

Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

DOENÇA DE PARKINSON
GENÉTICA E FARMACOGENÓMICA

Mafalda Pereira Caboz Damásio

Nº 54403

Dissertação

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Vera Ribeiro

2020

Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

**DOENÇA DE PARKINSON; GENÉTICA E
FARMACOGENÓMICA**

Mafalda Pereira Caboz Damásio

Nº 54403

Dissertação

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Vera Ribeiro

2020

DOENÇA DE PARKINSON; GENÉTICA E FARMACOGENÓMICA

Declaração de Autoria de Trabalho

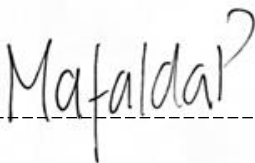
Mafalda Pereira Caboz Damásio

N^o54403

Declaro ser autora deste trabalho, que é original e inédito.

Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Ass.:-----



(Mafalda Pereira Caboz Damásio)

“A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Professora Doutora Vera Ribeiro

Faro, 2020

Dedicatória:

Ao medo e ao tempo. Ao medo do passar do tempo.

Avó, avô e tio, o tempo pareceu pouco.

Agradecimentos:

À minha família, mãe e irmão, por fazerem de mim quem sou hoje. Moldaram cada aresta do meu ser. Fazem parte de cada passo que dou.

Uma vida de agradecimento não chega.

A todas as pessoas que me enchem a alma, em especial à Catarina e Margarida, por serem os meus pilares. Ensinaram-me que a felicidade só vale a pena quando é partilhada e que as lágrimas podem ser divididas. Um pouco de vós sempre crescerá em mim.

Catarina Oliveira, Bianca, Maria Mira e Beatriz foram uma lufada de ar fresco. Sorrisos contagiantes de energia vibrante. Tornaram a vida mais alegre. Que caminhemos sempre juntas.

Ao meu companheiro, Davi, por me trazer alegria pura e leveza. Obrigada por me fazeres acreditar que todos os meus sonhos são possíveis e que nunca vou estar sozinha. Que possamos sonhar juntos para sempre.

A todas as pessoas com quem tive oportunidade de trabalhar ou estudar, obrigada por todas as lições de vida.

A todos os docentes da Universidade do Algarve, obrigada por me formarem, tanto profissionalmente como individualmente.

Miguel, Beta e Sónia obrigada pela paciência e apoio. Obrigada pela oportunidade de aprender com vocês e por me ensinarem pouco a pouco a magia da minha profissão. Nunca esquecerei esta família.

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crónica e neurodegenerativa. Nos dias de hoje as doenças neurológicas são a primeira causa de incapacidade a nível mundial e o seu estudo é de extrema importância pois a prevalência destas condições continua a aumentar.

A etiologia da DP encontra-se em grande parte por desvendar mas existem atualmente algumas teorias em relação à perda neuronal observada. Essas teorias envolvem inflamação, stress oxidativo, disfunção mitocondrial e processamento anormal de proteínas. Foi demonstrado que fatores ambientais, comportamentais e genéticos podem encontrar-se relacionados com o aparecimento e desenvolvimento desta condição neurodegenerativa. A idade avançada e o sexo masculino são os maiores fatores de risco de DP.

A genética é um fator de risco substancial para o desenvolvimento de DP. A investigação da contribuição genética da patogénese de DP foi impulsionada pela identificação de mutações no gene codificante da α -sinucleína (SNCA) responsáveis pelo aparecimento da doença. Após essa descoberta surgiram outras investigações que identificaram vários genes adicionais, também eles implicados no aparecimento de DP. Foram também identificadas várias formas monogénicas da doença e numerosos fatores de risco genéticos. Mutações altamente penetrantes que resultam em formas monogénicas raras da doença são conhecidas em genes como SNCA, Parkina, DJ-1, PINK1, LRRK2 e VPS35. Verificou-se também que mutações de penetrância incompleta nos genes LRRK2 e GBA são fortes fatores de risco para a DP

Em termos da farmacogenómica de DP a informação disponível ainda é escassa, por isso, não permitindo, ainda, prever a variabilidade inter-individual da eficácia e toxicidade dos fármacos. No entanto, bastantes esforços estão a ser feitos para que num futuro próximo se consiga aplicar o conceito de terapêutica individualizada baseada na genética de cada individuo. Genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo da dopamina como o DRD2, COMT e DAT são alguns exemplos de genes que se encontram sob o olhar atento dos cientistas.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Genética, Farmacogenómica, Fatores de Risco, Patogénese

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a chronic and neurodegenerative disease. Nowadays, neurological diseases are the first cause of disability worldwide and their study is extremely important because the prevalence of these conditions is increasing.

The etiology of PD remains mostly unknown but there are some theories regarding the observed neuronal loss. These theories include inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and abnormal protein processing. Studies have shown that environmental, behavioral and genetic factors may be related to the onset and development of this neurodegenerative condition.

Advanced age and male gender are the major risk factors for PD development.

An investigation identified the α -synuclein (SNCA) gene as responsible for the appearance of the disease, leading to the promotion of additional research about the genetic contribution for PD pathogenesis. Other investigations emerged which identified several genes involved in the onset of PD. Several monogenic forms of the disease and genetic risk factors were also identified. Highly penetrating mutations in genes such as SNCA, Parkina, DJ-1, PINK1, LRRK2 and VPS35 result in rare monogenic forms of the disease. Incomplete penetrance mutations in LRRK2 and GBA genes have also been found to be strong risk factors for PD.

In terms of PD pharmacogenomics the information available is still scarce and does not allow, presently, the prediction the inter-individual variability of efficacy and toxicity of drugs. However, a lot of efforts are being made to implement the concept of individualized therapy based on the genetics of each individual. Genes coding for enzymes involved in dopamine metabolism such as DRD2, COMT and DAT are some examples of genes that are under the watchful eye of scientists.

Keywords: Parkinson's disease, Genetics, Pharmacogenomics, Risk Factors, Pathogenesis

Índice Geral

Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice Geral	v
Índice de figuras	ix
Índice de Tabelas	x
Lista das Abreviaturas	xi
1 Doença de Parkinson	1
2 Epidemiologia.....	3
3 Fisiopatologia	5
4 Processos Bioquímicos	7
4.1 Agregação Proteica Anormal.....	7
4.2 Stress Oxidativo.....	8
4.3 Neuroinflamação.....	9
4.4 Excitotoxicidade	9
4.5 Disfunções Mitocondriais	10
5 Fatores de Risco	13
5.1 Pesticidas	13
5.2 Metanfetamina	13
5.3 Cancro.....	14
5.4 Traumatismo Craniano	14
5.5 Outros Fatores.....	15
6 Fatores Protetores	17
6.1 Tabaco.....	17
6.2 Cafeína.....	17

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

6.3	Urato	18
6.4	Atividade Física	18
6.5	Anti-inflamatórios não esteroides	18
6.6	Bloqueadores dos canais de cálcio.....	19
7	Manifestações Clínicas	21
8	Diagnóstico.....	23
9	Tratamento.....	25
9.1	Terapêutica Oral com Levodopa.....	27
9.2	L-Dopa-terapia de infusão	27
9.3	Agonistas dopaminérgicos	28
9.4	Farmacoterapia combinada	28
9.5	Estimulação Cerebral Profunda (ECP)	29
9.6	Perspetivas terapêuticas	31
10	Genética.....	33
10.1	Fatores de Risco Genético	33
10.1.1	Alfa-sinucleína (SNCA)	34
10.1.2	Cinase LRRK2 (<i>leucine-rich repeat kinase 2</i>)	34
10.1.3	Glucocerebrosidase (GBA)	35
10.2	Formas Monogénicas.....	36
10.3	Formas Autossómicas Dominantes.....	37
10.3.1	Alfa-sinucleína (SNCA)	37
10.3.2	Cinase LRRK2 (<i>leucine-rich repeat kinase 2</i>)	39
10.3.3	Proteína associada ao endereçamento de proteínas ao vacúolo, VPS35 (vacuolar protein sorting – associated protein 35).....	41
10.4	Formas autossómicas recessivas da doença de Parkinson	42

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

10.4.1	Parkina.....	42
10.4.2	PINK1.....	44
10.4.3	DJ-1.....	45
10.4.4	ATP13A2, PLA2G6 e FBXO7.....	46
11	Farmacogenómica.....	49
11.1	Microbioma.....	50
11.2	Genes Dopaminérgicos.....	51
11.2.1	Genes que codificam recetores da Dopamina.....	51
11.3	Enzimas envolvidas no metabolismo da dopamina.....	52
11.3.1	COMT.....	52
11.3.2	MAOB.....	54
11.3.3	DDC (DOPA descarboxilase).....	54
11.4	Genes transportadores.....	55
11.4.1	DAT1 (<i>Dopamine Active Transporter Gene</i>).....	55
11.4.2	Outros transportadores associados à dopamina.....	56
11.5	Estudos de farmacogenómica em DP.....	56
12	Considerações Finais.....	59
13	Bibliografia.....	61

Índice de figuras

Figura 3.1 Corpos de Lewy.	5
Figura 4.1. Mecanismos bioquímicos.....	7
Figura 7.1. Ilustração das características físicas de um paciente de DP tendo em conta os principais sintomas.	22
Figura 8.1 Esquema de diagnóstico da doença de Parkinson.	23
Figura 9.1 Esquema de Administração de levodopa, o nível plasmático e a resposta clínica.....	26
Figura 9.2. Estruturas do Gânglio Basal.....	30
Figura 9.3. O eléctrodo	31
Figura 10.1. Mecanismo de verificação mitocondrial.	44
Figura 11.1. Genes e efeitos adversos mais investigados em DP.....	52

Índice de Tabelas

Tabela 10-1. Mutações descobertas no gene SNCA e respetivos fenótipos.....	38
Tabela 11-1 Estudos que relacionam o polimorfismo no gene COMT e a doença de Parkinson.	53

Lista das Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ANK – Ankirina

ATP – Trifosfato de Adenosina

COMT – Enzima Catecol O-Metiltransferase

DAT1 – “Dopamine Active Transporter Gene”

DDC – Enzima DOPA descarboxilase

DP – Doença de Parkinson

DRD1 – Recetor dopaminérgico 1

DRD2 - Recetor dopaminérgico 2

DRD3 – Recetor dopaminérgico 3

DRD4 – Recetor dopaminérgico 4

DRD5 – Recetor dopaminérgico 5

ECP – Estimulação cerebral profunda

GBA – Glucocerebrosidase

LRRK2 – “Leucine-rich repeat kinase 2”

L-DOPA - Levodopa

MAO-A – Enzima Monoamina oxidase A

MAO-B – Enzima Monoamina oxidase B

MDS – “International Parkinson and Movement Disorder Society”

MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina

NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

NRF2 - Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2

PARK2 – Gene codificador da parkina

Pb – Pares de base

PINK-1 – “PTEN (phosphatase and tensin homologue)-induced putative kinase1”

PJAR – Parkinsonismo Juvenil de Transmissão Autossómica Recessiva

PKA – Proteína quinase A

PGC1 α - Coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma

REM – “Rapid Eye Movement”

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SNC – Sistema Nervoso Central

SNCA – Gene codificador da alfa-sinucleína

SNP – “Single nucleotide polymorphism”

VMAT2 - Transportador de monoaminas 2

VNTR – “Variable number tandem repeat”

VPS35 – “Vacuolar Protein Sorting-associated protein 3

1 Doença de Parkinson

As condições neurológicas são a principal causa de incapacidade no mundo e a prevalência da Doença de Parkinson (DP) está a aumentar mais rapidamente do que a de outros distúrbios neurológicos.

É uma condição que afeta o sistema nervoso central, persistindo e progredindo. À medida que as células nervosas ficam danificadas ou morrem começam a surgir sintomas motores associados a essa perda neuronal, no entanto, existem sintomas não motores que surgem mais cedo no percurso da doença, mas que não são devidamente diagnosticados nem tratados (Hayes, 2019).

A doença de Parkinson é o tipo mais comum de Parkinsonismo, sendo parkinsonismo um termo que reflete um grupo de distúrbios neurológicos em que se encontra os mesmos sintomas motores tais como rigidez, lentidão e tremor. Outras formas menos comuns de parkinsonismo incluem outras doenças neurodegenerativas (como paralisia supranuclear progressiva), parkinsonismo induzido por fármacos e parkinsonismo vascular (Armstrong & Okun, 2020).

Uns estimados 6,1 milhões de indivíduos a nível mundial receberam o diagnóstico de DP em 2016, um número 2,4 vezes mais alto que em 1990. Esse aumento na prevalência da doença foi atribuído ao melhoramento dos métodos de deteção e diagnóstico, maior consciencialização da doença, envelhecimento da população, maior esperança média de vida e o possível aumento de exposição a fatores de risco ambientais devido à maior industrialização (C. Marras et al., 2018; Ray Dorsey et al., 2018).

Torna-se importante o estudo desta doença pois, para além de ser uma das principais causas de incapacidade e afetar um número significativo de indivíduos, ainda não é conhecida a causa exata da doença de Parkinson. Pensa-se que DP resulte provavelmente da combinação de suscetibilidade genética e exposição a um ou mais fatores ambientais de risco que a desencadeiam (Lesage & Brice, 2009).

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

2 Epidemiologia

DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, sendo que apenas perde o primeiro lugar para a doença de Alzheimer.

As taxas médias de incidência anual padronizadas por idade nos países desenvolvidos são de 14 por 100.000 pessoas na população total e 160 por 100.000 pessoas com 65 anos ou mais (Hirtz et al., 2007). A taxa de prevalência de DP ajustada à idade, que reflete a sua mortalidade e incidência, parece ser menor em África comparando com Europa ou América (Dotchin et al., 2008; Okubadejo et al., 2006). A incidência de DP é baixa antes dos 50 anos, mas aumenta rapidamente com o envelhecimento sendo que na maior parte dos estudos o pico de incidência acontece aos 80 anos (Zambrino et al., 2000). DP é mais comum no sexo masculino que no sexo feminino (risco relativo 1.5 vezes maior) e tal pode dever-se à exposição ocupacional mais frequente em homens, efeito neuroprotetor dos estrogénios em mulheres e fatores genéticos ligados ao cromossoma X (Wooten et al., 2004).

Quanto aos dados sobre incidência tendo em conta raça ou etnia os resultados são inconsistentes pois existem estudos onde a incidência em pessoas negras se mostrou maior que em caucasianos (Mayeux et al., 1995) mas também existem estudos que mostram o contrário, que a incidência de DP é maior em caucasianos do que em negros ou asiáticos (Wright Willis et al., 2010).

A sua prevalência em países industrializados é aproximadamente 0,3% e com o fenómeno de envelhecimento geral das populações espera-se que o número de doentes duplique até 2030. A idade média de início da doença é de aproximadamente 60 anos, contudo, 10% dos casos são classificados como início precoce, ocorrendo entre os 20 e 50 anos de idade (Dextera & Jenner, 2013).

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

3 Fisiopatologia

A doença de Parkinson é causada pela morte ou deterioração dos neurónios dopaminérgicos na substância nigra. A degeneração dos neurónios que libertam a dopamina causa um desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios (acetilcolina) e inibitórios (dopamina) na região da lesão. Deste desequilíbrio resulta um excesso de movimentos incontrolláveis (C.W. et al., 2009).

É também característico da doença a existência de aglomerados anormais de proteína α -sinucleína, conhecidos como corpos de Lewy, no sistema nervoso central e periférico, nos quais a sinucleína encontra-se ubiquitinada. A contribuição dos corpos de Lewy para a patogénese e fisiopatologia da doença de Parkinson permanece incerta, mas estudos recentes apresentaram a hipótese de que esses oligómeros de α -sinucleína e pequenas fibrilas podem não só causar morte neuronal no local de expressão e formação como também poderão propagar o processo neurodegenerativo dentro do sistema nervoso central. Quando à sua formação, estudos recentes mostraram provas experimentais que a proteína α -sinucleína pode ser libertada pelos neurónios e ser captada pelas células vizinhas induzindo assim a formação de corpos de Lewy que se poderão propagar entre regiões cerebrais interconectadas (Luk et al., 2012; Recasens & Dehay, 2014).

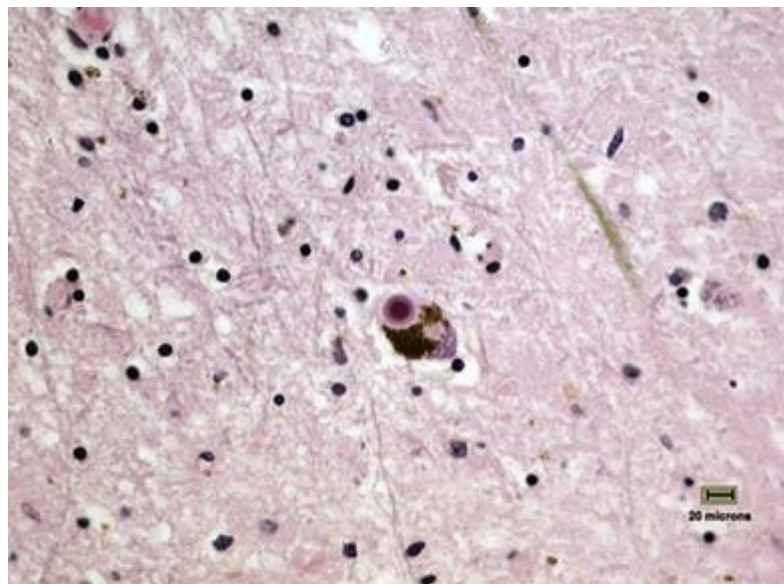


Figura 3.1 Corpos de Lewy.

(Adaptado de: ((Hayes, 2019))

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

O modelo mais citado para explicar a progressão neuropatológica de DP é a hipótese de Braak. A hipótese de Braak apresenta a ideia de que DP desenvolve-se seguindo 4 fases sendo a fase 1 a mais ligeira, e por isso apresentando lesões cerebrais menos extensas, e a fase 4 a mais avançada. Este modelo sugere que a doença de Parkinson se desenvolve inicialmente (fases 1 e 2) na medula e no bulbo olfatório. Esta patologia inicial está associada aos sintomas que antecedem o início dos sintomas motores. Os sintomas nas fases iniciais de desenvolvimento da doença passam por transtorno comportamental do sono REM que consiste na verbalização (às vezes profana) e muitas vezes movimentos violentos (oscilação dos braços, murros) durante o sono e reduzida capacidade olfativa. Nas fases 3 e 4 a patologia progride para a substância nigra pars compacta e outras estruturas do mesencéfalo e do prosencéfalo basal. Nesta fase é de esperar os típicos sintomas motores de Parkinson e é normalmente nestas fases que a doença é diagnosticada. Na doença de Parkinson avançada, a patologia progride para os córtices cerebrais com início de comprometimento cognitivo e alucinações (Braak et al., 2003)

4 Processos Bioquímicos

Existem várias teorias explicativas da patogénese da DP envolvendo processos bioquímicos nomeadamente agregação proteica anormal, neuroinflamação, stress oxidativo, excitotoxicidade e disfunções mitocondriais.

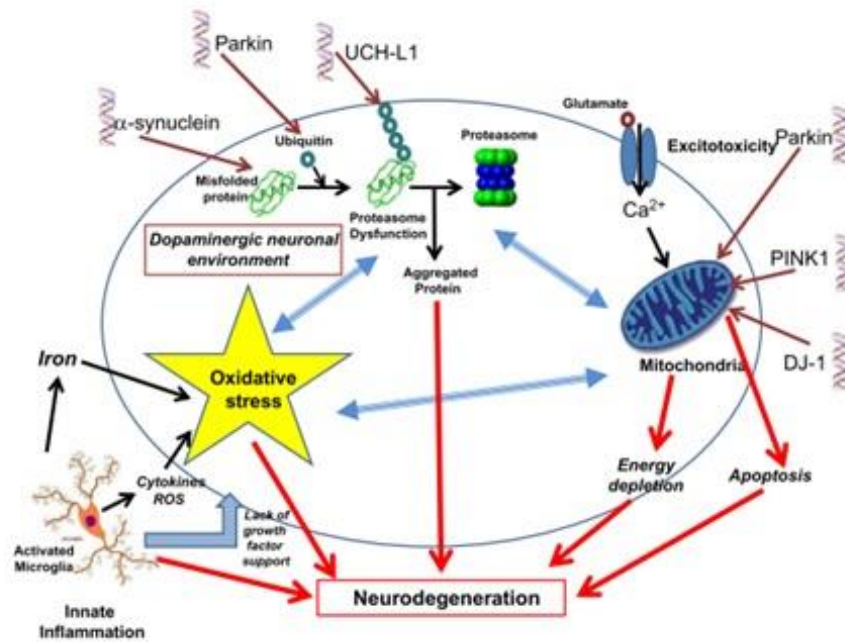


Figura 4.1. Mecanismos bioquímicos.

Mecanismos bioquímicos que contribuem para o processo neurodegenerativo dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra na doença de Parkinson. As setas azuis indicam mecanismos moleculares que podem não só ser tóxicos por si só, mas também poderão influenciar outros mecanismos moleculares característicos de DP. Estruturas em dupla hélice identificam mutações em genes encontrados em DP familiar. As setas castanhas indicam onde a proteína alterada poderá interferir na função celular nomeadamente em mecanismos de morte celular na doença de Parkinson esporádica. ROS: espécies reativas de oxigénio. (Adaptado de: (Dexter & Jenner, 2013))

4.1 Agregação Proteica Anormal

Na maior parte dos casos a patogénese começa com o início da deposição de α -sinucleína nos neurónios dopaminérgicos que dará origem a inclusões citoplasmáticas eosinófilas (corpos de Lewy). A acumulação desta proteína em corpos de Lewy pode dever-se a uma degradação proteica ineficaz ou inexistente pelo sistema ubiquitina-proteassoma (Ruipérez et al., 2010; Spillantini & Goedert, 2018).

4.2 Stress Oxidativo

Após análise *post-mortem* de tecidos cerebrais de portadores de DP verificou-se que a substância nigra apresentava uma cor pálida e daí surgiu a teoria do stress oxidativo.

Quando a atividade do complexo I mitocondrial está comprometida, há um aumento de espécies reativas de oxigénio e por isso uma diminuição dos níveis de glutathione. Essa diminuição poderá resultar da inibição da sua síntese devido a uma inibição da glutathione redutase ou pelo aumento dos níveis e dissulfureto de glutathione (Orth & Schapira, 2002; Sziráki et al., 1998).

Existe uma elevada concentração de ácidos gordos polinsaturados no cérebro o que o torna suscetível a stress oxidativo e a sofrer reações de peroxidação lipídica. Os produtos das reações de peroxidação lipídica são quimicamente reativos e por isso acredita-se que são responsáveis pelos danos tecidulares observados em análise *post-mortem* (Norris & Giasson, 2005).

A síntese de dopamina por si só proporciona stress oxidativo pois desse processo resultam espécies reativas de oxigénio sendo que os neurónios dopaminérgicos são vulneráveis a essas espécies. A dopamina é uma molécula instável que passa por um processo de auto-oxidação de modo a formar quinonas de dopamina e radicais livres. Esta reação é catalisada por metais, oxigénio ou enzimas como a tirosinase. Enzimas como a MAO e a catecol O-metil transferase (COMT) também estão envolvidas no metabolismo da dopamina. MAO-A e MAO-B encontram-se na membrana externa da mitocôndria e degradam o excesso de dopamina no citosol catalisando a sua desaminação oxidativa (Brundin & Langston, 2011). Em condições ditas normais os níveis de dopamina são regulados através do metabolismo oxidativo pela MAO-A que se localiza principalmente nos neurónios catecolaminérgicos. No entanto, com a degeneração neuronal que ocorre durante o envelhecimento e em DP ocorre aumento de MAO-B, localizada nas células gliais, tornando-se na principal enzima a metabolizar a dopamina (Fowler et al., 1997; Saura et al., 1997) que é recebida pelos astrócitos por mecanismos independentes e dependentes de sódio (Inazu et al., 1999; Kimelberg & Katz, 1986).

As quinonas de dopamina podem também contribuir para a neurodegeneração pois podem ciclizar formando aminocromo que é altamente reativo levando à formação de anião superóxido e à depleção do NADPH celular. Os aminocromos têm a possibilidade de se combinar com

proteínas como a α -sinucleína e são também precursores da neuromelanina, um pigmento cerebral que parece contribuir para a neurodegeneração induzindo neuroinflamação (Hastings, 2009).

A dopamina é armazenada em vesículas através de transporte ativo que requer o transportador monoamina 2 (VMAT2), ou seja, VMAT2 permite manter os níveis de dopamina controlados impedindo a formação de ROS. Por isso, neurónios dopaminérgicos com bloqueios genéticos ou farmacológicos em VMAT2 são mais suscetíveis a agentes tóxicos (Uhl et al., 2000).

4.3 Neuroinflamação

O processo de neuroinflamação é controlado pela microglia, pelas células imunológicas inatas, e por células imunes do SNC sendo que, este processo encontra-se relacionado com a perda neuronal (McGeer et al., 1988).

A microglia é ativada em resposta a lesões ou toxicidade originando compostos oxidativos (anião superóxido e óxido nítrico) e produzindo citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF α) que por sua vez podem contribuir para o stress oxidativo. Se a microglia sofrer sobreativação esse processo ocorrerá cronicamente o que irá resultar em respostas neuroinflamatórias desnecessárias e neuroinflamação exagerada (Qian et al., 2010). De facto, os doentes com DP podem apresentar a microglia seis vezes mais reativa do que os indivíduos controlo (Miller et al., 2009).

4.4 Excitotoxicidade

O termo excitotoxicidade foi criado como definição para a morte neuronal causada por altas concentrações de glutamato ou compostos com ação agonista nos recetores para glutamato. O potencial do neurotransmissor glutamato como mediador de eventos patológicos foi descoberto em simultâneo com a sua caracterização como principal neurotransmissor excitatório das sinapses do SNC (D R LUCAS, 1951).

A excitotoxicidade glutaminérgica encontra-se envolvida em alterações neurológicas agudas como isquemia, traumatismo craniano, hipóxia e epilepsia (Meldrum, 2018) como em doenças neurodegenerativas como alzheimer e DP (S A Lipton, 1994).

O aumento de atividade de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato que é libertado derivado da escassez da dopamina, pode aumentar a quantidade de cálcio no interior da célula o que poderá desencadear processos bioquímicos que conduzem a morte celular (Iovino et al., 2020). O aumento de cálcio intracelular leva à ativação de enzimas como proteases, fosfolipases, óxido nítrico e endonucleases que contribuem para a morte celular através de diversos mecanismos (Meldrum, 2018).

4.5 Disfunções Mitocondriais

Em indivíduos afetados com DP são comumente observadas deficiências e danos oxidativos no complexo I da cadeia transportadora de elétrons (Parker & Swerdlow, 1998). Alterações no complexo I (NADH-ubiquinona oxidoreductase) que participa na fosforilação oxidativa e produção de ATP na cadeia respiratória mitocondrial das células da substância nigra, podem resultar no decréscimo da síntese de ATP o que provocará uma crise energética e posteriormente levará à degeneração celular neuronal.

As disfunções mitocondriais podem também dever-se à ação direta ou indireta de genes associados à forma familiar de DP.

O gene Parkina mutado leva à deficiência mitocondrial e à diminuição da sua resistência ao stress oxidativo (Palacino et al., 2004; Pesah et al., 2004). Uma mutação neste gene poderá resultar numa acumulação de mitocôndrias visto que este gene está envolvido no processo de autofagia de mitocôndrias disfuncionais (McBride, 2008).

O gene SNCA (gene codificante da α -sinucleína) contém uma sequência com alvo mitocondrial (Devi et al., 2008). A acidificação do citosol ou sobre-expressão da α -sinucleína podem levar à acumulação da mesma na mitocôndria (Shavali et al., 2008).

A causa mais comum de DP com origem familiar ou aparecimento esporádico (Gandhi et al., 2008) são mutações no gene LRRK2 e 10% da quantidade total da proteína codificada por esse mesmo gene encontra-se na membrana externa mitocondrial (Biskup et al., 2006).

Mutações no gene PINK1 foram identificadas em várias famílias com DP de hereditariedade recessiva. Experiências com ratinhos demonstraram que ao possuir mutações neste gene apresentavam dificuldades na produção e libertação de dopamina (Kitada et al., 1998), respiração mitocondrial alterada e maior sensibilidade ao stress oxidativo. Uma sobre-expressão do gene ou perda de função da proteína PINK1 resulta numa atividade antiapoptótica (Lin & Kang, 2008). Estudos recentes em *Drosophila* e células HeLa (células imortais de linhagem tumoral) têm mostrado que mutações neste gene resultam em alterações morfológicas das mitocôndrias (Clark et al., 2006). Têm vindo a surgir provas de que este gene interage a nível genético com a maquinaria mitocondrial de fissão ou fusão afetando assim várias funções mitocondriais (Hansong Deng et al., 2008).

5 Fatores de Risco

5.1 Pesticidas

A hipótese de que a exposição a pesticidas e a outros compostos químicos aumentam o risco de desenvolvimento de DP foi sugerida após a descoberta da neurotoxicidade de um metabolito do MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) (William Langston et al., 1983). Começaram a surgir diversos estudos relacionando a exposição a pesticidas e o risco de desenvolvimento da doença de Parkinson. Um estudo demonstrou que o risco aumenta com o aumento do número de dias de exposição a pesticidas; o RR foi de 2,3 quando é comparada a exposição por mais de 397 dias versus uma exposição inferior a 64 dias (Kamel et al., 2007).

No geral, a evidência de que a exposição a pesticidas aumenta o risco de doença de Parkinson é substancial, mas o risco associado a compostos específicos permanece incerto (Ascherio et al., 2006; Petrovitch et al., 2002; Weisskopf et al., 2010).

5.2 Metanfetamina

A metanfetamina liga-se ao transportador pré-sináptico de dopamina, aumentando assim as suas concentrações extracelulares danificando os neurónios dopaminérgicos na substância nigra produzindo alterações patológicas semelhantes às observadas no cérebro dos pacientes com doença de Parkinson (Guilarte et al., 2003).

Foi encontrada uma associação entre o uso de anfetamina, em especial a metanfetamina e o risco de desenvolver DP em dois estudos efetuados, sendo um realizado na Califórnia (Callaghan et al., 2010) e outro em Utah (Curtin et al., 2015).

5.3 Cancro

Um risco aumentado da doença de Parkinson entre indivíduos com melanoma está bem documentado. Num grande estudo dinamarquês, incluindo mais de 8000 pacientes com DP, um diagnóstico de melanoma foi associado a um risco 44% maior de desenvolver a doença de Parkinson. Um estudo nacional na Suécia também encontrou a mesma associação entre patologias (Olsen et al., 2006).

A descoberta de que haveria um risco aumentado de sofrer de DP entre indivíduos com histórico familiar de melanoma sugere que haja uma predisposição genética comum, porém, os alelos conhecidos de suscetibilidade a DP parecem não estar relacionados ao risco de desenvolvimento de melanoma pelo que a causa dessas associações continua a carecer de esclarecimento (Liu et al., 2011; Meng et al., 2012; Wirdefeldt et al., 2014).

5.4 Traumatismo Craniano

Um traumatismo craniano pode causar alterações a nível da barreira hematoencefálica que provocarão uma inflamação cerebral de longa duração onde haverá interrupção da função mitocondrial e um aumento da libertação de glutamato e acumulação de α -sinucleína (Connie Marras et al., 2014). Todas estas alterações contribuem para o aumento da incidência de DP após este tipo de lesões.

Os resultados de várias investigações (F. Fang et al., 2012; Rugbjerg et al., 2009) sugerem que o risco de DP parece aumentar significativamente logo após a lesão e diminuir gradualmente ao longo do tempo, no entanto, o aumento do risco de desenvolvimento de DP após lesão poderá provavelmente ser explicado pelo facto de que quedas e traumas deste tipo serem mais frequentes em indivíduos com DP precoce.

5.5 Outros Fatores

Pensa-se que muitos outros fatores como peso ao nascimento, idade dos progenitores, infeções (nomeadamente do SNC), hepatite C, infeção por *Helicobacter pylori*, micronutrientes e macronutrientes poderão estar associados ao desenvolvimento de DP, no entanto, a evidência é escassa e por isso não permite estabelecimento de associação (Gardener et al., 2010; Nielsen et al., 2012; Sasco & Paffenbarger, 1985; W. Y. Y. Wu et al., 2015).

6 Fatores Protetores

6.1 Tabaco

Em estudos prospetivos foi reportada uma diminuição do risco de desenvolvimento de DP em cerca de 70% em indivíduos com hábitos tabágicos. O potencial neuroprotetor da nicotina está a ser investigado em vários estudos usando modelos animais com o intuito de se desenvolver uma estratégia terapêutica que permita abrandar ou parar a progressão de DP já instituída. Existem vários argumentos para explicar esta diminuição, mas nenhum fornece provas irrefutáveis (Hernán et al., 2001; Quik et al., 2007; Thacker et al., 2007).

6.2 Cafeína

A cafeína é o psicostimulante mais consumido nos países ocidentais e apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti apoptose.

O efeito neuroprotetor da cafeína encontra-se bem documentado em modelos experimentais de DP e é possivelmente mediado pelo recetor Adenosina A_{2A} onde a cafeína impede a adenosina de ativar o recetor ao ligar-se ao sítio ativo (antagonista). Ao ligar-se ao recetor A_{2A} a adenosina aumenta a ativação de adenilil ciclase o que leva à ativação da proteína quinase A (PKA) que por sua vez leva a um aumento extracelular de cálcio resultando num aumento da libertação de glutamato o que leva posteriormente a uma neuroinflamação (Kachroo et al., 2010; K. Xu et al., 2010).

A cafeína ao inibir a ligação da adenosina ao recetor diminui a ativação de PKA reduzindo a libertação de glutamato que levará a uma neuroinflamação reduzida (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017; Sääksjärvi et al., 2008).

6.3 Urato

Urato (ácido úrico) é o produto final do metabolismo das purinas nomeadamente da adenosina. Vários estudos laboratoriais em animais forneceram evidências de que o urato pode proteger contra a degeneração dos neurónios dopaminérgicos provavelmente pela ativação da via de resposta mediada pelo NRF2 ativando defesas antioxidantes (Bakshi et al., 2015).

Sendo que se pensa que o stress oxidativo contribui para a patogénese da DP será de esperar que elevados níveis de urato se associem a um menor risco da doença de Parkinson (Oda et al., 2002)

6.4 Atividade Física

Foram efetuados diversos estudos cujos resultados mostram que atividade física moderada ou vigorosa frequente está associada a uma redução de 34% no risco de DP.

De entre os mecanismos propostos para o efeito neuro protetor observado encontra-se o aumento do urato sérico, regulação positiva de PGC1 α e regulação da renovação da dopamina.

Os potenciais benefícios da atividade física em indivíduos com DP são uma área de investigação ativa (H. Chen et al., 2005; Q. Xu et al., 2011; Zigmond & Smeyne, 2014).

6.5 Anti-inflamatórios não esteroides

Tendo em conta a fisiopatologia de DP é de esperar que fármacos com propriedades anti-inflamatórias possam contribuir para o atraso da sua progressão ou até mesmo para prevenção do seu desenvolvimento.

Alguns estudos demonstraram um menor risco de desenvolvimento de DP em indivíduos cuja toma de AINEs igualava ou ultrapassava 2 comprimidos por semana no entanto, essa diminuição

poderá dever-se à utilização de ibuprofeno em específico e não ao uso de outros AINEs (Ascherio & Schwarzschild, 2016; Bornebroek et al., 2007; Honglei Chen et al., 2005).

6.6 Bloqueadores dos canais de cálcio

É entendido que, devido a mecanismos envolvidos na ação dessa família de fármacos, haja um bloqueio do stress metabólico induzido pelo cálcio nas mitocôndrias dos neurónios dopaminérgicos podendo ter um papel essencial no que diz respeito à degeneração desses mesmos neurónios que caracteriza a DP.

Em estudos efetuados neste sentido verificou-se um efeito protetor da isradipina, um bloqueador do canal de cálcio, em modelos animais de DP. A investigação da aplicação da isradipina no contexto de DP continua a ser investigada e segue neste momento em estudo de fase 3 (NCT02168842) (Surmeier, 2007).

7 Manifestações Clínicas

Uma vez que a dopamina controla a atividade muscular, os sintomas relacionam-se essencialmente com o movimento (sintomas motores), no entanto, esta doença também se manifesta a nível não motor.

A MDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) reuniu peritos em distúrbios do movimento para redefinir DP em termos clínicos. Esses peritos sugeriram que se devia considerar que DP ocorre em 3 estágios:

DP pré-clínico, quando o processo neurodegenerativo já se iniciou, mas ainda não há sinais clínicos ou sintomas no doente;

DP prodrómico, quando existem sinais clínicos ou sintomas, mas estes não são suficientes para resultar num diagnóstico. Na fase prodrómica já existe sintomatologia, principalmente não motora, porém essa sintomatologia raramente é associada à doença de Parkinson;

DP clínica, quando todos os critérios de diagnóstico se encontram presentes no doente (Postuma et al., 2015).

Os sintomas motores principais de DP incluem tremor em repouso (ou seja, suprimido por movimento), bradicinesia, instabilidade postural e rigidez:

O tremor apresenta-se geralmente como unilateral sendo inicialmente observado numa única extremidade (como por exemplo, num único dedo) e é o sintoma mais associado a DP. Após o aparecimento do tremor os doentes tendem a desenvolver outros sintomas motores (Shulman et al., 1996).

A bradicinesia é caracterizada pela diminuição da velocidade de realização de uma tarefa motora. Os movimentos espontâneos encontram-se diminuídos. O movimento de pestanejar torna-se mais lento, todos os músculos faciais movem-se menos tornando a face menos expressiva (hipomímia) e o discurso torna-se lento e monótono. Tudo isto afeta também o mecanismo de deglutição (Ashton et al., 2019; Cooper et al., 1994; Francois et al., 1997).

A instabilidade postural resume-se num equilíbrio comprometido, proporcionando quedas. A rigidez ou resistência ao movimento resulta da contração e tensão permanente dos músculos (D. R. Williams et al., 2006).

A rigidez, como o próprio nome indica, caracteriza-se pelo enrijamento dos músculos, tornando a execução de movimentos cada vez mais difícil. Dá-se um aumento da resistência ao movimento geralmente acompanhada pelo fenómeno “roda dentada” (Broussolle et al., 2007).



Figura 7.1. Ilustração das características físicas de um paciente de DP tendo em conta os principais sintomas.

(Adaptado de: <https://www.infoescola.com/doencas/mal-de-parkinson/>)

Na fase prodromal, os sintomas incluem transtorno comportamental do sono REM, perda da sensação olfativa, obstipação, disfunção urinária (presente em 84% dos indivíduos diagnosticados), depressão, ansiedade (estão presentes em 35% dos doentes, no entanto um doente com ansiedade pode estar ou não deprimido), entre outros (Chaudhuri & Naidu, 2008; Chaudhuri & Schapira, 2009; O'Sullivan et al., 2008).

A demência em DP tem uma prevalência de 30-40% (Maryland, 2014).

8 Diagnóstico

Atualmente, não existe ainda um exame definitivo que confirme ou não a presença da doença.

O diagnóstico de DP é baseado em história familiar e critérios clínicos. O diagnóstico baseado em critérios clínicos requer a presença de bradicinesia e de pelo menos mais um sintoma motor e a melhora desses mesmos sintomas aquando do tratamento com levodopa (Postuma et al., 2015).

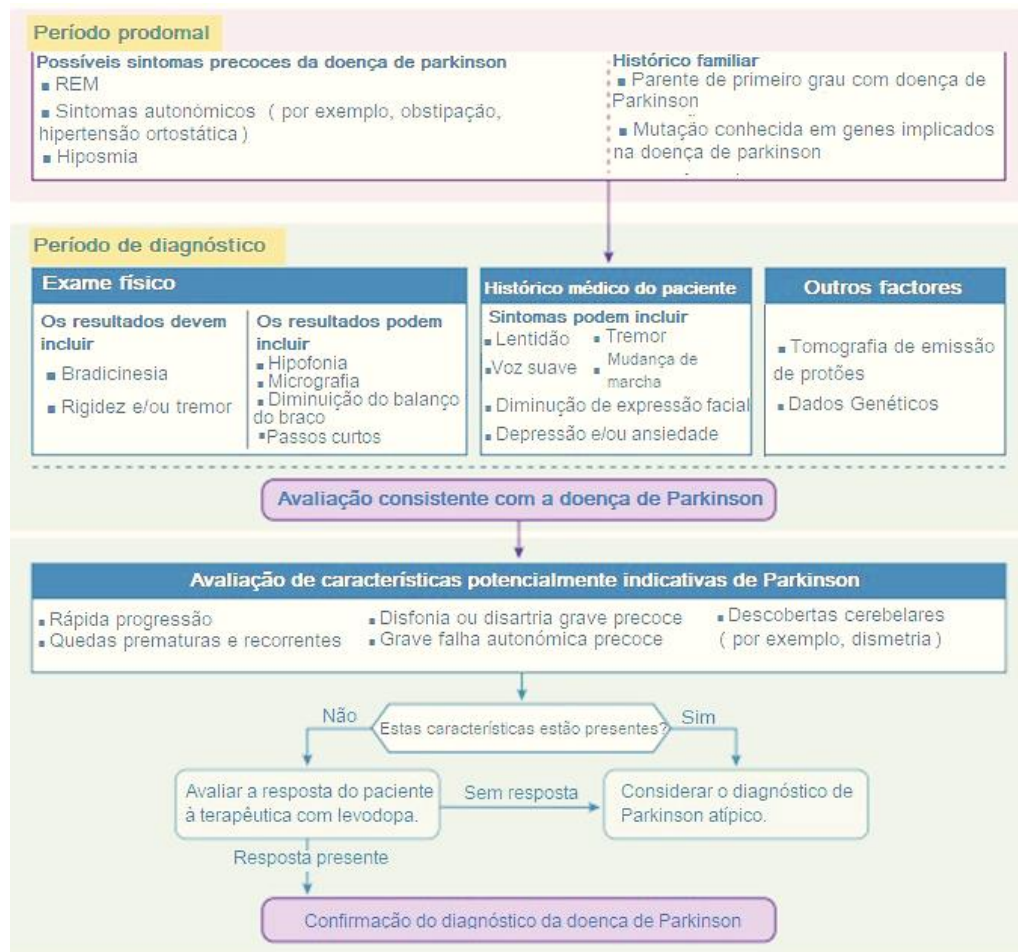


Figura 8.1 Esquema de diagnóstico da doença de Parkinson.

Adaptado de ((Armstrong & Okun, 2020)).

O diagnóstico errado de DP a um individuo pode acontecer por diversas causas. Um dos erros mais comuns dá-se quando os indivíduos são diagnosticados com DP quando na realidade sofrem

de tremor essencial, doença de Alzheimer ou Parkinson vascular (A.J. et al., 2002; Meara et al., 1999).

As taxas de erro associadas ao diagnóstico tendo por base critérios clínicos mostram a importância da existência de um exame definitivo de diagnóstico de DP. Esses exames definitivos incluem testes genéticos, testes de capacidade de resposta dopaminérgica, estudos neurofisiológicos, testes de função autonómica, testes de função olfativa e neuroimagem. A maioria destes testes já têm vindo a ser utilizados para o diagnóstico da doença estabelecida vs outras formas de Parkinson degenerativo, no entanto, a sensibilidade e especificidade no diagnóstico precoce não foram definidas (Tolosa et al., 2006).

Muitos dos sintomas característicos de DP podem também dever-se ao processo de envelhecimento normal ou de comorbidades e condições clínicas multifatoriais (por exemplo diabetes ou cancro) (Jankovic, 2008).

9 Tratamento

Há mais de 50 anos que o tratamento sintomático da DP tem sido otimizado com recurso a farmacoterapia, estimulação cerebral profunda e fisioterapia. Os fármacos disponíveis para tratamento incluem L-dopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO-B e da COMT e amantadina. Tendo em conta a progressão da doença podem ser usadas diferentes formulações orais de L-dopa ou agonistas dopaminérgicos como por exemplo formulações de libertação prolongada. Aplicação transdérmica ou bombas parentéricas para fornecimento contínuo de fármaco podem ser prescritas. Alternativamente ou em complementaridade com o tratamento farmacológico poderá ser sugerido ECP. Em conjunto com a terapêutica farmacológica é importante que os pacientes recorram à fisioterapia, terapia de fala e nutrição para melhorar a sua qualidade de vida (Oertel & Schulz, 2016).

Os pacientes com DP apresentam uma boa resposta no início da terapêutica, seja com a introdução de um ou mais medicamentos. No entanto, 5 anos após o início da terapêutica farmacológica tendem a surgir algumas complicações, os pacientes experienciam sintomas motores como discinesia, flutuações *on-off*, mobilidade reduzida e também manifestações não motoras. Esses sintomas resultam da perda de benefício da medicação o que sugere revisão das terapêuticas instituídas (Fahn et al, 2004)

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

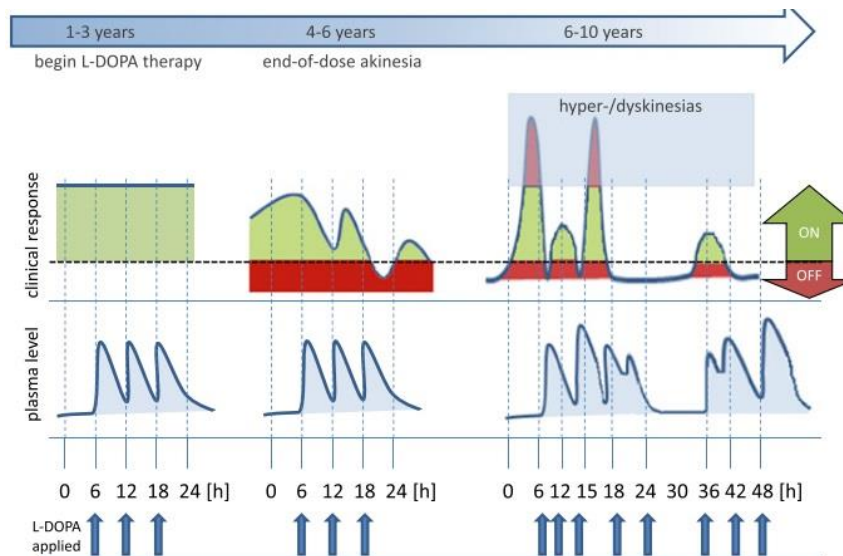


Figura 9.1 Esquema de Administração de levodopa, o nível plasmático e a resposta clínica.

Após administração de levodopa o seu nível plasmático aumenta durante um período, mas mostra-se inconstante durante o decorrer do dia. 1-3 anos após a introdução da terapêutica a resposta clínica, denominada fase "ON", é constante. Esse período é denominado "honey moon". Cerca de 6-10 anos após o início da terapia, o aumento dos níveis plasmáticos continua a verificar-se, mas os pacientes sofrem normalmente de discinesia durante a fase "ON" e/ou a dose de L-Dopa não resulta necessariamente numa resposta clínica mensurável. (Adaptado de: (Oertel & Schulz, 2016)).

A escolha da terapêutica de DP para um determinado paciente tem de ter em conta o início e a duração da doença bem como a situação social, o estatuto do doente, a eficácia das terapias selecionadas e o perfil dos efeitos secundários no tratamento a curto e longo prazo. Deve visar funções motoras, autonómicas, cognitivas, comunicativas e sintomas psiquiátricos. (Oertel & Schulz, 2016)

O objetivo de instauração de terapêutica é reduzir ou prevenir a dependência do paciente, ou seja, preservar a sua independência e competência social. No geral, o objetivo é prevenir ou atrasar a deterioração da qualidade de vida do paciente (Oertel & Schulz, 2016).

9.1 Terapêutica Oral com Levodopa

A L-dopa ou levodopa foi a primeira substância ativa usada no tratamento sintomático de DP, e sempre em combinação com inibidores da descarboxilase para evitar efeitos periféricos (Fahn et al, 2004). Esta terapêutica é recomendada em todas as fases do desenvolvimento de DP.

A levodopa é usada em monoterapia pois tem um efeito e perfis de efeitos secundários a curto prazo superiores a todos os restantes fármacos usados em DP (cloridrato de amantadina, anticolinérgicos, dopaminérgicos, inibidores da MAO-B)(Gray et al., 2014). Existem preparações de levodopa *standard*, dispersíveis e de libertação lenta sendo que o tempo de meia vida é muito semelhante em todas elas.

As preparações de libertação lenta proporcionam um pico plasmático 1-2h depois do pico plasmático observado com administração de preparações orais *standard*. As preparações orais *standard* têm uma biodisponibilidade de cerca de 90%, enquanto as preparações de libertação lenta proporcionam uma biodisponibilidade de cerca de 70%, o que leva a que as preparações de libertação lenta sejam preferencialmente administradas à noite, sobretudo para evitar a potencial interação da preparação de libertação lenta de L-Dopa com alimentos ricos em proteínas, a fim de reduzir a acinesia noturna (Oertel & Schulz, 2016).

9.2 L-Dopa-terapia de infusão

A terapia de infusão intrajejunal com L-Dopa está registada para o tratamento da DP em estágios avançados com flutuações motoras marcadas (Olanow et al., 2014).

Esta terapia permite que a levodopa seja introduzida diretamente no jejuno através de um tubo fixado na parede abdominal que se encontra externamente ligado a uma bomba. Este método permite manter as concentrações plasmáticas de levodopa constantes e não dependentes do normal esvaziamento gástrico.

Esta terapia é normalmente recomendada em monoterapia e é bastante dispendiosa. Esta terapia é recomendada apenas quando as flutuações motoras e discinesia em fases avançadas de DP não

estão a ceder com terapêutica oral e quando o paciente tem suporte social suficiente para garantir os devidos cuidados higiénicos do tubo.

Uma perda repentina da eficácia sob infusão jejunal de L-Dopa é muito provavelmente um resultado de luxação, desconexão ou obstrução do tubo jejunal. Se a concentração plasmática de L-dopa não for repostada rapidamente poderá levar a uma crise acinéctica (C.W. et al., 2009; Oertel & Schulz, 2016).

9.3 Agonistas dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos exercem a sua ação pela estimulação direta dos recetores dopaminérgicos localizados nos neurónios pós-sinápticos. Ao contrário da levodopa, estes fármacos não necessitam de ser metabolizados previamente para atuarem. Este grupo de fármacos apresentam-se como uma alternativa eficaz à levodopa em indivíduos jovens e podem ser primeiramente prescritos em monoterapia, ou em associação com levodopa em fases de DP mais avançada.

Existem dois tipos de agonistas dopaminérgicos, os derivados ergolínicos e os não ergolínicos. Os agonistas dopaminérgicos ergolínicos (bromocriptina, lisurida, pergolida e cabergolina) foram os primeiros a serem utilizados, no entanto, a sua utilização está restringida pelo risco de fibrose valvular cardíaca. Os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos (apomorfina, pramipexol, ropinirol e piribedil) podem ser administrados por via oral, transdérmica e subcutânea (Oertel & Schulz, 2016; Poewe, 2008; Schapira et al., 2013).

9.4 Farmacoterapia combinada

Com o intuito de diminuir o tempo “*off*”, as doses, frequência e formulações de levodopa e/ou outros fármacos são alteradas. A uma terapêutica com levodopa instituída poderá adicionar-se um fármaco agonista dopaminérgico. Para além disso, é possível aumentar a duração de efeito da levodopa através do bloqueio de enzimas que a degradam, ou seja, adicionando inibidores da

MAO-B ativos centralmente (rasagilina, selegilina) ou inibidores da COMT ativos periféricamente (entacapone, opicapone, tolcapone).

Os agonistas dos recetores de dopamina como o pramipexol, ropinirol, pergolida e cabergolina atrasam o aparecimento de complicações motoras quando a terapêutica com estes fármacos antecede o tratamento com L-dopa (Fox et al., 2011).

Efeitos adversos da levodopa e agonistas dopaminérgicos incluem hipotensão ortostática, distúrbios gastrointestinais, sonolência diurna, psicose e distúrbio obsessivo-compulsivo grave (Oertel & Schulz, 2016).

9.5 Estimulação Cerebral Profunda (ECP)

A estimulação cerebral profunda surge como uma opção revolucionária de tratamento para DP e outras patologias como tremor essencial, e distúrbio obsessivo compulsivo grave.

Os gânglios basais são núcleos neuronais localizados na base do cérebro. Pensa-se que a sua função seja integrar e processar a entrada de informação sensorimotora principalmente a partir do córtex cerebral. Os gânglios basais são compostos por 4 estruturas: a substância nigra, o striatum, o globus pallidus e o núcleo subtalâmico.

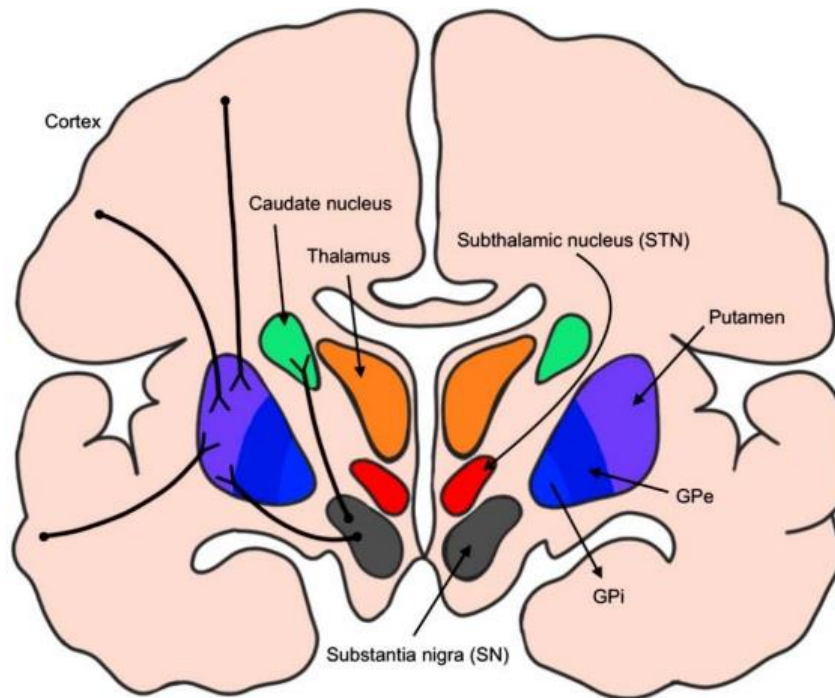


Figura 9.2. Estruturas do Gânglio Basal.

(Adaptado de: (Aum & Tierney, 2018)).

A terapêutica farmacológica tem como objetivo repor os níveis normais de dopamina, seja recorrendo a L-dopa, agonistas dopaminérgicos ou inibidores periféricos da MAO-B, no entanto, após algum tempo da instituição da terapêutica esta torna-se insuficiente.

Os sintomas motores de DP só por si não são uma indicação para ECP, mas sim o aparecimento de complicações debilitantes resultantes do tratamento farmacológico. A ECP para além de tratar os sintomas motores de DP também melhora significativamente os efeitos secundários que são induzidos pela terapêutica farmacológica.

De um ponto de vista biofísico, a corrente elétrica induz a despolarização neuronal provocando a abertura/ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem gerando potencial de ação o que permite que o cálcio entre na célula resultando na libertação de neurotransmissores, neste caso a dopamina (Aum & Tierney, 2018; J. Y. Fang & Tolleson, 2017).

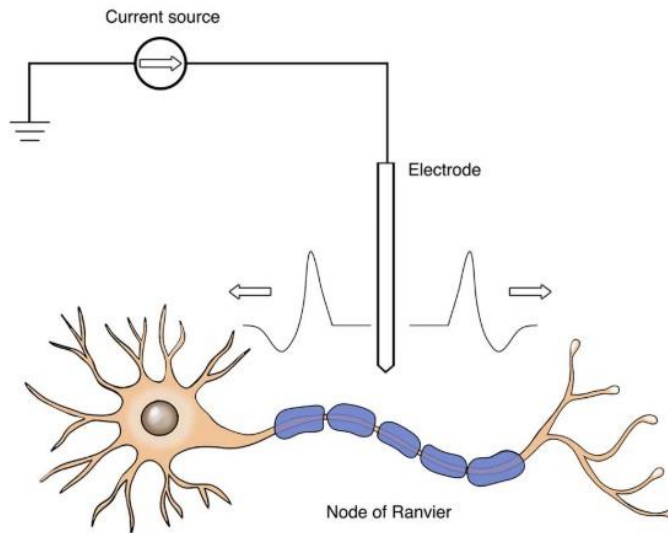


Figura 9.3. O eléctrodo

O eléctrodo controlado por corrente induz a despolarização dos axónios. Os registos da actividade neural em resposta à estimulação de alta frequência têm mostrado uma ativação preferencial dos axónios em relação aos corpos celulares neuronais (Adaptado de: (Aum & Tierney, 2018)

9.6 Perspetivas terapêuticas

Com o aumento da frequência de DP aumenta também a necessidade de terapêuticas cada vez mais efetivas e com menos efeitos adversos. Espera-se que se consiga obter fármacos com mecanismos de ação não dopaminérgicos para o tratamento de DP. Moléculas antagonistas do recetor A_{2A} da adenosina são bastante promissoras (M. Williams et al., 1997), uma vez que conseguem atuar em vias de sinalização específicas, melhoram a atividade motora (LeWitt et al., 2008) e poderão atuar como agentes neuroprotetores.

Compostos que atuam nos sistemas de neurotransmissão glutaminérgico, adenosinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico, GABAérgico, cannabinoide e opióide estão a ser extensamente estudados e testados uma vez que todos estes sistemas são ativados aquando da diminuição da dopamina. No entanto, nos testes efetuados não se obtiveram os efeitos desejados (Linazasoro et al., 2008).

Também se encontram sob o olhar atento dos investigadores os compostos derivados das fenilcromonas-carboxamidas devido à sua capacidade de inibir a MAO-B, com uma diminuição dos efeitos adversos comparando com os inibidores da MAO-B disponíveis atualmente. Pensa-se

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

também que estes compostos possam inibir os recetores A_{2A} da adenosina (Follmer & Netto, 2013).

10 Genética

A genética é um fator de risco substancial para o desenvolvimento de DP. A investigação da contribuição genética da patogênese de PD foi impulsionada pela identificação de mutações no gene codificante da α -sinucleína (SNCA), responsáveis pelo aparecimento da doença (Nussbaum & Polymeropoulos, 1997).

Após essa descoberta surgiram muitas outras investigações que identificaram vários genes implicados no aparecimento de DP. Foram também identificadas várias formas monogênicas da doença e numerosos fatores de risco genéticos.

Mutações altamente penetrantes resultam em formas monogênicas raras da doença em genes como SNCA, Parkina, DJ-1, PINK1, LRRK2 e VPS35. Verificou-se também que mutações de penetrância incompletas nos genes LRRK2 e GBA são fortes fatores de risco para a DP. Adicionalmente, mais de vinte variantes genéticas comuns foram associadas à modulação do risco para a DP.

A investigação da genética mendeliana da DP forneceu conhecimento imprescindível à compreensão da fisiopatologia das formas idiopáticas da doença, no entanto, todo o conhecimento adquirido ainda não nos permite identificar exatamente qual o processo que justifica a associação entre alelos de risco e a fisiopatologia da doença.

10.1 Fatores de Risco Genético

Como resultado de vários estudos foram identificados vários genes e *loci* de risco para desenvolvimento de DP. Foi o estudo do genoma humano que permitiu que esses mesmos fatores de risco genéticos fossem identificados e atualmente reconhecem-se três genes com clara relevância: SNCA, LRRK2, GBA.

10.1.1 Alfa-sinucleína (SNCA)

O gene da α -sinucleína foi alvo de muitas investigações na área da genética da DP e a sua associação com DP tem vindo a ser altamente comprovada. Os estudos de associação genética permitem identificar uma quantidade de polimorfismos desvendando aos poucos o risco genético deste *locus*.

Um dos estudos foi realizado por Krugger e colegas cientistas (Krüger et al, 1998) que pretendiam estabelecer se haveria variabilidade comum no gene SNCA para se concluir se este gene estaria ou não implicado no risco de aparecimento da forma esporádica da DP. Esse estudo indicou que o genótipo APOE, que é um importante fator de risco para a doença de Alzheimer de instalação tardia interagia com um dinucleótido presente no gene SNCA. A combinação entre o alelo APOE4 e o alelo NACP 1 do promotor do polimorfismo do gene SNCA demonstrou variar entre os pacientes que sofrem de DP esporádica e o grupo controlo. A interação entre o gene SNCA e o genótipo APOE não apresenta replicação, porém uma outra investigação foi levada a cabo por Maraganore e os seus colegas (Maraganore et al., 2006), que provaram a existência de variantes de risco para desenvolvimento de DP localizadas no promotor do gene SNCA ficando assim provado que existe uma associação entre a variabilidade genética que ocorre no locus SNCA e a DP (Okubadejo et al., 2006).

10.1.2 Cinase LRRK2 (*leucine-rich repeat kinase 2*)

O estudo da variabilidade comum deste gene, em várias populações, permitiu a descoberta de mutações causadoras de DP monogénica.

O locus LRRK2 foi primeiramente identificado em populações asiáticas, mas também já foi identificado, através de estudos de associação genética, em populações caucasianas. No entanto, a variante danosa para estas populações ainda permanece desconhecida (Hernandez et al., 2016).

A variante G2385R causadora de DP foi identificada em populações asiáticas e provou-se que se tratava de um alelo que duplicava o risco de instalação da DP. Esta descoberta abrangeu

populações asiáticas de diferentes áreas geográficas como Japão, Taiwan, China entre outros (Di Fonzo et al., 2006; M. J. Farrer et al., 2007; Gandhi et al., 2008).

A variante R1628P foi associada à duplicação do risco de DP sendo observada em várias populações asiáticas como chineses, tailandeses e taiwaneses (Wu-Chou et al., 2013; X. Wu et al., 2012)

Existem várias variantes do gene LRRK2 que foram avaliadas e mostraram estar associadas ao risco do aparecimento da DP (Ross et al., 2011; X. Wu et al., 2012).

10.1.3 Glucocerebrosidase (GBA)

A associação entre GBA e DP foi conseguida por observação clínica ao contrário dos outros fatores de risco genéticos. Este gene tinha sido já associado à doença de Gaucher, uma doença de armazenamento lisossomal (Tsuji et al., 1987).

A suposição de que a deficiência no gene GBA poderia estar associada à predisposição para DP surgiu na perceção de que uma porção significativa de pacientes com doença de Gaucher relatavam sintomas de parkinsonismo. Mais tarde, um grupo de investigadores foi capaz de provar que uma única mutação neste gene é suficiente para aumentar o risco para DP (Aharon-Peretz et al., 2004).

Em populações judias oriundas da Europa Central e Oriental, a frequência de duas mutações no gene GBA (N370S e L444P) era de 15% em pacientes com DP e de 3% em controlos.

Populações judias de outras partes do globo apresentaram uma percentagem mais baixa, sendo 3% para pacientes com DP e 1% para os controlos (Sidransky et al., 2009). Estas duas variantes também já foram associadas ao risco de demência dos corpos de Lewy e à DP com sintomas de demência (Nalls et al., 2013).

A GBA é uma enzima necessária para a quebra dos glucocerebrosídeos em ceramida. Um estudo demonstrou que a diminuição dos níveis de glucocerebrosidase nos neurónios corticais provoca acumulação de α -sinucleína e mais tarde, os mesmos cientistas provaram que existe um aumento dos níveis da proteína α -sinucleína em neurónios dopaminérgicos provenientes de células

estaminais pluripotentes de pacientes com a doença de Gaucher. A acumulação de proteínas Tau não foi observada pelo que na DP associada ao gene GBA há uma preferência pela α -sinucleína (Mazzulli et al., 2011).

A actividade da glucocerebrosidase encontra-se mais diminuída em pacientes com mutações no gene GBA e em pacientes que apresentam formas esporádicas de DP o que vem confirmar o seu papel na patogénese de DP (Gegg et al., 2012).

10.2 Formas Monogénicas

As formas monogénicas de uma doença são produzidas pela mutação ou alteração na sequência de DNA de um só gene.

As formas monogénicas da DP apenas permitem explicar uma pequena fração dos casos familiares, o que sugere que ainda haverá muito para investigar tanto no domínio genético como no não-genético, no entanto, a compreensão das formas monogénicas poderá levar a um maior conhecimento pois pensa-se que exista uma correlação entre os genes com mutação que causam a doença e aqueles que possuem variantes de risco.

Mutações em genes como SNCA (PARK1; que codifica α -sinucleína), LRRK2 (PARK8; que codifica dardarina) e VPS35 (PARK17; que codifica a proteína vacuolar 35) têm demonstrado serem responsáveis por formas autossómicas dominantes de DP.

Mutações noutros genes como PINK1 (PARK6; quinase PTEN-induzida 1), DJ-1 (PARK7), Parkina (PARK2), ATP13A2 (PARK9), FBXO7 (PARK15) e PLA2G6 (PARK14) estão associados a formas autossómicas recessivas de DP.

10.3 Formas Autossómicas Dominantes

10.3.1 Alfa-sinucleína (SNCA)

A primeira mutação associada a DP determinada recorrendo à técnica de mapeamento de ligação foi no gene SNCA, localizado no braço longo do cromossoma 4 (4q21) (Nussbaum & Polymeropoulos, 1997).

Uma mutação missense A53T no gene SNCA foi identificada numa grande família italiana e em três famílias gregas com formas autossómicas dominantes da doença. Este haplótipo foi descoberto mais tarde em várias famílias o que poderá sugerir a existência de um ancestral comum (Athaniassiadou et al., 1998).

Após a descoberta de mutações no SNCA causadoras de formas familiares raras de DP, foi descoberto também que α -sinucleína é o componente maioritário dos corpos de Lewy, a marca patológica de DP (Spillantini & Goedert, 2018). Esta descoberta permitiu que se assumisse um elo entre a etiologia e a patogénese das formas esporádicas de DP e das formas familiares raras da mesma.

Mutações no gene SNCA são raras. Por agora, apenas foram descobertas cinco mutações diferentes no gene da α -sinucleína em famílias com hereditariedade dominante para a DP.

As mutações descobertas incluem a A53T, A30P (Kruger et al. 1998), E46K (Zarranz et al., 2004), G51D (Kiely et al., 2013) e H50Q (Proukakis et al., 2013). As mutações mais recentemente identificadas foram a G51D e H50Q.

Doença de Parkinson: Genética e Farmacogenómica

Mutação	Fenótipo
A53T	Instalação de DP em idades precoces. Rápida progressão e quadro clínico severo com sintomas como demência e distúrbios psiquiátricos e autonómicos.
A30P	Instalação de DP em idade avançada. Quadro clínico ligeiro.
E46K	Instalação de DP em idade avançada. Quadro clínico semelhantes ao dos indivíduos com demência de corpos de Lewy.
G51D	Co-segregador de doença. Prevê-se que seja uma mutação do tipo funcional associada a um quadro clínico semelhante ao produzido pela mutação A53T.
H50Q	Os estudos de co-segregação não estão ainda disponíveis pelo que não é aconselhado assumir que a mutação é patogénica.

Tabela 10-1. Mutações descobertas no gene SNCA e respetivos fenótipos.

(Adaptado de: (Hernandez et al., 2016))

Alterações no gene SNCA como duplicações e triplicações também foram associadas a DP familiar. Foi possível estabelecer-se uma relação direta entre o número de cópias do gene e a idade de estabelecimento de doença, severidade do quadro clínico e progressão.

O estabelecimento precoce de DP e uma progressão acelerada da mesma foi associada à triplicação genómica da α -sinucleína. Em contraste, indivíduos com duplicação genómica da α -sinucleína apresentam um quadro clínico atenuado (Matt Farrer et al., 2004). As duplicações genómicas são consideradas a causa mais comum da doença familiar e também de casos esporádicos (Jeon et al., 2008).

O aumento dos níveis de α -sinucleína parece estar relacionado com um início precoce de DP e um quadro clínico severo pois indivíduos com quatro cópias da de α -sinucleína apresentam uma progressão mais acelerada da doença comparando a indivíduos que possuem apenas três cópias.

O papel da α -sinucleína e a sua influência em DP permanece desconhecida. Sabe-se que a α -sinucleína encontra-se ligada a jangadas lipídicas no citosol. As jangadas lipídicas correspondem a microdomínios da membrana plasmática onde se encontram concentrados recetores específicas e moléculas envolvidas na sinalização celular. A interação da α -sinucleína à jangada lipídica encontra-se associada então aos processos de sinapse (Fortin et al., 2004). Uma outra investigação (Nemani et al., 2010) reforçou essa associação entre a α -sinucleína e o processo de sinapse e mostra que a sobre-expressão do gene SNCA humano em ratinhos inibe a transmissão sináptica.

Nas experiências efetuadas usando mutações humanas no gene SNCA em ratinhos concluiu-se que são mutações que propiciam a produção de oligómeros com baixo peso molecular, como a mutação E35K e a E57K, que resultam num maior número de mortes dos neurónios dopaminérgicos na substância nigra do que aquelas mutações que levam a uma rápida formação de fibrilas como a mutação A30P e a A53T (Winner et al., 2011).

Todas as investigações permitiram demonstrar a importância do gene SNCA na interação membranar e atividade sináptica.

No futuro será necessária mais investigação para que se alcance um conhecimento completo dos mecanismos da doença e da função deste gene.

10.3.2 Cinase LRRK2 (*leucine-rich repeat kinase 2*)

Mutações no gene LRRK2 foram descobertas em famílias com hereditariedade autossómica dominante para DP. As mutações revelaram-se frequentes e foram encontradas em casos esporádicos e casos familiares da doença. O facto desta mutação ter sido encontrada nas duas formas da doença apoiou a teoria de que existe uma via comum na sua patogénese (Zimprich et al., 2004).

Foram identificadas mais de cem mutações, no entanto, apenas é conhecida a patogenicidade de sete dessas mutações; R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T, N1437H.

As prevalências destas mutações variam consideravelmente entre populações (Toft et al., 2007).

A mutação G2019S é a mais frequente, sendo responsável por 40% dos casos familiares e esporádicos de DP em árabes que habitam o Norte de África (Lesage et al., 2005; Lesage et al., 2006), 30% das formas familiares da doença nas populações judias provenientes da Europa Central e Oriental (Ozelius et al., 2006), 6% dos casos familiares na Europa (Di Fonzo et al., 2005) e por volta de 3% dos casos esporádicos na Europa e América do Norte (GILKS et al., 2005). Os dados suportam a ideia de que esta mutação surgiu de um ancestral comum com origem no Norte de África difundindo-se mais tarde devido à emigração judaica (Matthew Farrer et al., 2005).

Esta mutação apresenta valores de penetrância diferentes em cada faixa etária o que sugere que este parâmetro seja dependente da idade. Os valores são 28% para idades de 59 anos, 51% aos 69 anos e 74% aos 79 anos (Healy et al, 2008)

As seis mutações restantes são muito menos frequentes. A mutação R1441G apresenta uma prevalência de 15% nos pacientes com DP no país Basco sendo que a idade de instalação da doença é variável, a DP instala-se entre a quarta e a nona década de vida sendo o seu quadro clínico comparável com a DP esporádica típica (Mata et al., 2005).

Os mecanismos patogénicos envolvendo mutações no gene LRRK2 que resultam em DP continuam em investigação. A proteína LRRK2 é complexa, possui muitos domínios de interação e dois domínios enzimáticos sendo que mutações que a afetam podem também afetar diversas funções proteicas.

10.3.3 Proteína associada ao endereçamento de proteínas ao vacúolo, VPS35 (vacuolar protein sorting – associated protein 35)

A descoberta de proteínas que são codificadas por regiões específicas do genoma apenas foi conseguida através de um método de sequenciação de alto rendimento como a sequenciação do exoma total. O exoma, representando cerca de 1% do genoma humano, é a fração do genoma codificada pelos genes. Cerca de 85% das mutações identificadas em patologias com hereditariedade mendeliana foram descobertas recorrendo ao exoma.

Recorrendo à sequenciação do exoma total descobriu-se a mutação D620N no gene VPS35. Essa mutação é tida como sendo a causa de DP tardia em estudos realizados na Austrália e na Suíça (Kumar et al., 2012; Zimprich et al., 2011).

O gene VPS35 encontra-se no cromossoma 16 (16q11.2) e codifica a proteína associada ao endereçamento de proteínas ao vacúolo. Essa proteína é uma subunidade de um complexo denominado “retromer” sendo que esse complexo encontra-se envolvido nos transportes endossomal-lisossomal.

Valores de 0,1% a 1% são atribuídos à frequência da mutação D620N em casos familiares (Vilariño-Güell et al., 2011). A idade média de instalação de DP ronda os 51 anos apresentando um quadro clínico de acentuadas bradicinesias, rigidez, tremor e instabilidade corporal numa percentagem de cerca de 60%.

Atualmente estão a desenvolver-se estudos com o intuito de verificar se as mutações envolvendo a proteína codificada pelo gene VPS35 alteram os níveis de Catepsina D sendo que esta é uma proteína que se encontra implicada na degradação da α -sinucleína (Cullen et al., 2009).

Futuramente, estudos genéticos e funcionais poderão determinar os mecanismos associados a VPS35 subjacentes a DP.

A distribuição das mutações do gene VPS35 varia consoante a etnia e embora os dados disponíveis sejam limitados o impacto desta mutação demonstra ser significativo em indivíduos com história familiar positiva e uma boa resposta à levodopa (Hao Deng et al., 2013).

10.4 Formas autossómicas recessivas da doença de Parkinson

Foram identificadas mutações em 6 genes responsáveis por formas autossómicas recessivas de instalação precoce. PARK2, PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATP13A2 (PARK9; ATPase tipo 13A2), PLA2G6 (PARK14; fosforilase AS, grupo VI) e FBX07 (PARK15; proteína 7 da F-box) (Hernandez et al., 2016).

10.4.1 Parkina

Mutações no gene Parkina foram encontradas numa família japonesa com parkinsonismo juvenil de transmissão autossómica recessiva (PJAR) (Kitada et al., 1998).

O gene Parkina localiza-se no cromossoma 6 (6q25.2-27). Este gene codifica a ubiquitina E3 ligase formada por três domínios; um “ubiquitin like” (Ubl) e dois domínios de ligação.

A enzima ubiquitina E3 ligase é expressa maioritariamente no sistema nervoso participando no sistema de degradação de proteínas (proteassoma). Mutações no gene Parkina levam à perda de função. Sendo inativado o seu papel de ligase E3 a ubiquitinação das proteínas alvo fica comprometida levando à sua acumulação. Gera-se por isso uma acumulação tóxica de proteínas por já não ser possível a sua degradação via ubiquitina/proteassoma dependente da parkina (Scuderi et al., 2014). Os agregados tóxicos de proteínas parecem ter um papel essencial na patogénese de DP pois encontram-se relacionados com a degradação dos neurónios na substância nigra. O papel da ligase E3 na DP continua a ser estudado sendo que evidências mostram que mutações no gene Parkina podem levar a dano mitocondrial (Palacino et al., 2004).

Foram identificadas mais de cem mutações (deleções, inserções, duplicações, triplicações e mutações pontuais) neste gene sendo que a maioria, cerca de 54%, são grandes deleções ou duplicações de um ou mais exões. Um terço das mutações são alterações de nucleótidos e 13% são deleções menores (Grünewald et al., 2012).

Este tipo de mutações são a principal causa de PJAR e de parkinsonismo de instalação precoce. Dados científicos mostram que cerca de 50% dos indivíduos com este tipo de parkinsonismo têm

menos de 25 anos e que 3-7% têm idades compreendidas entre 30-45 anos (Schulte & Gasser, 2011). Estas mutações são encontradas em 77% dos casos esporádicos que se instalam antes dos 20 anos (LÜCKING et al., 2000)

A patologia de DP associada a estas mutações consiste numa perda significativa de neurónios da substantia nigra, patologias ocasionais nas proteínas Tau e uma ausência de corpos de Lewy em análise post-mortem. Uma explicação possível para a ausência dos corpos de Lewy pode se prender pelo facto de que a DP associada a mutações da Parkina instala-se em idades muito jovens (Doherty & Hardy, 2013).

Existe a proposta de que o gene Parkina interage com o gene PINK1. Efetuou-se um estudo envolvendo a cinase PINK1 onde se descobriu que esta estrutura é responsável pelo processo de fosforilação da parkina e ubiquitina. Esse processo acontece através do recrutamento da proteína parkina para mitocôndrias despolarizadas ativando a sua atividade de ligase E3. Essa atividade da ligase E3 promove a eliminação de mitocôndrias lesadas através de mitofagia (Koyano et al., 2014).

Outro processo proposto para justificar a ativação da parkina relaciona-se com a alternância UbI/ubiquitina. Segundo este modelo quer a fosforilação da ligação fosfoubiquitina (pUB) quer do domínio UbI são passos cruciais para a ativação da parkina nas mitocôndrias.

PINK1 realiza uma fosforilação inicial da ubiquitina presente nas proteínas da membrana mitocondrial. A Parkina é recrutada para o local e o seu domínio UbI dissocia-se e após dissociação é fosforilado pela PINK1 resultando na translocação da parkina para a superfície da mitocôndria danificada. A Parkina aumenta a sua afinidade para com o domínio pUb ao perder o seu domínio UbI e a sua atividade ubiquitina ligase para as proteínas presentes na membrana mitocondrial que sofrerão ubiquitinação sendo assim sinalizadas e posteriormente eliminadas.

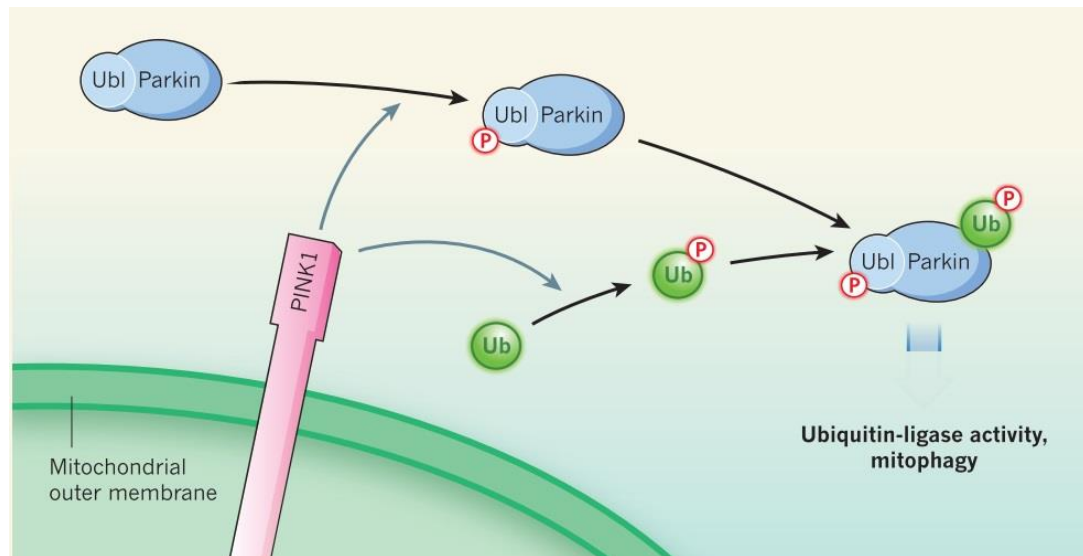


Figura 10.1. Mecanismo de verificação mitocondrial.

(Adaptado de: (Abeliovich, 2014))

10.4.2 PINK1

O gene PINK1 codifica uma cinase que se localiza na mitocôndria sendo este gene o responsável pelo processo de fosforilação da Parkina. Ao participar no processo de fosforilação da Parkina encontra-se por isso envolvido na regulação da mitofagia de mitocôndrias lesadas (Kane et al., 2014; Narendra et al., 2010).

O locus Park6 foi mapeado no cromossoma 1p35-p36 de uma família italiana com DP de transmissão autossómica recessiva. Uma mutação recessiva nonsense (W437X) e uma mutação recessiva missense (G309D) foram também detetadas em famílias italianas e espanholas (Valente et al., 2004).

Após estas descobertas muitas outras surgiram. Mutações *frameshift*, *nonsense* e *missense* bem como deleções de múltiplos exões foram associadas ao gene PINK1 de famílias de diferentes etnias (Ibáñez et al., 2006; Klein et al., 2006).

Estas mutações no gene PINK1 foram detetadas em 2-4% dos casos dos pacientes caucasianos e em 4-9% dos pacientes asiáticos com DP de instalação precoce. Estas mutações são tidas como a segunda causa mais comum de DP (Cao et al., 2007; Klein et al., 2006; Schulte & Gasser, 2011).

O quadro clínico dos indivíduos que carregam mutação neste gene é caracterizado por uma instalação precoce com progressão lenta e sintomas atípicos como distonia, sinais piramidais e sintomas psiquiátricos como ansiedade e depressão. Foi determinado, através de relatos patológicos, que estes pacientes padecem da doença dos corpos de lewys típica (Klein et al., 2006; Samaranch et al., 2010).

10.4.3 DJ-1

É reconhecido como o principal causador de PJAR sendo que mutações nesse gene são responsáveis por 1-2% desses casos.

Pensa-se que o gene DJ-1 é um fator protetor contra o stress oxidativo e dano mitocondrial estando possivelmente envolvido em processos comuns à Parkina e PINK1. Num estudo realizado, o gene DJ-1 foi associado à regulação do metabolismo celular e proliferação através do PINK1. O gene DJ-1 funciona como regulador transcricional positivo do gene PINK1 através da sua ligação ao seu promotor interagindo provavelmente com a proteína “forkhead box O3a”. Mesmo após o estudo mencionado ainda não se entende exatamente qual o papel do gene em questão na modulação da via PINK-Parkina (Requejo-Aguilar et al., 2015).

O aumento da glicólise e a perda da função do gene DJ-1 contribuem para o stress oxidativo e neurodegeneração dopaminérgica que são características de DP.

10.4.4 ATP13A2, PLA2G6 e FBXO7

Existem formas mais raras e atípicas de DP causadas por mutações no ATP13A2 (que codifica a ATPase tipo 13A2), PLA2G6 (que codifica a fosfolipase A2, grupo VI) e FBXO7 (codifica a proteína 7 da F-box).

O gene ATP13A2 codifica um membro da família das ATPases. A ATP13A2 é uma proteína com dez domínios transmembranares. Hipoteticamente esta proteína apresenta funções a nível da dinâmica endossoma-lisossoma, no bom funcionamento mitocondrial e na proteção de células contra a toxicidade induzida por metais como o manganês e o zinco. A proteína em questão também parece estar presente nos corpos de lewy de indivíduos com DP e que a sobre expressão do gene ATP13A2 impede a acumulação de α -sinucleína nos neurónios (Gusdon et al., 2012; Kong et al., 2014; Usenovic et al., 2012).

Mutações neste gene são muito raras, mas são consideradas elo entre a função de autofagia dos lisossomas, bom funcionamento mitocondrial e neurodegeneração.

O gene PLA2G6 codifica a proteína fosforilase A2 do grupo VI possuindo sete repetições ANK (ankirina). Esta proteína possui dois domínios, um domínio lípase e um domínio de ligação da calmodulina.

DP autossômica recessiva com distonia e uma boa resposta a terapêutica com levodopa é causada por mutações no gene PLA2G6. As mutações neste gene foram associadas a neurodegeneração com acumulação de ferro a nível cerebral e à síndrome de Karak (formas severas de neurodegeneração infantil).

A DP associada a mutações neste gene é caracterizada por hereditariedade recessiva ou dominante no caso de algumas mutações missense.

Estudos realizados em *Drosophila* demonstraram que a eliminação/exclusão de homólogos do gene PLA2G6 levava a disfunção mitocondrial e neurodegeneração (Kinghorn et al., 2015).

Usando o mapeamento de ligação seguido de sequenciação do gene FBXO7 foi possível a identificação de mutações que estão relacionadas com síndrome parkinsoniana piramidal de instalação juvenil de transmissão autossômica recessiva (Shojaee et al., 2008). Mutações neste

gene são raras, mas apesar da pouca frequência são encontradas no estado heterozigótico de muitas populações diferentes. As mutações no gene foram encontradas numa família iraniana. Os indivíduos desta família apresentavam um quadro clínico de paralisia espástica de instalação precoce e, após um tempo, parkinsonismo com boa resposta à terapêutica com levodopa. Existem também mais duas famílias com sintomas semelhantes que apresentam três mutações diferentes no gene quer no estado homozigótico como heterozigótico (Di Fonzo et al., 2006).

O gene FBXO7 codifica a proteína 7 da F-box sendo que esta interage intimamente com os genes Parkina e PINK1. Esta interação tem como função a manutenção da saúde mitocondrial e da mitofagia (Zhou et al., 2015). O gene FBXO7 tem demonstrado ajudar na translocação da Parkina para a mitocôndria respondendo a stress celular.

Para além de todos os genes acima descritos, vários genes e *loci* foram associados à forma mendeliana de DP como o PARK3, PARK5, PARK10, PARK11, PARK12, PARK13, PARK16, PARK18 e PARK21.

Mesmo já se conhecendo alguns genes que poderão influenciar o aparecimento e progressão de DP ainda não se identificou o gene responsável.

11 Farmacogenómica

A farmacogenómica estuda o modo como os genes influenciam a resposta a uma determinada medicação com o objetivo de adaptar cada terapêutica à genética de cada indivíduo de modo a maximizar os benefícios e minimizar efeitos indesejados.

Para medicamentos que se encontram no mercado, o estudo dos genótipos permite que os profissionais de saúde possam elaborar um plano de tratamento personalizado, mais seguro e mais eficaz. Para medicamentos em estudo, a genotipagem preditiva poderá permitir a seleção de grupos de doentes adequados para os ensaios clínicos tornando os resultados mais fiáveis e aumentando a possibilidade de um bom desenvolvimento do fármaco.

Embora a farmacogenómica seja um campo relativamente novo já permitiu o desenvolvimento de preditores genéticos de resposta a medicamentos que estão neste momento a ser utilizados em terapêuticas de cancro, doenças cardíacas, dor, depressão, imunossupressão, e infeção pelo VIH (Payami, 2018).

Considerando o conhecimento atual à cerca de DP, o estudo da farmacogenómica parece ser promissor no sentido de melhorar os tratamentos usados atualmente e promover o desenvolvimento de fármacos sintomáticos e fármacos modificadores da doença. No entanto, ainda existe pouca informação e conhecimento disponíveis e por isso ainda há muita investigação que precisará de ser realizada para que se possa aplicar o conceito de terapêutica individualizada baseada na genética de cada indivíduo.

Existe uma grande variação inter-individual tanto na eficácia como na toxicidade dos medicamentos dopaminérgicos. A L-dopa e os agonistas dopaminérgicos podem causar psicose e outros problemas comportamentais, e cerca de metade dos doentes desenvolvem discinesia nos primeiros cinco anos de utilização de L-dopa (Ahlskog, 2001). O tolcapone inibidor COMT, que é utilizado para melhorar as complicações motoras do L-DOPA, pode por si só causar problemas gastrointestinais e toxicidade hepática (Borges, 2005). A informação disponível ainda é escassa por isso não compreendemos e, portanto, não podemos prever a variabilidade inter-individual da eficácia e toxicidade dos fármacos.

11.1 Microbioma

Existem atualmente investigações que tentam relacionar as características do microbioma intestinal de cada indivíduo com DP. Uma interação entre o microbioma e DP é esperada devido ao papel do microbioma no metabolismo dos fármacos. Por outro lado, os fármacos também afetam profundamente a composição do mesmo. É agora sabido que o microbioma de um indivíduo é resultado de uma fusão complexa entre imunidade inata e microrganismos introduzidos durante o crescimento através da dieta, estilo de vida, exposição a antibióticos e outros fatores ambientais.

Existem dois estudos que relacionam a medicação de DP com o microbioma. O primeiro estudo relatou abundância alterada de algumas bactérias em indivíduos em terapêutica com inibidores da COMT (Scheperjans et al., 2015). O segundo estudo confirmou disbiose aquando da toma de inibidores da COMT e, para além disso, foram encontradas alterações significativas em função do tratamento com fármacos anticolinérgicos e uma relação *borderline* entre pacientes medicados com L-Dopa vs pacientes não medicados.

Os efeitos dos inibidores da COMT e dos anticolinérgicos no microbioma foram investigados nestes estudos independentemente do estado da doença (apenas pacientes foram submetidos a estudo), outra medicação concomitante, diarreia (efeito adverso dos inibidores COMT), idade, dieta, sexo e região demográfica (Hill-Burns et al., 2017). Os estudos não foram de forma alguma conclusivos, mas existem provas suficientes na literatura sobre a interação entre medicamentos e microbioma que justificam o estudo dessa mesma interação, mas com medicamentos usados em DP.

Sendo que a o microbioma apresenta variações de indivíduo para indivíduo será espectável que essas diferenças possam determinar a eficácia e a toxicidade dos medicamentos revelando-se por isso um biomarcador útil para o desenvolvimento de medicamentos e tratamento farmacogenómico, adaptando a terapêutica à genética do indivíduo.

11.2 Genes Dopaminérgicos

11.2.1 Genes que codificam recetores da Dopamina

Como esperado, a maioria dos estudos nesta área centrou-se nos genes que codificam proteínas diretamente relacionadas com tratamento dopaminérgico sendo a maior parte deles expresso no SNC.

Os recetores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 e D5) mediam todas as funções fisiológicas da dopamina, desde o movimento involuntário, regulação hormonal e hipertensão. Estes Recetores estão envolvidos na ação da dopamina e na sua ação antagonista nos neurónios pré-sinápticos e pós-sinápticos. Estes recetores são codificados por cinco genes (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 E DRD5) que são os genes mais estudados em termos de farmacogenómica de DP.

O gene DRD2 foi o gene mais investigado sendo que a ação da dopamina no controlo motor é mediada através deste recetor. A proteína derivada de DRD2 é um dos maiores sítios de ação da dopamina no circuito nigroestriatal. A TaqIA (rs2800497) é o polimorfismo mais estudado desta região genómica de DP. Este polimorfismo foi anteriormente considerado pertencente a DRD2, mas atualmente foi demonstrado que o seu local exato é no gene ANKK1 (Neville et al., 2004). O gene ANKK1 encontra-se intimamente relacionado com o gene DRD2 uma vez que partilham um segmento sobreposto. Este gene é expresso em astrócitos de humanos adultos e de roedores e altera o nível de expressão de genes regulados por NF- κ B (Hoenicka et al., 2010). A presença do polimorfismo TaqIA genótipo A1/A1 foi associada a flutuações motoras numa amostra de 140 pacientes de DP por Wang et al (J. Wang et al., 2001). A flutuação motora foi definida com base no juízo clínico e pacientes com e sem este efeito foram comparados. Outro estudo também relatou associação entre haplótipos DRD2/ANKK1 incluindo o polimorfismo TaqIA e discinesia (Rieck et al., 2012).

Foi realizado um estudo caso-controlo com 155 pacientes de DP agrupados por início de alucinações, ou seja, início precoce ou início tardio (desenvolvimento deste sintoma antes ou depois de 5 anos de doença respetivamente) sendo que a presença do alelo DRD2 TaqIA A2 foi associado a alucinações tardias (Makoff et al., 2000).

Os transtornos obsessivos compulsivos são uma complicação psiquiátrica relacionada com o uso de fármacos dopaminérgicos, especialmente agonistas dopaminérgicos. A relação entre estes transtornos compulsivos e polimorfismos em DRD2 não foi encontrada (Vallelunga et al., 2012).

Os transtornos do sono são efeitos adversos experienciados por alguns pacientes e são causados pelo a terapêutica com agonistas dopaminérgicos. Este efeito foi associado ao alelo A2 no polimorfismo TaqIA num estudo de caso-controlo com 137 pacientes com transtornos do sono e 137 pacientes sem este sintoma (Rissling et al., 2004).

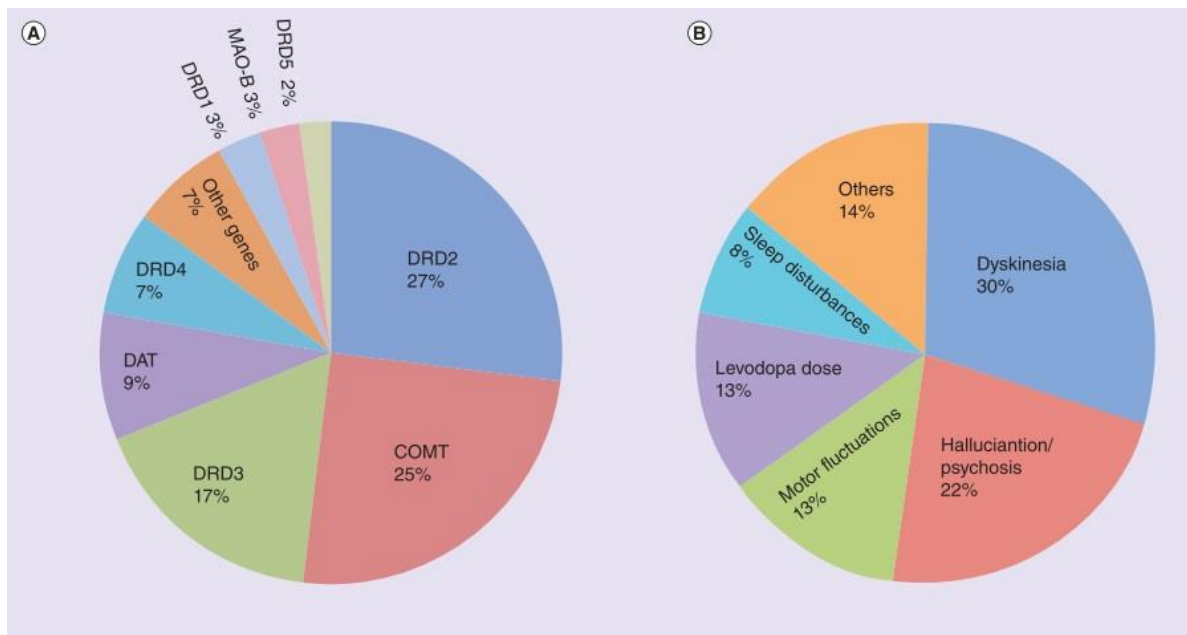


Figura 11.1. Genes e efeitos adversos mais investigados em DP.

(A) Genes mais investigados. (B) Efeitos adversos mais investigados em DP. (Adaptado de : (Rieder, 2014))

11.3 Enzimas envolvidas no metabolismo da dopamina

11.3.1 COMT

O gene COMT encontra-se no cromossoma 22q11 e codifica uma enzima essencial ao processo de degradação da dopamina. Um dos polimorfismos do gene COMT mais estudado é a substituição de uma guanina (G) por uma adenina (A) no exão 4 (G1947A ou rs4680), o que

resulta na substituição de uma valina (Val) por uma metionina (Met) na posição 158 da MBCOMT (Val158Met). Esta substituição origina uma proteína termolábil de baixa atividade - alelo A (alelo A COMT L/L), em oposição ao alelo G de elevada atividade (alelo G ou COMT H/H) (Kalinderi et al., 2011; Torkaman-Boutorabi et al., 2012; Y. Wang & Yang, 2012).

O polimorfismo Val158Met foi extensamente estudado em diversas patologias incluindo DP. Foram investigados 95 pacientes os quais se dividiram em dois grupos, os que necessitaram de pelo menos 500mg de levodopa nos primeiros cinco anos e os que necessitaram de doses mais elevadas. Foi então observado uma associação entre o polimorfismo Val158Met de genótipo MET/MET nos pacientes que necessitaram de pelo menos 500 mg de levodopa nos primeiros 5 anos de tratamento (Białecka et al., 2004). Noutro estudo longitudinal com 285 pacientes foi demonstrada associação entre a necessidade de doses mais elevadas de levodopa e os polimorfismos COMT relacionados com uma maior atividade enzimática (Cheshire et al., 2013). Estes resultados obtidos estão em concordância com a suposição anterior de que os portadores de alelo Met necessitam de doses menores de levodopa.

Vários estudos de associação têm sido realizados para investigar a relação entre o polimorfismo no gene COMT e o risco de desenvolver doença de Parkinson (Tai & Wu, 2002).

Referências	Grupo étnico	Sujeitos (N)	Frequência genótipa			Associação com DP
			H/H	H/L	L/L	
Wu, 2000	Tailandeses	C = 191	0.61	0.33	0.06	Não
		PD = 222	0.56	0.36	0.08	
Xie, 1997	Chineses, HK	C = 62	0.60	0.30	0.10	Não
		PD = 70	0.63	0.30	0.07	
Kunugi, 1997	Japoneses	C = 153	0.48	0.46	0.06	Sim, L/L é maior na DP
		PD = 109	0.42	0.43	0.15	
Yoritaka, 1997	Japoneses	C = 156	0.44	0.49	0.07	Sim, H/H é maior na DP
		PD = 176	0.57	0.35	0.08	
Hodal, 1996	Caucasianos, UK	C = 173	0.23	0.51	0.26	Não
		PD = 139	0.23	0.50	0.27	

Tabela 11-1 Estudos que relacionam o polimorfismo no gene COMT e a doença de Parkinson.

Abreviações: C, controlo; DP, doença de Parkinson, UK, Reino Unido; HK, Hong Kong. (Adaptado de: (Tai & Wu, 2002))

11.3.2 MAO-A E MAO-B

Tanto o gene MAO-A como MAO-B possuem organizações semelhantes (15 exões e 14 intrões) mas as suas especificidades para substratos e inibidores são diferentes e estão codificados em diferentes genes no cromossoma X. MAO-A é mais específica para órgãos periféricos e a sua actividade no trato gastrointestinal contribui para cerca de 80% de toda a actividade da MAO, enquanto que, a MAO-B é mais específica para o cérebro (Kalinderi et al., 2011; Mellick et al., 1999).

A enzima MAO-B degrada a dopamina no corpo estriado e por isso, apresenta um papel muito importante no tratamento da DP. Já foram descritos *single nucleotide polymorphisms* (SNP) no gene MAO-B mas apenas o polimorfismo A/G no intrão 13 (rs1799836) foi identificado em todas as populações humanas (Białecka et al., 2004; Torkaman-Boutorabi et al., 2012). O polimorfismo A/G não altera a estrutura da proteína pois encontra-se na região não codificante mas poderá influenciar o *splicing* do pré-mRNA podendo ter um papel importante na expressão da proteína. Diversos estudos têm vindo a ser realizados com o propósito de entender qual a relação entre o polimorfismo A/G no intrão 13 do gene MAO-B e o risco de DP (Jakubauskiene et al., 2012), no entanto, os resultados obtidos não são concordantes (Torkaman-Boutorabi et al., 2012).

11.3.3 DDC (DOPA descarboxilase)

O DDC é responsável pela conversão de levodopa em dopamina. O gene que codifica DDC encontra-se no cromossoma 7q12.

Através de estudos realizados sabe-se que existem dois polimorfismos (rs921451 e rs3837091) que influenciam a resposta motora individual sem efeito na farmacocinética do levodopa. A função concreta desses polimorfismos na expressão génica é desconhecida (Devos et al., 2014).

11.4 Genes transportadores

11.4.1 DAT1 (*Dopamine Active Transporter Gene*)

A cessação da neurotransmissão da dopamina é determinada pela degradação enzimática e pela recaptação pé-sináptica da dopamina (DAT). O transportador DAT é codificado pelo gene DAT1.

O polimorfismo mais estudado neste gene é um VNTR (rs28363170) na região 3'UTR. Alelos com 9-10 repetições são os mais comuns. Foi descoberto que este polimorfismo age como modelador da transcrição do gene sendo que o alelo com 10 repetições está associado com níveis mais altos de expressão do transportador DAT. Em pessoas jovens a expressão de DAT1 foi relatada como sendo mais alta em jovens portadores do alelo de 9 repetições. Contudo, a expressão de DAT1 diminui com a idade e isto poderá ser mais acentuado nos indivíduos homozigóticos para o alelo de 9 repetições (Bannon & Whitty, 1997; Shumay et al., 2011).

Num estudo realizado com 183 pacientes com DP foi determinado o tempo (retrospectivamente) para o desenvolvimento de discinesia, flutuação motora e psicose em associação com o polimorfismo DAT1 VNTR. Nesse estudo foi determinado que a presença de um alelo de 9 repetições encontra-se associada a uma menor prevalência de discinesia ou psicose (Kaiser et al., 2003).

Foi também investigada a associação entre alucinações visuais e dois polimorfismos no gene DAT1, um polimorfismo VNTR e o DAT1 -839>T (rs2652511) na região 5' do gene (Schumacher-Schuh et al., 2013). O polimorfismo DAT1 -839C>T demonstrou estar potencialmente relacionado com locais de ligação para fatores de transcrição (Rubie et al., 2001). Num estudo transversal com 196 pacientes de DP foi observado que os portadores do alelo DAT1 -869C demonstraram uma prevalência aumentada de alucinações visuais. O alelo de 9 repetições no polimorfismo DAT1 VNTR foi associado ao uso de doses inferiores de levodopa nesta mesma amostra de pacientes.

11.4.2 Outros transportadores associados à dopamina

Os neurónios serotoninérgicos estão envolvidos nas sinapses nigrostriatais, especialmente em DP. Algumas evidências demonstraram que estes neurónios potenciam a libertação de dopamina e encontram-se relacionados com a discinesia induzida pela levodopa.

Na ausência de células nigrais estes neurónios podem estar envolvidos na captação da levodopa, na sua conversão em dopamina e na sua libertação na fenda sináptica.

O gene transportador de serotonina, SLC6A4, encontra-se no cromossoma 17q11. A variante mais investigada é um polimorfismo funcional de inserção/deleção de 44pb na região promotora do gene 5HTT que leva a mudanças na expressão desse mesmo transportador. Este gene foi estudado com o fim de se investigar a existência de uma associação com ataques de sono e com discinesia difásica, no entanto, os estudos relataram resultados negativos.

OCT1 é um transportador de catiões que está associado ao transporte de dopamina. O gene que codifica esta proteína está localizado no cromossoma 6q25 (SLC22A1/OCT1) (Koepsell et al., 2007). Utilizando dados de uma base de dados comunitária de 7983 indivíduos com 99 casos de DP estudaram a associação entre as doses de medicamentos antiparkinsonianos e o polimorfismo SLC22A1/OCT1 rs622342 (Becker et al., 2011). Pacientes com o alelo C necessitaram de doses mais elevadas dos fármacos. Este polimorfismo também está relacionado com uma taxa de mortalidade mais elevada. Este SNP é provavelmente não funcional, mas não foram realizados ainda estudos que avaliem o efeito desta alteração na função da proteína.

11.5 Estudos de farmacogenómica em DP

Os artigos publicados apresentam muitas vezes resultados contraditórios que podem dever-se, em parte, à falta de precisão nas definições de efeitos ou resultados. A heterogeneidade é uma consequência da falta de precisão das definições existentes e falta de instrumentos médicos que sejam capazes de nos dar resultados fiáveis em termos de efeitos adversos e/ou eficácia e

segurança dos medicamentos. Os esforços que forem realizados no sentido de melhorar os instrumentos irão sem dúvida melhorar a reprodutibilidade e validade.

A heterogeneidade genética é também outra fonte de variabilidade entre estudos pois foram usados diferentes marcadores para estudar os mesmos genes. Além disso, pacientes com diferentes antecedentes genéticos podem não ser estritamente comparáveis.

A falta de uma informação clara sobre como os grupos genotípicos foram agrupados, bem como a forma como os alelos raros foram incluídos nas análises estatísticas tornam as replicações difíceis.

12 Considerações Finais

A Doença de Parkinson continua a ser, até aos dias de hoje, uma incógnita.

É um problema clínico muito relevante e cada vez mais investigadores dedicam o seu tempo e conhecimento ao melhor entendimento da patologia na esperança que num futuro próximo a comunidade científica consiga finalmente esclarecer todas as perguntas. A comunidade científica tem vindo a encarar a DP como uma doença multifatorial, ou seja, tanto fatores ambientais, como genéticos e o próprio envelhecimento contribuem para o seu aparecimento. Dado que a população mundial se está a tornar mais envelhecida é de esperar que esta doença assale cada vez mais indivíduos.

Estudos genéticos recentes comprovaram que existe de facto uma componente hereditária, mas, no entanto, apenas uma pequena percentagem de casos são atribuídos estritamente à contribuição genética. É importante que no futuro se fortaleçam os dados até hoje adquiridos e que se descubram novos alelos de risco e das suas manifestações a nível biológico. Toda a tecnologia atual e o seu desenvolvimento serão uma peça fulcral na descoberta da genética complexa de DP.

O tratamento farmacológico sintomático demonstra eficácia na DP, mas o tratamento mostra grande variabilidade na resposta aos medicamentos e pode ser um desafio na prática clínica, principalmente na doença avançada. A identificação dos fatores associados a esta variabilidade poderia levar a uma abordagem de tratamento mais personalizada, aumentar a eficácia e limitar os custos. Por isso, estudos farmacogenómicos devem ser tidos como prioridade.

O objetivo será o entendimento da doença por completo, construção de mapas genéticos que permitam relacionar variantes de risco, novos métodos de diagnóstico que permitam um diagnóstico precoce com elevada fiabilidade e a descoberta e melhoramento de terapêuticas usadas atualmente nomeadamente descoberta de fármacos que atuem especificamente em DP e não apenas na atenuação de sintomas.

13 Bibliografia

- A.J., H., S.E., D., Y., B.-S., & A.J., L. (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, *125*(4), 861–870. <https://doi.org/10.1093/brain/awf080>
- Abeliovich, A. (2014). Quality-control pathway unlocked. *Nature*, *510*(7503), 44–45. <https://doi.org/10.1038/510044a>
- Aharon-Peretz, J., Rosenbaum, H., & Gershoni-Baruch, R. (2004). Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *New England Journal of Medicine*, *351*(19), 1972–1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033277>
- Ahlskog, J. E. (2001). Parkinson's disease: Medical and surgical treatment. *Neurologic Clinics*, *19*(3), 579–605. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(05\)70036-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70036-0)
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E., McCullough, M. L., Calle, E. E., Schwarzschild, M. A., & Thun, M. J. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *60*(2), 197–203. <https://doi.org/10.1002/ana.20904>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, *15*(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Ashton, N. J., Ide, M., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2019). Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurology and Therapy*, *8*(s2), 83–94. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-00168-1>
- Athanassiadou, A., Voutsinas, G., Psiouri, L., Leroy, E., Polymeropoulos, M. H., Ilias, A., Maniatis, G. M., & Papapetropoulos, T. (1998). Genetic Analysis of Families with Parkinson Disease that Carry the Ala53Thr Mutation in the Gene Encoding α -Synuclein. *Eye (Basingstoke)*, *12*(3), 489–490. <https://doi.org/10.1038/eye.1998.120>

- Aum, D. J., & Tierney, T. S. (2018). Deep brain stimulation: Foundations and future trends. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 23(1), 162–182. <https://doi.org/10.2741/4586>
- Bakshi, R., Zhang, H., Logan, R., Joshi, I., Xu, Y., Chen, X., & Schwarzschild, M. A. (2015). Neuroprotective effects of urate are mediated by augmenting astrocytic glutathione synthesis and release. *Neurobiology of Disease*, 82, 574–579. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.08.022>
- Bannon, M. J., & Whitty, C. J. (1997). Age-related and regional differences in dopamine transporter mRNA expression in human midbrain. *Neurology*, 48(4), 969–977. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.4.969>
- Becker, M. L., Visser, L. E., Van Schaik, R. H. N., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., & Stricker, B. H. C. (2011). OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics*, 12(1), 79–82. <https://doi.org/10.1007/s10048-010-0254-5>
- Białecka, M., Drożdżik, M., Kłodowska-Duda, G., Honczarenko, K., Gawrońska-Szklarz, B., Opala, G., & Stankiewicz, J. (2004). The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(4), 260–266. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00315.x>
- Biskup, S., Moore, D. J., Celsi, F., Higashi, S., West, A. B., Andrabi, S. A., Kurkinen, K., Yu, S. W., Savitt, J. M., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., Emson, P. C., Torp, R., Ottersen, O. P., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2006). Localization of LRRK2 to membranous and vesicular structures in mammalian brain. *Annals of Neurology*, 60(5), 557–569. <https://doi.org/10.1002/ana.21019>
- Borges, N. (2005). *Tolcapone in Parkinson's disease: liver toxicity and clinical efficacy*. 19(11), 973–981. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.1.69>
- Bornebroek, M., De Lau, L. M. L., Haag, M. D. M., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Stricker, B. H. C., & Breteler, M. M. B. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Neuroepidemiology*, 28(4), 193–196. <https://doi.org/10.1159/000108110>

- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P., & Goetz, C. G. (2007). Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Movement Disorders*, 22(7), 909–914. <https://doi.org/10.1002/mds.21484>
- Brundin, P., & Langston, J. W. (2011). Journal of Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 1(1), 1. <https://doi.org/10.3233/JPD-2011-10022>
- C.W., O., M.B., S., & K., S. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 SUPPL. 4), S1–S136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c>
- Callaghan, R. C., Cunningham, J. K., Sajeev, G., & Kish, S. J. (2010). Incidence of Parkinson's disease among hospital patients with methamphetamine-use disorders. *Movement Disorders*, 25(14), 2333–2339. <https://doi.org/10.1002/mds.23263>
- Cao, L., Zhang, T., Qin, X., Ying, W., Li, B., Lu, G. Q., Ma, J. F., Jing, Z., Ding, J. Q., & Chen, S. Di. (2007). The prevalence of LRRK2 Gly2385Arg variant in Chinese Han population with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(16), 2439–2443. <https://doi.org/10.1002/mds.21763>
- Chaudhuri, K. R., & Naidu, Y. (2008). Early Parkinson's disease and non-motor issues. *Journal of Neurology*, 255(SUPPL. 5), 33–38. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-5006-1>
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
- Chen, H., Zhang, S. M., Schwarzschild, M. A., Hernán, M. A., & Ascherio, A. (2005). Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 64(4), 664–669. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000151960.28687.93>
- Chen, Honglei, Jacobs, E., Schwarzschild, M. A., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J.,

- & Ascherio, A. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 58(6), 963–967. <https://doi.org/10.1002/ana.20682>
- Cheshire, P., Bertram, K., Ling, H., O'Sullivan, S. S., Halliday, G., McLean, C., Bras, J., Foltynie, T., Storey, E., & Williams, D. R. (2013). Influence of single nucleotide polymorphisms in COMT, MAO-A and BDNF genes on dyskinesias and levodopa use in Parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 13(1), 24–28. <https://doi.org/10.1159/000351097>
- Clark, I. E., Dodson, M. W., Jiang, C., Cao, J. H., Huh, J. R., Seol, J. H., Yoo, S. J., Hay, B. A., & Guo, M. (2006). Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature*, 441(7097), 1162–1166. <https://doi.org/10.1038/nature04779>
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in parkinson's disease. *Brain*, 117(3), 517–529. <https://doi.org/10.1093/brain/117.3.517>
- Cullen, V., Lindfors, M., Ng, J., Paetau, A., Swinton, E., Kolodziej, P., Boston, H., Saftig, P., Woulfe, J., Feany, M. B., Myllykangas, L., Schlossmacher, M. G., & Tyynelä, J. (2009). Cathepsin D expression level affects alpha-synuclein processing, aggregation, and toxicity in vivo. *Molecular Brain*, 2(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-2-5>
- Curtin, K., Fleckenstein, A. E., Robison, R. J., Crookston, M. J., Smith, K. R., & Hanson, G. R. (2015). Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: A population-based assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 146(1), 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.027>
- D R LUCAS, J. P. N. (1951). *The Toxic Effect of Sodium L-Glutamate on the Inner Layers of the Retina. 1.*
- Daniel G Healy 1, Mario Falchi, Sean S O'Sullivan, Vincenzo Bonifati, Alexandra Durr, Susan Bressman, Alexis Brice, Jan Aasly, Cyrus P Zabetian, Stefano Goldwurm, Joaquim J Ferreira, Eduardo Tolosa, Denise M Kay, Christine Klein, David R Williams, Connie , I. L. C. (2008). *Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study Correspondence.* 2020.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70117-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70117-0)

- Deng, Hansong, Dodson, M. W., Huang, H., & Guo, M. (2008). The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(38), 14503–14508. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803998105>
- Deng, Hao, Gao, K., & Jankovic, J. (2013). The VPS35 gene and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(5), 569–575. <https://doi.org/10.1002/mds.25430>
- Devi, L., Raghavendran, V., Prabhu, B. M., Avadhani, N. G., & Anandatheerthavarada, H. K. (2008). Mitochondrial import and accumulation of α -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *Journal of Biological Chemistry*, 283(14), 9089–9100. <https://doi.org/10.1074/jbc.M710012200>
- Devos, D., Lejeune, S., Cormier-Dequaire, F., Tahiri, K., Charbonnier-Beaupel, F., Rouaix, N., Duhamel, A., Sablonnière, B., Bonnet, A. M., Bonnet, C., Zahr, N., Costentin, J., Vidailhet, M., & Corvol, J. C. (2014). Dopa-decarboxylase gene polymorphisms affect the motor response to l-dopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(2), 170–175. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.017>
- Dextera, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 132–144. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018>
- Di Fonzo, A., Rohé, C. F., Ferreira, J., Chien, H. F., Vacca, L., Stocchi, F., Guedes, L., Fabrizio, E., Manfredi, M., Vanacore, N., Goldwurm, S., Breedveld, G., Sampaio, C., Meco, G., Barbosa, E., Oostra, B. A., & Bonifati, V. (2005). A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet*, 365(9457), 412–415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17829-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17829-5)
- Di Fonzo, A., Wu-Chou, Y. H., Lu, C. S., Van Doeselaar, M., Simons, E. J., Rohé, C. F., Chang, H. C., Chen, R. S., Weng, Y. H., Vanacore, N., Breedveld, G. J., Oostra, B. A., & Bonifati, V. (2006). A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics*, 7(3), 133–138.

<https://doi.org/10.1007/s10048-006-0041-5>

- Doherty, K. M., & Hardy, J. (2013). Parkin disease and the Lewy body conundrum. *Movement Disorders*, 28(6), 702–704. <https://doi.org/10.1002/mds.25486>
- Dotchin, C., Msuya, O., Kissima, J., Massawe, J., Mhina, A., Moshy, A., Aris, E., Jusabani, A., Whiting, D., Masuki, G., & Walker, R. (2008). The prevalence of Parkinson's disease in rural Tanzania. *Movement Disorders*, 23(11), 1567–1672. <https://doi.org/10.1002/mds.21898>
- Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kiebertz K., Rudolph A., Lang A., Olanow C. W., T. C. and M. (2004). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 5(4), 261–262. <https://doi.org/10.1007/s11910-005-0069-1>
- Fang, F., Chen, H., Feldman, A. L., Kamel, F., Ye, W., & Wirdefeldt, K. (2012). Head injury and Parkinson's disease: A population-based study. *Movement Disorders*, 27(13), 1632–1635. <https://doi.org/10.1002/mds.25143>
- Fang, J. Y., & Tolleson, C. (2017). The role of deep brain stimulation in parkinson's disease: An overview and update on new developments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 723–732. <https://doi.org/10.2147/NDT.S113998>
- Farrer, M. J., Stone, J. T., Lin, C. H., Dächsel, J. C., Hulihan, M. M., Haugarvoll, K., Ross, O. A., & Wu, R. M. (2007). Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(2), 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.12.001>
- Farrer, Matt, Kachergus, J., Forno, L., Lincoln, S., Wang, D. S., Hulihan, M., Maraganore, D., Gwinn-Hardy, K., Wszolek, Z., Dickson, D., & Langston, J. W. (2004). Comparison of Kindreds with Parkinsonism and α -Synuclein Genomic Multiplications. *Annals of Neurology*, 55(2), 174–179. <https://doi.org/10.1002/ana.10846>
- Farrer, Matthew, Stone, J., Mata, I. F., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Strain, K. J., & Maraganore, D. M. (2005). LRRK2 mutations in Parkinson disease. *Neurology*, 65(5), 738–740. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000169023.51764.b0>

- Follmer, C., & Netto, H. J. C. B. (2013). Fármacos multifuncionais: Monoamina oxidase e a-sinucleína como alvos terapêuticos na doença de parkinson. *Quimica Nova*, 36(2), 306–313. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000200017>
- Fortin, D. L., Troyer, M. D., Nakamura, K., Kubo, S. I., Anthony, M. D., & Edwards, R. H. (2004). Lipid rafts mediate the synaptic localization of α -synuclein. *Journal of Neuroscience*, 24(30), 6715–6723. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1594-04.2004>
- Fowler, J. S., Volkow, N. D., Wang, G. J., Logan, J., Pappas, N., Shea, C., & MacGregor, R. (1997). Age-related increases in brain monoamine oxidase B in living healthy human subjects. *Neurobiology of Aging*, 18(4), 431–435. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00037-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00037-7)
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G., & Sampaio, C. (2011). The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(SUPPL. 3), 2–41. <https://doi.org/10.1002/mds.23829>
- Francois, J. G., Vingerhoets, Schulzer, M., Calne, D. B., & Snow, B. J. (1997). Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Annals of Neurology*, 41(1), 58–64. <https://doi.org/10.1002/ana.410410111>
- Gandhi, P. N., Wang, X., Zhu, X., Chen, S. G., & Wilson-Delfosse, A. L. (2008). The Roc domain of leucine-rich repeat kinase 2 is sufficient for interaction with microtubules. *Journal of Neuroscience Research*, 86(8), 1711–1720. <https://doi.org/10.1002/jnr.21622>
- Gardener, H., Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. A., Spiegelman, D., & Ascherio, A. (2010). Prenatal and early life factors and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(11), 1560–1567. <https://doi.org/10.1002/mds.23339>
- Gegg, M. E., Burke, D., Heales, S. J. R., Cooper, J. M., Hardy, J., Wood, N. W., & Schapira, A. H. V. (2012). Glucocerebrosidase deficiency in substantia nigra of parkinson disease brains. *Annals of Neurology*, 72(3), 455–463. <https://doi.org/10.1002/ana.23614>
- GILKS, W., ABOUSLEIMAN, P., GANDHI, S., JAIN, S., SINGLETON, A., LEES, A., SHAW, K., BHATIA, K., BONIFATI, V., & QUINN, N. (2005). A common mutation in idiopathic

- Parkinson's disease. *The Lancet*, 365(9457), 415–416. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)70237-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)70237-3)
- Gray, R., Ives, N., Rick, C., Patel, S., Gray, A., Jenkinson, C., McIntosh, E., Wheatley, K., Williams, A., Clarke, C. E., Sandercock, P., Baigent, C., Crome, P., Abbott, R., Baker, M., Castleton, B., Counsell, C., Deb, A. K., Fairweather, S., ... Whittuck, M. (2014). Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet*, 384(9949), 1196–1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60683-8)
- Grünewald, A., Arns, B., Seibler, P., Rakovic, A., Münchau, A., Ramirez, A., Sue, C. M., & Klein, C. (2012). ATP13A2 mutations impair mitochondrial function in fibroblasts from patients with Kufor-Rakeb syndrome. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1843.e1-1843.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.035>
- Guilarte, T. R., Nihei, M. K., McGlothan, J. L., & Howard, A. S. (2003). Methamphetamine-induced deficits of brain monoaminergic neuronal markers: Distal axotomy or neuronal plasticity. *Neuroscience*, 122(2), 499–513. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00476-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00476-7)
- Gusdon, A. M., Zhu, J., Van Houten, B., & Chu, C. T. (2012). ATP13A2 regulates mitochondrial bioenergetics through macroautophagy. *Neurobiology of Disease*, 45(3), 962–972. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.015>
- Hastings, T. G. (2009). The role of dopamine oxidation in mitochondrial dysfunction: Implications for Parkinson's disease. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 41(6), 469–472. <https://doi.org/10.1007/s10863-009-9257-z>
- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *American Journal of Medicine*, 132(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- Hernán, M. A., Zhang, S. M., Rueda-DeCastro, A. M., Colditz, G. A., Speizer, F. E., & Ascherio, A. (2001). Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Annals of Neurology*, 50(6), 780–786. <https://doi.org/10.1002/ana.10028>
- Hernandez, D. G., Reed, X., & Singleton, A. B. (2016). Genetics in Parkinson disease: Mendelian

versus non-Mendelian inheritance. *Journal of Neurochemistry*, 41, 59–74.

<https://doi.org/10.1111/jnc.13593>

Hill-Burns, E. M., Debelius, J. W., Morton, J. T., Wissemann, W. T., Lewis, M. R., Wallen, Z. D., Peddada, S. D., Factor, S. A., Molho, E., Zabetian, C. P., Knight, R., & Payami, H. (2017). Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders*, 32(5), 739–749.

<https://doi.org/10.1002/mds.26942>

Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*, 68(5), 326–337.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>

Hoenicka, J., Quiñones-Lombraña, A., España-Serrano, L., Alvira-Botero, X., Kremer, L., Pérez-González, R., Rodríguez-Jiménez, R., Jiménez-Arriero, M. Á., Ponce, G., & Palomo, T. (2010). The ANKK1 Gene Associated with Addictions Is Expressed in Astroglial Cells and Upregulated by Apomorphine. *Biological Psychiatry*, 67(1), 3–11.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.012>

Ibáñez, P., Lesage, S., Lohmann, E., Thobois, S., De Michele, G., Borg, M., Agid, Y., Dürr, A., & Brice, A. (2006). Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain*, 129(3), 686–694. <https://doi.org/10.1093/brain/awl005>

Inazu, M., Takeda, H., Ikoshi, H., Uchida, Y., Kubota, N., Kiuchi, Y., Oguchi, K., & Matsumiya, T. (1999). Regulation of dopamine uptake by basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor in cultured rat astrocytes. *Neuroscience Research*, 34(4), 235–244.

[https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(99\)00053-X](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00053-X)

Iovino, L., Tremblay, M. E., & Civiero, L. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 15(xxxx).

<https://doi.org/10.1016/j.jphs.2020.07.011>

Jakubauskiene, E., Janaviciute, V., Peciuliene, I., Söderkvist, P., & Kanopka, A. (2012). G/A polymorphism in intronic sequence affects the processing of MAO-B gene in patients with Parkinson disease. *FEBS Letters*, 586(20), 3698–3704.

<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.08.028>

- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *79*(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jeon, B. S., Ahn, T. B., & Park, S. S. (2008). α -Synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease: Reply. *Neurology*, *71*(16), 1295. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338435.78120.0f>
- Kachroo, A., Irizarry, M. C., & Schwarzschild, M. A. (2010). Caffeine protects against combined paraquat and maneb-induced dopaminergic neuron degeneration. *Experimental Neurology*, *223*(2), 657–661. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.02.007>
- Kaiser, R., Hofer, A., Grapengiesser, A., Gasser, T., Kupsch, A., Roots, I., & Brockmüller, J. (2003). L-Dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*, *60*(11), 1750–1755. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000068009.32067.A1>
- Kalinderi, K., Fidani, L., Katsarou, Z., & Bostantjopoulou, S. (2011). Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Practice*, *65*(12), 1289–1294. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02793.x>
- Kamel, F., Tanner, C. M., Umbach, D. M., Hoppin, J. A., Alavanja, M. C. R., Blair, A., Comyns, K., Goldman, S. M., Korell, M., Langston, J. W., Ross, G. W., & Sandler, D. P. (2007). Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology*, *165*(4), 364–374. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk024>
- Kane, L. A., Lazarou, M., Fogel, A. I., Li, Y., Yamano, K., Sarraf, S. A., Banerjee, S., & Youle, R. J. (2014). PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate parkin E3 ubiquitin ligase activity. *Journal of Cell Biology*, *205*(2), 143–153. <https://doi.org/10.1083/jcb.201402104>
- Kiely, A. P., Asi, Y. T., Kara, E., Limousin, P., Ling, H., Lewis, P., Proukakis, C., Quinn, N., Lees, A. J., Hardy, J., Revesz, T., Houlden, H., & Holton, J. L. (2013). A-synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: A link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Acta Neuropathologica*, *125*(5), 753–769. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1096-7>

- Kimelberg, H. K., & Katz, D. M. (1986). Regional Differences in 5-Hydroxytryptamine and Catecholamine Uptake in Primary Astrocyte Cultures. *Journal of Neurochemistry*, *47*(5), 1647–1652. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1986.tb00808.x>
- Kinghorn, K. J., Castillo-Quan, J. I., Bartolome, F., Angelova, P. R., Li, L., Pope, S., Cochemé, H. M., Khan, S., Asghari, S., Bhatia, K. P., Hardy, J., Abramov, A. Y., & Partridge, L. (2015). Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Brain*, *138*(7), 1801–1816. <https://doi.org/10.1093/brain/awv132>
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, *392*(6676), 605–608. <https://doi.org/10.1038/33416>
- Klein, C., Grünewald, A., & Hedrich, K. (2006). Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: Frequency, genotypes, and phenotypes [1]. *Neurology*, *66*(7), 1129. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000220157.81513.85>
- Koepsell, H., Lips, K., & Volk, C. (2007). Polyspecific organic cation transporters: Structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharmaceutical Research*, *24*(7), 1227–1251. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9254-z>
- Kolahdouzan, M., & Hamadeh, M. J. (2017). The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *23*(4), 272–290. <https://doi.org/10.1111/cns.12684>
- Kong, S. M. Y., Chan, B. K. K., Park, J. S., Hill, K. J., Aitken, J. B., Cottle, L., Farghaian, H., Cole, A. R., Lay, P. A., Sue, C. M., & Cooper, A. A. (2014). Parkinson's disease-linked human PARK9/ATP13A2 maintains zinc homeostasis and promotes α -Synuclein externalization via exosomes. *Human Molecular Genetics*, *23*(11), 2816–2833. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu099>
- Koyano, F., Okatsu, K., Kosako, H., Tamura, Y., Go, E., Kimura, M., Kimura, Y., Tsuchiya, H., Yoshihara, H., Hirokawa, T., Endo, T., Fon, E. A., Trempe, J. F., Saeki, Y., Tanaka, K., & Matsuda, N. (2014). Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature*, *510*(7503), 162–166. <https://doi.org/10.1038/nature13392>

- Kumar, K. R., Weissbach, A., Heldmann, M., Kasten, M., Tunc, S., Sue, C. M., Svetel, M., Kostić, V. S., Segura-Aguilar, J., Ramirez, A., Simon, D. K., Vieregge, P., Münte, T. F., Hagenah, J., Klein, C., & Lohmann, K. (2012). Frequency of the D620N mutation in VPS35 in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *69*(10), 1360–1364.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3367>
- Lesage, S., & Brice, A. (2009). Parkinson's disease: From monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human Molecular Genetics*, *18*(R1), 48–59.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>
- Lesage, S., Dürr, A., Tazir, M., Lohmann, E., Leutenegger, A. L., Janin, S., Pollak, P., & Brice, A. (2006). LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs [13]. *New England Journal of Medicine*, *354*(4), 422–423. <https://doi.org/10.1056/NEJMc055540>
- LeWitt, P. A., Guttman, M., Tetrud, J. W., Tuite, P. J., Mori, A., Chaikin, P., & Sussman, N. M. (2008). Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces off time in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Annals of Neurology*, *63*(3), 295–302. <https://doi.org/10.1002/ana.21315>
- Lin, W., & Kang, U. J. (2008). Characterization of PINK1 processing, stability, and subcellular localization. *Journal of Neurochemistry*, *106*(1), 464–474. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05398.x>
- Linazasoro, G., Van Blercom, N., Ugedo, L., & Ruiz Ortega, J. A. (2008). Pharmacological treatment of Parkinson's disease: Life beyond dopamine D2/D3 receptors? *Journal of Neural Transmission*, *115*(3), 431–441. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0852-z>
- Liu, R., Gao, X., Lu, Y., & Chen, H. (2011). Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology*, *76*(23), 2002–2009.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e554e>
- LÜCKING, C. B., DÜRR, A., VINCENZO BONIFATI, J. V., GASSER, G. D. M. T., HARHANGI, B. S., MECO, G., DENÈFLE, P., WOOD, N. W., AGID, Y., & BRICE, A. A. (2000). ASSOCIATION BETWEEN EARLY-ONSET PARKINSON'S DISEASE AND MUTATIONS IN THE PARKIN GENE. *The New England Journal of Medicine*, 1560–

1567.

- Luk, K. C., Kehm, V. M., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2012). Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α -synucleinopathy in mice. *Journal of Experimental Medicine*, 209(5), 975–988. <https://doi.org/10.1084/jem.20112457>
- Makoff, A. J., Graham, J. M., Arranz, M. J., Forsyth, J., Li, T., Aitchison, K. J., Shaikh, S., & Grünewald, R. A. (2000). Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, 10(1), 43–48. <https://doi.org/10.1097/00008571-200002000-00006>
- Maraganore, D. M., Farrer, M. J., Ioannidis, J. P., Rocca, W. A., Schneider, N. K., Lesnick, T. G., Lincoln, S. J., Hulihan, M. M., Aasly, J. O., & Lynch, T. (2006). Collaborative Analysis of *alpha*-Synuclein Gene Promoter Variability and Parkinson Disease. 296(6), 661–670. <https://doi.org/10.1001/jama.296.6.661>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
- Marras, Connie, Hincapié, C. A., Kristman, V. L., Cancelliere, C., Soklaridis, S., Li, A., Borg, J., Af Geijerstam, J. L., & Cassidy, J. D. (2014). Systematic review of the risk of parkinson's disease after mild traumatic brain injury: Results of the international collaboration on mild traumatic brain injury prognosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(3 SUPPL), 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.298>
- Maryland, B. (2014). Parkinson's Disease: Hope Through Research. In *NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (Issue December).
- Mata, I. F., Kachergus, J. M., Taylor, J. P., Lincoln, S., Aasly, J., Lynch, T., Hulihan, M. M., Cobb, S. A., Wu, R. M., Lu, C. S., Lahoz, C., Wszolek, Z. K., & Farrer, M. J. (2005). Lrrk2 pathogenic substitutions in Parkinson's disease. *Neurogenetics*, 6(4), 171–177. <https://doi.org/10.1007/s10048-005-0005-1>

- Mayeux, R., Marder, K., Cote, L. J., Denaro, J., Hemenegildo, N., Mejia, H., Tang, M. X., Lantigua, R., Wilder, D., Gurland, B., & Hauser, A. (1995). The frequency of idiopathic parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in Northern Manhattan, 1988-1993. *American Journal of Epidemiology*, *142*(8), 820–827. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117721>
- Mazzulli, J. R., Xu, Y. H., Sun, Y., Knight, A. L., McLean, P. J., Caldwell, G. A., Sidransky, E., Grabowski, G. A., & Krainc, D. (2011). Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*, *146*(1), 37–52. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.001>
- McBride, H. M. (2008). Parkin mitochondria in the autophagosome. *Journal of Cell Biology*, *183*(5), 757–759. <https://doi.org/10.1083/jcb.200810184>
- McGeer, P. L., Itagaki, S., Boyes, B. E., & McGeer, E. G. (1988). Reactive microglia are positive for HLA-DR in the: Substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*, *38*(8), 1285–1291. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1285>
- Meara, J., Bhowmick, B. K., & Hobson, P. (1999). Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age and Ageing*, *28*(2), 99–102. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.2.99>
- Meldrum, B. S. (2018). *Glutamate and Glutamine in the Brain Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain : Review of Physiology and Pathology 1. May*, 1007–1015.
- Mellick, G. D., Buchanan, D. D., McCann, S. J., James, K. M., Johnson, A. G., Davis, D. R., Liyou, N., Chan, D., & Le Couteur, D. G. (1999). Variations in the monoamine oxidase B (par;MAOB) gene are associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *14*(2), 219–224. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199903\)14:2<219::aid-mds1003>3.3.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199903)14:2<219::aid-mds1003>3.3.co;2-0)
- Meng, S., Song, F., Chen, H., Gao, X., Amos, C. I., Lee, J. E., Wei, Q., Qureshi, A. A., & Han, J. (2012). No association between Parkinson disease alleles and the risk of melanoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *21*(1), 243–245. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0905>
- Miller, R. L., James-Kracke, M., Sun, G. Y., & Sun, A. Y. (2009). Oxidative and inflammatory

pathways in parkinson's disease. *Neurochemical Research*, 34(1), 55–65.

<https://doi.org/10.1007/s11064-008-9656-2>

- Nalls, M. A., Duran, R., Lopez, G., Kurzawa-Akanbi, M., McKeith, I. G., Chinnery, P. F., Morris, C. M., Theuns, J., Crosiers, D., Cras, P., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., Van Broeckhoven, C., Mann, D. M. A., Snowden, J., Pickering-Brown, S., Halliwell, N., Davidson, Y., Gibbons, L., ... Sidransky, E. (2013). A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurology*, 70(6), 727–735. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1925>
- Narendra, D. P., Jin, S. M., Tanaka, A., Suen, D. F., Gautier, C. A., Shen, J., Cookson, M. R., & Youle, R. J. (2010). PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biology*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000298>
- Nemani, V. M., Lu, W., Berge, V., Nakamura, K., Onoa, B., Lee, M. K., Chaudhry, F. A., Nicoll, R. A., & Edwards, R. H. (2010). Increased Expression of α -Synuclein Reduces Neurotransmitter Release by Inhibiting Synaptic Vesicle Reclustering after Endocytosis. *Neuron*, 65(1), 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.023>
- Neville, M. J., Johnstone, E. C., & Walton, R. T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Human Mutation*, 23(6), 540–545. <https://doi.org/10.1002/humu.20039>
- Nielsen, H. H., Qiu, J., Friis, S., Wermuth, L., & Ritz, B. (2012). Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of parkinson's disease in Denmark. *European Journal of Neurology*, 19(6), 864–869. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03643.x>
- Norris, E. H., & Giasson, B. I. (2005). Role of Oxidative Damage in Protein Aggregation Associated with Parkinson's Disease and Related Disorders. *Antioxidants & Redox Signaling*, 7, 673. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.672>
- Nussbaum, R. L., & Polymeropoulos, M. H. (1997). Genetics of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 6(10 REV. ISS.), 1687–1691. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.10.1687>
- O'Sullivan, S. S., Williams, D. R., Gallagher, D. A., Massey, L. A., Silveira-Moriyama, L., & Lees, A. J. (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A

- clinicopathological study. *Movement Disorders*, 23(1), 101–106.
<https://doi.org/10.1002/mds.21813>
- Oda, M., Satta, Y., Takenaka, O., & Takahata, N. (2002). Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Molecular Biology and Evolution*, 19(5), 640–653. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a004123>
- Oertel, W., & Schulz, J. B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *Journal of Neurochemistry*, 325–337.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13750>
- Okubadejo, N. U., Bower, J. H., Rocca, W. A., & Maraganore, D. M. (2006). Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Movement Disorders*, 21(12), 2150–2156. <https://doi.org/10.1002/mds.21153>
- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A. J., Standaert, D. G., Fernandez, H. H., Vanaganas, A., Othman, A. A., Widnell, K. L., Robieson, W. Z., Pritchett, Y., Chatamra, K., Benesh, J., Lenz, R. A., & Antonini, A. (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology*, 13(2), 141–149. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70293-X)
- Olsen, J. H., Friis, S., & Frederiksen, K. (2006). Malignant melanoma and other types of cancer preceding parkinson disease. *Epidemiology*, 17(5), 582–587.
<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000229445.90471.5e>
- Orth, M., & Schapira, A. H. V. (2002). Mitochondrial involvement in Parkinson's disease. *Neurochemistry International*, 40(6), 533–541. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00124-3](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00124-3)
- Ozelius, L. J., Senthil, G., Saunders-Pullman, R., Ohmann, E., Deligtisch, A., Tagliati, M., Hunt, A. L., Klein, C., Henick, B., Hailpern, S. M., Lipton, R. B., Soto-Valencia, J., Risch, N., & Bressman, S. B. (2006). LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews [14]. *New England Journal of Medicine*, 354(4), 424–425.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc055509>

- Palacino, J. J., Sagi, D., Goldberg, M. S., Krauss, S., Motz, C., Wacker, M., Klose, J., & Shen, J. (2004). Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in parkin-deficient Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 279(18), 18614–18622. <https://doi.org/10.1074/jbc.M401135200>
- Parker, W. D., & Swerdlow, R. H. (1998). MITOCHONDRIAL GENETICS '98 Mitochondrial Dysfunction in Idiopathic Parkinson Disease Mitochondrial Electron-Transport-Chain Dysfunction in Parkinson Disease (PD). *Am. J. Hum. Genet*, 62(1993), 758–762.
- Payami, H. (2018). The Emerging Science of Precision Medicine and Pharmacogenomics for Parkinson's Disease Haydeh. *HHS Public Access*, 32(8), 1139–1146. <https://doi.org/10.1002/mds.27099>.The
- Pesah, Y., Pham, T., Burgess, H., Middlebrooks, B., Verstreken, P., Zhou, Y., Harding, M., Bellen, H., & Mardon, G. (2004). Drosophila parkin mutants have decreased mass and cell size and increased sensitivity to oxygen radical stress. *Development*, 131(9), 2183–2194. <https://doi.org/10.1242/dev.01095>
- Petrovitch, H., Webster Ross, G., Abbott, R. D., Sanderson, W. T., Sharp, D. S., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Blanchette, P. L., Popper, J. S., Foley, D., Launer, L., & White, L. R. (2002). Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Archives of Neurology*, 59(11), 1787–1792. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1787>
- Poewe, W. (2008). When a parkinson's disease patient starts to hallucinate. *Practical Neurology*, 8(4), 238–241. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.152579>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Proukakis, C., Dudzik, C. G., Brier, T., MacKay, D. S., Cooper, J. M., Millhauser, G. L., Houlden, H., & Schapira, A. H. (2013). A novel α -synuclein missense mutation in Parkinson disease. *Neurology*, 80(11), 1062–1064. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828727ba>
- Qian, L., Flood, P. M., & Hong, J. S. (2010). Neuroinflammation is a key player in Parkinson's

disease and a prime target for therapy. *Journal of Neural Transmission*, 117(8), 971–979. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0428-1>

- Quik, M., O’Neill, M., & Perez, X. A. (2007). Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(5), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.03.001>
- R Krüger, W Kuhn, T Müller, D Voitalla, M Graeber, S Kösel, H Przuntek, J T Epplen, L Schöls, O. R. (1998). Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson’s disease. *Nature Genetics*, 18(3), 168–8. <https://doi.org/10.1038/ng0598-51>
- Ray Dorsey, E., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J. Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S. M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Recasens, A., & Dehay, B. (2014). Alpha-synuclein spreading in Parkinson’s disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8(DEC), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00159>
- Requejo-Aguilar, R., Lopez-Fabuel, I., Jimenez-Blasco, D., Fernandez, E., Almeida, A., & Bolaños, J. P. (2015). DJ1 represses glycolysis and cell proliferation by transcriptionally up-regulating Pink1. *Biochemical Journal*, 467(2), 303–310. <https://doi.org/10.1042/BJ20141025>
- Rieck, M., Schuh, A. F. S.-, Altmann, V., Francisoni, C. L., Fagundes, P. T., Monte, T. L., M, S., Callegari-Jacques, & Hutz, C. R. R. & M. H. (2012). DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson’s disease patients. *AIP Conference Proceedings*, 1882, 1701–1710. <https://doi.org/10.1063/1.5001653>
- Rieder, C. R. M. (2014). *Parkinson’s disease pharmacogenomics: new findings and perspectives*. 15, 1253–1271. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.93>
- Rissling, I., Geller, F., Bandmann, O., Stiasny-Kolster, K., Körner, Y., Meindorfner, C., Krüger, H. P., Oertel, W. H., & Möller, J. C. (2004). Dopamine receptor gene polymorphisms in

- Parkinson's disease patients reporting "sleep attacks." *Movement Disorders*, 19(11), 1279–1284. <https://doi.org/10.1002/mds.20245>
- Ross, O. A., Soto-Ortolaza, A. I., Heckman, M. G., Aasly, J. O., Abahuni, N., Annesi, G., Bacon, J. A., Bardien, S., Bozi, M., Brice, A., Brighina, L., Van Broeckhoven, C., Carr, J., Chartier-Harlin, M. C., Dardiotis, E., Dickson, D. W., Diehl, N. N., Elbaz, A., Ferrarese, C., ... Farrer, M. J. (2011). Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: A case-control study. *The Lancet Neurology*, 10(10), 898–908. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70175-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70175-2)
- Rubie, C., Schmidt, F., Knapp, M., Sprandel, J., Wiegand, C., Meyer, J., Jungkunz, G., Riederer, P., & Stöber, G. (2001). The human dopamine transporter gene: The 5'-flanking region reveals five diallelic polymorphic sites in a Caucasian population sample. *Neuroscience Letters*, 297(2), 125–128. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01685-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01685-2)
- Rugbjerg, K., Ritz, B., Korbo, L., Martinussen, N., & Olsen, J. H. (2009). Risk of Parkinson's disease after hospital contact for head injury: Population based case-control study. *BMJ (Online)*, 338(7685), 34–36. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2494>
- Ruipérez, V., Darios, F., & Davletov, B. (2010). Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease. *Progress in Lipid Research*, 49(4), 420–428. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2010.05.004>
- S A Lipton, P. A. R. (1994). Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med.*, 297(15), 800–802. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0998-4>
- Sääksjärvi, K., Knekt, P., Rissanen, H., Laaksonen, M. A., Reunanen, A., & Männistö, S. (2008). Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(7), 908–915. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602788>
- Samaranch, L., Lorenzo-Betancor, O., Arbelo, J. M., Ferrer, I., Lorenzo, E., Irigoyen, J., Pastor, M. A., Marrero, C., Isla, C., Herrera-Henriquez, J., & Pastor, P. (2010). PINK1-linked parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain*, 133(4), 1128–1142. <https://doi.org/10.1093/brain/awq051>
- Sasco, A. J., & Paffenbarger, R. S. (1985). Measles infection and parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*, 122(6), 1017–1031.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114183>

- Saura, J., Andrés, N., Andrade, C., Ojuel, J., Eriksson, K., & Mahy, N. (1997). Biphasic and region-specific MAO-B response to aging in normal human brain. *Neurobiology of Aging*, 18(5), 497–507. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00113-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00113-9)
- Schapira, A. H. V., McDermott, M. P., Barone, P., Comella, C. L., Albrecht, S., Hsu, H. H., Massey, D. H., Mizuno, Y., Poewe, W., Rascol, O., & Marek, K. (2013). Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): A randomised delayed-start trial. *The Lancet Neurology*, 12(8), 747–755. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70117-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70117-0)
- Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A. B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., & Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 30(3), 350–358. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>
- Schulte, C., & Gasser, T. (2011). Genetic basis of Parkinson's disease: Inheritance, penetrance, and expression. *Application of Clinical Genetics*, 4, 67–80. <https://doi.org/10.2147/TACG.S11639>
- Schumacher-Schuh, A. F., Francisconi, C., Altmann, V., Monte, T. L., Callegari-Jacques, S. M., Rieder, C. R., & Hutz, M. H. (2013). Polymorphisms in the dopamine transporter gene are associated with visual hallucinations and levodopa equivalent dose in Brazilians with Parkinson's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(6), 1251–1258. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001666>
- Scuderi, S., La Cognata, V., Drago, F., Cavallaro, S., & D'Agata, V. (2014). Alternative splicing generates different parkin protein isoforms: Evidences in human, rat, and mouse brain. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/690796>
- Shavali, S., Brown-Borg, H. M., Ebadi, M., & Porter, J. (2008). Mitochondrial localization of alpha-synuclein protein in alpha-synuclein overexpressing cells. *Neuroscience Letters*, 439(2), 125–128. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.005>
- Shojaee, S., Sina, F., Banihosseini, S. S., Kazemi, M. H., Kalhor, R., Shahidi, G. A., Fakhrai-Rad, H., Ronaghi, M., & Elahi, E. (2008). Genome-wide Linkage Analysis of a

- Parkinsonian-Pyramidal Syndrome Pedigree by 500 K SNP Arrays. *American Journal of Human Genetics*, 82(6), 1375–1384. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.05.005>
- Shulman, L. M., Singer, C., Bean, J. A., & Weiner, W. J. (1996). Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 11(1), 3–7. <https://doi.org/10.1002/mds.870110103>
- Shumay, E., Chen, J., Fowler, J. S., & Volkow, N. D. (2011). Genotype and ancestry modulate brain's DAT availability in healthy humans. *PLoS ONE*, 6(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022754>
- Sidransky Ellen, Samaddar Ted , Tayebi Nahid, M. B. (n.d.). *MUTATIONS IN GBA ARE ASSOCIATED WITH FAMILIAL PARKINSON DISEASE SUSCEPTIBILITY AND AGE AT ONSET*. 6–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b28601>
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2018). Neurodegeneration and the ordered assembly of α -synuclein. *Cell and Tissue Research*, 373(1), 137–148. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2706-9>
- Surmeier, D. J. (2007). *Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease*. 933–938. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70246-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70246-6)
- Suzanne Lesage, Anne-Louise Leutenegger, Pablo Ibanez, Sabine Janin, Ebba Lohmann, Alexandra Dürr, Alexis Brice, F. P. D. G. S. G. (2005). LRRK2 Haplotype Analyses in European and North African Families with Parkinson Disease: A Common Founder for the G2019S Mutation Dating from the 13th Century To. *American Journal of Human Genetics*, 330–332. <https://doi.org/10.1086/432422>
- Sziráki, I., Mohanakumar, K. P., Rauhala, P., Kim, H. G., Yeh, K. J., & Chiueh, C. C. (1998). Manganese: A transition metal protects nigrostriatal neurons from oxidative stress in the iron-induced animal model of Parkinsonism. *Neuroscience*, 85(4), 1101–1111. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00660-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00660-X)
- Tai, C., & Wu, R. (2002). Acta Medica Okayama Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's. *Acta Medica Okayama*, 56(1).

- Thacker, E. L., O'Reilly, E. J., Weisskopf, M. G., Chen, H., Schwarzschild, M. A., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J., & Ascherio, A. (2007). Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology*, *68*(10), 764–768. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256374.50227.4b>
- Toft, M., Haugarvoll, K., Ross, O. A., Farrer, M. J., & Aasly, J. O. (2007). LRRK2 and Parkinson's disease in Norway. *Acta Neurologica Scandinavica*, *115*(SUPPL.187), 72–75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00852.x>
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *5*(1), 75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4)
- Torkaman-Boutorabi, A., Shahidi, G. A., Choopani, S., Rezvani, M., Pourkosary, K., Golkar, M., & Zarrindast, M. R. (2012). The catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B polymorphisms and levodopa therapy in the Iranian patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *72*(3), 272–282.
- Tsuji, S. et al. (1994). A Mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's Disease. *New England Journal of Medicine*, *330*(4), 242–248. <https://doi.org/10.1056/NEJM199401273300403>
- Uhl, G. R., Li, S., Takahashi, N., Itokawa, K., Lin, Z., Hazama, M., & Sora, I. (2000). The VMAT2 gene in mice and humans: amphetamine responses, locomotion, cardiac arrhythmias, aging, and vulnerability to dopaminergic toxins. *The FASEB Journal*, *14*(15), 2459–2465. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0205rev>
- Usenovic, M., Tresse, E., Mazzulli, J. R., Taylor, J. P., & Krainc, D. (2012). Deficiency of ATP13A2 leads to lysosomal dysfunction, α -synuclein accumulation, and neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*, *32*(12), 4240–4246. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5575-11.2012>
- Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M. K., Harvey, K., Gispert, S., Ali, Z., Del Turco, D., Bentivoglio, A. R., Healy, D. G., Albanese, A., Nussbaum, R., González-Maldonado, R., Deller, T., Salvi, S., Cortelli, P., Gilks, W. P., Latchman, D. S., Harvey, R. J., ... Wood, N. W. (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations

- in PINK1. *Science*, 304(5674), 1158–1160. <https://doi.org/10.1126/science.1096284>
- Vallelunga, A., Flaibani, R., Formento-Dojot, P., Biundo, R., Facchini, S., & Antonini, A. (2012). Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(4), 397–399. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.019>
- Vilariño-Güell, C., Wider, C., Ross, O. A., Dachsel, J. C., Kachergus, J. M., Lincoln, S. J., Soto-Ortolaza, A. I., Cobb, S. A., Wilhoite, G. J., Bacon, J. A., Bahareh Behrouz, Melrose, H. L., Hentati, E., Puschmann, A., Evans, D. M., Conibear, E., Wasserman, W. W., Aasly, J. O., Burkhard, P. R., ... Farrer, M. J. (2011). VPS35 mutations in parkinson disease. *American Journal of Human Genetics*, 89(1), 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.06.001>
- Wang, J., Liu, Z., & Chen, B. (2001). Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. 1757–1759. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1757>
- Wang, Y., & Yang, X. (2012). Association of catechol-o-methyltransferase polymorphism (Val108/158Met) with Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of Motor Behavior*, 44(5), 365–372. <https://doi.org/10.1080/00222895.2012.721406>
- Weisskopf, M. G., Knekt, P., O'Reilly, E. J., Lyytinen, J., Reunanen, A., Laden, F., Altshul, L., & Ascherio, A. (2010). Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 74(13), 1055–1061. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d76a93>
- William Langston, J., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983). Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219(4587), 979–980. <https://doi.org/10.1126/science.6823561>
- Williams, D. R., Watt, H. C., & Lees, A. J. (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(4), 468–473. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074070>
- Williams, M., Wright, S., & Lloyd, G. K. (1997). Improved therapies for Parkinson's disease: life beyond dopamine D2/D3 receptor agonists. 18(September), 307–310.

- Winner, B., Jappelli, R., Maji, S. K., Desplats, P. A., Boyer, L., Aigner, S., Hetzer, C., Loher, T., Vilar, M., Campioni, S., Tzitzilonis, C., Soragni, A., Jessberger, S., Mira, H., Consiglio, A., Pham, E., Masliah, E., Gage, F. H., & Riek, R. (2011). In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(10), 4194–4199. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100976108>
- Wirdefeldt, K., Weibull, C. E., Chen, H., Kamel, F., Lundholm, C., Fang, F., & Ye, W. (2014). Parkinson's disease and cancer: A register-based family study. *American Journal of Epidemiology*, *179*(1), 85–94. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt232>
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(4), 637–639. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.020982>
- Wright Willis, A., Evanoff, B. A., Lian, M., Criswell, S. R., & Racette, B. A. (2010). Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: A population-based study of us medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*, *34*(3), 143–151. <https://doi.org/10.1159/000275491>
- Wu-Chou, Y. H., Chen, Y. T., Yeh, T. H., Chang, H. C., Weng, Y. H., Lai, S. C., Huang, C. L., Chen, R. S., Huang, Y. Z., Chen, C. C., Hung, J., Chuang, W. L., Lin, W. Y., Chen, C. H., & Lu, C. S. (2013). Genetic variants of SNCA and LRRK2 genes are associated with sporadic PD susceptibility: A replication study in a Taiwanese cohort. *Parkinsonism and Related Disorders*, *19*(2), 251–255. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.10.019>
- Wu, W. Y. Y., Kang, K. H., Chen, S. L. S., Chiu, S. Y. H., Yen, A. M. F., Fann, J. C. Y., Su, C. W., Liu, H. C., Lee, C. Z., Fu, W. M., Chen, H. H., & Liou, H. H. (2015). Hepatitis C virus infection: A risk factor for Parkinson's disease. *Journal of Viral Hepatitis*, *22*(10), 784–791. <https://doi.org/10.1111/jvh.12392>
- Wu, X., Tang, K. F., Li, Y., Xiong, Y. Y., Shen, L., Wei, Z. Y., Zhou, K. J., Niu, J. M., Han, X., Yang, L., Feng, G. Y., He, L., & Qin, S. Y. (2012). Quantitative assessment of the effect of LRRK2 exonic variants on the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, *18*(6), 722–730. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.013>
- Xu, K., Xu, Y. H., Chen, J. F., & Schwarzschild, M. A. (2010). Neuroprotection by caffeine:

- Time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 167(2), 475–481. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.020>
- Xu, Q., Park, Y., Huang, X., & Chen, H. (2011). Physical activities and future risk of Parkinson's disease. *Focus on Parkinson's Disease*, 22(1), 19–21. [https://doi.org/10.1016/s0162-0908\(10\)79782-8](https://doi.org/10.1016/s0162-0908(10)79782-8)
- Zambrino, C. A., Zorzi, G., Lanzi, G., Uggetti, C., & Egitto, M. G. (2000). Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15(5), 819–825. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200009\)15:5<819::AID-MDS1009>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<819::AID-MDS1009>3.0.CO;2-P)
- Zarranz, J. J., Alegre, J., Go, J. C., Lezcano, E., Ros, R., Ampuero, I., Hoenicka, J., Rodriguez, O., Ser, T., & Mun, D. G. (2004). The New Mutation, E46K, of alfa-Synuclein Causes Parkinson and Lewy Body Dementia. *Annals of Neurology*, 55, 164–173. <https://doi.org/10.1002/ana.10795>
- Zhou, Z. D., Xie, S. P., Sathiyamoorthy, S., Saw, W. T., Sing, T. Y., Ng, S. H., Chua, H. P. H., Tang, A. M. Y., Shaffra, F., Li, Z., Wang, H., Ho, P. G. H., Lai, M. K. P., Angeles, D. C., Lim, T. M., & Tan, E. K. (2015). F-box protein 7 mutations promote protein aggregation in mitochondria and inhibit mitophagy. *Human Molecular Genetics*, 24(22), 6314–6330. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv340>
- Zigmond, M. J., & Smeyne, R. J. (2014). Exercise: Is it a neuroprotective and if so, how does it work? *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(SUPPL.1), S123–S127. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70030-0](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70030-0)
- Zimprich, A., Benet-Pagès, A., Struhal, W., Graf, E., Eck, S. H., Offman, M. N., Haubenberger, D., Spielberger, S., Schulte, E. C., Lichtner, P., Rossle, S. C., Klopp, N., Wolf, E., Seppi, K., Pirker, W., Presslauer, S., Mollenhauer, B., Katzenschlager, R., Foki, T., ... Strom, T. M. (2011). A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset parkinson disease. *American Journal of Human Genetics*, 89(1), 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.06.008>
- Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan,

M., Uitti, R. J., Calne, D. B., Stoessl, A. J., Pfeiffer, R. F., Patenge, N., Carbajal, I. C., Vieregge, P., Asmus, F., Müller-Myhsok, B., Dickson, D. W., Meitinger, T., ... Gasser, T. (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, 44(4), 601–607. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.11.005>