

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ АРХИТЕКТУРА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Обзор

© 2023 М.И. Шадрина*, П.А. Сломинский

ФГБУ Институт молекулярной генетики
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,
123182 Москва, Россия; электронная почта: shadrina@img.ras.ru

Поступила в редакцию 02.11.2022

После доработки 25.01.2023

Принята к публикации 25.01.2023

В 2022 году исполняется 25 лет с того момента, когда была идентифицирована первая мутация при семейной аутосомно-доминантной форме болезни Паркинсона. За эти годы наши представления о роли генетических факторов в патогенезе семейной и идиопатической форм болезни Паркинсона существенно расширились – был выявлен ряд генов семейной формы заболевания, выявлены ДНК-маркеры повышенного риска развития спорадической формы заболевания. Но, несмотря на все достигнутые успехи, мы далеки от точной оценки вклада в развитие заболевания как генетических факторов, так и тем более факторов эпигенетических. В обзоре суммирована накопленная к настоящему времени информация о генетической архитектуре болезни Паркинсона и сформулированы вопросы, требующие решения и связанные в первую очередь с оценкой эпигенетических факторов в патогенезе заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Болезнь Паркинсона, моногенная форма, спорадическая форма, генетика, анализ мутаций, полногеномный ассоциативный анализ, эпигенетика, генетический риск.

DOI: 10.31857/S0320972523030107, **EDN:** QXIEYO

ВВЕДЕНИЕ.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное неуклонно прогрессирующее заболевание, которое характеризуется в первую очередь тетрадой моторных нарушений – таких как тремор (в первую очередь рук), мышечная ригидность, брадикенезия и постуральная неустойчивость. По частоте встречаемости среди нейродегенеративных заболеваний БП уступает только болезни Альцгеймера, и в возрасте более 80 лет симптомы паркинсонизма наблюдаются как минимум у 2% населения в разных странах мира [1]. Принято выделять семейную и спорадическую (или идиопатическую) формы БП, причем фенотипически эти формы практически не различимы. Семейные формы составляют от 5 до 10% всех случаев заболевания, но эта оценка может быть занижена,

и при учете некоторых особенностей наследования доля таких форм может достигать 20%.

В основе развития моторных нарушений при БП лежит избирательная гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции (substantia nigra pars compacta) со значительным снижением уровня дофамина в стриатуме. Это приводит к нарушению нормального функционирования базальных ядер головного мозга с нарушением контроля за моторным поведением. Процессу нейрональной гибели в большинстве случаев предшествует появление так называемых телец Леви и нейритов Леви – цитоплазматических включений, состоящих в первую очередь из фибриллярного альфа-синуклеина, убиквитина, миелин-ассоциированного белка тау и ряда других белков. Необходимо отметить, что тельца и нейриты Леви выявляют и в других структурах мозга (дорзальном моторном ядре, таламусе, миндалевидном теле, ядре шва, обонятельных

Принятые сокращения: БП – болезнь Паркинсона; CNV – варианты числа копий ДНК; GWAS – полногеномные ассоциативные исследования.

* Адресат для корреспонденции.

луковицах, коре больших полушарий), и в связи с этим БП не следует рассматривать как заболевание, ограниченное только одним типом нейронов и несколькими структурами мозга [2, 3]. Включения по типу телец Леви найдены и в периферической нервной системе, в частности, в нейронах подслизистой оболочки кишечника. Вероятно, что эти включения могут образовываться на первом этапе развития патологического процесса в различных отделах нервной системы и постепенно распространяться на другие отделы мозга. Именно это лежит в основе неуклонного прогрессирования заболевания. Причем на первых его стадиях оно не затрагивает дофаминергическую систему черной субстанции и стриатума с нарушением моторного поведения. На продромальной стадии заболевания наблюдаются нарушения сна и обоняния, дисфункция кишечника и мочеполовой системы, но эти изменения не специфичны и не могут служить критериями диагностики БП. Моторные же нарушения наблюдаются при гибели значительной части дофаминергических нейронов черной субстанции (не менее 50%) и снижении уровня дофамина в стриатуме на 70–80% [4]. На компенсацию снижения уровня дофамина в стриатуме направлены основные методы терапии заболевания и в первую очередь терапия предшественником дофамина – леводопой. Кроме этого, на первых этапах лечения могут использоваться агонисты дофамина или ингибиторы моноаминоксидазы В или катехол-О-метилтрансферазы. На поздних стадиях используют ряд препаратов, направленных на блокирование побочных эффектов леводопы, таких как амантадин при дискинезиях или апоморфин – при развитии навязчивых состояний. Но в любом случае терапия является симптоматической и не направлена на модификацию причин развития нейродегенерации [5].

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Впервые точная генетическая природа семейной формы БП была показана в 1997 г., когда была выявлена миссенс-мутация p.Ala30Thr в гене альфа-синуклеина *SNCA* в большой немецкой семье с аутосомно-доминантным наследованием БП в четырех поколениях и в трех неродственных греческих семьях, где заболевание наблюдалось в двух и трех поколениях [6]. Позднее в этом гене было идентифицировано еще несколько патогенетически значимых миссенс-мутаций (p.Ala30Pro,

p.Glu46Lys, p.Gly51Asp, p.Ala53Glu, p.Ala53Thr), и было показано, что к развитию заболевания могут приводить мутации с изменением дозы гена (дупликации, трипликации, квадрупликации) без каких-либо нарушений структуры белка [7]. Частота встречаемости мутаций в этом гене невелика. Мутации выявлены у примерно 0,2% и 1–2% пациентов со спорадической и семейной формами заболевания соответственно, но они играют роль связующего звена между этими формами заболевания и указывают на принципиально важную роль нарушений структуры и функции альфа-синуклеина в патогенезе заболевания [8].

Число идентифицированных генов семейной формы БП неуклонно росло, и к настоящему времени выявлено более 10 генов, мутации в которых однозначно ведут к менделирующей БП. В табл. 1 приведено краткое описание генов с наиболее строго доказанной и не однократно подтвержденной в различных исследованиях патогенетической ролью. Но необходимо подчеркнуть, что дискуссия о роли этих и ряда других генов в этиопатогенезе БП продолжается.

Один из наиболее ярких примеров такой дискуссии – переоценка роли гена убиквитин карбоксигидролазы *UCHL1* (*PARK5*) (не включенного нами в табл. 1) в патогенезе БП. Впервые мутации в этом гене были выявлены в 1998 г., когда в семье из Германии с поздним развитием заболевания была выявлена косегрегирующая с ним миссенс-мутация p.Ile193Met [9]. Однако с тех пор не удалось выявить ни одного семейного случая БП, связанного с мутацией в гене *UCHL1* [10, 11].

В то же время был выявлен ряд полиморфных вариантов гена *UCHL1*, один из которых (миссенс-вариант p.Ser18Tyr) активно изучался у спорадических пациентов с БП. Эти ассоциативные исследования давали противоречивые результаты, но проведенный метаанализ выборки размером более 6500 пациентов не выявил какой-либо ассоциации этого полиморфизма с развитием заболевания при использовании доминантной, рецессивной и аддитивной моделей [12]. Необходимо подчеркнуть, что данный метаанализ был проведен в первую очередь у пациентов-европеоидов и позднее были получены данные о возможной роли данного полиморфизма в развитии БП в японской популяции [13], но и в этом случае проведенный позднее метаанализ также исключил влияние полиморфизма p.Ser18Tyr на риск развития заболевания у азиатских популяций [14] как в выборке в целом, так и в селектированных по этничности подвыборках.

Таблица 1. Основные гены семейных форм БП с доказанным менделирующим наследованием

Ген	Год	Наследование	Тип мутаций	Частота при семейных формах	Ассоциация при GWAS	Нормальная функция	Механизм патогенеза	Ссылка
<i>SNCA</i>	1997, 2003	доминантное	миссенс-мутации, дупликации, трипликации	очень низкая	да	регуляция транспорта синаптических везикул в пресинаптической области через SNARE комплекс	образование агрегатов фибриллярного синуклеина	[3]
<i>PRKN</i>	1998	рецессивное	миссенс-мутации, частичные делеции и дупликации	низкая	нет	убиквитин протеин лигаза, контролирующая митофагию в нейрональных клетках	потеря функции	[99]
<i>DJI</i>	2003	рецессивное	миссенс-мутации	очень низкая	нет	защита митохондрий от оксидантного стресса	потеря функции	[100]
<i>LRRK2</i>	2004	доминантное	миссенс-мутации	высокая	да	мультифункциональная ГТФаза и киназа, принимающая участие в различных клеточных процессах	новая функция	[101]
<i>PINK1</i>	2004	рецессивное	миссенс-мутации или делеции	низкая	нет	протеин киназа, контролирующая состояние митохондрий	потеря функции	[102]
<i>POLG</i>	2004	доминантное	миссенс-мутации или делеции	очень низкая	нет	каталитическая субъединица митохондриальной ДНК полимеразы, целостность митохондриального генома	потеря функции	[103]
<i>ATP13A2</i>	2006	рецессивное	миссенс-мутации или делеции	низкая	нет	транспорт полиаминов в лизосомах, связаны с аутофагией лизосом	потеря функции	[104]
<i>FBXO7</i>	2008	рецессивное	миссенс-мутации	очень низкая	нет	субстрат рекрутирующий адапторный белок, участвующий в образовании мультимерного комплекса E3 убиквитин лигазы	потеря функции	[105, 106]
<i>PLA2G6</i>	2009	рецессивное	миссенс-мутации или делеция	низкая	нет	фосфолипаза, играющая важную роль в гомеостазе клеточных мембран, ремоделировании глицеридных фосфолипидов и контроле за перекисным окислением жирных кислот	потеря функции	[106, 107]
<i>VPS35</i>	2011	доминантное	миссенс-мутации или делеции	очень низкая	нет	белок VPS35 регулирует регенерацию и эндолитоз синаптических везикул	дисфункция Rab опосредованного пути эндолитоза	[108]
<i>DNAJC13</i>	2012	рецессивное	миссенс-мутации или делеции	очень низкая	нет	регуляция транспорта кластрина в биогенезе ранних эндосом	потеря функции	[109]
<i>SYNJ1</i>	2013	рецессивное	миссенс-мутации или делеции	очень низкая	нет	транспорт эндосом и рециклинг синаптических везикул	потеря функции	[110]
<i>VPS13C</i>	2016	доминантное	миссенс-мутации или делеции	очень низкая	нет	участие в процессах Pink1/Parkin-опосредованной митофагии	потеря функции	[111]

Примечание. Год – год описания первой патогенетически значимой мутации.

Анализ трансгенных мышей с мутациями в гене белка убиквитин карбоксигидролазы дал противоречивые результаты. Так, у мышей с внутригенной делецией в гомологе гена *UCHL1* наблюдалось снижение уровня моноубиквитина с образованием *in vivo* белковых включений, но без признаков нейродегенерации в области черной субстанции [15]. В то же время у трансгенных мышей с мутантным геном *UCHL1* p.193Met в возрасте 20 месяцев была выявлена нейродегенерация в области черной субстанции с нарушением спонтанной двигательной активности [16], которая сопровождалась образованием белковых включений и нарушением обмена альфа-синуклеина [17]. В случае полиморфизма p.Ser18Tyr вариант 18Tyr, в отличие от белка дикого типа, обладает антиоксидантной активностью как *in vitro* в культурах нейрональных клеток, так и *in vivo* при введении трансгена в область черной субстанции [18, 19], что может снижать риск развития процессов нейродегенерации у носителей варианта 18Tyr.

В итоге совокупность генетических и молекулярно-биологических данных не позволяет однозначно решить вопрос о роли гена *UCHL1* в патогенезе БП, хотя пока позиция «против» кажется более аргументированной.

Второй не включенный в табл. 1 ген – ген глюкоцереброзидазы *GBA*. Мутации в гене этой лизосомальной гидролазы были впервые описаны при болезни Гоше – системном заболевании с нарушением кроветворения и повышенным риском переломов и разной степенью выраженности неврологических нарушений. В настоящее время в гене *GBA* описано более 300 патогенетически значимых мутаций, и в данном случае нет никаких сомнений в том, что мутации в этом гене играют важную роль в развитии БП как в гетерозиготном, так и в гомозиготном или компаундно-гетерозиготном состояниях [20–23].

Но проблема состоит в том, что даже у гомозигот по мутациям в гене глюкоцереброзидазы *GBA* симптоматика паркинсонизма развивается только у части носителей мутаций и независимо от наличия клинического фенотипа болезни Гоше. Так, у гомозигот по частой и относительно мягкой мутации Asn370Ser (ведущей к болезни Гоше типа 1 без выраженных неврологических нарушений) паркинсонизм развивается только у примерно 9% лиц с таким генотипом [20]. Компаундные гетерозиготы по этой мутации выявлены у примерно 40% пациентов с болезнью Гоше и паркинсонизмом – таким образом, суммарно она выявляется у 49% пациентов с данным фенотипом.

Повышенный риск развития БП выявлен и у гетерозиготных носителей мутаций в гене *GBA* – развитие заболевания выявлено у примерно 10% носителей мутаций, а пенетрантность этих мутаций оценивается в 30% в возрасте 80 лет [23, 24]. Наиболее вероятно, что все вызывающие болезнь Гоше мутации повышают риск развития БП, причем вероятность развития паркинсонизма коррелирует с тяжестью клинической картины болезни Гоше, наблюдаемой у носителей этих мутаций. К настоящему времени у больных БП выявлено более 130 патогенетически значимых мутаций в гене *GBA*, причем в различных этнических группах преобладают разные мутации. Так, у евреев-ашкеназов БП связана в основном с мутациями p.Arg496His, p.Asn370Ser и 84insGC, а у европеоидов – с мутациями p.Asn370Ser, p.Leu444Pro, p.Arg120Trp, IVS2 + 1G > A, p.His255Gln, p.Asp409His, p.Glu326Lys, p.Thr369Met. В разных популяциях также отличается частота встречаемости мутантных вариантов гена *GBA*, что может влиять на оценку кумулятивного риска развития *GBA*-ассоциированной БП в разных этнических группах. Но в любом случае мутации в гене *GBA* повышают риск развития заболевания с очень далекой от 100% пенетрантностью.

Сниженная пенетрантность наблюдается и в случае мутаций в гене киназы 2 с лейцин-богатыми повторами (*LRRK2* или дардарина). Ген *LRRK2* исторически рассматривается как ген аутосомно-доминантной формы заболевания с пенетрантностью, близкой к 100%. Однако из более чем 100 описанных мутаций в этом гене только для 6 (p.Gly2019Ser, p.Arg1441Cys/Gly/His, Tyr1699Cys, Ile2020Thr) описана четкая семейная косегрегация заболевания. Однако и в этом случае пенетрантность мутаций не достигает 100% [25]. Для мутации p.Gly2019Ser она достигает 85% в возрасте 80 лет [26], причем ее величина отличается в разных этнических группах. Еще более низкой оказалась пенетрантность для мутаций в кодоне 1441 [27], причем она отличалась для разных миссенс-вариантов этой мутации. Точно количественно оценить пенетрантность четырех остальных мутаций не удалось в связи с их низкой частотой, но и в этом случае очевидно, что она не является полной.

Таким образом, выявление в гене *LRRK2* мутаций с патогенетически доказанной значимостью указывает на повышенный риск развития БП. Но точная оценка этого риска на основании только факта выявления мутации невозможна. Это в целом затрудняет оценку вклада мутаций в этом гене в риск развития

именно семейных форм БП, и имеющиеся в литературе оценки (согласно которым мутации в гене *LRRK2* находят у 5% пациентов с семейными формами заболевания и у 1% больных с идиопатической БП) следует рассматривать как ориентируемые [28].

Крайне интересна ситуация с геном паркина *PRKN*. Диаллельные мутации в этом гене с потерей функции в гомозиготном или компаундном гетерозиготном состоянии ведут к развитию аутосомно-рецессивной ювенильной формы БП, для которой характерен медианный возраст клинического дебюта в 31 год, причем у 16% пациентов первые признаки заболевания наблюдаются в возрасте до 20 лет [29]. В целом считается, что от 10 до 20% пациентов с возрастом дебюта до 40 лет являются носителями диаллельных мутаций в гене *PRKN*, хотя данные по разным популяциям достаточно сильно отличаются [30–32]. Подавляющую часть этих мутаций составляют возникшие в результате неравного гомологичного кроссинговера большие делеции/дупликации, захватывающие несколько экзонов гена *PRKN* и приводящие к сдвигу рамки считывания с образованием нефункционального варианта белка паркина. Однако оказалось, что такие мутации в гетерозиготном состоянии обнаруживаются у пациентов со спорадической формой БП [33–35]. Эти делеции/дупликации также были выявлены и при популяционных исследованиях здоровых лиц у примерно 5% обследованных [36] – то есть их частота превышает популяционную частоту мутаций в гене дардарина. В связи с этим их можно рассматривать как аутосомно-доминантные, приводящие к форме БП с классическим дебютом в возрасте более 55–60 лет, или как фактор риска развития заболевания (по аналогии с мутациями в гене *GBA*). Потенциальная патогенетическая роль этих мутаций в гетерозиготном состоянии была подтверждена при анализе функциональной активности нигростриатной системы головного мозга использованием флюоро-ДОФА [37]. У гетерозиготных носителей мутаций было выявлено снижение уровня дофамина в хвостатом ядре и скорлупе, которое, однако, менее выражено, чем у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона. Такое снижение уровня дофамина вызывает компенсаторную активацию активности в области правой дорзальной премоторной коры и ростральной дополнительной моторной области [37, 38], что замедляет развитие моторных нарушений у гетерозиготных носителей мутаций в гене паркина на фоне нарушения обмена дофамина. Аналогичная картина наблюдается

и у гетерозиготных носителей мутаций в гене *PINK1*, но в обоих случаях до настоящего времени не проведено проспективных исследований для оценки развития БП у носителей гетерозиготных мутаций [39]. С другой стороны, не было выявлено статистически достоверных отличий в частоте гетерозиготных делеций гена паркина при CNV-анализе больших (более 2000 человек) выборок пациентов с БП и здоровых лиц [40].

В целом считается, что моногенные формы БП наблюдаются у 5–10% пациентов [41]. При этом основной вклад в развитие соответственно аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных моногенных форм вносят гены *LRRK2* и *PRKN*. Необходимо подчеркнуть, что опубликовано крайне мало работ с широкомасштабным анализом большого числа генов. Так, в Бразилии был проведен метаанализ ряда выполненных в этой стране исследований, охватывающих все основные гены БП. В итоге оказалось, что в не селектированной по семейному характеру заболевания выборке самыми частыми оказались точечные мутации в гене *LRRK2* (выявлена у 2,5% пациентов, причем в 2,2% случаев найдена мутация p.Gly2019Ser). Мутации в гене паркина выявлены у 8,3% пациентов. В Ирландии анализ был ограничен только мутациями в генах *PRKN*, *DJ1*, *PINK1* и пациентами с ранним возрастом клинического дебюта, и были выявлены только мутации в гене *PRKN* у 6,9% обследованных больных. Анализ тех же трех генов был проведен у пациентов с EOPD из Центральной Европы (в основном из Польши), мутации в гене *PRKN* были обнаружены у 3,1% пациентов [30, 31, 42]. Часто мутационный скрининг ограничивается только мутацией p.Gly2019Ser – она изучена в большом числе популяций мира, и в большинстве из них ее частота как при семейных, так и спорадических случаях заболевания не превышает 3–5% [43].

Все это говорит о низкой частоте патогенетически значимых мутаций в мажорных генах семейных форм заболевания, выраженной межпопуляционной гетерогенности и необходимости продолжения работ как по анализу спектра мутаций при БП с включением в исследование более широкой панели генов, так и по поиску новых генов моногенных форм заболевания [44, 45]. Ряд авторов предлагает свои варианты панели генов семейных форм заболевания, но эти панели достаточно сильно отличаются (рисунок). В итоге имеющейся в настоящее время информации оказывается крайне недостаточно для внедрения в практику алгоритмов генетического тестирования риска развития БП. Разработан ряд сильно



Отсутствие полного консенсуса по генам моногенных форм болезни Паркинсона. По периферии в голубых блоках – предложенные разными авторами гены моногенных форм [7, 41, 47, 48]. В центральном блоке красным выделены гены, упомянутые в каждом из списков, а зеленым – упомянутые как минимум дважды

отличающихся по числу и набору генов коммерческих панелей для такого тестирования, но ни одна из них не обладает, по мнению экспертов, достаточной информативностью без включения в анализ дополнительных данных, описывающих семейный анамнез и фенотипические особенности тестируемого. При этом минимальная панель из пяти общих для всех панелей генов (*PRKN, LRRK2, SNCA, PINK1, PARK7*) по своей эффективности практически не отличается от максимальной панели из 43 генов [46].

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АССОЦИАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Очевидная важная роль генетических факторов в патогенезе БП и сочетание семейных и идиопатических форм заболевания при явном преобладании последних стали основой для проведения полногеномных ассоциативных исследований или GWAS при идиопатической форме заболевания. Первые такие исследования были проведены в 2005–2006 гг. на относительно небольших по численности

выборках и с использованием ограниченного набора ДНК-маркеров и не дали каких-либо высоко достоверных результатов [49, 50], и, по сути, оказались пробой пера, направленной на отработку технологии проведения GWAS при нейродегенеративных заболеваниях. Такой же пробой пера стал и первый метаанализ данных GWAS, в рамках которого был проведен совместный анализ двух ранее упомянутых работ [51]. Этот анализ позволил выявить три однонуклеотидных ДНК-маркера, ассоциированных с развитием заболевания вне зависимости от используемой стратегии метаанализа, но ни один из них не достигал уровня полногеномной значимости ($p < 5 \cdot 10^{-8}$). При этом стало очевидно, что повышение информативности возможно при значительном увеличении размеров анализируемых выборок (с переходом от сотен человек в GWAS-исследованиях 2005–2006 гг. к десяткам тысяч – в более поздних работах) и повышении плотности анализируемых ДНК-маркеров.

Сочетание технологического развития методологии GWAS (повышение информативности микрочипов, усовершенствование методов статистического анализа) привело к тому, что в настоящее время проведено генотипирование

десятков тысяч пациентов с БП и выполнен ассоциативный анализ как для самого заболевания, так и для его эндотипов (возраст клинического дебюта, характер моторных нарушений, наличие сопутствующих психоэмоциональных расстройств, скорость прогрессирования заболевания). Всего к настоящему времени, по данным портала «GWAS Catalog» (<https://www.ebi.ac.uk/>), проведено более 70 такого рода ассоциативных исследований, в результате которых обнаружена ассоциация заболевания с более чем 500 однонуклеотидными ДНК-маркерами с достоверностью более 10^{-6} (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/MONDO_0005180). Однако только для нескольких генов выявлено по несколько ассоциированных с развитием заболевания ДНК-маркеров, и фактически с учетом числа ассоциированных с заболеванием маркеров и степени достоверности ассоциации можно говорить о шести основных белок-кодирующих генах, определяющих многофакторный риск развития БП и/или влияющих на клиническое течение заболевания (табл. 2).

Также два из этих генов, *SNCA* и *LRRK2*, определяют развитие моногенных форм БП, и они же оказываются наиболее сильно ассоциированными с идиопатической формой заболевания как по числу ассоциированных ДНК-маркеров, так и по связанному с ними относительному риску. С развитием моногенных нейродегенеративных заболеваний связаны также мутации в гене ассоциированного с микротрубочками тау-белка, но клинические проявления этих мутаций связаны в первую очередь с клинической картиной лобно-височного слабоумия и эссенциального тремора. Характерные для БП мышечные нарушения оказываются вторичными по отношению к симптоматике деменции/тремора, и выявляемые при полногеномном анализе ассоциации отражают генетическую близость широкого спектра нейродегенеративных заболеваний [52–54].

Роль трех остальных ассоциированных с развитием заболевания генов изучена в настоящее время недостаточно, но имеющиеся данные об их функциональной активности позволяют связать их с современной картиной этиопатогенеза БП.

Ген *TMEM175* кодирует трансмембранный лизосомальный белок — ионный канал для ионов калия и протонов. Моделирование недостаточности этого белка в культуре нейронных клеток *in vitro* показало, что снижение активности *TMEM175* приводит к нарушению контроля за рН лизосом. Это, в свою

очередь, снижает активность лизосомальных ферментов (в том числе GBA). В присутствии фибриллярного альфа-синуклеина наблюдается усиление его фосфорилирования с образованием нерастворимых включений, в состав которых входит альфа-синуклеин. *In vivo* у мышей с недостаточностью *TMEM175* наблюдалась гибель дофаминергических нейронов с развитием моторных нарушений [55–58]. Также с лизосомальной дисфункцией может быть связан ассоциированный с развитием БП ген *LAMP3*, кодирующий лизосомальный мембранно-ассоциированный белок и влияющий на процессы лизосомальной аутофагии и апоптоза, но его роль в функционировании нейрональных клеток практически не изучалась [59–61]. Крайне мало изучена роль в патогенезе БП белка *BST1/CD157* — гликопротеина из суперсемейства ADP-рибозил циклаз, связываемого в первую очередь с аутоиммунными, гематологическими и опухолевыми заболеваниями. Однако полученные в последнее время данные говорят о важной роли этого белка в регуляции обмена окситоцина и развитии нарушений поведения [62–64].

Подавляющая часть ассоциированных с развитием БП ДНК-маркеров оказывает незначительное влияние на риск развития заболевания — для подавляющего большинства маркеров относительный риск (OR) повышен или понижен не более чем в 1,5 раза. Проведенный в 2019 г. [65] метаанализ всех опубликованных к этому времени GWAS-исследований (7,8 млн (с учетом импьютинга) полиморфных ДНК-маркеров, 1,4 млн контрольных образцов ДНК, 37 700 пациентов с болезнью Паркинсона, 18 600 родственников первой степени пациентов с болезнью Паркинсона) позволил выявить всего 90 независимых и принадлежащих к 78 геномным областям ассоциированных с развитием заболевания ДНК-маркеров. 38 из этих маркеров ранее описаны не были, что связано в первую очередь с увеличением размера выборок, позволяющим добиться уровня полногеномной значимости для слабо ассоциированных маркеров (с достоверностью около 10^{-8}). Для этих новых ДНК-маркеров была проведена оценка кумулятивного генетического риска (PRS) развития БП, связанного с полиморфизмом генома, и было показано, что она не превышает 36% (если оценка частоты заболевания в популяции у лиц в возрасте 80 лет и старше составляет 2%). При этом необходимо учитывать, что в настоящее время не предложено общепринятой методологии оценки полилокусных рисков и, возможно, эта оценка может

Таблица 2. Белок кодирующие гены и ДНК-маркеры, наиболее высоко достоверно ассоциированные с риском развития идиопатической БП по данным полногеномных ассоциативных исследований

ГЕН	ДНК-маркер	P	OR	CI	Ссылка
<i>BST1/CD157</i>	rs11724635	1×10^{-19}	1,11	[1,09–1,14]	[112]
	rs11724635	9×10^{-18}	1,13	[1,1–1,15]	[113]
	rs11724635	1×10^{-16}	1,15	[1,11–1,19]	[114]
	rs4266290	8×10^{-11}	1,13	[1,08–1,17]	[115]
<i>TMEM175</i>	rs34311866	6×10^{-50}	1,23	[1,20–1,27]	[112]
	rs34311866	1×10^{-43}	1,27	[1,24–1,30]	[113]
	rs34311866	6×10^{-11}	1,25	[1,17–1,34]	[116]
	rs6599388	4×10^{-12}	1,16	[1,12–1,20]	[114]
<i>SNCA</i>	rs356182	5×10^{-123}	1,33	[1,30–1,36]	[112]
	rs356182	4×10^{-73}	1,32	[1,29–1,35]	[113]
	rs356182	1×10^{-56}	1,318	[1,27–1,36]	[115]
	rs356219	6×10^{-65}	1,29	[1,25–1,33]	[117]
<i>MCCC1/LAMP3</i>	rs12637471	2×10^{-30}	1,17	[1,15–1,22]	[112]
	rs12637471	2×10^{-21}	1,18	[1,15–1,22]	[113]
	rs11711441	8×10^{-12}	1,19	[1,13–1,25]	[114]
	rs10513789	3×10^{-10}	1,25	[1,16–1,33]	[118]
<i>MAPT</i>	rs17649553	1×10^{-68}	1,28	[1,25–1,32]	[112]
	rs17649553	2×10^{-48}	1,3	[1,27–1,34]	[113]
	rs8070723	7×10^{-12}	1,3	[1,19–1,43]	[119]
<i>LRRK2</i>	rs28903073	1×10^{-39}	3,12	[2,68–3,62]	[115]
	rs34637584	2×10^{-28}	9,62	[6,43–14,37]	[118]
	rs34778348	3×10^{-21}	2,23	[1,89–2,63]	[117]
	rs76904798	1×10^{-19}	1,15	[1,12–1,19]	[112]

Примечание. Приведены гены, для которых в независимых исследованиях выявлено не менее трех ДНК-маркеров с p ниже 10^{-10} .

существенно измениться при внедрении в практику стандартов для расчета PRS [66].

Таким образом, в настоящее время кумулятивная оценка риска развития БП оказывается не очень высокой как для моногенных форм, так и для многофакторных вариантов заболевания. Один из возможных вариантов связан с недооценкой роли в развитии заболевания редких мутаций или полиморфиз-

мов. Дальнейшее продолжение исследований в области широкомасштабного секвенирования геномов и экзоменов у пациентов позволит выявить новые локусы и гены, ассоциированные с развитием заболевания. При этом ключевую роль в такого рода исследованиях будет играть интеграция получаемых первичных данных в большие международные базы данных, объединенных с программами

функциональной аннотации таких редких вариантов. Первый пример такой базы данных – база Gene4PD [47], которая интегрирует результаты всех опубликованных работ по поиску патогенетически значимых генетических вариантов БП и позволяет на одной платформе провести аннотацию выявляемых вариантов с использованием данных по природе и частоте встречаемости генетического варианта, функциональной аннотации связанных с ним белков, транскриптомных и метиломных исследований. В итоге все гены на основании анализа выявленных в них ассоциированных с развитием БП вариантов могут быть отнесены к кандидатным генам заболевания высокой, средней и низкой достоверности.

Как говорилось выше, в ряде случаев (мутации в генах паркина, *PINK1*, альфа-синуклеина), кроме точечных мутаций, причиной заболевания могут быть мутации или полиморфизмы типа разных вариантов числа копий ДНК (copy number variation, CNV), при которых наблюдается делеция или дупликация фрагментов генома размером более 50 п.н. Мутации такого типа могут вносить важный вклад в общую вариабельность генома [67], и включение их в анализ генетического риска многофакторных заболеваний может существенно изменить наши оценки кумулятивного генетического риска. Один из примеров CNV-маркера, влияющего на риск развития БП, связан с синдромом X-сцепленной дистонии/паркинсонизма. Это заболевание вызывается инсерцией сложного ретротранспозона типа SINE-VNTR-Alu (SVA) в интрон 32 гена *TAF1*, кодирующего ассоциированный с TATA-связывающимся белком фактор 1. Эта инсерция приводит к нарушению экспрессии гена *TAF1*, причем особенно сильно изменяется экспрессия нейронального варианта мРНК. На фенотип заболевания и уровень мРНК оказывает влияние число мономеров (CCCTCT)_n в VNTR-повторе. Это число варьирует от 34 до 52 и влияет как на сравнительную выраженность дистонии/паркинсонизма, так и на возраст клинического дебюта заболевания [68–70].

Необходимо подчеркнуть, что в этом случае мутация не захватывает белок; кодирующую область гена и ее выявление и подтверждение патогенетической роли потребовало сложного комплекса исследований генома и транскриптома с привлечением методов геномного редактирования. Это, с одной стороны, подчеркивает сложность поиска патогенетически значимых мутаций такого типа и по крайней мере частично объясняет полученную в настоящее время относительно низкую оценку

генетического риска, основанную на анализе только однонуклеотидных ДНК-маркеров. С другой стороны, это указывает на важность поиска эпигенетических факторов, связанных с развитием заболевания – выявление тех или иных изменений эпигенома позволит лучше понять вызывающие их генетические причины.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В последние годы интерес к роли эпигенетических механизмов и факторов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний значительно возрос [71, 72]. При этом активно анализируются метилирование ДНК, модификация гистонов, экспрессия различных не кодирующих белок РНК (микроРНК, малые интерферирующие РНК, длинные некодирующие РНК). Эпигеном при этом рассматривается не только как причина заболевания, но и как возможная терапевтическая мишень.

Однако при рассмотрении вопросов, связанных с эпигенетическими механизмами БП, необходимо учитывать влияние на результаты проведенных исследований лимитирующих факторов.

Первый фактор связан с тем, что подавляющая часть эпигенетических работ не связана (по понятным причинам) с изучением эпигенома черной субстанции и стриатума и направлена на анализ периферических тканей, в первую очередь, крови. В некоторых исследованиях был проведен анализ аутопсийного материала, но в этих случаях изучались небольшие выборки пациентов, находившихся на поздних стадиях развития заболевания (четвертая-пятая стадии по Хен-Яру) и при наличии различных сопутствующих заболеваний, по сути, ставших причиной смерти [73, 74]. Также ведется активный анализ эпигенома у модельных объектов (клеточные линии, в том числе индуцированные плюрипотентные клетки и их производные, модельные животные с генетическими и токсическими моделями заболевания), но перенос полученных при этом данных на ситуацию у человека требует осторожности и аккуратности.

Второй фактор связан с длительным бессимптомным течением заболевания, и, по сути, все эпигенетические исследования проводятся на пациентах с выраженными моторными нарушениями. В лучшем случае выборки формируются из пациентов на первой или ранней второй стадии по Хен-Яру с включением в выборку только пациентов с первично постав-

ленным диагнозом «болезнь Паркинсона» до начала лечения. Это может быть важно, так как эпигенетические маркеры (например, уровень экспрессии микроРНК) могут реагировать на терапевтические воздействия [75]. В случае выявления эпигенетических изменений возникает вопрос об их причинной связи с развитием заболевания — изменения эпигенома могут быть также следствием поражения дофаминергических нейронов. Но и такие изменения крайне важны, так как они могут рассматриваться как маркеры течения патологического процесса. Анализ причинно-следственных связей в этом случае также потребует анализа различных моделей заболевания, хотя следует еще раз заметить, что перенос данных с модельного объекта на человека требует осторожности.

Первый активно изучаемый при БП эпигенетический фактор — метилирование ДНК. Было показано, что при этом заболевании наблюдается глобальное снижение уровня метилирования ДНК как в мозге (в том числе в стриатуме и черной субстанции), так и в периферических тканях [76]. Это снижение уровня метилирования обусловлено в нервной ткани взаимодействием между ДНК-метилтрансферазой 1 (DNMT1) и альфа-синуклеином, в результате которого DNMT1 накапливается в цитоплазме [77]. Показано также, что DNMT1 может связываться с геном альфа-синуклеина. В интроне 1 этого гена выявлены сайты связывания, обуславливающие дифференциальное метилирование ген *SNCA*. При этом не выявлено какой-либо ассоциации между полиморфными вариантами гена *DNMT1* и риском развития заболевания [78]. Выявлен ряд генов, уровень метилирования которых меняется при БП. Например, снижено метилирование генов транспортера дофамина (*DAT*), катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), белка приона (*PRNP*), митохондриальных белков (*LARS2*, *MIR1977* и *DDAH2*) [79]. Но получаемые при анализе метилирования результаты плохо воспроизводимы. Проведенные за последние 10 лет полногеномные исследования глобального метилирования в тканях мозга пациентов с БП и здоровых лиц выявили только один ген, уровень метилирования которого менялся в нескольких работах — ген цитохрома P450 (*CYP2E1*) [80]. Низкая воспроизводимость может быть, в частности, связана с необходимостью учета при проведении анализа метилирования роли факторов внешней среды, влияющих как на риск развития БП, так и на дифференциальное метилирование. К числу таких факторов относятся курение,

употребление кофе, работа с пестицидами и тяжелыми металлами [80]. Важно также проводить комплексные исследования с включением в анализ не только профилей метилирования, но также поиска и аннотации дифференциально экспрессированных генов. Например, в работе Henderson et al. [81] в лимфоцитах периферической крови был выявлен ряд дифференциально метилированных при БП областей генома, и были обнаружены связанные с этими областями генома дифференциально экспрессирующиеся гены, хотя в большинстве случаев дифференциальное метилирование и дифференциальная экспрессия плохо коррелировали между собой.

Таким образом, в настоящее время трудно сделать окончательный вывод о вкладе метилирования ДНК в риск развития БП. Требуется проведение дополнительных широкомасштабных пролонгированных исследований на больших выборках пациентов, детально охарактеризованных как с клинической точки зрения, так и с точки зрения стиля жизни, причем основное внимание должно быть уделено больным на ранних стадиях заболевания. Аналогичный вывод можно сделать и в отношении другого активно анализируемого эпигенетического маркера — уровня экспрессии микроРНК.

Первые работы по анализу изменения экспрессии микроРНК в нервной ткани при БП были проведены в 2015–2016 гг. и дали весьма противоречивые результаты. Спектры дифференциально экспрессирующихся микроРНК практически не перекрывались. Это может быть связано как с использованием разных отделов мозга (черная субстанция и префронтальная кора) и применением разных методов анализа микроРНК (секвенирование, ПЦР в реальном времени, технология Nanostring), так и с разными клинико-морфологическими характеристиками пациентов. При этом необходимо отметить, что характеристика изучаемых лиц во всех публикациях крайне недостаточна — например, ни в одной из статей не приведено информации о стадии заболевания и клинической форме БП [73, 82, 83]. Всего к настоящему времени было выявлено 99 дифференциально экспрессирующихся в области черной субстанции микроРНК при БП, причем для 60 микроРНК уровень экспрессии был повышен, а для 39 — понижен [84]. Данные работы показали, что спектры микроРНК в мозге при БП существенно изменяются и такие изменения могут вызывать определенные нарушения в экспрессии генов ряда метаболических путей, связанных с патогенезом заболевания.

Особый интерес при этом представляют микроРНК, мишенями которых являются гены моногенных форм заболевания — такие микроРНК могут рассматриваться как связующее звено между идиопатическими и семейными формами. Например, у микроРНК miR-7 был выявлен сайт связывания в 3'-нетранслируемой области гена альфа-синуклеина, и было показано, что как *in vitro*, так и *in vivo* эта микроРНК блокирует трансляцию мРНК альфа-синуклеина и снижает уровень этого белка. При блокировании активности микроРНК miR-7 *in vivo* у мышей наблюдается гибель дофаминергических нейронов черной субстанции, снижение уровня дофамина и накопление в нервной ткани альфа-синуклеина [74]. Однако, в целом, ситуация оказывается более сложной, и экспрессия альфа-синуклеина оказывается под контролем сразу нескольких микроРНК, таких как miR-153, miR-203a-3p, miR-203a-3p, miR-30b, miR-34b/c, miR-214 и miR-433. Аналогичная ситуация наблюдается в случае других генов семейных форм БП. Так, экспрессия гена паркина регулируется как минимум четырьмя микроРНК (miR-103a-3p, miR-146a, miR-181a, miR-218), гена дардарина — двумя (miR-205, miR-599), гена белка DJ-1 — двумя (miR-494, miR-4639). В итоге микроРНК могут быть вовлечены в регуляцию (как позитивную, так и негативную) большого количества метаболических процессов, так или иначе связанных с развитием БП, таких как митохондриальная дисфункция и оксидантный стресс, аутофагия, апоптоз, процессы воспаления, экспрессия нейротрофинов [84, 85].

МикроРНК могут оказаться еще и связующим звеном между моногенными формами заболеваниями, идиопатическими случаями БП и воздействием факторов внешней среды — в первую очередь таких известных факторов риска развития болезни Паркинсона, как пестициды [86]. Было показано, что пестициды вызывают изменение профиля микроРНК в различных тканях организма, причем спектр таких изменений во многом перекрывается для разных пестицидов. Например, ротенон, паракват, органофосфаты и атразин вызывают изменение экспрессии микроРНК miR-34 [87], а как было сказано выше, эта микроРНК принимает участие в регуляции экспрессии альфа-синуклеина. Другая связь между генетическими факторами и микроРНК может быть обусловлена регуляцией экспрессии генов микроРНК на уровне транскрипции или стабильности транскрипта. Об этом известно крайне мало, но показано, что отдельные полиморфные сайты в геноме

человека могут влиять на связывание с ними микроРНК и тем самым модулировать экспрессию гена-мишени. В частности, это было продемонстрировано на примере однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs10024743 в 3'-нетранслируемой области гена альфа-синуклеина в сайте связывания микроРНК miR-34 (редкий аллель по данному ОНП) в системе *in vitro* снижал экспрессию альфа-синуклеина более чем в 2 раза [88]. В 3'-нетранслируемой области гена дардарина (*LRRK2*) был также выявлен rs66737902, который ассоциирован с риском развития БП и расположен в сайте связывания микроРНК miR-138-2-3p. Авторы считают, что именно нарушения связывания этой микроРНК с мРНК дардарина приводит к изменению уровня мРНК *LRRK2* и развитию патологического процесса [89].

Очень большую роль в формировании регуляторных сетей микроРНК, возможно, играют длинные некодирующие РНК (lncRNA) — РНК размером более 200 нуклеотидов, не содержащие открытых рамок считывания и не транслирующиеся в белки. Эти РНК могут считываться со смысловой и антисмысловой цепей ДНК и располагаться как в интронах генов, так и в межгенных областях. Точное число таких РНК-транскриптов и кодирующих их генов не известно — оно сопоставимо и, возможно, превышает число белок-кодирующих генов [90].

Описан ряд lncRNA, так или иначе связанных с биологическими процессами, ведущими к БП. Так, у мышей с токсическим (6-гидроксидофамин) поражением черной субстанции lncRNA H19 через связывание микроРНК miR-301b-3p активирует экспрессию гена тирозингидроксилазы и сигнальный путь Wnt/бета-катенин и тем самым способствует выживанию дофаминергических нейронов области черной субстанции. Снижение уровня РНК H19 вызывает, напротив, усиление процессов нейродегенерации [91]. Ряд lncRNA (такие как MALAT1, UCA1, SNGH14) регулируют процессы обмена альфа-синуклеина и формирование его агрегированных форм [92, 93]. Важно отметить, что многие из lncRNA могут оказывать влияние на разные процессы, связанные с развитием нейродегенерации. Так, MALAT1, кроме регуляции обмена альфа-синуклеина, принимает участие в модуляции процессов нейровоспаления и активирует экспрессию дардарина (*LRRK2*), тем самым усиливая процессы апоптоза и аутофагии в дофаминергических нейронах. Показано, что блокирование экспрессии этой lncRNA может повышать выживаемость дофаминергических

нейронов [92]. Активность дардарина также может контролировать и другая lncRNA – NEAT1. Она формирует внутриядерные включения (параспеклы), в состав которых входит ряд клеточных белков, включая дардарин. Это снижает уровень активного дардарина в клетке и тем самым повышает ее устойчивость к оксидантному стрессу [94].

Эпигенетические регуляторные взаимодействия не ограничены тремя выше описанными механизмами, но остальные варианты изучены намного хуже. Хотя показана возможная роль в патогенезе БП модификации гистонов [95], циклических РНК (circRNA) и конкурентных РНК (ceRNA) [96]. Работы по анализу эпигенетического профиля при БП должны быть расширены с включением новых моделей заболевания – как клеточных, так и организменных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 25 лет удалось выявить ряд генетических и эпигенетических факторов, связанных с патогенезом БП, и на этой основе, по сути, начато строительство своего рода Кельнского собора или *Саграда Фамилия*. Особенно близок второй вариант – все-таки как в случае *Саграда Фамилия*, так и в случае БП здание еще не построено, но основные контуры уже видны.

Для БП – это в первую очередь фундамент, гены основных моногенных форм БП, такие как *SNCA*, *PRKN*, *LRRK2*. Это, по сути, закладные камни, на основании которых были предложены первые механизмы этиопатогенеза заболевания с опорой на формирование агрегатов альфа-синуклеина, митохондриальную дисфункцию и нарушение процессов протеасомной деградации белков. Дальнейшее строительство с выявлением новых генов моногенных форм заболевания включило в число основных патологических механизмов БП лизосомальную дисфункцию и нарушение процессов везикулярного транспорта. Было сформулировано представление о едином

континууме взаимодействующих между собой клеточных процессов, приводящих к избирательной гибели дофаминергических нейронов при нарушении функционирования любого из его звеньев. Эта модель сохраняет свою актуальность и для идиопатической формы заболевания – полногеномный ассоциативный анализ выявил в качестве основных ассоциированных с заболеванием локусов гены *SNCA* и *LRRK2*. При этом очевидно, что мы пока не достроили стены до конца и не выявили все возможные гены, связанные с семейной и спорадической формами заболевания, но основное уже сделано, и появление нового гена (генов) не разрушит уже выстроенное здание.

Но для здания важна взаимная увязанность его частей, которая в случае организма достигается через эпигенетические взаимодействия, позволяющие обеспечить функционирование всего ансамбля генов при осуществлении ими заданной биологической функции. Нами сделаны первые и успешные шаги в этом направлении, но как раз в эпигенетической «отделке» здания предстоит сделать еще очень и очень многое. И это потребует разработки принципиально новых подходов как с точки зрения анализа молекулярных событий, связанных с эпигеномом, так и с точки зрения анализа данных с использованием методов машинного обучения и искусственного интеллекта [97, 98].

Вклад авторов. М.И. Шадрина – написание и редактирование текста; П.А. Сломинский – концепция и написание текста.

Финансирование. Обзор написан при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00262, М.И. Шадрина) и Министерства высшего образования и науки РФ (соглашения № 075-15-2021-1357, П.А. Сломинский).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящий обзор не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bandres-Ciga, S., Ahmed, S., Sabir, M. S., Blauwendraat, C., Adames-Gomez, A. D., Bernal-Bernal, I., Bonilla-Toribio, M., Buiza-Rueda, D., Carrillo, F., Carrion-Claro, M., Gomez-Garre, P., Jesus, S., Labrador-Espinosa, M. A., Macias, D., Mendez-Del-Barrio, C., Perinan-Tocino, T., Tejera-Parrado, C., Vargas-Gonzalez, L., Diez-Fairen, M., Alvarez, I., Tartari, J. P., Buongiorno, M., Aguilar, M., Gorostidi, A., Bergareche, J. A., Mondragon, E., Vinagre-Aragon, A., Croitoru, I., Ruiz-Martinez, J.,

- Dols-Icardo, O., Kulisevsky, J., Marin-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Ezquerra, M., Camara, A., Compta, Y., Fernandez, M., Fernandez-Santiago, R., Munoz, E., Tolosa, E., Valldeoriola, F., Gonzalez-Aramburu, I., Sanchez Rodriguez, A., Sierra, M., Menendez-Gonzalez, M., Blazquez, M., Garcia, C., Suarez-San Martin, E., Garcia-Ruiz, P., Martinez-Castrillo, J. C., Vela-Desojo, L., Ruz, C., Barrero, F. J., Escamilla-Sevilla, F., Minguez-Castellanos, A., Cerdan, D., Taberner, C., Gomez Heredia, M. J., Perez Errazquin, F., Romero-Acebal, M., Feliz, C., Lopez-Sendon, J. L., Mata, M., Martinez Torres, I., Kim, J. J., Dalgard, C. L., The American Genome Center, Brooks, J., Saez-Atienzar, S., Gibbs, J. R., Jorda, R., Botia, J. A., Bonet-Ponce, L., Morrison, K. E., Clarke, C., Tan, M., Morris, H., Edsall, C., Hernandez, D., Simon-Sanchez, J., Nalls, M. A., Scholz, S. W., Jimenez-Escrig, A., Duarte, J., Vives, F., Duran, R., Hoenicka, J., Alvarez, V., Infante, J., Marti, M. J., Clarimon, J., Lopez de Munain, A., Pastor, P., Mir, P., Singleton, A., and International Parkinson Disease Genomics Consortium (2019) The genetic architecture of Parkinson's disease in Spain: characterizing population-specific risk, differential haplotype structures, and providing etiologic insight, *Mov. Disord. Offic. J. Mov. Disord. Soc.*, **34**, 1851-1863, doi: 10.1002/mds.27864.
2. Savitt, J. M., Dawson, V. L., and Dawson, T. M. (2006) Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine, *J. Clin. Invest.*, **116**, 1744-1754, doi: 10.1172/JCI29178.
 3. Vázquez-Vélez, G. E., and Zoghbi, H. Y. (2021) Parkinson's disease genetics and pathophysiology, *Annu. Rev. Neurosci.*, **44**, 87-108, doi: 10.1146/annurev-neuro-100720-034518.
 4. Del Tredici, K., and Braak, H. (2016) Review: sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **42**, 33-50, doi: 10.1111/nan.12298.
 5. Connolly, B. S., and Lang, A. E. (2014) Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review, *JAMA*, **311**, 1670-1683, doi: 10.1001/jama.2014.3654.
 6. Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetroopoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., and Nussbaum, R. L. (1997) Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease, *Science*, **276**, 2045-2047, doi: 10.1126/science.276.5321.2045.
 7. Lunati, A., Lesage, S., and Brice, A. (2018) The genetic landscape of Parkinson's disease, *Rev. Neurolog.*, **174**, 628-643, doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.004.
 8. Lesage, S., and Brice, A. (2012) Role of mendelian genes in "sporadic" Parkinson's disease, *Parkinson. Rel. Disord.*, **18 Suppl 1**, S66-S70, doi: 10.1016/s1353-8020(11)70022-0.
 9. Leroy, E., Boyer, R., Auburger, G., Leube, B., Ulm, G., Mezey, E., Harta, G., Brownstein, M. J., Jonnalagada, S., Chernova, T., Dehejia, A., Lavedan, C., Gasser, T., Steinbach, P. J., Wilkinson, K. D., and Polymeropoulos, M. H. (1998) The ubiquitin pathway in Parkinson's disease, *Nature*, **395**, 451-452, doi: 10.1038/26652.
 10. Lee, Y. C., and Hsu, S. D. (2017) Familial mutations and post-translational modifications of UCH-L1 in Parkinson's disease and neurodegenerative disorders, *Curr. Prot. Pept. Sci.*, **18**, 733-745, doi: 10.2174/1389203717666160217143721.
 11. Wintermeyer, P., Kruger, R., Kuhn, W., Muller, T., Woitalla, D., Berg, D., Becker, G., Leroy, E., Polymeropoulos, M., Berger, K., Przuntek, H., Schols, L., Epplen, J. T., and Riess, O. (2000) Mutation analysis and association studies of the UCHL1 gene in German Parkinson's disease patients, *Neuroreport*, **11**, 2079-2082, doi: 10.1097/00001756-200007140-00004.
 12. Healy, D. G., Abou-Sleiman, P. M., Casas, J. P., Ahmadi, K. R., Lynch, T., Gandhi, S., Muqit, M. M., Foltynie, T., Barker, R., Bhatia, K. P., Quinn, N. P., Lees, A. J., Gibson, J. M., Holton, J. L., Revesz, T., Goldstein, D. B., and Wood, N. W. (2006) UCHL-1 is not a Parkinson's disease susceptibility gene, *Ann. Neurol.*, **59**, 627-633, doi: 10.1002/ana.20757.
 13. Miyake, Y., Tanaka, K., Fukushima, W., Kiyohara, C., Sasaki, S., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Shimada, H., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., and Nagai, M. (2012) UCHL1 S18Y variant is a risk factor for Parkinson's disease in Japan, *BMC Neurol.*, **12**, 62, doi: 10.1186/1471-2377-12-62.
 14. Sun, S., Zhao, Y., Jin, G., and Kang, H. (2014) Lack of association between UCHL1 S18Y gene polymorphism and Parkinson's disease in the Asian population: a meta-analysis, *Neurol. Sci.*, **35**, 1867-1876, doi: 10.1007/s10072-014-1973-4.
 15. Saigoh, K., Wang, Y. L., Suh, J. G., Yamanishi, T., Sakai, Y., Kiyosawa, H., Harada, T., Ichihara, N., Wakana, S., Kikuchi, T., and Wada, K. (1999) Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in gad mice, *Nat. Genet.*, **23**, 47-51, doi: 10.1038/12647.
 16. Setsuie, R., Wang, Y. L., Mochizuki, H., Osaka, H., Hayakawa, H., Ichihara, N., Li, H., Furuta, A., Sano, Y., Sun, Y. J., Kwon, J., Kabuta, T., Yoshimi, K., Aoki, S., Mizuno, Y., Noda, M., and Wada, K. (2007) Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1 I93M mutant, *Neurochem. Int.*, **50**, 119-129, doi: 10.1016/j.neuint.2006.07.015.
 17. Yasuda, T., Nihira, T., Ren, Y. R., Cao, X. Q., Wada, K., Setsuie, R., Kabuta, T., Wada, K., Hattori, N., Mizuno, Y., and Mochizuki, H. (2009) Effects of UCH-L1 on alpha-synuclein over-expression mouse

- model of Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, **108**, 932-944, doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05827.x.
18. Kyratzi, E., Pavlaki, M., and Stefanis, L. (2008) The S18Y polymorphic variant of UCH-L1 confers an antioxidant function to neuronal cells, *Hum. Mol. Genet.*, **17**, 2160-2171, doi: 10.1093/hmg/ddn115.
 19. Xilouri, M., Kyratzi, E., Pitychoutis, P. M., Papadopoulou-Daifoti, Z., Perier, C., Vila, M., Maniati, M., Ulusoy, A., Kirik, D., Park, D. S., Wada, K., and Stefanis, L. (2012) Selective neuroprotective effects of the S18Y polymorphic variant of UCH-L1 in the dopaminergic system, *Hum. Mol. Genet.*, **21**, 874-889, doi: 10.1093/hmg/ddr521.
 20. Riboldi, G. M., and Di Fonzo, A. B. (2019) GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: from genetic to clinic to new therapeutic approaches, *Cells*, **8**, 364, doi: 10.3390/cells8040364.
 21. Thaler, A., Bregman, N., Gurevich, T., Shiner, T., Dror, Y., Zmira, O., Gan-Or, Z., Bar-Shira, A., Gana-Weisz, M., Orr-Urtreger, A., Giladi, N., and Mirelman, A. (2018) Parkinson's disease phenotype is influenced by the severity of the mutations in the GBA gene, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **55**, 45-49, doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.009.
 22. Thaler, A., Gurevich, T., Bar Shira, A., Gana Weisz, M., Ash, E., Shiner, T., Orr-Urtreger, A., Giladi, N., and Mirelman, A. (2017) A "dose" effect of mutations in the GBA gene on Parkinson's disease phenotype, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **36**, 47-51, doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.12.014.
 23. Gan-Or, Z., Liang, C., and Alcalay, R. N. (2018) GBA-associated Parkinson's disease and other synucleinopathies, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **18**, 44, doi: 10.1007/s11910-018-0860-4.
 24. Vieira, S. R. L., and Schapira, A. H. V. (2022) Glucocerebrosidase mutations and Parkinson's disease, *J. Neural Transmiss.*, **129**, 1105-1117, doi: 10.1007/s00702-022-02531-3.
 25. Kluss, J. H., Mamais, A., and Cookson, M. R. (2019) LRRK2 links genetic and sporadic Parkinson's disease, *Biochem. Soc. Transact.*, **47**, 651-661, doi: 10.1042/bst20180462.
 26. Lee, A. J., Wang, Y., Alcalay, R. N., Mejia-Santana, H., Saunders-Pullman, R., Bressman, S., Corvol, J. C., Brice, A., Lesage, S., Mangone, G., Tolosa, E., Pont-Sunyer, C., Vilas, D., Schüle, B., Kausar, F., Foroud, T., Berg, D., Brockmann, K., Goldwurm, S., Siri, C., Asselta, R., Ruiz-Martinez, J., Mondragón, E., Marras, C., Gbate, T., Giladi, N., Mirelman, A., and Marder, K. (2017) Penetrance estimate of LRRK2 p.G2019S mutation in individuals of non-Ashkenazi Jewish ancestry, *Mov. Disord.*, **32**, 1432-1438, doi: 10.1002/mds.27059.
 27. Trinh, J., Guella, I., and Farrer, M. J. (2014) Disease penetrance of late-onset parkinsonism: a meta-analysis, *JAMA Neurol.*, **71**, 1535-1539, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1909.
 28. Kestenbaum, M., and Alcalay, R. N. (2017) Clinical features of LRRK2 carriers with Parkinson's disease, *Adv. Neurobiol.*, **14**, 31-48, doi: 10.1007/978-3-319-49969-7_2.
 29. Guadagnolo, D., Piane, M., Torrissi, M. R., Pizzuti, A., and Petrucci, S. (2021) Genotype-phenotype correlations in monogenic Parkinson's disease: a review on clinical and molecular findings, *Front. Neurol.*, **12**, 648588, doi: 10.3389/fneur.2021.648588.
 30. Milanowski, Ł., M., Lindemann, J. A., Hoffman-Zacharska, D., Soto-Beasley, A. I., Barcikowska, M., Boczarska-Jedynak, M., Deutschlandler, A., Kłodowska, G., Dulski, J., Fedoryshyn, L., Friedman, A., Jamrozik, Z., Janik, P., Karpinsky, K., Kozirowski, D., Krygowska-Wajs, A., Jasińska-Myga, B., Opala, G., Potulska-Chromik, A., Pulyk, A., Rektorova, I., Sanotsky, Y., Siuda, J., Sławek, J., Śmiłowska, K., Szczechowski, L., Rudzińska-Bar, M., Walton, R. L., Ross, O. A., and Wszolek, Z. K. (2021) Frequency of mutations in PRKN, PINK1, and DJ1 in patients with early-onset Parkinson's disease from neighboring countries in Central Europe, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **86**, 48-51, doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.026.
 31. Olszewska, D. A., McCarthy, A., Soto-Beasley, A. I., Walton, R. L., Ross, O. A., and Lynch, T. (2022) PARKIN, PINK1, and DJ1 analysis in early-onset Parkinson's disease in Ireland, *Irish J. Med. Sci.*, **191**, 901-907, doi: 10.1007/s11845-021-02563-w.
 32. Erer, S., Egeli, U., Zarifoglu, M., Tezcan, G., Cecener, G., Tunca, B., Ak, S., Demirdogen, E., Kenangil, G., Kalegasi, H., Dogu, O., Saka, E., and Eliöol, B. (2016) Mutation analysis of the PARKIN, PINK1, DJ1, and SNCA genes in Turkish early-onset Parkinson's patients and genotype-phenotype correlations, *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **148**, 147-153, doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.005.
 33. Shulskaya, M. V., Shadrina, M. I., Fedotova, E. Y., Abramycheva, N. Y., Limborska, S. A., Illarioshkin, S. N., and Slominsky, P. A. (2017) Second mutation in PARK2 is absent in patients with sporadic Parkinson's disease and heterozygous exonic deletions/duplications in parkin gene, *Int. J. Neurosci.*, **127**, 781-784, doi: 10.1080/00207454.2016.1255612.
 34. Semenova, E. V., Shadrina, M. I., Slominsky, P. A., Ivanova-Smolenskaya, I. A., Bagyeva, G., Illarioshkin, S. N., and Limborska, S. A. (2012) Analysis of PARK2 gene exon rearrangements in Russian patients with sporadic Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, **27**, 139-142, doi: 10.1002/mds.23901.
 35. Valente, E. M., and Ferraris, A. (2007) Heterozygous mutations in genes causing parkinsonism: monogenic disorders go complex, *Lancet Neurol.*, **6**, 576-578, doi: 10.1016/s1474-4422(07)70158-8.
 36. Brüggemann, N., Mitterer, M., Lanthaler, A. J., Djarmati, A., Hagenah, J., Wiegers, K., Winkler, S., Pawlack, H., Lohnau, T., Pramstaller, P. P., Klein, C., and Lohmann, K. (2009) Frequency of heterozygous

- Parkin mutations in healthy subjects: need for careful prospective follow-up examination of mutation carriers, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **15**, 425-429, doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.11.014.
37. Pavese, N., Khan, N. L., Scherfler, C., Cohen, L., Brooks, D. J., Wood, N. W., Bhatia, K. P., Quinn, N. P., Lees, A. J., and Piccini, P. (2009) Nigrostriatal dysfunction in homozygous and heterozygous parkin gene carriers: an 18F-dopa PET progression study, *Mov. Disord.*, **24**, 2260-2266, doi: 10.1002/mds.22817.
 38. Van Nuenen, B. F., van Eimeren, T., van der Vegt, J. P., Buhmann, C., Klein, C., Bloem, B. R., and Siebner, H. R. (2009) Mapping preclinical compensation in Parkinson's disease: an imaging genomics approach, *Mov. Disord.*, **24 Suppl 2**, S703-S710, doi: 10.1002/mds.22635.
 39. Marongiu, R., Ferraris, A., Ialongo, T., Michiorri, S., Soleti, F., Ferrari, F., Elia, A. E., Ghezzi, D., Albanese, A., Altavista, M. C., Antonini, A., Barone, P., Brusa, L., Cortelli, P., Martinelli, P., Pellicchia, M. T., Pezzoli, G., Scaglione, C., Stanzione, P., Tinazzi, M., Zecchinelli, A., Zeviani, M., Cassetta, E., Garavaglia, B., Dallapiccola, B., Bentivoglio, A. R., and Valente, E. M. (2008) PINK1 heterozygous rare variants: prevalence, significance and phenotypic spectrum, *Hum. Mutat.*, **29**, 565, doi: 10.1002/humu.20719.
 40. Yu, E., Rudakou, U., Krohn, L., Mufti, K., Ruskey, J. A., Asayesh, F., Estiar, M. A., Spiegelman, D., Surface, M., Fahh, S., Waters, C. H., Greenbaum, L., Espay, A. J., Dauvilliers, Y., Dupré, N., Rouleau, G. A., Hassin-Baer, S., Fon, E. A., Alcalay, R. N., and Gan-Or, Z. (2021) Analysis of heterozygous PRKN variants and copy-number variations in Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, **36**, 178-187, doi: 10.1002/mds.28299.
 41. Jia, F., Fellner, A., and Kumar, K. R. (2022) Monogenic Parkinson's disease: genotype, phenotype, pathophysiology, and genetic testing, *Genes*, **13**, 471, doi: 10.3390/genes13030471.
 42. Santos-Lobato, B. L., Schumacher-Schuh, A., Mata, I. F., Letro, G. H., Braga-Neto, P., Brandão, P. R. P., Godeiro-Junior, C. O., Coletta, M. V. D., Camargos, S. T., Borges, V., Rieder, C. R. M., and Tumas, V. (2021) Genetics of Parkinson's disease in Brazil: a systematic review of monogenic forms, *Arq. Neuropsiquiatr.*, **79**, 612-623, doi: 10.1590/0004-282X-anp-2020-0409.
 43. Correia Guedes, L., Ferreira, J. J., Rosa, M. M., Coelho, M., Bonifati, V., and Sampaio, C. (2010) Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **16**, 237-242, doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.004.
 44. Gialluisi, A., Reccia, M. G., Modugno, N., Natile, T., Lombardi, A., Di Giovannantonio, L. G., Pietracupa, S., Ruggiero, D., Scala, S., Gambardella, S., Iacoviello, L., Gianfrancesco, F., Acampora, D., D'Esposito, M., Simeone, A., Ciullo, M., and Esposito, T. (2021) Identification of sixteen novel candidate genes for late onset Parkinson's disease, *Mol. Neurodegener.*, **16**, 35, doi: 10.1186/s13024-021-00455-2.
 45. Shulskaya, M. V., Alieva, A. K., Vlasov, I. N., Zyrin, V. V., Fedotova, E. Y., Abramycheva, N. Y., Usenko, T. S., Yakimovsky, A. F., Emelyanov, A. K., Pchelina, S. N., Illarioshkin, S. N., Slominsky, P. A., and Shadrina, M. I. (2018) Whole-exome sequencing in searching for new variants associated with the development of Parkinson's disease, *Front. Aging Neurosci.*, **10**, 136, doi: 10.3389/fnagi.2018.00136.
 46. Cook, L., Schulze, J., Verbrugge, J., Beck, J. C., Marder, K. S., Saunders-Pullman, R., Klein, C., Naito, A., and Alcalay, R. N. (2021) The commercial genetic testing landscape for Parkinson's disease, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **92**, 107-111, doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.10.001.
 47. Li, B., Zhao, G., Zhou, Q., Xie, Y., Wang, Z., Fang, Z., Lu, B., Qin, L., Zhao, Y., Zhang, R., Jiang, L., Pan, H., He, Y., Wang, X., Luo, T., Zhang, Y., Wang, Y., Chen, Q., Liu, Z., Guo, J., Tang, B., and Li, J. (2021) Gene4PD: a comprehensive genetic database of Parkinson's disease, *Front. Neurosci.*, **15**, 679568, doi: 10.3389/fnins.2021.679568.
 48. Day, J. O., and Mullin, S. (2021) The genetics of Parkinson's disease and implications for clinical practice, *Genes*, **12**, 1006, doi: 10.3390/genes12071006.
 49. Fung, H. C., Scholz, S., Matarin, M., Simón-Sánchez, J., Hernandez, D., Britton, A., Gibbs, J. R., Langefeld, C., Stiebert, M. L., Schymick, J., Okun, M. S., Mandel, R. J., Fernandez, H. H., Foote, K. D., Rodríguez, R. L., Peckham, E., De Vrieze, F. W., Gwinn-Hardy, K., Hardy, J. A., and Singleton, A. (2006) Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data, *Lancet Neurol.*, **5**, 911-916, doi: 10.1016/s1474-4422(06)70578-6.
 50. Maraganore, D. M., de Andrade, M., Lesnick, T. G., Strain, K. J., Farrer, M. J., Rocca, W. A., Pant, P. V., Frazer, K. A., Cox, D. R., and Ballinger, D. G. (2005) High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease, *Am. J. Hum. Genet.*, **77**, 685-693, doi: 10.1086/496902.
 51. Evangelou, E., Maraganore, D. M., and Ioannidis, J. P. (2007) Meta-analysis in genome-wide association datasets: strategies and application in Parkinson's disease, *PLoS One*, **2**, e196, doi: 10.1371/journal.pone.0000196.
 52. Leveille, E., Ross, O. A., and Gan-Or, Z. (2021) Tau and MAPT genetics in tauopathies and synucleinopathies, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **90**, 142-154, doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.09.008.
 53. Clark, L. N., Gao, Y., Wang, G. T., Hernandez, N., Ashley-Koch, A., Jankovic, J., Ottman, R., Leal, S. M., Rodriguez, S. M. B., and Louis, E. D. (2022)

- Whole genome sequencing identifies candidate genes for familial essential tremor and reveals biological pathways implicated in essential tremor aetiology, *EBioMedicine*, **85**, 104290, doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104290.
54. Drazich-Taylor, E. H. S., Todd, E., Convery, R., Bocchetta, M., Clarke, M., Warren, J. D., Fox, N. C., Revesz, T., and Rohrer, J. D. (2023) Q351R MAPT mutation is associated with a mixed 3R/4R tauopathy and a slowly progressive cognitive, behavioural and parkinsonian syndrome, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **94**, 169-171, doi: 10.1136/jnnp-2022-329330.
 55. Hu, M., Li, P., Wang, C., Feng, X., Geng, Q., Chen, W., Marthi, M., Zhang, W., Gao, C., Reid, W., Swanson, J., Du, W., Hume, R. I., and Xu, H. (2022) Parkinson's disease-risk protein TMEM175 is a proton-activated proton channel in lysosomes, *Cell*, **185**, 2292-2308.e2220, doi: 10.1016/j.cell.2022.05.021.
 56. Jinn, S., Drolet, R. E., Cramer, P. E., Wong, A. H., Toolan, D. M., Gretzula, C. A., Voleti, B., Vassileva, G., Disa, J., Tadin-Strapps, M., and Stone, D. J. (2017) TMEM175 deficiency impairs lysosomal and mitochondrial function and increases α -synuclein aggregation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 2389-2394, doi: 10.1073/pnas.1616332114.
 57. Krohn, L., Öztürk, T. N., Vanderperre, B., Ouled Amar Bencheikh, B., Ruskey, J. A., Laurent, S. B., Spiegelman, D., Postuma, R. B., Arnulf, I., Hu, M. T. M., Dauvilliers, Y., Högl, B., Stefani, A., Monaca, C. C., Plazzi, G., Antelmi, E., Ferini-Strambi, L., Heidbreder, A., Rudakou, U., Cochen De Cock, V., Young, P., Wolf, P., Oliva, P., Zhang, X. K., Greenbaum, L., Liong, C., Gagnon, J. F., Desautels, A., Hassin-Baer, S., Montplaisir, J. Y., Dupré, N., Rouleau, G. A., Fon, E. A., Trempe, J. F., Lamoureaux, G., Alcalay, R. N., and Gan-Or, Z. (2020) Genetic, structural, and functional evidence Link TMEM175 to synucleinopathies, *Ann. Neurol.*, **87**, 139-153, doi: 10.1002/ana.25629.
 58. Wie, J., Liu, Z., Song, H., Tropea, T. F., Yang, L., Wang, H., Liang, Y., Cang, C., Aranda, K., Lohmann, J., Yang, J., Lu, B., Chen-Plotkin, A. S., Luk, K. C., and Ren, D. (2021) A growth-factor-activated lysosomal K^+ channel regulates Parkinson's pathology, *Nature*, **591**, 431-437, doi: 10.1038/s41586-021-03185-z.
 59. Lunding, L. P., Krause, D., Stichtenoth, G., Stamme, C., Lauterbach, N., Hegermann, J., Ochs, M., Schuster, B., Sedlacek, R., Saftig, P., Schwudke, D., Wegmann, M., and Damme, M. (2021) LAMP3 deficiency affects surfactant homeostasis in mice, *PLoS Genet.*, **17**, e1009619, doi: 10.1371/journal.pgen.1009619.
 60. Tanaka, T., Warner, B. M., Michael, D. G., Nakamura, H., Odani, T., Yin, H., Atsumi, T., Noguchi, M., and Chiorini, J. A. (2022) LAMP3 inhibits autophagy and contributes to cell death by lysosomal membrane permeabilization, *Autophagy*, **18**, 1629-1647, doi: 10.1080/15548627.2021.1995150.
 61. Tanaka, T., Warner, B. M., Odani, T., Ji, Y., Mo, Y. Q., Nakamura, H., Jang, S. I., Yin, H., Michael, D. G., Hirata, N., Suizu, F., Ishigaki, S., Oliveira, F. R., Motta, A. C. F., Ribeiro-Silva, A., Rocha, E. M., Atsumi, T., Noguchi, M., and Chiorini, J. A. (2020) LAMP3 induces apoptosis and autoantigen release in Sjögren's syndrome patients, *Sci. Rep.*, **10**, 15169, doi: 10.1038/s41598-020-71669-5.
 62. Chosa, N., and Ishisaki, A. (2018) Two novel mechanisms for maintenance of stemness in mesenchymal stem cells: SCRG1/BST1 axis and cell-cell adhesion through N-cadherin, *Jpn. Dent. Sci. Rev.*, **54**, 37-44, doi: 10.1016/j.jdsr.2017.10.001.
 63. Higashida, H., Hashii, M., Tanaka, Y., Matsukawa, S., Higuchi, Y., Gabata, R., Tsubomoto, M., Seishima, N., Teramachi, M., Kamijima, T., Hattori, T., Hori, O., Tsuji, C., Cherepanov, S. M., Shabalova, A. A., Gerasimenko, M., Minami, K., Yokoyama, S., Muneshue, S. I., Harashima, A., Yamamoto, Y., Salmina, A. B., and Lopatina, O. (2019) CD38, CD157, and RAGE as molecular determinants for social behavior, *Cells*, **9**, 62, doi: 10.3390/cells9010062.
 64. Ortolan, E., Augeri, S., Fissolo, G., Musso, I., and Funaro, A. (2019) CD157: From immunoregulatory protein to potential therapeutic target, *Immunol. Lett.*, **205**, 59-64, doi: 10.1016/j.imlet.2018.06.007.
 65. Blauwendraat, C., Nalls, M. A., and Singleton, A. B. (2020) The genetic architecture of Parkinson's disease, *Lancet Neurol.*, **19**, 170-178, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
 66. Wand, H., Lambert, S. A., Tamburro, C., Iacocca, M. A., O'Sullivan, J. W., Sillari, C., Kullo, I. J., Rowley, R., Dron, J. S., Brockman, D., Venner, E., McCarthy, M. I., Antoniou, A. C., Easton, D. F., Hegele, R. A., Khera, A. V., Chatterjee, N., Kooperberg, C., Edwards, K., Vlessis, K., Kinnear, K., Danesh, J. N., Parkinson, H., Ramos, E. M., Roberts, M. C., Ormond, K. E., Khoury, M. J., Janssens, A., Goddard, K. A. B., Kraft, P., MacArthur, J. A. L., Inouye, M., and Wojcik, G. L. (2021) Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies, *Nature*, **591**, 211-219, doi: 10.1038/s41586-021-03243-6.
 67. Pang, A. W., MacDonald, J. R., Pinto, D., Wei, J., Rafiq, M. A., Conrad, D. F., Park, H., Hurler, M. E., Lee, C., Venter, J. C., Kirkness, E. F., Levy, S., Feuk, L., and Scherer, S. W. (2010) Towards a comprehensive structural variation map of an individual human genome, *Genome Biol.*, **11**, R52, doi: 10.1186/gb-2010-11-5-r52.
 68. Ng, A. R., Jamora, R. D. G., and Rosales, R. L. (2021) X-linked dystonia Parkinsonism: crossing a new threshold, *J. Neural Transm.*, **128**, 567-573, doi: 10.1007/s00702-021-02324-0.
 69. Di Lazzaro, G., Magrinelli, F., Estevez-Fraga, C., Valente, E. M., Pisani, A., and Bhatia, K. P.

- (2021) X-linked Parkinsonism: phenotypic and genetic heterogeneity, *Mov. Disord.*, **36**, 1511-1525, doi: 10.1002/mds.28565.
70. Bragg, D. C., Sharma, N., and Ozelius, L. J. (2019) X-Linked Dystonia-Parkinsonism: recent advances, *Curr. Opin. Neurol.*, **32**, 604-609, doi: 10.1097/wco.0000000000000708.
 71. Marques, S. C., Oliveira, C. R., Pereira, C. M., and Outeiro, T. F. (2011) Epigenetics in neurodegeneration: a new layer of complexity, *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, **35**, 348-355, doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.008.
 72. Mohd Murshid, N., Aminullah Lubis, F., and Makpol, S. (2022) Epigenetic changes and its intervention in age-related neurodegenerative diseases, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **42**, 577-595, doi: 10.1007/s10571-020-00979-z.
 73. Briggs, C. E., Wang, Y., Kong, B., Woo, T. U., Iyer, L. K., and Sonntag, K. C. (2015) Midbrain dopamine neurons in Parkinson's disease exhibit a dysregulated miRNA and target-gene network, *Brain Res.*, **1618**, 111-121, doi: 10.1016/j.brainres.2015.05.021.
 74. McMillan, K. J., Murray, T. K., Bengoa-Vergniory, N., Cordero-Llana, O., Cooper, J., Buckley, A., Wade-Martins, R., Uney, J. B., O'Neill, M. J., Wong, L. F., and Caldwell, M. A. (2017) Loss of microRNA-7 regulation leads to alpha-synuclein accumulation and dopaminergic neuronal loss *in vivo*, *Mol. Ther.*, **25**, 2404-2414, doi: 10.1016/j.ymthe.2017.08.017.
 75. Alieva, A., Filatova, E. V., Karabanov, A. V., Illarioshkin, S. N., Limborska, S. A., Shadrina, M. I., and Slominsky, P. A. (2015) miRNA expression is highly sensitive to a drug therapy in Parkinson's disease, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **21**, 72-74, doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.018.
 76. Wang, C., Chen, L., Zhang, M., Yang, Y., and Wong, G. (2020) PDmethDB: A curated Parkinson's disease associated methylation information database, *Computat. Struct. Biotechnol. J.*, **18**, 3745-3749, doi: 10.1016/j.csbj.2020.11.015.
 77. Desplats, P., Spencer, B., Coffee, E., Patel, P., Michael, S., Patrick, C., Adame, A., Rockenstein, E., and Masliah, E. (2011) Alpha-synuclein sequesters Dnmt1 from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases, *J. Biol. Chem.*, **286**, 9031-9037, doi: 10.1074/jbc.C110.212589.
 78. Pezzi, J. C., de Bem, C. M., da Rocha, T. J., Schumacher-Schuh, A. F., Chaves, M. L., Rieder, C. R., Hutz, M. H., Fiegenbaum, M., and Camozzato, A. L. (2017) Association between DNA methyltransferase gene polymorphism and Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.*, **639**, 146-150, doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.058.
 79. Angelopoulou, E., Paudel, Y. N., Papageorgiou, S. G., and Piperi, C. (2022) Environmental impact on the epigenetic mechanisms underlying Parkinson's disease pathogenesis: a narrative review, *Brain Sci.*, **12**, 175, doi: 10.3390/brainsci12020175.
 80. Schaffner, S. L., and Kobor, M. S. (2022) DNA methylation as a mediator of genetic and environmental influences on Parkinson's disease susceptibility: impacts of alpha-Synuclein, physical activity, and pesticide exposure on the epigenome, *Front. Genet.*, **13**, 971298, doi: 10.3389/fgene.2022.971298.
 81. Henderson, A. R., Wang, Q., Meechoovet, B., Siniard, A. L., Naymik, M., De Both, M., Huentelman, M. J., Caselli, R. J., Driver-Dunckley, E., and Dunckley, T. (2021) DNA methylation and expression profiles of whole blood in Parkinson's disease, *Front. Genet.*, **12**, 640266, doi: 10.3389/fgene.2021.640266.
 82. Hoss, A. G., Labadorf, A., Beach, T. G., Latourelle, J. C., and Myers, R. H. (2016) MicroRNA profiles in Parkinson's disease prefrontal cortex, *Front. Aging Neurosci.*, **8**, 36, doi: 10.3389/fnagi.2016.00036.
 83. Nair, V. D., and Ge, Y. (2016) Alterations of miRNAs reveal a dysregulated molecular regulatory network in Parkinson's disease striatum, *Neurosci. Lett.*, **629**, 99-104, doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.061.
 84. Santos-Lobato, B. L., Vidal, A. F., and Ribeiro-Dos-Santos, Â. (2021) Regulatory miRNA-mRNA networks in Parkinson's disease, *Cells*, **10**, 1410, doi: 10.3390/cells10061410.
 85. Saghazadeh, A., and Rezaei, N. (2022) MicroRNA machinery in Parkinson's disease: a platform for neurodegenerative diseases, *Exp. Rev. Neurother.*, **22**, 427-453, doi: 10.1586/14737175.2015.1114886.
 86. Ahmed, H., Abushouk, A. I., Gabr, M., Negida, A., and Abdel-Daim, M. M. (2017) Parkinson's disease and pesticides: a meta-analysis of disease connection and genetic alterations, *Biomed. Pharmacother.*, **90**, 638-649, doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.100.
 87. Aloizou, A. M., Siokas, V., Sapouni, E. M., Sita, N., Liampas, I., Brotis, A. G., Rakitskii, V. N., Burykina, T. I., Aschner, M., Bogdanos, D. P., Tsatsakis, A., Hadjigeorgiou, G. M., and Dardiotis, E. (2020) Parkinson's disease and pesticides: are microRNAs the missing link? *Sci. Total Environ.*, **744**, 140591, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140591.
 88. Kabaria, S., Choi, D. C., Chaudhuri, A. D., Mouradian, M. M., and Junn, E. (2015) Inhibition of miR-34b and miR-34c enhances α -synuclein expression in Parkinson's disease, *FEBS Lett.*, **589**, 319-325, doi: 10.1016/j.febslet.2014.12.014.
 89. Cardo, L. F., Coto, E., Ribacoba, R., Mata, I. F., Moris, G., Menéndez, M., and Alvarez, V. (2014) The screening of the 3'-UTR sequence of LRRK2 identified an association between the rs66737902 polymorphism and Parkinson's disease, *J. Hum. Genet.*, **59**, 346-348, doi: 10.1038/jhg.2014.26.
 90. Nadhan, R., Isidoro, C., Song, Y. S., and Dhanasekaran, D. N. (2022) Signaling by LncRNAs: structure, cellular homeostasis, and disease pathology, *Cells*, **11**, 2517, doi: 10.3390/cells11162517.
 91. Jiang, J., Piao, X., Hu, S., Gao, J., and Bao, M. (2020) LncRNA H19 diminishes dopaminergic neuron loss by

- mediating microRNA-301b-3p in Parkinson's disease via the HPRT1-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway, *Aging*, **12**, 8820-8836, doi: 10.18632/aging.102877.
92. Abrishamdar, M., Jalali, M. S., and Rashno, M. (2022) MALAT1 lncRNA and Parkinson's disease: the role in the pathophysiology and significance for diagnostic and therapeutic approaches, *Mol. Neurobiol.*, **59**, 5253-5262, doi: 10.1007/s12035-022-02899-z.
 93. Taghizadeh, E., Gheibihayat, S. M., Taheri, F., Afshani, S. M., Farahani, N., and Saberi, A. (2021) LncRNAs as putative biomarkers and therapeutic targets for Parkinson's disease, *Neurol. Sci.*, **42**, 4007-4015, doi: 10.1007/s10072-021-05408-7.
 94. Simchovitz, A., Hanan, M., Niederhoffer, N., Madrer, N., Yayon, N., Bennett, E. R., Greenberg, D. S., Kadener, S., and Soreq, H. (2019) NEAT1 is overexpressed in Parkinson's disease substantia nigra and confers drug-inducible neuroprotection from oxidative stress, *FASEB J.*, **33**, 11223-11234, doi: 10.1096/fj.201900830R.
 95. Li, Y., Gu, Z., Lin, S., Chen, L., Dzreyan, V., Eid, M., Demyanenko, S., and He, B. (2022) Histone deacetylases as epigenetic targets for treating Parkinson's disease, *Brain Sci.*, **12**, 672, doi: 10.3390/brainsci12050672.
 96. Zhang, H., Yao, L., Zheng, Z., Koc, S., and Lu, G. (2022) The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of Parkinson's disease: recent advancement, *Pharmaceuticals*, **15**, 811, doi: 10.3390/ph15070811.
 97. Helmy, M., Eldaydamony, E., Mekky, N., Elmogy, M., and Soliman, H. (2022) Predicting Parkinson's disease related genes based on PyFeat and gradient boosted decision tree, *Sci. Rep.*, **12**, 10004, doi: 10.1038/s41598-022-14127-8.
 98. Farrow, S. L., Schierding, W., Gokuladhas, S., Golovina, E., Fadason, T., Cooper, A. A., and O'Sullivan, J. M. (2022) Establishing gene regulatory networks from Parkinson's disease risk loci, *Brain*, **145**, 2422-2435, doi: 10.1093/brain/awac022.
 99. Quinn, P. M. J., Moreira, P. I., Ambrósio, A. F., and Alves, C. H. (2020) PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation, *Acta Neuropathol. Commun.*, **8**, 189, doi: 10.1186/s40478-020-01062-w.
 100. Dolgacheva, L. P., Berezhnov, A. V., Fedotova, E. I., Zinchenko, V. P., and Abramov, A. Y. (2019) Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **51**, 175-188, doi: 10.1007/s10863-019-09798-4.
 101. Usmani, A., Shavarebi, F., and Hiniker, A. (2021) The cell biology of LRRK2 in Parkinson's disease, *Mol. Cell. Biol.*, **41**, 1-16, doi: 10.1128/mcb.00660-20.
 102. Tanaka, K. (2020) The PINK1-Parkin axis: an overview, *Neurosci. Res.*, **159**, 9-15, doi: 10.1016/j.neures.2020.01.006.
 103. Cohen, B. H., Chinnery, P. F., and Copeland, W. C. (1993) POLG-related disorders, in *GeneReviews* (Adam, M. P., Everman, D. B., Mirzaa, G. M., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Gripp, K. W., and Amemiya, A., eds) University of Washington, Seattle.
 104. Van Veen, S., Martin, S., Van den Haute, C., Benoy, V., Lyons, J., Vanhoutte, R., Kahler, J. P., Decuyper, J. P., Gelders, G., Lambie, E., Zielich, J., Swinnen, J. V., Annaert, W., Agostinis, P., Ghesquière, B., Verhelst, S., Baekelandt, V., Eggermont, J., and Vangheluwe, P. (2020) ATP13A2 deficiency disrupts lysosomal polyamine export, *Nature*, **578**, 419-424, doi: 10.1038/s41586-020-1968-7.
 105. Joseph, S., Schulz, J. B., and Stegmüller, J. (2018) Mechanistic contributions of FBXO7 to Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, **144**, 118-127, doi: 10.1111/jnc.14253.
 106. Zhou, Z. D., Lee, J. C. T., and Tan, E. K. (2018) Pathophysiological mechanisms linking F-box only protein 7 (FBXO7) and Parkinson's disease (PD), *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, **778**, 72-78, doi: 10.1016/j.mrrev.2018.10.001.
 107. Lin, G., Lee, P. T., Chen, K., Mao, D., Tan, K. L., Zuo, Z., Lin, W. W., Wang, L., and Bellen, H. J. (2018) Phospholipase PLA2G6, a Parkinsonism-associated gene, affects Vps26 and Vps35, retromer function, and ceramide levels, similar to α -synuclein gain, *Cell Metab.*, **28**, 605-618.e606, doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.019.
 108. Sassone, J., Reale, C., Dati, G., Regoni, M., Pellicchia, M. T., and Garavaglia, B. (2021) The role of VPS35 in the pathobiology of Parkinson's disease, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **41**, 199-227, doi: 10.1007/s10571-020-00849-8.
 109. Roosen, D. A., Blauwendraat, C., Cookson, M. R., and Lewis, P. A. (2019) DNAJC proteins and pathways to parkinsonism, *FEBS J.*, **286**, 3080-3094, doi: 10.1111/febs.14936.
 110. Choudhry, H., Aggarwal, M., and Pan, P. Y. (2021) Mini-review: synaptojanin 1 and its implications in membrane trafficking, *Neurosci. Lett.*, **765**, 136288, doi: 10.1016/j.neulet.2021.136288.
 111. Monfrini, E., Spagnolo, F., Canesi, M., Seresini, A., Rini, A., Passarella, B., Percetti, M., Seia, M., Goldwurm, S., Cereda, V., Comi, G. P., Pezzoli, G., and Di Fonzo, A. (2022) VPS13C-associated Parkinson's disease: two novel cases and review of the literature, *Parkinsonism Rel. Disord.*, **94**, 37-39, doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.11.031.
 112. Chang, D., Nalls, M. A., Hallgrímsdóttir, I. B., Hunkapiller, J., van der Brug, M., Cai, F., Kerchner, G. A., Ayalon, G., Bingol, B., Sheng, M., Hinds, D., Behrens, T. W., Singleton, A. B., Bhargale, T. R., and Graham, R. R. (2017) A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci, *Nat. Genet.*, **49**, 1511-1516, doi: 10.1038/ng.3955.

113. Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M., DeStefano, A. L., Kara, E., Bras, J., Sharma, M., Schulte, C., Keller, M. F., Arepalli, S., Letson, C., Edsall, C., Stefansson, H., Liu, X., Pliner, H., Lee, J. H., Cheng, R., Ikram, M. A., Ioannidis, J. P., Hadjigeorgiou, G. M., Bis, J. C., Martinez, M., Perlmutter, J. S., Goate, A., Marder, K., Fiske, B., Sutherland, M., Xiromerisiou, G., Myers, R. H., Clark, L. N., Stefansson, K., Hardy, J. A., Heutink, P., Chen, H., Wood, N. W., Houlden, H., Payami, H., Brice, A., Scott, W. K., Gasser, T., Bertram, L., Eriksson, N., Foroud, T., and Singleton, A. B. (2014) Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease, *Nat. Genet.*, **46**, 989-993, doi: 10.1038/ng.3043.
114. Nalls, M. A., Plagnol, V., Hernandez, D. G., Sharma, M., Sheerin, U. M., Saad, M., Simón-Sánchez, J., Schulte, C., Lesage, S., Sveinbjörnsdóttir, S., Stefansson, K., Martinez, M., Hardy, J., Heutink, P., Brice, A., Gasser, T., Singleton, A. B., and Wood, N. W. (2011) Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies, *Lancet*, **377**, 641-649, doi: 10.1016/s0140-6736(10)62345-8.
115. Pickrell, J. K., Berisa, T., Liu, J. Z., Séguérel, L., Tung, J. Y., and Hinds, D. A. (2016) Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits, *Nat. Genet.*, **48**, 709-717, doi: 10.1038/ng.3570.
116. Rodrigo, L. M., and Nyholt, D. R. (2021) Imputation and reanalysis of ExomeChip Data identifies novel, conditional and joint genetic effects on Parkinson's disease risk, *Genes*, **12**, 689, doi: 10.3390/genes12050689.
117. Lill, C. M., Roehr, J. T., McQueen, M. B., Kavvoura, F. K., Bagade, S., Schjeide, B. M., Schjeide, L. M., Meissner, E., Zauft, U., Allen, N. C., Liu, T., Schilling, M., Anderson, K. J., Beecham, G., Berg, D., Biernacka, J. M., Brice, A., DeStefano, A. L., Do, C. B., Eriksson, N., Factor, S. A., Farrer, M. J., Foroud, T., Gasser, T., Hamza, T., Hardy, J. A., Heutink, P., Hill-Burns, E. M., Klein, C., Latourelle, J. C., Maraganore, D. M., Martin, E. R., Martinez, M., Myers, R. H., Nalls, M. A., Pankratz, N., Payami, H., Satake, W., Scott, W. K., Sharma, M., Singleton, A. B., Stefansson, K., Toda, T., Tung, J. Y., Vance, J., Wood, N. W., Zabetian, C. P., Young, P., Tanzi, R. E., Khoury, M. J., Zipp, F., Lehrach, H., Ioannidis, J. P., and Bertram, L. (2012) Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: the PDGene database, *PLoS Genet.*, **8**, e1002548, doi: 10.1371/journal.pgen.1002548.
118. Do, C. B., Tung, J. Y., Dorfman, E., Kiefer, A. K., Drabant, E. M., Francke, U., Mountain, J. L., Goldman, S. M., Tanner, C. M., Langston, J. W., Wojcicki, A., and Eriksson, N. (2011) Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease, *PLoS Genet.*, **7**, e1002141, doi: 10.1371/journal.pgen.1002141.
119. Spencer, C. C., Plagnol, V., Strange, A., Gardner, M., Paisan-Ruiz, C., Band, G., Barker, R. A., Bellenguez, C., Bhatia, K., Blackburn, H., Blackwell, J. M., Bramon, E., Brown, M. A., Brown, M. A., Burn, D., Casas, J. P., Chinnery, P. F., Clarke, C. E., Corvin, A., Craddock, N., Deloukas, P., Eddins, S., Evans, J., Freeman, C., Gray, E., Hardy, J., Hudson, G., Hunt, S., Jankowski, J., Langford, C., Lees, A. J., Markus, H. S., Mathew, C. G., McCarthy, M. I., Morrison, K. E., Palmer, C. N., Pearson, J. P., Peltonen, L., Pirinen, M., Plomin, R., Potter, S., Rautanen, A., Sawcer, S. J., Su, Z., Trembath, R. C., Viswanathan, A. C., Williams, N. W., Morris, H. R., Donnelly, P., and Wood, N. W. (2011) Dissection of the genetics of Parkinson's disease identifies an additional association 5' of SNCA and multiple associated haplotypes at 17q21, *Hum. Mol. Genet.*, **20**, 345-353, doi: 10.1093/hmg/ddq469.

GENETIC ARCHITECTURE OF PARKINSON'S DISEASE

Review

M. I. Shadrina* and P. A. Slominsky

*Institute of Molecular Genetics of National Research Centre "Kurchatov Institute",
123182 Moscow, Russia; e-mail: shadrina@img.ras.ru*

Year 2022 marks the 25th anniversary of the first mutation in familial autosomal dominant Parkinson's disease. Over the years, our understanding of the role of genetics in the pathogenesis of familial and idiopathic

forms of Parkinson's disease has expanded significantly – a number of genes for the familial form of the disease have been identified, and DNA markers of an increased risk of developing a sporadic form of the disease have been identified. But, despite all the successes achieved, we are far from an accurate assessment of the contribution to the development of the disease as a whole, both genetic factors and (and even more so) epigenetic factors. The review summarizes the information accumulated to date on the genetic architecture of Parkinson's disease and formulates issues that need to be addressed and are primarily related to the assessment of epigenetic factors in the pathogenesis of the disease.

Keywords: Parkinson's disease, monogenic form, sporadic form, genetics, mutation analysis, genome-wide association analysis, epigenetics, genetic risk