

# Parkinson Hastalarında Histon Asetilasyonu ile İlgili Gen İfade Düzeylerinin Değişimi

## Gene Expression Levels Related to Histone Acetylation are Altered in Parkinson Disease Patients

Servet TUNOĞLU<sup>1</sup>, Beyzanur YALÇIN<sup>2</sup>, Ezgi Nurdan YENİLMEZ TUNOĞLU<sup>3</sup>, Zerrin KARAASLAN<sup>2</sup>, Başar BİLGİÇ<sup>4</sup>, Haşmet Ayhan HANAĞASI<sup>4</sup>, Erdem TÜZÜN<sup>2</sup>, Cem İsmail KÜÇÜKALİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Enstitüsü, Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Teknikler ve Hizmetler Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranışsal Nöroloji ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Parkinson Hastalığı (PH), beyin substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybıyla diğer nörodejeneratif bozukluklardan ayrılan ve Alzheimer Hastalığıyla birlikte en sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Patolojik açıdan değerlendirildiğinde Lewy cisimciğinin bulunmasıyla karakterizedir. Tüm PH vakaları arasında tek başına genetik mutasyonlar sonucu PH görülme sıklığının çok düşük olduğu, hastalık gelişiminde çevresel etkilerin de önemli ölçüde katkı sağladığını günümüze kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hastalıklara bağlı moleküler mekanizmaların sürdürülebilmesi için gen ve protein ifadelerinin gerçekleştirilmesi epigenetik düzenlemeler yoluyla gerçekleştirilmektedir. Nörodejeneratif hastalıklarda, hastalık gelişimi ve patogenezinde epigenetik düzenlemelerin rolü hâlâ net olarak anlaşılamamıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmada, idiyopatik PH olgularında epigenetik süreçlerde rol alan genlerden H3C1, H3C12, HDAC4, HDAC5, ANKRD11, ANKRD12,

ITM2B ve GABBR1'in ekspresyon düzeylerini inceledik. Çalışmaya idiyopatik PH tanısı alan 75 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarından alınan tam kandan Periferik Kan Mononükleer Hücreleri (PBMC) elde edilip ardından total RNA izolasyonu yapılmıştır.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında H3C1, H3C12, ITM2B'nin yüksek ekspresyonu; ANKRD11, HDAC4, HDAC5 ve GABBR1'in düşük ekspresyonu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Sonuçlar değerlendirildiğinde, hastalık durumunda epigenetik mekanizmalardan birisi olan histon regülasyonu PH arasında bir ilişki olduğu görülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Epigenetik, histon deasetilazlar, histon regülasyonu, nörodejeneratif, Parkinson hastalığı

### ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder distinguished from other neurodegenerative disorders by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra region of the brain, and is the most common neurodegenerative disorder, along with Alzheimer's Disease. PD is characterized by the presence of Lewy bodies when evaluated pathologically. Recent studies showed that the incidence of PH development as a result of genetic mutations alone is very low among all PD cases, and that environmental effects contribute significantly to the disease progression. The molecular mechanisms of diseases are associated with the maintenance of gene and protein expressions as a result of epigenetic regulations. The role of these regulations in the development and pathogenesis of neurodegenerative diseases is still not clearly understood.

**Methods:** In our study, we examined the expression levels of H3C1, H3C12,

HDAC4, HDAC5, ANKRD11, ANKRD12, ITM2B and GABBR1, which are genes involved in epigenetic processes in patients with idiopathic PD. Seventy five patients diagnosed with idiopathic PD and 50 healthy controls were included in the study. Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) was obtained from whole blood taken from the patient and control groups, and then total RNA was isolated from PBMC.

**Results:** According to the comparison of the patient and control groups, the expression of H3C1, H3C12, ITM2B was high, and the expression of ANKRD11, HDAC4, HDAC5 and GABBR1 was low ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** As conclusion, we propose that histone regulation is one of the epigenetic mechanisms related to the presence of PD.

**Keywords:** Epigenetics, histone deacetylases, histone regulation, neurodegenerative, Parkinson's disease

**Cite this article as:** Tunoğlu S, Yalçın B, Yenilmez Tunoğlu EN, Karaaslan Z, Bilgiç B, Hanağası HA ve ark. Parkinson Hastalarında Histon Asetilasyonu ile İlgili Gen İfade Düzeylerinin Değişimi. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:271–274.

### GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH), 1800'lü yılların başında motor ve motor olmayan semptomlara göre değerlendirilen bir sendrom olarak tanımlansa da daha sonra non-motor bozuklukların da hastalarda

yağın olduğu keşfedilmiştir. Risk faktörleri arasında yaşlanma önemli bir faktör olsa da tüm yaşlı popülasyonu içinde düşük insidansa sahiptir (1).

## Öne Çıkan Noktalar

- HDCA5 ve GABBR1, PH fizyopatolojisinde baskılayıcı özelliklere sahiptir.
- Histon modifikasyonları PH patogenezinde öne çıkmaktadır.
- HDCA5, GABBR1 ve UPDRS skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.

Parkinson hastalığında motor semptomlar, substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybı ve Lewy cisimcikleri ile ilişkilidir. Lewy cisimcikleri, monomer yapıdaki  $\alpha$ -sinükleinlerin (SNCA) bir araya gelerek çoklu konformasyonu olan  $\beta$ -yaprak formunu oluşturmasıyla birlikte meydana gelen fibrillerdir. PH olgularının %10'u ailesel kalıtmımlı otozomal dominant olup, en çok görüleni LRRK2 genindeki mutasyonlardır. PARK2 geni ise PH'yle ilişkili mutasyonları bulduran ve otozomal resesif (OR) geçişli kalıtılan en uzun genlerden biridir (2). Günümüzde PARK2 geniyle ilgili birden fazla tipte ekzon mutasyonları tanımlanmış olup klinik olarak Lewy cisimcisinden yoksun bir patolojik tablo görülebilmektedir. Hücrede gen dizilimi dışında süreçlerin de hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve bu süreçler epigenetik olarak adlandırılır. Mitokondrideki bozukluklar, proteinlerin katlanmalarıyla ilgili hatalar, nöronların enflamatuvar durumları ve oksidatif stres gibi epigenetikle ilişkili birçok süreç PH patofizyolojisinde önemli yer almaktadır (3). Bu sebeptendir ki idiyopatik PH patogenezi yalnızca genetik faktörlere değil aynı zamanda epigenetik mekanizmalara da bağlı olarak gelişmektedir.

Temel olarak kalıtsal durumlar ve mutasyonlardan bağımsız ortaya çıkan idiyopatik PH'de mitokondrideki defektler ve yanı sıra artmış reaktif oksijen türleri, bunun sonucunda oluşan oksidatif stres nöron hücrelerindeki ölüm kaskadını başlatmaktadır. Çevreden maruz kalınan demir ve kalsiyum iyonları, mikroglia hücrelerinin sayısının anormal artışıyla beraber enflamasyonun gerçekleşmesi, bazı reseptörlerdeki aşırı uyarılma vb süreçler geri dönülemez nöronal kayıplarını başlatarak PH'nin patogenezinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4,5). Son çalışmalar, PH olgularında mitokondriyal DNA homeostazının bozulduğu ve buna bağlı olarak dopamin ilişkili nöronların ölümünün gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı zamanda ubikutin proteozom sistemi (UPS) bozuklukları, aşırı mikroglial aktivasyon ve oksidatif stres PH olgularında tespit edilmiştir. İnsan ve deney hayvanlarından elde edilen ölüm sonrası beyin kesitleri, beyin omurilik sıvısı ve kan gibi materyallerle yapılan DNA/RNA sekansı ve transkriptom, kütle spektrometrisi gibi yöntemlerle multidisipliner yaklaşımlar sonucunda epigenetik faktörlerin etkileri gösterilmiştir (6) Bazı çalışmalarda ölüm sonrasındaki PH olgularına ait beyin kesitlerinde dopaminerjik nöronlardaki histon asetilasyon seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (7). Ayrıca, PH vakaları ve sağlıklı kontrollerden elde

edilen PBMC'ler mikroarray yöntemiyle kıyasladıklarında epigenetik mekanizmalar dâhil olmak üzere farklı sinyalizasyon yollarında artan ve azalan gen ekspresyonları tespit edilmiştir (8). Sonuç olarak, bu araştırmalardan yola çıkarak çalışmamızda PH varlığında özellikle epigenetik mekanizmalardan histon asetilasyonu ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeyinde karşılaştırılmasını amaçladık.

## YÖNTEM

### Olgu Seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hareket Bozuklukları Nöroloji Polikliniği tarafından takip edilen ve PH tanısı konan 75 hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dâhil edilmiştir. Olgu tanısı, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'nca oluşturulmuş olan klinik PH kriterleri gözetilerek konmuştur (9). Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik yönden kabul edilmiştir (06.12.2019 tarihli, 20 nolu toplantı kararı). Çalışmaya katılan tüm olgulardan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" alınmıştır. Hastalığın klinik evresi ve şiddeti değerlendirilirken UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ve Hoehn-Yahr (H ve Y) değerlendirme skalaları kullanılmıştır (10,11). Her bir olgu standardize edilmiş görüşmeye alınarak nörolojik muayeneler gerçekleştirilmiştir. Ailede PH öyküsü, depresyon, ciddi kognitif bozukluk veya demans dâhil psikiyatrik komorbiditeler, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kafa travması, felç, beyin tümörü veya epilepsi dâhil diğer sistemik ve nörolojik hastalıkları olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

### Gen Ekspresyon Çalışması (Real-time qPCR)

Periferik Kan Mononükleer Hücreleri (PBMC), standart Ficoll-Paque yoğunluk gradyanlı santrifüjleme yoluyla taze toplanmış kandan izole edildi ve çalışmaya kadar -80°C'de saklandı. Ticari RNA izolasyon kiti kullanılarak üreticinin önerdiği protokole göre total RNA elde edildi (innuPREP RNA Mini Kit 2,0, Analytik Jena). Spektrofotometrede miktar ölçümü yapıldı, örnek kaliteleri ise A260/A280 ve A260/230 oranlarına göre belirlendi (Thermo Scientific Nanodrop 2000<sup>®</sup> Spectrophotometer). Tüm Total RNA örnekleri 1  $\mu$ g'a eşitlenerek SensiFAST™ cDNA Synthesis Kit (Bioline) ile komplementer DNA (cDNA) elde edildi. RT-qPCR çalışması; 1,5  $\mu$ l cDNA, 6,5  $\mu$ l ddH<sub>2</sub>O, 10  $\mu$ l SYBR Green PCR Master Mix (Euroclone) ve 2  $\mu$ l primer set (Tablo 1) kullanılarak toplamda 20  $\mu$ l'lik reaksiyonda gerçekleştirildi. RT-qPCR ve erime eğrisi analizleri qTower3 (Analytik Jena) cihazında gerçekleştirildi. GAPDH geni, referans gen olarak normalizasyonda kullanıldı. Göreceleri gen ekspresyonları 2- $\Delta\Delta$ Ct metoduna göre analiz edildi (12).

### İstatistiksel Analizler

Gruplar arasındaki kategorik değişkenler ki-kare testi ile kıyaslandı. PH ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki gen ekspresyon düzeylerindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlılığının değerlendirilmesi amacıyla t-testi yapıldı. Klinik bulgular, UPDRS skorları ve gen ekspresyonları arasındaki ilişkiyi incelemek etmek için Pearson Korelasyon analizi yapıldı. Değerler ortalama (ort)  $\pm$  standart sapma (SS) olarak verilerek

**Tablo 1.** qPCR analizinde kullanılan primerler

Gen	İleri primer	Geri primer
H3C1	TCCGCCGTTATCAGAAGTCCAC	GCTCTGGAACGCAGGTCTGTT
H3C12	TCCGCAAAGTCCATTTACAGCG	GGCGTGAATAGCACAGAGGTTG
ANKRD11	CCTAGATGACGACACGCCCTTTG	GTCTCGCCTTCTCTGTTGCTCT
ANKRD11	GGCTGCTATTCCAGGAGATGTG	GCTTCATGCAGTGGTGTCCAAC
HDAC4	AGGTGAAGCAGGAGCCATTGA	GGTAGTTCCTCAGCTGGTGGAT
HDAC5	CGCTGAGAATGGCTTTACTGGC	GTGTAGAGGCTGAAGTGGTGG
GABBR1	CCTGAACAAGACATCTGGAGGAG	GCTGGCATCAAACACCACATGG
ITM2B	AGAAGAGCCTGGTGTGGTGCA	CCACAGTAGTACACGTCATCTGG
GAPDH	GTCTCCTCTGACTCAACAGCG	ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA

p-değerlerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) yazılımı (IBM) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

### Demografik Veriler

Araştırmaya toplam 75 idiopatik Parkinson hastası dâhil edilmiştir. Hastaların 45'i erkek, 30'u kadındı. Sağlıklı kontrol grubunun toplam sayısı 50 idi. Kontrollerin 30'u erkek, 20'si kadındı. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

### Gen İfadesi Sonuçları

PH ve Kontrol Grubu örneklerinden elde edilen PBMC'lerden RNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. RNA'ların cDNA'ya çevrimi yapıldıktan sonra, gen ekspresyonları için real-time PCR çalışmaları başarıyla tamamlanmıştır. Her örnek üç tekrarlı olarak çalışılmıştır. Real-time PCR sonucunda elde edilen Ct değerlerinin normalizasyonu için, housekeeping gen olarak, GAPDH kullanılmıştır. İki grup arasında ekspresyon düzeyindeki farklılıklar Şekil 1'deki grafikte gösterilmiştir.

PH hastalarında H3C1, H3C12, ANKRD12 ve ITM2B genleri aşırı eksprese edilirken, ANKRD11, HDAC4, HDAC5 ve GABBR1 genleri Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış ekspresyon seviyeleri gösterdi.

Ayrıca Pearson Korelasyon Analizi, HDCA5 ve UPDRS IV ( $p=0,045$ ,  $r=-0,233$ ), HDCA5 ve UPDRS Total ( $p=0,056$ ,  $r=-0,222$ ), GABBR1 ve UPDRS IV ( $p=0,036$ ,  $r=-0,243$ ), GABBR1 ve UPDRS Total ( $p=0,013$ ,  $r=-0,286$ ) arasında negatif korelasyon olduğunu ortaya çıkardı.

## TARTIŞMA

İdiopatik Parkinson Hastalığı tüm Parkinson tanılı olguların yaklaşık %80'inde görülmekte olup, başlıca substantia nigra bölgesindeki nöronları

etkileyen nörodejeneratif bir süreçtir. Substantia nigra, 850000 hücre bulunduran bir bölge olup PH'nin ortaya çıkması için bu hücrelerin en az %60'ının kaybolması gerekmektedir (13). Dolayısıyla, hücre kaybının yavaş ilerlemesi ve sistem toleransının yüksek olması sebebiyle klinik belirtilerin uzun süre sonra ortaya çıktığını, kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinlere maruz kalma ve yaşlanmanın PH sürecinde önemli bir rol oynadığı açıktır.

Günümüzde patofizyolojik çalışmalar sporadik PH hastalarında gen mutasyonlarına bağlı nöron kaybının genetik veya çevresel birçok nedene bağlı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çalışmalar, hatalı sentezlenen enzimlerin, proteinlerin veya gen mutasyonlarına bağlı gen substratlarının neden olduğu hücre ölümüne bağlı patolojik süreçlerin PH'de önemli bir faktör olduğunu açıkça göstermiştir. Ancak genetik olmayan faktörlere bağlı olarak patolojik durumların ortaya çıkması, farklı hücre yapısının fonksiyon kaybı yoluyla Parkinson hastalığına yatkınlığa yol açabilmektedir (14,15).

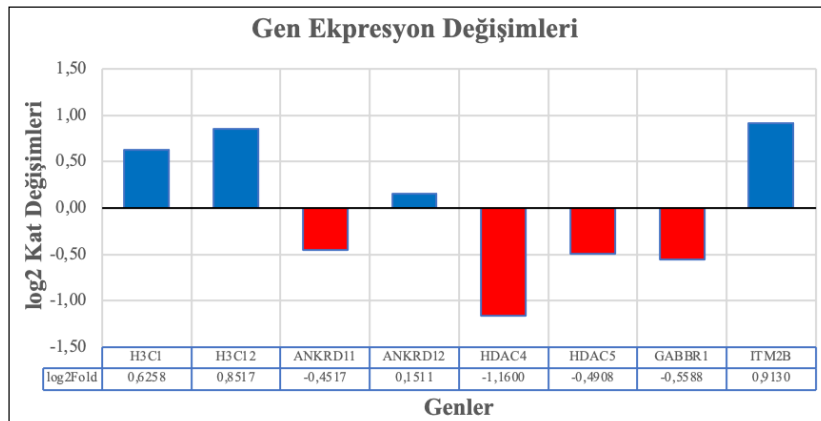
Son yıllarda, büyük ölçüde doğrudan genetik mutasyonlar olmaksızın ancak epigenetik modifikasyonlar yoluyla gelişen nörodejeneratif hastalıklarda hücre homeostazı sağlayan mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler araştırılmaya başlanmıştır (16).

Histonların asetilasyonu, asetilasyon adı verilen bir süreçte histon asetilaz (HAT) ve histon deasetilaz (HDAC) tarafından dinamik olarak düzenlenmektedir. HDAC'ler akson büyümesinin, oksidatif stresin, sinaptik plastisitenin ve bilişin aktif düzenleyicileridir. Histon deasetilazların lokalizasyonuna, ekspresyon değişikliklerine ve inhibisyonuna bağlı olarak farklı nöropatolojik bulgular gösteren çalışmalar bulunmaktadır (17). PD hücre modelinin kullanıldığı bir çalışmada, bir nörotoksin olan parakuata maruz kalmanın, N27 dopaminerjik hücrelerde zamana bağlı olarak histon H3 asetilasyonunu indükleyebildiği gösterilmiştir. Histon asetilasyonundaki belirgin artış kısmen histon ifadesindeki artışla

**Tablo 2.** Grupların demografik bilgilerinin özeti

	PH (n=75)	Kontrol (n=50)	p değeri
Cinsiyet (kadın/erkek)	10/20	20/30	<0,05
Yaş (ort ± SS)	63,16±10,60	62,98±10,54	<0,05
Başlangıç yaşı (ort ± SS)	53,41±10,68		
Hastalık süresi, yıl (ort ± SS)	9,75±5,51		
UPDRS total (ort ± SS)	46,74±24,01		
UPDRS I	7,53±4,58		
UPDRS II	8,42±6,54		
UPDRS III	31,71±15,77		
UPDRS IV	3,01±3,67		
H ve Y skalası	1,93±0,44		

H ve Y ölçeği: Hoehn-Yahr Derecelendirme Ölçeği; UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği.



**Şekil 1.** Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla PH grubunun ekspresyon düzeyindeki log2 kat değişimleri.

ilişkilendirilmiştir. Ancak histon deasetilazlar HDAC4 ve HDAC7'nin hem aktivitesi hem de protein seviyeleri azalma görülmüştür. Ayrıca PH olgularının orta beyin dokularında HDAC1, HDAC2, HDAC4, HDAC6 ve SirT1 düzeylerinin eşleştirilmiş kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (18). Diğer çalışmalar da nörotoksin kaynaklı HDAC aktivitesinde veya düzeyindeki değişikliklerin otofaji mekanizmaları yoluyla gerçekleştiğini, dolayısıyla otofaji aracılı HDAC eksikliğinin dopaminerjik nöronlarda histon asetilasyonunu anormal şekilde artırdığını ve sonuçta nörodejenerasyona neden olduğunu göstermiştir (19,20). Sonuçlar, çevresel toksinlerin histon ekspresyonunu anormal şekilde düzenlediğini ve histon asetilasyonunu indüklediğini göstermektedir. Benzer şekilde çalışmamızda Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre H3 histon ekspresyonunda artış, HDAC4 ve HDAC5 ekspresyonunda azalma gözlenmiştir.

GABBR1, G proteini aracılığıyla potasyum kanalına bağlanan GABAB reseptörünün bir alt ünitesini kodlayan bir genidir. GABAB reseptörleri, presinaptik membranda kalsiyum kanallarının inhibitörleri ve postsinaptik membranda potasyum kanallarının aktivatörleri olarak görev yapan GABBR1 ve GABBR2 olmak üzere iki alt birimden oluşur (21). MPTP ve 6-HDA kullanılarak oluşturulan PH modelinde, GABAB reseptörlerinin işleyişinin değiştiği, bunun sonucunda dopamin yoksunluğu üzerine GABAerjik inhibisyona ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca, insan beyninin çeşitli dokuları üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen genom çapında mikrodizi verilerinin yakın zamanda yapılan bir meta-analizi, PH ve Alzheimer hastalığında GABBR1 gen ekspresyonunun aşağı regüle edildiğini göstermiştir (23). Benzer şekilde çalışmamızda PH hastalarında da GABBR1 ekspresyon düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı görüldü.

UPDRS, Parkinson hastalığının (PH) şiddetini ve aynı zamanda ilerlemesini ölçmek için kullanılan bir araçtır. Nörologlar, 1987 yılında PH'nin belirtilerini ve semptomlarını izlemek ve azaltmak için kullanılan ilaçlara verilen yanıtı takip etmek için geliştirilen UPDRS, altın standart olarak geliştirilmiş olup, Hoehn ve Yahr Evreleme Ölçeğine (H ve Y) göre herhangi bir evrede idiyopatik PH tanısı alan hastalar için kullanılmaktadır. Motor ve motor olmayan komplikasyonlar dâhil olmak üzere Parkinson'un birçok yönünü ele alan bu ölçek, klinik ortamda kullanmaya da uygundur.

Yaptığımız çalışmadaki istatistiksel analizlere göre, Parkinsonu birçok açıdan değerlendiren Total UPDRS ve UPDRS IV ölçeği puanları ile HDCA5 ve GABBR1 arasında negatif korelasyon olduğu görülmüş, buna göre UPDRS puanları yani Parkinson hastalığının şiddeti azaldıkça, HDCA5 ve GABBR gen ekspresyonlarının arttığı izlenmiştir. O halde bu sebeple nbu genlerin Parkinson hastalığının fizyopatolojisinde baskılayıcı özelliği olduğu düşünüldü.

Epigenetik mekanizmalardan biri olan histon asetilasyonu, transkripsiyonel aktivitenin düzenlendiği mekanizma olması sebebiyle hastalık oluşum sürecini anlamamız adına önemli bilgiler vermektedir. Çalışmamız, Türk popülasyonundaki idiyopatik PH olgularında histon asetilasyonu ile ilişkili gen ekspresyonlarının ilk kez karşılaştırılması bakımından değerlidir. Diğer yandan, histon asetilasyonu ile ilişkili gen sayısının az olması ve asetilasyon düzeyinde inceleme yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik yönden kabul edilmiştir (06.12.2019 tarihli, 20 nolu toplantı kararı).

**Hasta Onamı:** Çalışmaya katılan tüm olgulardan Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- ST, ÇİK; Tasarım- ST, ÇİK; Denetleme- ST, ÇİK; Kaynaklar- ST, ÇİK; Malzemeler- HAH, BB, ÇİK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HAH, BB, ST, ENYT, BY, ZK, ÇİK; Analiz ve/veya Yorum- ST, ÇİK, ET; Literatür Taraması- ST, ÇİK, BY, ET; Yazıyı Yazan- ST, BY, ET, ÇİK; Eleştirel İnceleme- ET, ÇİK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje ID: TDK-2020-36942).

## KAYNAKLAR

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901-905. [Crossref]
2. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795-808. [Crossref]
3. Antony PM, Diederich NJ, Krüger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. *FEBS J*. 2013;280(23):5981-5993. [Crossref]
4. Badanjak K, Fixemer S, Smaji S, Skupin A, Grünwald A. The Contribution of microglia to neuroinflammation in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4676. [Crossref]
5. Thomas GEC, Zarkali A, Ryten M, Shmueli K, Gil-Martinez AL, Leyland LA, et al. Regional brain iron and gene expression provide insights into neurodegeneration in Parkinson's disease. *Brain*. 2021;144(6):1787-1798. [Crossref]
6. Kawahata I, Fukunaga K. Degradation of tyrosine hydroxylase by the ubiquitin-proteasome system in the pathogenesis of Parkinson's disease and dopa-responsive dystonia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3779. [Crossref]
7. Pavlou MAS, Outeiro TF. Epigenetics in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:363-390. [Crossref]
8. Karaaslan Z, Kahraman ÖT, Şanlı E, Ergen HA, Ulusoy C, Bilgiç B, et al. Inflammation and regulatory T cell genes are differentially expressed in peripheral blood mononuclear cells of Parkinson's disease patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):2316. [Crossref]
9. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front Neurol*. 2018;9:156. [Crossref]
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442. [Crossref]
11. Fahn S, Elton R; Members of the UPDRS Development Committee. The unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol. 2. McMellam Health Care Information, Florham Park. 1987. p. 153-163.
12. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C (T)) method. *Methods*. 2001;25(4):402-408. [Crossref]
13. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
14. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39(6):889-909. [Crossref]
15. Ramos P, Santos A, Pinto NR, Mendes R, Magalhães T, Almeida A. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(1):13-17. [Crossref]
16. Rathore AS, Birla H, Singh SS, Zahra W, Dilnashin H, Singh R, et al. Epigenetic modulation in Parkinson's disease and potential treatment therapies. *Neurochem Res*. 2021;46(7):1618-1626. [Crossref]
17. Harrison IF, Dexter DT. Epigenetic targeting of histone deacetylase: therapeutic potential in Parkinson's disease?. *Pharmacol Ther*. 2013;140(1):34-52. [Crossref]
18. Song C, Kanthasamy A, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy AG. Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration. *Neurotoxicology*. 2011;32(5):586-595. [Crossref]
19. Park G, Tan J, Garcia G, Kang Y, Salvesen G, Zhang Z. Regulation of histone acetylation by autophagy in Parkinson disease. *J Biol Chem*. 2016;291(7):3531-3540. [Crossref]
20. Toker L, Tran GT, Sundaresan J, Tysnes OB, Alves G, Haugavoll K, et al. Genome-wide histone acetylation analysis reveals altered transcriptional regulation in the Parkinson's disease brain. *Mol Neurodegener*. 2021;16(1):31. [Crossref]
21. Chalifoux JR, Carter AG. GABAB receptors modulate NMDA receptor calcium signals in dendritic spines. *Neuron*. 2010;66(1):101-113. [Crossref]
22. Lozovaya N, Eftekhari S, Cloarec R, Gouty-Colomer LA, Dufour A, Riffault B, et al. GABAergic inhibition in dual-transmission cholinergic and GABAergic striatal interneurons is abolished in Parkinson disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):1422. [Crossref]
23. Wang Q, Li WX, Dai SX, Guo YC, Han FF, Zheng JJ, et al. Meta-analysis of Parkinson's disease and Alzheimer's disease revealed commonly impaired pathways and dysregulation of NRF2-dependent genes. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(4):1525-1539. [Crossref]