

Génétique et maladie de Parkinson

■ Ch. Wider^a, Z. K. Wszolek^b, J. Ghika^a, J. Bogousslavsky^a, F. Vingerhoets^a

^a Service de Neurologie, CHUV, Lausanne

^b Mayo Clinic, Jacksonville, Florida (USA)

Summary

Wider C, Wszolek ZK, Ghika J, Bogousslavsky J, Vingerhoets F. [Genetics and Parkinson's disease.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2004;155:51–9.

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease, affecting around 2% of the general population aged 80 or more. Its precise origin is still a matter of debate, and its diagnosis relies upon clinical and pathological examination. While many environmental factors are known to increase the risk for Parkinson's disease, a genetic component has also long been suspected. Numerous studies have emphasised the importance of genetics in Parkinson's disease, showing that one of the major risk factors for the development of the disease is a positive family history. Furthermore, although previously published work has yielded conflicting results regarding this issue, data from twin studies demonstrate that the concordance for Parkinson's disease is higher in monozygotic twins compared with dizygotic twins, a pattern suggesting a genetic transmission of the disease. However, it is only recently that developments in molecular biology allowed several genes to be identified. Until now, 11 different loci have been described causing inherited parkinsonism, either dominant or recessive.

Most of these genes have been discovered in large Parkinson's disease families, with multi-generation pedigrees. While their relevance for the sporadic form of Parkinson's disease needs to be further elucidated, studies have shown an association between genetic polymorphism of α -synuclein, ubiquitin-C terminal hydrolase and tau genes, and sporadic Parkinson's disease. These

studies therefore suggest a common cellular mechanism in neurodegenerative pathways in sporadic and familial forms of Parkinson's disease. In addition, genes and loci have been described that are not linked to monogenic forms of Parkinson's disease, but rather increase the lifetime risk of developing the disease, thus behaving like inherited risk factors.

PARK 1, 3, 4, 5 and 8 are loci responsible for dominantly inherited parkinsonism. The mutation of the α -synuclein gene was the first to be described in 1997, but it is a very uncommon cause of Parkinson's disease. While PARK 4 is associated with atypical features (dementia, myoclonus), the other dominantly inherited Parkinson's diseases mimic more the sporadic form.

Among the recessively inherited Parkinson's diseases (PARK 2, 6, 7 and 9), PARK 2 is the most frequently encountered: numerous mutations have been described on the parkin gene located on chromosome 6. PARK 2 phenotype is an autosomal recessive juvenile parkinsonism, with a good response to levodopa but frequently associated with early dyskinesias. The manifestations of PARK 6 and 7 also share many clinical aspects with the sporadic form of the disease, while PARK 9 (Kufor-Rakeb syndrome) is associated with spasticity, dementia and oculomotor signs.

Among "parkinson-plus" syndromes, frontotemporal dementia and parkinsonism linked with chromosome 17 (FTDP-17) is caused by mutations of the tau gene and dominantly inherited. The association of parkinsonism and dystonia characterises both DYT 12 (chromosome 19, dominant) and DYT 3 (X-linked recessive). Ataxia and parkinsonism are found in some of the dominantly inherited spino-cerebellar ataxias, and mutations of mitochondrial complex 1 cause parkinsonism with dementia, dystonia and oculomotor signs.

This article reviews the studies and available evidences supporting a genetic cause of Parkinson's disease and "parkinson-plus" syndromes, and discusses the main genes and loci that have been described until now.

Keywords: Parkinson's disease; genetics

Correspondance:
Dr François Vingerhoets
Service de Neurologie
CHUV
CH-1011 Lausanne
e-mail: Francois.Vingerhoets@chuv.hospvd.ch

Introduction

Malgré les progrès considérables réalisés dans la compréhension des aspects cliniques et pathologiques de la maladie de Parkinson, l'étiologie précise de cette maladie reste inconnue [1, 2]. L'hypothèse «environnementale», dont on a beaucoup parlé dans les années 1980, n'a eu qu'une influence limitée [3]. L'hypothèse «génétique», qui a pris un nouvel essor dans les années 1990, s'est développée grâce aux importants progrès réalisés dans les techniques de biologie moléculaire, ainsi que par la description de plusieurs grandes familles phénotypiquement similaires à la forme sporadique de la maladie [4, 5]. Néanmoins, la génétique seule ne saurait apporter une étiologie précise à tous les cas de la maladie de Parkinson [6], dont l'origine la plus vraisemblable est à rechercher dans l'association de facteurs de risque environnementaux et génétiques. L'analyse détaillée des interactions entre ces différents facteurs n'en est qu'à ses débuts. L'absence d'un marqueur biologique fiable, avec pour conséquence un diagnostic reposant sur des critères cliniques et pathologiques, augmente considérablement la difficulté des études visant à découvrir l'origine de la maladie de Parkinson [7]. De plus, la maladie de Parkinson, si elle est bien une entité clinique uniforme, recouvre probablement un groupe de parkinsonismes hétérogènes en ce qui concerne l'étiologie [8]. Cet article discute les différentes études qui ont permis d'étayer l'hypothèse d'une participation génétique dans la maladie de Parkinson et dans les syndromes parkinsoniens «plus», et passe en revue les principaux gènes et locus identifiés à ce jour.

Etudes renforçant l'hypothèse génétique

Certaines études épidémiologiques soulignent l'importance de la génétique dans la maladie de Parkinson, le plus souvent en démontrant une incidence plus élevée chez les sujets ayant un membre de leur famille atteint. D'après l'une d'entre elles [9], la probabilité d'avoir développé la maladie de Parkinson à l'âge de 80 ans est de 2% dans la population générale, de 5 à 6% si un parent direct est atteint, et de 20 à 40% si un parent et un membre de la fratrie sont atteints. Dans l'étude de Marder et al. [10], l'incidence cumulée de la maladie de Parkinson à l'âge de 75 ans était de 2% pour les membres du premier degré de familles avec patients atteints, alors qu'elle n'était que de 1% dans les familles contrôle. Dans une étude canadienne [11], la prévalence de la maladie de Parkinson chez les membres du premier et du

deuxième degré de la famille des sujets atteints de la maladie de Parkinson était plus de 5 fois plus élevée que celle de la population générale. Dans une étude cas-contrôle italienne [12], l'histoire familiale était le facteur de risque le plus important pour développer la maladie de Parkinson (odds ratio, 14,6; IC 95%, 7,2 à 29,6). Une étude de la population islandaise [13] a montré l'association de facteurs génétiques et environnementaux dans la maladie de Parkinson à début tardif (après 50 ans). Le risque relatif d'avoir la maladie était de 6,7 pour les frères et les sœurs (IC 95%, 1,2 à 9,6), de 3,2 pour les enfants (IC 95%, 1,2 à 7,8), et de 2,7 pour les neveux et nièces (IC 95%, 1,6 à 3,9) des patients ayant développé la maladie de Parkinson après 50 ans. L'analyse de 203 paires de frères et sœurs publiée en 2002 dans le cadre de l'étude «GenePD» [14] souligne également l'aggrégation familiale de la maladie de Parkinson. Dans cette étude, les paires de frères et sœurs atteints étaient davantage semblables par l'âge d'apparition de la maladie que par la date du début, et la fréquence de la maladie était plus grande chez les parents (7,0%) et les frères et sœurs (5,1%) que chez les époux (2%).

Etudes de jumeaux

Les études effectuées sur des paires de jumeaux et mesurant les taux de concordance de la maladie chez les monozygotes et les dizygotes sont contrastées, et plusieurs travaux s'étaient révélés peu conclusifs par le passé [15–17]. L'étude publiée en 1999 par Tanner et al. sur un grand collectif de jumeaux [18] suggère cependant une composante génétique dans les cas de la maladie de Parkinson se déclarant avant 50 ans. Dans une étude utilisant le PET à la [18F]6-fluorodopa (6FD), la concordance pour une dysfonction dopaminergique striatale subclinique était de 75% chez les monozygotes, alors qu'elle n'était que de 22% chez les dizygotes [19].

Des descriptions de familles au phénotype parkinsonien sont retrouvées dans la littérature depuis le XIX^e siècle [20], et une origine monogénique avait été évoquée dès 1949 par Mjones [21]. Durant la seconde moitié du XX^e siècle, un nombre croissant de familles avec maladie de Parkinson ou syndromes parkinsoniens «plus» ont été décrites, en particulier 2 lignées de grande taille, sur plusieurs générations, connues sous les noms de Famille C (germano-américaine) et Contursi (italo-américaine) [22, 23]. C'est dans cette dernière qu'a été découvert le gène de l' α -synucléine, dont la mutation est responsable d'une forme rare

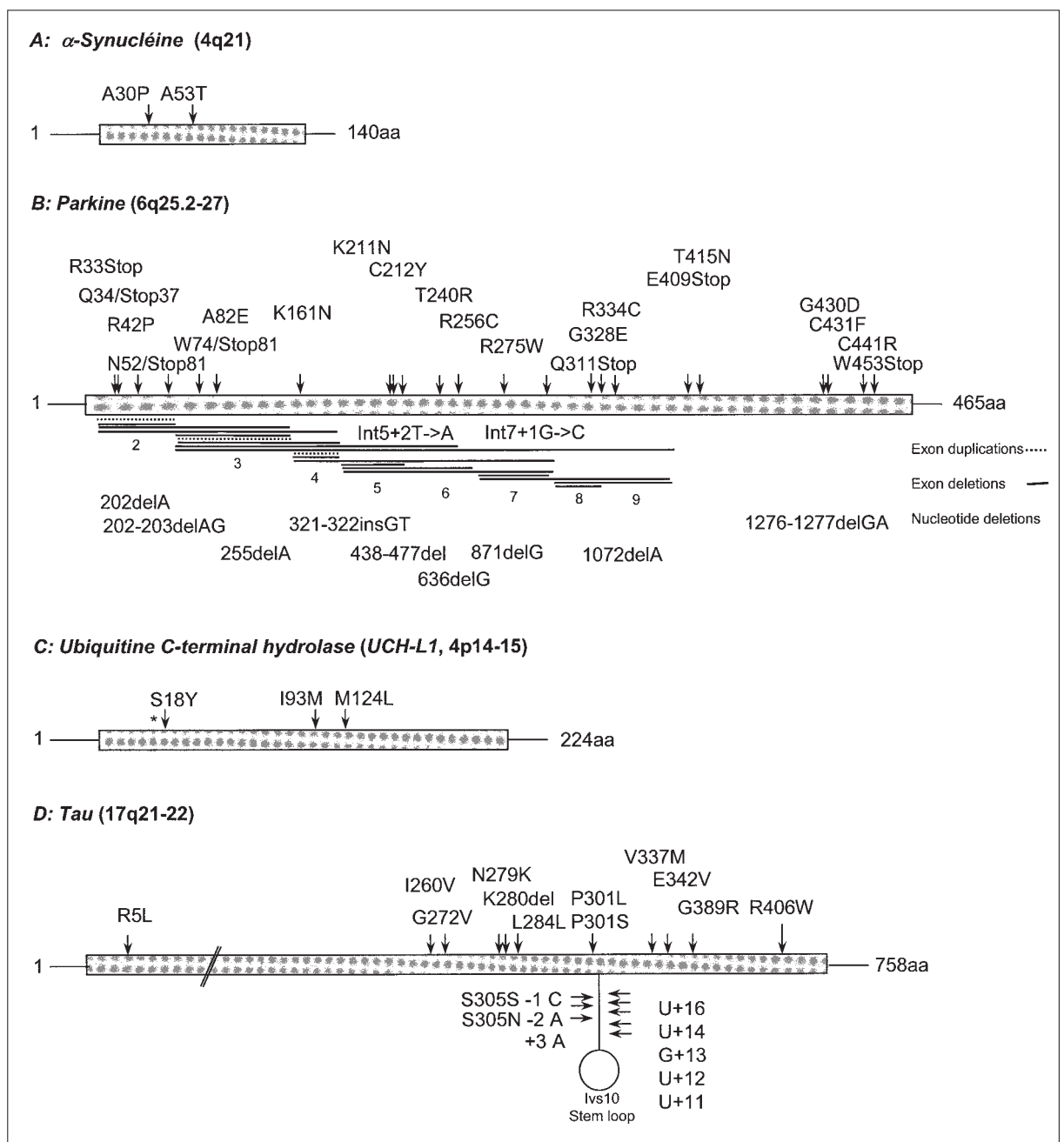
de maladie de Parkinson génétique de transmission autosomique dominante [24].

Etudes d'association

Les études d'association ou «d'identité par l'état» constituent une approche alternative utilisant des groupes d'individus non reliés entre eux. Elles mesurent les différences de variabilité génétique entre un groupe de patients atteints de la maladie

étudiée et un groupe contrôle. Les gènes de l' α -synucléine, de l'ubiquitine C-terminal hydrolyase, de la parkine et de la protéine tau contiennent des mutations retrouvées dans de nombreuses familles atteintes de parkinsonisme (fig. 1) [24–28]. Bien que la relevance de ces résultats reste à être appréciée dans la forme sporadique de la maladie, ces gènes sont probablement impliqués dans des voies perturbées tant dans les formes familiales que sporadiques de la maladie de Parkinson. En effet, les méthodes d'association ont montré une relation

Figure 1 Gènes et mutations associés à un parkinsonisme. A: α -synucléine; B: parkine; C: ubiquitine C-terminale hydrolase et D: tau. Les rectangles représentent les régions codantes. Les acides aminés (aa) sont présentés de l'extrémité N' à C' terminale. Les mutations des régions codantes sont indiquées en haut; les mutations de sites de «splicing» et les délétions d'exons et de nucléotides sont indiquées en bas (l'échelle n'est pas respectée). Reproduit à partir de la référence [74], p. 325, avec l'aimable autorisation de Marcel Dekker Inc.



* polymorphisme associé à la maladie

entre la forme sporadique de la maladie de Parkinson et la variabilité génétique des gènes codant pour l' α -synucléine [29, 30], l'ubiquitine C-terminale hydrolase [31–33] et la protéine tau [34–36]. Ceci laisse peu de doutes quant à l'implication de ces gènes dans la maladie de Parkinson, tout au moins en tant que facteurs de risque pour certains groupes de patients.

Gènes et loci identifiés à ce jour

PARK 1 (tab. 1): Un pas en avant considérable a été fait en 1997 avec la description de la mutation A53T du gène de l' α -synucléine, sur le chromosome 4q21, dans une grande famille avec un parkinsonisme hérité sur un mode autosomique dominant [24]. Par rapport à la forme sporadique de la maladie, le phénotype est caractérisé par un âge de début légèrement plus précoce (46,5 ans en moyenne) et par une évolution plus rapide (décès après 9,7 ans en moyenne) [22]. Une seconde mutation sur le même gène découverte l'année suivante, A30P, se présente avec un phénotype similaire à celui de la forme sporadique de la maladie de Parkinson [26]. L' α -synucléine est retrouvée en abondance dans le tissu cérébral, et est l'un des constituants majeurs des corps de Lewy [37]. La mutation A53T augmente sensiblement sa propension à prendre une forme bêta plissée *in vitro* [38, 39], ce qui pourrait favoriser la formation des corps de Lewy. Ces derniers pourraient d'ailleurs avoir vis-à-vis de la cellule un rôle protecteur contre l'accumulation des formes insolubles d' α -synucléine et d'autres protéines. De façon intéressante, la mutation A53T de l' α -synucléine augmente sa $\frac{1}{2}$ vie de 50% *in vitro*, en réduisant sa cinétique de dégradation par le complexe ubiquitine-protéasome [40]. La mutation confère ainsi un gain de toxicité à la protéine dont les conformations insolubles tendent à s'accumuler, ce qui est compatible avec une hérédité autosomique dominante.

PARK 2 (tab. 1): La première des nombreuses mutations du gène de la parkine a été découverte en 1998 au Japon [28], chez des sujets souffrant d'un parkinsonisme juvénile de transmission autosomique récessive avec bonne réponse thérapeutique. Le phénotype diffère de la forme sporadique de la maladie par un début souvent précoce, une progression lente, une dystonie fréquente dès le début de la maladie et des dyskinésies sous traitement dopaminergique [41]. Il s'agit du gène le plus fréquemment impliqué dans les parkinsonismes du sujet jeune, avec une mutation retrouvée chez 77% des patients de moins de 20 ans et chez 26% entre 21 et 30 ans [41]. Récemment, plusieurs familles

ont été décrites avec des sémiologies atypiques, notamment sous forme de tremblement orthostatique [42], dystonie cervicale, dysfonction autonome et neuropathie périphérique, et dystonie induite par l'effort [43]. L'examen pathologique ne retrouve en principe pas de corps de Lewy [44], hormis dans certains cas isolés [45]. La parkine a une activité ubiquitine ligase E3 qui participe à la dégradation de diverses protéines par le système ubiquitine-protéasome, parmi lesquelles une forme particulière d' α -synucléine [46], la protéine Pael-R [47], et CDCrel-1 [48]. Les mutations confèrent à la parkine une perte de fonction, ce qui peut entraîner l'accumulation des substrats et potentiellement endommager les cellules.

PARK 3: Six familles ont été décrites en 1998 avec un parkinsonisme autosomique dominant dopa-sensible similaire à la forme sporadique de la maladie, y compris dans l'âge de début [49]. L'autopsie de l'un des sujets atteints a montré des corps de Lewy notamment dans la substance noire [50]. Le gène responsable n'est pas connu, mais la présence d'un haplotype identique chez des sujets non atteints laisse suspecter une pénétrance de l'ordre de 40%, et une implication potentielle dans certaines formes «sporadiques» de la maladie.

PARK 4: Ce locus sur le chromosome 4p a été décrit en 1999, dans des familles avec un parkinsonisme autosomique dominant comprenant beaucoup d'atypies, notamment des myoclonies, des crises et une démence [51]. De façon intéressante, le même locus a montré une ségrégation avec un tremblement de type essentiel, également autosomique dominant. Chez les sujets avec phénotype parkinsonien, la pathologie comprend des corps de Lewy de distribution habituelle. Le gène impliqué reste inconnu à ce jour.

PARK 5: La mutation du gène ubiquitine C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) décrite en 1998 par Leroy et al. est responsable d'un parkinsonisme autosomique dominant dopa-sensible ressemblant à la forme sporadique de la maladie, mais avec un début plus précoce [25]. UCH-L1 fait partie d'une famille de protéines qui hydrolysent les extrémités C-terminales des molécules d'ubiquitine, afin d'en permettre le recyclage. *In vitro*, la forme mutée I93M de UCH-L1 a une activité enzymatique réduite, ce qui entrave la voie ubiquitine-protéasome [25].

PARK 6: Un parkinsonisme autosomique récessif du sujet jeune a été associé à un locus situé sur le chromosome 1p35–36 au sein d'une famille italienne [52]. Hormis pour l'âge de début et pour une évolution plus lente, le phénotype est semblable à celui de la forme sporadique, avec une bonne réponse à la levodopa [53]. Une étude par

PET à la 6FD a montré une réduction de la prise du traceur touchant non seulement le putamen postérieur, mais également sa partie antérieure ainsi que la tête du noyau caudé, avec un gradient moindre que celui observé dans la forme sporadique de la maladie [54, 55].

PARK 7: Récemment, l'étude de 2 familles avec un parkinsonisme autosomique récessif, l'une hollandaise et l'autre italienne, a permis la mise en évidence d'une délétion et d'une mutation ponctuelle sur le chromosome 1p36, au niveau du locus PARK 7, entièrement contenues dans le gène DJ-1 [56]. Bien que la fonction précise de cette protéine soit inconnue à ce jour, certains arguments font penser qu'elle pourrait être impliquée dans les mécanismes de défense cellulaires contre le stress oxydatif.

PARK 8: Ce locus situé sur le chromosome 12 a été décrit au sein d'une famille japonaise avec un parkinsonisme autosomique dominant semblable à la forme sporadique de la maladie, avec un début vers 50 ans et une bonne réponse pharmacologique [57]. La pénétrance du gène est probablement réduite. L'examen pathologique pratiqué sur plusieurs patients a montré l'absence de corps de Lewy.

PARK 9: Le syndrome de Kufor-Rakeb est caractérisé par un parkinsonisme juvénile de transmission autosomique récessive, avec une bonne réponse à la levodopa, associé à une spasticité, à une démence et à une parésie oculomotrice supranucléaire [58]. L'examen IRM a montré une atrophie pallidale bilatérale. Récemment, un locus situé sur le chromosome 1p36 a été associé à ce syndrome [59].

PARK 10: Ce locus situé sur le chromosome 1p32 n'est pas responsable d'un parkinsonisme monogénique d'hérédité mendélienne, mais confère plutôt une susceptibilité à développer la forme sporadique de la maladie [60]. Ce travail de Hicks et al. a nécessité l'emploi de 781 marqueurs appliqués au génome de 117 patients et de 168 membres de leurs familles, et il alimente le débat concernant l'origine de la forme sporadique de la maladie de Parkinson, en renforçant l'hypothèse de l'association de facteurs génétiques et environnementaux.

PARK 11: Un locus sur le chromosome 2 a récemment été mis en évidence, dans des familles avec un parkinsonisme comparable à la forme sporadique de la maladie [61, 62]. Il s'agit probablement aussi d'un locus dont les variations confèrent une susceptibilité accrue à développer la maladie.

NR4A2: Ce gène code pour la protéine du même nom (aussi appelée NURR-1), récepteur nucléaire impliqué dans la différenciation des cellules dopaminergiques comme démontré notamment

chez la souris [63]. Deux mutations de ce gène ont été décrites dans des familles au phénotype similaire à celui de la forme sporadique de la maladie [64].

La démence fronto-temporale avec parkinsonisme liée au chromosome 17 (*FTDP 17*), transmise sur un mode dominant, est l'un des nombreux phénotypes liés aux mutations de la protéine tau [65]. Certaines ataxies spino-cérébelleuses autosomiques dominantes, notamment *SCA 2* et *SCA 3*, s'accompagnent d'un parkinsonisme qui peut parfois répondre à la levodopa [66, 67]. Les locus *DYT 12* et *DYT 3* sont quant à eux responsables d'un parkinsonisme avec dystonie qui répond mal à la médication, de transmission autosomique dominante et liée à l'X, respectivement [68, 69]. Enfin, il existe des formes de parkinsonisme en relation avec des mutations de l'ADN mitochondrial [70, 71].

Importance des formes familiales de la maladie de Parkinson

La proportion des formes familiales de la maladie de Parkinson est difficile à estimer, mais les études basées sur l'anamnèse, qui comportent un biais systématique [72], rapportent une prévalence d'environ 10 à 15% de cas avec au moins un membre direct de la famille atteint [73]. Les formes monogéniques connues n'en constituent qu'une minorité, la plus fréquente étant PARK 2, retrouvée chez 49% des cas débutant avant 45 ans dans les familles à transmission autosomique récessive [41], responsable de 9 à 18% des parkinsonismes du sujet jeune, mais de moins de 1% de tous les cas de la maladie de Parkinson. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la proportion des cas familiaux non associés aux locus / gènes connus à ce jour. En plus des mutations qu'il reste encore à découvrir, des gènes sont décrits qui confèrent non pas une hérédité mendélienne mais une susceptibilité accrue à développer la maladie. Ainsi, la distinction entre la forme sporadique et la forme familiale de la maladie de Parkinson pourrait bientôt être amenée à disparaître.

Tests cliniques de génétique moléculaire

A l'heure actuelle, les tests de dépistage génétique ne sont pas commercialisés, ni recommandés pour les patients atteints de la forme sporadique de la maladie de Parkinson ou ayant simplement une anamnèse familiale positive. Cependant, plusieurs centres notamment aux USA, en Europe, en Asie et en Australie pratiquent le screening des muta-

tions connues. La recherche de ces dernières devrait se limiter aux patients chez qui une forme génétique est probable, notamment lors de début précoce ou d'anamnèse familiale positive documentée. Sur la base de l'étude publiée par Lucking et collègues [41], un dépistage génétique de PARK 2 peut être recommandé dans les formes sporadiques débutant avant 30 ans (probabilité de trouver une mutation de près de 30%), et dans les

formes familiales autosomiques récessives où au moins l'un des patients atteints a moins de 45 ans (probabilité d'une mutation de près de 50%).

Comme dans les autres maladies neuro-dégénératives pour lesquelles un dépistage génétique est possible, ce dernier nécessite le consentement éclairé du patient, ainsi que de tous les membres de sa famille dont le sang sera prélevé.

Tableau 1 Parkinsonismes familiaux avec les mutations et loci connus.

locus MIM	chromosome	gène	âge de début	phénotype	réponse à la lévodopa
autosomique dominant					
PARK 1 163890	4q21	α -synucléine	20–85	maladie de Parkinson, démence, corps de Lewy	bonne
PARK 3 602404	2p13	inconnu	36–89	maladie de Parkinson, corps de Lewy	bonne
PARK 4 605543	4p15	inconnu	24–48	maladie de Parkinson, démence, corps de Lewy	bonne
PARK 5 191342	4p14-15	UCH-L1	49–51	maladie de Parkinson, pathologie inconnue	bonne
PARK 8 607060	12p11.2-q13.1	inconnu	38–65	maladie de Parkinson, pas de corps de Lewy	bonne
NR4A2* 601828	2q22-23	NR4A2	29–75	maladie de Parkinson, pathologie inconnue	bonne
SCA 2 601517	12q23-24.1	SCA 2	19–61	maladie de Parkinson, ataxie, pas de corps de Lewy	moyenne
SCA 3 607047	14q24.3-31	SCA 3	31–57	maladie de Parkinson, ataxie, pas de corps de Lewy	bonne
FTDP-17 600274	17q21-22	tau	25–76	démence fronto-temporale, maladie de Parkinson, paralysie supra-nucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, SLA, avec pathologie tau	mauvaise
DYT 12 128235	19q13	inconnu	12–45	dystonie-parkinsonisme précoce, pathologie inconnue	mauvaise
autosomique récessif					
PARK 2 602544	6q25.2-27	parkine	6–58	maladie de Parkinson, parfois avec corps de Lewy	bonne
PARK 6 605909	1p35-36	inconnu	32–68	maladie de Parkinson, avec corps de Lewy probables	bonne
PARK 7 602533	1p36	DJ-1	27–40	maladie de Parkinson, avec corps de Lewy probables	bonne
PARK 9 606693	1p36	inconnu	11–16	parkinsonisme, spasticité, démence, troubles oculomoteurs	bonne
récessif lié à l'X					
DYT 3 314250	Xq13.1	inconnu	12–48	dystonie-parkinsonisme, pas de corps de Lewy	mauvaise
mitochondrial					
inconnu 516003	Complexe 1	ND4	31	maladie de Parkinson, démence, dystonie, troubles oculomoteurs, pas de corps de Lewy	moyenne
hérédité non mendélienne					
PARK 10 606852	1p32	inconnu	65	maladie de Parkinson, pathologie inconnue	bonne
PARK 11 607688	2q36-37	inconnu	60	maladie de Parkinson	bonne

* hérédité encore incertaine, probablement autosomique dominante; FTDP-17 = fronto-temporal dementia and parkinsonism linked on chromosome 17; SCA = spino-cerebellar ataxia; UCH-L1 = ubiquitin-carboxy-terminal hydrolase L1.

Conclusion

Les découvertes des 10 dernières années dans le domaine de la génétique des syndromes parkinsoniens ont permis d'accroître nos connaissances non seulement des formes familiales mais également sporadiques de ce type de maladie. En particulier, les mutations des gènes de l' α -synucléine, de la parkine et de l'UCH-L1 ont focalisé l'intérêt sur les voies de dégradation des protéines, notamment au travers du système ubiquitine-protéasome. De plus, certains travaux ont permis la découverte de gènes de susceptibilité pour la forme dite sporadique de la maladie. Ainsi, il ne fait aucun doute que la poursuite des efforts dans l'étude des caractéristiques génétiques des sujets parkinsoniens mènera à terme à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la ou les maladies de Parkinson.

Références

- 1 Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33–9.
- 2 Mizuno Y, Mori H, Kondo T. Parkinson's disease: from etiology to treatment. *Intern Med* 1995;34:1045–54.
- 3 Kopin IJ. Tips from toxins: the MPTP model of Parkinson's disease. In: Jolles G, Stutzman JM, editors. *Neurodegenerative Diseases*. San Diego: Academic Press Limited; 1994. p. 143–54.
- 4 Golbe LI. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:6–9.
- 5 Wszolek ZK, Uitti RJ, Markopoulou K. Familial Parkinson's disease and related conditions. *Clinical genetics*. *Adv Neurol* 2001;86:33–43.
- 6 Payami H, Zarepari S. Genetic epidemiology of Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:98–106.
- 7 Brooks DJ. Parkinson's disease – a single clinical entity? *QJM* 1995;88:81–91.
- 8 Calne DB. Parkinson's disease is not one disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;7:3–7.
- 9 Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman TR Jr, Mark MH, Golbe LI, Sage JI, et al. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994;44:499–506.
- 10 Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Cote L, Louis E, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: a community-based study. *Neurology* 1996;47:155–60.
- 11 Uitti RJ, Shinotoh H, Hayward M, Schulzer M, Mak E, Calne DB. "Familial Parkinson's disease" – a case-control study of families. *Can J Neurol Sci* 1997;24:127–32.
- 12 De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco, V, Gogliettino A, Ambrosio G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord* 1996;11:17–23.
- 13 Sveinbjörnsdóttir S, Hicks AA, Jonsson T, Petursson H, Guðmundsson G, Frigge ML, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med* 2000;343:1765–70.
- 14 Maher NE, Golbe LI, Lazzarini AM, Mark MH, Currie LJ, Wooten GF, et al. Epidemiologic study of 203 sibling pairs with Parkinson's disease: the GenePD study. *Neurology* 2002;58:79–84.
- 15 Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D. Twin study of Parkinson's disease. *Neurology* 1981;31:77–80.
- 16 Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Calne DB. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983;33:815–24.
- 17 Johnson WG, Hodge SE, Duvoisin R. Twin studies and the genetics of Parkinson's disease – a reappraisal. *Mov Disord* 1990;5:187–94.
- 18 Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999;281:341–6.
- 19 Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999;45:577–82.
- 20 Wszolek ZK, Pfeiffer RF. Heredofamilial parkinsonian syndromes. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 351–63.
- 21 Mjones H. Paralysis agitans. A clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1949;54:1–195.
- 22 Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;27:276–82.
- 23 Wszolek ZK, Cordes M, Calne DB, Munter MD, Cordes I, Pfeiffer RF. Hereditary Parkinson's disease: report of 3 families with dominant autosomal inheritance [German]. *Nervenarzt* 1993;64:331–5.
- 24 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;276:2045–7.
- 25 Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;395:451–2.
- 26 Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998;18:106–8.
- 27 Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393:702–5.
- 28 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;392:605–8.
- 29 Farrer M, Maraganore DM, Lockhart P, Singleton A, Lesnick TG, de Andrade M, et al. alpha-synuclein gene haplotypes are associated with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2001;10:1847–51.
- 30 Kruger R, Vieira-Saecker AM, Kuhn W, Berg D, Muller T, Kuhn N, et al. Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined alpha-synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 1999;45:611–7.

- 31 Maraganore DM, Farrer MJ, Hardy JA, Lincoln SJ, McDonnell SK, Rocca WA. Case-control study of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:1858-60.
- 32 Zhang J, Hattori N, Leroy E, Morris HR, Kubo S, Kobayashi T, et al. Association between a polymorphism of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) gene and sporadic Parkinson's disease. 2000;6:195-7.
- 33 Satoh J, Kuroda Y. A polymorphic variation of serine to tyrosine at codon 18 in the ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 gene is associated with a reduced risk of sporadic Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2001;189:113-7.
- 34 Golbe LI, Lazzarini AM, Spychala JR, Johnson WG, Stenroos ES, Mark MH, et al. The tau A0 allele in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:442-7.
- 35 Maraganore DM, Hernandez DG, Singleton AB, Farrer MJ, McDonnell SK, Hutton ML, et al. Case-control study of the extended tau gene haplotype in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2001;50:658-61.
- 36 Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms of the tau gene with late-onset Parkinson's disease. *JAMA* 2001;286:2245-50.
- 37 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-40.
- 38 Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson's disease. *Nat Med* 1998;4:1318-20.
- 39 Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, Ding TT, Williamson RE, Lansbury PT Jr. Acceleration of oligomerization, not fibrilization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:571-6.
- 40 Bennett MC, Bishop JF, Leng Y, Chock PB, Chase TN, Mouradian MM. Degradation of alpha-synuclein by proteasome. *J Biol Chem* 1999;274:33855-8.
- 41 Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1560-7.
- 42 Rawal N, Periquet M, Lohmann E, Lucking CB, Teive HA, Ambrosio G, et al. New parkin mutations and atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003;60:1378-81.
- 43 Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003;126:1279-92.
- 44 Mori H, Kondo T, Yokochi M, Matsumine H, Nakagawa-Hattori Y, Miyake T, et al. Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 1998;51:890-2.
- 45 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.
- 46 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;293:263-9.
- 47 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;105:891-902.
- 48 Zhang Y, Gao J, Chung KK, Huang H, Dawson VL, Dawson TM. Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin-protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13354-9.
- 49 Gasser T, Muller-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;18:262-5.
- 50 Wszolek ZK, Gwinn-Hardy K, Wszolek EK, Muentner MD, Pfeiffer RF, Rodnitzky RL, et al. Neuropathology of two members of a German-American kindred (Family C) with late onset parkinsonism. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;103:344-50.
- 51 Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muentner M, DeVrieze FW, Crook R, Perez-Tur J, et al. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet* 1999;8:81-5.
- 52 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;68:895-900.
- 53 Valente EM, Brancati F, Ferraris A, Graham EA, Davis MB, Breteler MM, et al. PARK6-linked parkinsonism occurs in several European families. *Ann Neurol* 2002;51:14-8.
- 54 Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, Wood NW, Albanese A, Brooks DJ, et al. Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Ann Neurol* 2002;52:849-53.
- 55 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;125:2248-56.
- 56 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;299:256-9.
- 57 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;51:296-301.
- 58 Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89:347-52.
- 59 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;38:680-2.
- 60 Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, Stefansson H, Johannsdottir HS, Sainz J, et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:549-55.
- 61 Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, et al. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson's disease in a sample without parkin mutations. *Am J Hum Genet* 2002;71:124-35.
- 62 Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, et al. Significant linkage of Parkinson's disease to chromosome 2q36-37. *Am J Hum Genet* 2003;72:1053-7.

-
- 63 Zetterström RH, Solomin L, Jansson L, Hoffer BJ, Olson L, Perlmann T. Dopamine neuron agenesis in *Nurr1*-deficient mice. *Science* 1997;276:248–50.
-
- 64 Le WD, Xu P, Jankovic J, Jiang H, Appel SH, Smith RG, et al. Mutations in *NR4A2* associated with familial Parkinson's disease. *Nat Genet* 2003;33:85–9.
-
- 65 Wszolek ZK, Tsuboi Y, Farrer M, Uitti RJ, Hutton ML. Hereditary tauopathies and parkinsonism. *Adv Neurol* 2003;91:153–63.
-
- 66 Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, Liu TY, Boss M, Seltzer W, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000;55:800–5.
-
- 67 Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling Parkinson's disease in a black family. *Arch Neurol* 2001;58:296–9.
-
- 68 Kramer PL, Mineta M, Klein C, Schilling K, de Leon D, Farlow MR, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: linkage to chromosome 19q13. *Ann Neurol* 1999;46:176–82.
-
- 69 Haberhausen G, Schmitt I, Kohler A, Peters U, Rider S, Chelly J, et al. Assignment of the dystonia-parkinsonism syndrome locus, *DYT3*, to a small region within a 1.8-Mb YAC contig of Xq13.1. *Am J Hum Genet* 1995;57:644–50.
-
- 70 Simon DK, Pulst SM, Sutton JP, Browne SE, Beal MF, Johns DR. Familial multisystem degeneration with parkinsonism associated with the 11778 mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 1999;53:1787–93.
-
- 71 Swerdlow RH, Parks JK, Davis JN, Cassarino DS, Trimmer PA, Currie LJ, et al. Matrilineal inheritance of complex I dysfunction in a multigenerational Parkinson's disease family. *Ann Neurol* 1998;44:873–81.
-
- 72 Elbaz A, McDonnell SK, Maraganore DM, Strain KJ, Schaid DJ, Bower JH, et al. Validity of family history data on PD: evidence for a family information bias. *Neurology* 2003;61:11–7.
-
- 73 Vieregge P. Genetic factors in the etiology of idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994;8:1–37.
-
- 74 Wszolek ZK, Farrer M. Genetics. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC. *Handbook of Parkinson's Disease*. Basel: Marcel Dekker Inc; 2003. p. 325–37.