKO-1) GENİ

DJ-1 mutasyonları otozomal resesif erken başlangıçlı Parkinson vakalarının yaklaşık %1-2'sinden sorumludur [15]. DJ-1, oksidatif strese cevapta ve mitokondriyal fonksiyonlarda rol oynar. DJ-1 sitoplazmik bir proteindir ancak oksidatif stres varlığında mitokondri dışı membranına geçer ve antioksidan olarak görev yapar [8].

G. ATP13A2 (ATPaz TİP 13A2) GENİ

ATP13A2 genindeki homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlar; Parkinson hastalığının, Kufor-Rakeb sendromu olarak isimlendirilen otozomal resesif atipik formuna sebep olur. Bu sendrom juvenil başlangıçlıdır (11-16 yaş) ve hızlı ilerler. Hastalıkla birlikte demans, supranükleer tipte bakış felci (supranuclear gaze palsy) ve piramidal bulgular görülür [15]. 1180 amino asit için kodlama yapan ve 29 ekzondan oluşan ATP13A2, ATPaz bölgesine sahip lizozomal bir protein kodlar [12, 15].

H. PLA2G6 GENİ

Bu genindeki mutasyonlar otozomal resesif Parkinson hastalığından sorumludur. Çoğu hastanın beyinde demir birikimi görülmektedir. PLA2G6; 806 aminoasitlik fosfolipaz A2 grup VI'yı kodlar ve bu protein gliserofosfolipidleri hidrolize ederek serbest yağ asitlerinin oluşumunu katalizler [29]. PLA2G6 genindeki fonksiyon kaybı; oksidatif strese yanıt olarak hücrelerde protein birikimi ve apoptoza neden olur [26].

I. FBXO7 GENİ

Bu gendeki mutasyonlar ilk kez otozomal resesif kalıtımın görüldüğü İranlı bir ailede tanımlanmıştır [30]. 443 aminoasitten oluşan F-box 7 proteinini kodlar. Bu proteinin, mitokondriyal devamlılık ve mitofajinin sağlanmasında Parkin ve PINK1 ile doğrudan etkileşimde olduğu gösterilmiştir [31-32]. FBXO7 genindeki mutasyonlar, erken başlangıçlı Parkinson hastalığının resesif geçişli formundan sorumludur [31].

III. PARKINSON HASTALIĞI İÇİN GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

A. GBA (GLUKOSEREBROZİDAZ)

Heterozigot GBA mutasyonlarının, Parkinson hastalığına yakalanma riskini arttırdığı bildirilmiştir [8]. β -Glukoserebrozidaz (GBA) geni, glukolipid metabolizmasında önemli rolü olan lizozomal bir enzim olan glukoserebrozidazı kodlar. Bu gendeki mutasyonlar Gaucher hastalığına (glukolipid depo hastalığı) neden olmaktadır. Günümüze kadar bu gende yaklaşık 300 patojenik mutasyon tanımlanmıştır [8,15]. Bir mutant GBA alleli taşıyan bireylerin taşımayanlara göre Parkinson hastalığına yakalanma riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir [13]. GBA'nın iki mekanizma ile hastalığa yakalanma riskini arttırdığı düşünülmektedir. Birincisi, GBA'daki mutasyona bağlı olarak gerçekleşen fonksiyon kaybının, otofajik yolağı bozarak lizozomal yıkımdaki yetersizliğe neden olmasıdır. Bu durum α -sinükleinin yetersiz yıkımı ve agregasyonuna neden olur [8]. İkincisi, α -sinükleinin plazma membranına bağlanmasıyla kazandığı fibrilizasyon kapasitesi ile ilgilidir. α -sinüklein'in, glukozilseramid içeren glikosfingolipidlere bağlandığı gösterilmiştir. Mutasyona uğramış GBA aktivitesindeki azalma, glukozilseramid birikimine neden olacak ve dolayısıyla glukozilseramid birikiminin de α -sinüklein agregasyonuna etki edeceği düşünülmektedir [24].

B. MAPT (MİKROTÜBÜL-İLİŞKİLİ PROTEİN TAU)

Genom çapında ilişki çalışmalarını de içeren birçok çalışmada, MAPT lokusunun H1 haplotipinin Parkinson hastalığı için bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Bu gen, progresif supranükleer felç ve kortikobazal dejenerasyon için risk faktörüdür ve buradaki mutasyonların ailesel frontotemporal demansın bir tipine yol açtığı bulunmuştur. MAPT geni, mikrotübül ilişkili protein tau'yu kodlar. [8, 24, 33].

Bu çalışmada bahsedilen Parkinson hastalığına neden olduğu bilinen genler ve özellikleri Tablo1'de verilmiştir.

Tablo 1. Parkinson Hastalığına neden olduğu bilinen genler ve özellikleri [24,29]

Lokus	Kromozomal Bölge	Gen	Protein	Kalıtım	Hastalık
PARK1/PARK4	4q21-22	SNCA	α -Sinüklein	OD	EBPH
PARK2	6q25.2-27	Parkin	Parkin	OR	EBPH
PARK3	2p13	Bilinmiyor	Bilinmiyor	OD	GBPH
PARK5	4p14	UCHL1	Ubiquitin c terminal hidrolase	OD	GBPH
PARK6	1p35-36	PINK1	Pten-induced putative kinase 1	OR	EBPH
PARK7	1p36	PARK7	DJ-1	OR	EBPH
PARK8	12q12	LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2	OD	GBPH

PARK9	1p36	ATP13A2	Lysosomal type 5 ATPase	OR	Kufor-Rakeb Sendromu
PARK10	1p32	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Risk fktr	Bilinmiyor
PARK11	2q36-q37	GIGYF2	GRB interacting GYF protein 2	OD	GBPH
PARK12	Xq21-25	Bilinmiyor	Bilinmiyor	X-kromozomuna bağlı	GBPH
PARK13	2p13	Omi/HTRA2	HTRA serine peptidase 2	OD	GBPH
PARK14	22q13.1	PLA2G6	Phospholipase A2	OR	Juvenil levodopa-duyarlı distoni parkinsonizm
PARK15	22q12-13	FBXO7	F-box only protein 7	OR	Erken başlangıçlı parkinsonizm-piramidal sendrom
PARK16	1q32	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Risk faktörü	GBPH
PARK17	16q11.2	VPS35	Vacuolar protein sorting 35	OD	GBPH
PARK18	3q27.1	EIF4G1	Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	OD	GBPH
PARK19	1p36.21	DNAJC16	DNAJ/HSP40 homolog subfamily C member 6	OR	EBPH
PARK20	21q22	SYNJ1	Synaptojanin 1	OR	EBPH

IV. SONUÇ

Bu çalışmada yaşla birlikte artmakta olan ve toplumda ileri yaşlarda grlme sıklığı yaklaşık %4-%5 olan Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve bu hastalıktan sorumlu olan genler hakkında detaylı bilgi verilerek literatüre ve araştırmacılara yapacak oldukları çalışmalar için katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

V. KAYNAKLAR

- [1] J. Lotharius, P. Brundin, "Impaired dopamine storage resulting from alpha-synuclein mutations may contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease," *Human Molecular Genetics*, vol. 11, no. 20, pp. 2395-2407, 2002.
- [2] S. Özekmekçi, H. Apaydın, *Parkinson Hastalığı Hasta ve Yakınları İçin El Kitabı*, 5.baskı, İstanbul, Türkiye: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti, 2013, ss. 1-5.
- [3] K.S. McNaught and C.W Olanow, "Proteolytic Stress: A Unifying Concept for the Etiopathogenesis of Parkinson's Disease," *Annals of Neurology*, vol. 53, no. 3, pp. 73-86, 2003.
- [4] M.J. Farrer, "Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects," *Nature Reviews Genetics*, vol. 7, no. 4, pp. 306-318, 2006.
- [5] J.M. Shulman, P.L. De Jager, M.B. Feany, "Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 6, pp. 193-222, 2011.
- [6] L.M. Bekris, I.F. Mata, C.P. Zabetian, "The Genetics of Parkinson Disease," *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, vol. 23, no. 4, pp. 228-242, 2010.
- [7] W. Dauer and S. Przedborski, "Parkinson's Disease Mechanisms and Models," *Neuron*, vol. 39, pp. 889-909, 2003.
- [8] O.B. Tysnes, A. Storstein, "Epidemiology of Parkinson's disease," *Journal of Neural Transmission*, vol. 124, no. 8, pp. 901-905, 2017.
- [9] A.H. Rajput, S. Birdi, "Epidemiology of Parkinson's disease," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 3, no. 4, pp.175-186, 1997.
- [10] R. Çakmur, "Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri," *Journal of Neurology*, vol. 1 pp. 160-163, 2003.
- [11] C.M. Lill, "Genetics of Parkinson's disease," *Molecular and Cellular Probes*, vol. 30, pp. 386-396, 2016.
- [12] S. Lesage, and A. Brice, "Role of Mendelian genes in "sporadic" Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat Disorders*, vol. 18, no. 1, pp. 66-70, 2012.
- [13] M. Spatola, C. Wider, "Genetics of Parkinson's disease: the yield," *Parkinsonism Relat Disorders*, vol. 20, no. 1, pp. 35-38, 2014.
- [14] K.R. Kumar, A. Djarmati-Westenberger and A. Grünwald, "Genetics of Parkinson's Disease," *Seminars in Neurology*, vol. 31 no. 5, pp. 433-440, 2011.
- [15] C. Klein and A. Westenberger, "Genetics of Parkinson's Disease," *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 1-16, 2017.

- [16] S. Fujioka, K. Ogaki, P.M. Tacik, R.J. Uitti, O.A. Ross, Z.K. Wszolek, "Update on novel familial forms of Parkinson's disease and multiple system atrophy," *Parkinsonism Relat Disorders*, vol. 20, no. 1, pp. 29-34, 2014.
- [17] S. Lesage, M. Anheim, F. Letournel, L. Bousset, A. Honoré, N. Rozas, L. Pieri, K. Madiona, A. Dürr, R. Melki, C. Verny, and A. Brice, "G51D α -Synuclein Mutation Causes a Novel Parkinsonian–Pyramidal Syndrome," *Annual Neurology*, vol. 73, no. 4, pp. 459-471, 2013.
- [18] S. Appel-Cresswell, C. Vilarino-Guell, M. Encarnacion, H. Sherman, I. Yu, B. Shah, D. Weir, C. Thompson, C. Szu-Tu, J. Trinh, J.O. Aasly, A. Rajput, A.H. Rajput, A.J. Stoessl, M.J. Farrer, "Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 28, no. 6, pp. 811-813, 2013.
- [19] D. Hoffman-Zacharska, D. Kozirowski, O.A. Ross, M. Milewski, J. Poznański, M. Jurek, Z.K. Wszolek, A. Soto-Ortolaza, J. Sławek, P. Janik, Z. Jamrozik, A. Potulska-Chromik, B. Jasińska-Myga, G. Opala, A. Krygowska-Wajs, K. Czyżewski, D.W. Dickson, J. Bal, A. Friedman, "Novel A18T and pA29S substitutions in α -synuclein may be associated with sporadic Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat Disorders*, vol. 19, no. 11, pp. 1057-1060, 2013.
- [20] S. Saiki, S. Sato, N. Hattori, "Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update," *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 83, no. 4, pp. 430-436, 2012.
- [21] J.J. Zarranz, J. Alegre, J.C. Gómez-Esteban, E. Lezcano, R. Ros, I. Ampuero, L. Vidal, J. Hoenicka, O. Rodriguez, B. Atarés, V. Llorens, G.E. Tortosa, T. del Ser, D.G. Muñoz, J.G. de Yébenes, "The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia," *Annul Neurology* vol. 55, no. 2, pp. 164-173, 2004.
- [22] H. Deng H and L. Yuan, "Genetic variants and animal models in SNCA and Parkinson disease," *Ageing Research Reviews*, vol. 15, pp. 161-176, 2014.
- [23] A.B. Singleton, M. J. Farrer, V. Bonifati, "The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications," *Movement Disorders*, vol. 28, no. 1, pp. 14-23, 2013.
- [24] C. Schulte and T. Gasser, "Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression," *The Application of Clinical Genetics*, vol. 4, pp. 67-80, 2011.
- [25] C. Vilarino-Guell, C. Wider, O.A. Ross, J.C. Dachselt, J.M. Kachergus, S.J. Lincoln, I. A. Soto-Ortolaza, A. S. Cobb, G.J. Wilhoite, J. A. Bacon, B. Beharouz, H.L. Melrose, E. Hentati, A. Puschmann, D.M. Evans, E. Conibear, W.W. Wasserman, J.O. Asly and M. J. Farrer, "VPS35 mutations in Parkinson disease," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 89, pp. 162-167, 2011.
- [26] C. Popescu, "Mechanisms Implicated in Parkinson Disease from Genetic Perspective," *Medical & Clinical Reviews*. vol. 2, no. 3, pp. 1-17, 2016.
- [27] A. Samii, J.G. Nutt, B.R. Ransom, "Parkinson's disease," *Lancet*, vol. 363, no. 9423, pp. 1783-1793, 2004.

- [28] S. Lubbe, H.R. Morris, "Recent advances in Parkinson's disease genetics," *Journal of Neurology*, vol. 261, no. 2, pp. 259-266, 2014.
- [29] D.G. Hernandez, X. Reed and A.B. Singleton AB, "Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance," *Journal of Neurochemistry*, vol. 139, no. 1, pp. 59-74, 2016.
- [30] S. Shojaee, F. Sina, S.S. Banihosseini, M.H. Kazemi, R. Kalhor, G. A. Shahidi, H. Fakhrai-Rad, M. Ronaghi and E. Elahi, "Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays," *American Journal of Human Genetics*, vol. 82, no. 6, pp. 1375–1384, 2008.
- [31] V.S. Burchell, D.E. Nelson, A. Sanchez-Martinez, M.D. Camprubi, R. M. Iwatt, J.H. Pogson, S. J. Randle, S. Wray, P.A. Lewis, H. Houlden, A.Y. Abramov, J. Hardy, N.W. Wood, A.J. Whitworth, H. Leman and H P. Favreau, "The Parkinson's disease-linked proteins Fbxo7 and Parkin interact to mediate mitophagy," *Nature Neuroscience*, vol. 16, pp. 1257–1265, 2013.
- [32] Z.D. Zhou, S.P. Xie, S. Sathiyamoorthy, W.T. Saw, T.Y. Sing, S.H. Ng, H.P. Chua, A.M. Tang, F. Shaffra, Z. Li, H. Wang, P.G. Ho, M.K. Lai, D.C. Angeles, T.M. Lim, E.K. Tan, "F-box protein 7 mutations promote protein aggregation in mitochondria and inhibit mitophagy," *Human Molecular Genetics*, vol. 24, pp. 6314–6330, 2015.
- [33] A. Goris, C.H. Williams-Gray, G.R. Clark, T. Foltynie, S.J. Lewis, J. Brown, M. Ban, M.G. Spillantini, A. Compston, D.J. Burn, P.F. Chinnery, R.A. Barker, S.J. Sawcer, "Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease," *Annals Neurology*, vol. 62, no. 2, pp. 145-153, 2007.