

Příčiny vzniku Parkinsonovy nemoci – nové představy a nové výzvy

Etiology of Parkinson's Disease – New Advances and New Challenges

Souhrn

Příčiny vzniku Parkinsonovy nemoci (PN) zůstávají po mnoho let předmětem živých diskuzí a intenzivních mezioborových výzkumů. Přibližně 5–10 % všech případů PN představují monogenní formy, které se projevují především u osob mladšího věku, zatímco většinu případů tvoří sporadická onemocnění multifaktoriálního rázu. Klíčovou molekulární událostí v rozvoji neurodegenerace při PN je porucha konformace malé vezikulární bílkoviny α -synukleinu, jež iniciuje její fibrilizaci s tvorbou neurotoxicých cytoplazmatických agregátů, Lewyho tělísek a Lewyho neuritů. Patologie α -synukleinu při PN je podmíněna specifickým vzájemným působením faktorů prostředí, zvláštností genomu a systémového metabolismu, což v souhrnu určuje charakter procesů buněčné detoxikace, fungování mitochondrií, synaptické transmise a endozomálního transportu. V přehledu jsou podrobně posouzeny možné exogenní a endogenní spouštěče patologického procesu při PN. Zvláštní pozornost při analýze rizikových faktorů náleží úloze různých neurotoxinů, prionové hypotéze rozvoje PN a rovněž současným představám o genetice familiárních a sporadických případů PN.

Abstract

Etiology of Parkinson's disease (PD) for many years has been remaining the matter of active discussions and intensive interdisciplinary studies. About 5–10% of all cases of PD are represented by monogenic forms manifesting predominantly in younger persons, while most cases of the disease are sporadic and have multifactorial nature. The key molecular event in the development of neurodegeneration in PD is the conformational change of a small vesicular protein α -synuclein initiating its self-fibrilization with forming neurotoxic cytoplasmic aggregates and Lewy bodies/neurites. Misfolding of α -synuclein in PD is caused by specific interaction of environmental factors, genomic factors and characteristics of systemic metabolism, which, in combination, determines the processes of cell detoxication, mitochondrial functioning, synaptic transmission and endosomal transport. In this review, possible exogenous and endogenous triggers of pathological process in PD are discussed in detail. Among the risk factors, special consideration is given to the role of different neurotoxins, prion hypothesis of the development of PD, as well as up-to-date knowledge about genetics of familial and sporadic cases of PD.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

S. N. Illarioškin

Výzkumné centrum neurologie, Ruská akademie lékařských věd, Moskva



prof. MUDr. Sergey N. Illarioškin, PhD.

Výzkumné centrum neurologie
Ruská akademie lékařských věd

Volokolamskoje šosse 80

1253 67 Moskva

Rusko

e-mail: snillario@gmail.com

Přijato k recenzi: 16. 12. 2014

Přijato do tisku: 13. 4. 2015

Klíčová slova

Parkinsonova nemoc – etiologie – molekulární mechanismy – rizikové faktory – genetika

Key words

Parkinson's disease – etiology – molecular mechanisms – risk factors – genetics

Úvod

Vývoj pohledů na příčiny Parkinsonovy nemoci (PN) v průběhu téměř 200 let odrážel úroveň rozvoje neurologie v tom či jiném časovém období. Prošel složitou cestu od uznání výlučně exogenní povahy nemoci až po absolutizaci

úlohy genetiky v její etiologii. Ukázalo se, že pravda je někde uprostřed: dnes je pevně stanoven význam jak exogenních, tak endogenních mechanismů vzniku PN, přičemž v různých věkových skupinách se poměr těchto faktorů liší. Přibližně 5–10 % všech případů

PN představují dědičné (monogenní) formy, které se projevují především u osob mladšího věku [1–3], zatímco absolutní většina případů je sporadických a mají multifaktoriální ráz.

Podle současných představ vedoucí úloha v rozvoji neurodegenerativního procesu ná-

leží malé presynaptické bílkovinné α -synukleinu. V normálních podmínkách se α -synukleín v buňce nachází ve formě tetrameru [4] a pravděpodobně se účastní procesů vezikulárního transportu a regulace dopaminergního přenosu [5–7]. Tato bílkovina se široce exprimuje v různých oddílech centrálního nervového systému (CNS) a tvoří cca 1 % celkové hmotnosti mozku, avšak její přesné fyziologické funkce zatím neznáme. Klíčovou etapou molekulární patogeneze PN je změna nativní prostorové konformace α -synukleinu se vznikem složitějších β -struktur a neurotoxických oligomerů, jejich další fibrilizace a tvorba rostoucích cytoplazmatických agregátů [8–12]. Právě α -synukleín je základní komponentou Lewyho tělísek a Lewyho neuritů – klasických morfologických ukazatelů PN [13].

U dědičných forem PN je porucha konformace α -synukleinu a jeho agregace v neuronech podmíněna mutacemi velkého počtu genů „synukleínové kaskády“ (viz dále). Při častější sporadické formě PN souvisí patologie α -synukleinu se specifickým vzájemným působením exogenních vlivů, zvláště genomu a systémového metabolismu. Tyto faktory se přidávají k věkovému faktoru a celkově určují charakter procesů buněčné detoxikace, fungování mitochondrií, synaptické transmise a endozomálního transportu u konkrétního jedince [14–19]. Jednou z výzev, která dnes stojí před neurovědou, je stanovení klíčových molekulárních událostí iniciujících poruchy konformace α -synukleinu a další posloupnosti biochemických reakcí, neboť právě toto může pomoci při vypracování nových přístupů k rané terapii PN.

Faktory prostředí Neurotoxiny

Z exogenních faktorů PN se dnes může za nejlépe prokázanou považovat etiopatogenetická role řady neurotoxinů, zejména pesticidů [20,21]. Ukázalo se, že chronické systémové působení rotenonu, paraquat, epoxomicinu a dalších podobných sloučenin v experimentu vyvolává mnohé klinické, neurochemické a patomorfologické charakteristiky PN [22–24]. Epidemiologické výzkumy tyto závěry potvrzují. Četné studie ukázaly zvýšené riziko PN (průměrně 1,4krát) ve spojení s farmářstvím a bydlením v zemědělských agroprůmyslových oblastech – to jest s faktory, které předpokládají mnohaletý kontakt s pesticidy [18,25–28]. Bylo prokázáno synergické působení různých pesticidů

ve vztahu k PN: například současný chronický kontakt s manebem a paraquatem zvyšuje riziko vzniku PN o 75 % [29]. Nebezpečí stoupá při prodlouženém kontaktu s pesticidy, a naopak při používání jednoduchých ochranných prostředků (rukavice, smývání toxinu vodou, když se dostane do kontaktu s pokožkou atd.) se snižuje [21,27,30].

Důležitým potvrzením souvislosti pesticidů s PN byly údaje ze zkoumání mozků pacientů post mortem. Ukázalo se, že hladina insekticidu dieldrin (ve vyspělých zemích platí zákaz jeho používání již od 70. let 20. století) v nucleus caudatus pacientů s PN je významně vyšší než v kontrolních mozcích [31]. Dieldrin byl zjištěn v šesti ze 20 vzorků mozku pacientů s PN a ani v jednom ze 14 kontrolních vzorků [32].

Pozitivní asociace mezi expozicí pesticidům a rizikem vzniku PN je tedy zcela zjevná. Molekulárním základem uvedené asociace je skutečnost, že pesticidy (rotenon, paraquat, maneb a další) mohou vyvolávat konformační změny molekuly buněčné bílkoviny α -synukleinu a podstatně zrychlovat tempo tvorby α -synukleínových fibril a Lewyho tělísek v neuronech [33,34]. Důležitý význam při vzniku parkinsonizmu se přikládá rovněž schopnosti pesticidů narušovat fungování mitochondrií (inhibiči komplexu I. dýchacího řetězce), vyvolávat oxidační stres a apoptotické reakce, snižovat aktivitu ubikvitin-proteazomového systému a též řadě dalších vlastností těchto sloučenin (přehled viz v [35]).

Parkinsonský syndrom vyvolávají rovněž neurotoxiny, které specificky ničí buňky středního mozku produkující dopamin – 6-hydroxydopamin a N-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (metylfenyltetrahydropyridin; MPTP) [23,36,37]. Interagují s dopaminovými transportéry, výběrově se akumulují v nigrostriálních neuronech a vyvolávají jejich zánik v důsledku monoaminoxidázou-B (MAO-B) zprostředkované přeměny na toxické metabolity rázu volných radikálů. Předpokládá se, že tyto sloučeniny se mohou dostávat do organismu s potravou, vodou, vzduchem. Působení dalších, v literatuře předpokládaných parkinsonských neurotoxinů (takových jako mangan, železo, metanol a další) zřejmě rovněž může přispívat k rozvoji PN pomocí prozkoumaných mechanismů – agregace α -synukleinu, poškození mitochondrií, indukce oxidačního stresu, inhibice proteazomové aktivity [21,27,38–40].

Úlohu exogenních toxických sloučenin při vzniku PN podporují současné představy

o nejranějších stádiích neurodegenerativního procesu u tohoto onemocnění. Bylo zjištěno, že ještě před prvními projevy pohybových poruch typických pro PN se patologické synukleín-pozitivní inkluze objevují v čichových bulbech a v neuronech visceromotorického jádra vagu (nucleus dorsalis nervi vagi) a poté se postupně šíří rostrálně (do jader nuclei raphe a retikulární formace, locus coeruleus, substantia nigra atd.) [41,42]. Kromě toho se v latentním období PN zřetelné neurodegenerativní změny parkinsonského typu (agregáty α -synukleinu, Lewyho tělíska a Lewyho neurity) objevují v periferních vegetativních neuronech: v buňkách Meissnerova a Auerbachova plexu střevního traktu, v prevertebrálních a paravertebrálních gangliích, v distálních sympatických zakončeních a v gangliích truncus sympathicus, v neuronech nadledvinek, prostaty, slinných žláz, kůže atd. [43–46]. Ukázalo se, že některé toxiny ze zevního prostředí napomáhají uvolňování α -synukleinu enterickými neurony; bílkovina je poté zachycena presynaptickými vegetativními zakončeními a retrogradně se transportuje do těla neuronu, což je podkladem progresu parkinsonské patologie [47]. Primární kultury enterických neuronů mohou vylučovat α -synukleín cestou klasické exocytózy a tato sekrece je regulována velice složitými mechanismy [48]. Máme tedy důvody považovat postižení vegetativních neuronů střevního traktu a buněk čichových jader za nejranější děje v průběhu PN, které ukazují na možnost vdechnutí a/nebo alimentárního příjmu spouštěvého patogenu s následným rozšířením patologického procesu po vláknech čichového nervu a n. vagus [49].

Význam exogenních činitelů při realizaci predispozice k PN podtrhují nálezy různých biologicky aktivních látek, které mohou riziko vzniku PN snižovat. K takovým dokázaným nebo předpokládaným faktorům zevního prostředí snižujícím riziko PN patří: kouření tabáku, pití kávy a možná i některých druhů čaje, užívání blokátorů kalciových kanálů, nesteroidních antiflogistik, velkých dávek vitamínu E a další [20, 21,50–52]. Přitom může být ochranné působení uvedených faktorů prostředí zprostředkováno rovněž jejich vlivem na molekulární vlastnosti α -synukleinu. Je například dokázáno, že komponenty tabákového kouře nikotin a hydrochinon stabilizují rozpustné oligomerní formy α -synukleinu a inhibují tvorbu synukleínových fibril [53].

Zkoumání celé patofyziologické palety složitého vzájemného působení potenciál-

ních neurotoxinů a neuroprotektorů, jež určují riziko poškození monoaminergních neuronů CNS, je v současné době jedním z nejperspektivnějších směrů při vývoji nových metod léčby PN.

Priony a prionová hypotéza

Nezávisle na tom, z jakého důvodu vzniká patologická konformace α -synukleinu (např. pod vlivem výše uvedených toxických agens nebo v důsledku náhodných událostí ve stárnoucích neuronech), má další dynamika α -synukleinové patologie mnoho společného s mechanismy prionových onemocnění [54,55]. Patologická forma α -synukleinu může vystupovat v buňce jako matrice, na níž probíhá autoreplikace anomálních molekul v interakci s okolními normálními molekulami α -synukleinu [56,57]. Dále dochází k postupnému růstu neuronálních bílkovinných agregátů, od malých oligomerů a protofibril až po masivní strukturované inkluze – Lewyho tělíška, jež do své struktury zabírají mnoho dalších buněčných bílkovin [10,12,58]. Podobnost s prionovými onemocněními je zdůrazněna amyloidním charakterem agregátů α -synukleinu tvořících se v cytoplazmě neuronů [59].

Předpoklad prionové povahy neurodegenerativního procesu s účastí α -synukleinu původně vznikl na základě výsledků morfologického výzkumu mozků pacientů s PN, kterým byly 15–20 let před smrtí implantovány fetální mezencefalické neurony do corpus striatum. Ukázalo se, že těmto pacientům se v implantovaných neuronech tvořila Lewyho tělíška, což s veškerou jasností svědčí o předání patologického procesu z „nemocných“ neuronů pacienta intaktním buňkám zavedeným zvenku [60,61]. Možnost předávání α -synukleinové patologie od neuronu k neuronu byla poté demonstrována rovněž na transgenních živočiších a buněčných kulturách [62–64]. Vyšlo najevo, že α -synuklein mohou různé typy buněk CNS vylučovat a zachycovat za pomoci řady samostatných molekulárních mechanismů [65] a patologické bílkoviny se objevují v mozkomíšním moku pacientů s PN [66].

Údaje o transsynaptickém předávání patologické formy α -synukleinu od buňky k buňce se dobře shodují s pozorováním, že lewyovská patologie při PN postupuje především podél vytvořených nervových drah [42,67].

Poslední tři roky poznamenala série působivých experimentálních prací, které potvrzují schopnost α -synukleinu iniciovat

v mozku po inokulaci patologické formy bílkoviny proces podobný prionovému. Bylo zjištěno, že zavedení purifikovaných α -synukleinových fibril do corpus striatum vyvolává u myši degeneraci buněk substantia nigra, objevují se charakteristické fibrilární synukleinové agregáty a pohybové poruchy [68,69]. Synukleinové agregáty se přitom objevovaly i v dalších oddílech mozku v přísné posloupnosti, která odrážela nikoli blízkost k místu injekce, ale konektivitu CNS. To svědčí o rozšiřování patologie od prvotního místa zavedení patologické bílkoviny na značnou vzdálenost, po drahách vedoucích do CNS. Uvedený efekt nebyl pozorován u transgenních myši s potlačenou expresí vlastního α -synukleinu, což potvrzuje, že k šíření „parkinsonské“ neurodegenerace je nezbytná interakce patologického α -synukleinu s normálními molekulami [67].

Diseminace α -synukleinových agregátů v mozku probíhá rovněž po inokulaci patologického materiálu uvolňovaného z mozků transgenních živočichů nebo lidí s nejrůznějšími formami synukleopatie. Projevily se „infekční“ vlastnosti homogenátů z mozků transgenních myši exprimujících lidský gen *SNCA* s mutací A53T, jež jsou klasickým modelem PN: zavádění těchto homogenátů do corpus striatum a kůry myši stejné genetické linie značně urychlilo rozvoj synukleopatie v mozku a úhyn živočichů [70,71]. Analogickým způsobem nitromozková inokulace extraktů lidských Lewyho tělíšek [69,72] nebo gliálních α -synukleinových inkluzí, charakteristických pro multisystémovou atrofii [73], vyvolávala u myši vznik a šíření cerebrálních agregátů α -synukleinu a vznik pohybových poruch. Stejný výsledek byl zjištěn u makaků, přičemž neurodegenerace po inokulaci extraktů α -synukleinu do mozku v průběhu 4–17 měsíců pozorování neustále narůstala [72].

Zajímavé je, že Guo et al [74] prokázali existenci různých konformačních variant („strains“) α -synukleinu, které v experimentu *in vivo* vyvolávaly různé formy cerebrální patologie. Možná že to částečně vysvětluje význačnou klinickou a morfologickou heterogenost onemocnění, patřících do skupiny synukleopatií.

Analogicky jako u α -synukleinu byl v poslední době prokázán přenos i řady dalších „neprionových“ bílkovin – β -amyloidu, tau proteinu, TDP-43, odpovědných za vznik Alzheimerovy choroby, nemocí motoneuronu a dalších neurodegenerativních patologií [75,76]. Avšak v nedávné práci Irwina et

al se nepodařilo prokázat ani zvýšený výskyt onemocnění Parkinsonovou či Alzheimerovou chorobou ve velké skupině příjemců kadaverózního růstového hormonu, ani významné nahromadění patologických forem α -synukleinu, β -amyloidu nebo fosforylovaného tau proteinu v nekroptických tkáních hypofýzy pacientů s neurodegenerativními onemocněními [77]. Proto, na rozdíl od klasických prionových onemocnění, zatím nemáme údaje o přímém infekčním předávání PN nebo Alzheimerovy choroby přes kontaminovaný biologický materiál.

Hypotéza o prionové podstatě PN tedy vyžaduje další zkoumání a detailnější experimentální zdůvodnění. Nicméně již dnes tyto představy o vzniku PN umožňují navrhnout řadu nových molekulárních metod terapie. *In vitro* i *in vivo* se ukázalo, že podávání monoklonálních anti-synukleinových protilátek odvrací přenos patologické bílkoviny od neuronu k neuronu tím, že zabrání zachycení „prionu podobného“ α -synukleinu okolními intaktními buňkami [78]. Používání takových protilátek u transgenních myši je doprovázeno sníženou tvorbou Lewyovské patologie v mozku, což možná otevírá novou cestu v léčbě PN.

Kraniocerebrální trauma

Dobře známá zvláštní forma sekundárního parkinsonismu je projevem traumatické encefalopatie, jež vzniká buď v důsledku četných opakovaných otřesů mozku v rizikových skupinách („encephalopathia pugilistica“ aj.) nebo v důsledku těžkého (včetně jednorázového) traumatického poškození bazálních ganglií a/nebo jejich spojů [79]. To se stalo podkladem velkého počtu epidemiologických studií věnovaných možné souvislosti kraniocerebrálního traumatu a idiopatické PN. Přibližně ve třetině všech studií byla u pacientů zjištěna statisticky významná asociace prodělaných kraniocerebrálních traumat různé závažnosti v anamnéze s rozvojem PN [80,81]. Podle údajů nedávné metaanalýzy zahrnující 22 publikovaných studií [82] i anamnestický výskyt jediného kraniocerebrálního traumatu doprovázeného poruchou vědomí se věrohodně asociuje se zvýšeným rizikem vzniku PN (OR 1,57; 95% CI; 1,35–1,83). Je zajímavé, že i při nevýznamné asociaci byla prakticky ve všech sériích pozorování u pacientů s PN četnost událostí souvisejících s prodělaným kraniocerebrálním traumatem vyšší než v kontrolní skupině [80], což slouží jako nepřímý důkaz úlohy kraniocerebrálního traumatu v etiologii PN.

Tab. 1. Chromozomální lokusy a geny asociované se vznikem monogenních forem Parkinsonovy nemoci.

Lokus	Chromozom	Gen (bílkovina)	Možná funkce bílkoviny	Charakter dědičnosti/Fenotyp PN
PARK1/ /PARK4	4q21	SNCA (α -synuklein)	presynaptická bílkovina, složka Lewyho tělísek, kompartmentalizace dopaminu	AD/raný začátek, rychlá progresse, nezdídká demence
PARK2	6q25-q27	PARK2 (parkin)	ubikvitin-E3-ligáza, účastní se ubikvitin-závislé proteazomální degradace, univerzální neuroprotektor	AR/juvenilní a raný začátek, pomalá progresse, dystonie, dyskineze z medikamentózní léčby (v jednotlivých případech – pozdní začátek)
PARK3	2p13	neznámý	–	?
PARK5	4p14	UCH-L1	enzym, účastní se ubikvitin-závislé proteazomální degradace	AD/pozdní začátek
PARK6	1p35-p36	PINK1	mitochondriální proteinkináza, neuroprotektor	AR/raný začátek, pomalá progresse, tremor (v jednotlivých případech – pozdní začátek)
PARK7	1p36	DJ-1	chaperon, antioxidant	AR/raný začátek, pomalá progresse, dystonie, tremor
PARK8	12q12	LRRK2 (dardarin)	proteinkináza, chrání buňky před mitochondriální dysfunkcí vyvolávanou stresem	AD/pozdní začátek, tremor, možné atypické varianty s demencí a multisystémovými projevy
PARK9	1p36	ATP13A2	lysozomální membránová ATPáza	AR/raný začátek, atypický parkinsonismus (Kufor Rakeb syndrom)
PARK10	1p32	neznámý	–	?
PARK11	2q37.1	GIGYF2	bílkovina, účastní se regulace předávání signálu receptoru tyrozinkinázy	AD/pozdní začátek
PARK12	Xq21-q25	neznámý	–	?
PARK13	2p13	HTRA2/Omi	serinová proteáza (zapojená do podpory mitochondriálních funkcí)	?
PARK14	22q13.1	PLA2G6	enzym (fosfolipáza), katalyzující odštěpení mastných kyselin od fosfolipidů	AR/juvenilní začátek, levodopa – senzorický syndrom, dystonie – parkinsonismus
PARK15	22q12-q13	FBXO7	účastní se ubikvitin-závislé proteazomální degradace	AR/raný začátek, atypický parkinsonismus se symptomy pyramidové dysfunkce
PARK16	1q32	neznámý	–	?
PARK17	16q12	VPS35	účastní se endozomálního transportu	AD/pozdní začátek
PARK18	3q27	EIF4G1	účastní se exprese genů (iniciátor translace)	AD/pozdní začátek
PARK19	1p32	DNAJC6	účastní se synaptického vezikulárního transportu	AR/raný začátek, atypický parkinsonismus
PARK20	21q22	SYNJ1	účastní se synaptického vezikulárního transportu	AR/raný začátek, atypický parkinsonismus

AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní.

cerebrálního traumatu při vytváření rizika vzniku PN. Má se za to, že toto zvýšené riziko může mít mechanické vysvětlení (rotační poškození vláken neuronů mezencefalu), kdy dochází k narušení hematoencefalické bariéry a k odpovídající imunitní odpovědi ze strany mozkové tkáně, s aktivováním reakce „akutní fáze“ s hyperexpresí bílkovin vyvolávajících vznik α -synukleinových agregátů v cytoplasmě neuronů [83]. Lze rovněž předpokládat, že při kraniocerebrálním traumatu dochází k prudkému zrychlení šíření patologie α -synukleinu do CNS v souvislosti s masivním poškozením axonů, již obsahují-

cích počáteční subklinické projevy α -synukleinové patologie [83, 84].

Věkové a konstituční faktory

Věk je nejlépe prokázaným nezávislým faktorem rizika vzniku PN. Je dobře známo, že při průměrném populačním výskytu 120–180 případů na 100 000 obyvatel, incidence PN u osob starších 60 let dosahuje 1 %, ale ve skupině osob starších 80 let je to již kolem 4 % [21,85]. Na světě se nachází celkově okolo šesti milionů nemocných s PN, z nichž velká část připadá na obyvatelstvo v pokročilém věku (pouze každý 10. pacient,

jenž onemocněl PN, je mladší 50 let) [85]. Právě věkovým faktorem se odůvodňují prognózy WHO o tom, že do roku 2030 se očekává zdvojnásobení počtu pacientů s PN a v roce 2050 bude jejich počet již čtyřnásobný – a to v důsledku závislosti PN na věku a tendence k neustálému stárnutí obyvatelstva ve vyspělých zemích světa.

Příčiny spojení PN s pokročilým věkem byly dostatečně prozkoumány a souvisejí s vyčerpáním plasticity CNS v důsledku stárnutí [12,16,58,86,87]. Stav organismu ve zralém a stařeckém věku se vyznačuje:

- chronickým oxidačním stresem,

- nahromaděním mutací mitochondriální DNA,
- snížením hladiny glutationu a dalších složek antioxidační ochrany,
- potlačení funkce ubikvitin-proteazomového systému,
- snížením schopnosti neuronů aktivovat stresovou odpověď.

Jakýkoli z těchto faktorů nebo jejich kombinace přispívá k tomu, že počáteční změny ukládání α -synukleinu či jiných cílových neuronálních bílkovin, které by u mladých osob byly poměrně snadno odstraněny výkonnými endogenními ochrannými systémy, se u lidí pokročilého věku stávají neodvratnými a vedou ke „spuštění“ fatální cytotoxické kaskády a k úhynu buňky [8,16].

Zvýšené riziko vzniku PN se spojuje i s řadou dalších konstitučních faktorů [21,85]:

- a) mužským pohlavím (předpokládá se ochranné působení estrogenů u žen);
- b) rezavou barvou vlasů (načervenalý odstín vzniká při nerovnováze pigmentů – nadbytku feomelaninu a nedostatku zrnitého melaninu, který má přímý vztah k biochemii nigrálních neuronů);
- c) nadbytečnou tělesnou hmotností (možná je tento faktor druhotný ve vztahu k tělesné aktivitě, je však známo, že vysoká fyzická aktivita snižuje riziko PN).

Genetické faktory a jejich interakce s faktory vnějšího prostředí

Úlohu dědičnosti při vzniku PN podrobně popsalo mnoho epidemiologických a populačních studií [1,21,86,88]. Analýzou rozsáhlých souborů pacientů bylo prokázáno, že pozitivní rodinná anamnéza je jedním z vedoucích rizikových faktorů vzniku PN. U parkinsonismu existuje výrazná tendence ke hromadění případů onemocnění uvnitř rodiny a pozitivní rodinná anamnéza se nachází u 10–24 % nemocných. Riziko vzniku nemoci u příbuzných 1. stupně se pohybuje v rozmezí 4–10 % a značně převyšuje riziko v celé populaci. Rodinný výskyt je zvlášť charakteristický pro rané (do 40 let) případy PN. Výzkumy párů dvojčat s PN, kde byl hodnocen metabolismus dopaminu v bazálních gangliích pomocí PET, rovněž ukázaly vysokou konkordanci monozygotních dvojčat (55 %) ve srovnání s dizygotními (18 %), což vypovídá o příspěvku genetiky ke vzniku PN [89].

Přímým potvrzením významu genetických faktorů při vzniku PN jsou rodiny,

v nichž se popisuje dědičnost onemocnění podle Mendelových zákonů (nejčastěji autozomálně dominantního a autozomálně recesivního typu). Zejména v těchto familiálních případech PN byly identifikovány geny a odpovídající bílkovinné produkty, které umožnily odhalit klíčové vazby patobiochemické kaskády u PN [2,3,12,15,90].

Dnes jsou známy genetické lokusy 20 dědičných monogenních forem PN (tab. 1), což dosvědčuje výraznou genetickou heterogenitu primárního parkinsonismu [3,15,91]. Největší význam má šest níže uvedených monogenních forem PN.

PARK1 – autozomálně dominantní forma PN, je podmíněna mutacemi v genu pro α -synukleín (*SNCA*). V rodinách z různých populací světa je dnes popsáno šest bodových mutací v genu pro α -synukleín, avšak nejčastěji se při PARK1 formě PN setkáváme s úplnou multiplikací (obvykle duplikace) celého lokusu s genem *SNCA* v chromozomální oblasti 4q21. Bylo spočítáno, že s duplikací tohoto chromozomového lokusu se setkáváme přibližně v 1–2 % všech případů PN s autozomálně dominantní dědičností. Je zajímavé, že v případech triplikace lokusu 4q21 může mít klinický obraz závažnější charakter odpovídající demenci s Lewyho tělísky [92], což demonstruje význam dávky genu *SNCA* při tvorbě klinického i morfologického fenotypu.

PARK2 – autozomálně recesivní forma PN, je podmíněna mutacemi ve stejnojmenném genu, kódujícím bílkovinu parkin. Mutace genu *PARK2* jsou nejčastější příčinou raného (včetně juvenilního) autozomálně recesivního parkinsonismu: podmiňují přibližně 50 % familiálních a 18 % sporadických případů primárního juvenilního parkinsonismu s počátkem do 20 let. Nedávný přehled velkého počtu studií, zahrnujících 3 952 pacientů různé etnické příslušnosti ukázal, že mutace *PARK2* podmiňují 15,5 % familiálních a 4,3 % sporadických případů PN s raným počátkem symptomů [93]. Objevil se předpoklad, že nositelství mutací *PARK2* dokonce i v heterozygotním stavu může být významným rizikovým faktorem vzniku PN [94]. Bílkovina parkin představuje E3 ubikvitin ligázu, jejíž funkce spočívá v přenosu anomálních substrátů do proteazomového komplexu buňky ke štěpení. Velký význam se přikládá úloze parkinu při odstraňování poškozených mitochondrií z buňky prostřednictvím specializované různorodosti autofagie označované jako „mitofagie“ [95,96]. V současnosti se parkin bere jako

polyvalentní neuroprotektivní agens mající klíčový význam pro přežití dopaminergních neuronů při působení různých neurotoxinů.

PARK6 – další autozomálně recesivní forma PN, je podmíněna mutacemi genu *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1). S patogenními mutacemi *PINK1* se setkáváme v raném familiálním parkinsonismu 20krát častěji u pacientů z asijských populací než u představitelů bílé rasy (13,5 % a 0,6 %) [93]. Mutace v daném genu se objevují rovněž v 1–4 % sporadických případů PN s raným počátkem symptomů [88]. Stejně jako u formy PARK2 je popsán značný počet familiálních a sporadických případů PN asociovaných s heterozygotními mutacemi v genu *PINK1*. Současné údaje svědčí o tom, že bílkovina *PINK1* spolupůsobí s parkinem v procesu označování defektních mitochondrií a zajišťování jejich degradace pomocí mitofagie [95]. To potvrzuje úlohu mitochondriální dysfunkce v molekulární patogenezi PN.

PARK7 – autozomálně recesivní forma, klinicky shodná s PARK2 a PARK6, je podmíněna mutacemi genu *DJ-1*. Podíl pacientů s mutacemi daného genu mezi všemi případy autozomálně recesivního parkinsonismu s raným počátkem symptomů činí pouze 0,4 % [93]. Bez ohledu na vzácnost této formy její objev umožnil doložit význam oxidačního stresu v patogenezi PN, jelikož bílkovina DJ-1 je mitochondriální antioxidant, který neutralizuje přebytek H_2O_2 [97]. Zajímavé je, že DJ-1 spolupůsobí s parkinem a *PINK1* při regulaci mitochondriální dynamiky [98].

PARK8 – autozomálně dominantní forma, je podmíněna mutacemi v genu *LRRK2*. Gen *LRRK2* (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) má mimořádně velký význam při vzniku PN v celkové populaci. Bylo prokázáno, že mutace v něm podmiňují 1–7 % všech sporadických a familiálních případů PN v evropských populacích a 20–40 % případů v některých populacích regionů Blízkého východu a Středomoří. Celkově jsou mutace *LRRK2* v současnosti posuzovány jako nejčastější genetická příčina familiární PN na celém světě (~7 %) [99,100]. Asi 4–5 % familiálních a okolo 1–2 % sporadických případů PN v evropských populacích souvisí s mutací G2019S, kdežto v Asii je nejčastější varianta G2385R. Bílkovinný produkt genu, dardarin, je cytoplazmatická GTP-vázaná kináza, pravděpodobně zapojená do zpracování neuronálních bílkovin a fungování mitochondrií. V mechanismech neurotoxického působení *LRRK2*-asociovaných mutací se základní vý-

znam přikládá patologickému zvýšení kinázové aktivity enzymu dardarinu. V souvislosti s tím je identifikace molekulárních substrátů *LRRK2* v současné době velmi aktuální problém neurologie.

PARK17 – první genetická forma PN, jejíž gen *VPS35* (Vacuolar Protein Sorting 35) byl objeven za pomoci nové technologie exomového sekvenování [101,102]. Jak ukázaly následné studie, s touto formou PN se setkáváme v různých populacích, jsou popsány jak autozomálně dominantní, tak i sporadické případy [103]. Bílkovina *VPS35* je složkou složitěho komplexu asociovaného s cytozolovým povrchem endozomů a zprostředkujícího retrogradní transport mezi endozomy a Golgiho retikulem [88]. V souvislosti s tím lze předpokládat, že mutace genu *VPS35* jsou doprovázeny poruchami endozomálně lysozomálního transportu a neuronální homeostázy.

Ostatní genetické formy PN zůstávají ojedinělé nebo jsou dosud málo prozkoumané a jejich místo v celkovém spektru primárního parkinsonizmu v různých populacích světa nebylo s konečnou platností stanoveno. Například formy *PARK5* a *PARK11* jsou popsány pouze v ojedinělých rodinách a údaje z originálních publikací tak nebyly potvrzeny dalšími autory. Formy *PARK9*, *PARK14*, *PARK15*, *PARK19* a *PARK20* jsou charakterizovány zvláštními fenotypy – kombinací parkinsonizmu s dystonií, spasticitou, kognitivními poruchami, supranukleární pohledovou obrnou, epileptickými záchvaty (syndrom Kufor-Rakeb, palido-pyramidový syndrom atd.). Je zřejmé, že tyto vzácné autozomálně recesivní syndromy mají s klasickou PN málo společného. Určité otázky zůstávají i u dalších forem PN, které jsou uvedeny v tab. 1.

Genetika jistým způsobem přispívá i ke vzniku sporadických případů PN, a to vytvářením predispozice k tomuto onemocnění [3]. Nejprozkoumanější a nejpřesvědčivější je v genezi sporadické PN úloha genu *SNCA* (α -synuklein). Bylo prokázáno, že dlouhé alely, související s dinukleotidovým polymorfismem *NACP-Rep1* v promotorové oblasti *SNCA*, zvyšují riziko PN přibližně 1,4krát v důsledku zvýšení exprese genu, což je provázáno zvýšením koncentrace α -synukleinu a jeho shlukováním v buňce [104–106]. Ukázala se silná asociace sporadické PN s řadou dalších polymorfizmů a haplotypů v lokusu *SNCA* [106,107]. Souvislost variability *SNCA* s predispozicí k PN je zdůrazněna nedávným objevem zvláštního transkriptu α -synukleinu s prodlouženou 3'-netranslační ob-

lastí – *aSynL* v mozcích pacientů [108]. Zjistilo se, že pro PN je charakteristické zvýšení poměru *aSynL* k celkovému α -synukleinu, přičemž přítomnost *aSynL* v buňce je nejdůležitějším faktorem patologické akumulace α -synukleinu a poruchy jeho buněčného rozložení. Je zajímavé, že poměr *aSynL*/celkový α -synuklein se zvětšuje působením faktorů zevního prostředí souvisejících s oxidačním stresem a s rizikem vzniku PN (rotenon, *MPTP*) a naopak zmenšuje působením nikotinu, známého faktoru snižujícího riziko PN.

Patologie α -synukleinu zvyšující jeho sklon k agregaci s tvorbou fibrilárních struktur má tedy univerzální význam v patogenezi familiárních a sporadických případů PN. Tyto změny probíhají pod vlivem dědičných mutací, genetických polymorfizmů nebo různých výše uvedených exogenních neurotoxických faktorů.

Známé jsou i další kandidátní geny, které vymezují riziko vzniku sporadické PN, avšak predispoziční role každého konkrétního genu je relativně malá. K prokázaným genetickým rizikovým faktorům sporadické PN, kromě *SNCA*, patří heterozygotní mutace v genu *GBA*, polymorfizmy a haplotypy v genech *LRRK2* a *MAPT* a různé polymorfni varianty v lokusu *PARK16* [3,88]. Zvláštní pozornost si zaslouží gen *GBA* kódující lysozomální enzym glukocerebrosidázu. Homozygotní mutace v daném genu vyvolává vznik dobře známého lysozomálního onemocnění, Gaucherovy choroby, která se projevuje multiorgánovým postižením včetně parkinsonizmu a dalších neurologických projevů. Ukázalo se, že heterozygotní nosičství mutací v genu *GBA* je spojeno s pětinasobným zvýšením rizika PN a určuje vysokou pravděpodobnost vzniku kognitivních poruch u PN [109,110]. V souvislosti s tím se gen *GBA* dnes považuje za jeden z hlavních faktorů vzniku primárního parkinsonizmu v populaci.

V posledních letech byly značně rozvinuty technologie celogenomového skenování (Genome-Wide Association Studies; GWAS), které umožňují provádění úplného skrínungu variabilních částí genomu za účelem vyhledávání možných asociací s těmi či jinými onemocněními. Nedávné výsledky celogenomového skenování u sporadické PN svědčí o existenci více než 10 nových genových lokusů asociovaných s tímto onemocněním (*HLA-DR*, *BST1*, *GAK/DGKQ*, *MCCC1/LAMP3*, *SYT11/RAB25*, *FGF20*, *ACMSD*, *STK39*, *RAB7L1* a další) [111–115]. Pozornost přitahuje asociace PN s geny imunitní odpovědi *HLA-DR*. Tento nálezkou potvrzuje úlohu

zánětlivých reakcí mikroglie v patogenezi PN, což bylo zjištěno v řadě morfologických a neuroobrazovacích studií [116,117]. I další parkinsonské mutace mohou přispívat k aktivaci mikroglie [118]. Předpokládá se, že mikrogliální zánět zprostředkovává svůj efekt přes sekreci specifických cytokinů zesilujícími agregaci α -synukleinu.

Genetický profil predispozice k PN stanovený pomocí GWAS má určité populační zvláštnosti související podle všeho s působením mnohočetných genů – modifikátorů, jejichž alelové frekvence se mohou u osob z různých etnických skupin podstatně lišit [90]. Riziko vzniku PN u nosičů „příznivých“ a „nepříznivých“ kombinací alelových variant celého souboru genů se může lišit trojnásobně [113]. Všechny tyto výsledky potvrzují na nové úrovni důležitou úlohu genetické složky v etiologii sporadické PN.

Mezi genetickými faktory a faktory prostředí, které určují predispozici k PN, existuje zřetelná interakce. Řadou prací byly získány údaje, jež demonstrují, že při dlouhodobém kontaktu s pesticidy je pravděpodobnost vzniku PN zvláště vysoká u osob, které jsou nositeli nepříznivých alel genů buněčné detoxikace [18]. Byla například zjištěna vyšší patogenetická role pesticidů u špatných metabolizátorů organických sloučenin fosforu – tj. u osob, které mají nepříznivou alelu genu cytochromoxidázy *CYP2D6* [119]. Analogickým způsobem se zvyšuje citlivost k pesticidům při výskytu nepříznivé varianty v promotoru genu *SNCA*, přičemž tento vliv je vzájemného rázu, protože riziko PN související s *SNCA* se modifikuje v závislosti na kontaktu s pesticidy v průběhu života [14]. Známý protektivní efekt kouření ve vztahu k riziku PN rovněž zprostředkovávají genetické faktory, například nositelství určitých alel genů *GSTP1* a *NAT2* [120].

Podobný obraz charakterizuje i zjištěnou asociaci PN s kraniocerebrálním traumatem. Ukázalo se, že tato asociace je nejsilnější v těch případech onemocnění, které se vyznačují pozitivní rodinnou anamnézou a/nebo přídatným působením pesticidů a dalších známých parkinsonských neurotoxinů [81]. Poznatky z posledních let svědčí o tom, že kraniocerebrální trauma zvyšuje riziko PN pouze u osob, které jsou nositeli specifických polymorfizmů v predispozičních genech, zvláště dlouhé promotorové alely *Rep1* v genu *SNCA* [80,121].

Ze všeho výše uvedeného vyplývá důležitý závěr: Působení environmentálních neurotoxinů, kraniocerebrálních traumat a dal-

ších exogenních faktorů může sloužit jako spouštěč molekulárních dějů vedoucích ke vzniku PN pouze u konkrétních jedinců majících vysokou predispozici k tomuto onemocnění kvůli svému nepříznivému genetickému profilu. To dobře ilustruje interakci genetiky a prostředí a přináší důležitý klíč k porozumění mechanismům vzniku sporadické formy PN.

Závěr

Příčiny, které vedou k poruchám zpracování α -synukleinu v mozkových neuronech u pacientů s PN, jsou tedy velice různorodé. Mohou souviset jak s vnějšími, tak s vnitřními faktory, jejichž těsné prolínání má rozhodující význam při vytváření rizika vzniku PN. Úloha genetiky je zvláště velká v případech rané manifestace onemocnění, kdežto u starších osob má větší význam kombinace vlivů životního prostředí a věkově vázané nedostatečnosti neuronálních ochranných systémů.

Zkoumání patologie α -synukleinu a objevy velkého počtu genů PN umožnily stanovit klíčové molekulární mechanismy dopaminergní neurodegenerace. V patogenezi neurodegenerativního procesu u PN mají hlavní význam dva mechanismy:

1. proteolytický stres – porucha biogeneze a proteolytické degradace neuronálních bílkovin (porucha lysozomální autofagie, mitofagie a ubikvitin-proteazomového systému);
2. porucha mitochondriální homeostázy [10,15,58,122,123].

Toto vše je doprovázeno oxidačním stresem a potlačením energetického metabolismu neuronů. V nedávné rozsáhlé multivalentní analýze, která spojila údaje z metaanalýzy celogenomových studií genové exprese s výsledky zkoumání transkriptomu neuronů substantia nigra, bylo zjištěno spojení PN s deseti molekulárními mechanismy bioenergetického metabolismu, včetně metabolismu glukózy a mitochondriální oxidační fosforylace [124]. Důležitý přídavný význam se příkládá poruchám procesů fosforylace, endozomálních funkcí a vezikulárního transportu, a rovněž aktivaci mikroglie [88].

Je třeba mít na zřeteli, že uvedené patogenetické prvky spolu vzájemně úzce souvisejí a každý z genů asociovaných s PN může přímo či nepřímo ovlivňovat četné molekulární mechanismy. Právě tímto komplexním rázom molekulárních interakcí se vysvětlují těžkosti při vývoji metod neuro-

protektce u PN. Samostatné použití kterékoliv léčivého preparátu a/nebo působení na jakýkoli individuální prvek patogeneze nemoci jsou málo perspektivní. Další úspěchy při odhalování etiologie PN skýtají naděje na objevy principiálně nových strategií léčby tohoto těžkého neurodegenerativního onemocnění.

Literatura

1. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatanoto T et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2008; 363(1500): 2215–2227. doi: 10.1098/rstb.2008.2273.
2. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Kruger R. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34(3): 255–271. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x.
3. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013; 28(1): 14–23. doi: 10.1002/mds.25249.
4. Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature* 2011; 477(7362): 107–110. doi: 10.1038/nature10324.
5. Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal system. *Neuron* 2000; 25(1): 239–252.
6. Lee FJ, Liu F, Pristupa ZB, Niznik HB. Direct binding and functional coupling of alpha-synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis. *Faseb J* 2001; 15(6): 916–926.
7. Murphy DD, Rueter SM, Trojanowski JQ, Lee VM. Synucleins are developmentally expressed, and alpha-synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons. *J Neurosci* 2000; 20(9): 3214–3220.
8. Breydo L, Wu JW, Uversky VN. α -synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(2): 261–285. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.10.002.
9. Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y et al. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, etiology, pathology and pathogenesis. *J Parkinsons Dis* 2013; 3(1): 1–11. doi: 10.3233/JPD-130175.
10. Lim KL, Zhang CW. Molecular events underlying Parkinson's disease – an interwoven tapestry. *Frontiers Neurol* 2013; 4: 33. doi: 10.3389/fneur.2013.00033.
11. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 2010; 16(6): 653–661. doi: 10.1038/nm.2165.
12. Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(4): 430–436. doi: 10.1136/jnnp-2011-301205.
13. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(11): 6469–6473.
14. Gatto NM, Rhodes SL, Manthripragada AD, Bronstein J, Cockburn M, Farrer M et al. α -synuclein gene may interact with environmental factors in increasing risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 2010; 35(3): 191–195. doi: 10.1159/000315157.
15. Lin MK, Farrer MJ. Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med* 2014; 6(6): 48. doi: 10.1186/gm566.

16. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(6): 1049–1055. doi: 10.1002/mds.23732.
17. Vargas KJ, Makani S, Davis T, Westphal CH, Castillo PE, Chandra SS. Synucleins regulate the kinetics of synaptic vesicle endocytosis. *J Neurosci* 2014; 34(28): 9364–9376. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4787-13.2014.
18. Veldman BA, Wijn AM, Knoers N, Praamstra P, Horstink MW. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1998; 100(1): 15–26.
19. Menšíková K, Kaňovský P, Kaiserová M, Nestražil I, Bareš M. Proměnlivá tvář parkinsonské neurodegenerace. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(1): 26–34.
20. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Environ Res* 2001; 86(2): 122–127.
21. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(Suppl 1): S1–S58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
22. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000; 3(12): 1301–1306.
23. Meredith GE, Sonsalla PK, Chesselet MF. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol* 2008; 115(4): 385–398. doi: 10.1007/s00401-008-0350-x.
24. Ossowska K, Smiałowska M, Kuter K, Wierońska J, Zieba B, Wardas J et al. Degeneration of dopaminergic mesocortical neurons and activation of compensatory processes induced by a long-term paraquat administration in rats: implications for Parkinson's disease. *Neuroscience* 2006; 141(4): 2155–2165.
25. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007; 64(10): 666–672.
26. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ Health Persp* 2009; 117(12): 1912–1918. doi: 10.1289/ehp.0900852.
27. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998; 50(5): 1346–1350.
28. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(4): 364–374.
29. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009; 169(8): 919–926. doi: 10.1093/aje/kwp006.
30. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2011; 119(6): 866–872. doi: 10.1289/ehp.1002839.
31. Corrigan FM, Wienburg CL, Shore RF, Daniel SE, Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health A* 2000; 59(4): 229–234.
32. Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 1994; 36(1): 100–103.
33. Chorfa A, Lazizzera C, Bétemps D, Morigat E, Dussurget S, Andrieu T et al. A variety of pesticides trigger in vitro α -synuclein accumulation, a key event in Parkinson's disease. *Arch Toxicol* 2014 [Epub ahead of print].
34. Uversky VN, Li J, Fink AL. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2001; 500(3): 105–108.

35. Franco R, Li SM, Rodriguez-Rocha H, Burns M, Panayiotidis ML. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease. *Chem Biol Interact* 2010; 188(2): 289–300. doi: 10.1016/j.cbi.2010.06.003.
36. Langston JW, Forno LS, Tetrad J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra in humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 1999; 46(4): 598–605.
37. Perese DA, Ulman J, Viola J, Ewing SE, Bankiewicz KS. A 6-hydroxydopamine-induced selective parkinsonian rat model. *Brain Res* 1989; 494(2): 285–293.
38. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* 2003; 60(11): 1761–1766.
39. Uversky VN, Li J, Bower K, Fink AL. Synergistic effects of pesticides and metals on the fibrillation of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002; 23(4–5): 527–536.
40. Werneck AL, Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(28): 347–355.
41. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197–211.
42. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(5): 597–607. doi: 10.1002/mds.24921.
43. Adler CH, Dugger BN, Hinni ML, Lott DG, Driver-Duncley E, Hidalgo J et al. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82(10): 858–864. doi: 10.1212/WNL.0000000000000204.
44. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White CL et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119(6): 689–702. doi: 10.1007/s00401-010-0664-3.
45. Folgoas E, Lebouvier T, Leclair-Visonneau L, Cersosimo MG, Barthelaix A, Derkinderen P et al. Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. *Neurosci Lett* 2013; 551: 62–64. doi: 10.1016/j.neulet.2013.07.016.
46. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, Chaumette T et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One* 2010; 5(9): e12728. doi: 10.1371/journal.pone.0012728.
47. Phillips RJ, Walter GC, Wilder SL, Baronowsky EA, Powley TL. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience* 2008; 153(3): 733–750. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.074.
48. Paillusson S, Clairembault T, Biraud M, Neunlist M, Derkinderen P. Activity-dependent secretion of alpha-synuclein by enteric neurons. *J Neurochem* 2013; 125(4): 512–517. doi: 10.1111/jnc.12131.
49. Jellinger KA. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011; 310(1–2): 107–111. doi: 10.1016/j.jns.2011.04.012.
50. Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, Robra BP, Viehregge P, Nischkan P et al. Diet and Parkinson's disease. I: a possible role for the past intake of specific foods and food groups. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996; 47(3): 636–643.
51. Ross GW, Petrovitch H. Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2001; 18(11): 797–806.
52. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH et al. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2008; 167(5): 553–560.
53. Hong DP, Fink AL, Uversky VN. Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta* 2009; 1794(2): 282–290. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.09.026.
54. Olanow CW. Do prions cause Parkinson disease? The evidence accumulates. *Ann Neurol* 2014; 75(3): 331–333. doi: 10.1002/ana.24098.
55. Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov Disord* 2011; 26(6): 1056–1071. doi: 10.1002/mds.23767.
56. Luk KC, Song C, O'Brien P, Stieber A, Branch JR, Brunden KR et al. Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(47): 20051–20056. doi: 10.1073/pnas.0908005106.
57. Volpicelli-Daley L, Luk K, Patel T, Tanik S, Riddle D, Stieber A et al. Exogenous alpha-synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron* 2011; 72(1): 57–71. doi: 10.1016/j.neuron.2011.08.033.
58. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann Rev Neurosci* 2005; 28: 57–87.
59. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT Jr. Fibrils formed in vitro from alpha-synuclein and two mutant forms linked to Parkinson's disease are typical amyloid. *Biochemistry* 2000; 39(10): 2552–2563.
60. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008; 14(5): 504–506. doi: 10.1038/nm1747.
61. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008; 14(5): 501–503. doi: 10.1038/nm1746.
62. Danzer KM, Kranich LR, Ruf WP, Cagsal-Getkin O, Winslow AR, Zhu L et al. Exosomal cell-to-cell transmission of alpha-synuclein oligomers. *Mol Neurodegener* 2012; 7: 42. doi: 10.1186/1750-1326-7-42.
63. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C, Rockenstein E, Crews L et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(31): 13010–13015. doi: 10.1073/pnas.0903691106.
64. Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, Garbis SD, Ntzouni M, Margaritis LH et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *J Neurosci* 2010; 30(20): 6838–6851. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5699-09.2010.
65. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol* 2010; 9(11): 1128–1138. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70213-1.
66. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T et al. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75(20): 1766–1772. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fd613b.
67. Luk KC, Lee VM. Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 (Suppl 1): S85–S87. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70022-1.
68. Luk K, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski J et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in non-transgenic mice. *Science* 2012; 338(6109): 949–953. doi: 10.1126/science.1227157.
69. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H et al. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 2013; 136(4): 1128–1138. doi: 10.1093/brain/awt037.
70. Luk KC, Kehm VM, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Intracerebral inoculation of pathological alpha-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. *J Exp Med* 2012; 209(5): 975–986. doi: 10.1084/jem.20112457.
71. Mougnot AL, Nicot S, Bencsik A, Morignat E, Verchère J, Lakhdar L et al. Prion-like acceleration of a synucleinopathy in a transgenic mouse model. *Neurobiol Aging* 2012; 33(9): 2225–2228. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.022.
72. Recasens A, Dehay B, Bové J, Carballo-Carbajal I, Dóvero S, Pérez-Villalba A et al. Lewy body extracts from Parkinson's disease brains trigger alpha-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol* 2014; 75(3): 351–362. doi: 10.1002/ana.24066.
73. Watts JC, Giles K, Oehler A, Middleton L, Dexter DT, Gentleman SM et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(48): 19555–19560.
74. Guo JL, Covell DJ, Daniels JP, Iba M, Stieber A, Zhang B et al. Distinct alpha-synuclein strains differentially promote tau inclusions in neurons. *Cell* 2013; 154(1): 103–117. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.057.
75. Guo JL, Lee VMY. Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nat Med* 2014; 20(2): 130–138. doi: 10.1038/nm.3457.
76. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 2013; 501(7465): 45–51. doi: 10.1038/nature12481.
77. Irwin DJ, Abrams JY, Schonberger LB, Leschek EW, Mills JL, Lee VM et al. Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. *JAMA Neurol* 2013; 70(4): 462–468. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1933.
78. Tran HT, Chung CH, Iba M, Zhang B, Trojanowski JQ, Luk KC et al. alpha-synuclein immunotherapy blocks uptake and templated propagation of misfolded alpha-synuclein and neurodegeneration. *Cell Rep* 2014; 7(6): 2054–2065. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.033.
79. Jordan BD. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. *Semin Neurol* 2000; 20(2): 179–185.
80. Gershanik OS. Trauma and Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007; 84: 487–499. doi: 10.1016/S0072-9752(07)84057-7.
81. Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG et al. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999; 88(6): 742–749.
82. Jafari S, Etmiman M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2013; 28(9): 1222–1229. doi: 10.1002/mds.25458.
83. Irwin DJ, Trojanowski JQ. Many roads to Parkinson's disease neurodegeneration: head trauma – a road more traveled than we know? *Mov Disord* 2013; 28(9): 1167–1170. doi: 10.1002/mds.25551.
84. Uryu K, Giasson BI, Longhi L, Martinez D, Murray I, Conte V et al. Age-dependent synuclein pathology following traumatic brain injury in mice. *Exp Neurol* 2003; 184(1): 214–224.
85. Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007; 83: 129–151. doi: 10.1016/S0072-9752(07)83006-5.
86. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem* 2000; 267(16): 4904–4911.
87. Sulzer D, Surmeier DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28(6): 41–50. doi: 10.1002/mds.25095.
88. Chai C, Lim KL. Genetic insights into sporadic Parkinson's disease pathogenesis. *Curr Genomics* 2013; 14(8): 486–501. doi: 10.2174/1389202914666131210195808.

89. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999; 45(5): 577–582.
90. Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009; 41(12): 1308–1312. doi: 10.1038/ng.487.
91. Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease – state of the art, 2013. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 (Suppl 1): S23–S28. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70009-9.
92. Ibáñez P, Lesage S, Janin S, Lohmann E, Durif F, Destée A et al. Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms. *Arch Neurol* 2009; 66(1): 102–108. doi: 10.1001/archneurol.2008.555.
93. Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MD, Misbahuddin A et al. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(12): 1522–1529. doi: 10.1002/mds.25132.
94. Wang Y, Clark LN, Louis ED, Mejia-Santana H, Harris J, Cote LJ et al. Risk of Parkinson disease in carriers of parkin mutations: estimation using the kin-cohort method. *Arch Neurol* 2008; 65(4): 467–474. doi: 10.1001/archneur.65.4.467.
95. Lim KL, Ng XH, Grace LG, Yao TP. Mitochondrial dynamics and Parkinson's disease: focus on parkin. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(9): 935–949. doi: 10.1089/ars.2011.4105.
96. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 2008; 183(5): 795–803. doi: 10.1083/jcb.200809125.
97. Canet-Avilés RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cyctein-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(24): 9103–9108.
98. Thomas KJ, McCoy MK, Blackinton J, Beilina A, van der Brug M, Sandebring A et al. DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy. *Hum Mol Genet* 2011; 20(1): 40–50. doi: 10.1093/hmg/ddq430.
99. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2008; 7(7): 583–590. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70117-0.
100. Kračunová K, Kovačovicová M, Baldovič M, Valkovič P, Kádaši L, Benetin J. The Incidence of Mutation on the Leucine-rich Repeat Kinase 2 Gene in Patients with Parkinson's Disease in Slovakia. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(4): 443–445.
101. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, Dachselt JC, Kachergus JM, Lincoln SJ et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89(1): 162–167. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.001.
102. Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, Graf E, Eck SH, Offman MN et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89(1): 168–175. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.008.
103. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L et al. A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 2012; 49(11): 721–726. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101155.
104. Kay DM, Factor SA, Samii A, Higgins DS, Griffith A, Roberts JW et al. Genetic association between alpha-synuclein and idiopathic Parkinson's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B(7): 1222–1230. doi: 10.1002/ajmg.b.30758.
105. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Krüger R et al. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 2006; 296(6): 661–670.
106. Parsian AJ, Racette BA, Zhao JH, Sinha R, Patra B, Perlmutter JS et al. Association of alpha-synuclein gene haplotypes with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(6): 343–347.
107. Mueller JC, Fuchs J, Hofer A, Zimprich A, Lichtner P, Illig T et al. Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 57(4): 535–541.
108. Rhinn H, Qiang L, Yamashita T, Rhee D, Zolin A, Vanti W et al. Alternative alpha-synuclein transcript usage as a convergent mechanism in Parkinson's disease pathology. *Nat Commun* 2012; 3: 1084. doi: 10.1038/ncomms2032.
109. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1651–1661. doi: 10.1056/NEJMoa0901281.
110. Westbroek W, Gustafson AM, Sidransky E. Exploring the link between glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Trends Mol Med* 2011; 17(9): 485–493. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.003.
111. Alonso-Navarro H, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Martin E, Agundez JA. Genomic and pharmacogenomics biomarkers of Parkinson's disease. *Curr Drug Metab* 2014; 15(2): 129–181.
112. International Parkinson Disease Genomics Consortium. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2011; 377(9766): 641–649. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62345-8.
113. International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2). A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson's disease. *PLoS Genet* 2011; 7(6): e1002142. doi: 10.1371/journal.pgen.1002142.
114. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Scheide BM et al. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: the PDGene database. *PLoS Genet* 2012; 8(3): e1002548. doi: 10.1371/journal.pgen.1002548.
115. Pastor P. Genetic heterogeneity in Parkinson disease: the meaning of GWAS and replication studies. *Neurology* 2012; 79(7): 619–620. doi: 10.1212/WNL.0b013e318264e3d2.
116. Imamura K, Hishikawa N, Sawada M, Nagatsu T, Yoshida M, Hashizume Y. Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol* 2003; 106(6): 518–526.
117. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogosu T et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 57(2): 168–175.
118. Moehle MS, Webber PJ, Tse T, Sukar N, Standaert DG, DeSilva TM et al. LRRK2 inhibition attenuates microglial inflammatory responses. *J Neurosci* 2012; 32(5): 1602–1611. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5601-11.2012.
119. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Amouyel P et al. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55(3): 430–434.
120. De Palma G, Dick FD, Calzetti S, Scott NW, Prescott GJ, Osborne A et al. A case-control study of Parkinson's disease and tobacco use: gene-tobacco interactions. *Mov Disord* 2010; 25(7): 912–919. doi: 10.1002/mds.22980.
121. Goldman SM, Kamel F, Bhudikanok F. Alpha-synuclein (SNCA) genotype modifies the association between head injury and Parkinson's disease (PD). *Neurology* 2009; 72 (Suppl 3): S23.005.
122. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28(1): 24–30. doi: 10.1002/mds.25032.
123. Rubinsztein DC. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature* 2006; 443(7113): 780–786.
124. Zheng B, Liao Z, Locascio JJ, Lesniak KA, Roderick SS, Watt ML et al. PGC-1 α , a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2010; 2(52): 52–73. doi: 10.1126/scitranslmed.3001059.