

MEDICAL

PRACTICE

PERIODICO DI AGGIORNAMENTO IN MEDICINA GENERALE E SPECIALISTICA

NEUROSCIENZE

Ricerca genetica e Parkinson

Esordio precoce e tardivo

Inquadramento delle entità cliniche

Fattori genetici di malattia

α -sin, Parkin, DJ1 e PINK1

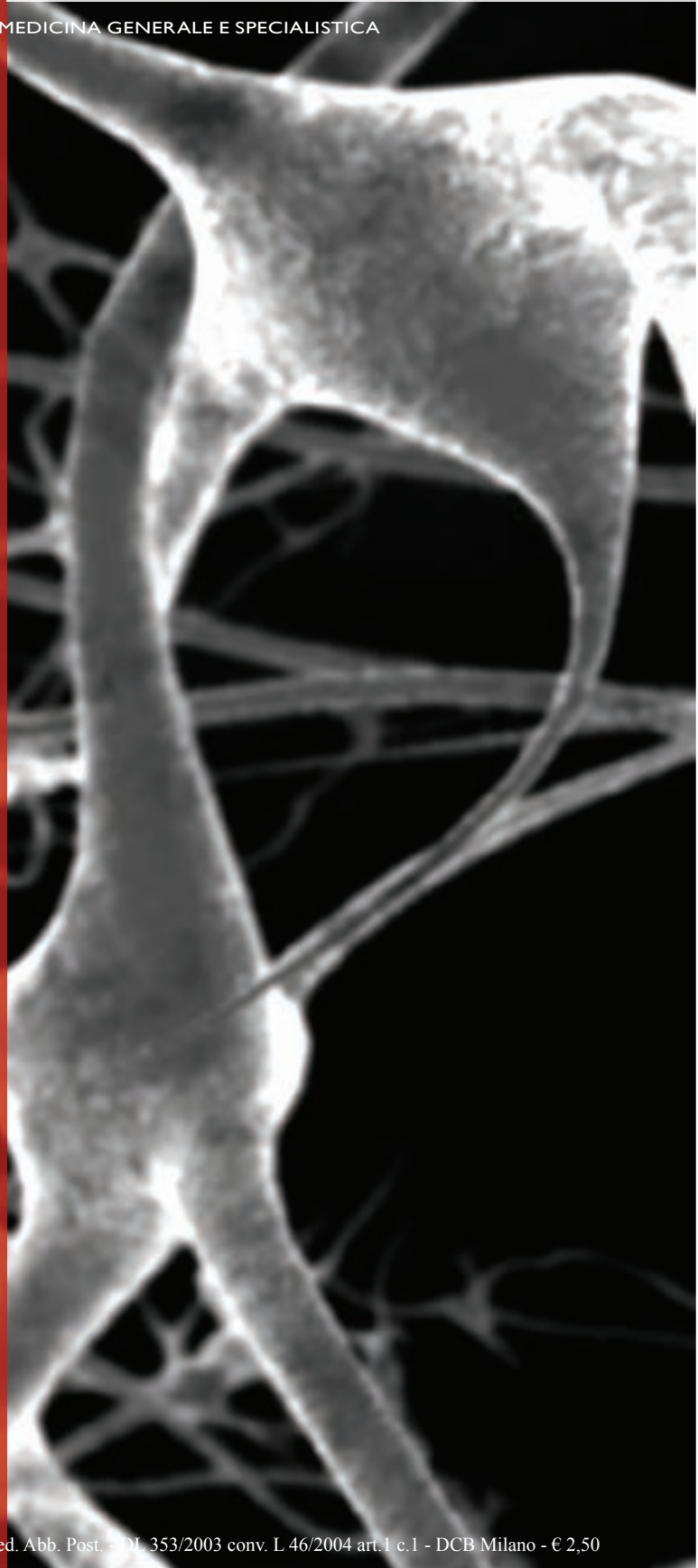
Suscettibilità ed effetto soglia

La patogenesi molecolare

Meccanismi protettivi cellulari

Il sistema ubiquitina-proteasoma

Prospettive preventive e terapeutiche



PINK1 E GENI RESPONSABILI DEL MORBO DI PARKINSON

La scoperta di ulteriori mutazioni geniche associate alla malattia e la dimostrazione di come alterazioni responsabili di forme giovanili possano agire come fattori di suscettibilità nella malattia idiopatica con esordio tardivo aprono nuove prospettive terapeutiche. La miglior comprensione dei meccanismi patogenetici prefigura strategie neuroprotettive e preventive volte al ripristino delle funzioni cellulari compromesse.

Enza Maria Valente

Neurogenetica, Istituto CSS Mendel di Roma.

La malattia o morbo di Parkinson (MP) è una delle più frequenti patologie neurodegenerative e colpisce più di un ultrasessantacinquenne su cento, con un conseguente impatto sociale molto elevato per morbilità e mortalità. È caratterizzata da una triade di segni clinici (tremore a riposo, bradicinesia e rigidità) cui si associa l'instabilità posturale. Il quadro clinico consegue a una marcata degenerazione dei neuroni dopaminergici della parte compatta della sostanza nera (vedi **Figura** pagina seguente), con conseguente deplezione di dopamina nelle proiezioni nigrostriatali.

A livello neuropatologico, un elemento patognomonico è il riscontro di tipiche inclusioni citoplasmatiche eosinofile all'interno dei neuroni dopaminergici residui. Queste inclusioni, i cosiddetti corpi di Lewy sono costituite principalmente da aggregati proteici.

Attualmente la terapia è di tipo sostitutivo, finalizzata al rimpiazzamento della carenza di dopamina striatale. La ricerca genetica ha aperto nuove speranze di arrestare o abolire la degenerazione neuronale causata dalla malattia.

Esordio precoce e tardivo

Nonostante il picco maggiore d'incidenza della MP si verifici nella settima decade, il range di età di esordio è estremamente variabile, dalla seconda-terza decade in poi. Queste forme a esordio precoce (prima dei 45-50 anni di età) sono più rare delle forme a esordio tardivo (oltre i 60 anni di età) e possono presentare, in aggiunta ai segni neurologici tipici, alcune peculiarità cliniche aggiuntive, come una progressione molto lenta dei sintomi, un'eccellente risposta alla terapia farmacologica dopaminergica, fluttuazioni diurne della sintomatologia con beneficio da sonno, la presenza di distonia

all'esordio, ipereccitabilità dei riflessi osteotendinei.

Le forme precoci della malattia sono state a lungo considerate un'entità clinica e nosologica distinta da quelle a esordio tardivo e denominate, infatti, parkinsonismi giovanili. Tale distinzione era anche supportata dal fatto che i pazienti con MP precoce spesso presentavano storia familiare positiva e compatibile con una trasmissione di tipo autosomico recessivo, mentre la forma a esordio tardivo è sporadica nella grande maggioranza dei casi. Infine, studi autoptici su pazienti con parkinsonismo giovanile avevano escluso la presenza di corpi di Lewy, considerati elemento fondamentale per la diagnosi di Parkinson (vedi **Box**).

D'altro canto, numerose e più recenti evidenze hanno portato a modificare questa suddivisione arbitraria in due categorie distinte. Per esempio, il quadro clinico non sempre permette di distinguere tra le due forme, e numerosi pazienti con esordio precoce presentano un fenotipo clinicamente indistinguibile da quelli con MP tardiva.

Ulteriori evidenze sono derivate dalla ricerca genetica, in quanto si è dimostrato che mutazioni in alcuni geni ritenuti inizialmente responsabili soltanto di forme precoci possono agire come fattori di suscettibilità per lo sviluppo delle forme tardive. Inoltre, sono stati descritti casi con esordio precoce e riscontro autoptico di corpi di Lewy.

Di conseguenza, è possibile considerare il morbo di Parkinson come una singola entità con caratteristiche notevolmente eterogenee dal punto di vista clinico e genetico, in cui le più comuni forme sporadiche a esordio tardivo e quelle più rare a esordio precoce, spesso familiari e con caratteristiche cliniche peculiari, possono essere considerate le due estremità di un comune spettro di patologie.

Fattori genetici

Il dibattito tra i sostenitori dell'ipotesi genetica e di quella ambientale nella MP si è protratto per decenni con alterne fortune. Tuttavia, nonostante già alla fine dell'Ottocento Charcot avesse descritto la presenza di aggregazione familiare, l'ipotesi genetica ha improvvisamente acquisito una rilevanza significativa solo a partire dal 1990, con la descrizione della prima famiglia in cui la malattia segregava chiaramente con modalità autosomica dominante.

Grazie alla famiglia di Contursi (dall'omonimo paese della Campania) è stata possibile la mappatura e la successiva identificazione, nel 1997, del primo gene responsabile di una forma mendeliana, cioè monogenica di MP: il gene dell' α -sinucleina (α -sin).

Nonostante mutazioni in questo gene rappresentino una causa estremamente rara della patologia, con sole due mutazioni identificate, questa scoperta ha spianato la strada alla comprensione delle basi genetiche del Parkinson e, nell'arco di meno di un decennio, ha rivoluzionato le nostre conoscenze sui meccanismi patogenetici di neurodegenerazione, aprendo nuove e interessanti prospettive terapeutiche e neuroprotettive. Da allora, più di dieci tra loci e geni sono stati identificati in forme mendeliane di malattia di Parkinson (vedi **Tabella e Figura**).

Al contrario delle forme dominanti, quelle a trasmissione autosomica recessiva sono più frequenti, soprattutto nell'ambito della MP ad esordio precoce. Lo studio di numerose famiglie consanguinee giapponesi affette da una forma particolarmente precoce ha portato all'identificazione del primo gene recessivo: Parkin.

I numerosi studi seguenti la scoperta hanno dimostrato che mutazioni nel gene Parkin sono responsabili di quasi la metà dei casi familiari e di circa il 10-15% dei casi sporadici di MP precoce, con una netta correlazione inversa tra la presenza di mutazioni e l'età di esordio dei sintomi. Più quest'ultima è precoce, più è frequente trovare mutazioni del gene, con un'incidenza che va da circa l'80%, nei pazienti con esordio in età inferiore a 20 anni, al 5-7%, in quelli con esordio sopra i 30-35 anni di età.

Si tratta, quindi, di un gene numericamente importante soprattutto per le forme molto precoci, che spesso sono clinicamente distinguibili dalla MP sporadica per la presenza di caratteristiche fenotipiche aggiuntive. Viceversa, Parkin gioca un ruolo certamente minore in quei pazienti con età di esordio nella quarta-quinta decade.

Un secondo gene autosomico recessivo, DJ-1, sembra rappresentare una causa molto più rara anche nelle forme a esordio molto precoce, con una frequenza di mutazioni che si avvicina all'1%, sia nei casi familiari che sporadici.

Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente identificato il terzo gene responsabile di Parkinson a esordio precoce, denominato PINK1. Mutazioni in questo gene sono state inizialmente identificate in tre ampie famiglie consanguinee, due italiane e una spagnola, con numerosi individui affetti nella stessa generazione.

Il quadro clinico associato a mutazioni di PINK1 è simile a quello della malattia idiopatica a insorgenza tardiva, con incidenza molto bassa di caratteristiche atipiche ed età di



Soggetto normale (alto) e parkinsoniano (basso) a confronto.

esordio tendenzialmente più alta rispetto ai casi in presenza degli altri due geni conosciuti.

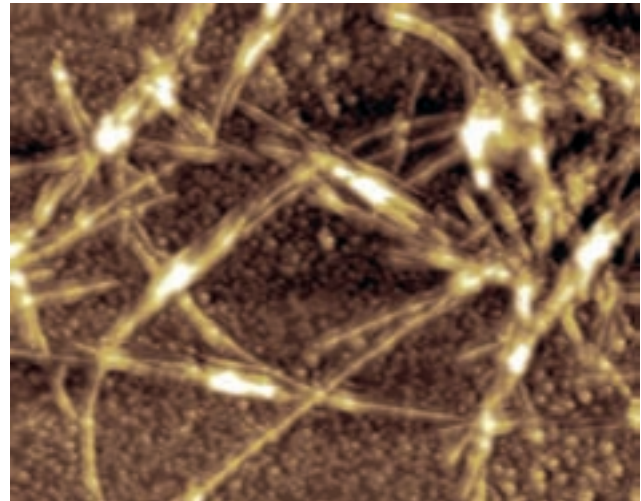
L'analisi mutazionale di circa cento pazienti con MP sporadica a esordio in età inferiore ai 50 anni ha permesso di evidenziare otto nuove mutazioni nel gene, tutte in soggetti con esordio nella quarta-quinta decade. Questo dato è particolarmente interessante, in quanto PINK1 potrebbe essere responsabile di un certo numero di casi con malattia di Parkinson idiopatica.

Ulteriori studi saranno necessari per definire la prevalenza di mutazioni in questo gene in ampie casistiche di pazienti con MP a esordio sia precoce che tardivo.

Tabella - LOCI E GENI RESPONSABILI DI MP

locus	cromosoma	gene	trasmissione
PARK1	4q21-q23	α -sinucleina*	AD
PARK2	6q25-q27	parkin	AR ¹
PARK3	2p13	-	AD
PARK4	4q21-q23	α -sinucleina*	AD
PARK5	4p14	UCH-LI	AD
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR ¹
PARK7	1p36	DJ-1	AR ¹
PARK8	12p11-q13	-	AD
PARK10	1p32	-	-
PARK11	2q36-37	-	AR ²
NURRI	2q22-23	NURRI	AD

AD: trasmissione autosomica dominante. AR: trasmissione autosomica recessiva. 1) Malattia di Parkinson (MP) con fenotipo a esordio precoce. 2) Locus identificato mediante ricerca genomica in coppie di fratelli e non in singole famiglie. * Nell'immagine, fibrille di α -sinucleina.



Effetto soglia

L'identificazione di tre geni responsabili di malattia di Parkinson recessiva a esordio precoce e la disponibilità di test genetici diretti per identificare mutazioni anche in pazienti con forma sporadica ha permesso di studiare casistiche molto ampie di pazienti e di effettuare delle correlazioni genotipo-fenotipo. Oltre alle considerazioni sull'età di esordio riportate nel precedente paragrafo, questi studi hanno portato alla luce un dato estremamente importante: l'identificazione di singole mutazioni in eterozigosi in casi sporadici con esordio sia precoce che tardivo.

L'interpretazione di questo dato è ancora non chiara, infatti, i tre geni responsabili di MP sono a trasmissione recessiva. Quest'ultima implica che per sviluppare la malattia sia necessario essere portatori di due mutazioni nelle due copie del gene. Solitamente le due mutazioni vengono ereditate dai genitori, che sono portatori sani di una mutazione, ovvero in condizione di eterozigosi che di per sé non è sufficiente per lo sviluppo del fenotipo clinico. Di conseguenza, è spontaneo chiedersi quale significato attribuire alle mutazioni in eterozigosi riscontrate nei pazienti con MP.

In circa il 50% dei pazienti Parkina-positivi e nel 75% dei pazienti PINK1-positivi l'analisi mutazionale identifica soltanto una mutazione in eterozigosi. Sebbene la possibilità che una seconda mutazione sia presente ma non riconoscibile con le attuali tecniche di indagine molecolare, questa ipotesi sembra abbastanza difficile da sostenere, alla luce delle metodiche di analisi mutazionale impiegate in numerosi studi, che comprendono oltre al sequenziamento diretto della porzione codificante dei geni, anche l'analisi del promotore e delle regioni regolatorie e la ricerca di delezioni o moltiplicazioni di singoli esoni.

L'ipotesi più verosimile, e sicuramente più accattivante, è che una singola mutazione in uno di questi geni non sia di per sé sufficiente per lo sviluppo della malattia ma comunque rappresenti un fattore di suscettibilità che potrebbe sommarsi ad altri fattori di rischio, genetici e ambientali, sino a raggiungere in alcuni individui una soglia oltre la quale si svi-

luppa la malattia. Il riscontro di mutazioni del gene Parkin in eterozigosi anche in pazienti con MP a esordio tardivo supporta l'ipotesi che la forma sporadica, a lungo ritenuta una malattia non genetica, sia in realtà una patologia multifattoriale, dove non un singolo gene mutato bensì un certo numero di fattori genetici e ambientali possano agire come fattori di suscettibilità, concorrendo allo sviluppo della patologia. La necessità di raggiungere un "effetto soglia" potrebbe spiegare perché alcuni individui siano portatori sani di una mutazione in eterozigosi, mentre altri individui, portatori della stessa mutazione, abbiano invece sviluppato la malattia.

Un tale risultato avrebbe importanti implicazioni sulla consulenza genetica dei pazienti con MP sia a esordio precoce che tardivo. Infatti, alla luce di questi risultati, i portatori di una singola mutazione (per esempio, i figli di un paziente con due mutazioni del gene Parkin o PINK1) non possono essere considerati come portatori sani, ma presentano un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare la malattia di Parkinson.

L'identificazione di categorie di individui a rischio, possibile mediante l'analisi mutazionale dei geni responsabili, permetterà in futuro di mettere in atto strategie neuroprotettive e preventive prima che l'entità della morte cellulare sia tale da consentire lo sviluppo della patologia.

Basi molecolari della malattia

L'identificazione di alcuni geni responsabili di forme dominanti e recessive di MP ha rappresentato un enorme avanzamento nelle conoscenze sui meccanismi patogenetici di degenerazione dei neuroni dopaminergici.

Gli studi sull' α -sinucleina hanno rappresentato un momento fondamentale della ricerca sul morbo di Parkinson. Infatti, è la proteina maggiormente rappresentata nei corpi di Lewy di pazienti con forma idiopatica e ha un ruolo cruciale nella patogenesi della malattia, mentre quello fisiologico non è ancora definito chiaramente.

Presente a livello presinaptico, si lega ai fosfolipidi di membrana delle vescicole sinaptiche, verosimilmente svolgendo un'importante funzione regolatoria sulla trasmissione

sinaptica, per esempio, regolando il rilascio e il reuptake della dopamina. Tuttavia, l'importanza dell' α -sin nella MP dipende dalla sua tendenza ad acquisire una struttura secondaria anomala e a oligomerizzare, creando protofibrille e fibrille che precipitano nel citoplasma delle cellule dopaminergiche sotto forma di aggregati proteici.

Le proteine malripiegate risultano dannose per le cellule, che solitamente mettono in atto meccanismi protettivi per riconoscerle ed eliminarle. Uno di questi è rappresentato dal complesso sistema ubiquitina-proteasoma che permette di riconoscere le proteine target e di identificarle mediante l'attacco di una coda di molecole di ubiquitina. La coda di poliubiquitine comporta l'internalizzazione delle proteine target in una struttura multiproteica deputata alla loro degradazione, il proteasoma, appunto.

Il prodotto del gene Parkin è un enzima con attività ubiquitin-ligasica, uno dei tre componenti del sistema di riconoscimento e ubiquitinazione di proteine target destinate a essere degradate. La mancata funzione dell'ubiquitin-ligasi dovuta a mutazioni nel gene Parkin porta a un malfunzionamento della via ubiquitina-proteasoma, con conseguente accumulo di proteine anomale ed effetto tossico sulla cellula.

Un molteplice interrogativo è come si espleti l'effetto tossico degli aggregati proteici intracellulari, come mai gli aggregati proteici si formino anche in pazienti con MP sporadica in assenza di mutazioni dei geni Parkin e α -sin e quale funzione svolgano gli altri geni identificati, PINK1 e DJ-1.

Un numero sempre crescente di dati sperimentali sta dimostrando che un'alterazione della funzione mitocondriale rappresenta un momento fondamentale nella patogenesi della MP. Le "centrali energetiche" delle cellule, i mitocondri, svolgono un ruolo chiave nella sopravvivenza cellulare. Ormai già da oltre venti anni è stata dimostrata una ridotta attività del complesso mitocondriale nella sostanza nera di pa-

zienti con malattia di Parkinson idiopatica.

Una delle possibili cause di disfunzione mitocondriale è un elevato livello di stress ossidativo, indotto, per esempio, dalla presenza di radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato elevati livelli di stress ossidativo nella sostanza nera dei pazienti con MP. I neuroni dopaminergici sono particolarmente vulnerabili a condizioni di stress ossidativo, in quanto il processo di autoossidazione della dopamina genera derivati tossici quali dopamina-chinone, perossido di idrogeno e radicali superossido che vengono trasformati in radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno, appunto.

Lo stress ossidativo è un'importante fonte di danno cellulare, sia per i suoi effetti sui lipidi (la perossidazione lipidica comporta alterazione delle membrane e ulteriore rilascio di dopamina), che per i suoi effetti sulle proteine (come l' α -sin, per esempio) con aumentata formazione di protofibrille e di aggregati tossici.

Conclusioni e prospettive

Le cellule dopaminergiche normalmente hanno numerosi sistemi per difendersi da questo circolo vizioso, attivando geni con funzione protettiva che contrastano l'azione dello stress ossidativo mantenendo integra la funzione mitocondriale e quindi garantendo la sopravvivenza cellulare.

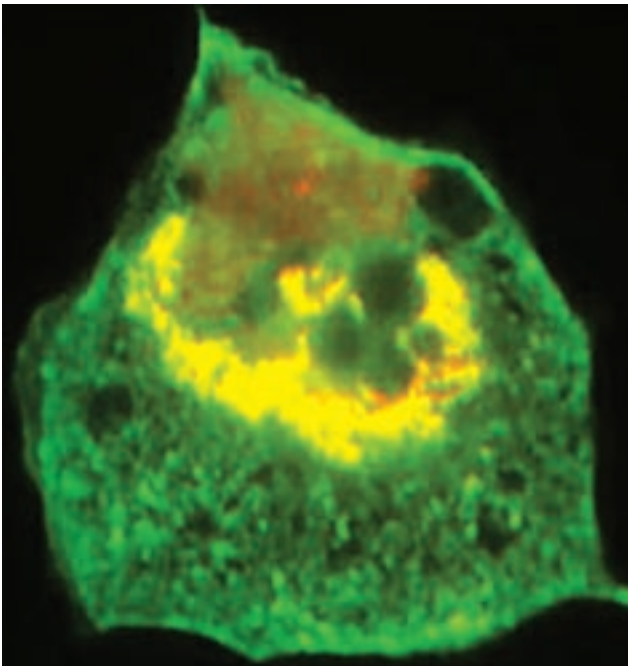
Sia PINK1 che DJ-1 sembrano svolgere appunto questo fondamentale ruolo protettivo. Infatti DJ-1 sembra essere una "proteina tampone" che si autoossida in risposta agli stimoli ossidativi. Esperimenti in vitro hanno dimostrato che il silenziamento del gene in cellule sottoposte a stress ossidativo e ad altre condizioni di stress (come l'inibizione del proteasoma, per esempio) comporta una mortalità cellulare nettamente aumentata rispetto alle cellule esprimenti normalmente la proteina.

Dati preliminari su PINK1 indicano che esso codifica per una proteina a localizzazione mitocondriale (vedi **Figura**), con attività kinasica. Il gene rappresenta quindi il primo legame diretto tra una alterazione mitocondriale e una forma mendeliana di malattia di Parkinson.

Studi funzionali preliminari sembrano indicare che anche questa proteina svolga un ruolo fondamentale nel proteggere le cellule da condizioni di stress. Infatti, in vitro, l'overespressione della proteina mutata in cellule neuronali sottoposte a condizioni di stress comporta un'elevata mortalità cellulare per apoptosi in confronto a cellule che esprimono la proteina wildtype.

È possibile ipotizzare che PINK1 espleti la sua azione protettiva attraverso la fosforilazione di determinati substrati mitocondriali. Infatti, la maggior parte delle mutazioni sinora identificate è localizzata nell'ambito del dominio kinasico della stessa, che verosimilmente svolge una funzione cruciale per la sua azione.

L'identificazione dei substrati cellulari fosforilati dalla proteina permetterà di comprendere meglio la via metabolica attraverso la quale si espleta questo meccanismo protettivo, aprendo la strada allo studio di strategie neuroprotettive e preventive mirate al ripristino della funzione mitocondriale nelle cellule dopaminergiche. **MP**



Localizzazione mitocondriale della proteina PINK1 (giallo).

Periodico di aggiornamento
in medicina generale e specialistica

Anno III - numero I - Settembre 2006

Registrazione Tribunale di Milano
n. 770 - 15 dicembre 2003

Direzione e redazione

Via Felice Casati 7/9 - 20124 Milano
Tel 02 2046733 - Fax 02 70057971
www.medicalpractice.it
medicalpractice@interscienze.it

Direttore responsabile e scientifico
Vincenzo Amoroso MD

Progetto grafico e impaginazione
INTERSCIENZE Srl

Editore

INTERSCIENZE Srl
Via Felice Casati 7/9 - 20124 Milano
Tel 02 2046733 - Fax 02 70057971
www.interscienze.it
adm@interscienze.it

Stampa

Grafiche Mazzucchelli SpA
Via IV novembre 50
20016 - Seguro di Settimo Milanese (MI)

Prestampa

NonSoloStampa Sas
Via Felice Casati 4 - 20124 Milano

Distribuzione

Poste Italiane SpA

Web provider

Consultingweb Srl
Via Gramsci 13 - 20090 Opera (MI)

Abbonamento annuale

€ 10,00 da rimettersi mediante versamento
su c/c postale n. 54641766, intestato a
INTERSCIENZE Srl
Via Felice Casati, 7/9 - 20124 Milano

Sono stati acquisiti i diritti di riproduzione
delle illustrazioni presenti in questo numero,
salvo casi nei quali ciò non sia stato
tecnicamente possibile e relativamente ai
quali si ottempererà a tutti gli obblighi, non
appena stabiliti i contatti necessari.

Gli articoli pubblicati sono redatti sotto
l'esclusiva responsabilità degli autori.

Nessuna parte della rivista può essere
riprodotta, rielaborata o diffusa, senza
autorizzazione scritta dell'editore.

I dati sono trattati elettronicamente e
utilizzati dall'editore per la spedizione della
presente pubblicazione.

Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96, è possibile in
qualsiasi momento consultarli, modificarli,
cancellarli o opporsi al loro utilizzo.

Ai sensi dell'art. 74 c.1/c, DPR 633/72,
l'IVA sull'abbonamento al periodico è assolta
dall'editore. L'importo non è detraibile e
pertanto non verrà rilasciata fattura.

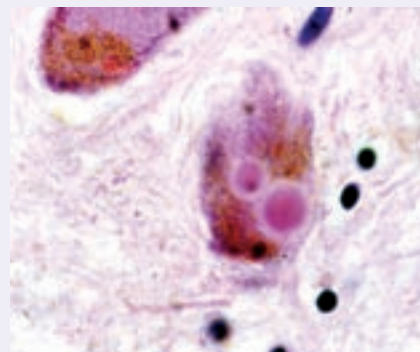
Si invita a contattare la redazione per la
segnalazione di eventuali errori
o riguardo al format MP e relativi codici.

Box - FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

La trasmissione dell'informazione a livello nervoso coinvolge la liberazione di neurotrasmettitori che diffondono attraverso lo spazio sinaptico e si legano a recettori specifici di membrana sul neurone postsinaptico, innescando le modificazioni intracellulari. Il sistema nervoso centrale (SNC) contiene potenti reti di neuroni inibitori costantemente attive al fine di modulare la velocità della trasmissione neuronale.

A seconda della natura dell'azione che generano, i neuroni (e i neurotrasmettitori) possono essere eccitatori o inibitori. La stimolazione dei primi causa un movimento ionico che si traduce in una depolarizzazione della membrana postsinaptica, quella dei secondi in uno che si traduce in una iperpolarizzazione. Rispettivamente, questi generano potenziali postsinaptici eccitatori (PPSE) e inibitori (PPSI) che avvicinano o allontanano il potenziale postsinaptico dalla sua soglia di scarica. La maggior parte dei neuroni del SNC riceve sia PPSE che PPSI e la generazione di un impulso nervoso è il risultato dell'azione di migliaia di molecole liberate da numerosi assoni. I diversi neurotrasmettitori non sono distribuiti uniformemente ma localizzati in raggruppamenti specifici di neuroni, i cui assoni possono avere sinapsi con aree cerebrali specifiche.

Nel morbo di Parkinson si assiste a una riduzione dell'attività dei neuroni dopaminergici



Corpi di Lewy al microscopio.

inibitori della sostanza nera e del corpo dello striato, strutture del sistema dei gangli della base responsabili del controllo motorio. Normalmente, il neostriato è anche ricco di neuroni colinergici eccitatori che contrastano l'azione della dopamina e molti sintomi della malattia rispecchiano lo sbilanciamento verificatosi. La conseguenza è un'alterazione progressiva dei movimenti muscolari con tremori, rigidità, bradicinesia e anomalità di postura e andatura. La terapia, quindi, mira a ripristinare la dopamina nei gangli della base e antagonizzare l'effetto eccitatorio dei neuroni colinergici, correggendo l'equilibrio tra dopamina e acetilcolina. **MP**

Bibliografia

- BUEE L, BUSSIERE T, BUEE-SCHERRER V, DELACOURTE A, HOF PR. Tau protein isoforms, phosphorylation in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev*, 33: 95-130; 2000.
- QIU JH, ASAI A, CHI S, SAITO N, HAMADA H, KIRINO T. Proteasome Inhibitors Induce Cytochrome c-Caspase-3-Like Protease-Mediated Apoptosis in Cultured Cortical Neurons. *J Neurosci*, 20: 259-265; 2000.
- UNOKI M, NAKAMURA Y. Growth-suppressive effects of BPOZ and EGR2, two genes involved in the PTEN signaling pathway. *Oncogene*, 20: 4457-4465; 2001.
- VALENTE EM, BENTIVOGLIO AR, DIXON PH, FERRARIS A, IALONGO T, FRONTALI M, ALBANESE A, WOOD NW. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet*, 68: 895-900; 2001.
- FUJIWARA H, HASEGAWA M, DOHMAE N, KAWASHIMA A, MASLIAH E, GOLDBERG MS, SHEN J, TAKIO K, IWATSUBO T. α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nature Cell Biol*, 4: 160-164; 2002.
- GARY DS, MATTSON MP. PTEN regulates Akt kinase activity in hippocampal neurons and increases their sensitivity to glutamate and apoptosis. *Neuromol Med*, 2: 261-269; 2002.
- SHERER TB, BETARBET R, STOUT AK, LUND S, BAPTISTA M, PANOV AV, COOKSON MR, GREENAMYRE JT. An in vitro model of Parkinson's disease: linking mitochondrial impairment to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage. *J Neurosci*, 22: 7006-7015; 2002.
- VALENTE EM, BRANCATI F, FERRARIS A, GRAHAM EA, DAVIS MB, BRETHER MM, GASSER T, BONIFATI V, BENTIVOGLIO AR, DE MICHELE G, DURR A, CORTELLI P, WASSILOWSKY D, HARHANGI BS, RAWAL N, CAPUTO V, FILLA A, MECO G, OOSTRA BA, BRICE A, ALBANESE A, DALLAPICCOLA B, WOOD NW; EUROPEAN CONSORTIUM ON GENETIC SUSCEPTIBILITY IN PARKINSON'S DISEASE. PARK6-linked Parkinsonism occurs in several European families. *Ann Neurol*, 51: 14-18; 2002.
- CHEN HK, FERNANDEZ-FUNEZ P, ACEVEDO SF, LAM YC, KAYTOR MD, FERNANDEZ MH, AITKEN A, SKOULAKIS EM, ORR HT, BOTAS J, ZOGHBI HY. Interaction of Akt-phosphorylated ataxin-1 with 14-3-3 mediates neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 1. *Cell*, 113: 457-468; 2003.
- DAUER W, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39: 889-909; 2003.
- DAWSON TM, DAWSON VL. Molecular Pathways of Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Science*, 302: 819-822; 2003.
- DUCHEN MR, SURIN A, JACOBSON J. Imaging mitochondrial function in intact cells. *Methods Enzymol*, 361: 353-389; 2003.