

# Genetika Parkinsonove bolesti

---

Majzec, Mirna

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:488454>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirna Majzec**

# **Genetika Parkinsonove bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021**

*Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

- CBS – kortikobazalni sindrom
- COMT – katehol-o-metil transferaza
- DALY- engl. *disability adjusted life years*
- DBS- engl. *deep brain stimulation*
- DLB- demencija Lewyjevih tjelešca
- LRRK2- engl. *leucine-rich repeat kinase 2*
- LT- Lewyjeva tjelešca
- LN- Lewyjev neurit
- MAO- monoamino oksidaza
- MSA- multipla sistemska atrofija
- MDS- engl. *The International Parkinson and Movement Disorder Society*
- PET- pozitronska emisijska tomografija
- PSP- progresivna supranuklearna paraliza
- RBD- engl. *REM behaviour disorder*
- SNCA- engl.  $\alpha$ -sinuklein
- SNpc – lat. *substantia nigra pars compacta*
- SPECT- engl. *single photon emission computed tomography*
- IPDGC- The International Parkinson Disease Genomic Consortium
- GWAS- Genome-wide association studies
- LOD- engl. *logarithm of the odds*
- NGD- engl. *the Next Generation Sequencing*
- SNCA- synuclein alpha
- VPS35- engl. *the VPS35, retromer complex component gene*
- DMT-1- engl. *divalent metal transporter 1*
- UCHL1- engl. *the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 gene*

- UPS- engl. *ubiquitin-proteasome system*
- GIGYF2- engl. *the GRB10 interacting GYF protein 2 gene*
- EIF4G1- engl. *the eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1 gene*
- HTRA2- engl. *HtrA serine peptidase 2 gene*
- TMEM230- engl. *the transmembrane protein 230 gene*
- CHCHD2- engl. *the coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2*
- PARIS- engl. *parkin interacting substrate*
- PINK1- engl. *PTEN-induced putative kinase 1*
- DJ-1- engl. *the parkinsonism associated deglycase gene*
- ATP13A2- engl. *the ATPase 13A2 gene*
- PLA2G6 – engl. *the phospholipase A2 group VI gene*
- DNAJC6- engl. *the DnaJ heat shock protein family member C6 gene*
- SYNJ1- engl. *the synaptojanin 1 gene*
- PRS- engl. *polygenic risk score*
- AUC- engl. *area under the curve*
- QTL- engl. *quantitative trait loci*
- LD- engl. *linkage disequilibrium*
- GBA- engl. *glucocerebrosidase gene*

# SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Parkinsonova bolest.....	2
4.1. Epidemiologija Parkinsonove bolesti .....	3
4.2. Etiologija Parkinsonove bolesti.....	4
4.3. Patologija Parkinsonove bolesti.....	5
4.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti.....	7
4.4.1. Motorički simptomi.....	8
4.4.2. Nemotorički simptomi.....	9
4.5. Dijagnoza Parkinsonove bolesti.....	12
4.6. Liječenje Parkinsonove bolesti .....	13
4.6.1. Farmakološko liječenje.....	13
4.6.2. Kirurško liječenje.....	15
4.6.3. Eksperimentalno liječenje.....	15
5. Genetika Parkinsonove bolesti.....	17
5.1. Tipovi molekularno-genetičkog istraživanja u Parkinsonovoj bolesti.....	18
5.2. Monogenetski oblik Parkinsonove bolesti.....	19
5.2.1. Autosomno dominantna Parkinsonova bolest.....	19
5.2.2. Autosomno recesivna Parkinsonova bolest.....	29
5.3. Genetski rizični čimbenici u idiopatskom obliku Parkinsonove bolesti.....	36
6. Zaključak.....	39
7. Zahvale.....	40
8. Literatura.....	41
9. Životopis.....	56

# 1. Sažetak

**Naslov rada: Genetika Parkinsonove bolesti**

**Autor: Mirna Majzec**

**Ključne riječi: Parkinsonova bolest, monogenetski oblik Parkinsonove bolesti, genetski rizični čimbenici**

Parkinsonova bolest druga je po redu najčešća neurodegenerativna bolest multifaktorijalne etiologije. Parkinsonova bolest tradicionalno se dijeli na monogenetski/ familijarni oblik Parkinsonove bolesti, te na idiopatski/ sporadični oblik Parkinsonove bolesti. Nastaje primarno kao posljedica propadanja dopaminergičkih neurona u kompaktnom dijelu crne tvari. Kao posljedica nedostatka dopamina javljaju se glavni motorički simptomi koji uključuju tremor u mirovanju, bradikinezu, posturalnu nestabilnost te rigidnost. Uz glavne motoričke simptome, u oboljelih javljaju se i nemotorički simptomi poput apatije, autonomnih poremećaja, depresije, demencije i poremećaja spavanja. Dijagnoza je Parkinsonove bolesti klinička. Osim genetskog testiranja u odabranim slučajevima, definitivna dijagnoza Parkinsonove bolesti može se utvrditi tek posmrtnim identificiranjem neuropatoloških promjena. Liječenje Parkinsonove bolesti za sad je samo simptomatsko, farmakološkim i kirurškim metodama.

Parkinsonova bolest kompleksna je bolest za koju su identificirane česte i rijetke genetske varijante koje doprinose razvoju bolesti. Česte genetske varijante s visokom penetrantnosti dovode do nastanka monogenetskog oblika Parkinsonove bolesti. Mutacije koje uzrokuju monogenetski oblik, jedini su za sada poznati uzrok Parkinsonove bolesti. Rijetke genetske varijante smatraju se rizičnim faktorom za nastanak idiopatskog oblika Parkinsonove bolesti. Smatra se da za nastanak idiopatskog oblika Parkinsonove bolesti važnu ulogu imaju interakcije okolišnih i genetskih čimbenika. Razvojem

tehnologije otkriva se sve veći broj genetskih rizičnih čimbenika. Istraživanja mutacija u monogenetskom obliku te otkrivanjem rizičnih genetskih varijanti u idiopatskom obliku omogućava bolje razumijevanje patogeneze Parkinsonove bolesti te čini važnu podlogu za razvoj terapije usmjerene na zaustavljanje progresije bolesti.



## **2. Summary**

**Title: Genetics of Parkinson's disease**

**Autor: Mirna Majzec**

**Key words: Parkinson's disease, monogenetic Parkinson's disease, genetic risk factors**

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease with multifactorial etiology. Parkinson's disease is traditionally classified as either monogenetic / familial Parkinson's disease or as idiopathic / sporadic Parkinson's disease. It is primarily associated with a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Dopamine deficiency results in major motor symptoms that include resting tremor, bradykinesia, postural instability, and rigidity. In addition to the main motor symptoms, patients also exhibit non-motor symptoms such as apathy, autonomic disorders, depression, dementia, and sleep disorders. The diagnosis of Parkinson's disease is clinical. In addition to genetic testing in selected cases, a definitive diagnosis of Parkinson's disease can only be established by postmortem identification of neuropathological changes. The treatment of Parkinson's disease is currently only symptomatic, with both pharmacological and surgical methods applied.

Parkinson's disease is a complex disease for which common and rare genetic variants have been identified that contribute to the development of the disease. Common genetic variants with high penetrance lead to the development of a monogenetic form of a disease. Genetic mutations that cause the monogenetic Parkinson's disease are the only currently known cause of a disease. Rare genetic variants are considered a risk factor for

the development of idiopathic Parkinson's disease. Interactions of environmental and genetic factors are thought to play an important role in the development of the idiopathic form of a disease. With the development of new technologies, an increasing number of genetic risk factors are being discovered. Studies of mutations in monogenetic disease, and identification of new genetic variants associated with idiopathic Parkinson's disease, provide a better understanding of the pathogenesis, and forms an important basis for the development of therapy aimed at stopping disease progression.

### 3. Uvod

Parkinsonova bolest (PB), druga je najčešća kronična neurodegenerativna bolest, čija je glavna klinička obilježja, prvi put 1817. godine, opisao Engleski liječnik James Parkinson. (1)

Termin parkinsonizam označuje sindrom karakteriziran rigidnošću, tremorom i bradikinezom pri čemu je PB čest uzrok parkinsonizma. (2)

Osim PB, postoje i drugi uzroci sindroma parkinsonizma, poput atipičnog parkinsonizma koji uključuje multiplu sistemsku atrofiju (MSA), demenciju Lewyjevih tjelešca (DBL), progresivnu supranukleranu paralizu (PSP) te kortikobazalni sindrom (CBS). Uz primarne, postoje i sekundarni uzroci parkinsonizma. (3)

Dugo vremena, PB je bila definirana samo kliničkim motoričkim obilježjima parkinsonizma, patološkim supstratom gubitka dopaminergičkih neurona u kompaktnom dijelu crne tvari (lat. substanti nigra pars compacta - SNpc) te intraneuralnim proteinskim inkluzijama poznatim kao LT i Lewyjev neurit koji primarno sadrže  $\alpha$ -sinuklein. Iako ta obilježja ostaju srž PB, naša konceptualizacija bolesti svakodnevno se mijenja sa sve većim dokazima kako su nemotorički simptomi glavna komponenta rane faze bolesti. (1,4)

PB se prezentira u dva oblika: kao familijarni/ genetički poremećaj i kao sporadični/ idiopatski poremećaj. Od toga 85-90% slučajeva čini idiopatski oblik PB, dok 5-15% slučajeva čini familijarni oblik. (1)

## 4. Parkinsonova bolest

PB je kompleksni sindrom sa širokom lepezom uzroka bolesti te širokim spektrom kliničkih simptoma. Predstavlja jednu od najbrže rastućih neurodegenerativnih bolesti sa značajnim porastom prevalencije oboljelih diljem svijeta. U većini populacija, oko 5% slučajeva PB objašnjeno je mutacijama gena povezanih s PB. Ti slučajevi predstavljaju monogenetski oblik PB. Razvoj idiopatskog oblika PB objašnjava se interakcijom gena i okoliša.(5)

PB okarakterizirana je glavnim motoričkim simptomima koji uključuju tremor u mirovanju, bradikinezu, posturalnu nestabilnost, te rigidnost. Dodatni simptomi koji se javljaju mogu biti motoričke i nemotoričke prirode.

Glavno je obilježje PB degeneracija neurona u SNpc, uz posljedično smanjenje dopamina u striatumu te prisutnost intraneuralnih proteinskih inkluzija poznatih kao LT. Uz degeneraciju dopaminergičkih neurona u SNpc, javlja se i degeneracija kolinergičkih neurona bazalne jezgre Meynert (engl. *nucleus basalis Meynert*), noradrenergičkih neurona locus coeruleusa, serotoninergičkih neurona u raphe jezgrama te neurona olfaktornog sustava, cerebralnih hemisfera, leđne moždine, i perifernog autonomnog sustava. (1)

Dijagnoza PB je klinička, a terapija je još uvijek simptomatska, uz glavni cilj suzbijanja simptoma. (6)

## 4.1. Epidemiologija Parkinsonove bolesti

Neurološki poremećaji su trenutno vodeći uzrok invaliditeta u svijetu. Među neurološkim poremećajima, najbrže rastući poremećaj predstavlja upravo PB. (7) Medijan dobno-standardizirane, godišnje stope incidencije u zemljama s visokim dohotkom, iznosi 14 na 100 000 ljudi. Unutar skupine od 65 godina ili starijih, medijan iznosi 160 na 100 000 ljudi. (8)

U industrijaliziranim državama, procijenjena prevalencija u ukupnoj populaciji iznosi 0.3%. Unutar dobne skupina starije od 60 godina, prevalencija iznosi 1%, dok je unutar skupine starije od 80 godina, prevalencija 3%. (9) U 2016. godini, 6.1. milijun ljudi globalno, imalo je PB, od čega je 2.9 milijuna (47.5%) bilo žena i 3.2 milijuna (52.5%) muškaraca. Postotak oboljelih bio je veći u državama s visokim socio-demografskim indeksom, koji je uključivao dohodak po glavi stanovnika, stupanj obrazovanja te stopu fertiliteta.

Broj oboljelih u 2016. je bio 2.4 puta veći od broja oboljelih 1990. godine, kada je on iznosio 2.5 milijuna. (10) Iako je glavni rizični faktor za pojavu bolesti dob, povećanje broja oboljelih u razdoblju od 1990. do 2016. godine, ne može se objasniti samo povećanim brojem starijeg stanovništva, jer je dobno-standardizirana stopa prevalencije porasla za 21.7%. Globalno, PB je u 2016. godini, uzrokovala 211 296 smrtnih slučajeva i 3.2 milijuna godina prilagođenih na onesposobljenost (DALY). (9,10)

Stopa incidencije i prevalencija PB veća je u studijama provedenim u zapadnim zemljama u usporedbi sa studijama provedenim u istočnim zemljama. Ipak, usprkos metodološkim razlikama u studijama zapadnih i istočnih zemalja, obje ukazuju na utjecaj okolišnih, ali i genetskih rizičnih čimbenika na pojavu PB. (11)

Procjenjuje se da u Hrvatskoj PB boluje više od 15.000 ljudi. U 2016. godini od PB umrlo je 200 osoba muškog spola i 172 osobe ženskog spola, odnosno ukupno 372 osobe. (12,13)

## 4.2. Etiologija Parkinsonove bolesti

PB se smatra multifaktorijalnom bolesti, u kojoj važnu ulogu u razvoju bolesti ima interakcija okolišnih i genetski čimbenika. (14)

U većini slučajeva PB se javlja sporadično, dok značajno manji broj slučajeva čini familijarni oblik bolesti. Mutacije gena u familijarnom obliku jedini su za sad poznati uzrok PB. (1)

Interakcije gena i okoliša smatraju se uzrokom pojave idiopatskog PB. Doprinos genetskih čimbenika na razvoj idiopatskog oblika bolesti očituje se u povećanom riziku od obolijevanja osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom PB ili tremora. Neki od okolišnih čimbenika za koje se pretpostavlja da su povezani s povećanim rizikom za razvoj PB uključuju pesticide, prethodnu ozljedu glave, konzumiranje bunarske vode, poljoprivredna zanimanja te korištenje beta blokatora. Okolišni čimbenici za koje se pak smatra da smanjuju rizik od pojavu PB uključuju pušenje, konzumiranje kave, korištenje nestereoidnih protuupalnih analgetika, korištenje blokatora kalcijevih kanala te konzumacija alkohola. (15) Demografski faktori poput dobi, spola i podrijetla također pridonose pojačanom riziku za razvoj bolesti. Dob je najvažniji čimbenik rizika za pojavu PB. (16)

Mnogo toga otkriveno je u pogledu identificiranja mogućih uzroka idiopatskog oblika PB te u pogledu genetske podloge familijarnog oblika PB, kao i njihove međusobne kompleksne interakcije i kliničko-patoloških obilježja. Ipak, veći napredak u spoznajama o etiologiji i mehanizmu nastanka PB postaje nužan, jer čini temelj mogućnosti bolje terapije bolesti. (17)

### 4.3. Patologija Parkinsonove bolesti

Glavno patološko obilježje PB čini depigmentacija crne tvari i locus coeruleus s gubitkom neurona u SNpc. (18) Do gubitka neurona dolazi procesom autofagije i apoptoze. Osim u područjima SNpc, do gubitka neurona dolazi i u brojnim drugim regijama, koje uključuju locus ceruleus, bazalnu jezgru Meynert, pedunkulopontinu jezgru, raphe jezgre, dorzalnu motoričku jezgru vagusa, amigdalnu te hipotalamus. (19)

Drugo važno obilježje PB čini Lewyjeva patologija. Agregacija abnormalno savijenih proteina često je patološko obilježje svih neurodegenerativnih bolesti, uključujući i PB. U PB, nakupine abnormalnog, netopljivog alfa-sinukleina tvore intracelularne inkluzije u tijelu stanice, zvane LT, odnosno LN u staničnim nastavcima. (20)

Alfa-sinuklein je izobilan protein živčanog sustava. Primarno je eksprimiran u neuronima i najčešće lokaliziran u presinaptičkim krajevima te moguće u jezgri. Fiziološka funkcija alfa-sinukleina, još uvijek nije dobro razjašnjena. (21)

Alfa-sinuklein je protein sklon agregaciji i kao proteinski agregat važan je čimbenik nastanka neurodegenerativne bolesti. Međutim, još uvijek se ne zna koja je točno vrsta alfa-sinukleinskog agregata najtoksičnija za neurone. (22) Postoje sve veći dokazi o toksičnosti oligomera i malih fibrila alfa-sinukleina, bazirana na nekoliko mehanizama koji uključuju poremećaj mitohondrijske funkcije, poremećaj homeostaze intracelularnih proteina, stres endoplazmatskog retikuluma, perforaciju membrane sličnu porama te disfunkciju glutamatnog receptora. (23)

Lewyjeva patologija ne zahvaća samo dopaminergične neurone, već zahvaća i kolinergične, noradrenergične, serotoninergične, histaminergične te glutaminergične neurone, što doprinosi širokom kliničkom spektru bolesti. (24) Iako se godinama zna da Lewyjeva patologija zahvaća više struktura, prvi koji su napravili shemu procesa širenja Lewyjeve patologije, bili su Braak i njegovi suradnici. (25) Prema hipotezi Braaka i njegovih suradnika postoji ukupno šest stadija širenja. U korelaciji s patološkim stadijima

širenja je i klinička progresija bolesti. U prvom stadiju, patološke promjene zahvaćaju periferni živčani sustav (autonome neurone), olfaktorni sustav te produženu moždinu (dorzalne motoričke jezgre vagusa i glosofaringeusa). U drugom stadiju, patološke promjene se šire na pons (locus coeruleus, magnocelularni dio retikularne formacije te raphe jezgre) i na sivu tvar leđne moždine. U trećem stadiju zahvaćene su pedunkulopontine jezgre, mezencefalon, bazalni prozencefalon, te limbički sustav. Četvrti stadij obilježen je patološkim promjenama proširenim na limbički sustav, talamus i temporalni korteks. Peti i šesti stadiji zahvaćaju višestruke kortikalne regije. (26) Prvi i drugi stadij odgovaraju pojavi premotoričkih simptoma bolesti poput konstipacije, poremećaja spavanja, prekomjerne dnevne pospanosti, hiposmije te depresije. Treći stadij odgovara pojavi motoričkih simptoma i znakova bolesti, kao posljedica nigrostrijalne deficijencije dopamina. Zadnja tri stadija obilježena su pojavom nemotoričkih simptoma tipičnih za uznapredovalu bolest, poput demencije, urinarnih simptoma te ortostatske hipotenzije. (15)

Upravo postojanje alfa-sinukleinskih inkluzija u olfaktornom bulbusu te dorzalnoj jezgri vagusa, prije početka kliničkih simptoma PB, dovelo je do razvoja hipoteze da PB može započeti i na periferiji te se s periferije širiti u središnji živčani sustav. (27) Postoje sve veći dokazi kako os crijeva-mozak čini važan čimbenik koji pridonosi patogenezi PB, a u kojem vagus služi kao „autocesta“ za prijenos alfa-sinukleina od crijeva do moždanog debla. (28)

Posljednjih godina istraživanja su pokazala da je PB patologija kompleksnija od dotadašnjih poimanja neurodegeneracije uzrokovane Lewyjevom patologijom. (15) Nove spoznaje pokazuju da je u PB prisutna i patologija Alzheimerove bolesti, poput beta-amiloidnih plakova te tau-proteinskih snopića. Postojanje Alzheimerove patologije u PB, u korelaciji je s ranijim nastankom demencije kod oboljelih. (29,30) Također u nekim monogenetskim oblicima PB, nije pronađena Lewyjeva patologija. Ta opažanja sugeriraju na moguće postojanje drugačijih formi alfa-sinukleinskih agregata odgovornih za neuralnu degeneraciju, kao ranije spomenutih oligomera. (15,31) Upala je još jedno važno obilježje PB. (32) U PB, aktivni upalni odgovor u mozgu primarno je posredovan



rezidentnim astrocitima i mikroglijom. Aktivirna mikroglija može otpuštati faktore rasta poput moždanog neurotrofičnog čimbenika (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) i neurotrofnog čimbenika izoliranog iz glija stanica (engl. *glial-derived neurotrophic factor*), ali i štetne reaktivne kisikove i dušikove radikale, te proinflamatorne citokine. Još je nerazjašnjeno kakav utjecaj na neurone ima balans u otpuštanju pojedinih tvari u upalnom odgovoru. (33)

#### **4.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti**

Vodeći motorički simptomi PB uključuju tremor u mirovanju, rigidnost, bradikinezu, te poremećaje hoda s posturalnom nestabilnošću. Dodatni motorički simptomi su „smrzavanje“ hoda (engl. *freezing of gait*), poteškoće govora, poteškoće gutanja te autonomna disfunkcija. Nemotorički simptomi uključuju promjene osjeta, promjene raspoloženja, promjene spavanja, kognitivnu disfunkciju te demenciju. (1)

Zbog kompleksnosti i širokog spektra motoričkih i nemotoričkih simptoma, pokušalo se PB kategorizirati u podtipove. Tradicionalno se PB, prema empirijskim kliničkim opažanjima dijeli na dva podtipa. Jedan podtip čini tremor-dominanta PB (engl. *tremor-dominant Parkinson's disease*), karakterizirana tremorom kao glavnim kliničkim simptomom uz relativnu odsutnost drugih motoričkih znakova te sporom progresijom bolesti. Drugi podtip čini PB s posturalnom nestabilnošću i poteškoćama hoda (engl. *postural instability and gait difficulty- PIGD*), karakterizirana bradikinezom i rigidnošću te bržom progresijom bolesti. (34)

#### 4.4.1. Motorički simptomi

U dominante motoričke simptome PB ubrajamo bradikinezu, tremor, rigidnost te posturalnu nestabilnost. (1)

Bradikineza označava usporenje pokreta, te je ujedno najznačajnije kliničko obilježje PB. Obuhvaća poteškoće planiranja, započinjanja te izvršavanja pokreta. (35) Osim usporenja pokreta, cjelovita definicija bradikineze uključuje i smanjenje amplitude i brzine kod ponavljajućih pokreta. Bradikinezu možemo evaluirati procjenom sljedećih radnji: tapkanjem prstiju, kretnjama ruku, pronacijom-supinacijom, tapkanjem nožnim palcem, tapkanjem stopalom. Iako se bradikineza očituje i u glasu, na licu te u aksijalnom području, za postavljanje dijagnoze PB bradikineza mora zahvaćati udove. (36)

Tremor se definira kao ritmično, nenamjerno oscilatorno kretanje dijela tijela. Tremor u mirovanju definira se kao tremor koji zahvaća dio tijela koji nije voljno aktiviran. Akcijski tremor je bilo koji tremor koji nastaje za vrijeme voljne kontrakcije mišića, a uključuje izometrički tremor, posturalni tremor i kinetički tremor. (37) U većini oboljelih od PB, tremor je dominantan na jednoj strani tijela te su gornji ekstremiteti češće zahvaćeni od donjih. (38) U oboljelih od PB, tremor može zahvaćati jezik, usnu i bradu, ali najčešće ne zahvaća glavu. (39) Karakterističan, za tremor u PB, je tako zvan „*pill-rolling*“ izgled tremora, u kojem pokreti nalikuju valjanju pilula i brojanju novcu. Tremor ruke se često manifestira kod hodanja. Tipično je tremor suprimiran započinjanjem voljne radnje. (38) Poznato je da tremor u PB može biti provociran stresnim situacijama ili kretnjama nezahvaćenih ekstremiteta. Brojanje unatrag, „*Stroop test*“ (čitanje boja napisanih drugom bojom), te tapkanje nezahvaćenom nogom, značajno pojačavaju intenzitet tremora. (40) Tremor u mirovanju najčešće je frekvencije između 4 i 6 Hz. Kinetički i posturalni tremor bez tremora u mirovanju, nisu kriterij za dijagnozu parkinsonizma. Kod pacijenata koji uz tremor u mirovanju imaju i kinetički i posturalni tremor, frekvencija tremora u mirovanju najčešće će biti sporija od frekvencije akcijskog tremora. (36)

Rigidnost označava pojačan tonus mišića, najbolje uočljiv kod izvođenja sporih pasivnih kretnji. Postoje dva tipa rigidnosti: tzv. rigidnost zupčanika (supraponiran tremor) i rigidnost olovne cijevi (nema tremora). (41) Rigidnost se često može manifestirati kao bol u muskuloskeletnom sustavu te je upravo bol u ramenu jedan od često neprepoznatih prvih znakova pojave bolesti. (42,43)

Posturalna nestabilnost nastaje kao posljedica gubitka posturalnih refleksa i najčešće se manifestira u kasnijim stadijima bolesti. (44) Ako se pojavi rano u početku bolesti, može upućivati na dijagnozu atipičnog parkinsonizma. (45) Pacijenti se mogu žaliti na propulziju, nemogućnost sprječavanja padanja prema naprijed, odnosno na retropulziju s padanjem prema natrag. (41) Najveći broj padova kod pacijenata s PB uzrokovano je upravo poremećajem ravnoteže. (46)

Važni sekundarni motorički simptomi uključuju: mikorgrafiju, hipomimiju, smanjeno treptanje, slinjenje, hipofoniju, disfagiju te naglu nesposobnost kretnje. (1) Sekundarni motorički simptomi često su posljedica dominantnih motoričkih simptoma, pa se stoga smatra da je za orofacijalne sekundarne simptome poput disfagije, hipofonije i dizartrije, odgovorna bradikineza te rigiditet orofacijalnog i laringealnog područja. U pacijenata oboljelih od PB javljaju se također respiratorne poteškoće restriktivnog i opstruktivnog tipa, sa značajnim mortalitetom. Restriktivne poteškoće vjerojatno su rezultat rigiditeta prsnog koša, dok su opstruktivne poteškoće rezultat rigiditeta i smanjenog obujma kretnji vrata. (44)

#### **4.4.2. Nemotorički simptomi**

Opće je prihvaćeno da je PB bolest koju osim motoričkih simptoma, značajno karakteriziraju i brojni nemotorički simptomi poput senzornih poremećaja, promjene ponašanja, poremećaja spavanja, autonomne disfunkcije te umor. (47) Iako se dijagnoza PB oslanja na kliničke efekte deficijencije dopamina, PB je povezan s deficijencijom i

drugih neurotransmitera za koje se smatra da su uzrok pojave motoričkih i nemotoričkih simptoma i znakova. Trenutno, najraširenija terapija za PB je dopaminergička terapija, koja nema utjecaj na one aspekte bolesti koji su uzrokovani deficijencijom drugih neurotransmitera, što se reflektira i na limitiranoj terapiji za nemotoričke simptome bolesti. (48)

Senzorni poremećaji česti su simptomi PB. Gotovo svi oboljeli od PB, dožive barem jedan senzorni simptom u premotoričkoj fazi bolesti te se prevalencija i težina senzornih poremećaja povećava s progresijom bolesti. (48)

Hiposmija ili anomsmija javljaju se u gotovo 90% pacijenata oboljelih od PB, te su uglavnom bilateralne i prethode početku motoričkih simptoma povezanih s deficijencijom dopamina. (48,49) U skladu s postavljenom hipotezom Braaka i suradnika, hiposmija može biti uzrokovana specifičnom distribucijom i širenjem LT. (26) Osim hiposmije, od senzornih poremećaja relativno su česti poremećaji vida. Prema nekim istraživanjima čak 78% pacijenata ima barem jedan simptom vezan uz vid ili vizualno-prostorno funkcioniranje. (50)

Drugi važan nemotorički simptom je bol koja je sve češće prepoznata kao jedan od najvažnijih uzroka koji dovode do smanjenja kvalitete života. Može biti svrstana u nekoliko podtipova, uključivo muskuloskeletnu, distoničnu, radikalno neuropatsku i centralnu bol. Bol može prethoditi pojavi motornih znakova ili se može pojaviti nakon već postavljene dijagnoze PB. (42) Suzbijanje boli značajno ovisi o mehanizmu nastanka boli što znači da je suzbijanje mnogo uspješnije ako je bol povezana sa prisutnošću motornih simptoma, nego ako se radi o neuropatskoj ili centralnoj boli. (51) U pacijenata s PB važnu kategoriju nemotoričkih poremećaja čine neuropsihijatarski poremećaji koji obuhvaćaju anksioznost, depresiju, apatiju i umor, kognitivni deficit i demenciju te psihozu.

Anksioznost često koegzistira s depresijom i najčešće se očituje u obliku generalizirane anksioznosti, paničnih napadaja te socijalne fobije. (52) Depresija je česta kod pacijenata oboljelih od PB i smatra se klinički značajnom u čak 35% pacijenata. (53) U usporedbi s

depresijom kod ljudi bez PB, s PB povezana depresija je blaža, s češćom pojavom apatije i anhedonije. (48)

Apatija je specifični simptom PB, koji se može pojaviti sa i bez depresije. Apatija može koegzistirati s anksioznim poremećajem maskirajući se kao depresija. (52) Nedavna metaanaliza pokazuje da je prevalencija apatije u oboljelih od PB oko 40%. (54)

U čak 50% oboljelih, kao simptom se javlja umor. (55) Umor može biti posljedica motoričke disfunkcije, ali može biti i direktno povezan s neuropatologijom. (48)

U uznapredovanom stadiju PB, čest neuropsihijatarski poremećaj čine kognitivna disfunkcija i demencija. Iako se smatraju kasnom komponentom bolesti, blaži oblici kognitivne disfunkcije mogu se javiti i u ranom stadiju. Do 83% pacijenata imat će neki oblik kognitivne disfunkcije. (48,56) Osim demencije, u kasnijim stadijima, bolest se može očitovati i psihozom, koja se najčešće prezentira u obliku vizualnih halucinacija i deluzija. (48)

Poremećaji spavanja, kao važan nemotorički simptom bolesti, javljaju se s prevalencijom od 90%. Najčešći oblik insomnije u PB je fragmentacija sna s čestim noćnim buđenjem. REM poremećaj spavanja (engl. *REM sleep behavior disorder*- RBD) okarakteriziran je kontinuiranom mogućnošću micanja za vrijeme REM faze sna. (47)

U bilo kojem stadiju PB može se javiti i autonomna disfunkcija, a neki oblici poput konstipacije mogu godinama prethoditi pojavi klasičnih motoričkih simptoma. Gotovo sve autonomne funkcije, u PB, mogu biti poremećene. (47) Ortostatska hipotenzija pokazatelj je simpatičke disfunkcije. U oboljelih se javlja s frekvencijom od 30 do 58%. Dodatni problemi, vezani uz krvni tlak, kod pacijenata s PB uključuju noćnu hipertenziju koja može dovesti do oštećenja organa, te postparandijalnu hipotenziju.

Kao oblik autonomne disfunkcije često se javlja i disfagija koja može dovesti do prekomjernog slinjenja, ali se može očitovati i težom komplikacijom poput aspiracije. Gastrointestinalna disfunkcija uključuje disfagiju, poremećeno pražnjenje želuca, konstipaciju, poremećenu defekaciju te bakterijsko prerastanje tankog crijeva.

Gastropareza i poremećeno pražnjenje želuca mogu dovesti do smanjenog apetita, brzog zasićenja, mučnine, povraćanja, gubitka na težini, ali i smanjenja efektivnosti levodope. Crijevna disfunkcija obuhvaća usporeni prolazak hrane kroz debelo crijevo, ali i poremećaj samog akta defekacije zbog nemogućnosti relaksacije sfinktera.

Osim gastrointestinalne disfunkcije, u PB se javlja i urinarna disfunkcija koja uključuje nikturiju, učestalo mokrenje, urgenciju te inkontinenciju kao posljedicu hiperrefleksije mišića detruzora. Kod muškarca oboljelih od PB, javlja se i seksualna disfunkcija najčešće u obliku erektilne disfunkcije, teškoće u postizanju orgazma te prerane ejakulacije. Kod žena s PB, seksualna disfunkcija najčešće poprima formu smanjene seksualne želje te teškoće u postizanju orgazma. (48,57)

Nemotorički simptomi prepoznati su kao ekstremno česta i važna komponenta bolesti, koja se može pojaviti u bilo kojem stadiju bolesti, uključujući i prodormalnu fazu bolesti. (47)

#### **4.5. Dijagnoza Parkinsonove bolesti**

Osim u slučaju genetskog testiranja, u pojedinim oblicima familijarnog oblika PB, definitivna dijagnoza može biti utvrđena samo na bazi posmrtno identifikacije neuropatoloških promjena u mozgu. U svakodnevnom radu, PB je klinička dijagnoza bazirana na anamnezi i neurološkom pregledu. (6)

Međunarodno društvo za Parkinsonovu bolest i poremećaje pokreta (engl. *The International Parkinson's Disease and Movement Disorder Society-MDS*), donijelo je revidirane kriterije za dijagnozu PB. Prema njima, motorički su simptomi ostali srž dijagnostike PB, ali uz postojanje motoričkih simptoma, dijagnoza PB kao uzroka parkinsonizma, oslanja se na dodatnim kategorijama. Dodatne kategorije čine: kriteriji koji

podržavaju dijagnozu, kriteriji koji apsolutno isključuju dijagnozu i tzv. crvene zastavice. (36)

Slikovne pretrage, koje se mogu koristiti za pregled dopaminergičkog sustava, kod pacijenata s PB uključuju pozitronsku emisijsku tomografiju (PET), te jednofotonsku emisijsku kompjuteriziranu tomografiju (SPECT). Slikovne pretrage mogu biti korisne kod postojanja nesigurnosti u ispravnost kliničke dijagnoze ili u istraživanjima, ali su rijetko potrebne u kliničkoj praksi. Genetsko testiranje može pomoći u donošenju odluke kod dijagnoze, ali ne primjenjuje se rutinski jer su monogenetski oblici PB iznimno rijetki. Genetsko testiranje treba se razmatrati kao dijagnostička metoda onda kada postoji pozitivna obiteljska anamneza postojanja PB, kod ranih početaka simptoma, u određenim etničkim skupinama i kod specifične kliničke slike. Od posebnog je interesa pronalazak LRRK2 mutacija, zbog razvoja genetski ciljane terapije za tu mutaciju. (1)

## **4.6. Liječenje Parkinsonove bolesti**

Kao i kod drugih neurodegenerativnih poremećaja, u liječenju PB postoje dva cilja terapijske intervencije. Prvi cilj je kontrola simptoma i povratak svakodnevnom normalnom funkcioniranju, a drugi cilj je modificiranje bolesti i djelovanje na procese koji leže u podlozi same bolesti kroz neuralnu protekciju i obnovu. Trenutno ne postoji terapija koja bi ostvarila drugi cilj pa je sva dostupna terapija usmjerena na kontrolu simptoma. (58)

### **4.6.1. Farmakološko liječenje**

Farmakološka terapija PB još uvijek prvenstveno uključuje lijekove koji povećavaju intracerebralnu koncentraciju dopamina. Ti lijekovi uključuju levodopu, agoniste

dopamina, inhibitore katehol-o-metil transferaze (COMT), inhibitore monoamino oksidaze (MAO) tipa B i amantadin. Farmakološka terapija trebala bi započeti odmah po početku simptoma koji pacijentu čine nelagodu ili ga onesposobljavaju. Cilj farmakološke terapije jest povratiti kvalitetu života pacijenta.

Dopaminergička terapija ima najbolji utjecaj na bradikinezu i na rigidnost. Umjereni učinak ostvaruju inhibitori monoamino oksidaze, dok je kod težih simptoma potrebno liječenje levodopom ili agonistima dopamina. Za razliku od bradikineze, tremor ne odgovara uvijek dobro na dopaminergičku terapiju. Za supresiju tremora često su se koristili antikolinergički lijekovi poput triheksfenidila, no zbog brojnih nuspojava postali su opsolentni. Agonisti dopamina i levodopa povezani su s nuspojavama poput mučnine, dnevne pospanosti, edema, kompulzivnog poremećaja ili halucinacija. Levodopa osigurava najbolju kontrolu simptoma, ali dugoročno je povezana s motoričkim komplikacijama poput diskinezije i motoričkih fluktuacija. Kako bi se odgodila moguća pojava komplikacija, često se liječenje započinje s MAO-B inhibitorima ili dopaminskim agonistima. (15)

Iako je liječenje PB primarno usredotočeno na glavne motoričke simptome, suzbijanje nemotoričkih simptoma čini jednako važan aspekt dobre terapije. Neki nemotorički simptomi, poput depresije, dobro odgovaraju na dopaminergičku terapiju. Depresija se kod bolesnika s PB također može liječiti korištenjem selektivnih inhibitora ponove pohrane serotonina. Najveći problem u terapiji nemotoričkih simptoma čine poremećaji vezani uz kognitivne funkcije. Kognitivni poremećaji u PB često čine poteškoće u liječenju osnovnih obilježja PB. Kod pojave halucinacija ili demencije, smanjuje se osnovna terapija PB uz upotrebu neuroleptika (ako se radi o halucinacijama), odnosno inhibitora acetilkolinesteraze (ako se radi o demenciji). Suzbijanje autonomnih poremećaja ovisi o tipu poremećaja, a u početnim fazama uključuje nefarmakološko liječenje, poput uzimanja dovoljne količine vode kod konstipacije. U kasnijim stadijima, liječenje autonomnih poremećaja najčešće je farmakološko. (1)



#### 4.6.2. Kirurško liječenje

Kirurška terapija, u liječenju PB koriste se više od stoljeća. Većina kirurških postupaka, koji se danas izvode u liječenju PB koriste duboku mozgovnu stimulaciju (engl. *deep brain stimulation* - DBS). U toj metodi, na ciljano mjesto postavlja se elektroda i spaja sa stimulatorom postavljenim u potkožno tkivo prsnog koša. DBS simulira efekte kakve su imale lezije u prijašnjim kirurškim metodama, bez stvarnog stvaranja lezija. Stimulacijske varijable poput frekvencije i napona mogu biti podešene u cilju optimizacije efekta i smanjenja nuspojava. U PB primarno ciljno mjesto za DBS čine subtalamička jezgra i globus pallidus internus. DBS pokazuje dobre rezultate u pogledu tremora te smanjenja „off“ vremena i diskinezije, međutim nema zadovoljavajući učinak na simptome koji primarno ne odgovaraju na levodopu (poput padanja ili demencije). Stoga je procedura prvenstveno namijenjena pacijentima kojima je primarni ograničavajući simptom tremor, kao i pacijentima koji su razvili motoričke komplikacije liječenja levodopom. Nuspojave DBS uključuju uobičajene nuspojave koje prate kirurške postupke, poput infekcije ili krvarenja, te specifične nuspojave poput poremećaja vida, govora, trzaja mišića, parestezije ili depresiju. (1)

#### 4.6.3. Eksperimentalna terapija

Eksperimentalna terapija uključuje terapiju baziranu na stanicama, trofičku terapiju, gensku terapiju te terapiju usmjerenu specifičnom genu.

Terapija bazirana na stanicama se ponajprije odnosi na terapiju transplantacije fetalnih nigralnih stanica ili dopamin neurona izvedenih iz pluripotentnih matičnih stanica. Bazirana je na principu nadomještanja izgubljenih stanica u SNpc. Transplantacija fetalnih nigralnih stanica pokazala se učinkovitom u poboljšavanju motoričkih simptoma u modelima za istraživanje PB, no nije dokazana učinkovitost u dvostruko slijepom

istraživanju. Dodatno, transplantacija fetalnih nigralnih stanica povezana je s pojavom nuspojava u obliku diskinezije te je dokazano da se nakon nekoliko godina i u transplantiranim stanicama razvije PB patologija, a cjelokupna procedura je povezana i s nizom etičkih problema. Terapija matičnim stanicama nije još pouzdano testirana i pojavljuje se zabrinutost zbog mogućih nuspojava poput tumora.

Trofička terapija, terapija je pomoću faktora koji potiču rast neurona i vraćaju funkciju oštećenih neurona. Postoji nekoliko faktora, za koje se pokazalo da imaju povoljan učinak na dopaminergičke neurone u laboratorijskim studijama. Značajan interes pobudili su neurotrofičan faktor iz glijalnih stanica (engl. *glial-derived neurotrophic factor*-GDNF) i neurturin, ali dvostruko slijepa klinička istraživanja nisu pokazala značajnu učinkovitost.

Genska terapija pruža potencijalnu mogućnost dugoročne ekspresije terapijskog proteina. Genska terapija uključuje umetanje DNA terapijskog proteina u virusni vektor, koji može biti inkorporiran u genom stanice domaćina te tako inkorporiran sintetizirati i otpuštati terapijski protein kontinuirano. (1)

Studije na pacijentima s monogenetskim oblikom PB, usmjerene su na razvijanje terapije koja cilja određeni genetski uzrok. Pojedinci nositelji određene mutacije, u budućnosti bi mogli biti liječeni u presimptomatskoj fazi bolesti. Zbog rijetkosti monogenetskih oblika PB, prikupljanje kohorte za istraživanje čini značajan problem, zbog toga je najviše istraživanja usmjereno prema LRRK2 mutaciji, koja je dovoljno česta. Trenutno se razvijaju i testiraju LRRK2 kinaza inhibitori, što upućuje da bi pacijenti s LRRK2 mutacijom mogli biti jedni od prvih u ostvarivanju koncepta tzv. precizne medicine u populaciji oboljeloj od PB. (5)

## 5. Genetika Parkinsonove bolesti

PB je kompleksna neurodegenerativna bolest za koju su identificirane rijetke i česte genetske varijante koje pridonose riziku nastanka bolesti, vremenu početka bolesti i njenoj progresiji. (5)

Lokalizacijom i identifikacijom mutacije alfa-sinkuleina kao uzroka PB, početkom 1990. godine, započinje nova era u istraživanju PB. Upravo je tim otkrićem započela era opširnog istraživanja genetske podloge u nastanku PB, za koju se dotad smatralo da je uglavnom okolišne etiologije. U narednim je godinama raspon otkrića i tehnološki napredak u istraživanjima doveo do ogromne količine podataka, što je dovelo do formiranja internacionalnog konzorcija. (59)

Međunarodni konzorcij za genomiku PB (engl. *The International Parkinson Disease Genomic Consortium*- IPDGC), grupa je visoko suradljivih istraživača s ciljem razumijevanja podloge PB i povezanih poremećaja poput demencije LT, PSP te MSA. (60)

Raspon kojim genetika pridonosi nastanku PB kreće se od DNA varijanti visoke penetrantnosti (uzročne varijante) do varijanti koje individualno veoma malo pridonose riziku nastanka bolesti. Često se genetski rizik dijeli u dvije kategorije: rijetke DNA varijante visokog učinka, koje su tipično uzrokom takozvanog familijarnog ili monogenetskog oblika bolesti, i česte DNA varijante niskog učinka, koje su najčešće identificirane u sporadičnom obliku PB. (5)

## 5.1. Tipovi molekularno-genetičkog istraživanja u Parkinsonovoj bolesti

U istraživanju genetike PB, za identificiranje gena uzročnika te genetskih rizičnih faktora koristi se mapiranje gena ili funkcionalne studije gena kandidata. (61) Studije gena kandidata istražuju povezanost genetske varijante i istraživane bolesti, unaprijed odabirući gen na temelju poznavanja njegove uloge u mehanizmu nastanka bolesti. (62) Mapiranje gena odnosi se na lokalizaciju gena koji su podloga kliničkom fenotipu bolesti na temelju korelacije s DNA varijantama, ali bez potrebe za prethodnom hipotezom o biološkoj funkciji. Metode genskog mapiranja uključuju analizu povezanosti (engl. *linkage analysis*) te cjelogenomske studije asocijacije (engl. *Genome-wide association studies - GWAS*). (61) Studije povezanosti prate povezanost između genetičkog markera i bolesnog fenotipa. Analiza povezanosti temelji se na tendenciji da se promijenjena genetska sekvenca koja uzrokuje bolest i marker na specifičnom lokusu nasljeđuju zajedno, kao posljedica njihove fizičke blizine na istom kromosomu. Mjera vjerojatnosti da se gen, koji uzrokuje bolest, i neki marker nasljeđuju zajedno, zove se logaritam šansi (engl. *the logarithm of the odds - LOD*). Nakon što se regija povezanosti suzi na najmanji mogući interval, započinje sekvenciranje gena u toj regiji. U identificiranju gena značajno je pridonio razvitak sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *Next Generation Sequencing - NGS*) koji je omogućio brže i jeftinije sekvenciranje cijelog genoma ili cijelog egzona pacijenta. Asocijacijske studije pak traže povezanost između rizičnog čimbenika i bolesti, pri čemu genetička asocijacija postoji ako su određeni aleli/ genotipovi/ haplotipovi češći kod osoba koje boluju od određene bolesti, u odnosu na opću populaciju. U cjelogenomskoj studiji asocijacije, identifikacija genetičkih rizičnih faktora za razvoj PB postiže se analiziranjem više tisuća polimorfizama jedne baze (engl. *single nucleotide polymorphisms - SNP*) u velikim grupama pacijenata sa sporadičnim oblikom PB te zdravih pojedinaca. Potom se uspoređuje SNP frekvencija u te dvije grupe. Ako je određena varijanta češća u PB pacijenata, ona se koristi za identifikaciju regije gena u kojoj se gen, koji pridonosi nastanku bolesti, najvjerojatnije nalazi. Unatoč činjenici da su cjelogenomske studije utvrdile brojne gene koji pridonose predispoziciji razvoja složenih

bolesti, uključujući i neurodegenerativne bolesti, omjeri šansi (engl. odds ratio - OR), koji se povezuju s rizičnim alelima ovih gena, općenito su niski i odgovorni tek za manju proporciju nasljednosti. (61,63)

## **5.2. Monogenetski oblik Parkinsonove bolesti**

U PB, iako dosta pojednostavljen termin monogenetski, koristi se za oblik bolesti uzrokovanu genetskim varijantama s visokom penetrantnosti. Preko dvadeset visoko penetrantnih gena povezano je s pojavom PB. (61) Otprilike 5 do 10% oboljelih od PB ima monogenetski oblik bolesti. (64) Iako monogenetski oblici bolesti čine manjinu PB, oni su važni zbog nekoliko razloga: 1) u odabranim slučajevima, identificiranje monogenetskog uzroka može omogućiti definitivnu dijagnozu određenog tipa PB za vrijeme života; 2) genetika PB može imati implikaciju za genetsko savjetovanje; 3) poznavanje gena uzročnika omogućava bolje razumijevanje patofiziologije PB; i 4) omogućuje se korištenje personaliziranog pristupa liječenja monogenetskog PB terapijom ciljanom prema specifičnom genu. (6)

### **5.2.1. Autosomno dominantna Parkinsonova bolest**

Geni, za koje se smatra da su uzroci autosomno dominantnog oblika PB, su: SNCA, LRRK2, VPS35, GBA, UCHL-1, POLG, HTRA2, GIGYF2, EIF4G1, DNAJC13, TMEM230, LRP10, CHCHD2. Od toga se tek SNCA, LRRK-2, VPS35 geni mogu s visokom pouzdanošću smatrati genima uzročnicima PB. (5,65)

## 1.Gen za alfa-sinkulein (engl. *synuclein alpha*) – SNCA gen

SNCA gen je gen koji kodira alfa sinuklein. Smješten je na kromosomu 4q21–q23 te je bio prvi gen identificiran kao definitivni genetski uzročnik PB. Godine 1997., u obitelji talijanskog podrijetla te tri obitelji grčkog podrijetla, pronađena je pogrešna (engl. *missense*) mutacija A53T. Mutacija A53T, rijetka je mutacija s frekvencijom manjom od 0.5% u oba, familijarnom i sporadičnom obliku PB. Naknadno je nađena u još nekoliko pacijenata grčkog i talijanskog podrijetla te u rijetkih pacijenata iz Švedske, Japana, Poljske, Koreje. (66,67)

Nakon A53T mutacije, pronađeno je još pet točkastih mutacija SNCA gena povezanih s PB: A30P, E46K, H50Q, G51D, A53E. Također utvrđeno je da PB može nastati i multiplikacijom cijelog lokusa (duplikacijom, triplikacijom, kvadriplikacijom). (68)

A30P mutacija pronađena je 1998. godine u dva člana obitelji njemačkog podrijetla čija je pokojna majka također bolovala od PB. (69) Fenotip A30P mutacije sličan je fenotipu sporadičnog tipa PB s rasponom godina početka bolesti od 54. do 76. godine. (70)

Mutacija E46K kod koje dolazi do supstitucije glutamične kiseline s lizinom, prvi put je otkrivena 2004. u španjolskoj obitelji s autosomno dominantnim parkinsonizmom, demencijom i halucinacijama. Početak bolesti je najčešće između 50. i 65. godine, dok smrt nastupa najčešće između 64. i 75. godine. (71)

H50Q mutacija identificirana je u pacijenta englesko-velškog podrijetla koji je počeo bolovati od PB-a u 60. godini života s pozitivnom obiteljskom anamnezom parkinsonizma i demencije. Ista mutacija identificirana je u žene s PB bez pozitivne obiteljske anamneze. U oba slučaja bolesnici su dobro odgovarali na liječenje levodopom. (72,73) H50Q mutacija nije bila detektirana u kontrolama, ali još uvijek je potreban oprez kod definitivne pretpostavke o patogenezi ove mutacije, s obzirom na to da trenutno nemamo dostupnih kosegregacijskih studija. (74)

SNCA mutacija, G51D, pronađena je u četiri člana jedne francuske obitelji s neobičnim PD fenotipom. (75) SNCA mutacija G51D pronađena je i u britanskoj obitelji s PB s ranim početkom. Oboljela osoba bila je muškarac, čija bolest je započela u 19. godini, a umro je u 49. godini. Obiteljska anamneza bila je konzistentna s autosomno dominantnim nasljeđivanjem. Neuropatološke karakteristike odgovarale su PB, ali i MSA. (76) G51D mutacija pronađena je i u pacijentice iz Japana, oboljele od PB s ranim početkom, čiji su roditelji u 66. i 64. godini neurološki zdravi, a u obiteljskoj anamnezi od PB bolovao je djed. (77) Naknadno su pronađene još dvije G51D mutacije u dva nesrodna britanska pacijenta. (78) U usporedbi s drugim mutacijama, G51D mutacija klinički je najbližija A53T mutaciji i SNCA triplikaciji, koje su najčešće povezane s ranim početkom bolesti, kognitivnim poremećajima i halucinacijama. Neobičan PB fenotip G51D mutacije uključuje i piramidne simptome, kao i izraženu autonomnu disfunkciju, s varijabilnim odgovorom na levodopu. (75,76,78)

A53E mutacija pronađena je kod žene iz Finske, čija je bolest počela u 36. godini s trajanjem od 24 godine. Klinički je dijagnosticiran atipičan oblik PB. Neuropatološke promjene koje su pronađene slične su onima u mutliplikaciji te G51D mutaciji, a karakteristikama odgovaraju PB i/ili DLB, te MSA. (79)

Triplikacija SNCA gena je pronađena u tri obitelji. Klinička slika oboljelih sezala je u rasponu od tipične PB do atipičnog parkinsonizma pa sve do LBD. (80–82) Za razliku od triplikacija, duplikacije su se pokazale češćim uzrokom PB. Od ukupno sedamnaest pronađenih duplikacija, trinaest ih je identificirano u obiteljima s autosomno dominantnim oblikom PB, a četiri ih je identificirano u sporadičnim slučajevima. (61,83)

Ubrzo nakon otkrića prve SNCA mutacije, otkriveno je da je alfa-sinuklein važna komponenta LT. To je dovelo do povezivanja etiologije i patogeneze familijarnog i idiopatskog oblika PB, te usmjerilo istraživače na proučavanje genetike kao rizičnog faktora. (83)

Mehanizam patogenosti SNCA mutacija još uvijek nije poznat, ali s obzirom na to da su multiplikacije SNCA gena pokazale da klinička slika ovisi o broju multiplikacije, smatra se da se radi o mutaciji dobitka funkcije (engl. *gene dosage effect*). (84)

Iako su mutacije u SNCA genu jasan uzrok PB i prisutnost agregata alfa-sinukleina čini važno patološko obilježje PB, normalna funkcija genskog produkta još je uvijek slabo poznata.

Alfa-sinuklein izobilan je protein živčanog sustava. Primarno je eksprimiran u neuronima i najčešće lokaliziran u presinaptičkim krajevima te moguće u jezgri.

To je protein sa sklonošću pogrešnog savijanja (engl. *misfolding*) i agregaciji. Značajni naponi uloženi su k razumijevanju normalne i abnormalne funkcije ovog proteina. In vitro i in vivo istraživanja sugeriraju da alfa-sinuklein ima važnu ulogu u dinamici membranskog prometa (engl. *membrane trafficking dynamics*), uključujući ulogu u neurotransmisiji te ulogu šaperon proteina. Pogrešno savijanje proteina (engl. *misfolding*) koje može biti potaknuto raznim oksidativnim i upalnim stresorima, vodi nakupljanju toksičnih intermedijarnih spojeva koji uzrokuju promjene svojstva membrane, degradaciju proteasoma te autofagiju.

2. Gen za kinazu bogatu ponavljajućim slijedom leucina 2 (engl. *leucin rich repeat kinase 2 gen*) - LRRK2 gen

Uz SNCA gen, važnu ulogu u dominantnom nasljednom obliku PB ima i LRRK-2 gen.

U 2002. godini, cjelogenomskom analizom povezanosti, u japanskoj obitelji Sagamihara, pronađen je lokus PARK-8, na 12p11.2-q13.1 kromosomu koji je povezan s PB. Obitelj se prezentirala autosomno dominantnim klinički tipičnim oblikom PB bez patološki prisutnih LT. (85) U 2004. godini dvije nezavisne studije provedene na ukupno pedeset i



tri obitelji identificirale su mutacije u LRRK-2 genu, kao osnovu povezanosti PARK-8 lokusa i PB. (86,87)

Kinaza bogata ponavljajućim slijedom leucina dva, poznata još kao dardarin, veliki je protein s funkcionalnom GTPaznom domenom i kinaznim domenama uz koje se nalaze domene proteinske interakcije, a pripada ROCO porodici proteina. LRRK2 mutacije pogrešnog tipa, najčešći su genetski uzrok PB. Samo mutacije u GTPaznoj i kinaznim domenama segregiraju s obiteljskom PB, što ukazuje na važnost tih enzimskih aktivnosti u razvoju PB.

Do danas je otkriveno preko sto mutacija LRRK-2 gena, a samo za nekoliko njih postoje dokazi o patogenosti. Najviše proučavana mutacija je G2091S, s prevalencijom od 4% u familijarnoj PB te 1% u sporadičnim slučajevima diljem svijeta. Prevalencija je značajno viša u pojedinim etničkim grupama, pa u nekim doseže do 42%. Najčešća je u populacijama Sjeverne Afrike, Bliskog istoka te u Aškenaskih Židova, a rijetka je u Aziji. (83,88) Penetrantnost LRRK-2 mutacije ovisna je o dobi, a iako i u uznapredovanoj dobi pokazuje nepotpunu penetrantnost, ukazuje na važnost interakcije gena i okoliša. (88)

Nositelji LRRK-2 mutacije uglavnom se prezentiraju slikom istom kao i oboljeli od sporadičnog oblika PB, s početkom bolesti oko 60. godine, dobrim odgovorom na levodopu, sporom progresijom i rijetko prisutnom demencijom. (83)

Iako trenutno ne znamo točnu funkciju, interakcije, niti patogenost LRRK-2 u PB, vjeruje se da pojačana LRRK-2 aktivnost povećava rizik nastanka PB, jer je povećana kinazna aktivnost dovedena u vezu s degeneracijom nigrostriatuma i formiranjem LT. Također, mutacija G2019S locirana u kinaznoj domeni, povezana je s pojačanom kinaznom aktivnošću. Međutim, iako se dugo vremena vjerovalo da je funkcija kinazne domene najvažnija funkcija LRRK-2, danas se zna da je LRRK-2 iznimno kompleksan protein s brojnim razinama regulacije i enzimskim aktivnostima. Samo je za G2019S mutaciju ustanovljeno da dolazi do pojačane fosforilacije. Za druge mutacije, nije dokazano da su rezultat pojačane aktivnosti kinaze, već je za neke dokazano da rezultiraju smanjenom GTPaznom aktivnosti. Upravu dokazi o pojačanoj kinaznoj aktivnosti te smanjenoj

GTPaznoj aktivnosti čine ovaj kompleksan protein važnim predmetom istraživanja, jer se rasvjetljenjem točnog mehanizma patogenosti omogućava razvoj nove terapije.

Trenutno se razvija terapija inhibitorima kinaze. Farmakološka inhibicija LRRK-2 se pokazala neuroprotektivnom u životinjskim modelima te u ljudskim staničnim linijama. Međutim, iako obećavajuća, zbog nepoznavanja točnog mehanizma djelovanja LRRK-2, ne zna se kakve bi još efekte na stanične funkcije mogla imati dugotrajna terapija inhibitorima kinaze. Nedavna istraživanja snažno govore u prilog da LRRK-2 disfunkcija dovodi do mitohondrijskih defekata i autofagije. Otkrivanjem supstrata LRRK-2 fosforilacije, funkcija tog proteina dovedena je u vezu s vezikularnim transportom. Upravo zbog brojnih interakcija i puteva u koje je LRRK-2 protein involviran, teško je pretpostaviti kakve bi štetne posljedice inhibicija kinaze mogla imati. Detaljnije poznavanje molekularnih mehanizama, uz optimizaciju terapije inhibitorima kinaze, omogućit će i otkrivanje mogućih drugih ciljanih mjesta na koje se može terapijski djelovati, kao i ciljanu populaciju oboljelih na koje bi terapija imala utjecaj. (89,90)

### 3. Gen za VPS35 komponentu retromernog kompleksa (engl. *the VPS35, retromer complex component gene*) - VPS35

U 2008. godini Wider i njegovi suradnici, opisali su švicarsku obitelj s autosomno dominantnim oblikom PB. U velikom istraživanju, na ukupno jedanaest članova iz tri generacije obitelji, nije pronađena prisutna niti jedna do tad poznata mutacija gena, od prije identificiranih kao uzročnika PB. Većina članova zahvaćene obitelji imalo je simptome slične sporadičnom obliku PB, uz raniji početak bolesti. (91) Naknadno je 2011. godine uz pomoć tehnologije nove generacije sekvenciranja, u švicarskoj obitelji otkrivena D620N mutacija VPS35 gena. Ista mutacija otkrivena je u još dodatne tri obitelji te u jednom sporadičnom slučaju PB. (92) Paralelno s tim otkrićem, u nezavisnom

istraživanju, ista mutacija otkrivena je i u austrijskoj obitelji sa šesnaest oboljelih članova. (93)

Pronađeno je nekoliko varijanti VPS35 gena, koje uključuju M57I, I241M, P316S, Y507F, R5244W, I560T, H599R, M607V, L774M, E787K, ali njihova patogenost ostaje nerazjašnjena. (68)

VPS35 gen nalazi se na kromosomu 16q13-q21. Pripada grupi gena za sortiranje vakuolarnog proteina. VPS35 protein dio je retromernog kompleksa. Retromer sudjeluje u retrogradnom transportu proteina iz endosoma u trans-Golgijev aparat. Njegova funkcija smatra se esencijalnom za nekoliko procesa koji uključuju: prijenos hidrolaza i proteaza uključenih u lizosomalnu degradaciju, Wnt sekreciju, čišćenje apoptotičkih stanica, razvoj organizma i druge stanične aktivnosti. (94) Funkcija VPS35 proteina ima ulogu i u razvoju drugih neurodegenerativnih bolesti poput Alzeheimerove bolesti te frontotemporalne lobarne demencije. (68) Smatra se da u nastanku PB uzrokovane mutacijom VPS35 gena sudjeluju dva puta. Prvi uglavnom utječe na signalni put Wnt, a drugi utječe na divalentni metalni transporter 1 (engl. *divalent metal transporter 1* - DMT1) koji posreduje u preuzimanju željeza u stanicu, te prenošenju željeza iz endosoma u citoplazmu. Za signalni put Wnt pronađeno je da ima važnu ulogu u razvoju dopaminergičkih neruona u mezencefalonu, čija je degeneracija uzrok glavnih simptoma PB. (94) Wnt protein sintetizira se u endoplazmatskom retikulumu, odakle se transportira u Golgijev aparat. U Golgijevom aparatu za transport Wnt proteina na površinu stanice potreban je Wntless protein. Nakon dostavljanja Wnt proteina na površinu stanice, Wntless protein se sa stanične membrane internalizira u stanicu procesom endocitoze. Retromer kompleks ima ulogu u povratku Wntless proteina u Golgijev aparat iz endosoma. Pretpostavlja se da je VPS35 mutacija dovodi do disfunkcije retromernog kompleksa, što za posljedicu ima degradaciju Wntless proteina, umjesto njegovog povratka u Golgijev aparat. Degradacija Wntless proteina dovodi pak do poremećaja u Wnt sekreciji. (95) Drugi put nastanka PB kod mutacije VPS35 gena je retromerom posredovano DMT1 pogrešno sortiranje. DMT1 je endogeni transporter željeza, odgovoran za unošenje izvanstaničnog željeza pa i za prenošenje željeza iz endosoma

u citoplazmu. Postoje brojni dokazi o ulozi željeza u patologiji PB i drugih neruodegenerativnih bolesti. (94)

Iako su mutacije VPS35 gena rijetke i uzrok tek 1% familijarne PB i 0.2% sporadične PB, VPS35 gen jedan je od najbolje shvaćenih gena povezanih s PB. Uz to, VPS35 je preko endosoma i vezikularnog transporta povezan i s funkcijom drugih gena važnih u monogenetskom obliku PB kao što su SNCA gen te LRRK-1 gen. Upravo to čini VPS34 gen važnim ciljem budućih istraživanja. (83)

#### 4. Gen za ubikvitin C-terminalnu hidrolazu L1 (engl. *the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 gene*) - UCHL

Godine 1998., Leroy i suradnici otkrili su I93M mutaciju pogreške (engl. missense) UCHL1 gena, u njemačkoj obitelji s PB koja je klinički nalikovala idiopatskom tipu PB s ranijim početkom bolesti. (96)

UCHL1 je protein koji je obilno rasprostranjen u mozgu, čineći 2% od ukupno svih proteina mozga te se također nalazi u LT u oboljelih od PB. (96,97)

UCHL1 je enzim koji je uključen u ubikvitin-proteasom sistem (engl. *ubiquitin-proteasome system* - UPS), igrajući važnu ulogu u sprječavanju akumulacije proteina. (68) Smatra se da bi UCHL1 mogao imati ulogu u stabilizaciji ubikvitina u neuronima, što je kritično za normalno funkcioniranje UPS, a posljedično i za preživljavanje neurona. (98)

#### 5. Gen za GYF protein 2 koji je u interakciji s GRB10 ( eng. *the GRB10 interacting GYF protein 2 gene*) - GIGYF2

Pankratz i suradnici su 2003. godine, korištenjem metode analize povezanosti, u uzorku od sto i pedeset obitelji s autosomno dominantnim oblikom PB, pronašli povezanost

bolesti s kromosomskom regijom 2q36-q37. (99) Kasnije je u dvanaest nesrodnih pacijenata s autosomno dominantnim oblikom PB, sekvencijskom analizom utvrđeno sedam različitih mutacija. (100)

GIGYF je protein uključen u inzulinske receptore i signaliziranje inzulinu sličnog čimbenika rasta (engl. *insulin-like growth factors* - IGFS) i zato se smatra mogućim faktorom u patogenezi PB. Naime, inzulin može regulirati aktivnost dopaminergičkih neurona. Također, moguće je da su lijekovi koji se koriste u liječenju šećerne bolesti, poput agonista receptora za glukagonu sličan peptid -1 (engl. *glucagon like peptide-1* - GLP-1), neuroprotektivni u PB. (68)

Iako je Lautier objavio moguće mutacije GIGYF2 proteina, većina naknadnih studija pronašla je neke od tih mutacija u kontrolama. Metaanaliza koja je uključila deset publikacija zadovoljavajućih kriterija utvrdila je da su dvije genetske varijante, N56S i N457T rizični faktori za PB u bijeloj rasi, ali ne i u populacijama Azije. Za točno utvrđivanje povezanosti GIGYF2 gena i PB te mogući patogenetski mehanizam potrebno je provesti veći broj studija. (101)

#### 6. HtrA serin peptidaza 2 gen (eng. *HtrA serine peptidase 2 gene*) - HTRA2

HTRA2 je još jedan atraktivan gen kandidat za PB. HTRA2 kodira serinsku proteazu lokaliziranu u mitohondrijskom intermembranskom prostoru. (98)

Godine 2005., G399S mutacija detektirana je u pacijentima s PB iz Njemačke. Klinička slika oboljelih nalikovala je kliničkoj slici idiopatske PB. (102) Naknadno su pronađene višebrojne genetske varijante u familijarnom, ali i idiopatskom obliku PB. (68)

Brojne studije ukazuju kako promjene u mitohondrijskoj homeostazi imaju značajnu ulogu u etiologiji PB. HTRA2 je protein koji u suradnji s Parkin proteinom i s PTEN - induciranom navodnom kinazom 1 (engl. *PTEN-induced putative kinase 1* - PINK1) ima važnu ulogu u očuvanju normalne funkcije mitohondrija. (103)

7. Gen za eukariotski faktor inicijacije translacije 4 gamma 1 (engl. *the eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1 gene*) - EIF4G1

Cjelogenomskom analizom multi-incidentne obitelji s autosomno dominantnom PB, ustanovljena je moguća povezanost PB s kromosomskom regijom 3q26-q28. Povezanost i segregacija bolesti objašnjene su mutacijom pogreške c.3614G>A u EIF4G1 genu. Naknadnim sekvenciranjem i analizom genotipova identificirano je još genetskih varijanti EIF4G1 gena. (104) Od tih genetskih varijanti neke su kasnijim istraživanjima pronađene i u kontrolama, što dovodi u pitanje važnost EIF4G1 gena u patogenezi PB.

EIF4G1 je komponenta eukariotskog translacijskog inicijacijskog faktora 4F. Uključena je u regulaciju inicijacije translacije mRNA, koje kodiraju mitohondrijske proteine, proteine staničnog preživljavanja te proteine rasta (kao odgovor na određeni stres). Mutacije mogu dovesti do poremećaja formiranja kompleksa, s posljedičnim mitohondrijskim poremećajem. (68,105)

8. Gen za transmembranski protein 230 (engl. *the transmembrane protein 230 gene*) - TMEM230

TMEM230 gen koji kodira za transmembranski protein u sekretornim i reciklirajućim vezikulama, nedavno je identificiran kao gen povezan s dominantom PB, koja se prezentira tipičnim simptomima. Iako su mutacije i varijante ovog gena rijetke u oboljelih od PB, istraživanja pokazuju njihovu važnu ulogu u sekretornom i reciklirajućem putu, koji su uključeni u mehanizam Lewyjeve patologije. Pretpostavlja se da TMEM230 ima važnu ulogu u brojim staničnim funkcijama, koje uključuju transport sinaptičkih vezikula, transport retromera, sekretornu autofagiju te sekreciju vezikula nastalih od Golgijeva aparata. Kao takav, TMEM230 gen dijeli patogenetske puteve sa SNCA, LRRK-2, VPS35, te PINK1 genima. (106)

9. Gen za namotanu-spiralnu-zavojnicu-namotanu-spiralnu-zavojnicu koja sadrži domenu 2 (eng. *the coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2*) -CHCHD2

Nedavno je cjelogenomskom analizom utvrđena povezanost CHCHD2 mutacija u japanskoj obitelji s autosomno dominantnom PB. Sekvenciranjem nove generacije utvrđeno je da se radi o mutaciji pogreške T61I. U cilju potvrde povezanosti CHCHD2 mutacije s PB, analiza je napravljena na još tristo četrdeset osoba s dominantnom PB. Utvrđeno je da još tri pacijenta imaju mutaciju CHCHD2 gena.

CHCHD2 gen smješten je u intermembranskom prostoru te je uključen u biogenezu i regulaciju enzima u mitohondrijskom lancu za prijenos elektrona. (107) Nedavna istraživanja pokazala su da T61I mutacija CHCHD2 gena, dovodi do stvaranja netopljivog CHCHD2 proteina u mitohondriju, što upućuje da se radi o mutaciji kojom dolazi do gubitka funkcije proteina. Također, ustanovljeno je da T61I CHCHD2 stvara dominantan-negativan efekt na topljivost divljeg tipa CHCHD2, što objašnjava dominantan tip nasljeđivanja. (108)

### **5.2.2. Autosomno recesivna Parkinsonova bolest**

Geni za koje se smatra da uzrokuju autosomno recesivnu PB su: PRKN, PINK-1, PARK-7, ATP13A2, FBX07, DNAJC6, SYNJ1, PLA2G6, VPS13C. RAB39B gen povezan je s X-vezanim oblikom PB. (5,65)

## 1. PARKIN

Parkin je drugi gen za kojeg je dokazano da uzrokuje parkinsonizam i prvi za kojeg je dokazano da se nasljeđuje autosomno recesivno. (83)

Parkin je smješten na 6q36.2-q27 kromosomskoj regiji. Prva povezanost Parkina s autosomno recesivnim juvenilnim parkinsonizmom ustanovljena je kod petorice oboljelih iz četiri nesrodne japanske obitelji. Utvrđeno je da se radi o delecijama egzona u Parkin genu. Karakteristike kliničke slike autosomno recesivnog juvenilnog parkinsonizma uključuju podložnost nastanku diskinezije uzrokovane levodopom, fluktuacije u motorici, parkinsonizam koji odgovara na levodopu te rani početak bolesti. Patološki, bolest je karakterizirana gubitkom neurona u SNpc te u locus coeruleusu, ali bez stvaranja LT. (109) Distonija je nakon tipičnih dominantnih simptoma PB, najvažnije kliničko obilježje i prezentira se u čak 64% pacijenata.

Dosad je zabilježeno dvjesto različitih mutacija, koje uključuju osamnaest varijacija u intronu, trinaest besmislenih mutacija, šezdeset devet mutacija pogreške, dvadeset devet malih insercija ili delecija te sedamdeset jedno preslagivanje unutar egzona od čega su četrdeset dvije delecije i dvadeset šest multiplikacija. (110)

Parkin je jedan od najvećih gena u ljudskom genomu koji kodira E3 ubikvitin ligazu, sastavljenu od ubikvitinu-slične domene i dviju RING domena. Kao E3 ubikvitin ligaza, Parkin ulazi u interakciju s E2 konjugirajućim enzimom čim se olakšava prijenos ubikvitina na ciljani protein. Dodatak ubikvitina može, između ostalog, uzrokovati degradaciju proteina pomoću proteasoma, promjenu u staničnoj funkciji proteina te može promovirati ili sprječavati protein-protein interakciju. Ubikvitinu slična domena veže supstrat, dok je RING domena potrebna za interakciju s E2 konjugirajućim enzimom. (83,110)

Parkin je primarno smješten u citosolu, osim u slučaju mitohondrijskog oštećenja kad je translociran na površinu mitohondrija. (111)



Nakon oštećenja mitohondrija, Parkin se smješta na vanjsku membranu mitohondrija te se fosforilira putem PINK-1. Parkin zatim počinje stavljati fosfo-ubikvitin na ciljana mjesta uključujući i na mitofusin-2. Lanci ubikvitina su potom prepoznati od strane adaptornih proteina dolazi do formiranja autofagosoma, koji su preusmjereni prema lizosomima u svrhu degradacije i recikliranja. Tijekom mitofagije, Parkin stavlja ubikvitin i na BAX i BAK proteine, koji u nedostatku funkcionalnog Parkina, stvaraju oligomere te rade rupe u vanjskoj mitohondrijskoj membrani, što za posljedicu ima otpuštanje mitohondrijskog DNA te citokroma C. Citokrom C u citosolu propagira intrinzičnu apoptozu. Otpuštenu mitohondrijsku DNA prepoznaju citosolni DNA senzori, koji posreduju upalu. Parkin također utječe na transkripciju mitohondrijske DNA putem svojih direktnih interakcija s TFAM proteinom koji je krucijalan za održavanje mitohondrijskog genoma ili putem inhibicije PARIS (engl. *parkin interacting substrate*) transkripcijskog represora PGC-1 $\alpha$ , koji je glavni regulator mitohondrijske biogeneze. (110)

## 2. Gen za PTEN induciranu navodnu kinazu 1 (engl. *PTEN-induced putative kinase 1*)-PINK-1

Godine 2004. pronađenu su homozigotne mutacije, G309D i W437X, PINK1 gena, u jednoj španjolskoj i dvije talijanske obitelji. Radilo se o pogrešnoj mutaciji G309D i besmislenoj mutaciji W537X. (112) PINK-1 mutacije druge su najčešće mutacije koje uzrokuju autosomno recesivnu PB s ranim početkom bolesti. Frekvencija PINK-1 mutacija kreće se između 1 i 9%, sa značajnom varijacijom u ovisnosti o etničkoj pripadnosti. Za razliku od mutacija Parkin gena, mutacije PINK-1 gena, najvećim su dijelom pogrešne i besmislene mutacije. Najveći broj mutacija pronađen je u egzonu sedam, a najčešća mutacija je Q456X. (61)

Klinički fenotip PINK-1 uzrokovane PB, sličan je idiopatskom obliku PB s dobrim odgovorom na levodopu.

PINK-1 gen kodira serin-treonin kinazu sintetiziranu s N-terminalnom mitohondrijskom ciljnom sekvencom. U normalnom mitohondriju, serin-treonin kinaza prenosi se na unutarnju membranu mitohondrija putem TIM/TOM translokaza, gdje dolazi do rezanja N-terminalnog kraja molekule pomoću mitohondrijskih proteaza uz posljedično otpuštanje ostatka molekule u citosol. U citosolu dolazi do degradacije ostatka PINK-1, čime se njegova koncentracija drži na niskoj razini. Čini se da PINK-1 u neuronima ima barem dvije neuroprotektivne funkcije koje su povezane s očuvanjem mitohondrijske homeostaze. Jedna funkcija je regulacija uklanjanja oštećenih mitohondrija, preko aktivacije Parkin proteina i aktivacije mitofagije. Druga funkcija je organizacija mitohondrijskog transporta, preko interakcije s kompleksom motor/ adaptora, koji veže mitohondrij za mikrotubule te omogućava njihov prijenos. (113)

### 3. Gen za deglikazu povezanu s parkinsonizmom ( engl. *the parkinsonism associated deglycase gene*) - DJ-1

PARK7 lokus, 2001. godine mapiran je na kromosomu 1p36 u nizozemskoj obitelji s autosomno recesivnom PB s ranim početkom, s članovima obitelji vjenčanim u krvnom srodstvu. (114) U 2003. godini, provedena su dva nezavisna istraživanja u kojima su pronađene tri homozigotne mutacije (delecija, L166P mutacija i M26I mutacija) i jedna heterozigotna mutacija D149A u DJ-1 genu. (115,116) Mutacije u DJ-1 genu iznimno su rijetke i čine manje od 1% uzroka rane PB. Nositelji mutacija mogu biti homozigoti i složeni heterozigoti. Rezultat mutacije je gubitak funkcije proteina (engl. *loss of protein function*). (83)

DJ-1 gen kodira protein koji pripada obitelji peptidaza C56. DJ-1 protein ima nekoliko specifičnih mehanizama u zaštiti dopaminergičkih neurona. Pokazuje karakteristike šaperon (engl. *chaperone*) proteina, proteaze, glioksalaze te transkripcijskog regulatora. Pomoću tih svojih funkcija, štiti mitohondrije od oksidativnog stresa. DJ-1 također povećava ekspresiju dva mitohondrijska proteina razdvajanja (engl. *mitochondrial*

*uncoupling proteins*- UCP) UCP4 i UCP5, koji suprimiraju produkciju reaktivnih kisikovih radikala, optimiziraju mitohondrijske funkcije te pospješuju preživljavanje neurona. DJ-1 gen ulazi i u interakciju s mitohondrijskim Bcl-xL proteinom, koji regulira aktivnost inozitol trifosfatnog receptora, prevenira otpuštanje citokrom oksidaze C te inhibira apoptozu stanica. U oksidativnom stresu, DJ-1 regulira stresom aktivirane transkripcijske faktore i na taj način štiti stanicu od oksidativnog stresa. Smatra se da sposobnost DJ-1 da djeluje kao senzor redoks homeostaze i mogućnost da aktivira različite transkripcijske faktore, štiti stanicu od agregacije alfa-sinukleina. (83,117)

#### 4. Gen za ATPazu 13A2 (engl. *the ATPase 13A2 gene*) - ATP13A2

Ramirez i suradnici. 2006. godine, opisali su rijetku mutaciju, ATP13A2 gena na kromosomu 1p, u obitelji s Kufor-Rakeb sindromom.

Kufor-Rakeb sindrom rijetka je nasljedna bolest s početkom u ranoj dobi. Uz tipične simptome PB, zahvaćeni pojedinci pokazuju i atipične simptome poput distonije, supranuklearne paralize te demencije.

ATP13A2 kodira protein koji je dio obitelji ATP-aza P5. To je multifunkcionalan protein koji ima deset transmembranskih domena, a za kojeg se smatra da igra ulogu u endo-lizosomalnom putu, u očuvanju mitohondrija i u zaštiti stanica od toksičnosti izazvane metalima. Studije također indiciraju da je ATP13A2 protein prisutan u LT. (83,118) Nove studije pokazuju da ATP13A2 ima funkciju endo-lizosomalnog proteina skele (engl. *scaffold protein*) te kao takav posreduje u prometu proteina. (119)

## 5. Gen za fosfolipazu A2 grupe VI (engl. *the phospholipase A2 group VI gene*) - PLA2G6

PLA2G6 gen kodira za grupu VI kalcij-neovisnih fosfolipaza A2 beta enzima, koje selektivno hidroliziraju glicerofosfolipide, što dovodi do otpuštanja slobodnih masnih kiselina.

Mutacije PLA2G6 povezane su s infantilnom neuroaksijalnom distrofijom, neurodegeneracijom s taloženjem željeza u mozgu i Karak sindromom.

Nedavne studije na Drosophili i fibroblastima pacijenata oboljelih od PB pokazuju da gubitak funkcije PLA2G6 proteina rezultira pojačanom lipidnom peroksidacijom, mitohondrijskom disfunkcijom te posljedičnom abnormalnošću mitohondrijske membrane. (120)

## 6. Gen za F-box protein (engl. *The F-box protein 7 gene*) - FBXO7

Homozigotna R378G mutacija FBXO7 gena, prvi put je opisana u iranskoj obitelji s Parkinson-piramidnim sindromom. Pojedinci u toj obitelji zahvaćeni bolešću prvo su pokazivali znakove spastične paraplegije, a kasnije su razvili parkinsonizam s dobrim odgovorom na levodopu. (121) Kasnije su pronađene još tri različite mutacije FBXO7 u još dvije obitelji. Nositelji mutacija bili su homozigoti i kompleksni heterozigoti. (83)

FBXO7 protein komponenta je kompleksa Skp1-Cullin-F-box protein E3 ubikvitin ligaza. FBXO7 čini komponentu kompleksa za koju se veže supstrat. Mutacije FBXO7 gene dovode do poremećaja mitofagije, što upućuje na ulogu FBXO7 u mitohondrijskoj homeostazi. Smatra se da je nedostatak FBXO7 proteina povezan s smanjenom razinom staničnog NAD<sup>+</sup>, što dovodi do poremećene funkcije kompleksa 1 u lancu prijenosa elektrona te do smanjene razine ATP. Kao posljedica dolazi do povećanja kisikovih radikala u citosolu. (122)

7. Gen za DnaJ heat shock protein obitelji C6 (engl. *the DnaJ heat shock protein family member C6 gene*) - DNAJC6

Mutacija DNAJC6 gena, otkrivena je 2012. godine u dvoje pacijenata s autosomno recesivnim juvenilnim parkinsonizmom. Rani razvoj u oba pacijenta je bio normalan, ali su se znakovi bolesti počeli pojavljivati u jednog pacijenta u 7. godini, a u drugog u 11. godini. Obojica su razvili težak oblik bolesti s izrazitim simptomima. Jedan je ostao nepokretan u 13. godini, a drugi u 18. godini. Odgovor na levodopu je bio slab. (123)

DNAJC6 je lociran na 1p31.3 i kodira auksilin, koji je originalno identificiran kao protein povezan s klatrinom (engl. clathrin associated protein) koji je specifičan za neurone, a najviše se nalazi u neuronskim završecima, što upućuje na njegovu ulogu u recikliranju vezikula u sinapsi. (124)

8. Gen za synaptojanin 1 (engl. *the synaptojanin 1 gene*) - SYNJ1

Homozigotna mutacija SYNJ1 gena, kao uzrok PB ranog početka, pronađena je istodobno u dva različita istraživanja, u talijanskoj i iranskoj obitelji. U svakoj obitelji, roditelji oboljelih bili su u krvnom srodstvu. U talijanskoj obitelji, sin je razvio simptome bradikineze, rigiditeta noge, umora te nevoljne pokrete ruke u 22. godini života. U roku od tri godine izgubio je sposobnost pričanja. Levodopa nije imala učinka. Simptomi su se brzo pogoršavali na početku bolesti, s kasnijom stabilizacijom. Sestra je imala slične simptome, s početkom bolesti u 28. godini. Zahvaćeni pacijenti iz Irana, u anamnezi su imali epileptičke napadaje tijekom dojenačkog doba, te ponovo poslije 3. godine. Razvili su težak, progresivan oblik PB u dvadesetim godinama. Odgovor na levodopu bio je slab. (125,126)

SYNJ1 je lociran na 21q22.2 i kodira synaptojanin 1, fosfoinozimid fosfatazu s glavnim ulogama u postendocitnoj reciklaži sinaptičkih vezikula. (125)

### 5.3. Genetski rizični čimbenici u idiopatskom obliku Parkinsonove bolesti

Termin idiopatska ili sporadična pojednostavljeni je termin za multifaktorijalnu etiologiju PB, koji implicira da se PB pojavljuje spontano bez poznatog uzroka. Današnje spoznaje ipak upućuju na brojne moguće uzroke koji zajedno dovode do pojave PB, a od kojih važnu ulogu čini upravo genetska podloga. Genetički čimbenici rizika, zahvaljujući razvoju GWAS metode, danas se mogu puno lakše detektirati. (5)

Prvi rizični lokusi za PB, pomoću GWAS metode identificirani su 2009. godine. Istraživanje je provedeno na ukupno pet tisuća sedamdeset četiri pacijenata, te osam tisuća petsto pedeset jednoj kontroli. Pronađena su dva statistički značajna signala jedan u SNCA genu (SNCA; rs2736990, OR=1.23,  $P=2.24 \times 10^{-16}$ ) i jedan na MAPT lokusu (rs393152, OR=0.77,  $P=1.95 \times 10^{-16}$ ). Nakon izmjene podataka, s još jednom istraživačkom skupinom, utvrđeno je da su oni također pronašli povezanost između SNCA varijante te PB, što je potvrdilo da je to globalno važan rizični lokus. Dodatno je utvrđeno da česta varijacija u području LRRK2 gena, također modulira rizik za PB (rs1491923, OR=1.14,  $P=1.55 \times 10^{-5}$ ). (127) Deset godina nakon prvih identificiranih rizičnih lokusa, u velikoj metaanalizi, potvrđeno je postojanje ukupno devedeset rizičnih genetskih varijanti unutar sedamdeset osam genomskih regija, što je uključivalo pronalazak trideset osam novih varijanti unutar trideset sedam lokusa. Analizirano je ukupno 7.8 milijuna SNP, u 37 688 pacijenata, 18 618 proxy-slučajeva (pojedinci koji nemaju PB, ali netko u njihovom prvom koljenu ima PB), te 1.4 milijun kontrola. Procijenjeno je da česte genetske varijante doprinose otprilike 22% (16-36%) riziku za nastanak PB. Utvrđeno je da bi se detekcijom većeg broja genetskih varijanti, kod korištenja rezultata poligenetskog rizika (engl. *polygenic risk scoring*-PRS) mogla dobiti površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*- AUC) od 70%. (128) PRS je rezultat koji objedinjuje utjecaj velikog broja genetskih varijanti na nastanak bolesti, uzimajući u obzir pojedinačan utjecaj određene varijante. AUC je površina ispod ROC krivulje koja procjenjuje prediktivnu vrijednost određenog testa. U praksi, AUC pokazuje s kolikom se

točnošću identificiraju pacijenti kao pacijenti, a kontrole kao kontrola. Trenutno je malo vjerojatno da bi se samo korištenjem genetike mogao predvidjeti rizik za nastanak PB u kliničkoj praksi. U budućnosti bi se, populacijskim probirom osoba koje imaju genetski rizik za nastanak bolesti, moglo na temelju prodormalnih simptoma otkriti postojanje PB u ranim stadijima prije početka motoričkih znakova. (5)

Uz otkrivanje novih rizičnih genetskih lokusa za PB, sve više se radi na karakterizaciji biološke podloge za taj rizik. U pokušaju karakteriziranja biološke osnove, koristi se metoda kvantitativnog svojstva lokusa (engl. *quantitative trait loci*-QTL) te identificiranje gena koji bi mogao uzrokovati bolest, a nalazi se u neravnoteži vezanosti (engl. *linkage disequilibrium*-LD) s GWAS signalom. QTL predstavlja regiju u genomu koja je povezana s genskom ekspresijom ili metilacijom. Primjerice, genetska varijanta unutar QTL može dovesti do poremećaja u vezanju transkripcijskog faktora, što za posljedicu ima smanjenu transkripciju gena. Utjecaj QTL može biti lokalni (cis) ili udaljen (trans). Kolokalizacija GWAS signala i ekspresijskih QTL, dovela je do nekih spoznaja o mehanizmima na koji određene genetske varijante utječu na razvoj PB. Veliki broj identificiranih rizičnih lokusa se nalazi u blizini gena koji uzrokuju monogenetski oblik PB. Iako, rijetke genetske varijante u tim genima mogu dovesti do pojave monogenetskog oblika PB, česte genetske varijante unutar tih gena mogu dovesti do povećanog rizika za nastanak PB. Važan rizični faktor za nastanak bolesti čine genetske varijante u genu za glukocerebrozidazu (engl. *the glucocerebrosidase gene* - GBA). GBA kodira glukocerebrozidazu koja je važna u funkciji lizosoma i posljedično uklanjanju pogrešno savijenih proteina. Identifikacija GBA, kao rizičnog gena za PB, nastupila je nakon uočavanja da pacijenti s Gaucherovom bolešću te njihovi srodnici, češće pokazuju znakove parkinsonizma. To je dovelo do otkrića da homozigotne mutacije koje uzrokuju Gaucherovu bolest, čine rizične varijante za PB. Smanjena aktivnost glukocerebrozidaze dovodi do nakupljanja alfa-sinukleina. Ta otkrića podupiru tezu o mogućnosti da slični patogenetski putevi dovedu do pojave familijarnog i idiopatskog oblika PB. (1)

Napretkom tehnologije omogućeno je preciznije istraživanje genetskih varijanti i molekularnih puteva kojim one utječu na pojavu PB. To će u budućnosti omogućiti bolje

prediktivne testove, bolji probir pacijenata za klinička istraživanja iz čega slijedi olakšani razvoj ciljane terapije za određene podskupine pacijenata s PB. (5)



## 6. Zaključak

PB je najbrže je svojom učestalošću najbrže rastuća neurodegenerativna bolest koja je u 2016. godini bila uzrok čak 3.2 milijuna godina života prilagođenih za nesposobnost (DALY). Upravo zbog rasta prevalencije oboljelih od PB te značajnog utjecaja simptoma PB na kvalitetu života pacijenta, ova bolest čini globalno važan medicinski interes. PB karakterizirana je motoričkim simptomima, opisanim još 1917. godine, ali i brojnim nemotoričkim simptomima. Iako već dugo vremena postoji kao klinički entitet, još uvijek se malo zna o etiologiji i patogenezi PB. Zbog nepoznavanja etiologije, a time i patogeneze, terapija bolesnika usmjerena je k suzbijanju simptoma, bez mogućnosti zaustavljanja daljnje progresije. Za sada, jedini poznati uzrok PB čine mutacije gena koje uzrokuju takozvani monogenetski oblik PB. Iako rijedak, monogenetski oblik, omogućio je proučavanje patogenetskih mehanizama nastajanja PB. Napretkom tehnologije spoznalo se da i u idiopatskom obliku bolesti genetika čini vrlo važan faktor. Sve preciznijim metodama, utvrđena su brojna preklapanja između monogenetskog oblika i idiopatskog oblika PB. Tako isti gen, u svom mutiranom obliku, može biti uzrok monogenetske PB, a također određene genetske varijante tog gena predstavljaju rizični faktor za nastanak idiopatskog oblika bolesti. Cilj detaljnijeg istraživanja genetike mogućnost je stvaranja probira kako bi se bolest detektirala prije nastupa motoričkih simptoma. Najvažniji cilj istraživanja genetike je razumijevanje patogeneze PB te razvoj lijekova koji bi djelovali na zaustavljanje progresije bolesti. Danas se zna da je malo vjerojatno da će jedan lijek imati dobar učinak na sve oboljele pa se razvojem koncepta tzv. precizne medicine pristupa razvoju terapije usmjerene prema određenim grupama oboljelih. Daljnja istraživanja i identifikacije gena koji čine podlogu PB te istraživanje njihove biološke uloge, kao i interakcije s okolišnim čimbenicima, otvorit će mogućnost aktivnijeg pristupa liječenju, s mogućnošću modifikacije tijeka bolesti.

## 7. Zahvale

*Zahvaljujem se prije svega svojoj mentorici, prof.dr.sc. Srđani Telarović na nesebičnoj pomoći, savjetima, podršci i strpljenju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se i svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška u tijeku studiranja te mi pružali sigurnost i snagu. Posebno se zahvaljujem svojoj sestri, koja mi je pružila neizmjernu ljubav, podršku i motivaciju.*

## 8. Literatura

1. Warren Olanow C, Klein C, Schapira AHV. Parkinson's Disease. U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, ur. Harrison's principles of Internal medicine. 20. izd. Sv. II. New-York: McGraw-Hill Education; 2018. 3120–32 str.
2. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. The Lancet. 29. svibanj 2004.;363(9423):1783–93.
3. Keener A, Bordelon Y. Parkinsonism. Semin Neurol. 19. rujan 2016.;36(04): 330-4.
4. Kalia LV, Lang AE. Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. Nat Rev Neurol. veljača 2016.;12(2):65–6.
5. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. Lancet Neurol. veljača 2020.;19(2):170–8.
6. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. The Lancet. lipanj 2021.;397(10291):2284–303.
7. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, i ostali. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. studeni 2017.;16(11):877–97.
8. Kaplin AI, Williams M. How Common Are the “Common” Neurologic Disorders? Neurology. 24. srpanj 2007.;69(4):410–1.

9. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* siječanj 2020.;27(1):27–42.
10. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, i ostali. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* studeni 2018.;17(11):939–53.
11. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's Disease—East Versus West. *Mov Disord Clin Pract.* 2018.;5(1):14–28.
12. Svjetski dan Parkinsonove bolesti [Internet]. [citirano 02. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-parkinsonove-bolesti/>
13. Svjetski dan Parkinsonove bolesti, 11. travnja 2020. | Nastavni zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 02. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.stampar.hr/hr/svjetski-dan-parkinsonove-bolesti-11-travnja-2020>
14. Mudrovčić M, Đerke F, Njiric N, Pušeljić M, Dumbović L, Fabijanić U, i ostali. Poremećaji pokreta. 01. prosinac 2015.;3:196–211.
15. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* kolovoz 2015.;386(9996):896–912.
16. Ball N, Teo W-P, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol* [Internet]. 19. ožujak 2019. [citirano 16. lipanj 2021.];10. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433887/>
17. Jellinger KA. How close are we to revealing the etiology of Parkinson's disease? *Expert Rev Neurother.* 03. listopad 2015.;15(10):1105–7.
18. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med.* srpanj 2019.;132(7):802–7.

19. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 01. siječanj 2018.;46:S30–3.
20. Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, Pampflett R, Collins S, Hill AF, i ostali. Overview and recent advances in neuropathology. Part 2: Neurodegeneration. *Pathology (Phila).* 01. veljača 2011.;43(2):93–102.
21. Gould N, Mor DE, Lightfoot R, Malkus K, Giasson B, Ischiropoulos H. Evidence of Native  $\alpha$ -Synuclein Conformers in the Human Brain. *J Biol Chem.* ožujak 2014.;289(11):7929–34.
22. Cremades N, Cohen SIA, Deas E, Abramov AY, Chen AY, Orte A, i ostali. Direct Observation of the Interconversion of Normal and Toxic Forms of  $\alpha$ -Synuclein. *Cell.* svibanj 2012.;149(5):1048–59.
23. Kalia LV, Kalia SK.  $\alpha$ -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* kolovoz 2015.;28(4):375–81.
24. Williams-Gray C, Worth P. Parkinson's disease. *Medicine (Baltimore).* 01. srpanj 2016.;44.
25. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* siječanj 2018.;46 Suppl 1:S30–3.
26. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* ožujak 2003.;24(2):197–211.
27. Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM-Y.  $\alpha$ -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease and Related  $\alpha$ -Synucleinopathies. *Neurosci Lett.* 14. rujan 2019.;709:134316.

28. Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut–brain axis and the spread of  $\alpha$ -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? *Mov Disord.* 2019.;34(3):307–16.
29. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, i ostali. Neuropathologic substrates of Parkinson’s disease dementia. *Ann Neurol.* listopad 2012.;72(4):587–98.
30. Compta Y, Parkkinen L, O’Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, i ostali. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson’s disease dementia: which is more important? *Brain.* 01. svibanj 2011.;134(5):1493–505.
31. Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2012.;27(7):831–42.
32. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson’s disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.* ožujak 2010.;37(3):510–8.
33. Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and Inflammation in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012.;18:S207–9.
34. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson Disease Subtypes. *JAMA Neurol.* 01. travanj 2014.;71(4):499.
35. Berardelli A. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson’s disease. *Brain.* 01.studeni 2001.;124(11):2131–46.
36. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, i ostali. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* listopad 2015.;30(12):1591–601.
37. Grimes DA. Tremor - Easily Seen but Difficult to Describe and Treat. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* veljača 2003.;30(S1):S59–63.

38. Deuschl G, Papengut F, Hellriegel H. The phenomenology of Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 01. siječanj 2012.;18:S87–9.
39. Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello J-M, Fénelon G, i ostali. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006.;21(8):1245–8.
40. Raethjen J, Austermann K, Witt K, Zeuner KE, Papengut F, Deuschl G. Provocation of Parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2008.;23(7):1019–23.
41. Okun MS, Lang AE. Parkinsonism. U: Goldman L, Schafer AI, urednici. *Goldman-Cecil Medicine* [Internet]. 26.izd. 2020. str. 2416-23.e3. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B9780323532662003817>
42. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease: Parkinson's Disease Pain. *Mov Disord.* travanj 2012.;27(4):485–91.
43. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder Pain: A Presenting Symptom of Parkinson Disease. *JCR J Clin Rheumatol.* kolovoz 2008.;14(4):253–4.
44. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 01. travanj 2008.;79(4):368–76.
45. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 01. veljača 2013.;27(2):97–112.
46. Bloem BR, Grimbergen YAM, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol.* 01. studeni 2001.;248(11):950–8.
47. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 01. siječanj 2016.;22:S119–22.
48. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* srpanj 2017.;18(7):435–50.

49. Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case–control study. *Eur J Neurol.* 2008.;15(7):685–91.
50. Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res. svibanj 2005.*;45(10):1285–96.
51. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Lloret SP, Ghilardi MG dos S, Barbosa ER, i ostali. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain.* 2016.;20(2):151–65.
52. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 01. svibanj 2009.;8(5):464–74.
53. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease: The Prevalence of Depression in PD. *Mov Disord.* 30. siječanj 2008.;23(2):183–9.
54. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014.;29(13):1583–90.
55. Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 01. siječanj 2012.;18:S233–6.
56. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008.;23(6):837–44.
57. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 01.siječanj 2016.;22:S119–22.



58. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's Disease. *Subcell Biochem.* 2012.;65:389–455.
59. Singleton AB, Hardy JA, Gasser T. The Birth of the Modern Era of Parkinson's Disease Genetics. *J Park Dis.* 06. ožujak 2017.;7(s1):S87–93.
60. Ten Years of the International Parkinson Disease Genomics Consortium: Progress and Next Steps. *J Park Dis.* 10(1):19–30.
61. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 01. siječanj 2012.;2(1):a008888–a008888.
62. Zhu M, Zhao S. Candidate Gene Identification Approach: Progress and Challenges. *Int J Biol Sci.* 25. listopad 2007.;3(7):420–7.
63. Gašparović I, Starčević-Čizmarević N, Perković O, Antončić I, Kapović M, Ristić S. Genetika neurodegenerativnih bolesti. *Med Flum.* 2013.;49(2):13.
64. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes.* prosinac 2016.;30(6):386–96.
65. Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* studeni 2018.;174(9):628–43.
66. Deng H, Yuan L. Genetic variants and animal models in SNCA and Parkinson disease. *Ageing Res Rev.* 01. svibanj 2014.;15:161–76.
67. Xiong W-X, Sun Y-M, Guan R-Y, Luo S-S, Chen C, An Y, i ostali. The heterozygous A53T mutation in the alpha-synuclein gene in a Chinese Han patient with Parkinson disease: case report and literature review. *J Neurol.* listopad 2016.;263(10):1984–92.
68. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev.* ožujak 2018.;42:72–85.

69. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, i ostali. AlaSOPro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet.* veljača 1998.;18(2):106–8.
70. Krüger R, Kuhn W, Leenders KL, Sprengelmeyer R, Müller T, Woitalla D, i ostali. Familial parkinsonism with synuclein pathology: Clinical and PET studies of A30P mutation carriers. *Neurology.* 22. svibanj 2001.;56(10):1355–62.
71. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, i ostali. The new mutation, E46K, of  $\alpha$ -synuclein causes parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol.* 2004.;55(2):164–73.
72. Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, Sherman H, Yu I, Shah B, i ostali. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013.;28(6):811–3.
73. Proukakis C, Dudzik CG, Brier T, MacKay DS, Cooper JM, Millhauser GL, i ostali. A novel  $\alpha$ -synuclein missense mutation in Parkinson disease. *Neurology.* 12.ožujak 2013.;80(11):1062–4.
74. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand.* 2016.;134(5):314–26.
75. Lesage S, Anheim M, Letournel F, Bousset L, Honoré A, Rozas N, i ostali. G51D  $\alpha$ -synuclein mutation causes a novel Parkinsonian–pyramidal syndrome. *Ann Neurol.* 2013.;73(4):459–71.
76. Kiely AP, Asi YT, Kara E, Limousin P, Ling H, Lewis P, i ostali.  $\alpha$ -Synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: a link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Acta Neuropathol (Berl).* 2013.;125(5):753–69.

77. Tokutake T, Ishikawa A, Yoshimura N, Miyashita A, Kuwano R, Nishizawa M, i ostali. Clinical and neuroimaging features of patient with early-onset Parkinson's disease with dementia carrying SNCA p.G51D mutation. *Parkinsonism Relat Disord.* 01. veljača 2014.;20(2):262–4.
78. Kiely AP, Ling H, Asi YT, Kara E, Proukakis C, Schapira AH, i ostali. Distinct clinical and neuropathological features of G51D SNCA mutation cases compared with SNCA duplication and H50Q mutation. *Mol Neurodegener.* 27. kolovoz 2015.;10:41.
79. Pasanen P, Myllykangas L, Siitonen M, Raunio A, Kaakkola S, Lyytinen J, i ostali. A novel  $\alpha$ -synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology. *Neurobiol Aging.* 01. rujan 2014.;35(9):2180.e1-2180.e5.
80. Farrer M, Kachergus J, Forno L, Lincoln S, Wang D-S, Hulihan M, i ostali. Comparison of kindreds with parkinsonism and  $\alpha$ -synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol.* 2004.;55(2):174–9.
81. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, i ostali. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 31. listopada 2003.;302(5646):841.
82. Ibáñez P.  $\alpha$ -Synuclein Gene Rearrangements in Dominantly Inherited Parkinsonism: Frequency, Phenotype, and Mechanisms. *Arch Neurol.* 01. siječanj 2009.;66(1):102.
83. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem.* listopad 2016.;139:59–74.

84. Kim C, Alcalay R. Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 16. svibanj 2017.;37(02):135–46.
85. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2–q13.1. *Ann Neurol.* 2002.;51(3):296–301.
86. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, i ostali. Mutations in LRRK2 Cause Autosomal-Dominant Parkinsonism with Pleomorphic Pathology. *Neuron.* 18. studeni 2004.;44(4):601–7.
87. Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, i ostali. Cloning of the Gene Containing Mutations that Cause PARK8-Linked Parkinson's Disease. *Neuron.* 18. studeni 2004.;44(4):595–600.
88. Martin I, Kim JW, Dawson VL, Dawson TM. LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2014.;131(5):554–65.
89. Rosenbusch KE, Kortholt A. Activation Mechanism of LRRK2 and Its Cellular Functions in Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2016.;2016:1–8.
90. Kluss JH, Mamais A, Cookson MR. LRRK2 links genetic and sporadic Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans.* 30. travanj 2019.;47(2):651–61.
91. Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D, i ostali. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism Relat Disord.* kolovoz 2008.;14(6):465–70.
92. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, Dachsel JC, Kachergus JM, Lincoln SJ, i ostali. VPS35 Mutations in Parkinson Disease. *Am J Hum Genet.* 15. srpanj 2011.;89(1):162–7.

93. Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, Graf E, Eck SH, Offman MN, i ostali. A Mutation in VPS35, Encoding a Subunit of the Retromer Complex, Causes Late Onset Parkinson Disease. *Am J Hum Genet.* srpanj 2011.;89(1):168–75.
94. Deng H, Gao K, Jankovic J. The VPS35 gene and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013.;28(5):569–75.
95. Belenkaya TY, Wu Y, Tang X, Zhou B, Cheng L, Sharma YV, i ostali. The Retromer Complex Influences Wnt Secretion by Recycling Wntless from Endosomes to the Trans-Golgi Network. *Dev Cell.* siječanj 2008.;14(1):120–31.
96. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, i ostali. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature.* listopad 1998.;395(6701):451–2.
97. Kumar R, Jangir DK, Verma G, Shekhar S, Hanpude P, Kumar S, i ostali. S nitrosylation of UCHL1 induces its structural instability and promotes  $\alpha$ -synuclein aggregation. *Sci Rep.* travanj 2017.;7(1):44558.
98. Karimi-Moghadam A, Charsouei S, Bell B, Jabalameli MR. Parkinson Disease from Mendelian Forms to Genetic Susceptibility: New Molecular Insights into the Neurodegeneration Process. *Cell Mol Neurobiol.* 2018.;38(6):1153–78.
99. Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, i ostali. Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37. *Am J Hum Genet.* travanj 2003.;72(4):1053–7.
100. Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G, i ostali. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* travanj 2008.;82(4):822–33.
101. Zhang Y, Sun Q, Yu R, Guo J, Tang B, Yan X. The contribution of GIGYF2 to Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* studeni 2015.;36(11):2073–9.

102. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, i ostali. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 01. kolovoz 2005.;14(15):2099–111.
103. Dagda RK, Chu CT. Mitochondrial quality control: insights on how Parkinson's disease related genes PINK1, parkin, and Omi/HtrA2 interact to maintain mitochondrial homeostasis. *J Bioenerg Biomembr.* 01. prosinac 2009.;41(6):473-9.
104. Chartier-Harlin M-C, Dachsel JC, Vilariño-Güell C, Lincoln SJ, Leprêtre F, Hulihan MM, i ostali. Translation Initiator EIF4G1 Mutations in Familial Parkinson Disease. *Am J Hum Genet.* 09. rujan 2011.;89(3):398–406.
105. Deng H, Wu Y, Jankovic J. The EIF4G1 gene and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2015.;132(2):73–8.
106. Deng H, Fan K, Jankovic J. The Role of TMEM230 Gene in Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 8(4):469–77.
107. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, i ostali. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol.* 01. ožujak 2015.;14(3):274–82.
108. Cornelissen T, Spinazzi M, Martin S, Imberechts D, Vangheluwe P, Bird M, i ostali. CHCHD2 harboring Parkinson's disease-linked T61I mutation precipitates inside mitochondria and induces precipitation of wild-type CHCHD2. *Hum Mol Genet.* 08.svibanj 2020.;29(7):1096–106.
109. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, i ostali. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 09. travanj 1998.;392(6676):605–8.

110. Wasner K, Grünewald A, Klein C. Parkin-linked Parkinson's disease: From clinical insights to pathogenic mechanisms and novel therapeutic approaches. *Neurosci Res.* 16. rujanj 2020.;159.
111. Narendra D, Tanaka A, Suen D-F, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol.* 01. prosinac 2008.;183(5):795–803.
112. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MMK, Harvey K, Gispert S, i ostali. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 21. svibanj 2004.;304(5674):1158–60.
113. Brunelli F, Valente EM, Arena G. Mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease: keep neurons in the PINK1. *Mech Ageing Dev.* 01. srpanj 2020.;189:111277.
114. van Duijn CM, Dekker MCJ, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJLM, i ostali. PARK7, a Novel Locus for Autosomal Recessive Early Onset Parkinsonism, on Chromosome 1p36. *Am J Hum Genet.* 01. rujanj 2001.;69(3):629–34.
115. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, i ostali. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science.* 10. siječanj 2003.;299(5604):256–9.
116. Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* rujanj 2003.;54(3):283–6.

117. Dolgacheva LP, Berezhnov AV, Fedotova EI, Zinchenko VP, Abramov AY. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease. *J Bioenerg Biomembr.* lipanj 2019.;51(3):175–88.
118. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, i ostali. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* listopad 2006.;38(10):1184–91.
119. Demirsoy S, Martin S, Motamedi S, van Veen S, Holemans T, Van den Haute C, i ostali. ATP13A2/PARK9 regulates endo-/lysosomal cargo sorting and proteostasis through a novel PI(3, 5)P2-mediated scaffolding function. *Hum Mol Genet.* 01.svibanj 2017.;26(9):1656–69.
120. Kinghorn KJ, Castillo-Quan JI, Bartolome F, Angelova PR, Li L, Pope S, i ostali. Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Brain.* 01. srpanj 2015.;138(7):1801–16.
121. Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi G-A, i ostali. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet.* lipanj 2008.;82(6):1375–84.
122. Delgado-Camprubi M, Esteras N, Soutar MP, Plun-Favreau H, Abramov AY. Deficiency of Parkinson's disease-related gene Fbxo7 is associated with impaired mitochondrial metabolism by PARP activation. *Cell Death Differ.* siječanj 2017.;24(1):120–31.



123. Edvardson S, Cinnamon Y, Ta-Shma A, Shaag A, Yim Y-I, Zenvirt S, i ostali. A deleterious mutation in DNAJC6 encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. *PloS One*. 2012.;7(5):e36458.
124. Köroğlu Ç, Baysal L, Cetinkaya M, Karasoy H, Tolun A. DNAJC6 is responsible for juvenile parkinsonism with phenotypic variability. *Parkinsonism Relat Disord*. 01.ožujak 2013.;19(3):320–4.
125. Quadri M, Fang M, Picillo M, Olgiati S, Breedveld GJ, Graafland J, i ostali. Mutation in the SYNJ1 Gene Associated with Autosomal Recessive, Early-Onset Parkinsonism. *Hum Mutat*. 2013.;34(9):1208–15.
126. Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC, Cao M, Makarov V, Darvish H, i ostali. The Sac1 Domain of SYNJ1 Identified Mutated in a Family with Early-Onset Progressive Parkinsonism with Generalized Seizures. *Hum Mutat*. 2013.;34(9):1200–7.
127. Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, i ostali. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*. prosinac 2009.;41(12):1308–12.
128. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, i ostali. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. prosinac 2019.;18(12):1091–102.

## **9. Životopis**

Rođena sam 16.5.1996. u Zagrebu. Osnovnu školu sam završila u Bistri. Pohađala sam V. gimnaziju u Zagrebu te Citrus High School na Floridi. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.