proLékaře.cz | 28.11.2026

Genetika Parkinsonovy nemoci

The Genetics of Parkinson's Disease

Souhrn

Parkinsonova nemoc (PN) je druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění postihující více než 1 % osob starších 60 let. Nemoc vzniká na podkladě ztráty dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta, přesná etiologie buněčného poškození však není známa. Předpokládá se, že na vzniku PN se podílí více faktorů, mezi které patří negativní vlivy prostředí, genetické změny a biologické stárnutí. Ačkoli je PN převážně sporadické onemocnění, asi v 5–10 % případů je způsobena genetickou mutací (monogenní forma PN). Doposud bylo identifikováno 12 lokusů a osm genů zodpovědných za monogenní PN. Tento souhrnný článek přináší základní přehled genetiky PN. Uvedeny jsou jednotlivé geny včetně molekulární patologie jejich bílkovinných produktů.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder affecting more than 1% of the population over the age of 60 years. PD is caused by loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta; however the exact etiology of the cell damage is unknown. Multiple risk factors are supposed in the etiology of PD, such as harmful environmental influences, genetic alterations and biological ageing. Although PD is mainly sporadic disease, about 5–10% of cases are caused by a gene mutation (monogenic form of PD). To date, 12 genetic loci and eight genes associated with monogenic PD were identified. In this review, we present the basic overview of the genetics of PD. Individual genes are introduced, including the molecular pathology of their protein products.

Poděkování: Autoři děkují prof. MUDr. Pavlu Martáskovi, DrSc., za cenné rady a kritické připomínky. Publikace byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT VZ 0021620849 a grantem IGA MZ NR9215-3.

O. Fiala, E. Růžička

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika
1. LF UK a VFN
Kateřinská 30
120 00 Praha 2
e-mail: eruzi@lf1.cuni.cz

Přijato k recenzi: 2. 3. 2009
Přijato do tisku: 1. 7. 2009

Klíčová slova

Parkinsonova nemoc – genetika – mutace – molekulární patologie

Key words

Parkinson's disease – genetics – mutation – molecular pathology

Přehled základních genetických pojmů

Alela – konkrétní varianta genu – každý gen může mít více podob (alel), např. gen zodpovědný za barvu pleti má alely (varianty) dvě (jednu pro světlou a druhou pro tmavou pleť); většina genů se vyskytuje v buňce ve dvou kopiích, jejich alely (varianty) ale nemusí být stejné

Autozomálně dominantní onemocnění – nemoc, k jejímuž propuknutí stačí mutace v jedné ze dvou alel

Autozomálně recesivní onemocnění – nemoc, k jejímuž propuknutí je nutná přítomnost mutací v obou alelách

Exon – část genu, která obsahuje informaci pro kódování proteinu

Exprese – přeměna genetické informace z DNA v konkrétní protein

Familiární onemocnění – nemoc s vícečetným výskytem mezi pokrevními příbuznými, u které je znám (nebo se předpokládá) genetický přenos

Fenotyp – funkční (klinický) projev genetické vlohy

Gen – úsek molekuly DNA, zodpovědný za syntézu specifického proteinu

Genotyp – soubor veškeré genetické informace organizmu, v přeneseném smyslu též genetická podoba určitého znaku

Haplotyp – specifická sada genetických znaků, charakteristická pro určitou skupinu jedinců (haplotypy se např. využívají k určení genetického původu)

Heterozygotní mutace – mutace, která je přítomna pouze v jedné ze dvou alel

Homozygotní mutace – mutace, která je přítomna v obou alelách

Lokus – úsek chromozomu, který obsahuje určitý gen

Monogenní onemocnění – nemoc, která je způsobena a přenášena mutací pouze jednoho genu

Mutace – patogenní změna struktury genu, která může vyvolat onemocnění

Penetrance – pravděpodobnost, s jakou se varianta (mutace) genu projeví ve fenotypu

Polymorfizmus – genetická varianta s > 1% výskytem v populaci, v přeneseném významu též genetická změna, která sice není primárně patogenní, ale může přispívat k rozvoji onemocnění

Promotor – úsek molekuly DNA, který reguluje transkripci (přepis) určitého genu

Sporadické onemocnění – nemoc s ojedinělým (nekumulativním) výskytem (např. v rodině nebo v populaci), zde myšleno jako onemocnění bez dědičné příčiny

Substituce – bodová mutace, kdy je jedna baze nahrazena jinou

proLékaře.cz | 28.11.2026

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním postihujícím celosvětově více než 1 % osob starších 60 let [1]. Klinický obraz PN je charakterizován přítomností klidového třesu, bradykineze, rigidity a posturální instability. Hybné postižení bývá stranově asymetrické a je doprovázeno non-motorickými projevy, k nimž patří vegetativní dysfunkce, kognitivní deficit nebo psychiatrické komplikace [2]. Důležitým rysem onemocnění je odpovídavost příznaků na dopaminergní terapii. PN má progresivní charakter, kauzální terapie neexistuje.

V neuropatologickém nálezu nacházíme masivní úbytek dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta (SNc), makroskopicky se manifestující depigmentací této oblasti (ztráta neuromelaninu) [3]. Typická je přítomnost eozinofilních nitrobuněčných inkluzí, tzv. Lewyho tělísek, která obsahují agregáty alfa-synukleinu a dalších substancí [4]. Degenerativní změny a Lewyho tělíska bývají kromě SNc přítomny i v jiných částech mozku, což odpovídá novému pohledu na PN jako na onemocnění, které postihuje celý nervový systém [5].

Molekulární patogeneze PN je složitou mozaikou různě významných a vzájemně interagujících patogenních mechanizmů. K nejvýznamnějším patří agregace alfa-synukleinu [6], poruchy odbourávání proteinů v ubikvitin-proteazomovém systému (rámeček 1) [7], mitochondriální dysfunkce a oxidativní stres , zánětlivá reakce spojená s gliální aktivací [10], aberantní reaktivace buněčného cyklu [11] či dysregulace apoptózy [12]. Tyto patologické změny vznikají na základě několika primárních příčin. Jsou jimi negativní vlivy vnějšího prostředí [13], biologické stárnutí [14] a genetické změny (mutace a polymorfizmy) [15], o kterých budeme dále hovořit.

Fenotypové varianty PN

PN začíná nejčastěji mezi 60.–70. rokem věku. V anglosaské literatuře bývá pro tuto formu užíváno označení **late-onset** (PN s pozdním začátkem) a její projevy odpovídají „klasickému" obrazu PN. Asi 5–10 % nemocných má první příznaky nemoci již před 40. rokem věku [16]. Tato podoba PN, zvaná **early-onset** (PN s časným začátkem), se do určité míry odlišuje. Pacienti s časným začátkem mají obvykle pomalejší progresi onemocnění, dobrou odpovídavost na dopaminergní terapii a brzký rozvoj polékových dyskinezí. Častá je přítomnost dystonie a zlepšení motorických příznaků po vyspání (tzv. sleep benefit). Kognitivní funkce zůstávají u většiny nemocných dlouhou dobu normální. V následujícím textu bude popis fenotypu jednotlivých mutací zjednodušen na dělení early-onset/late-onset s tím, že v některých případech budou uvedeny další klinické rysy.

Genetika PN

Zmínky o hereditárních aspektech PN jsou staré více než 100 let. Již Leroux [17] a Gowers [18] upozorňují na relativně vysoké procento familiárního výskytu PN. Přesto byla PN dlouho považována za výhradně sporadické onemocnění. Přelom ve výzkumu genetiky PN nastal až v 90. letech 20. století. V současné době je známo *12 lokusů* a *8 genů* (tab. 1), v nichž byly identifikovány mutace zodpovědné za *monogenní* PN. Tato forma PN je přenášena vždy jen jedním genem a tvoří asi 5–10 % z celkového počtu onemocnění.

Výskyt PN u několika členů rodiny (5–10 %) svědčí pro možný genetický přenos, nicméně svoji roli mohou sehrát i sdílené vlivy prostředí. Pravděpodobnost záchytu mutace u *familiární* formy PN je značně vysoká (v některých případech až 50%), nelze ji však vyloučit ani u *sporadických* případů (vznik mutace de novo).

Přítomnost mutace ještě neznamená, že dojde k rozvoji onemocnění. O jejím fenotypovém projevu – *penetranci*, rozhoduje celá řada proměnných. Některé mutace zasahují do patogeneze v takové míře, že nemoc propukne vždy bez ohledu na okolní vlivy (kompletní penetrance). V jiných případech genetická změna indukuje pouze částečnou odchylku od normy a pro její uplatnění je třeba spolupůsobení dalších faktorů (inkompletní penetrance). Takovým příkladem je věkově vázaná penetrance, kdy se zděděná vloha manifestuje až v přítomnosti patologických změn hromadících se v průběhu stárnutí.

Genetické odchylky nenalézáme jen v *exonovém* úseku genu (části kódující protein), ale mohou se vyskytovat i v jiných oblastech, např. *promotoru*, jehož změny ovlivňují genovou *expresi*. Varianty genů, které zvyšují riziko rozvoje PN, ale samy o sobě ji nevyvolávají, nazýváme *polymorfizmy*. Na rozdíl od *mutací*, jež způsobují poškození proteinu, polymorfizmy pouze pozměňují funkci bílkoviny nebo zasahují do exprese genu.

U monogenní PN se předpokládají mendelovská pravidla *autozomálně dominantní* (AD) a *autozomálně recesivní* (AR) dědičnosti. Prevalence mutací a typ jejich přenosu se u jednotlivých forem monogenní PN liší. U late-onset fenotypu, který je obvykle spojen s AD přenosem, mutace nacházíme v 1–3 %. Early-onset forma PN se dědí převážně AR a mutace jsou přítomny až ve 20 % případů. Souhrn jednotlivých forem PN a četnost výskytu mutací uvádí tab. 2.

Rámeček 1. Ubikvitin proteazomový systém (UPS).

Životní cyklus proteinů a jejich degradace jsou v buňce přísně regulovány. Jednou z cest, kterou může být realizováno odbourávání bílkovin, je ubikvitin-proteazomový systém (UPS). V něm je nejprve protein určený k degradaci označen v sérii enzymatických reakcí molekulami ubikvitinu (= ubikvitinace). Takto označená bílkovina je poté rozpoznána proteazomem, makromolekulární multienzymatickou strukturou, která má schopnost štěpit proteiny. V proteazomu dochází k uvolnění ubikvitinu z bílkoviny (= deubikvitinace) a následně je protein rozštěpen na základní aminokyseliny, které mohou být opět využity k syntéze nového proteinu. Dysfunkce UPS či změny struktury proteinu, které mají za následek poruchu jeho degradace v UPS, patří k patogenním mechanizmům, které přispívají k patologickému hromadění proteinů v buňce a tvorbě bílkovinných nitrobuněčných inkluzí.

Geny asociované s monogenní PN

PARK1/4 – SNCA

Genotyp a fenotyp

V roce 1996 byl objeven první lokus pro PN – PARK1 [19]. V tomto lokusu byla u rodiny s AD PN nalezena bodová mutace A53T genu *SNCA*, kódující alfa-synuklein [20] a později identifikovány další dvě mutace, A30P [21] a E46K [22]. Projevy onemocnění se blíží late-onset fenotypu, mají ale časnější začátek (40–50 let), rychlejší progresi, častá je také přítomnost demence. Fenotyp mutace E46K odpovídá spíše demenci s Lewyho tělísky. Kromě bodových mutací jsou známy také duplikace a triplikace celého genu (nesou označení PARK4) [23]. Nemocní s triplikací

proLékaře.cz | 28.11.2026

Tab. 1. Geny asociované s PN.

	Genotyp & fenotyp							Protein		
Lokus	Gen & protein	Dědičnost	Převládající fenotyp	Chromozom	Počet exonů	Prevalence mutací	Počet známých mutací	Počet AMK	Funkční zapojení proteinu	Patogenní mechanizmy
PARK1 PARK4	SNCA, alfa-synuklein	AD	late-onset	4q21	6	vzácná, < 1 %	3 mutace; genové multiplikace	140	funkce vezikul, synaptická plasticita, metabolizmus dopaminu	tvorba toxických oligomerů
PARK2	parkin	AR	early-onset	6q25	12	u early-onset PN: famil. až 50 %; sporad. 2–18 %	> 100 mutací	465	degradace proteinů v UPS, anti-apoptotické působení	ztráta funkce, tvorba toxických agregátů
PARK3	*SPR	AD	late-onset	2p13	3	?	–	261	biosyntéza tetrahydrobiopterinu	?
PARK5	UCH-L1	AD	late-onset	4p14	9	raritní	1 mutace	212	recyklace volného ubikvitinu	ztráta funkce, insuficience UPS
PARK6	PINK1	AR	early-onset	1p36	8	u early-onset PN: famil. 4–5 %; sporad. 1–2 %	> 40 mutací	581	anti-apoptotické působení, vliv na morfologii a funkci mitochondrií	ztráta funkce
PARK7	DJ-1	AR	early-onset	1p36	8	vzácná, < 1 %	> 10 mutací	189	mitochondriální antioxidant, anti-apoptotické působení	ztráta funkce
PARK8	LRRK2	AD	late-onset	12q12	51	nejčastější mutace; famil. 5–6 %; sporad. 1–2 %	> 16 mutací	2 527	vývoj CNS, funkce axonů, buněčný cyklus a řada dalších	aberantní zvýšení kinázové a GTPázové aktivity
PARK9	ATP13A2	AR	early-onset	1p36	27	?	> 5 mutací	1 180	funkce lysozomů	ztráta funkce
PARK10	* RNF11	AD?	late-onset	1p32	3	?	–	154	degradace proteinů v UPS, regulace transkripce	?
PARK11	* GIGYF2	AD?	late-onset	2q36	29	?	11 mutací	1 299	regulace signalizace IGF-I	?
PARK12	?	X-vázaná	–	Xq21–q25	–	–	–	–	–	–
PARK13	HTRA2/OMI	?	late-onset	2p12	8	?	2 mutace	458	regulace apoptózy, molekulární chaperon	ztráta funkce

*kandidátní gen

genu mají časný začátek, rychlejší progresi a těžší projevy PN (demence, vegetativní dysfunkce) než pacienti s duplikacemi, jejichž fenotyp se více podobá obrazu late-onset. U sporadické PN byly zachyceny též polymorfizmy *SNCA*, které jsou spojovány s vyšším rizikem vzniku onemocnění. Mutace *SNCA* jsou vzácné (méně než 1 % nemocných), polymorfizmy bývají ale přítomny poměrně často.

Protein

Alfa-synuklein je za fyziologických podmínek nesbalený presynaptický protein s nízkou tendencí zaujímat specifickou sekundární strukturu [26]. Tvoří asi 1 % všech

proLékaře.cz | 28.11.2026

Tab. 2. Dělení PN.

Dělení PN		Prevalence mutací
Podle rodinného výskytu	90 % sporadická	2 %
	5–10 % familiární	až 50 %
Podle vzniku onemocnění	95 % late-onset (> 40 let)	1–3 %
	5–10 % early-onset (< 40 let)	20 %
Podle genetické příčiny	5–10 % monogenní forma	100 %
	90 % bez genetické příčiny	0 %

bílkovin CNS a jeho agregáty jsou hlavní součástí Lewyho tělísek [4]. Depozita alfa-synukleinu nacházíme také u dalších neurodegenerativních onemocnění, souhrnně označovaných synukleinopatie (např. multisystémová atrofie, demence s Lewyho tělísky a další). Přesná funkce alfa-synukleinu není známa. Existují doklady o jeho vlivu na funkci vezikul, synaptickou plasticitu či metabolizmus dopaminu [27,28].

Konformační chování alfa-synukleinu reaguje na vnější vlivy a může být modifikováno jejich změnami [29]. V monomerním stavu dokáže původně nesbalený protein zaujímat různé sekundární struktury a má schopnost polymerizovat. Polymerizace postupuje od dimerů k morfologicky odlišným formám oligomerů a protofibril a je zakončena tvorbou nerozpustných agregátů. Agregaci indukuje zvýšená koncentrace alfa-synukleinu, změna pH či přítomnost některých kovů [30]. Tvorba inkluzí byla prokázána také při působení organických rozpouštědel [31] a látek blízkých herbicidům (např. paraquat) [32]. Úlohu v jejich formování má zřejmě i tkáňová transglutamináza [33]. Fosforylace a další posttranslační modifikace alfa-synukleinu mohou rovněž ovlivnit jeho solubilitu [34]. Mutace mají za následek snadnější tvorbu fibril [35], která je přítomna také u poruch odbourávání alfa-synukleinu v UPS a lysozomech [36].

Která z forem alfa-synukleinu je toxická a jakým způsobem indukuje buněčnou smrt, jsou dvě klíčové otázky, na které stále neznáme detailní odpověď. Obecné mechanizmy neurotoxického působení alfa-synukleinu lze shrnout do tří skupin: mechanické poškození buněčných kompartmentů, ztráta fyziologických funkcí a získání nových toxických vlastností. Tyto procesy se vzájemně nevylučují a mohou působit synergicky [37]. Stále více dokladů nasvědčuje hypotéze, že za toxicitu alfa-synukleinu jsou zodpovědné rozpustné oligomery (protofibrily) spíše než maturované fibrily a agregáty [38]. Jsou-li oligomery skutečně toxické, pak by formování agregátů mohlo mít ochranný efekt. Tuto úvahu podporuje studie, ve které farmakologicky indukovaná tvorba inkluzí působila neuroprotektivně [39]. Lze tedy spekulovat, že Lewyho tělíska vznikají jako výsledek snahy neuronu eliminovat toxické oligomery a nejsou příčinou, nýbrž důsledkem neurotoxicity. Kromě nitrobuněčné patologie byla toxická aktivita alfa-synukleinu prokázána také v extracelulárním prostoru, kde agregáty vyvolávají mikrogliální aktivaci [40].

PARK2 – parkin

Genotyp a fenotyp

Roku 1998 byla v oblasti lokusu PARK2 nalezena mutace genu kódujícího protein parkin [41]. Je známo více než 100 mutací *parkinu*, zahrnující bodové mutace či exonové delece a duplikace [42]. Jejich výskyt je asociován s AR PN a early-onset fenotypem, ve kterém se může navíc objevit hyperreflexie či symetrický rozvoj onemocnění. V sekčním nálezu často chybějí Lewyho tělíska. Mutace jsou přítomny až u 50 % familiární a 2–18 % sporadické early-onset PN. Frekvence záchytu závisí na věku při prvních projevech nemoci (< 20 let – 60 %; > 30 let – 10 %). Riziko vzniku onemocnění mohou zvyšovat také genetické varianty promotoru [43]. Řada nemocných (až 50 %) má pouze jednu mutaci v heterozygotní konstituci [44]. Předpokládá se, že přítomnost heterozygotní mutace potencuje riziko rozvoje PN a snižuje věk vzniku onemocnění [45]. Studie využívající 18F-dopa pozitronovou emisní tomografii (PET) ukázaly u asymptomatických přenašečů heterozygotní mutace presynaptickou dopaminergní dysfunkci ve striatu [46].

Protein

Parkin hraje úlohu v odbourávání proteinů pomocí UPS. Má aktivitu E3 ubikvitin ligázy, enzymu, který váže ubikvitin na bílkoviny určené k degradaci v proteazomu [47]. Mezi jeho substráty patří např. Pael-R (Parkin-associated endothelin Receptor-like receptor) [48], alfa-synuklein [49] a další. Anti-apoptotický efekt parkinu byl prokázán jak in vitro, tak in vivo [50,51]. Mechanizmem, jímž parkin přispívá k inhibici apoptózy, může být např. ubikvitinace substrátu Pael-R, který má schopnost indukovat buněčnou smrt [52]. Parkin také zvyšuje transkripční aktivitu NK-κB (Nuclear factor Kappa B), významného induktoru anti-apoptotických genů [53], a podílí na regulaci metabolizmu mitochondriální DNA (mtDNA) [54]. Rozšířená hypotéza předpokládá, že nedostatečná degradace substrátů parkinu (na základě jeho dysfunkce) způsobuje buněčné poškození. Tím lze však vysvětlit podíl parkinu na patogenezi PN jen zčásti, neboť řada mutací s ligázovou aktivitou parkinu neinterferuje [55], ale např. zhoršují jeho rozpustnost [56]. Agregovaný parkin poškozuje buněčný cytoskelet, narušuje funkci UPS a přispívá k zániku dopaminergních neuronů [57].

PARK3

Genotyp a fenotyp

PARK 3 je lokus asociovaný s AD PN a late-onset fenotypem blízkým obrazu sporadického onemocnění [58]. Z kandidátních genů je nejsuspektnější gen kódující sepiapterin reduktázu (SPR) [59].

Protein

SPR katalyzuje biosyntézu tetrahydrobiopterinu (BH4), důležitého kofaktoru hydroláz aromatických aminokyselin, mezi které patří také tyrosin hydroxyláza (TH), esenciální enzym syntézy dopaminu. Analýza mozkové tkáně pacientů s PN doložila zvýšenou expresi SPR v porovnání s kontrolami [60]. Detailnější popis úlohy SPR v patogenezi PN je předmětem dalšího výzkumu.

PARK5 – UCH-L1

Genotyp a fenotyp

Mutace I93M v genu kódujícím UCH-L1 (Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1) byla identifikována v roce 1998 u sourozenců s AD PN, fenotypově blízkou sporadické late-onset formě [61]. Tento nález však nebyl nikdy zopakován. Byla ale objevena častá genetická varianta S18Y, která je asociována s nižším rizikem rozvoje PN [62].

proLékaře.cz | 28.11.2026

Protein

Neuron-specifický enzym UCH-L1 představuje 1–2 % všech bílkovin mozkové tkáně a byl detekován také v Lewyho tělíscích [63]. UCH-L1 se podílí na degradaci proteinů skrze UPS (rámeček 1). V závislosti na konformaci vykazuje dvojí enzymatickou aktivitu. V monomerní konstituci hydrolyzuje polyubikvitinové řetězce, a umožňuje tak recyklaci ubikvitinu, dimer má naopak funkci ubikvitin ligázy (katalyzuje vazbu volného ubikvitinu na cílové proteiny). Monomerní forma přispívá k proteazomové degradaci alfa-synukleinu (díky zvýšenému poolu volného ubikvitinu), dimer váže ubikvitin na alfa-synuklein pomocí vazby Lys-63, která však nemá za následek odstranění v proteazomu, ale podporuje jeho agregaci [64]. Mutace I93M přispívá k tvorbě dimerů a potlačuje hydrolázovou aktivitu UCH-L1. Oproti tomu varianta S18Y kóduje protein, který nedimerizuje, akceleruje degradaci alfa-synukleinu a má protektivní antioxidační účinky [65].

PARK6 – PINK1

Genotyp a fenotyp

Lokus PARK6 byl popsán v roce 2001 u rodiny s výskytem AR formy PN [66]. Později byla v tomto lokusu nalezena mutace G309D genu kódujícího PINK1 (PTEN-Induced Kinase 1) [67] a dále identifikováno přes 40 dalších genetických variant. Fenotyp zpravidla odpovídá early-onset PN, jsou však známy i případy s late-onset fenotypem. Mutace jsou přítomny u 4–5 % pacientů s familiárním výskytem early-onset PN a v 1–2 % u sporadické formy onemocnění. Význam heterozygotních mutací je předmětem diskuze [68]. PET ukázala u asymptomatických heterozygotů s PINK1 mutací presynaptickou dopaminergní dysfunkci ve striatu [69].

Protein

PINK1 je mitochondriální kináza s anti-apoptotickým vlivem, jejíž aktivita byla prokázána též v Lewyho tělíscích [70]. PINK1 snižuje uvolňování cytochtomu c (mitochondriálního mediátoru apoptózy) a aktivaci kaspázy 3 [71]. PINK1 interaguje také s parkinem (PARK2), oba jsou pravděpodobně součástí jedné anti-apoptotické kaskády [72] a mají vliv na morfologii a funkci mitochondrií [73]. Řada mutací se nachází v oblasti kinázové domény PINK1 [74] a předpokládá se, že ztráta kinázové aktivity je hlavním patogenním mechanizmem.

PARK7 – DJ-1

Genotyp a fenotyp

V roce 2001 byl v rodině s AR dědičnou PN a early-onset fenotypem popsán lokus PARK7 [75] a později byla v tomto lokusu identifikována bodová mutace L166P genu *DJ-1* [76]. V současnosti je známo více než 10 mutací, jejichž výskyt u pacientů s early-onset PN nepřesahuje 1 %. Role heterozygotních mutací *DJ-1* v patogenezi PN není zcela jednoznačná. U přenašečů této formy nebyla na PET zachycena patologie dopaminergního metabolizmu ve striatu [77] a zdá se, že její přítomnost nemá významnější klinický dopad.

Protein

DJ-1 byl poprvé identifikován jako onkogen [78]. Tato homodimerní bílkovina má funkci mitochondriálního antioxidantu, jehož exprese je indukována přítomností volných radikálů (ROS, Reactive Oxygen Species) [79]. K eliminaci ROS přispívá DJ-1 více mechanizmy. Je schopen vlastní autooxidace [80], stabilizuje regulační faktor transkripce antioxidantů Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor) [81] a zvyšuje buněčnou koncentraci glutationu [82]. DJ-1 má také anti-apoptotické vlastnosti [83]. Mutace narušují funkci DJ-1 zejména snížením jeho stability [84]. Např. mutace L166P mění strukturu proteinu a zabraňuje jeho dimerizaci, což vede k zvýšené degradaci DJ-1 v UPS [85].

PARK8 – LRRK2

Genotyp a fenotyp

Lokus PARK8 byl popsán v roce 2002 u rodiny s AD dědičnou late-onset PN [86]. Později se podařilo v místě lokusu identifikovat mutace genu kódujícího protein dardarin (název odvozen z baskického slova „dardara", znamenající třes). Nyní je označován jako LRRK2 – Leucine Rich Repeat Kinase 2 [87]. Dodnes bylo popsáno více než 50 genetických variant, nejméně 16 patogenních. Fenotyp obvykle odpovídá projevům late-onset sporadické PN, onemocnění však může mít i časný začátek. Substituce G2019S, s penetrancí závislou na věku (50 let – 17 %; 70 let – 85 %), představuje vůbec nejčastější mutaci u PN. Vyskytuje se u 5–6 % familiární a 1–2 % sporadické formy onemocnění [88]. Její prevalence však značně kolísá v závislosti na studovaném etniku. Mezi severoafrickými Araby [89] a aškenázskými Židy [90] ji nacházíme u pacientů v řádu desítek procent, naopak u Asiatů je záchyt mutace vzácný [91]. V této populaci je ale častá přítomnost polymorfizmů G2385R a R1628P, které jsou asociovány se zvýšeným rizikem vzniku PN [92,93].

Protein

LRRK2 je multifunkční protein s kinázovou a GTPázovou aktivitou [94]. Široké spektrum funkčního působení LRRK2 není stále objasněno. Studie využívající DNA čipy (microarray) nalezla po vyřazení LRRK2 změnu v expresi 187 genů důležitých pro vývoj CNS, funkci axonů, buněčný cyklus apod. [95]. LRRK2 ovlivňuje endocytózu a dynamiku vezikul [84] a má schopnost vázat α- a β-tubulin [96]. Exprese mutantní LRRK2 vyvolává oxidativní stres a indukuje mitochondriální apoptotickou dráhu [97]. LRRK2 může vytvářet komplexy s chaperonem Hsp90 (Heat shock protein 90), který ji stabilizuje a potencuje tak toxický vliv [98]. Pro patogenní působení LRRK2 je klíčová její aberantní kinázová aktivita. Nejčastější mutace G2019S tuto aktivitu zvyšuje [99]. Rovněž modifikace GTPázové aktivity, způsobená mutacemi, má význam pro toxicitu LRRK2 [100].

PARK9 – ATP13A2

Genotyp a fenotyp

V roce 2001 byla u rodiny s výskytem AR dědičného Kuforova-Rakebova syndromu (KRS) objevena asociace s lokusem PARK9 [101]. KRS je charakterizován časným rozvojem rychle progredujícího parkinsonského syndromu se zachovanou odpovídavostí na dopaminergní terapii, pyramidovu symptomatikou, supranukleární obrnou pohledu a demencí [102]. Později se podařilo prokázat v lokusu PARK9 mutace genu *ATP13A2* (ATPáza typ 13A2) [103]. Další studie doložila výskyt homozygotní mutace G504R u pacienta s juvenilní PN (= vznik onemocnění do 20 let věku) a přítomnost dvou mutací v heterozygotní konstituci u nemocných s early-onset PN [104].

Protein

Gen ATP13A2 kóduje lysozomální ATPázu. U pacientů s PN byla doložena její zvýšená aktivita v SNc [103]. Detailní funkce ATP13A2 jsou stále předmětem výzkumu.

PARK10

Genotyp a fenotyp

Lokus PARK10 je asociován s late-onset fenotypem PN [105]. Nejsuspektnějším kan-

proLékaře.cz | 28.11.2026

didátním genem se zdá *RNF11* (RING-finger protein 11), jehož změny exprese byly popsány v SNc u pacientů s PN [106].

Protein

RNF11 byl prokázán v různých částech mozku a je přítomen i v Lewyho tělíscích [107]. Podobně jako parkin (PARK2) se podílí na ubikvitinaci a degradaci proteinů [108]. *RNF11* má také úlohu v signalizačních drahách růstových faktorů a regulaci transkripce [109].

PARK11

Genotyp a fenotyp

V roce 2008 byly v lokusu PARK11 nalezeny mutace genu *GIGYF2* (Grb10-Interacting GYF protein-2, zvaný též TNRC15 – Trinucleotide Repeat Containing 15;) u rodin s late-onset fenotypem PN, AD přenosem a inkompletní, věkově vázanou penetrancí [110].

Protein

Protein GIGYF2 interaguje s Grb10 (Growth factor receptor-bound protein) a společně s ním kooperuje na regulaci signalizace zprostředkované IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) a jeho receptorem [111]. Vzhledem k tomu, že IGF-I a inzulin mají důležitou úlohu v CNS [112] a zřejmě i v patogenezi PN [113], lze předpokládat, že také GIGYF2 bude zasahovat do patogenetických mechanizmů tohoto onemocnění.

PARK12

Dalším lokusem pro PN je X-vázaný PARK12. Kromě asociace tohoto lokusu s PN však zatím nebyly identifikovány žádné kandidátní geny.

PARK13 – HRTA2/OMI

Genotyp a fenotyp

V roce 2005 byla v oblasti lokusu PARK13 objevena mutace genu HTRA2/OMI (High Temperature Requirement protein A2, nebo též Omi stress-regulated endoprotease) u pacientů se sporadickou PN a late-onset fenotypem [115]. V rozporu s tímto nálezem je však jiná studie, která asociaci mutací HTRA2/OMI s PN neprokázala [116].

Protein

HTRA2/OMI je mitochondriální proteáza, která se vyskytuje také v Lewyho tělíscích [115]. Má částečný pro-apoptotický vliv [117], avšak hlavní funkce HTRA2/OMI (podobně jako u její bakteriální varianty) spočívá v podpoře buněčného přežití skrze stabilizaci důležitých bílkovin a degradaci defektních proteinů [118]. Mutace HTRA2/OMI mají za následek snížení proteolytické aktivity.

Mitochondriální DNA

Mitochondriální dysfunkce je významný patogenetický mechanizmus nejen u PN, ale i u dalších neurodegenerativních onemocnění [8]. Maternálně dědičná PN (resp. parkinsonský syndrom), způsobená mutacemi mitochondriálních genů, je raritním nálezem, obvykle spojeným s širší symptomatikou (např. neuropatií a myopatií) [119]. Řada prací poukazuje na vztah PN k specifickým haplotypům a polymorfizmům mtDNA. Polymorfizmus 10398G genu *ND3* (NADH dehydrogenáza 3, podjednotka komplexu I) signifikantně snižuje riziko vzniku PN v evropské populaci [120], naopak vyšší pravděpodobnost rozvoje PN byla zaznamenána u jedinců s haplotypy ze skupiny JTIWX (finská populace) [121].

Jelikož jsou mitochondrie významným producentem ROS, dochází k poškození mtDNA poměrně často. U pacientů s PN byl doložen zvýšený počet získaných delecí mtDNA v SNc [122,123]. Opravu poškozené mtDNA zajišťuje mitochondriální DNA polymeráza gama POLG1. Mutace POLG1 se vyskytují u nemocných s progresivní externí oftalmoplegií, jež je doprovázena L-dopa responzivním parkinsonizmem, a existují doklady o tom, že polymorfizmy POLG1 jsou rizikovým faktorem sporadické PN [124].

Kandidátní geny

Polymorfizmy a mutace v řadě kandidátních genů mohou ovlivnit riziko vzniku PN. Produkty těchto genů hrají roli v rozličných molekulárních mechanizmech, jako je metabolizmus dopaminu (např. MAO-B – monoaminooxidáza B) či detoxikace cizorodých látek (např. cytochrom P450) [125]. Stále narůstající seznam kandidátních genů, včetně přehledu asociačních studií, je pravidelně doplňován na internetových stránkách PDGene database (www.pdgene.org).

NR4A2 (Nuclear Receptor subfamily 4, group A, member 2; označovaný též Nurr1 – Nuclear receptor-related 1), je transkripční faktor, který se podílí na regulaci exprese alfa-synukleinu [126]. Nálezy polymorfizmů a mutací *NR4A2* u pacientů s PN svědčí pro jeho možný význam v patogenezi onemocnění [127].

U Gaucherovy nemoci, střádavého AR dědičného onemocnění způsobeného deficitem lysozomálního enzymu **glukocerebrosidázy (GBA)**, byl opakovaně popsán výskyt parkinsonského syndromu (ojediněle dokonce i PN) [128] a u PN zase zachyceny mutace GBA [129]. Vzhledem k tomu, že lysozomální metabolizmus se podílí na degradaci alfa-synukleinu [130], lze předpokládat, že mutace GBA narušují lysozomální funkce rezultující v jeho snížené odbourávání.

Gen *MAPT* (Microtubule-Associated Protein Tau) kóduje protein tau, který tvoří intracelulární neurofibrilární klubka (tangles) u tautopatií (např. kortikobazální degenerace či progresivní supranukleární obrna). Agregáty proteinu tau byly zachyceny také u sporadické [131] i familiární PN [132]. Genetické analýzy definovaly dva haplotypy genu MAPT, H1 a H2. Bylo prokázáno, že osoby s haplotypem H1 mají zvýšené riziko rozvoje PN [133].

Synphilin-1 (též SNCAIP – Synuclein-Alpha-Interacting Protein) je součást Lewyho tělísek, má schopnost vázat alfa-synuklein a přispívá k tvorbě jeho agregátů [134]. Substituce R621C v genu kódujícím synphilin-1 byla popsána u dvou pacientů se sporadickou formou PN [135]. Signifikantnost vazby polymorfizmů synphilinu-1 s PN je však sporná [136].

Závěr

Výzkum genů a jejich proteinových produktů významně napomáhá odhalovat molekulární patogenezi PN. Její detailní poznání je klíčovým předpokladem pro vývoj nové neuroprotektivní léčby a preklinické diagnostiky. Vzhledem k tomu, že PN začíná převážně v pokročilém věku, je pravděpodobné, že se na jejím vzniku výrazně podílí biologické stárnutí [14]. Stárnoucí organizmus má sníženou schopnost čelit negativním vlivům prostředí, které spolu s genetickou dispozicí rozhodují o rozvoji nemoci. Podíl genetické složky však není konstantní. Vedoucí úlohu má u monogenní formy, kde je hlavní příčinou PN mutace. Vysoký záchyt mutací u pacientů s časným začátkem (až ve 20 %) ukazuje, že v těchto případech je genetický defekt silným patogenním podnětem, který se dokáže uplatnit do značné míry nezávisle na ostatních faktorech. Monogenní forma představuje ale jen malý zlomek (5–10 %) všech případů PN. U sporadického onemocnění, kde není jednoznačná genetická

proLékaře.cz | 28.11.2026

příčina známa, mohou k rozvoji nemoci přispět genové polymorfizmy [137]. Hledání nových polymorfizmů, stejně tak jako kandidátních genů, však vyžaduje kritický přístup. Rozsáhlý seznam genů v PDGene databázi vyvolává otázku, zda má skutečně každý registrovaný gen reálný podíl na vzniku PN. Pro výběr kandidátních genů by bylo vhodné stanovit spíše přísnější kritéria, která zohlední pouze geny, u nichž byla opakovaně prokázána signifikantní asociace s PN a jejichž proteinové produkty hrají významnou úlohu v patogenezi onemocnění. Podobné podmínky by měly platit i pro geny zodpovědné za monogenní PN. Sporným zůstává zařazení PARK5 mezi lokusy pro PN, neboť popis mutace *UCH-L1* (PARK5) je stále ojedinělým nálezem [61]. Podobnou kontroverzi přináší i lokus PARK13 (gen *HTRA2/OMI*), kde není doložena jednoznačná asociace mutací s PN [116].

V genetice PN lze najít určitá pravidla, která ale mají řadu výjimek. Obecně platí, že nejvyšší pravděpodobnost záchytu mutace je u mladého pacienta s familiární PN, nejnižší pak u nemocného s pozdním začátkem sporadické formy. Z klinického pohledu by bylo ideální znát pro každý typ mutace specifický obraz onemocnění. Uvedené klinické rysy mutací jsou však jen orientační a neplatí vždy. Díky řadě epigenetických faktorů, které ovlivňují vznik PN, není možné přesně stanovit korelaci genotyp-fenotyp. Navíc rozdílné mutace stejného genu mohou vyvolat různou funkční poruchu proteinu, a tím i odlišný fenotyp. Klinická podoba mutací může být v některých případech také shodná s projevy sporadické PN (např. LRRK2, ale i část PINK1) [138].

Dědičnost mutací nemusí vždy odpovídat dogmatu mendelovské genetiky. U AR nemocí je mutace jedné alely kompenzována alelou druhou a nemělo by dojít k rozvoji patologie. Přesto až 50 % pacientů s mutací parkinu (PARK2), představitele AR formy PN, má jen jednu heterozygotní mutaci [44]. Zdá se tedy, že za určitých podmínek je tato mutace schopna imitovat AD typ dědičnosti a vyvolat příznaky onemocnění. Pro tento jev lze najít více vysvětlení. Množství proteinu produkovaného zdravou alelou nemusí stačit k zajištění fyziologických funkcí nebo mutantní protein negativně ovlivňuje expresi své normální varianty. Mutace může také indukovat novou patogenní funkci bílkoviny. Tento mechanizmus je častý u AD přenosu, který je typický pro LRRK2 (PARK8). Přestože je dědičnost LRRK2 považována za AD, překvapivě mnoho přenašečů heterozygotní mutace (až 70 %) nejeví známky onemocnění [44]. Navíc byl registrován značný počet pacientů s mutací v homozygotní konstituci, což je u AD onemocnění neobvyklé. Pozoruhodný je také záchyt asymptomatických homozygotů [139].

V histopatologickém nálezu pacientů s mutací parkinu často chybí Lewyho tělíska, nicméně i zde existují výjimky [141]. Variabilita přítomnosti Lewyho tělísek nasvědčuje hypotéze, že PN může vznikat na základě odlišných patogenních mechanizmů rezultujících ve ztrátu dopaminergních neuronů. Je-li toto tvrzení pravdivé, pak lze PN ve skutečnosti považovat za etiologicky heterogenní nozologickou jednotku s více či méně podobným fenotypem [141].

Přehled užitých zkratek

AD	autozomálně dominantní
AR	autozomálně recesivní
ATP13A2	ATPáza typ 13A2
ATPáza	enzym, který hydrolyzuje ATP – adenosintrifosfát
BH4	tetrahydrobiopterin
CNS	centrální nervová soustava
GBA	glukocerebrosidáza
GIGYF2	grb10-interacting GYF protein-2
Grb10	Growth factor receptor-bound protein
GTPáza	enzym, který hydrolyzuje GTP – guanosintrifosfát
Hsp90	Heat shock protein 90
HTRA2/OMI	High Temperature Requirement protein A2
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
KRS	Kuforův-Rakebův syndrom
LRRK2	Leucine Rich Repeat Kinase 2
MAO-B	monoaminooxidáza B
MAPT	Microtubule-Associated Protein Tau
mtDNA	mitochondriální DNA
ND3	NADH dehydrogenáza 3
NK-κB	Nuclear factor kappa B
NR4A2	Nuclear Receptor subfamily 4, group A, member 2
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor
Pael-R	Parkin-associated endothelin Receptor-like receptor
PET	pozitronová emisní tomografie
PINK1	PTEN (Phosphatase and Tensin homolog) – induced kinase 1
PN	Parkinsonova nemoc
POLG1	mitochondriální DNA polymeráza gama
RNF11	RING-finger protein 11
ROS	Reactive Oxygen Species; volné radikály
SNc	Substantia Nigra pars compacta
SNCA	alfa-synuklein
SPR	sepiapterin reduktáza
TH	tyrosin hydroxyláza
UCH-L1	Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1
UPS	ubikvitin-proteazomový systém

Literatura

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5(6): 525–535.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79(4): 368–376.
3. Schulz JB, Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. Cell Tissue Res 2004; 318(1): 135–147.
4. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. Neuropathology 2007; 27(5): 494–506.
5. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24(2): 197–211.
6. McNaught KS, Olanow CW. Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2006; 27(4): 530–545.
7. McNaught KS, Jackson T, JnoBaptiste R, Kapustin A, Olanow CW. Proteasomal dysfunction in sporadic Parkinson's disease. Neurology 2006; 66 (10 Suppl 4): S37–S49.
8. Onyango IG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. Neurochem Res 2008; 33(3): 589–597.
9. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. Exp Neurol 2007; 208(1): 1–25.
10. Kim YS, Joh TH. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. Exp Mol Med 2006; 38(4): 333–347.
11. Herrup K, Yang Y. Cell cycle regulation in the postmitotic neuron: oxymoron or new biology? Nat Rev Neurosci 2007; 8(5): 368–378.
12. Burke RE. Programmed cell death and new discoveries in the genetics of parkinsonism. J Neurochem 2008; 104(4): 875–890.
13. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. Occup Environ Med 2007; 64(10): 666–672.
14. Troulinaki K, Tavernarakis N. Neurodegenerative conditions associated with ageing: a molecular interplay? Mech Ageing Dev 2005; 126(1): 23–33.
15. Tan EK, Skipper LM. Pathogenic mutations in Parkinson disease. Hum Mutat 2007; 28(7): 641–653.
16. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. Lancet Neurol 2006; 5(4): 355–363.
17. Leroux P. Contribution à l'étude des causes de la paralysie agitante. Paris: in Thesis 1890.

proLékaře.cz | 28.11.2026

18. Gowers WR. A Manual of Diseases of the Nervous System. Philadelphia: Blakiston's Son 1900.
19. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G et al. Mapping of a Gene for Parkinson's Disease to Chromosome 4q21–q23. Science 1996; 274(5290): 1197–1199.
20. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A et al. Mutation in the alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. Science 1997; 276(5321): 2045–2047.
21. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. Nat Genet 1998; 18(2): 106–108.
22. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol 2004; 55(2): 164–173.
23. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J et al. Alpha-Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease. Science 2003; 302(5646): 841.
24. Ibáñez P, Bonnet AM, Débarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. Lancet 2004; 364(9440): 1169–1171.
25. Pals P, Lincoln S, Manning J, Heckman M, Skipper L, Hulihan M et al. Alpha-Synuclein promoter confers susceptibility to Parkinson's disease. Ann Neurol 2004; 56(4): 591–595.
26. Uversky VN, Li J, Fink AL. Evidence for a partially folded intermediate in alpha-synuclein fibril formation. J Biol Chem 2001; 276(14): 10737–10744.
27. Yu S, Uéda K, Chan P. Alpha-synuclein and dopamine metabolism. Mol Neurobiol 2005; 31(1–3): 243–254.
28. Clayton DF, George JM. Synucleins in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. J Neurosci Res 1999; 58(1): 120–129.
29. Uversky VN. A protein-chameleon: conformational plasticity of alpha-synuclein, a disordered protein involved in neurodegenerative disorders. J Biomol Struct Dyn 2003; 21(2): 211–234.
30. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure. J Biol Chem 2001; 276(47): 44284–44296.
31. Munishkina LA, Phelan C, Uversky VN, Fink AL. Conformational behavior and aggregation of alpha-synuclein in organic solvents: modeling the effects of membranes. Biochemistry 2003; 42(9): 2720–2730.
32. Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. J Biol Chem 2002; 277(3): 1641–1644.
33. Junn E, Ronchetti RD, Quezado MM, Kim SY, Mouradian MM. Tissue transglutaminase-induced aggregation of alpha-synuclein: Implications for Lewy body formation in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(4): 2047–2052.
34. Smith WW, Margolis RL, Li X, Troncoso JC, Lee MK, Dawson VL et al. Alpha-Synuclein Phosphorylation Enhances Eosinophilic Cytoplasmic Inclusion Formation in SH-SY5Y Cells. J Neurosci 2005; 25(23): 5544–5552.
35. Greenbaum EA, Graves CL, Mishizen-Eberz AJ, Lupoli MA, Lynch DR, Englander SW et al. The E46K mutation in alpha-synuclein increases amyloid fibril formation. J Biol Chem 2005; 280(9): 7800–7807.
36. Vogiatzi T, Xilouri M, Vekrellis K, Stefanis L. Wild type alpha-synuclein is degraded by chaperone-mediated autophagy and macroautophagy in neuronal cells. J Biol Chem 2008; 283(35): 23542–23556.
37. Bennett MC. The role of alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. Pharmacol Ther 2005; 105(3): 311–331.
38. Goldberg MS, Lansbury PT jr. Is there a cause--and-effect relationship between alpha-synuclein fibrillization and Parkinson's disease? Nat Cell Biol 2000; 2(7): E115–E119.
39. Bodner RA, Outeiro TF, Altmann S, Maxwell MM, Cho SH, Hyman BT et al. Pharmacological promotion of inclusion formation: a therapeutic approach for Huntington's and Parkinson's diseases. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(11): 4246–4251.
40. Lee SJ. Origins and effects of extracellular alpha-synuclein: implications in Parkinson's disease. J Mol Neurosci 2008; 34(1): 17–22.
41. 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(6676): 605–608.
42. Hedrich K, Kann M, Lanthaler AJ, Dalski A, Eskelson C, Landt O et al. The importance of gene dosage studies: mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism. Hum Mol Genet 2001; 10(16): 1649–1656.
43. Tan EK, Puong KY, Chan DK, Yew K, Fook-Chong S, Shen H et al. Impaired transcriptional upregulation of Parkin promoter variant under oxidative stress and proteasomal inhibition: clinical association. Hum Genet 2005; 118(3–4): 484–488.
44. Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. Lancet Neurol 2007; 6(7): 652–662.
45. Sun M, Latourelle JC, Wooten GF, Lew MF, Klein C, Shill HA et al. Influence of Heterozygosity for Parkin Mutation on Onset Age in Familial Parkinson Disease: The GenePD Study. Arch Neurol 2006; 63(6): 826–832.
46. Khan NL, Brooks DJ, Pavese N, Sweeney MG, Wood NW, Lees AJ et al. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [18F] dopa PET and clinical study. Brain 2002; 125(10): 2248–2256.
47. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. Nat Genet 2000; 25(3): 302–305.
48. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. Cell 2001; 105(7): 891–902.
49. Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Frosch MP, Trockenbacher A, Schneider R et al. Ubiquitination of a New Form of alpha-Synuclein by Parkin from Human Brain: Implications for Parkinson's Disease. Science 2001; 293(5528): 263–269.
50. Cha GH, Kim S, Park J, Lee E, Kim M, Lee SB et al. Parkin negatively regulates JNK pathway in the dopaminergic neurons of Drosophila. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102(29): 10345–10350.
51. Machida Y, Chiba T, Takayanagi A, Tanaka Y, Asanuma M, Ogawa N et al. Common anti-apoptotic roles of parkin and alpha-synuclein in human dopaminergic cells. Biochem Biophys Res Commun 2005; 332(1): 233–240.
52. Kitao Y, Imai Y, Ozawa K, Kataoka A, Ikeda T, Soda M et al. Pael receptor induces death of dopaminergic neurons in the substantia nigra via endoplasmic reticulum stress and dopamine toxicity, which is enhanced under condition of parkin inactivation. Hum Mol Genet 2007; 16(1): 50–60.
53. Henn IH, Bouman L, Schlehe JS, Schlierf A, Schramm JE, Wegener E et al. Parkin Mediates Neuroprotection through Activation of IkappaB Kinase/Nuclear Factor-kappaB Signaling. J Neurosci 2007; 27(8): 1868–1878.
54. Kuroda Y, Mitsui T, Kunishige M, Shono M, Akaike M, Azuma H et al. Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells. Hum Mol Genet 2006; 15(6): 883–895.
55. Hampe C, Ardila-Osorio H, Fournier M, Brice A, Corti O. Biochemical analysis of Parkinson's disease-causing variants of Parkin, an E3 ubiquitin-protein ligase with monoubiquitylation capacity. Hum Mol Genet 2006; 15(13): 2059–2075.
56. Wang C, Tan JM, Ho MW, Zaiden N, Wong SH, Chew CL et al. Alterations in the solubility and intracellular localization of parkin by several familial Parkinson's disease-linked point mutations. J Neurochem 2005; 93(2): 422–431.
57. Wang C, Ko HS, Thomas B, Tsang F, Chew KC, Tay SP et al. Stress-induced alteration in parkin solubility promotes parkin aggregation and compromise parkin's protective function. Hum Mol Genet 2005; 14: 3885–3897.
58. Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. Nat Genet 1998; 18(3): 262–265.
59. Sharma M, Mueller JC, Zimprich A, Lichtner P, Hofer A, Leitner P et al. The sepiapterin reductase gene region reveals association in the PARK3 locus: analysis of familial and sporadic Parkinson's disease in European populations. J Med Genet 2006; 43(7): 557–562.
60. Tobin JE, Cui J, Wilk JB, Latourelle JC, Laramie JM, McKee AC et al. Sepiapterin reductase expression is increased in Parkinson's disease brain tissue. Brain Res 2007; 1139: 42–47.
61. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature 1998; 395(6701): 451–452.
62. Carmine Belin A, Westerlund M, Bergman O, Nissbrandt H, Lind C, Sydow O et al. S18Y in ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) associated with decreased risk of Parkinson's disease in Sweden. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13(5): 295–298.
63. Lowe J, McDermott H, Landon M, Mayer RJ, Wilkinson KD. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase (PGP 9.5) is selectively present in ubiquitinated inclusion bodies characteristic of human neurodegenerative diseases. J Pathol 1990; 161(2): 153–160.
64. Liu Y, Fallon L, Lashuel HA, Liu Z, Lansbury PT Jr. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. Cell 2002; 111(2): 209–218.
65. Kyratzi E, Pavlaki M, Stefanis L. The S18Y polymorphic variant of UCH-L1 confers an antioxidant function to neuronal cells. Hum Mol Genet 2008; 17(14): 2160–2171.
66. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35–p36. Am J Hum Genet 2001; 68(4): 895–900.
67. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S et al. Hereditary Early-onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in PINK1. Science 2004; 304(5674): 1158–1160.
68. Ishihara-Paul L, Hulihan MM, Kachergus J, Upmanyu R, Warren L, Amouri R et al. PINK1 mutations and parkinsonism. Neurology 2008; 71(12): 896–902.
69. Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, Wood NW, Albanese A, Brooks DJ et al. Clinical and subclinical

proLékaře.cz | 28.11.2026

dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. Ann Neurol 2002; 52(6): 849–853.
70. Murakami T, Moriwaki Y, Kawarabayashi T, Nagai M, Ohta Y, Deguchi K et al. PINK1, a gene product of PARK6, accumulates in alpha-synucleinopathy brains. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(6): 653–654.
71. Petit A, Kawarai T, Paitel E, Sanjo N, Maj M, Scheid M et al. Wild-type PINK1 Prevents Basal and Induced Neuronal Apoptosis, a Protective Effect Abrogated by Parkinson Disease-related Mutations. J Biol Chem 2005; 280(40): 34025–34032.
72. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang JW et al. Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of Drosophila Pink1 is rescued by Parkin. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(28): 10793–10798.
73. Poole AC, Thomas RE, Andrews LA, McBride HM, Whitworth AJ, Pallanck LJ. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(5): 1638–1643.
74. Mills RD, Sim CH, Mok SS, Mulhern TD, Culvenor JG, Cheng HC. Biochemical aspects of the neuroprotective mechanism of PTEN-induced kinase-1 (PINK1). J Neurochem 2008; 105(1): 18–33.
75. van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ et al. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. Am J Hum Genet 2001; 69(3): 629–634.
76. 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(5604): 256–259.
77. Dekker MC, Eshuis SA, Maguire RP, Veenma-van der Duijn L, Pruim J, Snijders PJ et al. PET neuroimaging and mutations in the DJ-1 gene. J Neural Transm 2004; 111(12): 1575–1581.
78. Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Ariga SM et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. Biochem Biophys Res Commun 1997; 231(2): 509–513.
79. Lev N, Ickowicz D, Melamed E, Offen D. Oxidative insults induce DJ-1 upregulation and redistribution: Implications for neuroprotection. Neurotoxicology 2008; 29(3): 397–405.
80. Kinumi T, Kimata J, Taira T, Ariga H, Niki E. Cysteine-106 of DJ-1 is the most sensitive cysteine residue to hydrogen peroxide-mediated oxidation in vivo in human umbilical vein endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2004; 317(3): 722–728.
81. Clements CM, McNally RS, Conti BJ, Mak TW, Ting JP. DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2. Proc Natl Asad Sci USA 2006; 103(41): 15091–15096.
82. Zhou W, Freed CR. DJ-1 Up-regulates Glutathione Synthesis during Oxidative Stress and Inhibits A53T alpha-Synuclein Toxicity. J Biol Chem 2005; 280(52): 43150–43158.
83. Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, Zhao X, Ichijo H, Mouradian MM. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death. Proc Natl Asad Sci USA 2005; 102(27): 9691–9696.
84. Anderson PC, Daggett V. Molecular basis for the structural instability of human DJ-1 induced by the L166P mutation associated with Parkinson's disease. Biochemistry 2008; 47(36): 9380–9393.
85. Görner K, Holtorf E, Waak J, Pham T-T, Vogt-Weisenhorn DM, Wurst W et al. Structural Determinants of the C-terminal Helix-Kink-Helix Motif Essential for Protein Stability and Survival Promoting Activity of DJ-1. J Biol Chem 2007; 282(18): 13680–13691.
86. 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.
87. Paisán-Ruíz 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(4): 595–600.
88. Clark LN, Wang Y, Karlins E, Saito L, Mejia-Santana H, Harris J et al. Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease. Neurology 2006; 67(10): 1786–1791.
89. Lesage S, Dürr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S et al. LRRK2 G2019S as a Cause of Parkinson's Disease in North African Arabs. N Engl J Med 2006; 354(4): 422–423.
90. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M et al. LRRK2 G2019S as a Cause of Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews. N Engl J Med 2006; 354(4): 424–425.
91. Tan EK, Shen H, Tan LC, Farrer M, Yew K, Chua E et al. The G2019S LRRK2 mutation is uncommon in an Asian cohort of Parkinson's disease patients. Neurosci Lett 2005; 384(3): 327–329.
92. Farrer MJ, Stone JT, Lin CH, Dächsel JC, Hulihan MM, Haugarvoll K et al. Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13(2): 89–92.
93. Ross OA, Wu YR, Lee MC, Funayama M, Chen ML, Soto AI et al. Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. Ann Neurol 2008; 64(1): 88–92.
94. Giasson BI, Covy JP, Bonini NM, Hurtig HI, Farrer MJ, Trojanowski JQ et al. Biochemical and pathological characterization of Lrrk2. Ann Neurol 2006; 59(2): 315–322.
95. Häbig K, Walter M, Poths S, Riess O, Bonin M. RNA interference of LRRK2-microarray expression analysis of a Parkinson's disease key player. Neurogenetics 2008; 9(2): 83–94.
96. Gandhi PN, Wang X, Zhu X, Chen SG, Wilson-Delfosse AL. The Roc domain of leucine-rich repeat kinase 2 is sufficient for interaction with microtubules. J Neurosci Res 2008; 86(8): 1711–1720.
97. Iaccarino C, Crosio C, Vitale C, Sanna G, Carri MT, Barone P. Apoptotic mechanisms in mutant LRRK2–mediated cell death. Hum Mol Genet 2007; 16(11): 1319–1326.
98. Wang L, Xie C, Greggio E, Parisiadou L, Shim H, Sun L et al. The chaperone activity of heat shock protein 90 is critical for maintaining the stability of leucine-rich repeat kinase 2. J Neurosci 2008; 28(13): 3384–3391.
99. Smith WW, Pei Z, Jiang H, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity. Nat Neurosci 2006; 9(10): 1231–1233.
100. Deng J, Lewis PA, Greggio E, Sluch E, Beilina A, Cookson MR. Structure of the ROC domain from the Parkinson's disease-associated leucine-rich repeat kinase 2 reveals a dimeric GTPase. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(5): 1499–1504.
101. Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat AL et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. J Med Genet 2001; 38(10): 680–682.
102. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. Mov Disord 2005; 20(10): 1264–1271.
103. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. Nat Genet 2006; 38(10): 1184–1191.
104. Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, Giraudo S, Tassorelli C, Iliceto G et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. Neurology 2007; 68(19): 1557–1562.
105. Hicks AA, Pétursson H, Jónsson T, Stefánsson H, Jóhannsdóttir HS, Sainz J et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. Ann Neurol 2002; 52(5): 549–555.
106. Noureddine MA, Li YJ, van der Walt JM, Walters R, Jewett RM, Xu H et al. Genomic convergence to identify candidate genes for Parkinson disease: SAGE analysis of the substantia nigra. Mov Disord 2005; 20(10): 1299–1309.
107. Anderson LR, Betarbet R, Gearing M, Gulcher J, Hicks AA, Stefánsson K et al. PARK10 candidate RNF11 is expressed by vulnerable neurons and localizes to Lewy bodies in Parkinson disease brain. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66(10): 955–964.
108. Connor MK, Seth A. A central role for the ring finger protein RNF11 in ubiquitin-mediated proteolysis via interactions with E2s and E3s. Oncogene 2004; 23(11): 2089–2095.
109. Azmi P, Seth A. RNF11 is a multifunctional modulator of growth factor receptor signalling and transcriptional regulation. Eur J Cancer 2005; 41(16): 2549–2560.
110. Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G et al. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. Am J Hum Genet 2008; 82(4): 822–833.
111. Giovannone B, Lee E, Laviola L, Giorgino F, Cleveland KA, Smith RJ. Two novel proteins that are linked to insulin-like growth factor (IGF-I) receptors by the Grb10 adapter and modulate IGF-I signaling. J Biol Chem 2003; 278(34): 31564–31573.
112. Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, Raffa RB. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24(8): 855–872.
113. Offen D, Shtaif B, Hadad D, Weizman A, Melamed E, Gil-Ad I. Protective effect of insulin-like-growth-factor-1 against dopamine-induced neurotoxicity in human and rodent neuronal cultures: possible implications for Parkinson's disease. Neurosci Lett 2001; 316(3): 129–132.
114. Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Murrell J, Rudolph A et al. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families. Hum Mol Genet 2003; 12(20): 2599–2608.
115. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. Hum Mol Genet 2005; 14(15): 2099–2111.
116. Simón-Sánchez J, Singleton AB. Sequencing analysis of OMI/HTRA2 shows previously reported pathogenic mutations in neurologically normal controls. Hum Mol Genet 2008; 17(13): 1988–1993.
117. Martins LM, Iaccarino I, Tenev T, Gschmeissner S, Totty NF, Lemoine NR et al. The serine protease Omi/HtrA2 regulates apoptosis by binding XIAP through a reaper-like motif. J Biol Chem 2002; 277(1): 439–444.
118. Spiess C, Beil A, Ehrmann M. A temperature-dependent switch from chaperone to protease in a widely conserved heat shock protein. Cell 1999; 97(3): 339–347.
119. Horvath R, Kley RA, Lochmüller H, Vorgerd M. Parkinson syndrome, neuropathy, and myopathy cau-

proLékaře.cz | 28.11.2026

sed by the mutation A8344G (MERRF) in tRNALys. Neurology 2007; 68(1): 56–58.
120. van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. Am J Hum Genet 2003; 72(4): 804–811.
121. Autere J, Moilanen JS, Finnilä S, Soininen H, Mannermaa A, Hartikainen P et al. Mitochondrial DNA polymorphisms as risk factors for Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. Hum Genet 2004; 115(1): 29–35.
122. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. Nat Genet 2006; 38(5): 515–517.
123. Kraytsberg Y, Kudryavtseva E, McKee AC, Geula C, Kowall NW, Khrapko K. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. Nat Genet 2006; 38(5): 518–520.
124. Luoma PT, Eerola J, Ahola S, Hakonen AH, Hellström O, Kivistö KT et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma variants in idiopathic sporadic Parkinson disease. Neurology 2007; 69(11): 1152–1159.
125. Benmoyal-Segal L, Soreq H. Gene-environment interactions in sporadic Parkinson's disease. J Neurochem 2006; 97(6): 1740–1755.
126. Yang YX, Latchman DS. Nurr1 transcriptionally regulates the expression of alpha-synuclein. Neuroreport 2008; 19(8): 867–871.
127. Zheng K, Heydari B, Simon DK. A common NURR1 polymorphism associated with Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. Arch Neurol 2003; 60(5): 722–725.
128. Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, Ciana G, Carrozzi M, Zorzon M et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. Neurology 2003; 61(1): 99–101.
129. Sato C, Morgan A, Lang AE, Salehi-Rad S, Kawarai T, Meng Y et al. Analysis of the glucocerebrosidase gene in Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20(3): 367–370.
130. Lee HJ, Khoshaghideh F, Patel S, Lee SJ. Clearance of alpha-synuclein oligomeric intermediates via the lysosomal degradation pathway. J Neurosci 2004; 24(8): 1888–1896.
131. Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. Neurology 2005; 64(8): 1404–1410.
132. van de Warrenburg BP, Lammens M, Lücking CB, Denèfle P, Wesseling P, Booij J et al. Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. Neurology 2001; 56(4): 555–557.
133. Zabetian CP, Hutter CM, Factor SA, Nutt JG, Higgins DS, Griffith A et al. Association analysis of MAPT H1 haplotype and subhaplotypes in Parkinson's disease. Ann Neurol 2007; 62(2): 137–144.
134. Engelender S, Kaminsky Z, Guo X, Sharp AH, Amaravi RK, Kleiderlein JJ et al. Synphilin-1 associates with alpha-synuclein and promotes the formation of cytosolic inclusions. Nat Genet 1999; 22(1): 110–114.
135. Marx FP, Holzmann C, Strauss KM, Li L, Eberhardt O, Gerhardt E et al. Identification and functional characterization of a novel R621C mutation in the synphilin-1 gene in Parkinson's disease. Hum Mol Genet 2003; 12(11): 1223–1231.
136. Myhre R, Klungland H, Farrer MJ, Aasly JO. Genetic association study of synphilin-1 in idiopathic Parkinson's disease. BMC Med Genet 2008; 9: 19.
137. Gilgun-Sherki Y, Djaldetti R, Melamed E, Offen D. Polymorphism in candidate genes: implications for the risk and treatment of idiopathic Parkinson's disease. Pharmacogenomics J 2004; 4(5): 291–306.
138. Tan EK, Jankovic J. Genetic testing in Parkinson disease: promises and pitfalls. Arch Neurol 2006; 63(9): 1232–1237.
139. Ishihara L, Warren L, Gibson R, Amouri R, Lesage S, Dürr A et al. Clinical Features of Parkinson Disease Patients With Homozygous Leucine-Rich Repeat Kinase 2 G2019S Mutations. Arch Neurol 2006; 63(9): 1250–1254.
140. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. Ann Neurol 2005; 58(3): 411–422.
141. Weiner WJ. There is no Parkinson disease. Arch Neurol 2008; 65(6): 705–708.

www.csnn.eu