

Bölüm 5

PARKİNSON HASTALIĞI GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN GENETİK POLİMORFİZMLER

Nevra ALKANLI¹, Arzu AY²

Giriş

Parkinson Hastalığı

Nörodejeneratif hastalıklar yaşa bağlıdır ve bu hastalıkların en önemli özelliklerinden biri beyin fonksiyonlarının yavaş ve geri dönülemez olarak bozulmasıdır (Cilingir & ark, 2018). Parkinson hastalığı (PH), motor sistemini etkileyen merkezi sinir sisteminde ortaya çıkan nörodejeneratif bir bozukluktur (Weikang & ark, 2016). PH'nin ikinci progresif nörodejeneratif hastalık olduğu bilinmektedir. PH'nin prevalansı 60 yaşın üzerindeki bireylerde yaklaşık %1 iken; prevalans 85 yaşın üzerindeki bireylerde yaklaşık %4'e kadar çıkabilmektedir (Cilingir & ark, 2018).

Ciddi morbiditeye neden olan PH'nin titreme, bradikinezi, kas sertliği, postüral instabilite gibi motor semptomlarının yanısıra; bilişsel davranışsal semptomlar, otonomik disfonksiyon, duyuusal semptomlar, uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi motor olmayan semptomları bulunmaktadır. Bu semptomlar; substantia nigra pars compacta (SNpc) içindeki dopaminerjik nöronlardaki progresif dejenerasyon, beyinde hayatta kalan nöronlarda hücre içi proteinlerde topaklanma, Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritlerinde toplanmadan kaynaklanmaktadır (Cilingir & ark, 2018). PH'de dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon hareket bozukluğuna yol açmaktadır ve bu hareket bozukluğu, nigrostriatal dopamin nöronlarının dejenerasyonu sonucunda beyin striatumundaki nörotransmitter dopamin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nöronal ölümden temel mekanizma tam olarak bilinmemektedir, ancak genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin PH gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (Borlak & Reamon-Buettner, 2006).

PH'nin patogeneğinde birçok genin rol oynadığı ve bu genlerde meydana gelen polimorfizmlerin PH gelişiminde genetik risk faktörleri olabilecekleri bildirilmiştir (Niu, Wang & Xie, 2015).

Bu bölümün amacı; PH hakkında genel bilgi verilmesinin yanısıra, PH gelişiminde önemli rol oynayabilecek gen polimorfizmlerinin ve bu gen polimorfizmleri ile PH gelişme riski arasındaki ilişkilerin araştırıldığı çalışmaların özetlenmesidir.

¹Dr. Öğr. Üyesi, Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, nevraalkanli@halic.edu.tr

²Arş. Gör. Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye, arzuay78@yahoo.com

malarda VDR geninde Apa I (rs7975232), Bsm I (1544410), Fok I (rs10735810) ve Taq I (731236) gen polimorfizmleri ile PH arasındaki ilişkiler araştırılmış ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlardaki bu farklılıkların küçük popülasyonlardan, klinik heterojeniteden veya bunların kombinasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Daha önce gerçekleştirilmiş bir çalışmada, VDR geninde Fok I (C/T) gen polimorfizmi ve PH gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ve bu polimorfizmin C alelinin PH için genetik bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Gross ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği başka bir çalışmada da, C aleli tarafından kodlanan VDR ile T aleli tarafından kodlanan VDR karşılaştırılmıştır ve sonuç olarak T aleli tarafından kodlanan VDR'nin C aleline kıyasla üç aminoasit daha kısa olduğu öne sürülmüştür. T ve C aleleri tarafından kodlanan VDR'ler arasındaki uzunluk farklılıklarının VDR fonksiyonunda değişmelere neden olabileceği düşünülmektedir (Niu, Wang & Xie, 2015).

Sonuç

Genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğu PH patogenezinde rol oynayan gen polimorfizmlerini araştırmaya yönelik gerçekleştirilmiş çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar, çalışmalardaki hasta ve kontrol gruplarının farklı seçim kriterlerinden, farklı ırk ve popülasyonlar ile gerçekleştirilmelerinden kaynaklanabilir. PH gelişimi ile ilişkili olan genlerin ve bu genlerde meydana gelen polimorfizmlerin belirlenmesi, PH'ye yatkınlıkta hastalık ile ilgili mekanizmalar hakkında bilgi sahibi olabilmemizi ve bu hastalığın önlenmesinde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesini sağlayacaktır. PH ile ilişkili gen polimorfizmlerini araştırmak için yapılan çalışmalar, farklı ve daha geniş popülasyonlar ile gerçekleştirildiğinde, farklı sonuçlar elde edilebilecektir.

Kaynakça

- Borlak, J & Reamon-Buettner, S.M. (2006). *N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms in Parkinson's disease. BMC Medical Genetics*, 7:30. Doi:10.1186/1471-2350-7-30.
- Cagni, F.C. & et al. (2017). Association of BDNF Val66MET Polymorphism With Parkinson's Disease and Depression and Anxiety Symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 29:142-147. Doi: 10.1176/appi.neuropsych.16040062.
- Cilingir, O. & et al. (2017). Association of functional RAGE gene polymorphisms with Parkinson's disease in a Turkish cohort. *Biomedical Research*, 28 (19):8454-8460.
- Dai, Y, Wu, Y, & Li, Y. (2015). Genetic association of cyclooxygenase-2 gene polymorphisms with Parkinson's disease susceptibility in Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*, 8 (10):13495-13499.
- Jiménez-Jiménez, F. J. & et al. (2016). Thr105Ile (rs11558538) polymorphism in the histamine N-methyltransferase (HNMT) gene and risk for Parkinson disease. *Medicine*, 95:27. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004147>.
- Ketan, C, Xiao, Z & Ben-yan, L. (2012). Cytokine Gene Polymorphisms and Parkinson's Disease: A Meta-Analysis *Can. J. Neurol. Sci.*, 39:58-64. Doi: <https://doi.org/10.1017/S0317167100012695>.
- Lange, J. & et al. (2015). Association of a BACE1 Gene Polymorphism with Parkinson's Disease in a Norwegian Population. *Parkinson's Disease* 2015:1-5. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/973298>.
- Lashkari, F.M. & et al. (2016). The association between (8390G>A) single nucleotide polymorphism in APOE gene with Alzheimer's and Parkinson disease. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 17:185-189. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2015.11.003>.

Levecque, C. & et al. (2004). Association of polymorphisms in the Tau and Saitohin genes with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:478–480. Doi: 10.1136/jnnp.2003.015750.

Liu, L. & et al. (2018). MTHFR C677T and A1298C polymorphisms may contribute to the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of 19 studies. *Neuroscience Letters* 662:339–345. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.060>.

Lu Y. & et al. (2013). CYP2D6*4 Allele Polymorphism Increases the Risk of Parkinson's Disease: Evidence from Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(12):e84413. Doi:10.1371/journal.pone.0084413.

Lu, Y. & et al. (2015). Genetic association of RIT2 rs12456492 polymorphism and Parkinson's disease susceptibility in Asian populations: a meta- analysis. *Scientific RepoRts*, 5:13805. Doi: 10.1038/srep13805.

Niu, M-Y, Wang, Lei & Xie, A-M. (2015). ApaI, BsmI, FokI, and TaqI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene and Parkinson's Disease. *Chinese Medical Journal*, 128:13. Doi:10.4103/0366-6999.159358.

Papapetropoulos, S. & et al. (2008). The Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in Parkinson's Disease. *The Open Neurology Journal*, 2:66-70.

Pezzi, J. C. & et al. (2017). Association between DNA methyltransferase gene polymorphism and Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 639:146–150. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.12.058>.

Rahimi, M. & et al. (2017). Genetic analysis of SNCA gene polymorphisms in Parkinson's disease in an Iranian population. *Basal Ganglia* 10:4–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.baga.2017.08.001>.

Ramakrishnan, V & Akram Husain, RS. (2016). ABCB1 Gene Polymorphisms Associated with Risk of Parkinson's Disease and Their Functional Relevance. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 6:5. Doi: 10.4172/2161-0460.1000265.

Sun, Y-X. & et al. (2014). Functional polymorphisms of the MAO gene with Parkinson disease susceptibility: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 345:97–105. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.016>.

Weikang, C. & et al. (2016). A meta-analysis of association between glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and Parkinson's disease susceptibility. *Open Med*, 11:578-583. Doi: 10.1515/med-2016-0094.

Zhao, C.C.& et al. (2016). Role of ADH2 and ALDH2 gene polymorphisms in the development of Parkinson's disease in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research* 15 (3). Doi: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15038606>.