

Ruben Smith, med kand, termin 11 läkarlinjen, Universitetssjukhuset, Lund (ruben.smith.584@student.lu.se)

Julie Lotharius, PhD, Wallenberg neurocentrum, Lunds universitet

Patrik Brundin, leg läkare, professor i neurovetenskap, Wallenberg neurocentrum, Lunds universitet

Fria radikaler och sjuka proteiner – bovarna bakom Parkinsons sjukdom?

■ Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom som karakteriseras av vilotremor, bradykinesi och rigiditet.

Det huvudsakliga neuropatologiska fyndet är en uttalad förlust av dopamininnehållande neuron i substantia nigra [1–3]. Denna cellförlust leder till en >90-procentig minskning av dopaminnivåerna i striatum, dit neuronerna i substantia nigra projicerar.

Modern parkinsonsterapi går ut på att understödja eller ersätta den sviktande dopaminerga neurotransmissionen på farmakologisk väg, t ex genom administration av dopaminprekursorer l-dopa. Trots att sjukdomen också angriper andra hjärnregioner tyder den goda symtomlindrande effekten av behandling med l-dopa på att förlusten av dopaminneuron i substantia nigra troligen är av särskilt stor betydelse för utvecklingen av symptom.

Patienter med Parkinsons sjukdom kan indelas i tre kategorier efter insjuknandeålder: juvenil sjukdom med debut före 21 års ålder; tidig sjukdom med debut mellan 21 och 40 års ålder och klassisk sjukdom med sen debut (>40 års ålder) [4, 5].

Jämfört med äldre patienter tenderar patienter med juvenil och tidig sjukdom att ha en långsammare motorisk sjukdomsprogress, mer sällan drabbas av kognitiva störningar men oftare uppvisa mer uttalade biverkningar av l-dopa i form av inducerade ofrivilliga rörelser [4–6].

En serie utlösande faktorer – via en enda mekanism

Sjukdomens heterogenitet gör det sannolikt att den har mer än en bakomliggande orsak. I ett litet antal fall har en genmutation identifierats, andra fall misstänks vara orsakade av miljögifter, mitokondriedysfunktion m m, men i de flesta fall finns idag ingen känd orsak [7, 8].

Alltså kan en serie olika faktorer vara utlösande vid Parkinsons sjukdom. Dessa faktorer leder troligen till olika skadliga intracellulära processer. Det utesluter dock inte att dopamincellerna degenererar till följd av en mekanism som är gemensam för de olika utlösande faktorerna. En gemensam mekanism kan förklara varför just dopaminerga nervceller är känsliga för sjukdomsprocessen.

Finns det då några gemensamma drag bland de kända faktorer som orsakar Parkinsons sjukdom? Skulle dessa kunna ge

SAMMANFATTAT

Parkinsons sjukdom är den vanligaste rörelsesjukdomen (cirka 1 procent av befolkningen är drabbade vid 65 års ålder) och det näst vanligaste neurodegenerativa tillståndet.

De senaste fem åren har mutationer i tre gener upptäckts hos familjer med ärftlig Parkinsons sjukdom.

En av de muterade generna (α -synuklein) leder troligen till en försämrad funktion i synaptiska vesikler och till att dopaminnivåerna ökar i cytoplasman.

Dopamin i cytoplasma kan bilda fria radikaler.

Substantia nigra uppvisar skador som kan bero på fria radikaler.

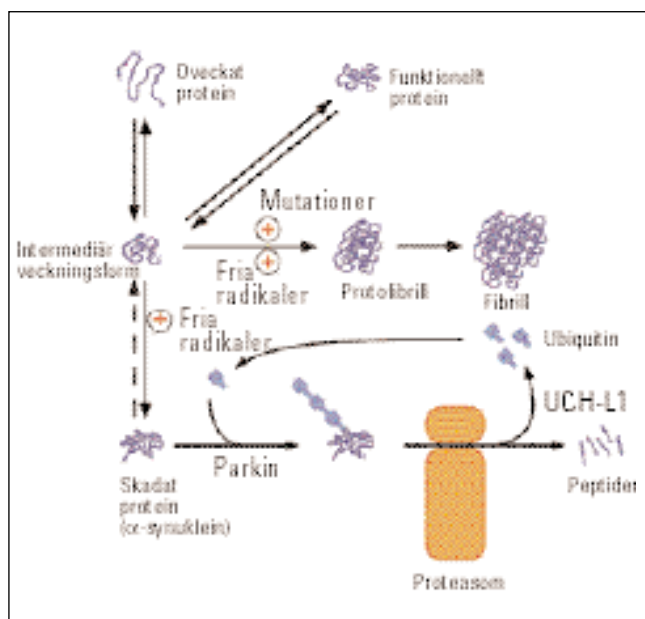
Sannolikt finns flera olika utlösande faktorer, men bildandet av fria radikaler från dopamin kan vara den slutliga skademekanismen vid flera former av Parkinsons sjukdom.

ledtrådar till varför sjukdom uppstår även hos patienter utan uppenbar bakomliggande orsak?

Familjär sjukdom associeras med mutationer i fem gener

Ärftlig Parkinsons sjukdom är relativt ovanlig hos patienter med sen debut. Hos patienter med juvenil och tidig debut har man på senare år noterat att sjukdomen ofta är familjär. Parkinsons sjukdom har associerats med flera hittills okända gener samt med mutationer i fem identifierade gener (*PARK1*, *PARK2*, *PARK5*, *PARK7* och *NURR1*) [8–10].

Genen *PARK1* kodar för α -synuklein. Detta protein finns i höga koncentrationer i synapser. Det har föreslagits spela en roll vid synaptisk plasticitet och, som diskuteras mer detaljerat nedan, vid bildning och omsättning av synaptiska vesikler. Två olika mutationer upptäcktes i *PARK1* i slutet av 1990-



Figur 1. Ubiquitin–proteasomsystemet för nedbrytning av uttjänta eller felaktiga proteiner: Proteiner förekommer normalt i både oveckade och veckade former. Mellan dessa råder jämvikt. Fria radikaler och vissa mutationer kan ge upphov till protofibrill-/fibrillbildning eller till att proteinet skadas och därmed bryts ned. Enzymet parkin fäster flera ubiquitinmolekyler vid protein som ska brytas ned och märker dem på så vis för nedbrytning. I proteasomen, som är ett multienzymkomplex, spjälkas proteinet till peptider. Enzymet UCH-L1 återvinner ubiquitin så det kan utnyttjas för ny inmärkning av skadade proteiner.

talet hos tre obesläktade europeiska familjer med dominant ärftlig sjukdom och sen debut. Dessa punktmutationer ger upphov till ett byte av en aminosyra i proteinet och därmed ett förändrat protein med modifierade egenskaper [1].

PARK2 kodar för parkin – ett enzym som är inblandat i nedbrytningen av vissa proteiner i cellen (se Figur 1 för förklaring av proteinnedbrytningssystemet). I detta protein är flera mutationer kända, de flesta orsakar en recessiv juvenil Parkinsons sjukdom med ett medelinsjuknande vid 28 års ålder. Bland patienter med tidig och juvenil debut tros mutationer i genen orsaka cirka 50 procent av de fall som har en tydlig familjär bild i anamnesen och ungefär 18 procent av de fall som inte uppvisar någon tydlig ärftlighet [11].

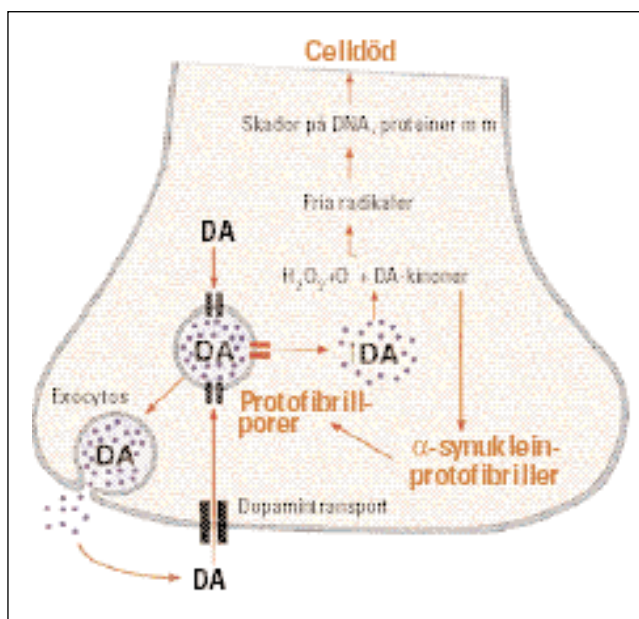
Genen *PARK5* kodar för ubiquitin-C-hydroxylas-L1 (UCH-L1), ett enzym som även det är inblandat i proteinnedbrytningsprocessen (Figur 1). Än så länge finns det bara två kända patienter med denna mutation.

Under 2003 har två nya Parkinsonrelaterade gener publicerats. *PARK7* kodar för proteinet DJ1, som tycks vara involverat i det cellulära svaret på fria radikaler. Denna mutation orsakar autosomt recessiv Parkinsons sjukdom med tidig debut [10].

Slutligen har två mutationer i *NURR1*-genen associerats med familjär Parkinsons sjukdom med sen debut [9]. *Nurr1* är en transkriptionsfaktor som bidrar till differentieringen av dopaminerga nervceller.

Fria radikaler kan ha nyckelfunktion i patogenesen

Både vid sporadisk och vid genetiskt orsakad Parkinsons sjukdom tycks dopaminneuron i substantia nigra vara utsatta för påverkan av fria radikaler [12]. Detta återspeglas av ökade mängder oxiderade cellkomponenter. I dopaminneuron bildas fria radikaler genom autooxidation av dopamin till dopaminkinoner, superoxidradikaler och väteperoxid.



Figur 2. Dopamininducerad oxidativ stress: I normalfallet lagras dopamin (DA) i vesikler och frisätts genom exocytos. Om dopamin i stället läcker ut i cytoplasma kan det där oxideras till fria radikaler, vilka ger upphov till skador i cellen. Dopaminkinoner, som också bildas, kan interagera med α-synuklein som då lättare bildar protofibriller. Dessa kan i sin tur bilda porer i dopamininnehållande vesikler och orsaka att det läcker ut mer dopamin i cytoplasman.

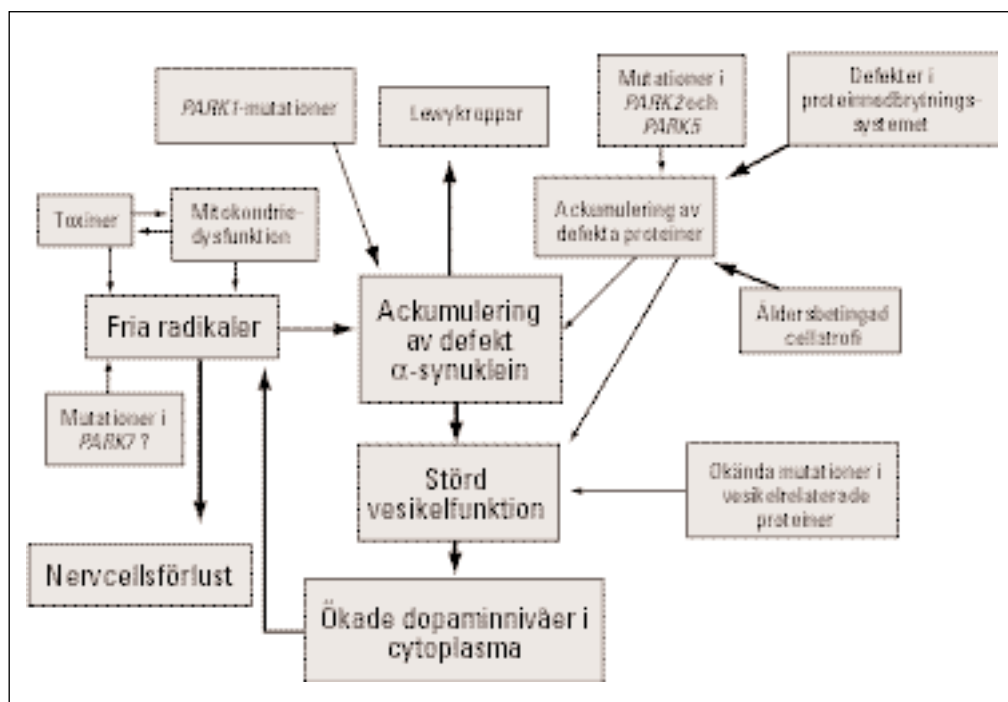
Även vid enzymatisk nedbrytning av dopamin med hjälp av monoaminoxidas bildas väteperoxid, som i närvaro av järn bryts ned till hydroxylradikaler [7] (Figur 2). För att undvika dessa reaktioner transporteras dopamin normalt snabbt in i vesikler inuti nervcellen, där en låg pH-halt och frånvaro av monoaminoxidas utgör en stabil miljö för dopamin [13]. Vår hypotes är att en otillräcklig förmåga att lagra dopamin i vesikler ger ökade koncentrationer av fritt dopamin i cytoplasman, vilket i sin tur leder till den oxidativa stress som ses i substantia nigra vid Parkinsons sjukdom.

Lewykroppar, ett av de patologiska kännetecknen för Parkinsons sjukdom, är rundade eosinofila inklusionskroppar som ses inne i celler i vissa hjärnregioner, bland annat substantia nigra [3]. Lewykroppar består av ansamlingar av fibrillbildande protein. En av de huvudsakliga beståndsdelarna är α-synuklein [1, 14].

Trots förekomst av många intressanta teorier är funktionen av α-synuklein fortfarande inte helt klarlagd. I kontakt med membran antar proteinet en α-helix-konformation, och en funktion associerad till synaptiska vesikelmembran har föreslagits. Vid högre koncentrationer kan proteinet dessutom bilda oligomerer av β-veckade proteiner, så kallade protofibriller. Dessa kan sedan byggas på och i sin tur bilda de fibriller som återfinns i Lewykroppar (Figur 1).

Liknande anhopningar av protein förekommer vid många andra neurodegenerativa sjukdomar: exempelvis β-amyloid-inklusioner vid Alzheimers sjukdom, Huntingtinaggregat vid Huntingtons sjukdom, α-synukleininlagringar i gliaceller vid multipel systematrofi och i Lewykroppar vid exempelvis demens med Lewykroppar [1].

Senare års forskning har gett ledtrådar till hur och varför proteinaggregat kan bildas i nervceller vid Parkinsons sjukdom. Båda mutationerna i *PARK1* har visats ge en ökad spontan protofibrillbildning av α-synukleinmolekyler [15]. I andra försök har protofibriller av andra, icke-sjukdomsorsakande, proteiner också visat sig vara cytotoxiska för cellkul-



Figur 3. Schematisk bild som summerar de mekanismer som kan initiera och upprätthålla en ond cirkel då fria radikaler bildas och proteiner skadas. För detaljerade förklaringar till de olika stegen, se artikeltexten (huvudsakligen under mellanrubriken »Genmutationer får igång ond cirkel«) samt [12].

turer [16]. Detta har föranlett en teori om att det kanske är protofibrillerna och inte, som man länge trott tidigare, fibrillerna i Lewyropparna som orsakar nervcells förlusten i substantia nigra. Lewyroppar har till och med föreslagits ha en skyddande effekt, eftersom de kan oskadliggöra toxiska protofibriller [17].

Aggregation av alfa-synuklein i åldrade nervceller

Finns det anledning att tro att just dopaminerga nervceller skulle vara särskilt känsliga för muterat α -synuklein eller omvänt, att cellerna skulle ha en benägenhet att skada och förändra funktionen hos normala α -synukleimolekyler? Protofibrillerna har nyligen visats kunna punktera vesikler genom att forma porliknande strukturer [18]. Poren binder in till dopamininnehållande vesikler och släpper ut innehållet med en ökning av dopaminnivån i cytoplasma som följd [19]. Härvid kan mer dopamin oxideras och bilda dopaminkinoner.

I andra studier har i sin tur dopaminkinoner visats interagera med α -synuklein. Denna interaktion förhindrar bildandet av α -synukleinfibriller från protofibriller och ökar därmed protofibrillkoncentrationen [20]. Således kan en, av okänd anledning, måttligt ökad mängd fria radikaler leda till att vesiklernas förmåga att lagra dopamin försämrats och att mer fria radikaler bildas genom att ytterligare dopamin oxideras i cytoplasman. Intressant nog kodar *PARK7* för proteinet DJ1, som är involverat i cellens svar på oxidativ stress.

Möjligen kan åldrande bidra till sjukdomens patogenes. När nervceller åldras minskar normalt deras volym något (cellatrofi). Detta kan leda till en viss ökning av koncentrationen av olika proteiner i cellerna [21]. Även detta skulle kunna störa t ex vesikelfunktion i hjärnan, eftersom denna koncentrationsökning skulle kunna bidra till en ökad aggregationstendens av α -synukleimolekyler i åldrande nervceller i substantia nigra. Tendensen till ökad, patologisk aggregation av α -synuklein i åldrade celler kan förklara varför risken att utveckla Parkinsons sjukdom är starkt åldersrelaterad.

Defekt proteinnedbrytning stressar dopaminerga neuron

Var kommer då *PARK2* och *PARK5* in i bilden? Båda generna kodar för proteiner som ingår i proteinnedbrytningssystemet i cellerna (Figur 1). Protein nedbrytningssystemet – som avslutas med ett proteolytiskt multienzymkomplex kallat proteosomen – hanterar normalt proteiner som är muterade, har skadats på grund av en patologisk process eller »slitits ut« i samband med normal cellfunktion [22].

Bortfall av funktion hos antingen parkin eller UCH-L1 leder till ackumulering av de proteiner som skulle brutits ned av proteosomen. Det har visat sig att en form av glykosylerat α -synuklein och ett protein vid namn synfilin bryts ned av parkin [23]. Om ackumulering av glykosylerat α -synuklein leder till störd funktion hos det icke-glykosylerade proteinet eller om det i sig självt är toxiskt är inte känt. Synfilins roll är inte heller klar, men man vet att proteinet kan interagera med α -synuklein och möjligen påverka vesikelfunktion via denna mekanism.

UCH-L1 ser till att ubiquitinmolekyler som deltar i nedbrytningsprocessen av proteiner kan återanvändas (Figur 1). En minskad funktion hos detta protein skulle kunna leda till en mindre effektiv nedbrytning av defekta proteiner och därmed en relativ ökning av mängden av t ex icke-fungerande α -synuklein [24].

Även i fall av sporadisk Parkinsons sjukdom har minskad funktion i protein nedbrytningssystemet påvisats [24]. En minskad protein nedbrytning skulle över lång tid kunna öka nivåerna av dysfunktionella α -synukleimolekyler och därmed ge ökad risk för bildning av protofibriller och ökad oxidativ stress i dopaminerga neuron.

Muterat alfa-synuklein stör nervceller, fria radikaler bildas

Djurstudier där man försökt skapa modeller av Parkinsons sjukdom genom genetisk manipulation, dvs genom överuttryck av en muterad eller normal human α -synukleingen i möss, har än så länge inte visat riktigt det man hoppats på [12]. Resultaten har varierat mellan olika transgena möss, kanske beroende på skillnader i de promotorsekvenser som använts och på exakt vilken α -synukleingen som överuttryckts. Märkligt nog har man dock sett liten, eller ingen, effekt på dopaminerga nervceller i de flesta transgena musmodeller.

I en musmodell har man dock funnit att överuttryck av normalt α -synuklein kan leda till celldöd och proteinutfällning i

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

cellerna [25]. Det är oklart varför det inte sker en celldöd i de flesta musmodellerna i analogi med Parkinsons sjukdom. Man kan inte utesluta att effekten av det muterade proteinet är direkt artberoende. Möjligen är det en fråga om att mössen inte lever tillräckligt länge för att eventuella skador i cellerna skall hinna leda till att cellerna dör. Kanske kommer mer detaljerade studier av de dopamininnehållande cellerna i dessa möss att visa att cellerna inte fungerar helt normalt trots att de fortfarande lever.

Det finns belägg för att muterat α -synuklein kan skada odlade nervceller. I humana nervcellinjer som bildar dopamin och uttrycker ett muterat α -synuklein har man sett en ökad apoptos. Denna celldöd var specifik för dopaminproducerande celler och sågs inte i kortikala neuron. Celldöden kunde förhindras genom att dopaminnivåerna i cellerna sänktes med en hämmare av det enzym som tillverkar dopamin, tyrosinhydroxylas [26]. Detta talar för att förhöjda halter av dopamin i cytoplasman kan vara direkt skadliga.

Tillförsel av antioxidanter minskade graden av celldöd, vilket stödjer idén att det är bildningen av fria radikaler från dopamin som är den dödade mekanismen. Tidigare cello-lingsstudier där man höjt nivåerna av cytoplasmatiskt dopamin med hjälp av amfetamin och sett ökad bildning av fria radikaler och ökad celldöd stödjer dessa tankar [27].

I en ny studie har vi visat att i humana dopaminneuron transducerade (dvs en främmande gen introduceras med hjälp av virus) med muterat α -synuklein minskar utsöndringen av dopamin genom exocytos, medan frisättningen av dopamin efter amfetaminstimulering är oförändrad [28]. Den minskade utsöndringen genom exocytos talar för en försämrad förmåga hos existerande vesikler att lagra dopamin eller för ett minskat antal vesikler. Amfetamin frisätter i normalfallet dopamin via en mekanism som är oberoende av normalt fungerande synaptiska vesikler (Figur 2).

Att frisättningen efter amfetaminstimulering är normal i studien tyder på en höjd nivå av dopamin i cytoplasma. Denna teori får stöd av att samma celler också uppvisar högre dopaminnivåer i cytoplasma mätt med immunfluorescens och högre nivåer av superoxidradikaler [28].

Sammanfattningsvis verkar muterat α -synuklein kunna störa den vesikulära lagringen av dopamin i humana nervceller från substantia nigra, med följd att dopamin läcker ut i cytoplasman och bildar fria radikaler.

Genmutationer får igång ond cirkel

Det är möjligt att en mängd olika faktorer ligger bakom uppkomsten av felveckade och dysfunktionella proteiner (Figur 1 och 3).

Vi har specifikt diskuterat en trolig roll för α -synuklein i vesikelfunktionen och hur denna molekyl kan falla. En möjlighet är att antalet vesikler eller deras omsättning minskar om proteinet är onormalt. Likaså är det tänkbart att det finns hittills okända mutationer i andra proteiner som är väsentliga för vesikelfunktion (Figur 3).

I båda fallen kan störd vesikelfunktion leda till ökade dopaminhalter i cytoplasman. Alternativt kan bildning av protofibriller bestående av felvikt α -synuklein också leda till porer i vesikler, vilket ger ökade nivåer av dopamin i cytoplasma. Detta leder i sin tur till ökad bildning av fria radikaler (Figur 2 och 3). De fria radikalerna reagerar med DNA, proteiner, lipider m m och modifierar förstås även α -synukleinkomplexer, vilket ger fler protofibriller, ökat utsläpp av dopamin – och så har en ond cirkel tagit sin början.

Idag är mutationer i t ex generna *PARK1*, *PARK2*, *PARK5* och *PARK7* kända. Ytterligare tänkbara mekanismer för initiering av ovan beskrivna cirkel är andra defekter i proteinnedbrytningssystemet, defekter i lagringen och nedbrytning-

en av dopamin samt inverkan av exogena toxiner som bildar fria radikaler.

Fynden öppnar för framtida behandling

Troligen följer de idiopatiska fallen av Parkinsons sjukdom en uppsjö av olika bakomliggande mekanismer. Kännedom om dessa öppnar förstås för möjligheter till en mängd skilda terapier med angreppspunkt tidigare i sjukdomsförloppet.

De nya rönen talar för att en förhöjd dopaminhalt i cytoplasman är ett avgörande steg i patogenesen. Dock är det idag oklart om man kan sänka dopaminnivåerna utan att påverka cellens funktion negativt. Möjligen skulle man genom att förbättra vesiklernas stabilitet kunna hindra α -synukleins effekt på dopaminnivåerna i cytoplasman. Eventuellt kan detta ske genom att påverka andra proteiners funktion, exempelvis genom aktivering/inaktivering av proteiner genom fosforylering.

Ökad kännedom om patogenesen ger utsikt för framtida behandling av bakomliggande mekanismer. Nyligen publicerades en artikel som visade att behandling med koenzym Q10 (som bland annat är en antioxidant) i hög dos kan förlänga samma sjukdomsförloppet hos nydiagnostiserade Parkinsonspatienter [29].

Förhoppningsvis kommer vi att med tidig behandling av orsakerna till den degenerativa processen kunna förhindra eller i alla fall bromsa sjukdomsutvecklingen.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:492-501.
- Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:259-72.
- Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991;41(Pt 1):168-73.
- West A, Periquet M, Lincoln S, Lucking CB, Nicholl D, Bonifati V, et al. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease. *Am J Med Genet* 2002;114:584-91.
- Le WD, Xu P, Jankovic J, Jiang H, Appel SH, Smith RG, et al. Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet* 2003;33:85-9.
- 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.
- 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.
- Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: Dopamine, vesicles, and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(12):932-42.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-40.
- Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, Ding TT, Williamson RE, Lansbury PT Jr. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, 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.
- Bucciantini M, Giannoni E, Chiti F, Baroni F, Formigli L, Zurdo J, et al. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* 2002;416:507-11.
- Lashuel HA, Hartley D, Petre BM, Walz T, Lansbury PT. Neurodegenerative disease: Amyloid pores from pathogenic mutations. *Nature* 2002;418:291.
- Volles MJ, Lee SJ, Rochet JC, Shtilerman MD, Ding TT, Kessler JC, et al. Vesicle permeabilization by protofibrillar alpha-synuclein: implications for the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Biochemistry* 2001;40:7812-9.
- Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT Jr. Kinetic sta-

- bilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 2001;294:1346-9.
22. Sherman MY, Goldberg AL. Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about neurodegenerative diseases. *Neuron* 2001;29:15-32.
 23. 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.
 25. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 2000;287:1265-9.
 26. Xu J, Kao SY, Lee FJ, Song W, Jin LW, Yankner BA. Dopamine-dependent neurotoxicity of alpha-synuclein: a mechanism for selective neurodegeneration in Parkinson disease. *Nat Med* 2002;8:600-6.
 28. Lotharius J, Barg S, Wiekop P, Lundberg C, Raymon HK, Brundin P. Effect of mutant alpha-synuclein on dopamine homeostasis in a new human mesencephalic cell line. *J Biol Chem* 2002;26:26.
 29. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59:1541-50.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Free radicals and ailing proteins
 – the culprits behind Parkinson's disease?

Ruben Smith, Julie Lotharius, Patrik Brundin
Läkartidningen 2003;100:1324-30

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases, and affects approximately 1% of the population over 65 years of age. Many different insults appear to be involved in the etiology of the disease, among them environmental toxins and mitochondrial dysfunction. During the past five years, mutations in five different genes have been linked to rare, familial forms of Parkinson's disease. One of the mutated proteins, α -synuclein is normally implicated in synaptic plasticity and vesicle function. Dysfunction of this protein might lead to increased cytoplasmic dopamine levels. Since cytoplasmic dopamine is readily prone to autooxidation and enzymatic degradation – processes which generate reactive oxygen species – failure to properly store dopamine into vesicles might lead to oxidative stress. Indeed, nigral tissue from idiopathic Parkinson's disease patients shows signs of oxidative damage. In this article we propose that dopamine-induced oxidative stress might be a common final pathway in the pathogenesis of the disease.

Correspondence: Ruben Smith, Section for Neuronal Survival, BMC A 10, Lund University, SE-221 84 Lund, Sweden (ruben.smith.584@student.lu.se)

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



Diabetes

Beställer härmed.....ex
 av "Diabetes"

.....
 namn

.....
 adress

.....
 postnummer

.....
 postadress

Insändes till Läkartidningen
 Box 5603
 114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker