**Genetikk og Molekylære Mekanismer ved Parkinsons sykdom og Parkisonisme**

Parkinsons sykdom er en progressiv nevrodegenerativ sykdom som hovedsakelig kjennetegnes av motoriske tegn (parkinsonisme), som bevegelsesproblemer, stivhet og skjelvinger, men også ikke-motoriske symptomer, inkludert hukommelsesforstyrrelser, depresjon, svelgvansker og nedsatt luktesans. Symptomene skyldes først og fremst nedsatt mengde dopamin i hjernens basalganglier, en konsekvens fra tap av dopaminproduserende nerveceller, og symptomene bedres blant annet ved at man gir medikamenter som øker dopamininnholdet i hjernen. Symptomene varierer fra individ til individ og i hvilken grad de uttrykkes. Parkinsons sykdom debuterer vanligvis sent i livet, mellom 60 og 70 års alder, men ca 5% får tidlig Parkinsons sykdom, innen 45 års alder. Omtrent 14% av pasientene med Parkinsons sykdom kan rapportere om tilsvarende sykdom blant første- og andregrads slektninger. Imidlertid, kjente genetiske former av Parkinsons sykdom er relativt sjeldne, hvilket tyder på att mutasjoner i flere gen avventer funn.

Målet med denne avhandlingen var å finne identifisere nye sykdomsfremkallende gener og risikofaktorer for Parksinsons sykdom og parkinsonisme og å forutsi den kliniske bruken av genetisk identifikasjon i form av diagnose og prognose for progresjon.

Ved exomsekvensering fant vi en ny sykdomsfremkallende mutasjon i *DNAJC13*. Denne mutasjonen forårsaker endringer i transport utav proteiner fra cellemembranen. Videre fant vi ytterligere to mutasjoner i samme gen som også øker risikoen for å utvikle sykdom signifikant. Tidligere genetiske studier på Parkinsons sykdom har identifisert mutasjoner i gener som forårsaker sykdomsutbrudd, noen av disse gener koder for proteiner involvert i transport, distribusjon og gjenvinning av cellulære proteiner. Vi sekvenserte derfor ytterligere gener som er nødvendig for å forsyne ulike deler av cellen med proteiner, som reseptorer og cellekanaler, men også å sende proteiner til organeller som bryter ned proteiner når disse ikke lenger er nødvendig. Vi fant ytterligere mutasjoner i to gener, *VPS26A* og *DCTN1* hos pasienter med atypisk parkinsonisme, begge forårsaker redusert proteintransport. Videre beskriver vi identifikasjonen av mutasjoner i *NOVA2* og *SPATS2* som nye årsaker til PD og demens. Både *NOVA2* og *SPATS2* er RNA-bindende proteiner og fremhever derfor mRNA-reglering som en potensiell ny molekylær mekanisme i sykdomspatogenesen.

Til slutt gjennomførte vi en omfattende genetisk analyse hos pasienter med tidlig debuterende parkinsonisme. Vi fant at 14% av pasientene hadde mutasjoner i gener som årsaker Parkinsons sykdom. Vi vurderte bruken av genetisk ‘screening’ som et diagnostisk verktøy og muligheten ved å bruke genetisk informasjon for å forutsi sykdomsprogresjon og fant at *GBA*-mutasjonsbærere mest sannsynlig hadde tidlig kognitiv komplikasjoner.

Mange bevegelsesforstyrrelser overføres som mendelske sykdommer, forårsaket av en enkeltmutasjon, men en signifikant prosentandel av pasienter anses som sporadiske. Til tross for sin sjeldenhet gir mendelske sykdommer et fruktbart grunnlag for å forstå et stort antall viktige biologiske prosesser som er kritisk involvert i patogenese av disse komplekse forstyrrelsene og de representerer passende mål for utvikling av fremtidige behandlinger.

**Kandidat:** Emil Karl Gustavsson

**Institutt:** Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, Fakultet for medisin og helsevitenskap, Norges teknisk naturvitenskapelige universitet NTNU og Centre for Applied Neurogenetics, Department of Medical Genetics, University of British Columbia

**Veiledere:** Dr. Jan O. Aasly (hovedveileder) og Dr. Matthew J. Farrer (biveileder)

*Ovennevnte avhandling er funnet verdig til å forsvares offentlig*

*for graden Doctor Philosophiae (ph.d.) i medisin*

*Disputas finner sted i ØHA11 i Øya Helsehus, NTNU fredag 19. januar 2018.*