

Parkinson Hastalığında Homozigot PARK7 Mutasyonu: İki Kardeş Olgu Sunumu / Homozygous PARK7 Mutation in Parkinson's Disease: Case Report of Two Brothers

Hülya Apaydın,¹ Sibel Özekmekçi,¹ Derya Uludüz,¹ Yasuko Hatano,² Yoshikuni Mizuno,² Nobutaka Hattori²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Juntendo Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği, TOKYO

ABSTRACT

Homozygous PARK7 Mutation in Parkinson's Disease: Case Report of Two Brothers

Scientific background: Genetic studies for Parkinson's disease (PD) which have increased during last few years have shown that parkin (PARK2), DJ-1 (PARK7) and PINK-1 (PARK6) mutations can cause autosomal recessive early-onset parkinsonism.

Objective: The aim of this study was to investigate by genetic screening methods, the presence of possible genetic mutations in two siblings who have developed PD.

Patients and methods: In these two brothers, PD started at the age of 48 with cervical dystonia and bradykinesia on the left arm, and 56 with tremor on the right hand, respectively. Although they had a favorable response to levodopa, they developed wearing-off phenomenon without dyskinesia on the 4th year. Besides dystonia, the younger brother experienced psychosis and impulse control disorder, as well. Family history revealed first degree consanguinity and the father had also a diagnosis of PD. PD progressed rather slowly in both, but

unfortunately the older brother died due to lung cancer 10 years after the initial diagnosis of PD, while he was on the stage 2 of Hoehn-Yahr scale. The younger brother is still on our follow-up at the 7th year of his PD. Informed consent was obtained and blood samples were sent to the genetic department of Juntendo University in Japan for genetic analysis. Parkin gene mutation and DJ-1 gene mutation were analyzed on the PARK7 locus, by automated direct nucleotide sequencing and performed gene dosage assay using TaqMan real-time quantitative PCR.

Results: After excluding the parkin mutation the presence of PARK7 was detected in both siblings with haplotype analysis. DJ-1 gene mutation analysis responsible for PARK7, revealed a deletion on intron 1.

Conclusion: A rarely encountered PARK7 mutation was identified in two brothers having slowly progressive PD and a favorable response to levodopa, one of whom also had psychotic symptoms. As in the presented cases, the genetic studies performed on early-onset PD patients with positive family history provide significant contributions to the sub-group identification of the disease which exhibits clinical heterogeneity.

Keywords: PARK7, DJ-1 gene, early-onset, autosomal recessive parkinsonism, dystonia, motor complications, psychosis, impulse control disorder

Anahtar kelimeler: PARK7, DJ-1 geni, erken başlangıç, otozomal resesif parkinsonizm, distoni, motor komplikasyonlar, psikoz, dürtü kontrol bozukluğu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Fatih, 34098 İSTANBUL
Tel. ve Faks: 0212 588 37 70
sibeloz@superonline.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 28.12.2007

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for Revision: 12.01.2008

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 03.03.2008

ÖZET

Bilimsel zemin: Parkinson hastalığında (PH) son yıllarda yoğunlaşan genetik araştırmalar, parkin (PARK2), DJ-1 (PARK7) ve PINK-1 (PARK6) mutasyonlarının erken yaşta başlayan otozomal resesif parkinsonizm tablolarına yol açabileceğini göstermiştir.

Amaç: Bu çalışmada, PH gelişmiş olan iki kardeşte genetik tarama ile olası mutasyonların araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: Sunulan iki erkek kardeşte Parkinson hastalığı, 48 ve 56 yaşlarında servikal distoni ve sol kolda bradikineziyle, diğerinde sağ elde tremorla başlamış olup, levodopaya çok iyi semptomatik yanıt alınmıştır. Ancak ikisinde de 4. yılda diskinezi olmaksızın "doz sonu kötüleşmesi" şeklinde levodopaya bağlı motor komplikasyonlar gelişmiştir. Daha genç olan kardeşte distoniye ek olarak, psikoz ve dürtü kontrol bozukluğu semptomları da ortaya çıkmıştır. Soy geçmiş özelliği bakımından anne ve babalarının 1. derece akraba olmasının yanı sıra, babalarının da PH tanısı almış olduğu öğrenilmiştir. PH seyri daha yavaş olduğu büyük kardeş, Hoehn-Yahr Ölçeğine göre 2. evredeyken hastalığının 10. yılında akciğer kanseri nedeniyle vefat etmiştir. Hastalığının 7. yılında olan diğer kardeş halen polikliniğimizde izlenmektedir. Hastaların onayla kan örnekleri alınarak, Japonya'da Juntendo Üniversitesi genetik bölümüne analiz için gönderilmiştir. Parkin gen mutasyonu dahil olmak üzere sonra, nükleotid sekanslama yöntemiyle PARK7 lokusunda DJ-1 gen mutasyonu analiz edilmiş ve "TaqMan" gerçek zamanlı kantitatif PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Her iki kardeşte yapılan genetik taramada haplotip analizinde parkin mutasyonu dışlanmış olup, PARK7 bölgesinde homozigot mutasyon varlığı tespit edilmiştir. PARK7'ye yol açan DJ-1 geni mutasyonu analizinde 1. intronda delesyon saptanmıştır.

Yorum: Çalışmamızda, levodopa yanıtı, yavaş seyirli olan ve birinde psikotik semptomların da eşlik ettiği PH olan iki kardeşte seyrek rastlanan PARK7 mutasyonu saptanmıştır. Sunulan olgularımızda olduğu gibi, aile yükünlüğü bulunan ve PH gelişen hastalarda yapılan genetik incelemeler, klinik olarak heterojen özellikteki hastalığın alt gruplarının belirlenmesinde önemli katkılar sağlamaktadır.

GİRİŞ

Parkinson hastalığına (PH) yol açan nörodejeneratif sürecin etyolojisi halen anlaşılabilir değildir ve olasılıkla genetik ve/veya çevresel faktörlerin bir arada etkileşiminin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar, otozomal resesif geçişli erken başlangıçlı parkinsonizme (OREP) neden olan üç farklı gen mutasyonu tespit edilmiştir: parkin (PARK2),¹ DJ-1 (PARK7)² ve PINK-1 (PARK6).³ OREP olgularının yaklaşık %50'sinde parkin genindeki mutasyonların sorumlu olduğu gösterilmiştir.^{1,4} Kısa bir süre önce, PARK7'den sorumlu DJ-1 genindeki mutasyonların ve PARK6'dan sorumlu PINK1 mutasyonlarının da farklı OREP tablolarına yol açtıkları bildirilmiştir.^{2,3} Bonifati ve ark. ilk kez 27 ile 40 yaşları arasında PH başlamış olan Hollandalı (Ex1-5del) ve İtalyan (L166P) ailelerde patojenik DJ-1

mutasyonları tespit etmişlerdir.² Daha sonraki yıllarda, değişik ülkelerde hastalığın erken başladığı parkinsonizmlilerde DJ-1 geninde diğer mutasyonlar da bildirilmiştir.⁵⁻¹¹ İlk keşfedilen İtalyan ve Hollandalı ailelerden sonra biri homozigot,¹² diğeri heterozigot⁵ olan sadece 2 mutasyon saptanmıştır. OREP hastalarında DJ-1 genini kodlayan mutasyonların prevalansı %1 civarındadır.^{6,7,9,13}

DJ-1 pozitif hastalarda görülen, erken yaşta başlangıç, oldukça simetrik tutulum, hastalığın yavaş ilerleme göstermesi, levodopa tedavisine yanıt alınması, uykunun yararlı etkisi, başlangıçta ortaya çıkan distoni ve reflekslerde artma şeklindeki klinik özellikler, parkin dahil olmak üzere diğer OREP ailelerindeki benzerlik gösterir.^{2,10,11} Bunlara ek olarak, DJ-1 pozitif ailelerde semptomlar tek yanlı başlayabilir ve hastalık şiddeti kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Bulgular hafif bradikinezi ve rijiditeden, şiddetli parkinsonizm semptomlarına ve levodopaya bağlı motor komplikasyonlara varan çeşitlilik gösterir. Bazı hastalarda davranışsal, psikiyatrik bozukluklar veya distonik özellikler de ortaya çıkabilir.^{2,5-7,14-16}

Bu çalışmada, anne ve babaları arasında 1. derecede akrabalık bulunan ve 60 yaş öncesinde PH gelişen iki erkek kardeşte altta yatan genetik bir patolojiyi araştırmak üzere PARK2 ve PARK7 mutasyon analizlerinin yapılması planlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar

PH tanısı İngiltere PH Derneği Beyin Bankası tanı kriterlerine¹⁷ dayanarak konulmuştur. PH'nin şiddeti Hoehn-Yahr (H-Y) Ölçeği¹⁸ ve Birleşik PH Değerlendirme Ölçeğine (BPHDÖ Bölüm I-III)¹⁹ göre değerlendirilmiştir. Soy geçmişlerinde iki kardeşin anne ve babalarının kardeş çocukları olduğu ve 78 yaşında vefat etmiş olan babalarının da ellerinde titreme ve hareketlerinde yavaşlama nedeniyle PH tanısı aldığı öğrenilmiştir. Ancak defalarca sorulduğu

olduğu taktik ve işitsel halüsinasyonlardan ürktüğü ve iç görüsünün kaybolduğu anlaşılmıştır. Başka bir şehirde yaşaması nedeniyle kontrol muayenelerine düzenli gelemeyen hastada, hastalığının 2. yılında lizürid kesilerek levodopa başlanmış ve psikotik semptomların azaldığı ifade edilmiştir.

Hastalığın 4. yılında 600 mg/gün levodopa, 800 mg/gün entakapon ve 6 mg/gün kabergolin tedavisindeyken kontrole gelen hastada doz sonu kötüleşmesi geliştiği anlaşılmıştır. "Açık" dönemlerde amaçsızca koşma, ağaçlara tırmanma ve sallanma şeklinde hiperaktivite hali yaşadığı öğrenilmiştir. Bunlara ek olarak, libido artması, evde amaçsızca dolapları karıştırma ve dolaşma, aşırı miktarda yemek yeme ve bilgisayar oyunlarına fazla düşkünlük şeklinde evvelce bulunmayan dürtü kontrol bozukluğu semptomları geliştiği de anlaşılmıştır. "Kapalı" dönemlerde solda belirgin bilateral ağır bradikinezi (H-Y; 3. evre, BPHDÖ; 51 puan), motor bloklar, sol elinde distonik kasılma, sırtında yanma hissi ve panik atakları olan hastanın "açık" dönemlerde oldukça iyi duruma geldiği gözlenmiştir (H-Y; 2. evre, BPHDÖ; 14 puan). Kabergolin kesilerek 800 mg/gün levodopa, 800 mg/gün entakapon ve 300 mg/gün ketiapin önerilmiştir. Mayıs 2007 tarihinde yapılan kontrol muayenesinde "açık" dönemlerin süresinin uzamakla birlikte motor dalgalanmaların devam ettiği, dürtü kontrol bozukluğu semptomlarının kaybolduğu, ancak depresyonda olduğu gözlenmiştir. Hastanın almakta olduğu 1250 mg/gün levodopa, 800 mg/gün entakapon ve 300 mg/gün ketiapin tedavisine s.c. apomorfine amp. (aralıklı zerk) ve essitalopram 20 mg/gün eklenmiştir.

Olgu 2: Üniversite mezunu olan ve mesleği öğretmenlik olan 56 yaşındaki hastada önce sağ, kısa süre sonra sol elde istirahat tremoru ve hareketlerinde yavaşlama ortaya çıkmış, dört yıl sonra çene titremesi tabloya eklenmiştir. İlk semptom başladığında PH tanısı alan hasta 450 mg/gün levodopa, 0.25 mg/gün pergolid,

50 mg/gün piribedil ve 5 mg/gün selejilin kullanmaktayken, hastalığının 7. yılında Hareket Bozuklukları Polikliniğimize başvurmuştur. Tedaviden yarar gören hastada 4. yılda doz sonu kötüleşmesi geliştiği anlaşılmıştır. Hoehn-Yahr Ölçeğine göre 2. evrede bulunan hastanın BPHDÖ-I-III puanı "kapalı" dönemde 37, "açık" dönemde 18 olarak bulunmuştur. Psikotik semptomlar ve distoni sergilemeyen ve hastalık seyri oldukça yavaş olan hasta, hastalığının 10. yılında (66 y.) akciğer kanseri nedeniyle vefat etmiştir.

Genetik analiz

DNA hazırlanması:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde OREP tanısı konulan iki hastaya ve sağlıklı akrabalarına bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldıktan sonra, genetik analizde kullanılmak üzere EDTA'lı tüplere kan örnekleri alınarak Japonya'da Juntendo Üniversitesi genetik laboratuvarına gönderilmiştir. Burada standart yöntemler kullanılarak DNA hazırlanmıştır.

Bağlantı ve sekans analizi:

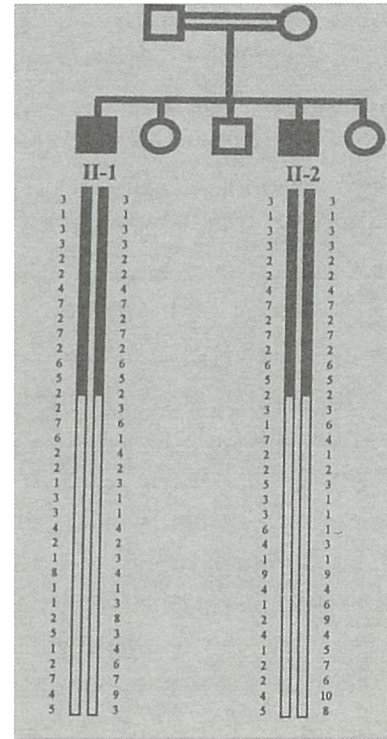
Hastalarda 18 polimorfik DNA belirteci (D1S243, D1S468, D1S2845, D1S2660, D1S2795, D1S2870, D1S214, D1S2663, D1S1612, D1S508, D1S244, D1S450, D1S2736, D1S2667, D1S228, D1S2672, D1S507, D1S2697) kullanılarak, evvelce tanımlanmış protokole²⁰ göre bağlantı analizi yapılmıştır. Ekson-intron sınırlarını içeren kodlayıcı bölgelerin doğrudan dizimi sayesinde parkin mutasyonunun analizi gerçekleştirilmiştir.¹ Ayrıca, 17 DNA belirteci kullanılarak PARK6, PARK7 ve PARK9 bölgeleri için de bağlantı analizi ile PINK-1 mutasyon analizi bilinen protokollere uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.^{20,21} Hastalarda PARK7 lokusuna bağlantısı saptanması üzerine DJ-1 gen mutasyon ve dozaj analizi planlanmıştır. Sekans analizi için PCR yardımıyla DJ-1 geninin kodlayıcı eksonları ve ekson-intron sınırları çoğaltılmıştır.² "Big Dye Terminator Chemistry" (Applied Biosystems, Foster City, CA)

kullanılarak di-deoksi siklus sekansı elde edilmiştir. Takiben ABI377 ve 310 otomatik DNA sekans analizörleri (Applied Biosystems) üzerinde ekson sekansları elde edilmiştir. Nükleotid sekanslama yöntemiyle DJ-1 mutasyonu analiz edilmiştir.

“TaqMan” gerçek zamanlı kantitatif PCR yöntemi kullanılarak gen sayısının belirlenmesi yapılmıştır. Ayrıca her reaksiyonda (Applied Biosystems) internal bir kontrol geni (β -aktin) de kantifiye edilmiştir. Örnekler iki kez incelenmiştir. Her örnekte 50 μ L olan toplam PCR reaksiyon hacmi; deoksiribonükleik asit içermeyen bir suda (22.5 μ L) seyreltilmiş DNA, TaqMan Universal PCR Master karışımı (25 μ L) ve test karışımından (2,5 μ L) oluşmaktadır. PCR, ABI Prism 7700 Sekans Tespit Etme Sisteminde (Applied Biosystems) gerçekleştirilmiştir. İşlemin gerçekleşmesinde gerekli koşullar; 50°C’de gerçekleştirilen 2 dakika süreli inkübasyon, takiben 95°C’de 10 dakika süresince uygulanan ilk denatürasyon aşaması ve 95°C’de 15 sn. ve 60°C’de 1 dakika boyunca gerçekleştirilen 40 siklustan oluşmaktadır. Her testte, DJ-1 genin 1,2,3,4 ve 5 no’lu ekzonlarında heterozigot delesyon olan taşıyıcılardan alınan örnekler pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Halen adı geçen laboratuarda hastalarımızın genetik çalışmaları devam etmektedir.

SONUÇLAR

Elli yedi cm aralığında PARK6, 7 ve 9 bölgeleri boyunca uzanan 35 mikrosatelit belirteçler kullanılarak ilk genişletilmiş haplotipler yapılandırılmıştır. Hastaların DNA örneklerinde, dünyada en sık görülen parkin gen mutasyonu taraması sonuç vermemiştir. Daha sonra daha az sıklıkta görülen diğer mutasyonlar araştırılmış ve bu iki kardeşin DNA örneklerinin haplotip analizinde PARK7 bölgesinde homozigot yapı izlenmiştir. PARK7’ye yol açan DJ-1 geni mutasyonu analizinde eksilme mutasyonu 1. intron’da (kodlamayan bölgede) saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Ailenin soyağacı ve haplotip analizi (hastalıkla ilişkili homozigot haplotipler siyah renk ile çevrelenmiştir)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ebeveynleri arasında yakın akraba evliliğinin yanı sıra aile yüklülüğü gösteren ve PH gelişen iki kardeş hastada yapılan genetik analizde homozigot PARK7 mutasyonu saptanmıştır. Otozomal resesif parkinsonizm tablolarında DJ-1 genindeki (PARK7) mutasyonların çok nadir görüldüğü ifade edilmektedir.^{6,9,11} Fransız PH Çalışma Grubu, Avrupa ve Asya’daki çeşitli ülkelerden 91 OREP bulunan aileyi kapsayan çalışmalarında, PARK7 lokusunda DJ-1 mutasyonunu yalnızca 2 ailede (Hollanda ve İtalya kökenli) saptamışlardır.¹¹ Hague ve ark. semptomları 50 yaşından önce başlamış olan 107 Parkinson hastasından oluşan bir serinin DJ-1 mutasyonu taramasında sadece 1 hastada 1. ve 7. eksonlarda mutasyon bulmuşlardır.⁶ Patolojik olarak PH tanısı almış 185 hastanın 1’inde 2. eksonda, diğerinde 4. eksonda homozigot, 7. eksonda heterozigot DJ-1 mutasyonları bulunmuştur.⁵ Yüz Parkinson hastasını kapsayan heterozigot mutasyonların tarandığı bir diğer

genetik araştırmada, 2 taşıyıcıda (%2) 5. ve 7. eksonlarda DJ-1 mutasyonu bulunmuş, buna karşılık, parkin mutasyonu 17 hastada (%17) saptanmıştır.⁹ Öte yandan, hastalıkları 51 yaşından önce ortaya çıkmış olan Çinli, Hintli ve Malezyalı olan toplam 65 Asya kökenli PH hastasının hiçbirinde DJ-1 mutasyonu bulunmamış ve parkin'e benzemeksizin patojen DJ-1 mutasyonlarının bazı toplumlara özgü olabileceği vurgulanmıştır.²²

DJ-1 geninde 8 ekson bulunmakta olup,² bugüne kadar sekans analizlerinde saptanan DJ-1 genindeki mutasyonlar, bu genleri kodlayan değişik eksonlarda belirlenmiştir.^{5-7,9,11,22} Bizim hastalarımızda saptanan DJ-1 genindeki 1. intronda mutasyonlar daha önce bildirilmemiş olup, halen adı geçen laboratuvarında genetik çalışmamız devam etmektedir. Fransız PH Genetik Çalışma Grubu intronik bölgelerin düzeltici elementler bulduğunu ve dolayısıyla bu bölgelerdeki mutasyonların patojenik olamayacağını ileri sürmüşlerdir.¹¹ Oysa eksonlardaki mutasyonlar fonksiyonel protein kaybına⁶ ve özellikle 4. eksondan sonra prematüre protein oluşmasına yol açmaktadırlar.⁹ Bu bağlamda, hastalarımızda saptanan 1. introndaki delesyonun DJ-1 mRNA stabilitesinde rol aldığına dair spekülasyon yapılabilir. Öğrenildiği kadarıyla hastalarımızın soy geçmiş özellikleri göz önüne alındığında, PH tanısı almış olan babalarının olasılıkla heterozigot mutasyon taşıyıcısı olabileceği düşünülmüştür.

PARK7 mutasyonuna bağlı gelişen OREP erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir.¹¹ Sunduğumuz kardeşlerde PH'nin başlama yaşı Bonifati ve ark.'nın bildirdiği olgulara¹ ve diğerlerine göre^{6,9,11,22} biraz daha ileri olmakla birlikte, hastalık için tipik olan başlama yaşından erkendir. Hastalarımızın klinik özellikleri arasında unilateral başlaması, levodopaya yanıt alınması ve özellikle birinde hastalığın yavaş seyirli olması bakımından, önceden bildirilmiş PARK7 hastalarına uymaktadır.^{2,5,6,14-16} Bunlara karşın, 75 Sırp kökenli Parkinson hastası arasında heterozigot DJ-1

mutasyonu saptanmış olan 1 hastada hastalığın hızlı seyirli olduğu görülmüştür.⁷ Hastalarımızın her ikisinde depresyon, genç olanda ise ek olarak psikotik semptomların da gözlenmesi bildirilen diğer PARK7 olgularınıninkine uyumludur.⁷ Benzer şekilde, kardeşlerin birinde levodopa öncesi distoni gelişmesi de söz konusu mutasyonu taşıyan olgularda bildirilmiştir.^{2,5,16}

Diğer OREP tablolarına yol açan PINK-1 ve parkin mutasyonlu hastaların klinik özellikleri büyük ölçüde DJ-1 mutasyonu olanlara benzemektedir.^{1,3} DJ-1 mutasyonlu hastalarda görülen erken yaşta başlama, levodopa yanıtı, distoni ve/veya psikoz gelişmesi, yavaş progresyon gibi özellikler PINK-1 mutasyonlu hastalarıninkine örtüşmektedir.³ PARK7 mutasyonu saptanan hastalarda istirahat tremoru PARK6 mutasyonu görülen hastalara göre daha az sıklıkta bildirilmiştir.¹⁵ Parkinson hastalığı ise, daha geniş bir fenotipik özellik sergilemekte olup, başlangıç yaşı geç olabilmekte, tremor ön planda olmakta, gün içinde dalgalanmalar görülmekte, distoni seyrek olmakla birlikte levodopaya bağlı diskineziler erken gelişmektedir. Böylece parkin grubundaki hastaların sporadik PH olgularından ayırt edilmesi güç olmaktadır.³

Kromozom 1p36'da^{2,15,16} yer alan DJ-1'in normal işlevi ve dopaminerjik hücre dejenerasyonundaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, antioksidan, proteaz olarak işlev gördüğüne ve ayrıca, DJ-1 ile oksidatif stres yanıtı ve mitokondriyal işlev arasında bağlantı bulunduğuna dair kanıtlar vardır.^{2,23-25} Canet-Aviles ve ark. oksidatif stres varlığında, doğal tip DJ-1'in dış mitokondriyal membrana transloke olduğunu ve nöroprotektif etki gösterdiğini saptamışlardır.²³ Öte yandan, daha önceki çalışmalardan bilindiği gibi, oksidatif stres PH'ye yol açan önemli bir faktördür.²⁶ İlginç olarak, DJ-1 geninin hem normal, hem PH'li beyinlerde en çok astrositlerde bulunması, PH'de nöronal-gliyal etkileşimin önemini vurgulamaktadır.²⁷ Bonifati ve ark. DJ-1'in işlev kaybının nörodejenerasyona sebep

olabileceğini ileri sürmüşlerdir.² Her ne kadar sporadik Parkinson hastalarında henüz DJ-1 mutasyonları tespit edilememişse de,⁵ DJ-1 proteininin oksitlenmiş erimez halinin sporadik Parkinson hastalarının beyinlerinde biriktiği gösterilmiştir.^{25,28,29}

Bu çalışmada, olgularımızda elde ettiğimiz bulgulara dayanarak, aile yükünlüğü bulunan ve tipik PH'ye göre nispeten erken yaşlarda PH gelişen hastalarda yapılan genetik incelemelerin, klinik olarak heterojen özellikleriyle tanınan PH'nin alt gruplarının belirlenmesinde önemli katkılar sağlayabileceğini düşünüyoruz. Bunların yanı sıra, semptomları geç yaşlarda başlayan hastalarda da parkinsonizme neden olabilecek diğer önemli genetik lokalizasyonların saptanması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.
2. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259.
3. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304:1158-1160.
4. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000;342:1560-1567.
5. Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54(3):283-286.
6. Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol* 2003;54:271-274.
7. Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, et al. Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) mutations in early-onset Parkinson disease: Parkin mutation frequency depends on ethnic origin of patients. *Hum Mutat* 2004;23:1-7.
8. Clark LN, Afridi S, Mejia-Santana H, et al. Analysis of an early-onset Parkinson's disease cohort for DJ-1 mutations. *Mov Disord* 2004;19:796-800.
9. Hedrich K, Djarmati A, Schäfer N, et al. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:389-394.
10. Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V. Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56:427-431.
11. Ibáñez P, De Michele G, Bonifati V, et al; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Screening for DJ-1 mutations in early onset autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003;61:1429-1431.
12. Hering R, Strauss KM, Tao X, et al. Novel homozygous p.E64D mutation in DJ1 in early onset Parkinson's disease (PARK7). *Hum Mutat* 2004;24:321-329.
13. Lockhart PJ, Lincoln S, Hulihan M, et al. DJ-1 mutations are a rare cause of recessively inherited early onset parkinsonism mediated by loss of protein function [Letter]. *J Med Genet* 2004;41:e22.
14. Dekker M, Bonifati V, van Swieten J, et al. Clinical features and neuroimaging of PARK7-linked parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18:7751-7757.
15. van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, et al. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 2001;69:629-634.
16. Bonifati V, Breedveld GJ, Squitieri F, et al. Localization of autosomal recessive early-onset parkinsonism to chromosome 1p36 (PARK7) in an independent dataset. *Ann Neurol* 2002;51:253-256.
17. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-1146.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
19. Fahn S, Elton RS, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Publishers 1987. p. 153-163.
20. Hatano Y, Sato K, Elibol B, et al. PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations. *Neurology* 2004;63:1482-1485.
21. Hatano Y, Li Y, Sato K, et al. Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56:424-427.
22. Tan EK, Tan C, Zhao Y, et al. Genetic analysis of DJ-1 in a cohort Parkinson's disease patients of different ethnicity. *Neurosci Lett* 2004;367:109-112.
23. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl acad Sci USA* 2004;101:9103-9108.
24. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann Rev Neurosci* 2005;28:557-587.
25. Zhang L, Shimoji M, Thomas B, et al. Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: regulates its chaperone activity toward alpha-synuclein. *J Mol Biol* 2005;356:11036-11048.
26. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53(Suppl 3):S26-S38.
27. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, et al. The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2004;127(pt 2):420-430.
28. Choi J, Sullards MC, Olzmann JA, et al. Oxidative damage of DJ-1 is linked to sporadic Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Biol Chem* 2006;281:110816-110824.
29. Moore DJ, Zhang L, Troncoso J, et al. Association of DJ-1 and parkin mediated by pathogenic DJ-1 mutations and oxidative stress. *Hum Mol Genet* 2005;14:771-784.