

Γενετική και μοριακή βάση της νόσου του Parkinson

Η νόσος του Parkinson είναι μια συχνή προοδευτική εκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία προσβάλλει περίπου το 1% των ενηλίκων ηλικίας >60 ετών. Χαρακτηρίζεται από μυϊκή δυσκαμψία, τρόμο ηρεμίας, βραδυκινησία και διαταραχές στάσης και βάδισης και οφείλεται στην εκλεκτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μελαινοραβδωτής οδού. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικοί παράγοντες. Ενώ οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν τη νόσο ως σποραδική μορφή, σήμερα είναι γνωστό ότι υπάρχουν και οικογενείς μορφές της νόσου με αυτόσωμη επικρατητική ή υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Έξι γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί μέχρι στιγμής στην παθογένεια της νόσου (*α-synuclein*, *parkin*, *UCH-L1*, *DJ-1*, *PINK1* και *LRRK2*), ενώ επιπρόσθετα μελετάται η συμμετοχή και άλλων γενετικών τόπων. Είναι ενδιαφέρον ότι οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα τρία πρώτα γονίδια σχετίζονται άμεσα με τη λειτουργία του πρωτεασώματος, είτε ως ενεργά μέρη του (*parkin* και *ubiquitin C-terminal hydrolase L1*) είτε ως διασπώμενα από αυτό μόρια (*α-synuclein*). Το γεγονός αυτό αποκαλύπτει τη συμμετοχή του συστήματος *ubiquitin*-πρωτεάσωμα στην παθογένεια της νόσου του Parkinson. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια προσπάθεια περιγραφής της γενετικής της νόσου και των υπεύθυνων μοριακών παθογενετικών μηχανισμών, με ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο του συστήματος *ubiquitin*-πρωτεάσωμα και της *α-synuclein*, ενώ σχολιάζεται η σημασία των σωματίων του Lewy, που αποτελούν το κύριο παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό στις σποραδικές περιπτώσεις και στην πλειοψηφία των κληρονομούμενων μορφών της νόσου. Η αναγνώριση και η κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου του Parkinson θα οδηγήσει στο σχεδιασμό νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη νόσο.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Parkinson αποτελεί μια προϊούσα εκφυλιστική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος χαρακτηριζόμενη από μυϊκή δυσκαμψία, τρόμο ηρεμίας, βραδυκινησία, και διαταραχές στάσης και βάδισης.¹ Η νόσος οφείλεται στην εκλεκτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μελαινοραβδωτής οδού, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση του συντονιστικού ρόλου του εξωπυραμιδικού συστήματος επί των κινήσεων.¹

Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου του Parkinson αποτελούν η απόπτωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας και τα σωματία του Lewy, ενδοκυτταροπλασματικά έγκλειστα των προσβεβλημένων νευρώνων, κύριο συστατικό των οποίων είναι η πρωτεΐνη *α-synuclein*.²⁻⁴ Είναι σημαντικό ότι τα σωματία του

Ε.Ι. Αγορογιάννης,
Γ.Ι. Αγορογιάννης,
Α. Παπαδημητρίου,
Γ.Μ. Χατζηγεωργίου

Εργαστήριο Νευρογενετικής,
Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Genetic and molecular
pathogenesis of Parkinson's disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Γενετική
Γονίδια
Νόσος του Parkinson
Παθογένεια
Πρωτεάσωμα

Υποβλήθηκε 25.9.2005

Εγκρίθηκε 31.10.2005

Lewy είναι απόντα στην κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα νεανική μορφή της νόσου.⁴

Στη διάρκεια των τελευταίων ετών, η αξιοποίηση των μέσων και των τεχνικών της μοριακής βιοτεχνολογίας επέτρεψαν τη γενετική σύνδεση της νόσου του Parkinson με συγκεκριμένα γονίδια και την αποκρυπτογράφηση των μοριακών μηχανισμών απόπτωσης στη μέλαινα ουσία.

Έξι γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί μέχρι στιγμής στην παθογένεια της νόσου (*α-synuclein*, *parkin*, *UCH-L1*, *DJ-1*, *PINK1* και *LRRK2*),⁵⁻¹² ενώ επιπρόσθετοι γενετικοί τόποι βρίσκονται υπό έρευνα.^{4,13} Είναι αξιοσημείωτο ότι οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα τρία πρώτα γονίδια συνδέονται στενά με την πρωτεολυτική λειτουργία του πρωτεασώματος, είτε ως συστατικά του (*par-*

kin και ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1) είτε ως διασπώμενα από αυτό μόρια (α -synuclein).^{13,14} Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ένα σημαντικό μέρος στην παθογένεση της νόσου του Parkinson σχετίζεται με διαταραχές της λειτουργίας του πρωτεασώματος, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση δυνητικά τοξικών μορίων.^{13,14}

Επομένως, είναι εφικτή η υπόθεση ότι η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μελαινοραβδωτής οδού οφείλεται στη δυσλειτουργία μίας μόνο βιολογικής οδού και, συγκεκριμένα, σε διαταραχές της αποδόμησης της α -synuclein από το πρωτεάσωμα, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή της και την άσκηση νευροτοξικής δράσης.¹³ Άλλωστε, είναι γνωστό ότι σε περιπτώσεις όπου πολλαπλά γονίδια καθορίζουν την κλινική έκφραση μιας νόσου, τότε τα εν λόγω γονίδια πιθανότατα κωδικοποιούν πρωτεΐνες της ίδιας βιοχημικής οδού. Παράλληλα, πιθανολογείται ότι οι πρωτεΐνες DJ-1 και PINK1 εμπλέκονται στην κυτταρική απόκριση στο οξειδωτικό stress,^{9,10} το οποίο, εκτός από την επιβάρυνση της κυτταρικής λειτουργίας μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών και την επακόλουθη επαγωγή απόπτωσης μέσω διεγερτοτοξικότητας, επηρεάζει αρνητικά και τη λειτουργία του συστήματος ubiquitin-πρωτεάσωμα.¹⁵ Συμπερασματικά, μια πιθανή αλληλουχία των μοριακών γεγονότων στην παθογένεση της νόσου του Parkinson περιλαμβάνει την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και γενετικών μεταλλάξεων, που μέσω οξειδωτικού stress και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας συγκλίνουν στη διαταραχή της διαχείρισης πρωτεϊνών από το κύτταρο.^{14,15}

Ωστόσο, διάφορα ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Εφόσον συγκεκριμένα γονίδια συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου του Parkinson, με ποιο τρόπο οι αντίστοιχες κωδικοποιούμενες πρωτεΐνες συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου; Ποιος είναι ο ρόλος των σωματίων του Lewy στην παθογένεια της νόσου του Parkinson, ποιοι είναι οι τοξικοί παράγοντες και ποιοι οι στόχοι τους σε κυτταρικό επίπεδο; Πώς εξηγείται η εκλεκτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών μελαινοραβδωτών νευρώνων;

Στη συνέχεια, θα επιχειρηθεί μια σύντομη ανασκόπηση της μοριακής γενετικής της νόσου του Parkinson και των μηχανισμών κυτταρικού θανάτου στη μέλαινα ουσία, δίνοντας περισσότερη έμφαση στον πιθανό τοξικό ρόλο της α -synuclein, δεδομένου ότι μεταλλάξεις στο μόριό της ή σε ένζυμα που εμπλέκονται στην αποδόμησή της προκαλούν νόσο του Parkinson.

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΑΙΝΑ ΟΥΣΙΑ

Ένας συνδυασμός παθολογικών διαδικασιών συμβάλλει στην απόπτωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της

μέλαινας ουσίας. Το οξειδωτικό stress αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα.^{1,2,4,15} Η υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και η υπέρβαση του αντισταθμιστικού δυναμικού του κυττάρου με την εξάντληση των αποθεμάτων της γλουταθειόνης οδηγούν σε βλάβη σημαντικών δομών και θάνατο του κυττάρου.^{1,2,4,15} Παράλληλα, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, ως αποτέλεσμα αναστολής της δραστηριότητας της αναπνευστικής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, οδηγεί σε μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων ATP και, επομένως, σε «ενεργειακή κρίση» και παρεμπόδιση των λειτουργιών του κυττάρου.¹⁵ Είναι ενδιαφέρον ότι το MPP⁺ (το ενεργό ιόν του MPTP [1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine], ενός αναλόγου της μεπεριδίνης με εκλεκτική νευροτοξική δράση εναντίον των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας) αναστέλλει τη λειτουργία του συμπλέγματος I της αναπνευστικής αλυσίδας.^{1,2,4,15}

Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός απόπτωσης είναι η διεγερτοτοξικότητα.^{1,2} Η υπέρμετρη διέγερση των NMDA (N-methyl-D-aspartate) υποδοχέων από το γλουταμικό οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και επακόλουθη ενεργοποίηση ενζύμων (πρωτεασών, ενδονουκλεασών, φωσφολιπασών, συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου).^{1,2} Τελικό αποτέλεσμα είναι η κυτταρική βλάβη από τη διάσπαση του γενετικού υλικού, την καταστροφή βασικών ενδοκυττάριας δομών και την παραγωγή ελευθέρων ριζών που έχουν ως βάση το μονοξείδιο του αζώτου.^{1,2} Σημαντικό εύρημα είναι η παρατήρηση νιτροζυλιωμένων υπολειμμάτων τυροσίνης στο μόριο της α -synuclein σε σωματίδια του Lewy της μέλαινας ουσίας ασθενών με νόσο του Parkinson.¹⁶ Αναζητώντας την αιτία της διεγερτοτοξικότητας, μια πιθανή εξήγηση μπορεί να θεωρηθεί η υπερδραστηριότητα του υποθαλαμικού πυρήνα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, δεδομένου ότι οι νευρώνες που καταλήγουν στη μέλαινα ουσία από το συγκεκριμένο πυρήνα απελευθερώνουν γλουταμικό.

Ιδιαίτσας σημασίας στην παθογένεια της νόσου είναι, τέλος, η μείωση της διαθεσιμότητας ορισμένων νευροτροφικών παραγόντων, κυρίως των GDNF (glial-derived neurotrophic factor) και BDNF (brain-derived neurotrophic factor), που διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο στην επιβίωση και τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων.^{2,17} Πιθανολογείται ότι οι εν λόγω παράγοντες ασκούν ανασταλτική επίδραση στους αποπτωτικούς μηχανισμούς του νευρικού κυττάρου, το οποίο, με τη μείωση των διαθέσιμων επιπέδων των νευροτροφικών, οδηγείται σε θάνατο.¹⁷

3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ PARKINSON

Όπως προαναφέρθηκε, έξι γονίδια (α -synuclein, parkin, UCH-L1, DJ-1, PINK1 και LRRK2)⁵⁻¹² έχουν συνδεθεί

με κληρονομικές μορφές της νόσου του Parkinson, ενώ έχει ενοχοποιηθεί η συμμετοχή και άλλων γενετικών τόπων, χωρίς ωστόσο να έχει επιτευχθεί αναγνώριση των υπεύθυνων γονιδίων.^{4,13,15} Χαρακτηριστικό είναι ότι μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια σχετίζονται με την εμφάνιση ιδιαίτερων κλινικών γνωρισμάτων.

Η *a-synuclein* είναι μια πρωτεΐνη αποτελούμενη από 140 αμινοξέα, ενώ το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 4 (4q21). Δύο μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στο συγκεκριμένο μόριο, η πρώτη στη θέση 53 (Ala53Thr)^{5,18} και η δεύτερη στη θέση 30 (Ala30Pro).⁶ Υπερέκφραση της *a-synuclein*, επίσης, μπορεί να προκαλέσει νόσο του Parkinson, όπως έχει παρατηρηθεί σε μια οικογένεια με αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας της νόσου, που οφειλόταν σε τριπλασιασμό του γονιδίου της *a-synuclein*.¹⁹ Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου του Parkinson που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της *a-synuclein* αποτελούν η αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα, η μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου σε σχέση με τη σποραδική μορφή, η θετική ανταπόκριση στη θεραπεία με L-Dopa^{4,18} και, όπως παρατηρήθηκε σε Έλληνες ασθενείς που έφεραν τη μετάλλαξη Ala53Thr, η μικρότερη συχνότητα εμφάνισης τρόμου.²⁰ Η μέλαινα ουσία των ασθενών με νόσο του Parkinson οφειλόμενη σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της *a-synuclein* παρουσιάζει σωματία του Lewy.⁴

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *parkin* προκαλούν την αυτοσωμική υπολειπόμενη νεανική μορφή της νόσου του Parkinson.⁷ Το *parkin* είναι μια E3-λιγκάση αποτελούμενη από 465 αμινοξέα και, επομένως, η δράση του εμπλέκεται στη λειτουργία του συστήματος ubiquitin-πρωτεάσωμα (βλ. παρακάτω).¹⁴ Κύρια χαρακτηριστικά της εν λόγω μορφής αποτελούν η νεανική ηλικία έναρξης (στη διάρκεια της δεύτερης δεκαετίας της ζωής), η σύντομη εμφάνιση δυσκινησίας λόγω της θεραπείας με L-Dopa και η απουσία των σωματίων του Lewy από τη μέλαινα ουσία.⁴

Το 1998, οι Leroy et al περιέγραψαν την παρουσία μιας μετάλλαξης (Ile93Met) στο γονίδιο *UCH-L1* σε ασθενείς-μέλη γερμανικής οικογένειας.⁸ Το πρότυπο κληρονομικότητας ήταν συμβατό με αυτοσωμική επικρατούσα μεταβίβαση με ατελή διεισδυτικότητα.⁸ Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία σωματίων του Lewy στη μέλαινα ουσία στην εν λόγω μορφή, καθώς δεν έχουν περιγραφεί άλλες οικογένειες που να φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη. Έχει παρατηρηθεί, ωστόσο, η ύπαρξη ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο της *UCH-L1* (Ser18Tyr), που σχετίζεται με

μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου του Parkinson.²¹ Αναφορικά με τον προστατευτικό ρόλο του συγκεκριμένου πολυμορφισμού, πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι η *UCH-L1* ασκεί μια διπλή ενζυμική δράση (ubiquitin C-τελική υδρολάση, που επηρεάζεται από τη μετάλλαξη Ile93Met, και ubiquitin-λιγκάση, που επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό Ser18Tyr),²¹ για την οποία γίνεται περισσότερος λόγος παρακάτω.

Μελέτες γενετικής σύνδεσης αποκάλυψαν συσχέτιση της νόσου του Parkinson και με άλλους γενετικούς τόπους. Σε έναν από αυτούς (*PARK7*) βρίσκεται το γονίδιο *DJ-1*, μεταλλάξεις του οποίου συνδέονται με μια αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή της νόσου του Parkinson με πρώιμη έναρξη.⁹ Πιθανολογείται ότι η *DJ-1* πρωτεΐνη συμμετέχει στην κυτταρική απόκριση στο οξειδωτικό stress,⁹ ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι δρα ως chaperone πρωτεΐνη, βοηθώντας νεοσυντιθέμενες πρωτεΐνες να αποκτήσουν τη λειτουργική διαμόρφωσή τους και συμβάλλοντας στην αποτελεσματική λειτουργία του συστήματος ubiquitin-πρωτεάσωμα.^{14,15} Επιπρόσθετα, η *DJ-1* ασκεί αντιαποπτωτική επίδραση, κυρίως μέσω της αρνητικής ρύθμισης της έκφρασης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *PTEN*²² και της αλληλεπίδρασης με σημαντικούς για τη λειτουργία του κυττάρου μεταγραφικούς παράγοντες.²³

Το γονίδιο *PINK1* αναγνωρίστηκε εντός του γενετικού τόπου *PARK6*¹⁰ ύστερα από την ανακάλυψη μεταλλάξεων του γονιδίου σε ασθενείς με αυτοσωμική επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας της νόσου του Parkinson και μικρή ηλικία έναρξης και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δράση κινάσης σερίνης-θρεονίνης, η οποία φυσιολογικά εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια. Ως φυσιολογική δράση της πρωτεΐνης *PINK1* (*PTEN-induced putative kinase 1*) πιθανολογείται η προστασία της μιτοχονδριακής λειτουργίας σε καταστάσεις οξειδωτικού stress,¹⁰ ενώ δεν αποκλείεται η απώλεια της φωσφορυλίωσης μιτοχονδριακών πρωτεϊνών και η επακόλουθη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία να αποτελούν τα αίτια της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Η πρωτεΐνη *PINK1* επάγεται από την πρωτεΐνη *PTEN*, η οποία, με τη σειρά της, ρυθμίζεται αρνητικά από την *DJ-1*,²² γεγονός που καθιστά πιθανή μια λειτουργική αλληλεπίδραση, έστω και έμμεση, μεταξύ *PINK1* και *DJ-1* στα πλαίσια μιας κοινής βιολογικής οδού.

Το γονίδιο *LRRK2* εντοπίζεται στο γενετικό τόπο *PARK8*^{11,12} και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *LRRK2* (leucine-rich repeat kinase 2) ή dardarin, μια κινάση η οποία βρίσκεται μεταλλαγμένη στο 1,6%²⁴ περίπου των ασθενών με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson και στο 5–6,6%

περίπου των ασθενών με οικογενή νόσο του Parkinson.^{25,26} Η κληρονομικότητα της νόσου σε ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου *LRRK2* ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο και η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου του Parkinson και ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία με L-Dopa, ενώ χαρακτηριστική είναι η ποικιλία παθολογοανατομικών εικόνων με ή χωρίς την παρουσία σωματίων του Lewy και την περιστασιακή παρουσία συσσωρεύσεων της πρωτεΐνης Tau (νευροϊνιδίων),^{11,12} χαρακτηριστικών στη νόσο του Alzheimer και στη μετωποβρεγματική άνοια με παρκινσονισμό που συνδέεται με μεταλλάξεις του γονιδίου της Tau πρωτεΐνης στο χρωμόσωμα 17.^{14,27} Ο φυσιολογικός ρόλος της πρωτεΐνης *LRRK2* ή *dardarin* παραμένει άγνωστος, ωστόσο θεωρείται πιθανό ότι η μετάλλαξη της προκαλεί απρόσφορη φωσφορυλίωση και τροποποίηση πρωτεϊνών, όπως της *α-synuclein* και της Tau, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους.^{11,12}

Επιπρόσθετα, έχουν βρεθεί και άλλες περιοχές του γονιδιώματος που πιθανόν περιέχουν γονίδια σχετιζόμενα με τη νόσο (χρωμοσώματα 5, 8, 9, 10, 16 και 17), καθώς και διάφοροι πολυμορφισμοί σε γονίδια (π.χ. *NR4A2*, *Tau*, *synphilin 1*) που υπηρετούν ως γενετικοί παράγοντες κινδύνου στις σποραδικές μορφές.^{4,13-15} Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται μια συνοπτική εικόνα των γονιδίων που σχετίζονται με την εκδήλωση νόσου του Parkinson και τα κυριότερα χαρακτηριστικά των αντί-

στοικων μορφών της νόσου που προκύπτουν σε κάθε περίπτωση.

Δεδομένου ότι η *α-synuclein* διασπάται από το σύστημα ubiquitin-πρωτεάσωμα, ενεργά μέρη του οποίου αποτελούν το parkin και η UCH-L1, και εφόσον μεταλλάξεις στα αντίστοιχα γονίδια προκαλούν νόσο του Parkinson, γίνεται φανερός ο αιτιοπαθογενετικός ρόλος του εν λόγω ενδοκυττάριου συστήματος αποδόμησης βιομορίων.^{14,27} Για το σκοπό αυτόν, παρακάτω επιχειρείται μια λεπτομερής περιγραφή του ρόλου του πρωτεάσματος, της *α-synuclein* και των σωματίων του Lewy (που περιέχουν συσσωρευμένη *α-synuclein* υπό μορφή ινιδίων) στην παθογένεση της νόσου.

4. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ UBIQUITIN-ΠΡΩΤΕΑΣΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON

Πριν γίνει ανάλυση του ρόλου του συστήματος ubiquitin-πρωτεάσωμα στη νόσο του Parkinson, θεωρείται σκόπιμη η αναφορά ορισμένων περιγραφικών στοιχείων σχετικά με τη φυσιολογική σημασία του στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του κυττάρου.

Η απόκτηση της κατάλληλης διαμόρφωσης στο χώρο (τριτοταγής δομή) αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για μια πρωτεΐνη, προκειμένου να εξασκήσει τον καθορισμένο βιολογικό ρόλο της.^{14,28,29} Η αδυναμία αναδίπλωσης (folding) οδηγεί σε παθολογικές δυσλειτουργικές

Πίνακας 1. Γονίδια και γενετικοί τόποι που σχετίζονται με νόσο του Parkinson.^{1,4-13,15}

Γονίδιο-γενετικός τόπος	Χρωμοσωμική εντόπιση	Γονιδιακό προϊόν	Τύπος κληρονομικότητας	Φαινότυπος	Σωματία του Lewy
<i>PARK1</i>	4q21-q23	<i>α-synuclein</i>	ΑΕ	Σχετικά μικρότερη ηλικία έναρξης	+
<i>PARK2</i>	6q25.2-q27	Parkin	ΑΥ	Νεανική ηλικία έναρξης	-
<i>PARK3</i>	2p13	Άγνωστο	ΑΕ	Τυπική νόσος του Parkinson	+
<i>PARK4</i>	4p15	Άγνωστο	ΑΕ	Τρόμος στάσης, άνοια	+
<i>PARK5</i>	4p14	UCH-L1	ΑΕ	Τυπική νόσος του Parkinson	Άγνωστο
<i>PARK6</i>	1p35-p36	PINK1	ΑΥ	Μικρή ηλικία έναρξης	Άγνωστο
<i>PARK7</i>	1p36	DJ-1	ΑΥ	Μικρή ηλικία έναρξης	Άγνωστο
<i>PARK8</i>	12p11.2-q13.1	<i>LRRK2</i> (<i>dardarin</i>)	ΑΕ	Νόσος με θετική ανταπόκριση στην L-dopa	±
<i>PARK9</i>	1p36	Άγνωστο	ΑΥ	Μεγάλη ηλικία έναρξης	Άγνωστο
<i>PARK10</i>	1p32	Άγνωστο	Αυξημένη πιθανότητα νόσησης (γενετικός παράγοντας κινδύνου)	Μεγάλη ηλικία έναρξης	Άγνωστο
<i>NR4A2</i>	2q22-23		Αυξημένη πιθανότητα νόσησης (γενετικός παράγοντας κινδύνου)		
<i>Synphilin-1</i>	5q23.1-23.3		Αυξημένη πιθανότητα νόσησης (γενετικός παράγοντας κινδύνου)		
<i>Tau</i>	17q21		Αυξημένη πιθανότητα νόσησης (γενετικός παράγοντας κινδύνου)		

ΑΕ: Αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα, ΑΥ: Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα

πρωτεΐνες, οι οποίες παρουσιάζουν αυξημένη τάση συσσώρευσης.¹⁴ Για το σκοπό αυτόν, το κύτταρο έχει αναπτύξει ειδικούς προστατευτικούς μηχανισμούς, όπως (α) ειδικές πρωτεΐνες (chaperones), οι οποίες καθοδηγούν την αναδίπλωση του πρωτεϊνικού μορίου στο χώρο,^{14,28,29} και (β) το σύστημα ubiquitin-πρωτεάσωμα, το οποίο διασπά πρωτεΐνες που δεν έχουν αναδιπλωθεί σωστά και επομένως αποτρέπει τη συσσώρευσή τους, που θα μπορούσε να αποβεί βλαπτική στο κύτταρο.^{14,30}

Είναι σημαντικό ότι τόσο η νόσος του Parkinson όσο και οι υπόλοιπες νευροεκφυλιστικές νόσοι (π.χ. νόσος του Alzheimer, νόσος του Huntington, νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες) χαρακτηρίζονται από την παρουσία συσσωρεύσεων υπό μορφή ινιδίων συγκεκριμένων πρωτεϊνών και είναι ενδιαφέρον ότι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις εν λόγω πρωτεΐνες προκαλούν κληρονομικές μορφές των αντίστοιχων νοσημάτων.¹⁴ Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η συσσώρευση πρωτεϊνών πιθανόν διενεργεί έναν πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεια των ανωτέρω νοσημάτων.¹⁴ Μια ενδιαφέρουσα υπόθεση είναι ότι η συσσώρευση πρωτεϊνών και στη συνέχεια η νευροεκφύλιση, εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της έκπτωσης της δραστηριότητας των προαναφερθέντων ενδοκυττάρων προστατευτικών μηχανισμών (chaperones και σύστημα ubiquitin-πρωτεάσωμα) με την πρόοδο της ηλικίας ή ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων που αυξάνουν την παραγωγή μη σωστά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, των οποίων η συγκέντρωση δεν μπορεί να εξουδετερωθεί από τις chaperones και το σύστημα ubiquitin-πρωτεάσωμα.^{14,31,32}

Με ποιο τρόπο όμως λειτουργεί το σύστημα ubiquitin-πρωτεάσωμα; Σε συντομία, σκοπός της λειτουργίας του αποτελεί η σήμανση του προς διάσπαση μορίου με ubiquitin, μια σφαιρική πρωτεΐνη 76 αμινοξέων, και η αναγνώριση του συμπλέγματος ubiquitin-προς διάσπαση μόριο από ένα σύμπλεγμα πρωτεολυτικών ενζύμων (πρωτεάσωμα), το οποίο δρομολογεί την αποδόμηση του μορίου.³⁰ Η σύνδεση της ubiquitin με το προς διάσπαση μόριο (ubiquitylation) αποτελεί μια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία απαιτεί τη συμμετοχή τριών διαφορετικών ενζύμων (E1, E2 και E3). Αρχικά, το ένζυμο E1 (ubiquitin-activating enzyme) σχηματίζει ένα θειο-εστερικό δεσμό με την καρβοξυτελική γλυκίνη της ubiquitin. Το εν λόγω στάδιο απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας υπό μορφή ATP. Στη συνέχεια, το ένζυμο E2 (ubiquitin-conjugating enzyme) δέχεται την ubiquitin από το E1 και, τελικά, η E3-ubiquitin λιγκάση καταλύει τη μεταφορά της ubiquitin από το E2 στην ε-αμινομάδα ενός υπολείμματος λυσίνης του προς διάσπαση μορίου. Ακολουθεί αποδόμηση από το πρωτεάσωμα.³⁰

Η σημασία των παραπάνω γνώσεων στην ερμηνεία της παθογένειας της νόσου του Parkinson γίνεται αντιληπτή, εάν ληφθεί υπόψη ότι η α-synuclein διασπάται από το πρωτεάσωμα, ενώ το parkin αποτελεί μια E3-λιγκάση που χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα μια Ο-γλυκοζυλιωμένη μορφή της α-synuclein.³³ Στο ίδιο σύστημα συμμετέχει και η UCH-L1, η οποία υδρολύει τους δεσμούς χημικών αλυσίδων μορίων ubiquitin, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μονομερών ubiquitin και την ανακύκλωσή της.⁸ Επομένως, διαμορφώνεται ένα σημαντικό πλαίσιο σχετικά με την παθογένεια των κληρονομικών μορφών της νόσου, που έχει συνοπτικά ως εξής: (α) Μεταλλάξεις στο γονίδιο της α-synuclein οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή μη σωστά αναδιπλωμένης πρωτεΐνης με αυξημένη τάση συσσώρευσης. (β) Μεταλλάξεις στο *parkin* έχουν ως αποτέλεσμα αδυναμία σήμανσης της α-synuclein με ubiquitin και, κατά συνέπεια, αδυναμία αποδόμησης από το πρωτεάσωμα. (γ) Μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την UCH-L1 οδηγούν σε αδυναμία ανακύκλωσης της ubiquitin και κάποια στιγμή σε μείωση της διαθεσιμότητάς της και δυσλειτουργία του συστήματος ubiquitin-πρωτεάσωμα.^{4,14}

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι ο πολυμορφισμός Ser18Tyr στο μόριο της UCH-L1 σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου του Parkinson.⁴ Η εξήγηση έγκειται στο γεγονός ότι η UCH-L1 παρουσιάζει, όπως προαναφέρθηκε, δύο ενζυμικές δραστηριότητες: ubiquitin C-τελική υδρολάση και ubiquitin-λιγκάση.²¹ Η αντικατάσταση της σερίνης στη θέση 18 από τυροσίνη οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας της ubiquitin-λιγκάσης χωρίς να επηρεάζει την ενζυμική δραστηριότητα της υδρολάσης.²¹ Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να θεωρηθούν υπεύθυνοι για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης νόσου του Parkinson. Για παράδειγμα, η προσθήκη μορίων ubiquitin στην α-synuclein με τη δράση της UCH-L1 ίσως οδηγεί σε παραγωγή παθολογικών πρωτοϊνιδίων α-synuclein, σε αναστολή του πρωτεασώματος, σε αναστολή της μετατροπής πρωτοϊνιδίων σε ινίδια ή σε συνδυασμό των μηχανισμών αυτών.²¹

5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΩΜΑΤΙΩΝ ΤΟΥ LEWY

Μια ενδιαφέρουσα πτυχή της παθογένειας της νόσου αποτελεί η παρουσία των σωματίων του Lewy, που αποτελούνται κυρίως από α-synuclein συζευγμένη με ubiquitin.³ Εφόσον απουσιάζουν από την αυτοσωμική υπολειπόμενη νεανική μορφή της νόσου που οφείλεται σε μεταλλάξεις του *parkin*,⁴ πιθανολογείται ότι όταν η α-synuclein δεν είναι συνδεδεμένη με ubiquitin δεν

μπορεί να σχηματίσει σωμάτια του Lewy, ο σχηματισμός των οποίων ίσως αντικατοπτρίζει μια αποτυχημένη προσπάθεια κάθαρσης της α-synuclein μέσω του συστήματος ubiquitin-πρωτεάσωμα.²⁷ Μια εναλλακτική ερμηνεία είναι ότι η λιγκάση parkin είναι τόσο απαραίτητη για την ομοιοστασία του κυττάρου, ώστε η απουσία της επιτρέπει στις συσσωρευόμενες πρωτεΐνες να «θανατώσουν» το κύτταρο πριν από την οργάνωσή τους σε μικροσκοπικά εμφανή συσσωρεύματα. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι μεταλλάξεις οι οποίες δεν καταργούν αλλά απλά μειώνουν τη λειτουργικότητα του parkin, προκαλούν νόσο του Parkinson με σωμάτια του Lewy.³⁴

Εντός των σωμάτων του Lewy, η α-synuclein συσσωρεύεται κυρίως υπό μορφή ινιδίων, πολυμερισμένης δηλαδή α-synuclein.¹⁴ Είναι αξιοσημείωτο ότι τα ινίδια αυτά είναι όμοια όσον αφορά στη μορφολογία και τις φυσικοχημικές ιδιότητες με τα ινίδια του β-αμυλοειδούς, που αποτελεί το κύριο συστατικό των γεροντικών πλακών της νόσου του Alzheimer.^{14,27,31,32} Έχει βρεθεί ότι τόσο η φυσιολογική όσο και η μεταλλαγμένη α-synuclein μπορούν να σχηματίζουν ινίδια.³⁵ Στην ουσία, υπό συγκεκριμένες συνθήκες οποιαδήποτε πρωτεΐνη (ακόμη και μη σχετιζόμενες με νοσήματα πρωτεΐνες) διατηρεί τη δυνατότητα πολυμερισμού και σχηματισμού ινιδίων,^{14,36} τα οποία σε όλες τις πρωτεΐνες διατηρούν την ίδια μορφολογία, καθώς η συγκεκριμένη διαμόρφωση (β-πτυχωτή δομή) στηρίζεται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των σταθερών ομάδων των αμινοξέων, που είναι ίδιες σε όλα τα αμινοξέα, και όχι ανάμεσα στις πλευρικές (-R) αλυσίδες.

Με βάση τα παραπάνω, θα μπορούσε να θεωρηθεί με βεβαιότητα ότι τα ινίδια της α-synuclein, και κατά συνέπεια τα σωμάτια του Lewy, αποτελούν ένα σημαντικό τοξικό παράγοντα, στον οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί η παθογένεια της νόσου του Parkinson. Ωστόσο, θα πρέπει να αξιοποιηθεί η παρατήρηση ότι ο σχηματισμός ινιδίων και η συσσωρεύσή τους εντός των σωμάτων του Lewy δεν αποτελεί μια διαδικασία εξελισσόμενη απευθείας από τη μη σωστά αναδιπλωμένη α-synuclein προς τα αδιάλυτα ινίδια.¹⁴ Στην πραγματικότητα, ο πολυμερισμός της α-synuclein (και κάθε άλλης πρωτεΐνης, όταν εξασφαλίζονται συγκεκριμένες συνθήκες που ευνοούν το σχηματισμό ινιδίων) λαμβάνει χώρα με το σχηματισμό ενδιάμεσων ολιγομερών μορφών διαφόρων σχημάτων και μεγεθών, που ονομάζονται πρωτοϊνίδια (protofibrils).^{14,31,32,35} Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι, παρόλο που πρωτοϊνίδια σχηματίζονται και από τη φυσιολογική α-synuclein, ο ολιγομερισμός επιταχύνεται στην περίπτωση των μεταλλαγμένων μορφών, ιδι-

αίτερα της Ala30Pro μορφής, ενώ η Ala53Thr μορφή πολυμερίζεται προς ινίδια σε μικρότερο χρονικό διάστημα.³⁵ Αυτή η τάση των μεταλλαγμένων και σχετιζόμενων με τη νόσο μορφών της α-synuclein να σχηματίζουν συντομότερα και σε μεγαλύτερη έκταση ολιγομερείς μορφές, πιθανόν καταδεικνύει ότι αυτές είναι οι τοξικές μορφές της πρωτεΐνης.³⁵ Πρόσφατες παρατηρήσεις αποκαλύπτουν, μάλιστα, ομοιότητα των εν λόγω πρωτοϊνιδίων με βακτηριακές κυτταρολυτικές τοξίνες (π.χ. του *Clostridium perfringens*) και ίσως η βλάβη της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου και η αύξηση της διαπερατότητάς της αποτελεί έναν παθογενετικό μηχανισμό.³⁷

Η πιθανή εγκυρότητα της τοξικής δράσης των ολιγομερών (πρωτοϊνιδίων) της α-synuclein ισχυροποιείται από την παρατήρηση ότι, στη διάρκεια του πολυμερισμού μη παθογόνων πρωτεϊνών, τα όψιμα ινίδια δεν έχουν κάποια επίδραση σε κυτταροκαλλιέργειες, ενώ οι πρώιμες ολιγομερείς μορφές προκαλούν σημαντικές κυτταρικές βλάβες και θάνατο.³⁶ Παράλληλα, δεν έχει επιβεβαιωθεί ποτέ συσχέτιση της παρουσίας των σωμάτων του Lewy με την πρόκληση κυτταρικής απόπτωσης.³⁸ Σε ορισμένες περιπτώσεις, μάλιστα, τα σωμάτια του Lewy ανευρίσκονται σε φυσιολογικούς νευρώνες. Επιπρόσθετα, αν αναλογιστεί κάποιος ότι η νεανική μορφή της νόσου του Parkinson, που χαρακτηρίζεται από απουσία των εν λόγω σωμάτων, εμφανίζεται σε αρκετά μικρή ηλικία, είναι δυνατή η υπόθεση ενός προστατευτικού ρόλου για τα σωμάτια του Lewy.¹⁴ Μπορεί πάντως να επισημανθεί ότι η παρουσία τους στο κυτταρόπλασμα ενός νευρώνα προσδιορίζει μια κατάσταση ενδιάμεση μεταξύ ενός φυσιολογικού και ενός νεκρού κυττάρου.^{14,39}

Η μεταλλαγμένη α-synuclein (όπως και κάθε μη σωστά αναδιπλωμένη πρωτεΐνη) περιέχει στο μόριό της εκτεθειμένες υδρόφοβες χημικές ομάδες, που λόγω μη σωστής αναδίπλωσης δεν «κρύφθηκαν» στο εσωτερικό του μορίου. Οι υδρόφοβες αυτές ομάδες πιθανόν αλληλεπιδρούν με άλλες υδρόφοβες ομάδες σημαντικών βιομορίων, με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη. Επομένως, μπορεί να θεωρηθεί ότι τα σωμάτια του Lewy παγιδεύουν τις δυνητικά παθολογικές μορφές της α-synuclein (πρωτοϊνίδια) και μόλις η συγκέντρωση της ενδοκυττάριας α-synuclein υπερβεί ένα συγκεκριμένο ουδό συσσωρεύσης και «αποτοξίνωσης» εντός των σωμάτων του Lewy, εμφανίζεται η κυτταρική βλάβη.¹⁴ Από την άλλη πλευρά, όμως, δεν είμαστε προς το παρόν τουλάχιστον σε θέση να απορρίψουμε και έναν πιθανό παθογόνο ρόλο των σωμάτων του Lewy, ως μιας δεξαμενής των παθογόνων ολιγομερών μορφών της α-synuclein.

6. Η ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΤΩΝ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΑΙΝΑΣ ΟΥΣΙΑΣ

Η εκλεκτική απόπτωση του συγκεκριμένου πληθυσμού νευρικών κυττάρων στη νόσο του Parkinson αποτελεί μέχρι σήμερα ένα ερώτημα, η απάντηση του οποίου λαμβάνει ενδιαφέρουσες διαστάσεις με τη διαπίστωση ότι η ντοπαμίνη (η απώλεια της οποίας προκαλεί τις διαταραχές των κινήσεων που χαρακτηρίζουν τη νόσο) ίσως αποτελεί τον «ένοχο». Μια εύλογη εκδοχή σχετίζεται με την παρατήρηση ότι, λόγω της ανάγκης βιοσύνθεσης ντοπαμίνης, οι εν λόγω νευρώνες υπόκεινται σε ένα συνεχές οξειδωτικό stress.^{1,2,4} Παράλληλα, βρέθηκε πρόσφατα ότι η ντοπαμίνη αναστέλλει τον πολυμερισμό της α -synuclein εμποδίζοντας τη μετατροπή των πρωτοϊνιδίων σε ινίδια.⁴⁰ Η δράση αυτή ασκούνταν μέσω της παραγόμενης από την ντοπαμίνη ορθοκινόνης (προϊόν οξείδωσης της ντοπαμίνης) και ήταν αντιστρεπτή με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών.⁴⁰ Η L-dopa ασκούσε παρόμοιες επιδράσεις.⁴⁰ Επομένως, ο οξειδωτικός θάνατος των ντοπαμινεργικών νευρώνων συνδυάζεται με την τοξικότητα της α -synuclein, ιδίως εάν γίνουν αποδεκτές οι τοξικές δράσεις των πρωτοϊνιδίων.

Επιπρόσθετα, η ντοπαμίνη επάγει τη δέσμευση του 14-3-3, ενός μορίου με δράση chaperone αποπτωτικών μεσολαβητών, από τη διαλυτή (όχι συσσωρευμένη) φυσιολογική ή μεταλλαγμένη α -synuclein, με αποτέλεσμα την απόπτωση του κυττάρου.⁴¹ Η απενεργοποίηση του 14-3-3 δεν παρατηρήθηκε σε μη ντοπαμινεργικούς νευρώνες, όπου η α -synuclein (ιδιαίτερα η μη μεταλλαγμένη) ασκούσε νευροπροστατευτική δράση.⁴¹

Οι παραπάνω παρατηρήσεις εξηγούν την εκλεκτική απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας στη νόσο του Parkinson, καταδεικνύοντας τις διαλυτές μονομερείς και ολιγομερείς μορφές της α -synuclein ως τοξικούς παράγοντες. Παράλληλα, παρέχεται και μια πιθανή εξήγηση στο φαινόμενο της ανάπτυξης αντοχής στη θεραπευτική δράση της L-dopa. Ίσως η L-dopa ενισχύει την τοξική δράση της α -synuclein μέσω σταθεροποίησης των τοξικών πρωτοϊνιδίων.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Ιδιαίτερη προσπάθεια έχει επιχειρηθεί με σκοπό την αιτιοπαθογενετική σύνδεση της νόσου του Parkinson με άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, ιδίως με τη νόσο του Alzheimer. Στα πλαίσια αυτά και λαμβάνοντας υπόψη την εμφάνιση άνοιας σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, καθώς και την ύπαρξη της άνοιας με σωμα-

τια του Lewy, μια εύλογη εξήγηση ήταν ότι τόσο η νόσος του Parkinson όσο και η νόσος του Alzheimer αποτελούν τα δύο άκρα ενός ενιαίου νοσολογικού φάσματος, το οποίο περιλαμβάνει επιμέρους κλινικές και παθολογοανατομικές οντότητες.²

Στην ουσία, όπως αποκαλύπτουν πρόσφατα δεδομένα, η παθογένεια των περισσότερων νευροεκφυλιστικών νοσημάτων πιθανόν βασίζεται στον ίδιο μηχανισμό. Οι νόσοι του Parkinson, του Alzheimer και του Huntington, καθώς και άλλες (π.χ. νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες), χαρακτηρίζονται παθολογοανατομικά από την παρουσία ενδοκυττάρων ή εξωκυττάρων συσσωρευμένων αποτελούμενων κυρίως από πολυμερισμένες μορφές συγκεκριμένων πρωτεϊνών (σωμάτια του Lewy με α -synuclein στη νόσο Parkinson, εξωκυττάρια πλάκες β -αμυλοειδούς στη νόσο Alzheimer, ενδοπυρηνικά έγκλειστα huntingtin στη νόσο Huntington).^{14,42} Όπως και στη νόσο του Parkinson, έτσι και στα υπόλοιπα νοσήματα υπάρχουν ενδείξεις ότι διαλυτές μορφές των ενοχοποιούμενων πρωτεϊνών συμβάλλουν στο θάνατο των αντίστοιχων πληθυσμών νευρικών κυττάρων.¹⁴ Σε ορισμένες περιπτώσεις, μάλιστα (νόσος του Huntington, νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 1), η αναστολή σχηματισμού ενδοπυρηνικών εγκλειστών οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση και επίταση της νευροτοξικότητας.^{43,44}

Συμπερασματικά, μπορεί να επισημανθεί ότι στη νόσο του Parkinson το ιδιαίτερο προφίλ των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας (π.χ. μεταβολική δραστηριότητα) οδηγεί υπό συγκεκριμένες συνθήκες σε λανθασμένη αναδίπλωση του μορίου της α -synuclein και επιτρέπει τον ολιγομερισμό της σε πρωτοϊνίδια, τα οποία στη συνέχεια συσσωρεύονται υπό μορφή ινιδίων στα σωματίδια του Lewy. Παρόλο που η τάση της σημερινής εποχής επιτρέπει τη θεώρηση ενός προστατευτικού ρόλου των σωματίων του Lewy, απαιτείται προσοχή στην εξαγωγή βεβαιωμένων συμπερασμάτων. Αδιαμφισβήτητα, όμως, η αναγνώριση ενός τοξικού ρόλου των ολιγομερών μορφών (πρωτοϊνιδίων) των παθολογικών πρωτεϊνών, όχι μόνο στη νόσο του Parkinson αλλά και στα υπόλοιπα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, αποκαλύπτει ότι η θεραπευτική προσπάθεια απομάκρυνσης των πολυμερισμένων μορφών (ινιδίων) ίσως είναι μάταιη. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις ίσως είναι και καταστρεπτική.^{14,43,44} Ιδιαίτερα σημαντική είναι η αποκάλυψη ενός πιθανού ενιαίου μηχανισμού παθογένειας των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, που επιτρέπει τον οραματισμό και τη σχεδίαση κοινών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η αύξηση της διαθεσιμότητας των ενδοκυττάρων chaperones και η ευόδωση του συστήματος ubiquitin-πρωτεάσωμα αποτελούν δύο εύλογες θεραπευτικές λύσεις.^{14,29}

ABSTRACT

Genetic and molecular pathogenesis of Parkinson's disease

E.I. AGOROGIANNIS, G.I. AGOROGIANNIS, A. PAPADIMITRIOU, G.M. HADJIGEORGIOU

*Laboratory of Neurogenetics, Neurologic Clinic, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(5):435–443*

Parkinson's disease (PD), a common progressive degenerative disease of the central nervous system, affects about 1% of adults aged older than 60 years. PD is characterized by rigidity, tremor, postural instability and bradykinesia, and is attributed to selective degeneration of the nigrostriatal dopaminergic neurons. Recent studies indicate the presence of both genetic and environmental factors in the pathogenesis of PD. While PD is usually sporadic, familial PD cases have been reported, following mostly a Mendelian pattern of inheritance (autosomal dominant or recessive pattern). Six genes have been implicated so far in the pathogenesis of PD (*α-synuclein*, *parkin*, *UCH-L1*, *DJ-1*, *PINK1*, and *LRRK2*), and additional genetic loci are currently under investigation. The proteins encoded by the first three genes are closely related to proteasome function, either as components of the ubiquitin-proteasome system (UPS) function (*parkin* and *UCH-L1*) or as degradable substrates (*α-synuclein*), thereby implicating aberrations in UPS function and protein aggregation as causative events in the pathogenesis of PD. This review describes the genetics and molecular pathogenesis of PD, emphasizing the role of UPS and *α-synuclein* and commenting on the role of Lewy bodies, the pathological hallmark in sporadic forms and in the majority of inherited forms of PD. Identification of underlying pathogenic mechanisms in PD opens a new era in drug design and intervention.

Key words: *α-synuclein*, *Parkin*, Parkinson's disease, Proteasome, Ubiquitin

Βιβλιογραφία

1. SAMII A, NUTT JG, RANSOM BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004, 363:1783–1793
2. DUNNETT SB, BJORKLUND A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 1999, 399(Suppl 6738):A32–A39
3. SPILLANTINI MG, SCHMIDT ML, LEE VMY, TROJANOWSKI JQ, JAKES R, GOEDERT M. *α-synuclein* in Lewy bodies. *Nature* 1997, 388:839–840
4. MOURADIAN MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 2002, 58:179–185
5. POLYMEROPOULOS MH, LAVEDAN C, LEROY E, IDE SE, DEHEJIA A, DUTRA A ET AL. Mutation in the *α-synuclein* gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997, 276:2045–2047
6. KRÜGER R, KUHN W, MÜLLER T, WOITALLA D, GRAEBER M, KOSEL S ET AL. Ala30Pro mutation in the gene encoding *α-synuclein* in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998, 18:106–108
7. KITADA T, ASAKAWA S, HATTORI N, MATSUMINE H, YAMAMURA Y, MINOSHIMA S ET AL. Mutations in the *parkin* gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998, 392:605–608
8. LEROY E, BOYER R, AUBURGER G, LEUBE B, ULM G, MEZEY E ET AL. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998, 395:451–452
9. BONIFATI V, RIZZU P, VAN BAREN MJ, SCHAAP O, BREEDVELD GJ, KRIEGER E ET AL. Mutations in the *DJ-1* gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003, 299:256–259. Published online 21 November 2002; 10.1126/science.10771209
10. VALENTE EM, ABOU-SLEIMAN PM, CAPUTO V, MUQIT MMK, HARVEY K, GISPERS S ET AL. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science* 2004, 304:1158–1160. Published online 15 April 2004; 10.1126/science.1096284
11. PAISAN-RUNZ C, JAIN S, EVANS EW, GILKS WP, SIMÓN J, VAN DER BRUG M ET AL. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004, 44:595–600
12. ZIMPRICH A, BISKUP S, LEITNER P, LICHTNER P, FARRER M, LINCOLN S ET AL. Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004, 44:601–607
13. KRÜGER R, EBERHARDT O, RIESS O, SCHULZ JB. Parkinson's disease: One biochemical pathway to fit all genes? *Trends Mol Med* 2002, 8:236–240
14. AGOROGIANNIS EI, AGOROGIANNIS GI, PAPADIMITRIOU G, HADJIGEORGIOU GM. Protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004, 30:215–224
15. DAWSON TM, DAWSON VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003, 302:819–822

16. GIASSON BI, DUDA JE, MURRAY IVJ, CHEN Q, SOUZA JM, HURTIG HI ET AL. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective α -synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science* 2000, 290:985–989
17. YUAN J, YANKNER BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000, 407:802–809
18. PAPANIMITRIOU A, VELETZA V, HADJIGEORGIOU GM, PATRIKIOU A, HIRANO M, ANASTASOPOULOS I. Mutated α -synuclein in two Greek kindreds with familial PD: Incomplete penetrance? *Neurology* 1999, 52:651–654
19. SINGLETON AB, FARRER M, JOHNSON J, SINGLETON A, HAGUE S, KACHERGUS J ET AL. α -synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003, 302:841
20. PAPANETROPOULOS S, PASCHALIS C, ATHANASSIADOU A, PAPANIMITRIOU A, ELLUL J, POLYMEROPOULOS MH ET AL. Clinical phenotype in patients with α -synuclein Parkinson's disease living in Greece in comparison with patients with sporadic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70:662–665
21. LIU Y, FALLON L, LASHUEL HA, LIU Z, LANSBURY PT Jr. The *UCH-L1* gene encodes two opposing enzymatic activities that affect α -synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell* 2002, 111:209–218
22. KIM RH, PETERS M, JANG Y, SHI W, PINTILIE M, FLETCHER GC ET AL. DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN. *Cancer Cell* 2005, 7:263–273
23. XU J, ZHONG N, WANG H, ELIAS JE, KIM CY, WOLDMAN I ET AL. The Parkinson's disease-associated DJ-1 protein is a transcriptional co-activator that protects against neuronal apoptosis. *Hum Mol Genet* 2005, 14:1231–1241
24. GILKS WP, ABOU-SLEIMAN PM, GANDHI S, JAIN S, SINGLETON A, LEES AJ ET AL. A common *LRRK2* mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005, 365:415–416
25. NICHOLS WC, PANKRATZ N, HERNANDEZ D, PAISAN-RUNZ C, JAIN S, HALTER CA ET AL. Genetic screening for a single common *LRRK2* mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet* 2005, 365:410–412
26. Di FONZO A, ROHI CF, FERREIRA J, CHIEN HF, VACCA L, STOCCHI F ET AL. A frequent *LRRK2* gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005, 365:412–415
27. TAYLOR JP, HARDY J, FISCHBECK KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 2002, 296:1991–1995
28. HARTL FU, HAYER-HARTL M. Molecular chaperones in the cytosol: From nascent chain to folded protein. *Science* 2002, 295:1852–1858
29. MUCHOWSKI PJ. Protein misfolding, amyloid formation, and neurodegeneration: A critical role for molecular chaperones? *Neuron* 2002, 35:9–12
30. WEISSMAN AM. Themes and variations on ubiquitylation. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001, 2:169–178
31. KOO EH, LANSBURY PT Jr, KELLY JW. Amyloid diseases: Abnormal protein aggregation in neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:9989–9990
32. LANSBURY PT Jr. Evolution of amyloid: What normal protein folding may tell us about fibrillogenesis and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:3342–3344
33. SHIMURA H, SCHLOSSMACHER MG, HATTORI N, FROSCH MP, TROCKENBACHER A, SCHNEIDER R ET AL. Ubiquitination of a new form of α -synuclein by parkin from human brain: Implications for Parkinson's disease. *Science* 2001, 293:263–269. Published online 28 June 2001; 10.1126/science.1060627
34. FARRER M, CHAN P, CHEN R, TAN L, LINCOLN S, HERNANDEZ D ET AL. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001, 50:293–300
35. CONWAY KA, LEE SJ, ROCHET JC, DING TT, WILLIAMSON RE, LANSBURY PT Jr. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both α -synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:571–576
36. BUCCIANTINI M, GIANNONI E, CHITI F, BARONI F, FORMIGLI L, ZURDO J ET AL. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* 2002, 416:507–511
37. LASHUEL HA, HARTLEY D, PETRE BM, WALZ T, LANSBURY PT Jr. Amyloid pores from pathogenic mutations. *Nature* 2002, 418:291
38. TOMPKINS MM, BASGALL EJ, ZAMRINI E, HILL WD. Apoptotic-like changes in Lewy-body-associated disorders and normal aging in substantia nigral neurons. *Am J Pathol* 1997, 150:119–131
39. HARDY J, GWINN-HARDY K. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science* 1998, 282:1075–1079
40. CONWAY KA, ROCHET JC, BIEGANSKI RM, LANSBURY PT Jr. Kinetic stabilization of the α -synuclein protofibril by a dopamine- α -synuclein adduct. *Science* 2001, 294:1346–1349
41. XU J, KAO SY, LEE FJS, SONG W, JIN LW, YANKNER BA. Dopamine-dependent neurotoxicity of α -synuclein: A mechanism for selective neurodegeneration in Parkinson disease. *Nat Med* 2002, 8:600–606
42. MARTIN JB. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N Engl J Med* 1999, 340:1970–1980
43. SAUDOU F, FINKBEINER S, DEVYS D, GREENBERG ME. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998, 95:55–66
44. CUMMINGS CJ, REINSTEIN E, SUN Y, ANTALFFY B, JIANG Y, CIECHANOVER A ET AL. Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron* 1999, 24:879–892

Corresponding author:

E.I. Agorogiannis, 12 Anthimou Gazi street, GR-412 22 Larissa, Greece
e-mail: agorogiannis@yahoo.gr