

SIRT1 Gen Polimorfizmleri ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması

An Investigation of the Relationship between SIRT1 Gene Polymorphisms and Parkinson's Disease

Öz

Amaç: Parkinson hastalığı, beyinde substansiya nigrada yoğunlaşmış dopaminerjik nöronların kaybı nedeniyle yeterince dopamin üretilmemesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon patogeneizde merkezi bir rol oynar. Hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu tespit edilen Sirtuin1 (SIRT1) geni Parkinson hastalığına yakınlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız 40 Parkinson hastası (hasta grubu) ile 49 sağlıklı birey (kontrol grubu) içerdi. rs7895833 polimorfizmi için polimeraz zincir reaksiyonu-*confronting two-pair primers* (PCR-CTPP) yöntemi, rs2273773 polimorfizmi içinse polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: rs7895833 polimorfizmi için sırasıyla hasta ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımı AA (%62,5-%53,1), AG (%27,5-%40,8), GG (%10,0-%6,1) şeklindeydi. rs2273773 polimorfizmi için ise hasta ve kontrol grubu genotip frekansları şu şekildeydi: TT (%90,0-%98,0), CT (%10,0-%2,0). rs2273773 ve rs7895833 polimorfizmleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Bulgularımız incelenen SIRT1 gen polimorfizmlerinin Parkinson hastalığı gelişiminde zemin hazırlayıcı bir rol oynamadığına işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: oksidatif stres; Parkinson hastalığı; polimorfizm; Sirtuin 1; SIRT1

Abstract

Aim: Parkinson's disease is a disorder caused by insufficient dopamin production due to the loss of dopaminergic neurons concentrated in the substantia nigra of the brain. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction play a central role in the pathogenesis. The Sirtuin1 (SIRT1) gene, shown to protect cells against oxidative stress, has been reported to be associated with predisposition to Parkinson's disease. In this study, we aimed to investigate the relationship between Parkinson's disease and the SIRT1 gene polymorphisms rs7895833 and rs2273773.

Materials and Methods: The study included 40 patients with Parkinson's disease (the patient group) and 50 healthy individuals (the control group). The polymerase chain reaction with confronting two-pair primers (PCR-CTPP) and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) methods were used for the rs7895833 and rs2273773 polymorphisms, respectively.

Results: For the rs7895833 polymorphism, the genotype distribution for the patient and control groups respectively was as follows: AA (62.5%-53.1%), AG (27.5%-40.8%), GG (10.0%-6.1%). For the rs2273773 polymorphism, the genotype frequencies for the patient and control groups were as follows: TT (90.0%-98.0%), CT (10.0%-2.0%). No statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of rs2273773 and rs7895833 polymorphisms ($p>0.05$).

Discussion and Conclusion: Our findings indicated that the SIRT1 gene polymorphisms investigated did not play a predisposing role in the development of Parkinson's disease.

Keywords: oxidative stress; Parkinson's disease; polymorphism; Sirtuin 1; SIRT1

Meryem Kuşçu¹, Esra Acıman Demirel², Esra Ermiş¹, Sevim Karakaş Çelik³

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

² Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

³ Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 12.03.2020

Kabul/Accepted: 03.07.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.702828

Yazışma yazarı/Corresponding author

Sevim Karakaş Çelik

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
E-posta: sevimkarakas@hotmail.com

ORCID

Meryem Kuşçu: 0000-0002-1953-4120

Esra Acıman Demirel: 0000-0002-1444-5022

Esra Ermiş: 0000-0001-6233-2420

Sevim Karakaş Çelik: 0000-0003-0505-7850

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir (1). Başlıca klinik özellikleri arasında tremor, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerin kaybı yer almaktadır. Hastalığın patolojisi, beynin substansiya nigra adlı belli bir bölgesinde Lewy cisimciklerinin birikimi ve dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterizedir. PH patogenezinde Lewy cisimciklerinin başlıca bileşeni olan alfa-sinüklein proteininin merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (2).

NAD⁺-bağımlı deasetilazlar olarak bilinen sirtuin ailesinin bir üyesi olan Sirtuin 1 (SIRT1) geni memelilerde, mayada ve yüksek organizmalarda DNA stabilitesini ve uzun süreli sağkalımı artıran histonları deasetilemektedir (3-5). SIRT1, sitoplazmada ve çekirdekte bulunmaktadır ve kanser, tip 2 diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, iltihaplanma ve nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (6,7). SIRT1 geni sayısız fizyolojik süreci kontrol eder ve hücreleri oksidatif strese karşı korur. Etkisi, mitokondrinin elektronik iletimini ve hücrel oksijen ihtiyacını etkileyen NAD⁺a bağlıdır (8). Sirtuin, hücrelerin oksidatif strese karşı dayanıklı olmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda sirtuinin bazı hücrelerde *forkhead* transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek (9,10), bazı hücrelerde de katalaz aktivitesini artırarak (11) oksidatif strese karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca sinir hücrelerinde SIRT1'in yüksek ifadesinin serbest radikal toksisitesine karşı dayanıklılık sağladığı da ortaya konmuştur (12,13). SIRT1'in aşırı sentezlenmesinin moleküler şaperonları aktive ederek Lewy cisimciklerindeki alfa-sinüklein agregatlarının oluşumunu bastırdığı ise fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (14).

Bu çalışmada Türk popülasyonunda PH ile SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi

Çalışma gruplarımız, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp

Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde idiopatik PH tanısı alan (hasta grubu, n=40) ve herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden (kontrol grubu, n=49) oluşturulmuştur. İki grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastalığın evreleri Hoehn-Yahr evrelemesine göre belirlenmiştir (15).

Genotipleme

rs7895833 polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu-*confronting two-pair primers (PCR-CTPP)* metoduyla, rs2273773 polimorfizmi ise polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (*PCR-RFLP*) metoduyla belirlenmiştir. SIRT1 genindeki rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmlerinin primerleri ve bant uzunlukları Tablo 1'de gösterilmiştir. PCR işlemi; 50 ng DNA, 100 mM dNTP, 20 pmol primer, 1,5 mM MgCl₂, (NH₄)₂SO₄'lı 1 x PCR Buffer (*MBI Fermentas, Vilnius, Litvanya*) içeren ve 1U *Taq* polimeraz (*ThermoFisher, Massachusetts, ABD*) içerecek şekilde distile su ile 25 ml hacminde gerçekleştirilmiştir. PCR işlemi *Bio-Rad T-100* termal döngüleyici ile gerçekleştirilmiş olup rs7895833 polimorfizmi için primer bağlanma (*annealing*) sıcaklığı 64°C'de 1 dk., rs2273773 polimorfizmi için ise 50°C'de 1,5 dk. olarak uygulanmıştır. rs7895833 polimorfizmi PCR ürünleri %3'lük agaroz jelde yürütülerek değerlendirilmiştir. rs2273773 polimorfizminin *RFLP* işleminde, 10 µL PCR ürünü 10 U *BanII* (*ThermoFisher, Massachusetts, ABD*) enzimi ile 16 saat 37°C'lik etüvde inkübe edilmiştir. Enzim kesimi sonrası %3,5'lik agaroz jelde yürütülerek değerlendirilmiştir.

Çalışma etiği

Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylanmış (onay no. 2015-98-21-10) ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun biçimde gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılar çalışmaya dair bilgilendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler *SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL/ABD)* paket programı kullanılarak gerçekleştiril-

miştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılırken risk hesaplamaları için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirilmiş, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

PH grubunun 24'ü kadın, 16'sı erkek olup yaş ortalaması $67,93 \pm 10,68$ yıl idi. Kontrol grubunun ise 30'u kadın, 19'u erkek olup yaş ortalaması $62,95 \pm 14,7$ yıldır. Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hoehn-Yahr skalasına göre hastalık evresi hastaların %12,5'i için evre 1, %15'i için evre 1,5, %45'i için evre 2, %10'u için evre 2,5 ve %17,5'i için de evre 3 olarak belirlendi ve ortalama hastalık süresi $7,275 \pm 4,74$ yıl idi (Tablo 2).

SIRT1 rs7895833 polimorfizmi ile PH arasındaki ilişki incelendiğinde AA, AG ve GG genotiplerinin dağılımları kontrol grubunda sırasıyla %53,1, %40,8, %6,1 iken, hasta grubunda %62,5, %27,5,

%10,0 olarak saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında rs7895833 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3).

SIRT1 rs2273773 polimorfizmi ile PH arasındaki ilişki incelendiğinde ise TT ve CT genotip frekansları kontrol grubunda sırasıyla %98,0 ve %2,0 iken, hasta grubunda %90,0 ve %10,0 olarak saptandı. Kontrol ve hasta grupları arasında rs2273773 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3). rs7895833 ve rs2273773 polimorfizimleri için allel dağılımları incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında yine anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmlerinin PH patogenezindeki rolü araştırılmıştır. Çoğunlukla yaşlı nüfusta ortaya çıkan PH, dünyada Alzheimer hastalığından sonra en sık

Tablo 1. rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri için primer dizileri ve bant uzunlukları

Polimorfizm	Primer dizisi (5'-3')	Bant uzunlukları
rs7895833	İleri primer 1: CCCAGGGTTCAACAAATCTATGTTG	AA: 320, 241 bç
	İleri primer 2: GGTGGTAAAAGGCCTACAGGAAA	AG: 320, 241, 136 bç
	Geri primer 1: GCTTCCTAATCTCCATTACGTTGAC	GG: 320, 136 bç
	Geri primer 2: CCTCCCAGTCAACGACTTTATC	
rs2273773	İleri primer: CTCTCTGTCACAAATTCAGAGCC	CC: 342, 342 bç
	Geri primer: ATGCAACTGCAGCATCTTTTGA	CT: 365, 342 bç TT: 365 bç

bç: baz çifti

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol grubu	Hasta grubu	X ² p değeri
Yaş ortalaması, yıl	$62,9512 \pm 14,7$	$67,9355 \pm 10,68$	0,168
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	30 (61,2)	24 (60,0)	1,0
Erkek	19 (38,8)	16 (40,0)	
Hastalık süresi, yıl		$7,2750 \pm 4,74$	
Hoehn-Yahr evresi, n (%)			
Evre 1		5 (12,5)	
Evre 1,5		6 (15,0)	
Evre 2		18 (45,0)	
Evre 2,5		4 (10,0)	
Evre 3		7 (17,5)	

Tablo 3. rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri hasta ve kontrol grubu genotip dağılımı

Genotip	Kontrol grubu	Hasta grubu	X ² p değeri	OO (%95 GA)
rs7895833, n (%)				
AA	26 (53,1)	25 (62,5)	0,386	Referans
AG	20 (40,8)	11 (27,5)		0,572 (0,228–1,432)
GG	3 (6,1)	4 (10,0)		1,387 (0,282–6,830)
rs2273773, n (%)				
TT	48 (98,0)	36 (90,0)	0,170	5,333 (0,571–49,774)
CT	1 (2,0)	4 (10,0)		

GA: güven aralığı; OO: olasılık oranı

Tablo 4. rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri hasta ve kontrol grubu allel dağılımı

Genotip	Kontrol grubu	Hasta grubu	X ² p değeri	OO (%95 GA)
rs7895833, n(%)				
A	73 (73,7)	61 (76,3)	0,732	0,875 (0,442–1,730)
G	26 (26,3)	19 (23,8)		
rs2273773, n (%)				
T	97 (99,0)	76 (95,0)	0,176	5,105 (0,559–46,621)
C	1 (1,0)	4 (5,0)		

GA: güven aralığı; OO: olasılık oranı

görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemini korumaktadır. PH için etkili, önleyici herhangi bir tedavi yoktur (16–18). Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres PH'nin en belirgin özelliklerindedir. Substansiya nigra dopaminerjik nöronların kademeli ve geri dönüşümsüz dejenerasyonunu ciddi oranlarda (%80–90) dopamin kaybı takip eder ve tüm bunlar hastanın otonomisini etkileyen akinezi/bradikinezi, rijidite ve istirahat tremoru gibi ciddi motor bozukluklarına neden olur (17–21).

Aile öyküsü PH için bir risk faktörüdür ve PH hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanma riski kontrollere kıyasla 2 ila 3 kat artmaktadır (22). PH vakalarının %5–10'luk kısmında hastanın ailesel kalıtılan nadir mutasyonlardan etkilendiği görülmektedir (23). Fakat hastaların geri kalan büyük bir kısmı DNA sekans varyasyonları, çevresel faktörler, yaşam tarzı, epigenetik faktörler gibi unsurlardan birlikte etkilenerek hastalığı taşımaktadır (24). PH genetiğine dair çalışmalarda, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gösteren gen mutasyonları, risk lokusları ve karşılıklı

mutasyonlar tanımlanmıştır (25). PH'de tespit edilen ve katkısı kanıtlanan başlıca genler arasında Parkin (*PARK2*), lösin açısından zengin tekrar kinaz 2 (*LRRK2/PARK8*), alfa-sinüklein (*SNCA-PARK1/PARK4*), *PTEN* ile indüklenen kinaz 1 (*PINK1/PARK6*), *DJ1 (PARK7)*, ubiquitin C-terminal hidrolaz L1 (*UCH-L1*) ve ATPaz tip 13A2 (*ATP13A2*) bulunmaktadır (26–28). Parkin genindeki mutasyonların otozomal resesif erken başlangıçlı PH'ye neden olduğu gösterilmiştir (29–33). *DJ-1* mutasyonları otozomal resesif Parkinsonizmde görülür ve iyi seyirli, erken başlangıçlı PH semptomlarından sorumludur (34). *LRRK2* (otozomal dominant Parkinsonizm) mutasyonlarının sıklığı ailede PH öyküsü olan hastalarda %5–7'dir ve bunlar genel olarak "ailesel" ve "sporadik" PH'nin en yaygın nedenidir (35). *SNCA* geninin bir nokta mutasyonunun erken PH (otozomal dominant) başlangıcına, bu genin aşırı ifadesinin ise dördüncü veya beşinci on yılda PH semptomlarının gelişmesine sebep olduğu bildirilmiştir (26,27). Bir mitokondriyal kompleksi kodlayan *PINK1* geni, Parkinsonizmin otozomal resesif bir formunun oluşmasında rol oynamaktadır (26).

Ayrıca PINK1 ile Parkin birlikte mitokondri morfolojisi kontrolünde görev alır. PINK1'in mutasyonu mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açarak PH'ye neden olmaktadır (36). Bu genlere dair son çalışmalarda, PH'de mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin merkezî önemi vurgulanmaktadır (37). Çalışmalarında Cristóvão ve ark., PH ve oksidatif stres ile α -sinüklein arasındaki ilişkiyi bir kez daha göstermiştir (38).

SIRT1, katalaz aktivitesini artırarak veya transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek hücreleri oksidatif strese karşı korumaktadır (9–11). Yalnızca yaşlanmanın ve ömrün düzenlenmesinde değil, aynı zamanda obezite, mide kanseri, diyabet, PH, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi yaşa bağlı metabolik hastalıkların gelişiminde veya ilerlemesinde de önemli bir rol oynamaktadır (39–41). Birçok çalışmada SIRT1 gen polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar arasında yakın ilişki saptanmıştır (42–44).

Zhang ve ark. SIRT1 geni rs3740051, rs932658, rs35995735, rs3740053 ve rs2394443 polimorfizmlerinin PH patogenezindeki rolünü araştırmış, ancak bu polimorfizmler ile PH arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (45). Jesús ve ark. da SIRT1 geni rs12778366, rs10823103 ve rs3818292 gen polimorfizmleri ile PH arasında anlamlı bir ilişki tespit edememiştir (46). Bizim çalışmamızda ise bu araştırmalarda çalışılan SIRT1 geninin farklı polimorfizmlerinin PH ile ilişkisi araştırılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalara benzer şekilde, incelenen SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri ile PH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Küçük örneklem ve örnekleme etnik farklılıklar gibi bazı limitasyonları olmakla birlikte, yapılan literatür taramasına göre çalışmamız PH ile SIRT1 geni rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma niteliğindedir. Bu bakımdan Türkiye'de rs7895833 ve rs2273773 polimorfizmlerinin PH patogenezinin etkilerinin belirlenmesi konusunda literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Finansman Bildirimi ve Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A—Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 1919B011600036 no.lu proje ile desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Braak H, Tredici KD. Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70:1916–25.
2. Devine MJ, Gwinn K, Singleton A, Hardy J. Parkinson's disease and asynuclein expression. *Mov Disord*. 2011;26:2160–8.
3. Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 2000;403:795–800.
4. Landry J, Sutton A, Tafrov ST, Heller RC, Stebbins J, Pillus L, ve ark. The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:5807–11.
5. Smith JS, Brachmann CB, Celic I, Kenna MA, Muhammad S, Starai VJ, ve ark. A phylogenetically conserved NAD⁺-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:6658–63.
6. Nakagawa T, Guarente L. Sirtuins at a glance. *J Cell Sci*. 2011;124:833–8.
7. Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med*. 2013;56:133–71.
8. Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, ve ark. Negative control of p53 by Sir2 alpha promotes cell survival under stress. *Cell*. 2001;137:137–48.
9. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC. OutFOXOing disease and disability: the therapeutic potential of targeting FOXO proteins. *Trends Mol Med*. 2008;14:219–27.
10. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, Hou J. A "FOXO" in sight: targeting Foxo proteins from conception to cancer. *Med Res Rev*. 2009;29:395–418.
11. Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, ve ark. Sirt1 protects against oxidative

- stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;372:51–6.
12. Chong ZZ, Lin SH, Li F, Maiese K. The sirtuin inhibitor nicotinamide enhances neuronal cell survival during acute anoxic injury through AKT, BAD, PARP, and mitochondrial associated “anti-apoptotic” pathways. *Curr Neurovasc Res.* 2005;2:271–85.
 13. Chong ZZ, Maiese K. Enhanced tolerance against early and late apoptotic oxidative stress in mammalian neurons through nicotinamide and sirtuin mediated pathways. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5:159–70.
 14. Donmez G, Arun A, Chung CY, McLean PJ, Lindquist S, Guarente L. SIRT1 protects against a-synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci.* 2012;32:124–32.
 15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
 16. Donmez G, Outeiro T. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med.* 2013;5(3):344–52.
 17. Duty S, Jenner P. Animal models of Parkinson’s disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br J Pharmacol.* 2011;164(4):1357–91.
 18. Jagmag SA, Tripathi N, Shukla SD, Maiti S, Khurana S. Evaluation of models of Parkinson’s disease. *Front Neurosci.* 2015;9:503.
 19. Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:90–101.
 20. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson’s disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol.* 2004;3:309–16.
 21. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, ve ark. Parkinson’s disease: autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1005–11.
 22. Gasser T. Genetics of Parkinson’s disease. *Ann Neurol.* 1998;44:53–7.
 23. Lill CM. Genetics of Parkinson’s disease. *Mol Cell Probes.* 2016;30(6):386–96.
 24. Balestrino R, Schapira AH. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27–42.
 25. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson’s disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;1:1–15.
 26. Warner TT, Schapira AH. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson’s disease. *Ann Neurol.* 2003;53(ek 3):S16–S25.
 27. Cookson MR, Xiromerisiou G, Singleton A. How genetics research in Parkinson’s disease is enhancing understanding of the common idiopathic forms of the disease. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:706–11.
 28. Lesage S, Brice A. Parkinson’s disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1):R48–R59.
 29. Madegowda RH, Kishore A, Anand A. Mutational screening of the Parkin gene among South Indians with early onset Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1588–90.
 30. Chaudhary S, Behari M, Dihana M, Swaminath PV, Govindappa ST, Jayaram S, ve ark. Parkin mutations in familial and sporadic Parkinson’s disease among Indians. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:239–45.
 31. Biswas A, Gupta A, Naiya T, Das G, Neogi R, Datta S, ve ark. Molecular pathogenesis of Parkinson’s disease: identification of mutations in the Parkin gene in Indian patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:420–6.
 32. Vinish M, Prabhakar S, Khullar M, Verma I, Anand A. Genetic screening reveals high frequency of PARK2 mutations and reduced Parkin expression conferring risk for Parkinsonism in North West India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:166–70.
 33. Padmaja MV, Jayaraman M, Srinivasan AV, Srisailapathy CR, Ramesh A. PARK2 gene mutations in early onset Parkinson’s disease patients of South India. *Neurosci Lett.* 2012;523:145–7.
 34. Abbas MM, Govindappa ST, Sudhaman S, Thelma BK, Juyal RC, Behari M, ve ark. Early onset Parkinson’s disease due to DJ1 mutations: an Indian study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:20–4.
 35. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, ve ark. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson’s disease. *Lancet.* 2005;365:415–6.
 36. Chu CT. A pivotal role for PINK 1 and autophagy in mitochondrial quality control: implications for Parkinson disease. *Hum Mol Genet.* 2010;19:28–37.
 37. Dodson MW, Guo M. Pink1, Parkin, DJ-1 and mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(3):331–7.
 38. Cristóvão AC, Guhathakurta S, Bok E, Je G, Yoo SD, Choi DH, ve ark. NADPH oxidase 1 mediates α -synucleinopathy in Parkinson’s disease. *J Neurosci.* 2012;32(42):14465–77.
 39. Shimoyama Y, Mitsuda Y, Tsuruta Y, Suzuki K, Hamajima N, Niwa T. SIRTUIN 1 gene polymorphisms are associated with cholesterol metabolism and coronary artery calcification in Japanese hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22:114–9.

40. Maeda S, Koya D, Araki SI, Babazono T, Umezono T, Toyoda M, ve ark. Association between single nucleotide polymorphisms within genes encoding sirtuin families and diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(3):381–90.
41. Kim YR, Kim SS, Yoo NJ, Lee SH. Frameshift mutation of SIRT1 gene in gastric and colorectal carcinomas with microsatellite instability. *APMIS*. 2010;118:81–2.
42. Edgunlu TG, Celik SK, Emre U, Unal AE, Dursun A. Variant analysis of the sirtuin (SIRT1) gene in multiple sclerosis. *Kuwait Med J*. 2013;45:313–8.
43. Dong Y, Guo T, Traurig M, Mason CC, Kobes S, Perez J, ve ark. SIRT1 is associated with a decrease in acute insulin secretion and a sex specific increase in risk for type 2 diabetes in Pima Indians. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):661–5.
44. Kalemci S, Edgunlu TG, Kara M, Turkcu UO, Cetin ES, Zeybek A. Sirtuin gene polymorphisms are associated with chronic obstructive pulmonary disease in patients in Muğla province. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014;11(3):306–10.
45. Zhang A, Wang H, Qin X, Pang S, Yan B. Genetic analysis of SIRT1 gene promoter in sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;422(4):693–6.
46. Jesús S, Gómez-Garre P, Carrillo F, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Bernal-Bernal I, ve ark. Genetic association of sirtuin genes and Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260:2237–41.