



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Juliana Cordovil Cotrin

**Identificação de genes e mecanismos moleculares associados ao
desenvolvimento da Doença de Parkinson**

Rio de Janeiro

2024

Juliana Cordovil Cotrin

**Identificação de genes e mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento da
Doença de Parkinson**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Biociências, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Cíntia Barros Santos-Rebouças

Coorientadora: Prof.^a Dra. Márcia Mattos Gonçalves Pimentel

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C845 Cotrin, Juliana Cordovil

Identificação de genes e mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento da Doença de Parkinson / Juliana Cordovil Cotrin. - 2024. 194 f.

Orientadora: Prof.a Dra. Cíntia Barros Santos-Rebouças

Coorientadora: Prof.^a Dra. Márcia Mattos Gonçalves Pimentel

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biociências.

1. Doença de Parkinson – Genética – Teses. 2. Doença de Parkinson – Diagnóstico – Teses. 3. Neurônios – Patologia – Teses. 4. Metabolômica – Método – Teses. I. Santos-Rebouças, Cíntia Barros. II. Pimentel, Márcia Mattos Gonçalves. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. IV. Título.

CDU 616.858

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Juliana Cordovil Cotrin

**Identificação de genes e mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento da
Doença de Parkinson**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Biociências, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 16 de setembro de 2024.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Márcia Mattos Gonçalves Pimentel
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Cíntia Barros Santos-Rebouças (Orientadora)
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof. Dr. André Luiz Mencialha
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof.^a Dra. Teresa de Souza Fernandez Seixas
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dra. Fabiana Barzotto Kohlrausch
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu tio e eterno amigo. Você foi e é um dos meus maiores exemplos, que eu sempre tenha a sua força e dedicação. Chegou a hora de realizar nosso maior sonho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha orientadora e toda equipe do Servgen por me receberem tão bem e pelos últimos quatro anos de apoio diário. Agradeço aos pacientes que aceitaram participar e todos os controles voluntários. Também agradeço aos médicos que participaram do projeto e ao Dr Daniel Simplicio por tanto aprendizado nos acompanhamentos dos ambulatorios. Ao Gilson, nosso colaborador, por responder minhas mensagens até aos finais de semana e duvidas infinitas sobre metabólômica. Aprender duas técnicas novas em meio a uma pandemia não foi fácil, mas tive o apoio de uma equipe incrível. Agradeço, em especial, a minha dupla de pandemia, o André, pelo ombro amigo, surtos, tortas de limão e tardes de policlínica.

Aproveitando, eu gostaria de agradecer às minhas duas orientadoras anteriores por me auxiliarem no caminho até aqui. O doutorado é um sonho e vocês também fazem parte dele. Fabi você foi a primeira a confiar a ciência e a genética em mim e eu nunca vou te esquecer. Sandrinha, o mestrado foi um desafio novo, e você e Tamiris sempre me apoiaram e incentivaram em meio a tanta crise.

Agradeço aos meus pais que sempre lutaram e batalharam muito pela minha educação e da Amandinha. Vocês são guerreiros demais, sou muito feliz de ter crescido em uma família que me ensinou tanto. Nunca foi fácil, mas a gente sempre deu um jeito. À minha irmã, e maior fã, você não tem igual, sou uma pessoa melhor por ter crescido ao seu lado. Obrigada.

Ao meu namorado. Obrigada por meu ouvir ensaiar mil vezes todas as apresentações e tardes de estudo ao meu lado. Obrigada por me dar colo, carinho e chocolate. Obrigada pela paciência nos dias de estresse e por viver mais esse sonho comigo.

Obrigada a todos que de perto ou longe acompanharam e torceram por mim nessa trajetória, que entenderam minhas ausências, meus sorrisos e minhas lágrimas.

Termino agradecendo aos meus maiores exemplos, minha vó Maria e meu tio João Alfredo. Não tem um dia que eu não pense em vocês. Todos os dias são mais difíceis sem vocês por perto. Obrigada por me ensinarem tanto sobre a vida.

RESUMO

COTRIN, Juliana Cordovil. **Identificação de genes e mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento da Doença de Parkinson**. 2024. 194 f. Tese (Doutorado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância *nigra* e acúmulo de alfa sinucleína, gerando sintomas motores e não motores. A etiologia da DP envolve múltiplos fatores genéticos e ambientais. A utilização de metodologias de alto rendimento como o sequenciamento de exoma completo (WES; *Whole Exome Sequencing*) e a metabolômica tem tido um papel proeminente na expansão do espectro mutacional na DP e no entendimento de sua fisiopatologia. Contudo, investigações dessa natureza ainda são escassas, especialmente na população brasileira. No presente estudo, nossos objetivos foram a identificação de novas causas moleculares associadas à DP (abordagem 1) e a caracterização de vias metabólicas envolvidas no desenvolvimento e progressão da doença (abordagem 2). Para a abordagem 1, analisamos 10 indivíduos com DP de início precoce (<40 anos) através de WES. Já para a abordagem 2, analisamos por Ressonância Magnética Nuclear o perfil metabólico (urina, plasma e saliva) de dois grupos de pacientes com DP (DP de causa genética conhecida e pacientes com DP idiopática), em comparação com idosos saudáveis, posteriormente os resultados encontrados foram utilizados em análises de enriquecimento para genes previamente descritos como relacionados a DP. Os resultados de WES indicaram a presença de 12 variantes (genes *PRKN*, *GBA*, *SYNJ1*, *EIF4G1*, *UCHL1*, *SLC35G2*, *NOTCH3*, *CSF1R*, *BAP1* e *TWINK*) em 9 pacientes. Para a abordagem 2, foram evidenciadas alterações em vias correlacionadas ao metabolismo da arginina, ciclo da ureia, metabolismo energético, microbiota e metabolismo do glutamato. Nossas análises de enriquecimento apontaram para 14 genes: *MAPT*, *SNCA*, *PRKN*, *GBA2*, *RERE*, *KCNN3*, *MAP3K14*, *CAMK2D*, *GCH1*, *GPR65*, *CTSB*, *CARS2*, *SLC38A1* e *GFPT2*. Os resultados gerados contribuem para uma melhor caracterização de mecanismos moleculares subjacentes à DP e podem ser utilizados como base para estratégias de diagnóstico precoce, prognóstico e terapêutica diferenciada em nossa população.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; sequenciamento de exoma completo; metabolômica; Doença de Parkinson de início precoce;

ABSTRACT

COTRIN, Juliana Cordovil. *Identification of genes and molecular mechanisms associated with Parkinsons Disease*. 2024. 194 f. Tese (Doutorado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Parkinson's Disease (PD) is characterized by progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and accumulation of alpha-synuclein, with motor and non-motor symptoms. The etiology of PD interplay between genetic and environmental factors. The use of some methodologies such Whole Exome Sequencing (WES) and metabolomics has played a prominent role in expanding the mutational spectrum in PD and in understanding its pathophysiology. However, investigations of this nature are still scarce, especially in the Brazilian population. In the present study, we aimed to identify new molecular causes associated with PD (approach 1) and identify metabolic pathways of development and/or progression of PD (approach 2). For approach 1, we will analyze 10 individuals with early-onset PD (<30 years) using WES. For approach 2, we will analyze by Nuclear Magnetic Resonance the metabolic profile (urine, plasma, and saliva) of two groups of PD patients (Carriers of variants in the *LRRK2/GBA/PRKN* genes and patients with idiopathic PD) compared to elderly healthy people, the results obtained were subsequently used in enrichment analyzes. WES results pointed to 12 variants (genes *PRKN*, *GBA*, *SYNJ1*, *EIF4G1*, *UCHL1*, *SLC35G2*, *NOTCH3*, *CSF1R*, *BAP1*, and *TWINK*) in 9 patients. In the metabolomics approach, evidence in arginine metabolism, urea cycle, energetic metabolism, microbiota, and glutamate metabolism. Our enrichment analyzes pointed to 14 genes: *MAPT*, *SNCA*, *PRKN*, *GBA2*, *RERE*, *KCNN3*, *MAP3K14*, *CAMK2D*, *GCHI*, *GPR65*, *CTSB*, *CARS2*, *SLC38A1* and *GFPT2*. We believe that the results obtained in this study can contribute to a better characterization of mechanisms underlying PD and can be used as a basis for strategies for early diagnosis, prognosis and differentiated therapy in our population.

Keywords: Parkinson's disease; whole exome sequencing; metabolomics; early onset Parkinson's Disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	População mundial e do Brasil por faixa etária ao longo dos anos.....	15
Figura 2 –	YLD e DALY referentes à DP mundialmente em 2019.....	18
Figura 3 –	Curso da DP, incluindo as fases pré clínica, prodrômica e clínica.....	20
Figura 4 –	Representação esquemática dos mecanismos de oligomerização da alfa sinucleína e fases pré sintomática e sintomática da DP.....	23
Figura 5 –	Rede de aspectos moleculares envolvidos no desenvolvimento da DP.....	27
Figura 6 –	Arquitetura genética da DP.....	31
Figura 7 –	Interação entre alguns genes e fatores ambientais que impactam em vias chave da DP.....	33
Figura 8 –	Espectros alinhados da urina.....	46
Figura 9 –	Espectros alinhados do plasma.....	47
Figura 10 –	Espectros alinhados da saliva.....	47
Figura 11 –	Fluxograma da metodologia utilizada.....	51
Figura 12 –	Análise das variantes c.62G>T de <i>SYNJ1</i> e c.155delA de <i>PRKN</i>	57
Figura 13 –	Análise da variante c.192dupA de <i>SLC35G2</i> e c.1157A>T de <i>TWINK</i>	59
Figura 14 –	Análise da variante c.1298C>T de <i>EIF4G1</i>	61
Figura 15 -	Análise da variante c.155delA de <i>PRKN</i>	62
Figura 16 –	Análise da variante c.872-1G>C de <i>PRKN</i>	64
Figura 17 –	Análise da variante c.222_224delTAC de <i>GBA</i>	66
Figura 18 –	Análise das variantes c.1879A>G e c.1883A>C de <i>CSF1R</i> e c.1144_1146delGGC de <i>NOTCH3</i>	69
Figura 19 -	Análise da variante c.588C>T de <i>UCHL1</i>	72
Figura 20 –	Análise da variante c.358A>G de <i>BAP1</i>	74
Figura 21 –	Espectros urinários obtidos de um indivíduo de cada grupo.....	75
Figura 22 –	Espectros plasmáticos obtidos de um indivíduo de cada grupo.....	75
Figura 23 –	Espectros salivares obtidos de um indivíduo de cada grupo.....	76
Figura 24-	Análises das amostras de urina pela plataforma <i>MetaboAnalyst</i>	77

Figura 25 –	Compostos metabólicos urinários assinalados significativamente alterados entre os grupos analisados.....	79
Figura 26 –	Análise de correlação entre os metabólitos urinários assinalados.....	80
Figura 27 –	Análise de enriquecimento de processos biológicos para os metabólitos diferencialmente expressos na urina dos grupos DP e C, de acordo com o KEGG (versão de dezembro 2023).....	81
Figura 28 –	Principal rede observada na rede de interação entre doenças e os compostos urinários identificados na comparação entre os grupos DP e C.....	82
Figura 29 –	Principal rede observada na rede de interação entre genes e os compostos urinários identificados na comparação entre os grupos DP e C.....	83
Figura 30 –	Análises das amostras de plasma pela plataforma <i>MetaboAnalyst</i>	84
Figura 31 –	Compostos metabólicos plasmáticos assinalados significativamente alterados entre os grupos analisados.....	86
Figura 32 –	Análise de correlação entre os metabólitos plasmáticos assinalados..	87
Figura 33 –	Análise de enriquecimento de processos biológicos para os metabólitos diferencialmente expressos no plasma dos grupos DP e C, de acordo com o KEGG (versão de dezembro de 2023).....	89
Figura 34 –	Principal rede observada na rede de interação entre doenças e os compostos plasmáticos identificados na comparação entre os grupos DP e C.....	90
Figura 35 -	Principal rede observada na rede de interação entre genes e os compostos plasmáticos identificados na comparação entre os grupos DP e C.....	91
Figura 36 -	Análises das amostras de saliva pela plataforma <i>MetaboAnalyst</i>	93
Figura 37 –	Interação entre vias metabólicas dos metabólitos alterados nas análises de urina e plasma.....	138

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 –	Principais genes, nos quais variantes patogênicas foram relacionadas à DP monogênica.....	30
Tabela 1 –	Dados gerais sobre as amostras.....	53
Tabela 2 -	Variantes selecionadas de acordo com os critérios de filtragem.....	54
Tabela 3 -	Variantes de interesse identificadas através do WES na paciente 2172.....	56
Tabela 4 –	Variantes de interesse identificadas através de WES na paciente 2352.....	58
Tabela 5 –	Variantes de interesse identificadas através do WES na paciente 4404.....	60
Tabela 6 -	Variantes de interesse identificadas através de WES na paciente 4345.....	62
Tabela 7 –	Variantes de interesse identificadas através de WES na paciente 4365.....	64
Tabela 8 –	Variantes de interesse identificadas através do WES na paciente 4415.....	66
Tabela 9 –	Variantes de interesse identificadas através do WES na paciente 4769.....	68
Tabela 10 –	Variantes de interesse identificadas através do WES na paciente 4568.....	70
Tabela 11 –	Variantes de interesse identificadas através do WES no paciente 1345.....	71
Tabela 12 –	Variantes de interesse identificadas através do WES na paciente 4207.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
Apo	Apolipoproteína
BAP1	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolase
BCAA	Aminoácidos de cadeia ramificada
CARS	Aminoacil-tRNA sintetase mitocondrial para cisteína
CpG	Dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina
CSF1R	Receptor de fator de crescimento tirosina quinase para o fator de estimulação de colônias-1
DA	Doença de Alzheimer
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DBS	<i>Deep brain stimulation</i>
DP	Doença de Parkinson
DYRK1A	Tirosina quinase de dupla especificidade regulada por fosforilação
EIF4G1	Eukaryotic Translation Initiation Fator 4-gamma 1
EOPD	<i>Early onset Parkinson's Disease</i>
GABA	ácido 4-aminobutírico
GBA	Glucosilceramidase beta
GBD	<i>Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study</i>
GCH1	GTP-ciclohidrolase 1
GFPT2	Glutamina-frutose-6-fosfate transaminase 2
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
GWAS	<i>Genome-wide association study</i>
HUGO	<i>Human Genome Organization</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LEED	Dose Equivalente de Levodopa
LRRK2	Quinase 2 de repetição rica em leucina
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno

MAPT	Proteína Tau associada a microtúbulos
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
mTORC1	Complexo de rapamicina 1
MS	<i>Mass spectrometry</i>
NAG	N-acetil-glicoproteína
NST	Núcleo subtalâmico
PC	Componente principal
PCA	Análise de componentes principais
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PGK1	Fosfoglicerato quinase 1
PINK1	Proteína quinase 1 induzida por PTEN
PLS-DA	<i>Partial Least Squares Discriminant Analysis</i>
RMC	Ressonância magnética cerebral
RMN	Ressonância magnética nuclear
SAM	S-adenosilmetionina
SN	Substância <i>nigra</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNV	Variante de nucleotídeo único
SREBP	Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
TMAO	N-óxido de trimetilamina
TMEM175	Proteína transmembrana do canal lisossomal de K
UCHs	Enzimas ubiquitinases
UCHL1	Hidrolase L1 do terminal carboxi da ubiquitina
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>
VPS13C	Proteína vacuolar 13 homólogo C
VPS35	Proteína vacuolar associada à classificação de proteína 35
VUS	<i>Variant of uncertain significance</i>
WES	<i>Whole exome sequencing</i>
YLD	<i>Years lived with disease</i>
YLL	<i>Years of Life Lost</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

<	Menor que
®	Marca registrada
™	<i>Trade mark</i>
ε	epsilon
ppm	Partes por milhão
°C	Graus Celsius
DSS	4,4-dimetil-4-silapentano-1-sulfônico
D ₂ O	Água Deuterada
H ₂ O	Molécula da água
mL	Mililitro
μL	Microlitro
mM	Milimolar
μM	Micromolar
ng	Nanograma
Hz	Megahertz

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	OBJETIVOS	39
1.1	Objetivo Geral	39
1.2	Objetivos Específicos.....	39
2	METODOLOGIA.....	40
2.1	Considerações Éticas.....	40
2.2	Grupos de estudo e coleta de material biológico.....	40
2.3	Abordagem 1: WES.....	41
2.3.1	<u>Extração e preparo do DNA.....</u>	41
2.3.2	<u>Sequenciamento de Exoma Completo.....</u>	42
2.4	Abordagem 2: Metabolômica.....	44
2.4.1	<u>Análise metabolômica: Ressonância Magnética Nuclear.....</u>	44
2.4.1.1	Análise estatística.....	48
2.4.1.2	Assinalamento.....	49
2.4.1.3	Análise de enriquecimento.....	50
3	RESULTADOS.....	52
3.1	Características gerais dos grupos.....	52
3.2	Abordagem 1:WES.....	53
3.2.1	<u>Paciente 2172.....</u>	54
3.2.1.1	Características Clínicas da paciente 2172.....	54
3.2.1.2	Análise de WES na paciente 2172.....	56
3.2.2	<u>Paciente 2352.....</u>	57
3.2.2.1	Características Clínicas da paciente 2352.....	57
3.2.2.2	Análise de WES na paciente 2352.....	58
3.2.3	<u>Paciente 4404.....</u>	59
3.2.3.1	Características Clínicas do paciente 4404.....	59
3.2.3.2	Análise de WES no paciente 4404.....	60
3.2.4	<u>Paciente 4345.....</u>	61
3.2.4.1	Características Clínicas da paciente 4345.....	61
3.2.4.2	Análise de WES na paciente 4345.....	62

3.2.5	<u>Paciente 4365</u>	63
3.2.5.1	Características Clínicas da paciente 4365.....	63
3.2.5.2	Análise de WES na paciente 4365.....	63
3.2.6	<u>Paciente 4415</u>	65
3.2.6.1	Características Clínicas da paciente 4415.....	65
3.2.6.2	Análise de WES na paciente 4415.....	66
3.2.7	<u>Paciente 4769</u>	67
3.2.7.1	Características Clínicas da paciente 4769.....	67
3.2.7.2	Análise de WES na paciente 4769.....	67
3.2.8	<u>Paciente 4568</u>	69
3.2.8.1	Características Clínicas da paciente 4568.....	69
3.2.8.2	Análise de WES na paciente 4568.....	70
3.2.9	<u>Paciente 1345</u>	71
3.2.9.1	Características Clínicas do paciente 1345.....	71
3.2.9.2	Análise de WES no paciente 1345.....	71
3.2.10	<u>Paciente 4207</u>	73
3.2.10.1	Características Clínicas do paciente 4207.....	73
3.2.10.2	Análise de WES no paciente 4207.....	73
3.3	Abordagem 2: Metabolômica	74
3.3.1	<u>Qualidade dos espectros</u>	74
3.3.2	<u>Urina</u>	76
3.3.2.1	Análise de componentes principais (PCA).....	76
3.3.2.2	Análise <i>Partial Least Squares Discriminant Analysis</i> (PLS-DA).....	77
3.3.2.3	Teste <i>Mann-Whitney</i>	78
3.3.2.4	Análise de enriquecimento.....	80
3.3.3	<u>Plasma</u>	83
3.3.3.1	Análise de componentes principais (PCA).....	83
3.3.3.2	Análise <i>Partial Least Squares Discriminant Analysis</i> (PLS-DA).....	84
3.3.3.3	Teste <i>Mann-Whitney</i>	85
3.3.3.4	Análise de enriquecimento.....	87
3.3.4	<u>Saliva</u>	92
3.3.4.1	Análise de componentes principais (PCA).....	92
3.3.4.2	Análise <i>Partial Least Squares Discriminant Analysis</i> (PLS-DA).....	92

3.3.4.3	Teste <i>Mann-Whitney</i>	93
4	DISCUSSÃO	94
4.1	WES	94
4.1.1	<u>Genes correlacionados à disfunção mitocondrial</u>	95
4.1.1.1	Gene <i>PRKN</i>	96
4.1.1.2	Gene <i>TWNK</i>	97
4.1.2	<u>Genes correlacionados ao sistema ubiquitina-proteossoma e a autofagia lisossomal</u>	98
4.1.2.1	Gene <i>GBA</i>	99
4.1.2.2	Família das ubiquitinas (genes <i>UCHL1</i> e <i>BAP1</i>).....	101
4.1.2.3	Gene <i>EIF4G1</i>	104
4.1.3	<u>Modelos digênicos</u>	105
4.1.3.1	Modelo digênico <i>PRKN</i> e <i>SYNJ1</i>	105
4.1.3.2	Modelo digênico <i>TWNK</i> e <i>SLC35G2</i>	108
4.1.3.3	Modelo digênico <i>CSF1R</i> e <i>NOTCH3</i>	108
4.1.4	<u>Genes relacionados ao metabolismo do ferro e hemoglobina</u>	111
4.2	Metabolômica	113
4.2.1	<u>Urina e plasma</u>	116
4.2.1.1	Metabolismo da arginina e ciclo da ureia.....	116
4.2.1.2	Metabolismo energético.....	121
4.2.1.2.1	Lipídeos e lipoproteínas.....	125
4.2.1.2.1.1	NAG.....	127
4.2.1.3	Microbiota.....	128
4.2.1.4	Metabolismo do glutamato.....	131
	CONCLUSÕES	140
	REFERÊNCIAS	142
	ANEXO A - Certificado de Aprovação de Apreciação Ética (CAAE)	181
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	182
	ANEXO C - Artigo publicado sobre o caso da paciente 2172	184
	ANEXO D - Análise Random Forest nas amostras de urina pela plataforma <i>MetaboAnalyst</i>	185
	ANEXO E - Resultado do teste de normalidade para as amostras de urina	186

ANEXO F - Deslocamentos químicos urinários significativos após análise Mann-Whitney DP x C	187
ANEXO G - Deslocamentos químicos urinários significativos após análise Mann-Whitney 2A x C.....	188
ANEXO H - Deslocamentos químicos urinários significativos após análise Mann-Whitney 2B x C	189
ANEXO I - Análise Random Forest nas amostras de plasma pela plataforma <i>MetaboAnalyst</i>	190
ANEXO J - Resultado do teste de normalidade para as amostras de plasma	191
ANEXO K - Deslocamentos químicos plasmáticos significativos após análise Mann-Whitney DP x C	192
ANEXO L - Deslocamentos químicos plasmáticos significativos após análise Mann-Whitney 2A x C	193
ANEXO M - Deslocamentos químicos plasmáticos significativos após análise Mann-Whitney 2B x C	194

INTRODUÇÃO

Envelhecimento

Uma das características mais marcantes da atual dinâmica demográfica mundial é a ampliação do envelhecimento populacional, isto é, o aumento do número absoluto e do percentual de idosos, que ocorre desde 1950, principalmente ao longo do século XXI. Nota-se um crescimento registrado e projetado no período de 150 anos, principalmente após a segunda metade do século XX, conforme dados da Divisão de População da Organização das Nações Unidas (ONU, 2023).

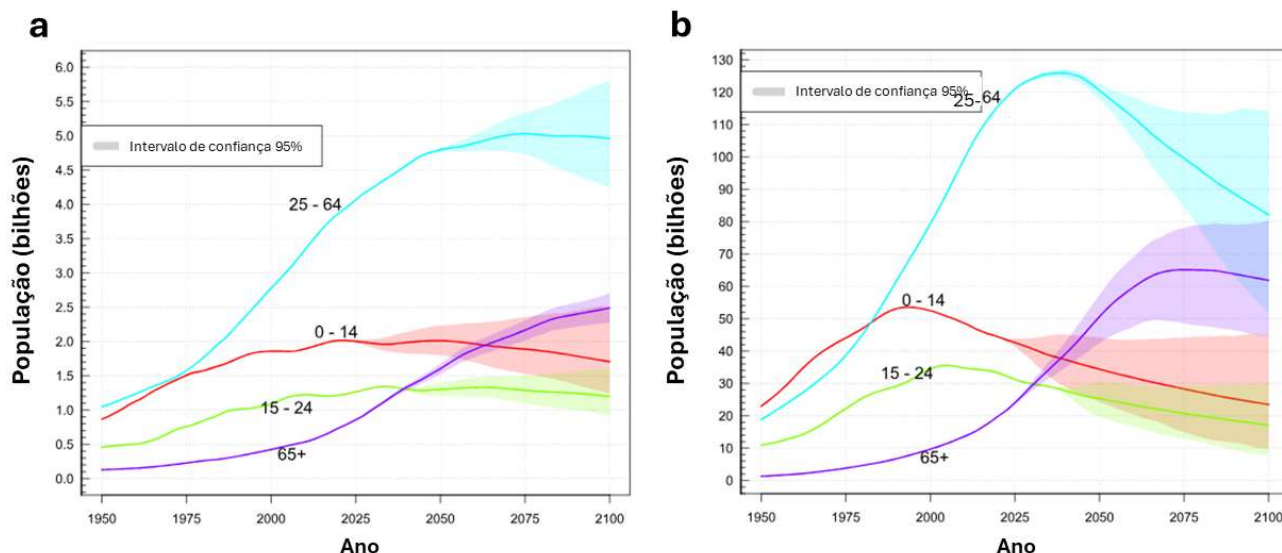
Em 1950, a população mundial total era de 2,5 bilhões de habitantes e passou para 8 bilhões em 2023, com 10% dessa parcela correspondendo a pessoas com mais de 65 anos. Estima-se que esse número chegue a 9,7 bilhões de habitantes em 2050 e a população de idosos dobre de valor, chegando a 1,6 bilhões, superando a população total de jovens entre 15 e 24 anos. O crescimento absoluto foi de 4,3 vezes em 150 anos e esses números são ainda mais pronunciados na população idosa (ONU, 2023).

A população brasileira segue a tendência global de crescimento, porém de forma ainda mais acentuada. Em 1950, o Brasil tinha uma população total de 51 milhões de habitantes, um número que aumentou para 203 milhões em 2022, de acordo com dados do IBGE (IBGE, 2022). Atualmente, o país ocupa o sexto lugar no *ranking* de populações idosas do mundo, ficando atrás apenas da China, Índia, Estados Unidos, Japão e Rússia, conforme indicado pelas Projeções da População Mundial de 2022 disponíveis no site das Nações Unidas (*World Population Prospects*, 2022 - <https://population.un.org/wpp/>). Segundo o Censo Demográfico de 2022, aproximadamente 15,8% da população brasileira possuía 60 anos ou mais, sendo que 55,7% eram mulheres e 44,3% eram homens. O índice de envelhecimento da população brasileira aumentou de 44,8 em 2010 para 80,0 em 2022, indicando que há 80 idosos (com mais de 60 anos) para cada 100 crianças com idade entre 0 e 14 anos. Notavelmente, os estados do Rio Grande do Sul e do Rio de Janeiro apresentam índices ainda mais altos, com 115,0 e 105,9, respectivamente, conforme dados do IBGE (IBGE, 2022).

A **figura 1** ilustra o crescimento absoluto das populações mundial e do Brasil, e uma projeção para os próximos anos nas seguintes categorias: 0-14 anos (infância), 15-24 anos

(adolescência), 25-64 anos (fase adulta) e >65 anos (idosos), conforme dados da Divisão de População da Organização das Nações Unidas (ONU, 2022).

Figura 1: População mundial e do Brasil por faixa etária ao longo dos anos



Legenda: Crescimento da população por faixa etária nas categorias: 0-14 anos, 15-24 anos, 25-64 anos e acima de 65 anos. (a) Panorama da população mundial. (b) Panorama da população brasileira.

Fonte: ONU, 2022

Devido a esse aumento mundial na população idosa, a Assembleia Geral das Nações Unidas, declarou em dezembro de 2020 que o período de 2021-2030 seria conhecido como a ‘Década do Envelhecimento Saudável’, alertando sobre a importância de ações públicas e privadas, além de sociais, fossem implementadas para garantir um aumento na expectativa de vida junto a uma melhora na qualidade de vida da população idosa. As iniciativas visam mudar a forma como as pessoas pensam, sentem e agem em relação à idade, o envelhecimento e às doenças relativas a esse período (ONU, 2020).

O envelhecimento é o principal fator de risco para doenças relacionadas à idade, incluindo distúrbios neurodegenerativos. Assim como outros órgãos e sistemas, as capacidades funcionais do cérebro diminuem progressivamente durante o envelhecimento, afetando o desempenho cognitivo, a percepção sensorial (visão, audição, tato, olfato e paladar) e a coordenação motora (Mattson e Arumugam, 2018). Dentre as doenças do envelhecimento, os distúrbios neurológicos são a principal causa de incapacidade e a segunda causa mais comum de morte em todo o mundo, sendo a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP) as mais prevalentes (Klomp maker *et al.*, 2022). Sendo assim, os distúrbios

neuroológicos são agora a principal fonte de incapacidade em todo o mundo e, entre os distúrbios neurológicos discriminados no *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD) (2020), a DP foi a condição clínica que mais cresceu em incidência e foi indicada como a maior causa de morte. Em 2040, a DP pode chegar a afetar cerca de 13 milhões de indivíduos, sugerindo uma potencial “pandemia de DP”. Embora essa extrapolação baseada no crescimento futuro da população seja apenas uma estimativa, ela destaca o enorme ônus que a DP e demais condições neurodegenerativas relacionadas podem representar para a sociedade (Jankovic e Tan, 2020).

Doença de Parkinson

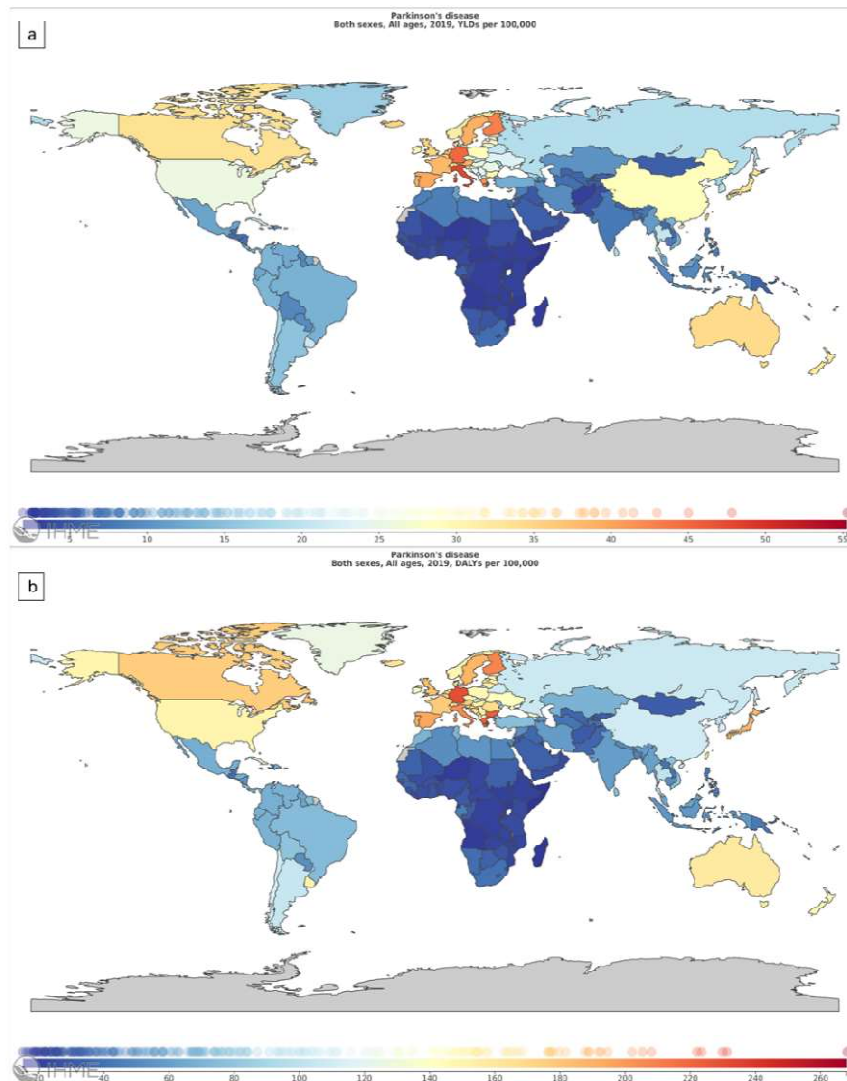
A DP foi originalmente descrita por James Parkinson em “*Essay on the shaking palsy*” (Um ensaio sobre a paralisia agitante) em 1817, como uma doença incapacitante de início insidioso e de curso progressivo. Ele descreveu o tremor de repouso, a postura flexionada e a festinação (aceleração da marcha) (Parkinson, 2002), mas não explicou especificamente a bradicinesia (dificuldade em realizar movimentos voluntários e lentificação de reflexos e movimentos) ou a rigidez. Desde então, as características motoras cardinais atribuídas à DP foram potência muscular diminuída (paralisia) e tremor (*agitans*). Contudo, esses sintomas levaram a dificuldades em distinguir a doença de outros distúrbios com manifestações semelhantes (Schilder *et al.*, 2017). De acordo com o termo “paralisia”, James Parkinson considerou os pacientes fracos. Contudo, reconhecia que o comprometimento não dependia da fraqueza geral, mas apenas da interrupção do fluxo do sistema nervoso central (SNC), influenciando as partes afetadas (Parkinson, 2002).

A DP é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum na população mundial, ficando apenas atrás da DA. De acordo com um estudo apoiado pela *Parkinson's Foundation*, aproximadamente 90 mil novos casos de DP são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, enquanto mais de 10 milhões de pessoas sofrem da doença em todo o mundo (Willis *et al.*, 2022). Embora seja estimado que cerca de 4% dos diagnósticos de DP ocorram antes dos 50 anos, os números mais expressivos de prevalência são observados em indivíduos com 65 anos ou mais, com o maior aumento percentual registrado entre os grupos etários acima de 80 anos, atingindo um crescimento de mais de duas vezes no período de 1990 a 2019 (Ou *et al.*, 2021).

Na América do Sul, uma prevalência de 10,4 milhões de indivíduos possuem a doença, um aumento de cerca de 90% comparado à 1990 (Ou *et al.*, 2021). No Brasil, a notificação da DP não é obrigatória; portanto, não há dados oficiais sobre sua prevalência e incidência na população brasileira. Uma estimativa não oficial sugere que existam 220.000 casos em todo o país (Dorsey *et al.*, 2007), mas um estudo realizado no estado de Minas Gerais (Barbosa *et al.*, 2006) encontrou prevalência de 3,3% de DP em idosos com idade igual ou acima de 65 anos. Com esse valor de referência e os dados populacionais disponíveis da época desse estudo, estima-se que o número de casos de DP em todo o país gire em torno de 630.000 (Bovolenta e Felicio, 2017).

O YLD (*Years lived with disease*) para uma doença corresponde aos anos vividos com a incapacidade e quanto isso afeta sua qualidade de vida. Para a DP, o YLD no Brasil aumentou mais de 2,4 vezes e 1990 a 2019, atingindo uma média de 28,67 anos/100.000 habitantes, indicando um aumento no tempo com que os pacientes com DP convivem com essa condição (Ou *et al.*, 2021). Já o DALY (*Disability Adjusted Life Years* – anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) combina a influência da mortalidade e da morbidade de uma doença na população, sendo calculado pela soma dos anos de vida perdidos (YLLs – *Years of Life Lost*) e do YLD. Os valores de DALY nos permitem estimar o número total de anos perdidos, devido a causas específicas e fatores de risco. O DALY da DP no Brasil era de 73.5/100.000 em 2018 (2018). A **figura 2** ilustra, respectivamente, o YLD e o DALY de 2019 referente à DP (2018).

Figura 2: YLD e DALY referentes à DP mundialmente em 2019



Legenda: Escala de cor vermelha indica maiores valores de YLD e DALY. Escala de cor azul indica menores valores. (a) YLD (*Years lived with disease*) de 2019. (b) DALY (*Disability Adjusted Life Years*) de 2019.

Fonte: *Institute for Health Metrics and Evaluation* GBD 2019 © 2022 University of Washington

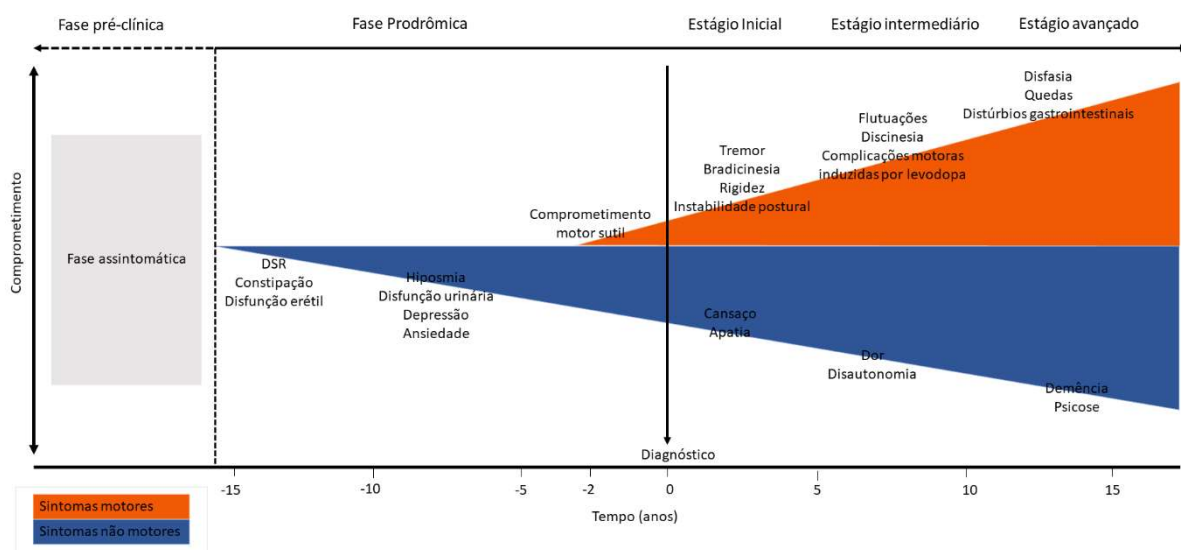
É notória ainda uma maior prevalência e incidência da DP em homens em relação a mulheres em diferentes populações. A razão entre homens e mulheres (H:M) varia de cerca de 1,3 a 2,0 na maioria dos estudos, mas essa razão parece ser mais baixa na Ásia, ficando em torno de 0,095 (Ascherio e Schwarzschild, 2016). No entanto, mulheres têm uma taxa de mortalidade mais alta e uma progressão mais rápida da doença (Dahodwala *et al.*, 2018).

Sintomatologia

Por definição, os distúrbios neurodegenerativos se desenvolvem com o tempo. Originalmente, a DP foi considerada um distúrbio do movimento com três sintomas principais: tremor, rigidez e bradicinesia. Como passar dos anos, a instabilidade postural foi considerada como um quarto sinal de atenção (Gelb *et al.*, 1999). Contudo, a DP é um transtorno altamente heterogêneo, e além da presença das características motoras clássicas, frequentemente manifestações não motoras precedem seu aparecimento e constituem a fase prodrômica da doença. Nas fases iniciais, a neurodegeneração já foi iniciada, mas os sintomas motores ainda não se manifestaram ou são insuficientes para definir o diagnóstico. Esses estágios iniciais fornecem janelas críticas de oportunidade que podem impactar na evolução da doença e até mesmo prevenir a ocorrência de DP clínica (Mirelman *et al.*, 2022). Isso levou a um amplo esforço para se definir os primeiros estágios da DP (Obeso *et al.*, 2017). Segundo a *Movement Disorders Society*, a DP inicial pode ser dividida nas três fases seguintes (Postuma *et al.*, 2015):

- (a) Pré-clínica: a neurodegeneração está presente, mas sem sintomas ou sinais mensuráveis, o que exigiria um diagnóstico através de biomarcadores;
- (b) Prodrômica: sintomas/sinais estão presentes, mas são insuficientes para diagnosticar a DP clínica. O paciente manifesta sintomas não motores como disfunção olfatória (hiposmia), constipação, distúrbio de sono REM e depressão/ansiedade;
- (c) Clínica: implica na presença de parkinsonismo (bradicinesia com fadiga conjugada a tremor de repouso e/ou rigidez).

À medida que a doença progride, o quadro clínico torna-se um composto de complicações motoras relacionadas à reposição dopaminérgica através do medicamento levodopa, características motoras não-dopaminérgicas, como problemas na fala e deglutição, congelamento da marcha e quedas, e características não motoras cada vez mais incapacitantes, tais como insuficiência autonômica, distúrbios psiquiátricos e demência (Freitas *et al.*, 2017). O espectro de características clínicas e o curso da doença manifestado pelos pacientes varia muito; alguns têm um distúrbio com uma resposta sustentada ao medicamento e sintomas não dopaminérgicos mínimos, enquanto que outros demonstram um curso pior com uma predominância precoce de características motoras e não motoras (Obeso *et al.*, 2017). A evolução clínica e os principais sintomas associados à doença são ilustrados na **Figura 3**.

Figura 3: Curso da DP, incluindo as fases pré clínica, prodrômica e clínica

Legenda: O tempo de diagnóstico é representado no eixo horizontal como tempo "0". Os pontos de tempo do lado esquerdo do diagnóstico representam o número de anos antes do diagnóstico, e os pontos de tempo à direita representam os anos após o diagnóstico. Esses períodos de tempo são orientativos. A seta pontilhada indica que a duração da fase pré-clínica é desconhecida, ao contrário da fase prodrômica, que pode se estender entre 10 e 15 anos. O grau de comprometimento motor da doença é representado pela cor laranja e o comprometimento não motor representado pela cor azul. DSR= Distúrbio do Sono REM.

Fonte: Adaptado de Jankovic e Tan, 2020; Tolosa *et al.*, 2021

As razões para as diferenças clínicas entre os pacientes são mal compreendidas. Idade e idade de manifestação são os fatores de influência mais reconhecidos. A DP de início precoce (*Early Onset Parkinson's Disease* - EOPD) foi definida arbitrariamente como aquela, cujo início de sintomas motores ocorre entre 21-50 anos de idade (APDA, 2022), enquanto que o início até 20 anos de idade é definido como DP juvenil e a DP com início após os 60 anos é classificada como DP de início tardio (*late onset*) (Thenganatt e Jankovic, 2014). No entanto, não existe um consenso sobre até quantos anos o início dos sintomas motores da DP é considerado como EOPD, variando entre 40 e 55 anos (Mehanna e Jankovic, 2019).

Dado que a EOPD afeta indivíduos no auge de sua idade produtiva, ela apresenta seu próprio conjunto de desafios clínicos, sociais e ocupacionais. Além disso, a EOPD é caracterizada por uma predisposição genética aumentada, progressão mais lenta e um maior risco de complicações relacionadas à levodopa, em comparação com a DP de início após os 50/60 anos. Pacientes com EOPD geralmente manifestam rigidez, distonia e câimbras dolorosas como sintomas iniciais predominantes, enquanto a instabilidade da marcha é mais

frequentemente observada como um sintoma inicial em pacientes com DP de início mais tardio. Além disso, os indivíduos com EOPD também apresentam menos comorbidades e distúrbios da marcha, e há uma demora maior no aparecimento de sintomas como quedas, *freezing*, declínio cognitivo e demência, em comparação com aqueles com início tardio. Contudo, eles são mais propensos a desenvolver depressão, síndrome das pernas inquietas, perda de libido e disfunção sexual (Mehanna e Jankovic, 2019).

Embora o quadro clínico da EOPD geralmente se assemelhe ao da DP de início mais tardio, pacientes com EOPD, na maioria das vezes, apresentam características atípicas e possuem uma maior latência para receber o diagnóstico. Com isso, necessitam de mais visitas ao neurologista, podendo chegar a uma espera de mais de 15 meses, em comparação aos demais pacientes. Além disso, muitas vezes esses pacientes recebem diagnósticos incorretos, como artrites, até desenvolverem características parkinsonianas mais clássicas (Rana *et al.*, 2012; Bhattarai *et al.*, 2023).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DP é caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância nigra (SN) *pars compacta* cerebral e pela formação de agregados de alfa sinucleína, manifestados como corpos e neurites de Lewy (Gomez-Benito *et al.*, 2020; Prajwal *et al.*, 2023). É provável que o acúmulo de alfa sinucleína seja o responsável pela disfunção dos neurônios dopaminérgicos, resultando na redução da concentração de dopamina tanto na SN quanto nos gânglios da base, área responsável pelo controle do movimento (Prajwal *et al.*, 2023). Fisiologicamente, a alfa sinucleína se encontra principalmente em sua forma monomérica (Simon *et al.*, 2021), e é durante a formação de seus agregados que ela se torna tóxica para os neurônios dopaminérgicos, levando ao estresse oxidativo e ao dano mitocondrial, que, com o tempo, levam à apoptose neuronal (West *et al.*, 2007; Prajwal *et al.*, 2023). O estresse oxidativo, variantes em genes de susceptibilidade e a superexpressão de certos genes podem propiciar as alterações conformacionais da alfa sinucleína e a sua agregação (Prajwal *et al.*, 2023).

A marca central da neurodegeneração na DP, é a formação dos corpos de Lewy, inclusões intraneuronais que contêm agregados de alfa sinucleína imunorreativos e que também podem conter várias proteínas de neurofilamento, bem como proteínas envolvidas na

proteólise, como a ubiquitina. Predominantemente, a morte celular é causada pela ruptura da integridade da membrana nuclear e pela liberação desses agregados, promovendo fatores nucleares e fazendo com que a alfa sinucleína se propague para outras células (Srinivasan *et al.*, 2021). Quando comparados com indivíduos não afetados, cerca de 50–70% dos neurônios são perdidos na SN de pacientes com DP (Jao *et al.*, 2008) (**Figura 3**).

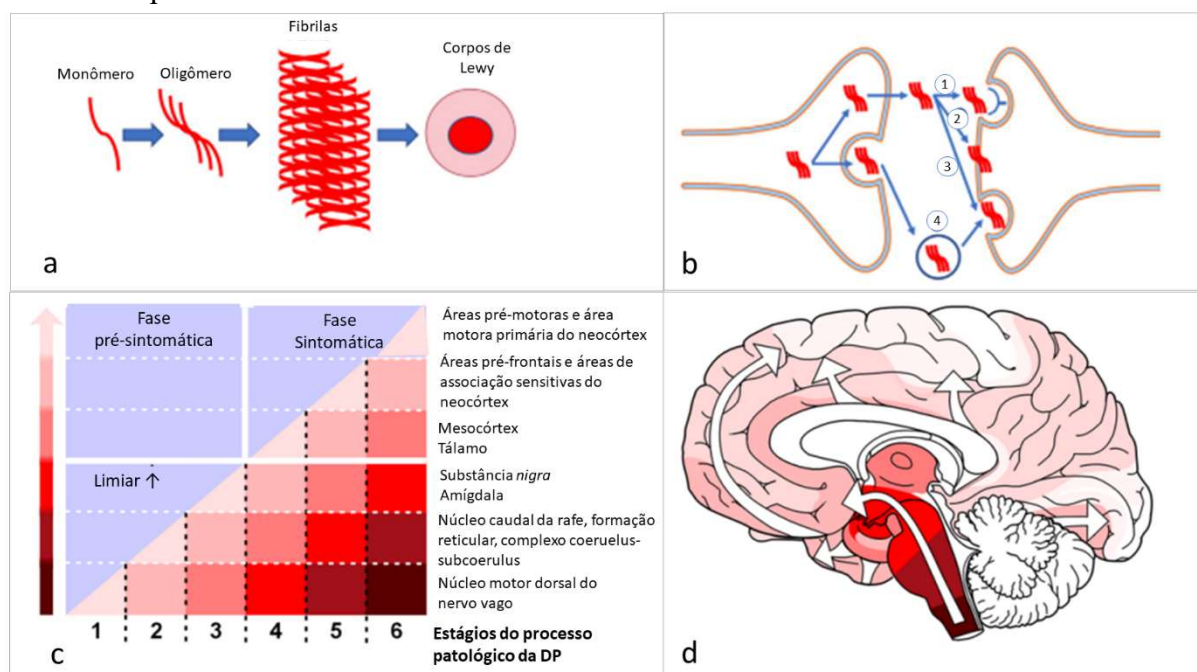
Nos últimos 20 anos, avanços na Genética Molecular e na Neuropatologia levaram a uma melhor compreensão da fisiopatologia da DP. Agora é bem estabelecido que a DP não é limitada à SN, mas sim um distúrbio sistêmico e que junto com a alfa sinucleína existe a participação de vias de inflamação e sinalização endossomo-lisossomal (Rouaud *et al.*, 2020). Os agregados de alfa sinucleína contribuem ainda para várias disfunções celulares, incluindo uma função mitocondrial prejudicada, estresse do retículo endoplasmático, interrupção na via autofagia-lisossomal, bem como desregulação sináptica e nuclear (Saramowicz *et al.*, 2023).

Atualmente, sabe-se que a patologia da DP não começa na SN propriamente, mas sim com os corpos de Lewy e a deposição de alfa sinucleína que se originam no bulbo olfatório e no tronco cerebral inferior, de onde se espalham posteriormente para o mesencéfalo, eventualmente se propagando para as regiões corticais. Um estadiamento da propagação caudo-rostral dos corpos de Lewy e da patologia da alfa sinucleína na DP foi proposto pela primeira vez por Braak e colaboradores (Braak *et al.*, 2003), quando propuseram que a deposição da alfa sinucleína começa no núcleo motor dorsal do vago (estágio 1), prosseguindo em uma direção ascendente através da ponte (estágio 2) para o mesencéfalo (estágio 3) e daí para o prosencéfalo e mesocórtex basal (estágio 4), finalmente alcançando o neocórtex (estágios 5 e 6). É apenas no estágio 3, após uma perda substancial de neurônios dopaminérgicos superior a 80%, que as características motoras da DP se tornam aparentes (Alexander, 2004; Lotankar *et al.*, 2017).

Embora seja reconhecido que nem todos os casos de DP seguem exatamente esse padrão de disseminação, é amplamente aceito que existe uma progressão do bulbo olfatório e nervos autônomos para as demais regiões do cérebro. Isso levanta o importante conceito de que a patologia da DP pode ser propagada de um neurônio para outro, em um efeito ‘*prion like*’ (Brundin e Melki, 2017; Rouaud *et al.*, 2020) (**Figura 4**). Além disso, distúrbios neuronais e acúmulo de corpos de Lewy podem ser encontrados em outras regiões cerebrais, como *locus coeruleus*, núcleo pedunculopontino, núcleo de Meynert e núcleo da rafe (Seidel *et al.*, 2015; Schulz *et al.*, 2018), contribuindo para o comprometimento das vias noradrenérgica, colinérgica e serotoninérgica. Além disso, estudos identificaram depósitos de alfa sinucleína no trato gastrointestinal, fígado, glândulas salivares, pele e em biofluidos como

sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR), saliva e lágrimas (Malek *et al.*, 2014; Maass *et al.*, 2020; Reyes *et al.*, 2021). Provavelmente, os sintomas não motores e não dopaminérgicos, como alterações de humor, por exemplo, surgem dessa distribuição diversificada dos corpos de Lewy durante os diferentes estágios da DP (Rouaud *et al.*, 2021; Prajjwal *et al.*, 2023; Saramowicz *et al.*, 2023).

Figura 4: Representação esquemática dos mecanismos de oligomerização da alfa sinucleína e fases pré sintomática e sintomática da DP.



Legenda: (a) Ilustração das etapas moleculares envolvidas na oligomerização da alfa sinucleína e na fibrilogênese, levando à formação dos corpos de Lewy. (b) Protofibrilas e fibrilas de alfa sinucleína podem se propagar de neurônio para neurônio (*prion like*). Elas são liberadas no espaço extracelular como proteínas livres ou em vesículas e podem ser captadas pelos neurônios receptores através de endocitose mediada por receptor (1), penetração direta da membrana plasmática (2) ou endocitose (3). As vesículas também podem ser internalizadas através da fusão das vesículas com a membrana plasmática (4). (c) Representação das fases pré sintomática e sintomática da DP. A fase pré-sintomática é marcada pelo aparecimento dos corpos de Lewy no cérebro de pessoas assintomáticas. Na fase sintomática, o limiar neuropatológico individual é excedido (seta preta). A crescente inclinação e intensidade das áreas coloridas abaixo da diagonal indicam a gravidade crescente da patologia em regiões vulneráveis do cérebro (direita). A gravidade da patologia é indicada por graus mais escuros de sombreamento na régua colorida à esquerda. (d) Diagrama mostrando o processo patológico ascendente (setas brancas). A intensidade de sombreamento das áreas coloridas corresponde à demonstrada em (C).

Fonte: Adaptado de Braak *et al.*, 2004; Rouaud *et al.*, 2021

Acredita-se que as propriedades estruturais intrínsecas da alfa sinucleína, suas interações intramoleculares e fatores físicos e bioquímicos externos regulam cineticamente o processo de agregação. Mutações pontuais *missense* no gene *SNCA* alteram as propriedades estruturais da alfa sinucleína, o que aumenta seu potencial de dobramento incorreto e agregação, mas também afeta a conformação das fibrilas. Da mesma forma, vários fatores externos como pH ácido, temperatura, presença de íons metálicos, lipídios, toxinas e espécies reativas de oxigênio, também aumentam a propensão de agregação da alfa sinucleína (Saramowicz *et al.*, 2023).

A homeostase de alfa sinucleína é mantida pelo sistema ubiquitina-proteossoma e pelo sistema de autofagia lisossomal. Na SN de pacientes com DP e em modelos experimentais para a doença, os níveis de enzimas lisossomais são reduzidos em neurônios que possuem inclusões de alfa sinucleína (Chu *et al.*, 2009). Alterações da enzima hidrolase lisossomal β -glucocerebrosidase (GCase) (Sidransky *et al.*, 2009), que degrada a glucosilceramida em ceramida e glicose, levam ao aumento de seu substrato. Esse fenômeno foi associado ao acúmulo de alfa sinucleína, que pode induzir uma redução da atividade da GCase, sugerindo a existência de um ciclo neurotóxico vicioso entre alfa sinucleína e GCase (Mazzulli *et al.*, 2011). Outras enzimas lisossomais, como a catepsina D, também são conhecidas por estarem envolvidas na degradação de alfa sinucleína. Como consequência, a função enzimática lisossomal diminuída prejudica a degradação da alfa sinucleína e aumenta seu dobramento de forma incorreta, levando a um aumento no acúmulo de alfa sinucleína danificada (Mehra *et al.*, 2019).

Por fim, a disfunção mitocondrial, que pode ser desencadeada pela perda de função das proteínas quinase 1 induzida por PTEN (PINK1), parkina, deglicase DJ-1 (Daisuke-Junko-1), proteína vacuolar associada à classificação de proteína 35 (VPS35) e quinase 2 de repetição rica em leucina (LRRK2), pode exacerbar a cascata de agregação da alfa sinucleína (Farotti *et al.*, 2020). Alterações nessas proteínas sobrecarregam a via de autofagia, causando disfunção mitocondrial, e prejudicam a capacidade dos neurônios de realizar autofagia de mitocôndrias disfuncionais, levando à degeneração neuronal e à deposição de corpos de Lewy, além de alterações no complexo I mitocondrial, estresse oxidativo e diminuição na produção de energia (Mattson e Arumugam, 2018; Farotti *et al.*, 2020).

Nas mitocôndrias, o processo apoptótico é regulado pela distribuição de Ca^{2+} celular e mitocondrial. A homeostase mitocondrial de Ca^{2+} é regulada pela captação desse íon no canal uniporter mitocondrial (MCU) e efluxo via trocador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (Dupont e Combettes, 2016). A inibição do trocador de $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ foi indicada em uma forma familiar da DP, em

que a deficiência da proteína PINK1 levou a um efluxo de Ca^{2+} mais lento e consequente a uma sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial (Glancy e Balaban, 2012).

A PINK1 fica localizada na membrana externa mitocondrial. Em uma mitocôndria funcional, a PINK1 é importada para o espaço intermembranar e clivada para então ser degradada. Na disfunção mitocondrial, o potencial de membrana é dissipado, a importação de PINK1 fica impedida e ela fica estável na membrana externa mitocondrial (Gladkova *et al.*, 2018). Assim, a PINK1 irá recrutar a proteína parkina, uma ubiquitina ligase, para a membrana externa e através de uma fosforilação, irá ativá-la. A parkina irá agir formando uma cadeia de ubiquitinação. Essas cadeias marcam a mitocôndria para degradação (Lin *et al.*, 2020). Além disso, as proteínas do tipo parkina causam ubiquitinação da alfa sinucleína ao interagir com a sinfilina-1, favorecendo a formação dos corpos de Lewy (Srinivasan *et al.*, 2021).

Outra proteína crucial é a deglicase DJ-1. Na maioria dos contextos, a DJ-1 desempenha papéis protetores, diminuindo a agregação de alfa sinucleína através do sistema lisossomal (Lin *et al.*, 2020), além de diminuir a presença de radicais livres (Guzman *et al.*, 2010). Yang e colaboradores (2019) observaram que a deficiência da proteína DJ-1 alivia a morte celular estimulada pelo estresse do retículo tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Em contraste, a superexpressão do gene *DJ-1*, responsável por codificar essa proteína, aumenta a morte neuronal ao regular a ativação da transcrição e tradução do fator de transcrição 4 (ATF4) (Yang *et al.*, 2019).

Já a proteína LRRK2 possui diversas interações no sistema endo-lisossomal e está envolvida nas etapas de formação de lisossoma, tráfego e formação de autofagossomo. Modificações nessa proteína causam um desequilíbrio dinâmico mitocondrial e perturbam o controle de qualidade mitocondrial, levando ao acúmulo de mitocôndrias danificadas e formação de corpos de Lewy (Lin *et al.*, 2020). A LRRK2 possui função de quinase e todas as variantes patogênicas conhecidas nessa proteína aumentam sua atividade quinase. A variante c.4321C>G (p.Arg1441Gly) leva a um aumento do pH lisossomal e, consequentemente, diminuição da função lisossomal. Em contraste, a variante c.6055G>A (p.Gly2019Ser) altera a morfologia lisossomal e a acidificação. A diminuição da função lisossomal interrompe o *turnover* mediado pela catepsina B e L e leva a um acúmulo de alfa sinucleína insolúvel (Singh e Ganley, 2021). Além disso, a atividade quinase de LRRK2 também foi relatada como capaz de reduzir a atividade de GCase em neurônios derivados de pacientes com DP (Ysselstein *et al.*, 2019).

Outro participante do transporte de vesículas mitocondriais é a proteína VPS35 que está envolvida no transporte retrógrado de proteínas de endossomos para o complexo de Golgi

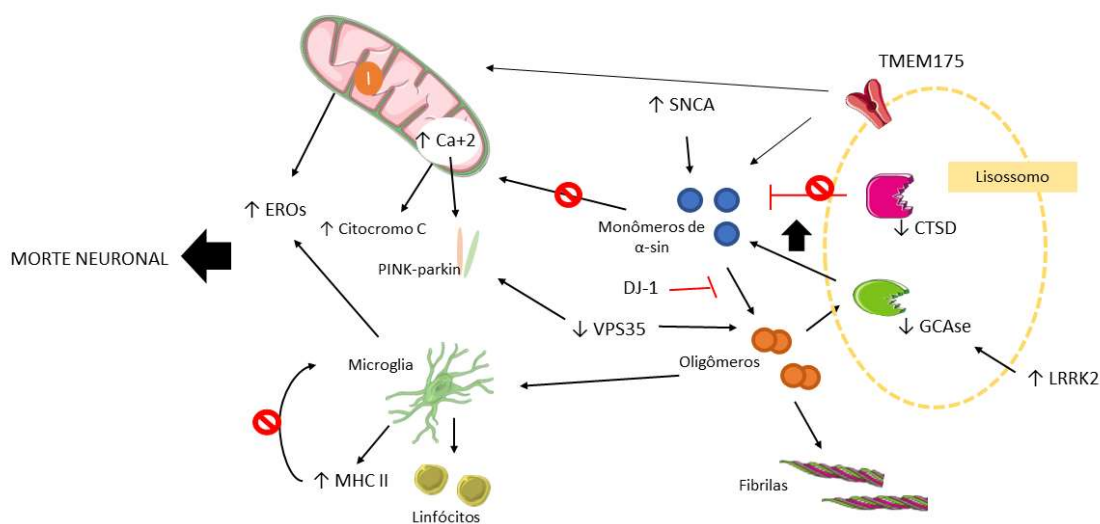
e estruturas vesiculares (Srinivasan *et al.*, 2021). A variante patogênica c.1858G>A (p.Asp620Asn) no gene *VPS35* interrompe o tráfego de proteínas endossômicas, a formação de autofagossomos e causa fragmentação mitocondrial e defeitos da cadeia respiratória (Lin *et al.*, 2020). Além disso, a depleção dessa proteína causa perda neuronal e acúmulo de alfa sinucleína (Tang *et al.*, 2015). Já uma superexpressão do gene *VPS35* é capaz de minimizar os efeitos das variantes no gene *PRKN* (Malik *et al.*, 2015).

Também foi identificado que a deficiência no gene da proteína transmembrana do canal lisossomal de K⁺ (*TMEM175*) prejudica a acidificação lisossomal, causando disfunção mitocondrial, influenciando a fosforilação de alfa sinucleína e prejudicando a autofagia (Jinn *et al.*, 2017). De forma complementar, Paiva e colaboradores (2018) descreveram o envolvimento de uma outra organela na patologia da alfa sinucleína, o complexo de Golgi. Este estudo relatou que uma forma mutante de alfa sinucleína, a c.88G>C (p.Ala30Pro), causa alterações na morfologia do complexo de Golgi e aumenta a suscetibilidade dos neurônios dopaminérgicos ao estresse do retículo endoplasmático, favorecendo o desenvolvimento da DP (Paiva *et al.*, 2018). Já a variante c.157G>A (p.Ala53Thr) no gene da alfa sinucleína atrasa o transporte entre o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático, devido à inibição de montagem da proteína SNARE (Thayanidhi *et al.*, 2010).

Paralelamente a esses processos, a agregação da alfa sinucleína estimula uma reação inflamatória na micróglia e astrócitos. Neurônios sob estresse liberam quantidades aumentadas de alfa sinucleína que induzem respostas inflamatórias nas células vizinhas sustentando um microambiente inflamatório (Lee *et al.*, 2010). As células microgliais expressam naturalmente o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) II, um regulador chave da resposta imune, o que parece ser crítico para a neurodegeneração induzida pela alfa sinucleína (Duffy *et al.*, 2018). Como resultado, a microglia fica ativada de forma persistente e disfuncional, produzindo citocinas, ativando fagócitos e produzindo componentes do sistema complemento, o que facilita a disfunção mitocondrial e a degeneração neuronal (Tan *et al.*, 2020).

Apesar do fato de que cada um dos processos moleculares mencionados desempenhar um papel único na patogênese da DP, todas as suas vias convergem para o evento final de dano axonal (Farotti *et al.*, 2020) (**Figura 5**).

Figura 5: Rede de aspectos moleculares envolvidos no desenvolvimento da DP



Legenda: Vias de interação moleculares que levam a morte neuronal na DP, incluindo formação de agregados de alfa sinucleína, disfunção lisossomal por diminuição da atividade GCAsa, neuroinflamação e estresse oxidativo. SNCA: alfa sinucleína; TMEM175: proteína transmembrana 175; CTSD: catapsina D; GCAsa: glucocerebrosidase; LRRK2: proteína quinase 2 de repetição rica em leucina; DJ-1: deglicase Daisuke-Junko-1; VPS35: proteína vacuolar associada à classificação de proteína 35; EROs: Espécies Reativas de Oxigênio; PINK-PRKN: quinase 1 induzida por PTEN ligada a ubiquitina ligase E3; MHC II: complexo principal de histocompatibilidade.

Fonte: Baseado em Farotti *et al.*, 2020

Outros mecanismos associados à DP

O rápido avanço no estudo dos aspectos etiológicos relacionados à DP nos permitiu determinar que ela é uma doença multifatorial, resultante de uma combinação de fatores genéticos e ambientais (Simon *et al.*, 2020). Embora ainda não completamente elucidada, a etiologia da DP impacta em vias relacionadas à disfunção mitocondrial, excitação glial, dobramento incorreto e agregação de proteínas, perda da homeostase dos canais de cálcio, estresse do retículo endoplasmático e acúmulo de radicais livres (Prajjwal *et al.*, 2023).

Na época em que a DP foi descrita, o cenário mais amplamente aceito era que fatores tóxicos e ambientais eram fundamentais para seu desenvolvimento. Essa hipótese foi amplamente apoiada pela ocorrência de parkinsonismo após injeção de drogas ilícitas, como

a meperidina (Langston *et al.*, 1983). Após essa descoberta, outros agentes tóxicos ambientais foram associados ao desenvolvimento da DP, como os pesticidas paraquat e rotenona, aumentando o risco para a DP em populações com vida rural e/ou trabalho agrícola (Tanner *et al.*, 2014). Solventes clorados (anteriormente usados em lavagem a seco, desengorduramento e fabricação de viscoses) (Goldman, 2014) e bifenilos policlorados (anteriormente usados como refrigerantes e lubrificantes) (Weisskopf *et al.*, 2012; Furlong *et al.*, 2015) também têm sido associados ao aumento do risco para a DP. Embora alguns desses pesticidas e produtos químicos tóxicos não estejam mais em uso, eles continuam sendo contaminantes comuns do solo, água, alimentos e leite materno (Simon *et al.*, 2020; De Miranda *et al.*, 2022). Além disso, a exposição ao manganês, como no caso de soldadores, também foi relacionada a um maior risco de DP (Criswell *et al.*, 2018), assim como o consumo de água de poço (Cagac, 2020).

Além da exposição a agentes tóxicos, lesões cerebrais traumáticas leves ou moderadas, ocorridas décadas antes dos sintomas da DP, também podem ter uma associação com a doença (Graham e Sharp, 2019). A lesão cerebral traumática pode causar uma quebra da barreira hematoencefálica, inflamação cerebral de longa duração, interrupção da função mitocondrial, aumento da liberação de glutamato e acúmulo de alfa sinucleína no cérebro, favorecendo o desenvolvimento da DP (Marras *et al.*, 2014).

Junto a isso, a maior incidência da DP em homens do que mulheres sugere a existência de determinantes hormonais no risco de doença, através dos quais o estrogênio pode desempenhar um papel protetor, devido às suas propriedades neuroplásticas, angiogênicas e anti-inflamatórias no sistema dopaminérgico (Cerri *et al.*, 2019; Turcano e Savica, 2020). Além disso, grupos étnicos específicos podem ter um maior risco para o desenvolvimento da DP. Nos EUA, a origem hispânica tem maior incidência da doença, seguida por caucasianos não-hispânicos, asiáticos e pretos (Van Den Eeden *et al.*, 2003).

Por fim, alguns fatores ambientais atuam como protetores para a DP. Dentre eles, o tabagismo e a cafeína (café e chá preto) são os fatores protetivos mais consistentes associados à redução de risco da DP. Outras supostas associações de proteção incluem alta concentração de urato sérico e o uso de ibuprofeno (Jankovic e Tan, 2020).

Influência genética

Desde a identificação das variantes no gene da alfa sinucleína em 1997 (Polymeropoulos *et al.*, 1997), pesquisas genéticas ao longo de 25 anos levaram à descoberta de várias formas monogênicas da DP e de numerosos fatores genéticos que influenciam o risco de desenvolvimento da LOPD (Rouaud *et al.*, 2020). Estima-se que aproximadamente 30% do componente hereditário da DP seja atribuído a fatores genéticos, sendo que entre 5% e 10% correspondem a causas monogênicas, geralmente com aparecimento precoce, enquanto o restante dos casos é impulsionado por variantes comuns em uma interação complexa com fatores ambientais (Bandres-Ciga *et al.*, 2020).

Alguns pacientes podem carregar ainda variantes conhecidas por terem uma penetrância incompleta, o que resulta em uma variação significativa na idade de início dos sintomas, na apresentação clínica e na progressão da DP, tanto dentro de uma mesma família quanto entre indivíduos de diferentes famílias. Além disso, essas variantes podem estar presentes em indivíduos que não chegam a desenvolver a DP (Day e Mullin, 2021).

Os genes associados a formas familiares monogênicas foram originalmente designados com o prefixo “*PARK*”, seguido de uma numeração crescente (*PARK1*, *PARK2*, *etc*), refletindo a ordem de sua descoberta (Blauwendraat *et al.*, 2020a). Posteriormente, estes genes parecem a ser renomeados de acordo com suas funções. Os principais genes, cujas variantes foram relacionadas ao desenvolvimento de DP monogênica estão listados no **quadro 1**.

Quadro 1: Principais genes, nos quais variantes patogênicas foram relacionadas à DP monogênica

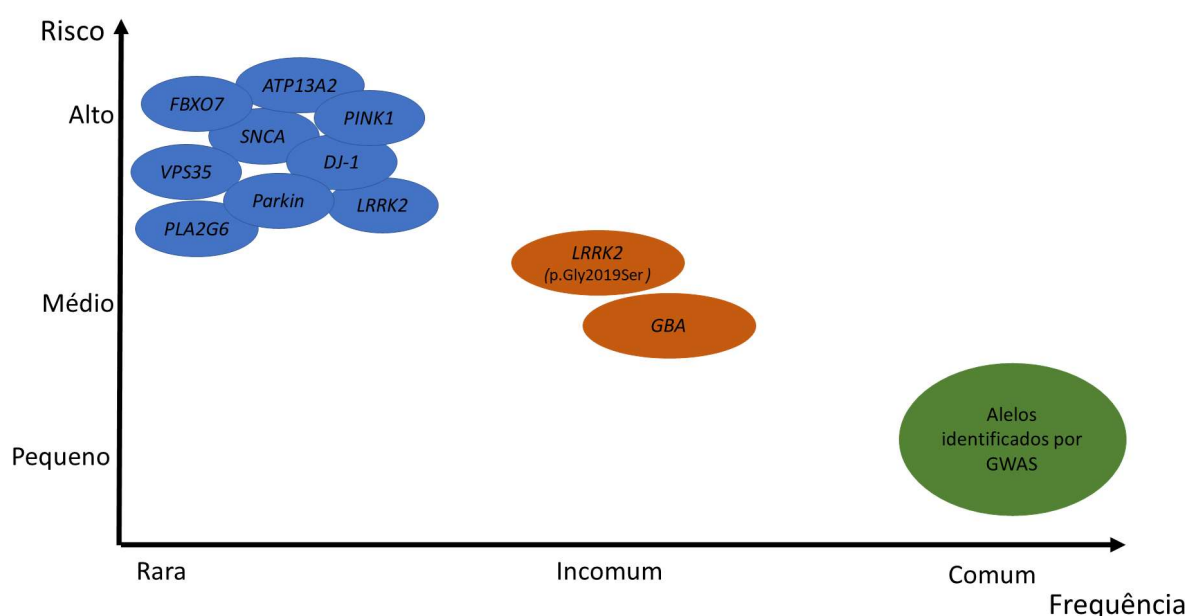
	Ano de descoberta	Localização cromossômica	Herança (OMIM)	Frequência na DP	Função do gene	Mecanismo de ação na DP	Implicações clínicas
<i>SNCA/PARK1</i>	1997	4q21-23	AD	<1%	Lisossomal/Tráfego de vesículas	Ganho de função ou super-expressão	Geralmente cursa com demência
<i>PRKN/PARK2</i>	1998	6q25-27	AR	1-5% (>44% casos EOPD)	Mitocondrial/Mitofagia	Perda de função	Geralmente EOPD, progressão lenta, distonia
<i>DJ1/PARK7</i>	2003	1p36	AR	1%	Mitocondrial/Mitofagia	Perda de função	Geralmente EOPD
<i>LRRK2/PARK8</i>	2004	12p11-q13	AD	1-5% (alta na população africana e em judeus)	Lisossomal/Tráfego de vesículas	Ganho de função	LOPD, progressão lenta
<i>PINK1/PARK6</i>	2004	1p35-37	AR	2-5%	Mitocondrial/Mitofagia	Perda de função	Geralmente EOPD, progressão lenta
<i>FBXO7/PARK15</i>	2008	22q12-13	AR	<1%	Mitocondrial/Mitofagia	Perda de função	EOPD, parkinsonismo atípico
<i>GBA</i>	2009	1q21	Fator de risco	5-25% (alta em judeus)	Lisossomal/Tráfego de vesículas	Provavelmente perda de função	EOPD, demência
<i>PLA2G6/PARK14</i>	2009	22q13	AR	<1%	Hidrolise de glicerefosfolipídeos	Perda de função	EOPD, distonia-parkinsoniana
<i>VPS35/PARK17</i>	2011	16q11	AD ou fator de risco	<1%	Lisossomal/Tráfego de vesículas	Perda de função	LOPD
<i>DNAJC6/PARK19</i>	2012	1p31.3	AR	<1%	Lisossomal/Tráfego de vesículas	Perda da função	EOPD
<i>DNAJC13/PARK21</i>	2014	3q22.1	AD	<1%	Lisossomal/Tráfego de vesículas	Incerto	LOPD

Legenda: AD= autossômica dominante; AR= autossômica recessiva; EOPD = DP de início precoce; LOPD = DP de início tardio

Fonte: Adaptado de Balestrino e Schapira, 2020; Rouaud *et al.*, 2021

As variantes genéticas relacionadas à DP variam em termos de frequência e risco conferido (vide **Quadro 1**; **Figura 6**). Variantes raras monogênicas de DP, predominantemente identificadas por meio de análise de ligação das famílias afetadas e, mais recentemente, por metodologias de sequenciamento massivo de DNA (Ácido Desoxirribonucleico), como o sequenciamento de exoma e de genoma completos. Exemplos de tais genes incluem *SNCA*, *DJ-1* e *PRKN* (Jia *et al.*, 2022). Geralmente, as variantes monogênicas possuem alta penetrância (Day e Mullin, 2021)

Figura 6: Arquitetura genética da DP



Legenda: Variantes genéticas na DP agrupadas, de acordo com a frequência alélica e o risco associado à doença.

Fonte: Adaptado de Day e Mullin, 2021

As múltiplas variantes genéticas afetam as manifestações clínicas, a progressão e a idade de início dos sintomas da DP (Bandres-Ciga *et al.*, 2020). Aproximadamente 90% dos casos de DP de início tardio são idiopáticos, definidos pela ausência de um determinante monogênico evidente e uma complexa interação multigênica e ambiental (Kolicheski *et al.*, 2022), contudo, cerca de 3–5% dos casos familiares de DP mostram herança mendeliana clara e têm uma causa monogênica conhecida, com *LRRK2* sendo responsável pela grande maioria dos casos, em especial a variante p.Gly2019Ser (Blauwendraat *et al.*, 2020a). Além do *LRRK2*, variantes no *GBA* também são consideradas um importante fator de risco para o desenvolvimento da DP e estão

presentes em cerca de 5-30% dos pacientes (Pradas e Martinez-Vicente, 2023), enquanto o *PRKN* foi o primeiro gene identificado como causador da DP autossômica recessiva e é a causa mais comum conhecida de EOPD (ocorrendo em aproximadamente 9% desses casos) (Lubbe e Morris, 2014).

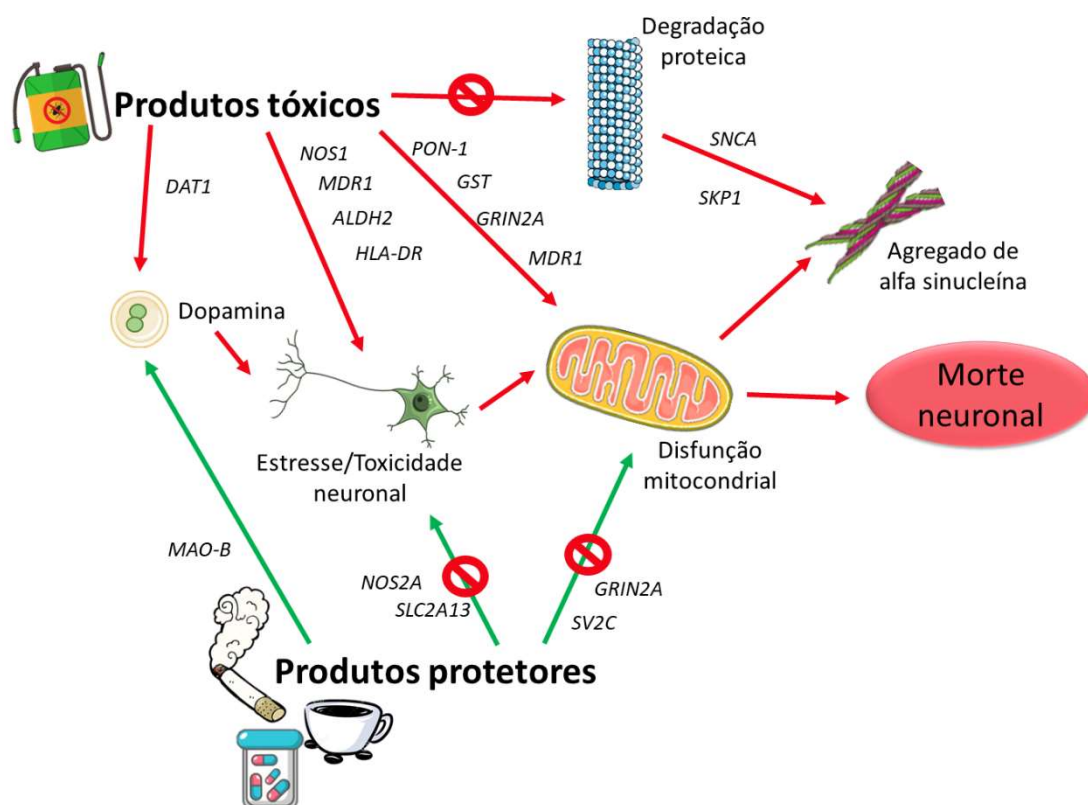
Por outro lado, estudos de associação genômica ampla (GWAS - *Genome-Wide Association Study*) identificaram um grande número de variantes genéticas comuns, cada uma contribuindo individualmente para uma pequena parcela no risco de se desenvolver a DP. Algumas variantes comuns identificadas como fatores de risco para a DP estão presentes nos mesmos genes associados às formas monogênicas de DP, como *SNCA* e *LRRK2*, enquanto outras estão localizadas em genes associados a outros distúrbios, como o *GBA*, comumente relacionado à Doença de Gaucher, ou o gene da proteína tau, associada aos microtúbulos, o *MAPT*. Além disso, existem variantes identificadas em indivíduos com DP que não são associadas a nenhum outro distúrbio. De todo modo, a análise poligênica baseada em estudos de GWAS sugere que alelos desses diferentes genes contribuam para o risco da DP e, possivelmente, para uma idade de início mais precoce. (Correia Guedes *et al.*, 2020). Sabe-se que atualmente existem cerca de 100 genes distintos envolvidos na susceptibilidade para o desenvolvimento da DP (Ye *et al.*, 2023). Uma metanálise indica um risco de 36% para DP hereditária entre 90 genes de 78 *loci* (Nalls *et al.*, 2019). Com esse grande número de genes relacionados à DP, está se tornando claro que os alelos de risco não atuam de forma isolada (oligogênica) (Ye *et al.*, 2023), o que pode ser provavelmente responsável pela variação na progressão da doença e penetrância entre os indivíduos afetados (Chandler *et al.*, 2021). Além disso, aproximadamente um terço dos casos de DP com causa monogênica conhecida também possuem um ou mais alelos raros adicionais para genes relacionados à DP (Lubbe *et al.*, 2016; Bandres-Ciga *et al.*, 2020).

É importante notar que muitos dos *loci* de susceptibilidade identificados estão localizados próximos a genes relacionados à DP monogênica, como *SNCA*, *LRRK2*, *GBA* e *VPS13C*, caracterizando essas regiões como *loci* de risco pleomórfico. Essa diversidade genética implica que vários mecanismos genéticos podem coexistir em um mesmo *locus*, influenciando a doença por meio de diferentes efeitos biológicos (Bandres-Ciga *et al.*, 2020).

Muitos dos genes da DP descritos convergem em vias comuns, incluindo a disfunção endossômica, o tráfego de vesículas, funções lisossomais e mitocondriais (Smolders e Van Broeckhoven, 2020). Dado o papel central da alfa sinucleína na

neuropatologia e nas formas genéticas e esporádicas de DP, ainda há a hipótese de que os vários genes associados à DP podem afetar a biologia e a patobiologia dessa proteína (Correia Guedes *et al.*, 2020) (**Figura 7**).

Figura 7: Interação entre alguns genes e fatores ambientais que impactam em vias chave da DP



Legenda: Influência ambiental tóxica, como a exposição a pesticidas/vida rural, e influência ambiental protetora, como consumo de café, anti-inflamatórios não esteroidais e tabagismo em alguns genes e suas vias, que podem influenciar no desenvolvimento da DP.

Fonte: Adaptado de Simon *et al.*, 2020

Nos últimos anos, as abordagens de sequenciamento massivo do DNA têm ajudado na busca para compreender o papel que a genética desempenha na etiologia da DP. No entanto, as variantes descritas explicam apenas uma parte da doença, sendo necessária a descrição de novos determinantes genéticos, em especial para casos mais complexos da doença e populações específicas (Hernandez *et al.*, 2016; Pillay *et al.*, 2022). Como a DP é uma doença multifatorial, além da genética, outros mecanismos contribuem para a sua patogênese e também devem ser estudados, a fim de entendermos melhor sua fisiopatologia (Shao e Le, 2019).

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico diferencial da DP é crucial para o prognóstico e tratamento eficazes. O diagnóstico precoce, com base nos sinais prodrômicos da doença, tem sido associado a melhores desfechos para o paciente com DP (Vermeiren *et al.*, 2020). Apesar dos avanços significativos, o diagnóstico ainda permanece amplamente clínico, e a precisão tem sido aprimorada pro critérios estabelecidos para a DP, como os Critérios do *UK Brain Bank Criteria* (Hughes *et al.*, 2001). No entanto, casos com incerteza permanecem e pacientes recebem diagnósticos errôneos, como o de outros distúrbios de tremor, condições parkinsonianas atípicas e demências (Rizzo *et al.*, 2016), o que fica ainda mais evidente para os casos de EOPD (Rana *et al.*, 2012; Bhattarai *et al.*, 2023). Recentemente, os critérios de diagnóstico clínico para DP foram revisados pela *International Parkinson and Movement Disorder Society* (Postuma *et al.*, 2015), com foco em sintomas motores específicos (bradicinesia, tremor de repouso e rigidez), que devem ter início assimétrico, para o diagnóstico. O sintoma obrigatório para diagnóstico é a bradicinesia, que deve ocorrer em combinação com pelo um dos demais sintomas motores (Postuma *et al.*, 2015).

De forma complementar ao diagnóstico clínico, exames de imagem e de histopatologia podem auxiliar na exclusão de outras condições e até mesmo serem usados antes do aparecimento dos sintomas motores. Várias abordagens já foram propostas para o diagnóstico precoce da DP, incluindo a PET (*Positron Emission Tomography*), a SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) (Obeso *et al.*, 2017), ressonância magnética nuclear (RMN) e biópsia de pele, cólon, estômago e glândulas salivares (Beach *et al.*, 2010). No entanto, essas abordagens são insuficientes para o diagnóstico precoce, devido à complexidade da DP, além de algumas delas serem invasivas e conferirem certo risco ao paciente com DP, sendo então, necessárias novas estratégias (De Virgilio *et al.*, 2016).

Combinado com essas técnicas, a análise do LCR pode refletir mudanças moleculares que ocorrem no cérebro de um paciente com DP, representando assim uma fonte de biomarcadores diagnósticos e prognósticos (Parnetti *et al.*, 2019). No entanto, um diagnóstico definitivo só é possível *post mortem* e é baseado na presença de corpos de Lewy em neurônios sobreviventes de várias regiões do cérebro, incluindo a SN, e uma degeneração progressiva do sistema nigroestriatal (Rizzo *et al.*, 2016).

Além dos critérios mencionados, outra indicação que respalda o diagnóstico da DP é a boa resposta ao tratamento com levodopa (Jankovic e Tan, 2020). No entanto, essa resposta é observada em 70-100% dos pacientes, evidenciando uma lacuna na precisão do diagnóstico para a DP (Rizek *et al.*, 2016). Os sintomas motores da DP demonstram melhorias com tratamentos de reposição de dopamina, como levodopa e inibidores seletivos da MAO-B (Dijk *et al.*, 2020). Entretanto, ao longo do tempo, a eficácia da resposta motora a cada dose de levodopa diminui, levando os pacientes a perceber o ressurgimento de seus sintomas motores. Estratégias para atenuar essas flutuações incluem a redução dos intervalos entre as doses de levodopa, a introdução de agonistas de dopamina de ação prolongada ou a adição de medicamentos que reduzem o metabolismo da levodopa, como inibidores da MAO-B ou inibidores da COMT (Dijk *et al.*, 2020).

Para pacientes com resposta inadequada às terapias convencionais, as terapias avançadas, como a estimulação cerebral profunda (DBS), podem ser consideradas (Dijk *et al.*, 2020). A DBS revolucionou o tratamento para a DP e é atualmente o padrão-ouro para o tratamento de manifestações motoras primárias em pacientes com flutuações motoras e discinesias induzidas farmacologicamente (Hitti *et al.*, 2019). O principal benefício da DBS é a suavização das flutuações motoras, melhora do desgaste muscular precoce, de fenômenos de *ON/OFF* repentinos e de movimentos hipercinéticos involuntários causados pelo tratamento com levodopa (Tsanov, 2020), além do uso como tratamento para resolver o problema de redução de drogas dopaminérgicas sem induzir deterioração motora em pacientes com compulsão (Rabinak e Nirenberg, 2010). Contudo, a cirurgia para implantação da DBS não é indicada para pacientes com sintomas predominantemente axiais (marcha, instabilidade postural e *freezing*), comprometimento cognitivo ou depressão ativa (Ligaard *et al.*, 2019). Além disso, evidências sugerem cautela ao indicar a DBS para pacientes com variantes no gene da glucosilceramidase beta (*GBA*), já que esses pacientes desenvolvem declínio cognitivo e piora nos sintomas motores em curto prazo pós cirurgia (de Oliveira *et al.*, 2019; Mangone *et al.*, 2020). Poucos estudos estão disponíveis, mas também parece haver uma pior resposta ao tratamento em pacientes com variantes no gene *SNCA* (Kuusimaki *et al.*, 2020), assim como em pacientes com a variante c.4321C>G (p.Arg1441Gly) (Paisan-Ruiz, 2009) e c.6091A>T (p.Thr2031Ser) (Kuusimaki *et al.*, 2020) no gene *LRK2*. Também é observada uma pior resposta à DBS em mulheres (Georgiev *et al.*, 2017).

É importante destacar a importância de um suporte multidisciplinar no manejo da DP para que haja benefício do funcionamento motor, não motor, atividades de vida diária, sofrimento e qualidade de vida (Bock *et al.*, 2024; Goldman *et al.*, 2024). Diversas diretrizes e padrões de qualidade propõem a incorporação de terapia ocupacional, fisioterapia e fonoaudiologia no cuidado do portador da DP, bem como a prática de atividade física (Rimmer *et al.*, 2010; Domingos *et al.*, 2021; Goldman *et al.*, 2024). Junto a isso, cuidados também devem ser considerados para o cuidador, que acaba sofrendo tensão excessiva (Bock *et al.*, 2024).

A identificação de biomarcadores pode facilitar o diagnóstico da DP, além de permitir um rastreamento de sua progressão e um melhor entendimento da fisiopatologia ligada aos sintomas clínicos e perda dopaminérgica (Hernandez *et al.*, 2016). Uma série de biomarcadores já foi descrita através de estudos de neuroimagem, genéticos e bioquímicos. Contudo, novas abordagens são necessárias para oferecer um diagnóstico mais preciso e melhorar o monitoramento da progressão e prognóstico da DP, incluindo uma medicina mais personalizada (Shao e Le, 2019).

Metabolismo e metabolômica na DP

A metabolômica é o estudo de processos bioquímicos envolvendo todos os metabólitos endógenos e exógenos em uma célula ou biofluido corporal. Convencionalmente, a metabolômica estuda todos os metabólitos com massa molecular abaixo de 5.000 Da, que representam e refletem as atividades funcionais dos processos biológicos de nosso organismo. Um estudo metabolômico deve, em tese, ser capaz de detectar, identificar e quantificar todos os metabólitos presentes em uma determinada amostra em um determinado momento (Troisi *et al.*, 2020). As diferenças entre os perfis metabólicos podem refletir diferenças no *background* genético, aspectos transcriptômicos e proteômicos, modificações epigenéticas, estilo de vida, estresse, exposição a patógenos, dieta, medicamentos, microbiota intestinal, entre outros (Havelund *et al.*, 2017b). Por serem biomoléculas próximas ao fenótipo, são adequadas ainda para se identificar biomarcadores clínicos para diversas doenças complexas (Li *et al.*, 2022c).

À medida que mais metabólitos forem identificados, maior será o potencial para diagnóstico e tratamento de doenças. Em 2018, havia aproximadamente 351.754 metabólitos medidos e previstos computacionalmente. De 2018 a 2020, houve uma adição de outros 1.476 metabólitos aos banco de dados vigentes (Wishart *et al.*, 2022).

As abordagens metabolômicas podem ser não direcionadas ou direcionadas; o primeiro pode ser realizado por RMN ou espectrometria de massa (*mass spectrometry* - MS), enquanto o último pode ser realizado apenas por MS (Troisi *et al.*, 2020). A metabolômica não direcionada é uma metodologia baseada na descoberta explorativa de metabólitos, ou seja, ela realiza uma varredura que permite uma detecção global de metabólitos em uma amostra. Esta abordagem irá detectar o maior número possível de compostos e observar padrões que podem permitir classificar as diferentes amostras, por exemplo em indivíduos saudáveis e com uma dada condição clínica. Por outro lado, a metabolômica direcionada é uma abordagem baseada na validação de metabólitos previamente identificados e geralmente focada em um conjunto predeterminado de compostos em uma via de interesse. Ao contrário da técnica não direcionada, a metabolômica direcionada permite a quantificação absoluta dos níveis de metabólitos (Marchev *et al.*, 2021).

Dado que o estado genético subjacente ao metabolismo de lipídios, carboidratos ou aminoácidos é representado pelo estado metabolômico desse organismo, se for possível estudar esse organismo em condições modificadas (por exemplo, doente e saudável), pode-se esperar que alterações metabólicas sejam detectadas e também que informações sobre os mecanismos moleculares subjacentes sejam obtidas (Troisi *et al.*, 2020).

Como os sintomas motores típicos da DP aparecem quando já há uma perda dopaminérgica significativa (Rouaud *et al.*, 2020), a fase prodrômica da DP oferece uma importante janela para investigação da fisiopatologia da doença; portanto a identificação de biomarcadores para diagnóstico precoce é crucial para estadiamento e manejo da DP (Santos-Reboucas *et al.*, 2023).

A este respeito, a metabolômica pode ser considerada como uma abordagem estratégica para desvendar potenciais biomarcadores metabólicos não invasivos para diagnóstico, quando nenhum sintoma motor de DP ainda se desenvolveu, para compreender melhor seus mecanismos fisiopatológicos iniciais, para identificar potenciais novos medicamentos e para monitorar a terapêutica aplicada (Wishart, 2016). De fato, pesquisas recentes têm se concentrado na descoberta de biomarcadores que

mostrem uma variação entre os indivíduos em muitos traços fenotípicos, incluindo a DP (Bingol *et al.*, 2015; Havelund *et al.*, 2017a; Nagesh Babu *et al.*, 2018; Luan *et al.*, 2019; Kumari *et al.*, 2020b; Gonzalez-Riano *et al.*, 2021).

Até o presente momento, já foram descritos 68 metabólitos associados à DP (HMDB, 2024). Contudo, vários biomarcadores descritos falharam em se correlacionar com o diagnóstico precoce e a progressão da doença, incluindo metabólitos de vias dopaminérgicas e alfa sinucleína, por exemplo (Johansen *et al.*, 2009). Sendo assim, ainda são necessários novos biomarcadores para avaliar melhor a DP e suas diferentes manifestações clínicas, inclusive diferenciando pacientes com fatores genéticos associados à DP e pacientes idiopáticos (Dong *et al.*, 2022).

Alguns estudos buscam realizar a análise metabolômica, não apenas comparando indivíduos com DP a indivíduos saudáveis, mas sim diferentes subgrupos de pacientes, alcançando um melhor entendimento da fisiopatologia da doença (Forsyth *et al.*, 2000; Bogdanov *et al.*, 2008; Ahmed *et al.*, 2009b; Johansen *et al.*, 2009; Saito *et al.*, 2009; Isobe *et al.*, 2010; Mielke *et al.*, 2013; Christine *et al.*, 2018; Hertel *et al.*, 2019; Greuel *et al.*, 2020; Bougea *et al.*, 2021; Huh *et al.*, 2021; Dong *et al.*, 2022). O perfil metabólico global tem o potencial de destacar o desequilíbrio da homeostase metabólica impulsionado por variantes genéticas, por exemplo, e esclarecer o papel de vias chaves no desenvolvimento da DP (Dong *et al.*, 2022; Santos-Reboucas *et al.*, 2023), principalmente quando se trata de uma população miscigenada, como a brasileira. Até o presente momento, apenas um estudo investigou pacientes brasileiros em uma análise do LCR e plasma através de metabolômica direcionada, por cromatografia líquida, focada em vias de neuroinflamação (Santos-Lobato *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS

- Abreu GM, Valenca DC, Campos MJ, da Silva CP, Pereira JS, Araujo Leite MA et al. Autosomal dominant Parkinson's disease: Incidence of mutations in LRRK2, SNCA, VPS35 and GBA genes in Brazil. *Neurosci Lett* 2016; 635: 67-70 (doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.040)
- Adams JD. Possible causes of Parkinson's disease. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2021; 26: 387-394 (doi: 10.52586/4952)
- Ahmed SS, Santosh W, Kumar S, Christlet HT. Metabolic profiling of Parkinson's disease: evidence of biomarker from gene expression analysis and rapid neural network detection. *J Biomed Sci* 2009a; 16: 63 (doi: 10.1186/1423-0127-16-63)
- Ahmed SS, Santosh W, Kumar S, Christlet HT. Metabolic profiling of Parkinson's disease: evidence of biomarker from gene expression analysis and rapid neural network detection. *J Biomed Sci* 2009b; 16: 63 (doi: 10.1186/1423-0127-16-63)
- Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 6 (doi: 10.1186/s13024-021-00427-6)
- Akiyama H, Nishimura T, Kondo H, Ikeda K, Hayashi Y, McGeer PL. Expression of the receptor for macrophage colony stimulating factor by brain microglia and its upregulation in brains of patients with Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* 1994; 639: 171-174 (doi: 10.1016/0006-8993(94)91779-5)
- Al Zaabi N, Al Menhali N, Al-Jasmi F. SYNJ1 gene associated with neonatal onset of neurodegenerative disorder and intractable seizure. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 6: 109-113 (doi: 10.1002/mgg3.341)
- Alavi MS, Karimi G, Roohbakhsh A. The role of orphan G protein-coupled receptors in the pathophysiology of multiple sclerosis: A review. *Life Sci* 2019; 224: 33-40 (doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.045)
- Alexander GE. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6: 259-280 (doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.045)
- Alexey VV, Maxim DE, Lyudmila AA, Alexey UA, Valery SP, Kristina SN et al. Phosphine modification of proline-glycine-proline tripeptide and study of its neuroprotective properties. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 539: 15-19 (doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.087)
- Anandhan A, Jacome MS, Lei S, Hernandez-Franco P, Pappa A, Panayiotidis MI et al. Metabolic Dysfunction in Parkinson's Disease: Bioenergetics, Redox Homeostasis and Central Carbon Metabolism. *Brain Res Bull* 2017; 133: 12-30 (doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.03.009)
- Arnao V, Cinturino A, Valentino F, Perini V, Mastrilli S, Bellavia G et al. In patient's with Parkinson disease, autonomic symptoms are frequent and associated with other non-motor symptoms. *Clin Auton Res* 2015; 25: 301-307 (doi: 10.1007/s10286-015-0306-x)
- Asanuma M, Miyazaki I. Glutathione and Related Molecules in Parkinsonism. *Int J Mol Sci* 2021; 22: (doi: 10.3390/ijms22168689)
- Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1257-1272 (doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7)

- Athauda D, Evan J, Wernick A, Viridi G, Choi ML, Lawton M et al. The Impact of Type 2 Diabetes in Parkinson's Disease. *Mov Disorder* 2022; 37(8):1612-1623 (doi:10.1002/mds.29122)
- Ayka A, Sehirli AO. The Role of the SLC Transporters Protein in the Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020; 18: 174-187 (doi: 10.9758/cpn.2020.18.2.174)
- Baden P, Perez MJ, Raji H, Bertoli F, Kalb S, Illescas M et al. Glucocerebrosidase is imported into mitochondria and preserves complex I integrity and energy metabolism. *Nat Commun* 2023; 6;14(1):1930 (doi: 10.1038/s41467-023-37454-4)
- Bahrami A, Barreto GE, Lombardi G, Pirro M, Sahebkar A. Emerging roles for high-density lipoproteins in neurodegenerative disorders. *Biofactors* 2019; 45: 725-739 (doi: 10.1002/biof.1541)
- Baillet A, Chanteperdrix V, Trocme C, Casez P, Garrel C, Besson G. The role of oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2010; 35: 1530-1537 (doi: 10.1007/s11064-010-0212-5)
- Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020; 27: 27-42 (doi: 10.1111/ene.14108)
- Baloh RH, Salavaggione E, Milbrandt J, Pestronk A. Familial parkinsonism and ophthalmoplegia from a mutation in the mitochondrial DNA helicase *twinkle*. *Arch Neurol* 2007; 64: 998-1000 (doi: 10.1001/archneur.64.7.998)
- Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis* 2020; 137: 104782 (doi: 10.1016/j.nbd.2020.104782)
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord* 2006; 21: 800-808 (doi: 10.1002/mds.20806)
- Barichella M, Severgnini M, Cilia R, Cassani E, Bolliri C, Caronni S et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2019;34(3):396-405 (doi:10.1002/mds.27581)
- Basso M, Pennuto M. Serine phosphorylation and arginine methylation at the crossroads to neurodegeneration. *Exp Neurol* 2015; 271: 77-83 (doi: 10.1016/j.expneurol.2015.05.003)
- Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689-702 (doi: 10.1007/s00401-010-0664-3)
- Bhattacharya S, Hanpude P, Maite TK. Cancer associates missense mutations in BAP1 catalytic domain induce amyloidogenic aggregation: A new insight in enzymatic inactivation. *Sci Rep* 2015; 18:5:18462 (doi: 10.1038/srep18462).
- Bhattarai HB, Basnet B, Bhattarai M, Shrestha A, Gautam S, Lamichhane S et al. Diagnostic pitfalls in young onset parkinsonism and its unique challenges: A case report from rural Nepal. *SAGE Open Med Case Rep* 2023; 11: 2050313X231197062 (doi: 10.1177/2050313X231197062)
- Biasiotto G, Goldwurm S, Finazzi D, Tunesi S, Zecchinelli A, Sironi F et al. HFE gene mutations in a population of Italian Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 426-430 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.10.011)
- Bilguvar K, Tyagi NK, Ozkara C, Tuysuz B, Bakircioglu M, Choi M et al. Recessive loss of function of the neuronal ubiquitin hydrolase UCHL1 leads to early-onset

- progressive neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 3489-3494 (doi: 10.1073/pnas.1222732110)
- Bingol K, Li DW, Bruschweiler-Li L, Cabrera OA, Megraw T, Zhang F et al. Unified and isomer-specific NMR metabolomics database for the accurate analysis of (13)C-(1)H HSQC spectra. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 452-459 (doi: 10.1021/cb5006382)
- Blaszczyk JW. Energy Metabolism Decline in the Aging Brain-Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders. *Metabolites* 2020; 10: (doi: 10.3390/metabo10110450)
- Blauwendraat C, Heilbron K, Vallergera CL, Bandres-Ciga S, von Coelln R, Pihlstrom L et al. Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and alpha-synuclein mechanisms. *Mov Disord* 2019; 34: 866-875 (doi: 10.1002/mds.27659)
- Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2020a; 19: 170-178 (doi: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X)
- Blauwendraat C, Reed X, Krohn L, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Tan M et al. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. *Brain* 2020b; 143: 234-248 (doi: 10.1093/brain/awz350)
- Bock MA, Macchi ZA, Harrison KL, Katz M, Dini M, Jones J et al. Does a novel community-based outpatient palliative care intervention for Parkinson's disease and related disorders improve care? Qualitative results from patients and care partners. *Palliat Med* 2024; 38: 240-250 (doi: 10.1177/02692163231219923)
- Bogdanov M, Matson WR, Wang L, Matson T, Saunders-Pullman R, Bressman SS et al. Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 389-396 (doi: 10.1093/brain/awm304)
- Bohnen NI, Koeppe RA, Minoshima S, Giordani B, Albin RL, Frey KA et al. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. *J Nucl Med* 2011; 52: 848-855 (doi: 10.2967/jnumed.111.089946)
- Bohush A, Niewiadomska G, Filipek A. Role of Mitogen Activated Protein Kinase Signaling in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19(10):2973 (doi: 10.3390/ijms19102973)
- Borroni MV, Valles AS, Barrantes FJ. The lipid habitats of neurotransmitter receptors in brain. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1858: 2662-2670 (doi: 10.1016/j.bbamem.2016.07.005)
- Bostanova F, Tsygankova P, Nagornov I, Dadali E, Sessonova L et al. For Novel Disease-Causin Variants in the NOTCH3 Gene in Russian Patients with CADASIL. *Genes (Basel)* 2023; 28; 14(9):1715 (doi: 10.3390/genes14091715)
- Bot M, Milaneschi Y, Al-Shehri T, Amin N, Garmaeva S, Onderwater GLJ et al. Metabolomics Profile in Depression: A Pooled Analysis of 230 Metabolic Markers in 5283 Cases With Depression and 10,145 Controls. *Biol Psychiatry* 2020; 87: 409-418 (doi: 10.1016/j.biopsych.2019.08.016)
- Bouatra S, Aziat F, Mandal R, Guo AC, Wilson MR, Knox C et al. The human urine metabolome. *PLoS One* 2013; 8: e73076 (doi: 10.1371/journal.pone.0073076)
- Bougea A, Koros C, Papagiannakis N, Simitsi AM, Prentakis A, Papadimitriou D et al. Serum Uric Acid in LRRK2 Related Parkinson's Disease: Longitudinal Data from the PPMI Study. *J Parkinsons Dis* 2021; 11: 633-640 (doi: 10.3233/JPD-202337)

- Bove CG, De Angelis M, Gatti M, Calasso M, Neviani E, Gobetti M. Metabolic and proteomic adaptation of *Lactobacillus rhamnosus* strains during growth under cheese-like environmental conditions compared to de Man, Rogosa, and Sharpe medium. *Proteomics* 2012; 12: 3206-3218 (doi: 10.1002/pmic.201200157)
- Bovolenta TM, Felicio AC. How do demographic transitions and public health policies affect patients with Parkinson's disease in Brazil? *Clin Interv Aging* 2017; 12: 197-205 (doi: 10.2147/CIA.S123029)
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211 (doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-134 (doi: 10.1007/s00441-004-0956-9)
- Brandon BR, Diederich NJ, Soni M, Witte K, Weinhold M, Krause M et al. Autosomal dominant mutations in POLG and C10orf2: association with late onset chronic progressive external ophthalmoplegia and Parkinsonism in two patients. *J Neurol* 2013; 260: 1931-1933 (doi: 10.1007/s00415-013-6975-2)
- Brekke OR, Moskites A, Isacson O, Hallett PJ. Lipid-dependent deposition of alpha-synuclein and Tau on neuronal Secretogranin II-positive vesicular membranes with age. *Sci Rep* 2018; 8: 15207 (doi: 10.1038/s41598-018-33474-z)
- Brockmann K, Hilker R, Pilatus U, Baudrexel S, Srulijes K, Magerkurth J et al. GBA-associated PD. Neurodegeneration, altered membrane metabolism, and lack of energy failure. *Neurology* 2012; 79: 213-220 (doi: 10.1212/WNL.0b013e31825dd369)
- Brundin P, Melki R. Prying into the Prion Hypothesis for Parkinson's Disease. *J Neurosci* 2017; 37: 9808-9818 (doi: 10.1523/JNEUROSCI.1788-16.2017)
- Buchanan DD, Silburn PA, Chalk JB, Le Couteur DG, Mellick GD. The Cys282Tyr polymorphism in the HFE gene in Australian Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 2002; 327: 91-94 (doi: 10.1016/s0304-3940(02)00398-1)
- Burte F, Houghton D, Lowes H, Pyle A, Nesbitt S, Yarnall A et al. metabolic profiling of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2017; 32: 927-932 (doi: 10.1002/mds.26992)
- Cagac A. Farming, well water consumption, rural living, and pesticide exposure in early life as the risk factors for Parkinson disease in Igdir province. *Neurosciences (Riyadh)* 2020; 25: 129-133 (doi: 10.17712/nsj.2020.2.20190104)
- Cai R, Zhang Y, Simmering JE, Schultz JL, Li Y, Fernandez-Carasa I et al. Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases. *J Clin Invest* 2019; 129: 4539-4549 (doi: 10.1172/JCI129987)
- Calvani R, Picca A, Landi G, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Junior HJ et al. A novel multi-marker discovery approach identifies new serum biomarkers for Parkinson's disease in older people: an EXosomes in PARKinson Disease (EXPAND) ancillary study. *Geroscience* 2020; 42: 1323-1334 (doi: 10.1007/s11357-020-00192-2)
- Carro E, Bartolome F, Bermejo-Pareja F, Villarejo-Galende A, Molina JA, Ortiz P et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 8: 131-138 (doi: 10.1016/j.dadm.2017.04.002)
- Cartier AE, Ubhi K, Spencer B, Vazquez-Roque RA, Kosberg KA, Fourgeaud L et al. Differential effects of UCHL1 modulation on alpha-synuclein in PD-like models

- of alpha-synucleinopathy. *PLoS One* 2012; 7: e34713 (doi: 10.1371/journal.pone.0034713)
- Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis* 2019; 9: 501-515 (doi: 10.3233/JPD-191683)
- Cha SH, Choi YR, Heo CH, Kang SJ, Joe EH, Jou I et al. Loss of parkin promotes lipid rafts-dependent endocytosis through accumulating caveolin-1: implications for Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2015; 10: 63 (doi: 10.1186/s13024-015-0060-5)
- Chabriat H, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL: yesterday, today, tomorrow. *Eur J Neurol* 2020; 27(8):1588-1595 (doi: 10.1111/ene.14293)
- Chan CS, Gertler TS, Surmeier DJ. Calcium homeostasis, selective vulnerability and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2009; 32: 249-256 (doi: 10.1016/j.tins.2009.01.006)
- Chan MH, Chung SS, Stoker AK, Markou A, Chen HH. Sarcosine attenuates toluene-induced motor incoordination, memory impairment, and hypothermia but not brain stimulation reward enhancement in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 265: 158-165 (doi: 10.1016/j.taap.2012.10.004)
- Chan RB, Perotte AJ, Zhou B, Liong C, Shorr EJ, Marder KS et al. Elevated GM3 plasma concentration in idiopathic Parkinson's disease: A lipidomic analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0172348 (doi: 10.1371/journal.pone.0172348)
- Chandler RJ, Cogo S, Lewis PA, Kevei E. Modelling the functional genomics of Parkinson's disease in *Caenorhabditis elegans*: LRRK2 and beyond. *Biosci Rep* 2021; 41: (doi: 10.1042/BSR20203672)
- Chang D, Nalls MA, Hallgrimsdottir IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet* 2017; 49: 1511-1516 (doi: 10.1038/ng.3955)
- Chang KH, Cheng ML, Tang HY, Huang CY, Wu HC, Chen CM. Alterations of Sphingolipid and Phospholipid Pathways and Ornithine Level in the Plasma as Biomarkers of Parkinson's Disease. *Cells* 2022; 11: (doi: 10.3390/cells11030395)
- Chang KH, Cheng ML, Tang HY, Huang CY, Wu YR, Chen CM. Alternations of Metabolic Profile and Kynurenine Metabolism in the Plasma of Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 6319-6328 (doi: 10.1007/s12035-017-0845-3)
- Chang KH, Liu CH, Wang YR, Lo YS, Chang CW, Wu HC et al. Upregulation of APAF1 and CSF1R in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2023; 24: (doi: 10.3390/ijms24087095)
- Chang KH, Wu YR, Chen YC, Wu HC, Chen CM. Association between CSF1 and CSF1R Polymorphisms and Parkinson's Disease in Taiwan. *J Clin Med* 2019; 8: (doi: 10.3390/jcm8101529)
- Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilarino-Guell C, Lincoln SJ, LePrete F, Hulihan MM et al. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 398-406 (doi: 10.1016/j.ajhg.2011.08.009)
- Chen C, Lou MM, Sun YM, Luo F, Liu FT, Luo SS et al. Serum metabolomic characterization of PLA2G6-associated dystonia-parkinsonism: A case-control biomarker study. *Front Neurosci* 2022a; 16: 879548 (doi: 10.3389/fnins.2022.879548)
- Chen CK, Huang JY, Wu YT, Chang YC. Dental Scaling Decreases the Risk of Parkinson's Disease: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: (doi: 10.3390/ijerph15081587)

- Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53(5):676-9 (doi: 10.1002/ana.105077)
- Chen J, Ren Y, Gui C, Zhao M, Wu X, Mao K, *et al.* Phosphorylation of Parkin at serine 131 by p38 MAPK promotes mitochondrial dysfunction and neuronal death in mutant A53T α -synuclein model of Parkinson's disease. *Cell Death Dis* 2018;9:700 (doi: 10.1038/s41419-018-0722-7)
- Chen SJ, Chen CC, Liao HY, Lin YT, Wu YW, Liou JM *et al.* Association of Fecal and Plasma Levels of Short-Chain Fatty Acids With Gut Microbiota and Clinical Severity in Patients With Parkinson Disease. *Neurology* 2022b; 98: e848-e858 (doi: 10.1212/WNL.00000000000013225)
- Chen SJ, Kuo CH, Kuo HC, Chen CC, Wu WK, Liou JM *et al.* The Gut Metabolite Trimethylamine N-oxide Is Associated With Parkinson's Disease Severity and Progression. *Mov Disord* 2020; 35: 2115-2116 (doi: 10.1002/mds.28246)
- Cheng YJ, Lin CH, Lane HY. Ketamine, benzoate, and sarcosine for treating depression. *Neuropharmacology* 2023; 223: 109351 (doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109351)
- Cheong JLY, de Pablo-Fernandez E, Foltynie T, Noyce AJ. The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 775-789 (doi: 10.3233/JPD-191900)
- Cherian L, Hlatky R, Robertson CS. Nitric oxide in traumatic brain injury. *Brain Pathol* 2004; 14: 195-201 (doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00053.x)
- Chiarugi A, Meli E, Moroni F. Similarities and differences in the neuronal death processes activated by 3OH-kynurenine and quinolinic acid. *J Neurochem* 2001; 77: 1310-1318 (doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00335.x)
- Chong J, Soufan O, Li C, Caraus I, Li S, Bourque G *et al.* MetaboAnalyst 4.0: towards more transparent and integrative metabolomics analysis. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: W486-W494 (doi: 10.1093/nar/gky310)
- Choong C & Mochizuki H. Involvement of Mitochondria in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*; 1;24(23):17027 (doi: 10.3390/ijms242317027)
- Choudhary B, Mandelkow E, Mandelkow EM, Pir GJ. Glutamatergic nervous system degeneration in a *C. elegans* Tau(A152T) tauopathy model involves pathways of excitotoxicity and Ca(2+) dysregulation. *Neurobiol Dis* 2018; 117: 189-202 (doi: 10.1016/j.nbd.2018.06.005)
- Christine CW, Auinger P, Joslin A, Yelapaala Y, Green R. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2018; 33: 762-770 (doi: 10.1002/mds.27301)
- Chu Y, Dodiya H, Aebischer P, Olanow CW, Kordower JH. Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: relationship to alpha-synuclein inclusions. *Neurobiol Dis* 2009; 35: 385-398 (doi: 10.1016/j.nbd.2009.05.023)
- Chung SJ, Rim JH, Ji D, Lee S, Yoo HS, Jung JH *et al.* Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide as a biomarker in early Parkinson's disease. *Nutrition* 2021; 83: 111090 (doi: 10.1016/j.nut.2020.111090)
- Cirstea MS, Yu AC, Golz E, Sundvick K, Kliger D, Radisavljevic N *et al.* Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020; 35: 1208-1217 (doi: 10.1002/mds.28052)
- Citterio A, Arnoldi A, Panzeri E, D'Angelo MG, Filosto M, Dilella R, *et al.* Mutations in CYP2U1, DDHD2 and GBA2 genes are rare causes of complicated forms of hereditary spastic paraparesis. *J Neurol* 2014;261(2):373-81 (doi: 10.1007/s00415-013-7206-6)

- Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain* 2011; 134: 1493-1505 (doi: 10.1093/brain/awr031)
- Correia Guedes L, Mestre T, Outeiro TF, Ferreira JJ. Are genetic and idiopathic forms of Parkinson's disease the same disease? *J Neurochem* 2020; 152: 515-522 (doi: 10.1111/jnc.14902)
- Criswell SR, Nielsen SS, Warden M, Perlmutter JS, Moerlein SM, Flores HP et al. [(18)F]FDOPA positron emission tomography in manganese-exposed workers. *Neurotoxicology* 2018; 64: 43-49 (doi: 10.1016/j.neuro.2017.07.004)
- Crook AA, Powers R. Quantitative NMR-Based Biomedical Metabolomics: Current Status and Applications. *Molecules* 2020; 25: (doi: 10.3390/molecules25215128)
- Cui C, Han Y, Li H, Yu H, Zhang B, Li G. Curcumin-driven reprogramming of the gut microbiota and metabolome ameliorates motor deficits and neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 887407 (doi: 10.3389/fcimb.2022.887407)
- Curtis D. A possible role for sarcosine in the management of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2019; 215: 697-698 (doi: 10.1192/bjp.2019.194)
- D'Ascenzo N, Antonecchia E, Angiolillo A, Bender V, Camerlenghi M, Xie Q et al. Metabolomics of blood reveals age-dependent pathways in Parkinson's Disease. *Cell Biosci* 2022; 12: 102 (doi: 10.1186/s13578-022-00831-5)
- Dahodwala N, Shah K, He Y, Wu SS, Schmidt P, Cubillos F et al. Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease. *Neurology* 2018; 90: e48-e54 (doi: 10.1212/WNL.0000000000004764)
- Dai C, Tan C, Zhao L, Liang Y, Liu G, Liu H et al. Glucose metabolism impairment in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin* 2023; 110672 (doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110672)
- Danielson SR, Andersen JK. Oxidative and nitrative protein modifications in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1787-1794 (doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.005)
- Darst BF, Kosciak RL, Hogan KJ, Johnson SC, Engelman CD. Longitudinal plasma metabolomics of aging and sex. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 1262-1282 (doi: 10.18632/aging.101837)
- Davis AA, Andruska KM, Benitez BA, Racette BA, Perlmutter JS, Cruchaga C. Variants in GBA, SNCA, and MAPT influence Parkinson disease risk, age at onset, and progression. *Neurobiol Aging* 2016; 37: 209 e201-209 e207 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.014)
- Davis AA, Inman CE, Wargel ZM, Dube U, Freeberg BM, Galluppi A et al. APOE genotype regulates pathology and disease progression in synucleinopathy. *Sci Transl Med* 2020; 12: (doi: 10.1126/scitranslmed.aay3069)
- Day JO, Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. *Genes (Basel)* 2021; 12: (doi: 10.3390/genes12071006)
- De Miranda BR, Goldman SM, Miller GW, Greenamyre JT, Dorsey ER. Preventing Parkinson's Disease: An Environmental Agenda. *J Parkinsons Dis* 2022; 12: 45-68 (doi: 10.3233/JPD-212922)
- de Oliveira LM, Barbosa ER, Aquino CC, Munhoz RP, Fasano A, Cury RG. Deep Brain Stimulation in Patients With Mutations in Parkinson's Disease-Related Genes: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract* 2019; 6: 359-368 (doi: 10.1002/mdc3.12795)

- De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1005-1011 (doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.022)
- Dekker MC, Giesbergen PC, Nijajou OT, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM et al. Mutations in the hemochromatosis gene (HFE), Parkinson's disease and parkinsonism. *Neurosci Lett* 2003; 348: 117-119 (doi: 10.1016/s0304-3940(03)00713-4)
- Deng H, Wu Y, Jankovic J. The EIF4G1 gene and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 73-78 (doi: 10.1111/ane.12397)
- Devic I, Hwang H, Edgar JS, Izutsu K, Presland R, Pan C et al. Salivary alpha-synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134: e178 (doi: 10.1093/brain/awr015)
- Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, de Bie RMA. The Choice Between Advanced Therapies for Parkinson's Disease Patients: Why, What, and When? *J Parkinsons Dis* 2020; 10: S65-S73 (doi: 10.3233/JPD-202104)
- Dillio AA, Berberian SA, Sunderland KM, Binns MA, Zimmer J et al. Rare neurovascular genetic and imaging markers across neurodegenerative disease. *Alzheimers Dement* 2023; 19(12):5583-5595 (doi: 10.1002/alz.13316)
- Dmitrieva VG, Povarova OV, Skvortsova VI, Limborska SA, Myasoedov NF, Dergunova LV. Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 71-79 (doi: 10.1007/s10571-009-9432-0)
- Domingos JMM, Capato TTC, Almeida LRS, Godinho C, van Nimwegen M, Nijkrake M et al. The European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease: translation for non-English speaking countries. *J Neurol* 2021; 268: 214-218 (doi: 10.1007/s00415-020-10132-x)
- Dominiczak MH e Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem* 2011; 48(Pt 6):498-515 (doi:10.1258/acb.2011.011111)
- Dong C, Honrao C, Rodrigues LO, Wolf J, Sheehan KB, Surface M et al. Plasma Metabolite Signature Classifies Male LRRK2 Parkinson's Disease Patients. *Metabolites* 2022; 12: (doi: 10.3390/metabo12020149)
- Dong MX, Hu L, Wei YD, Chen GH. Metabolomics profiling reveals altered lipid metabolism and identifies a panel of lipid metabolites as biomarkers for Parkinson's disease related anxiety disorder. *Neurosci Lett* 2021; 745: 135626 (doi: 10.1016/j.neulet.2021.135626)
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384-386 (doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03)
- Dos Santos AV, Pestana CP, Diniz KR, Campos M, Abdalla-Carvalho CB, de Rosso AL et al. Mutational analysis of GIGYF2, ATP13A2 and GBA genes in Brazilian patients with early-onset Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2010; 485: 121-124 (doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.083)
- Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2008; 31: 2003-2005 (doi: 10.2337/dc08-0688)
- Duan C, Wang M, Zhang Y, Wei X, Huang Y, Zhang H et al. C282Y and H63D Polymorphisms in Hemochromatosis Gene and Risk of Parkinson's Disease: A

- Meta-Analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2016; 31: 201-207 (doi: 10.1177/1533317515602220)
- Duarte AC, Costa AR, Goncalves I, Quintela T, Preissner R, Santos CRA. The druggability of bitter taste receptors for the treatment of neurodegenerative disorders. *Biochem Pharmacol* 2022; 197: 114915 (doi: 10.1016/j.bcp.2022.114915)
- Duffy MF, Collier TJ, Patterson JR, Kemp CJ, Luk KC, Tansey MG et al. Lewy body-like alpha-synuclein inclusions trigger reactive microgliosis prior to nigral degeneration. *J Neuroinflammation* 2018; 15: 129 (doi: 10.1186/s12974-018-1171-z)
- Dunn L, Allen GF, Mamais A, Ling H, Li A, Duberley KE et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 1111-1115 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.001)
- Dupont G, Combettes L. Fine tuning of cytosolic Ca (2+) oscillations. *F1000Res* 2016; 5: (doi: 10.12688/f1000research.8438.1)
- Eaton MS, Weinstein N, Newby JB, Plattes MM, Foster HE, Arthur JW et al. Loss of the nutrient sensor TAS1R3 leads to reduced bone resorption. *J Physiol Biochem* 2018; 74: 3-8 (doi: 10.1007/s13105-017-0596-7)
- Edwards TL, Scott WK, Almonte C, Burt A, Powell EH, Beecham GW et al. Genome-wide association study confirms SNPs in SNCA and the MAPT region as common risk factors for Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 2010; 74: 97-109 (doi: 10.1111/j.1469-1809.2009.00560.x)
- El Kods DN, Tokarew JM, Sengupta R, Lengacher NA, Chatterji A, Nguyen AP, et al. Parkin coregulates glutathione metabolism in adult mammalian brain. *Acta Neuropathol Commun* 2023; 11(1):19 (doi: 10.1186/s40478-022-01488-4)
- Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Correze JR et al. S18Y polymorphism in the UCH-L1 gene and Parkinson's disease: evidence for an age-dependent relationship. *Mov Disord* 2003; 18: 130-137 (doi: 10.1002/mds.10326)
- Emamzadeh FN, Allsop D. alpha-Synuclein Interacts with Lipoproteins in Plasma. *J Mol Neurosci* 2017; 63: 165-172 (doi: 10.1007/s12031-017-0967-0)
- Erblich B, Zhu L, Etgen AM, Dobrenis K, Pollard JW. Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits. *PLoS One* 2011; 6: e26317 (doi: 10.1371/journal.pone.0026317)
- Fang F, Zhan Y, Hammar N, Shen X, Wirdefeldt K, Walldius G et al. Lipids, Apolipoproteins, and the Risk of Parkinson Disease. *Circ Res* 2019; 125: 643-652 (doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314929)
- Farotti L, Paolini Paoletti F, Simoni S, Parnetti L. Unraveling Pathophysiological Mechanisms of Parkinson's Disease: Contribution of CSF Biomarkers. *Biomark Insights* 2020; 15: 1177271920964077 (doi: 10.1177/1177271920964077)
- Farrer M, Skipper L, Berg M, Bisceglia G, Hanson M, Hardy J et al. The tau H1 haplotype is associated with Parkinson's disease in the Norwegian population. *Neurosci Lett* 2002; 322: 83-86 (doi: 10.1016/s0304-3940(02)00106-4)
- Feigin A, Kaplitt MG, Tang C, Lin T, Mattis P, Dhawan V et al. Modulation of metabolic brain networks after subthalamic gene therapy for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19559-19564 (doi: 10.1073/pnas.0706006104)
- Ferguson GD, Thomas DM, Elferink LA, Herschman HR. Synthesis degradation, and subcellular localization of synaptotagmin IV, a neuronal immediate early gene

- product. *J Neurochem* 1999; 72: 1821-1831 (doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0721821.x)
- Fessel JP, Hulette C, Powell S, Roberts LJ, 2nd, Zhang J. Isofurans, but not F2-isoprostanes, are increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease and with dementia with Lewy body disease. *J Neurochem* 2003; 85: 645-650 (doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01709.x)
- Firbank MJ, Yarnall AJ, Lawson RA, Duncan GW, Khoo TK, Petrides GS et al. Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 310-316 (doi: 10.1136/jnnp-2016-313918)
- Flores-Dorantes MT, Diaz-Lopez YE, Gutierrez-Aguilar R. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Front Neurosci* 2020; 14: 863 (doi: 10.3389/fnins.2020.00863)
- Forero-Rodriguez LJ, Josephs-Spaulding J, Flor S, Pinzon A, Kaleta C. Parkinson's Disease and the Metal-Microbiome-Gut-Brain Axis: A Systems Toxicology Approach. *Antioxidants (Basel)* 2021; 11: (doi: 10.3390/antiox11010071)
- Forsyth JT, Grunewald RA, Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Sagar HJ, Tucker GT. Parkinson's disease and CYP1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 303-309 (doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00259.x)
- Franco R, Sánchez-Arias JA, Navarro G, Lanciego JL. Glucocerebrosidase Mutations and Synucleinopathies. Potential Role of Sterylglucosides and Relevance of Studying Both GBA1 and GBA2 Genes. *Front Neuroanat* 2018; 12: 52. (doi: 10.3389/fnana.2018.00052)
- Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. *Semin Neurol* 2017; 37: 147-157 (doi: 10.1055/s-0037-1602423)
- Furlong M, Tanner CM, Goldman SM, Bhudhikanok GS, Blair A, Chade A et al. Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environ Int* 2015; 75: 144-150 (doi: 10.1016/j.envint.2014.11.002)
- Galicía-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddigi H, Uribe KB et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Molecular Science* 2020; 21(17):6275 (doi:10.3390/ijms21176275)
- Gandhi S, Chinnadurai V, Bhadra K, Gupta I, Kanwar RS. Urinary metabolic modulation in human participants residing in Siachen: a 1H NMR metabolomics approach. *Sci Rep* 2022; 12: 9070 (doi: 10.1038/s41598-022-13031-5)
- Ganesan D, Ramaian Santhaseela A, Rajasekaran S, Selvam S, Jayavelu T. Astroglial biotin deprivation under endoplasmic reticulum stress uncouples BCAA-mTORC1 role in lipid synthesis to prolong autophagy inhibition in the aging brain. *J Neurochem* 2020; 154: 562-575 (doi: 10.1111/jnc.14979)
- García-Sanz P, J MFGA, Moratalla R. The Role of Cholesterol in alpha-Synuclein and Lewy Body Pathology in GBA1 Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2021; 36: 1070-1085 (doi: 10.1002/mds.28396)
- García-Sanz P, Orgaz L, Bueno-Gil G, Espadas I, Rodríguez-Traver E, Kulisevsky J et al. N370S-GBA1 mutation causes lysosomal cholesterol accumulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017; 32: 1409-1422 (doi: 10.1002/mds.27119)
- García-Sanz P, Orgaz L, Fuentes JM, Vicario C, Moratalla R. Cholesterol and multilamellar bodies: Lysosomal dysfunction in GBA-Parkinson disease. *Autophagy* 2018; 14: 717-718 (doi: 10.1080/15548627.2018.1427396)

- Gątarek P, Sekulska-Nalewajko J, Bobrowska-Korczaka B, Pawełczyk M, Jastrzębski K, Głabiński A, *et al.* Plasma Metabolic Disturbances in Parkinson's Disease Patients. *Biomedicines* 2022;10(12):3005 (doi: 10.3390/biomedicines10123005)
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39 (doi: 10.1001/archneur.56.1.33)
- Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 570-584 (doi: 10.1111/ane.12796)
- Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients* 2018; 10: (doi: 10.3390/nu10060708)
- Giau VV, Senanarong V, Bagyinszky E, An SSA, Kim S. Analysis of 50 Neurodegenerative Genes in Clinically Diagnosed Early-Onset Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20: (doi: 10.3390/ijms20061514)
- Gipson GT, Tatsuoka KS, Ball RJ, Sokhansanj BA, Hansen MK, Ryan TE *et al.* Multi-platform investigation of the metabolome in a leptin receptor defective murine model of type 2 diabetes. *Mol Biosyst* 2008; 4: 1015-1023 (doi: 10.1039/b807332e)
- Gladkova C, Maslen SL, Skehel JM, Komander D. Mechanism of parkin activation by PINK1. *Nature* 2018; 559: 410-414 (doi: 10.1038/s41586-018-0224-x)
- Glancy B, Balaban RS. Role of mitochondrial Ca²⁺ in the regulation of cellular energetics. *Biochemistry* 2012; 51: 2959-2973 (doi: 10.1021/bi2018909)
- Glavan G. Intermittent L-DOPA treatment differentially alters synaptotagmin 4 and 7 gene expression in the striatum of hemiparkinsonian rats. *Brain Res* 2008; 1236: 216-224 (doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.071)
- Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 939-953 (doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204-1222 (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Goldman JG, Volpe D, Ellis TD, Hirsch MA, Johnson J, Wood J *et al.* Delivering Multidisciplinary Rehabilitation Care in Parkinson's Disease: An International Consensus Statement. *J Parkinsons Dis* 2024; 14: 135-166 (doi: 10.3233/JPD-230117)
- Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 141-164 (doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937)
- Gomez-Benito M, Granado N, Garcia-Sanz P, Michel A, Dumoulin M, Moratalla R. Modeling Parkinson's Disease With the Alpha-Synuclein Protein. *Front Pharmacol* 2020; 11: 356 (doi: 10.3389/fphar.2020.00356)
- Gonzalez-Riano C, Saiz J, Barbas C, Bergareche A, Huerta JM, Ardanaz E *et al.* Prognostic biomarkers of Parkinson's disease in the Spanish EPIC cohort: a multiplatform metabolomics approach. *NPJ Parkinsons Dis* 2021; 7: 73 (doi: 10.1038/s41531-021-00216-4)
- Graham NS, Sharp DJ. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: from mechanisms to clinical trials in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1221-1233 (doi: 10.1136/jnnp-2017-317557)
- Greuel A, Trezzi JP, Glaab E, Ruppert MC, Maier F, Jager C *et al.* GBA Variants in Parkinson's Disease: Clinical, Metabolomic, and Multimodal Neuroimaging Phenotypes. *Mov Disord* 2020; 35: 2201-2210 (doi: 10.1002/mds.28225)

- Griffith HR, Okonkwo OC, O'Brien T, Hollander JA. Reduced brain glutamate in patients with Parkinson's disease. *NMR Biomed* 2008; 21: 381-387 (doi: 10.1002/nbm.1203)
- Gromski PS, Muhamadali H, Ellis DI, Xu Y, Correa E, Turner ML et al. A tutorial review: Metabolomics and partial least squares-discriminant analysis--a marriage of convenience or a shotgun wedding. *Anal Chim Acta* 2015; 879: 10-23 (doi: 10.1016/j.aca.2015.02.012)
- Grunert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Burer C, Burda P et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 31 (doi: 10.1186/1750-1172-7-31)
- Gu XJ, Su WM, Dou M, Jiang Z, Duan QQ, Yin KF et al. Expanding causal genes for Parkinson's disease via multi-omics analysis. *NPJ Parkinsons Dis* 2023; 9: 146 (doi: 10.1038/s41531-023-00591-0)
- Guerreiro RJ, Bras JM, Santana I, Januario C, Santiago B, Morgadinho AS et al. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort. *BMC Neurol* 2006; 6: 24 (doi: 10.1186/1471-2377-6-24)
- Guo Q, Jia J, Sun XL, Yang H, Ren Y. Comparing the metabolic pathways of different clinical phases of bipolar disorder through metabolomics studies. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1319870 (doi: 10.3389/fpsy.2023.1319870)
- Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Wokosin D, Kondapalli J, Ilijic E, Schumacker PT et al. Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature* 2010; 468: 696-700 (doi: 10.1038/nature09536)
- Hallett PJ, Huebner M, Brekk OR, Moloney EB, Rocha EM, Priestman DA et al. Glycosphingolipid levels and glucocerebrosidase activity are altered in normal aging of the mouse brain. *Neurobiol Aging* 2018; 67: 189-200 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.02.028)
- Halling J, Petersen MS, Grandjean P, Weihe P, Broesen K. Genetic predisposition to Parkinson's disease: CYP2D6 and HFE in the Faroe Islands. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 209-212 (doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f5106e)
- Hammer MB, Eleuch-Fayache G, Schottlaender LV, Nehdi H, Gibbs JR, Arepalli SK, et al. Mutations in GBA2 cause autosomal-recessive cerebellar ataxia with spasticity. *Am J Hum Genet* 2013; 92(2):245-51 (doi: 10.1016/j.ajhg.2012.12.012)
- Harrington DL, Shen Q, Sadeghi V, Huang M, Litvan I, Wei X et al. Semantic Recollection in Parkinson's Disease: Functional Reconfiguration and MAPT Variants. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 727057 (doi: 10.3389/fnagi.2021.727057)
- Harrison W. Agrochemical Research and Development in the 21(st) Century: Bloom or Bust. *J Biomol Screen* 1999; 4: 61-65 (doi: 10.1177/108705719900400205)
- Hasavci D, Blank T. Age-dependent effects of gut microbiota metabolites on brain resident macrophages. *Front Cell Neurosci* 2022; 16: 944526 (doi: 10.3389/fncel.2022.944526)
- Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohny RP, Hattori N. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 295-301 (doi: 10.1136/jnnp-2014-309676)
- Hauser DN, Mamais A, Conti MM, Primiani CT, Kumaran R, Dillman AA et al. Hexokinases link DJ-1 to the PINK1/parkin pathway. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 70 (doi: 10.1186/s13024-017-0212-x)

- Havelund JF, Andersen AD, Binzer M, Blaabjerg M, Heegaard NHH, Stenager E et al. Changes in kynurenine pathway metabolism in Parkinson patients with L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* 2017a; 142: 756-766 (doi: 10.1111/jnc.14104)
- Havelund JF, Heegaard NHH, Faergeman NJK, Gramsbergen JB. Biomarker Research in Parkinson's Disease Using Metabolite Profiling. *Metabolites* 2017b; 7: (doi: 10.3390/metabo7030042)
- He Y, Yu Z, Chen S. Alpha-Synuclein Nitration and Its Implications in Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10: 777-782 (doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00288)
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Wood NW. Genetic causes of Parkinson's disease: UCHL-1. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 189-194 (doi: 10.1007/s00441-004-0917-3)
- Hegde ML, Rao KS. DNA induces folding in alpha-synuclein: understanding the mechanism using chaperone property of osmolytes. *Arch Biochem Biophys* 2007; 464: 57-69 (doi: 10.1016/j.abb.2007.03.042)
- Henchcliffe C, Shungu DC, Mao X, Huang C, Nirenberg MJ, Jenkins BG et al. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy for in vivo assessment of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1147: 206-220 (doi: 10.1196/annals.1427.037)
- Heremans IP, Caligiore F, Gerin I, Bury M, Lutz M, Graff J et al. Parkinson's disease protein PARK7 prevents metabolite and protein damage caused by a glycolytic metabolite. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119: (doi: 10.1073/pnas.2111338119)
- Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem* 2016; 139 Suppl 1: 59-74 (doi: 10.1111/jnc.13593)
- Hertel J, Harms AC, Heinken A, Baldini F, Thinnies CC, Glaab E et al. Integrated Analyses of Microbiome and Longitudinal Metabolome Data Reveal Microbial-Host Interactions on Sulfur Metabolism in Parkinson's Disease. *Cell Rep* 2019; 29: 1767-1777 e1768 (doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.035)
- Hertz L. The Glutamate-Glutamine (GABA) Cycle: Importance of Late Postnatal Development and Potential Reciprocal Interactions between Biosynthesis and Degradation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 59 (doi: 10.3389/fendo.2013.00059)
- Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, Yang AI, Vaughan KA, Baltuch GH. Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2019; (*em impressão*, doi: 10.3171/2018.8.JNS182081): 1-6 (doi: 10.3171/2018.8.JNS182081)
- Horvath TD. Bacteroides ovatus colonization influences the abundance of intestinal short chain fatty acids and neurotransmitters. *iScience* 2022; 25: 104158 (doi: 10.1016/j.isci.2022.104158)
- Hsu CP, Lin SJ, Chung MY, Lu TM. Asymmetric dimethylarginine predicts clinical outcomes in ischemic chronic heart failure. *Atherosclerosis* 2012; 225: 504-510 (doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.040)
- Htun KT, Pan J, Pasanta D, Tungjai M, Udomtanakunchai C, Chancharunee S et al. Identification of Metabolic Phenotypes in Young Adults with Obesity by (1)H NMR Metabolomics of Blood Serum. *Life (Basel)* 2021; 11: (doi: 10.3390/life11060574)

- Huang CC, Wei IH, Huang CL, Chen KT, Tsai MH, Tsai P et al. Inhibition of glycine transporter-I as a novel mechanism for the treatment of depression. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 734-741 (doi: 10.1016/j.biopsych.2013.02.020)
- Huang P, Zhang P, Du J, Gao C, Liu J, Tan Y, et al. Association of fecal short-chain fatty acids with clinical severity and gut microbiota in essential tremor and its difference from Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2023;9(1):115. (doi: 10.1038/s41531-023-00554-5)
- Huang X, Chen H, Miller WC, Mailman RB, Woodard JL, Chen PC et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 377-381 (doi: 10.1002/mds.21290)
- Huebecker M, Moloney EB, van der Spoel AC, Priestman DA, Isacson O, Hallett PJ et al. Reduced sphingolipid hydrolase activities, substrate accumulation and ganglioside decline in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2019; 14: 40 (doi: 10.1186/s13024-019-0339-z)
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146 (doi: 10.1212/wnl.42.6.1142)
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497-1499 (doi: 10.1212/wnl.57.8.1497)
- Huh E, Choi JG, Lee MY, Kim JH, Choi Y, Ju IG et al. Peripjeral metabolic alterations associated wit pathological manifestations of Parkinson's disease in gut-brain axis-based mouse model. *Front Mol Neurosci* 2023; 16:1201073 (doi: 10.3389/fnmol.2023.1201073)
- Huh YE, Park H, Chiang MSR, Tuncali I, Liu G, Locascio JJ et al. Glucosylceramide in cerebrospinal fluid of patients with GBA-associated and idiopathic Parkinson's disease enrolled in PPMI. *NPJ Parkinsons Dis* 2021; 7: 102 (doi: 10.1038/s41531-021-00241-3)
- Hui KY, Fernandez-Hernandez H, Hu J, Schaffner A, Pankratz N, Hsu NY et al. Functional variants in the LRRK2 gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2018; 10: (doi: 10.1126/scitranslmed.aai7795)
- Hung C, Patani R. Elevated 4R tau contributes to endolysosomal dysfunction and neurodegeneration in VCP-related frontotemporal dementia. *Brain* 2024; 147: 970-979 (doi: 10.1093/brain/awad370)
- Hunsberger HC, Weitzner DS, Rudy CC, Hickman JE, Libell EM, Speer RR et al. Riluzole rescues glutamate alterations, cognitive deficits, and tau pathology associated with P301L tau expression. *J Neurochem* 2015; 135: 381-394 (doi: 10.1111/jnc.13230)
- Hyvarien E, Savolainen M, Mikkonen JJ & Kullaa AM. Salivary Metabolomis for Dianosis and Monitoring Diseases: Challenges and Possibilities. *Metabolites* 2021;11(9):587 (doi: 10.3390/metabo1109587)
- Ibanez C, Cifuentes A, Simo C. Recent advances and applications of metabolomics to investigate neurodegenerative diseases. *Int Rev Neurobiol* 2015; 122: 95-132 (doi: 10.1016/bs.irn.2015.05.015)
- Iovino L, Tremblay ME, Civiero L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *J Pharmacol Sci* 2020; 144: 151-164 (doi: 10.1016/j.jphs.2020.07.011)
- Ishihara K, Hirano T. BST-1/CD157 regulates the humoral immune responses in vivo. *Chem Immunol* 2000; 75: 235-255 (doi: 10.1159/000058772)

- Isobe C, Abe T, Terayama Y. L-Dopa therapy increases homocysteine concentration in cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 717-721 (doi: 10.1016/j.jocn.2009.09.034)
- Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 795-808 (doi: 10.1136/jnnp-2019-322338)
- Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, Bryois J, Williams DM, Steinberg S et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet* 2019; 51: 404-413 (doi: 10.1038/s41588-018-0311-9)
- Jao CC, Hegde BG, Chen J, Haworth IS, Langen R. Structure of membrane-bound alpha-synuclein from site-directed spin labeling and computational refinement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 19666-19671 (doi: 10.1073/pnas.0807826105)
- Jayapalan S, Subramanian D, Natarajan J. Computational identification and analysis of neurodegenerative disease associated protein kinases in hominid genomes. *Genes Dis* 2016; 3(3):228-237 (doi: 10.1016/j.gendis.2016.04.004)
- Jensen M, Muller C, Schwedhelm E, Arunachalam P, Gelderblom M, Magnus T et al. Homoarginine- and Creatine-Dependent Gene Regulation in Murine Brains with l-Arginine:Glycine Amidinotransferase Deficiency. *Int J Mol Sci* 2020; 21: (doi: 10.3390/ijms21051865)
- Jha MK, Morrison BM. Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: New insights into the role of nervous system metabolic transporters. *Exp Neurol* 2018; 309: 23-31 (doi: 10.1016/j.expneurol.2018.07.009)
- Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel)* 2022; 13: (doi: 10.3390/genes13030471)
- Jiang T, Gao J, Jiang L, Xu L, Zhao C, Su X et al. Application of Trio-Whole Exome Sequencing in Genetic Diagnosis and Therapy in Chinese Children With Epilepsy. *Front Mol Neurosci* 2021; 14: 699574 (doi: 10.3389/fnmol.2021.699574)
- Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agundez JAG. Cerebrospinal and blood levels of amino acids as potential biomarkers for Parkinson's disease: review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2020; 27: 2336-2347 (doi: 10.1111/ene.14470)
- Jin S, Sonobe Y, Kawanokuchi J, Horiuchi H, Cheng Y, Wang Y et al. Interleukin-34 restores blood-brain barrier integrity by upregulating tight junction proteins in endothelial cells. *PLoS One* 2014; 9: e115981 (doi: 10.1371/journal.pone.0115981)
- Jin T, Tan X, Shi X, Lv L, Peng X, Zhang H et al. Preliminary Findings on Proline-Rich Protein 14 as a Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease. *Neuromolecular Med* 2021; 23: 285-291 (doi: 10.1007/s12017-020-08617-z)
- Jinn S, Drolet RE, Cramer PE, Wong AH, Toolan DM, Gretzula CA et al. TMEM175 deficiency impairs lysosomal and mitochondrial function and increases alpha-synuclein aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 2389-2394 (doi: 10.1073/pnas.1616332114)
- Jo S, Kim SO, Park KW, Lee SH, Hwang YS, Chung SJ. The role of APOE in cognitive trajectories and motor decline in Parkinson's disease. *Sci Rep* 2021; 11: 7819 (doi: 10.1038/s41598-021-86483-w)

- Johansen KK, Wang L, Aasly JO, White LR, Matson WR, Henchcliffe C et al. Metabolomic profiling in LRRK2-related Parkinson's disease. *PLoS One* 2009; 4: e7551 (doi: 10.1371/journal.pone.0007551)
- Joncquel-Chevalier Curt M, Voicu PM, Fontaine M, Dessein AF, Porchet N, Mention-Mulliez K et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie* 2015; 119: 146-165 (doi: 10.1016/j.biochi.2015.10.022)
- Jones-Tabah J, He K, Senkevich K, Karpilovsky N, Deyab G, Cousineau Y et al. The Parkinson's disease risk gene cathepsin B promotes fibrillar alpha-synuclein clearance, lysosomal function and glucocerebrosidase activity in dopaminergic neurons. *Res Sq* 2024; (*em impressão*, doi: 10.21203/rs.3.rs-3979098/v1): (doi: 10.21203/rs.3.rs-3979098/v1)
- Jordan VK, Fregeau B, Ge X, Giordano J, Wapner RJ, Balci TB et al. Genotype-phenotype correlations in individuals with pathogenic RERE variants. *Hum Mutat* 2018; 39: 666-675 (doi: 10.1002/humu.23400)
- Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wullner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci* 2010; 30: 6355-6359 (doi: 10.1523/JNEUROSCI.6119-09.2010)
- Kaakoush NO. Insights into the Role of Erysipelotrichaceae in the Human Host. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 84 (doi: 10.3389/fcimb.2015.00084)
- Kabuta T, Furuta A, Aoki S, Furuta K, Wada K. Aberrant interaction between Parkinson disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. *J Biol Chem* 2008; 283: 23731-23738 (doi: 10.1074/jbc.M801918200)
- Kalia LV, Kalia SK, Salter MW. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol* 2008; 7: 742-755 (doi: 10.1016/S1474-4422(08)70165-0)
- Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications. *Redox Biol* 2024; 71: 103092 (doi: 10.1016/j.redox.2024.103092)
- Kang DW, Adams JB, Vargason T, Santiago M, Hahn J, Krajmalnik-Brown R. Distinct Fecal and Plasma Metabolites in Children with Autism Spectrum Disorders and Their Modulation after Microbiota Transfer Therapy. *mSphere* 2020; 5: (doi: 10.1128/mSphere.00314-20)
- Kawahata I, Bousset L, Melki R, Fukunaga K. Fatty Acid-Binding Protein 3 is Critical for alpha-synuclein Uptake and MPP-Induced Mitochondrial Dysfunction in Cultured Dopaminergic Neurons. *Int J Mol Sci* 2019; 28;20(21):5358 (doi: 10.3390/ijms20215358)
- Keo A, Mahfouz A, Ingrassia AMT, Maneboo J, Villenet C, Mutez E et al. Transcriptomic signatures of brain regional vulnerability to Parkinson's disease. *Commun Biol* 2020; 5;3(1):101 (doi: 10.1038/s42003-020-0804-9)
- Keshvari S, Caruso M, Teakle N, Batoon L, Sehgal A, Patkar OL et al. CSF1R-dependent macrophages control postnatal somatic growth and organ maturation. *PLoS Genet* 2021; 17: e1009605 (doi: 10.1371/journal.pgen.1009605)
- Khanna A, Sellegounder D, Kumar J, Chamoli M, Vargas M, Chinta SJ et al. Trimethylamine modulates dauer formation, neurodegeneration, and lifespan through tyra-3/daf-11 signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 2021; 20: e13351 (doi: 10.1111/acer.13351)
- Kiferle L, Orsucci D, Mancuso M, Lo Gerfo A, Petrozzi L, Siciliano G et al. Twinkle mutation in an Italian family with external progressive ophthalmoplegia and

- parkinsonism: a case report and an update on the state of art. *Neurosci Lett* 2013; 556: 1-4 (doi: 10.1016/j.neulet.2013.09.034)
- Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MD, Misbahuddin A et al. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 1522-1529 (doi: 10.1002/mds.25132)
- Kim A, Nigmatullina R, Zalyalova Z, Soshnikova N, Krasnov A, Vorobyeva N et al. Upgraded Methodology for the Development of Early Diagnosis of Parkinson's Disease Based on Searching Blood Markers in Patients and Experimental Models. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 3437-3450 (doi: 10.1007/s12035-018-1315-2)
- Kim JH, Kang JS, Yoo K, Jeong J, Park I et al. Bap1/SMN axis in Dpp4 skeletal muscle mesenchymal cells regulates the neuromuscular system. *JCI Insight* 2022; 7(10):e158380 (doi: 10.1172/jci.insight.158380)
- Kim J, Daadi EW, Daadi ES, Oh T, Deleidi M, Daadi MM. LRRK2 Attenuates Antioxidant Response in Familial Parkinson's Disease Derived Neural Stem Cells. *Cells* 2023; 12: (doi: 10.3390/cells12212550)
- Kim Y, Stahl MC, Huang X, Connor JR. H63D variant of the homeostatic iron regulator (HFE) gene alters alpha-synuclein expression, aggregation, and toxicity. *J Neurochem* 2020; 155: 177-190 (doi: 10.1111/jnc.15107)
- Kirbas S, Kirbas A, Tufekci A, Cumhuri Cure M, Cakmak S, Yazici T et al. Serum levels of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in patients with Parkinson's disease. *Acta Clin Belg* 2016; 71: 71-75 (doi: 10.1080/17843286.2016.1138592)
- Klietz M, Bronzlik P, Nosel P, Wegner F, Dressler DW, Dadak M et al. Altered Neurometabolic Profile in Early Parkinson's Disease: A Study With Short Echo-Time Whole Brain MR Spectroscopic Imaging. *Front Neurol* 2019; 10: 777 (doi: 10.3389/fneur.2019.00777)
- Klomp maker JO, Laden F, Browning M, Dominici F, Jimenez MP, Ogletree SS et al. Associations of Greenness, Parks, and Blue Space With Neurodegenerative Disease Hospitalizations Among Older US Adults. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2247664 (doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47664)
- Koch S, Laabs BH, Kasten M, Vollstedt EJ, Becktepe J, Brüggemann N, et al. Validity and prognostic value of a polygenic risk score for parkinson's disease. *Genes (Basel)* 2021; 12, 1859. (doi:10.3390/genes12121859)
- Kolicheski A, Turcano P, Tamvaka N, McLean PJ, Springer W, Savica R et al. Early-Onset Parkinson's Disease: Creating the Right Environment for a Genetic Disorder. *J Parkinsons Dis* 2022; 12: 2353-2367 (doi: 10.3233/JPD-223380)
- Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr* 2017; 14: 18 (doi: 10.1186/s12970-017-0173-z)
- Ku CS, Cooper DN, Patrinos GP. The Rise and Rise of Exome Sequencing. *Public Health Genomics* 2016; 19: 315-324 (doi: 10.1159/000450991)
- Kumari S, Goyal V, Kumaran SS, Dwivedi SN, Srivastava A, Jagannathan NR. Quantitative metabolomics of saliva using proton NMR spectroscopy in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Neurol Sci* 2020a; 41: 1201-1210 (doi: 10.1007/s10072-019-04143-4)
- Kumari S, Goyal V, Kumaran SS, Dwivedi SN, Srivastava A, Jagannathan NR. Quantitative metabolomics of saliva using proton NMR spectroscopy in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Neurol Sci* 2020b; (em

- impressão*, doi: 10.1007/s10072-019-04143-4): (doi: 10.1007/s10072-019-04143-4)
- Kumari S, Kumaran SS, Goyal V, Sharma RK, Sinha N, Dwivedi SN et al. Identification of potential urine biomarkers in idiopathic parkinson's disease using NMR. *Clin Chim Acta* 2020c; 510: 442-449 (doi: 10.1016/j.cca.2020.08.005)
- Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales S, Jr., Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 721-733 (doi: 10.1016/S1474-4422(11)70141-7)
- Kuusimäki T, Korpela J, Pekkonen E, Martikainen MH, Antonini A, Kaasinen V. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol* 2020; 267: 883-897 (doi: 10.1007/s00415-019-09181-8)
- Kwiecien S, Ptak-Belowska A, Krzysiek-Maczka G, Targosz A, Jasnos K, Magierowski M et al. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, interacts with gastric oxidative metabolism and enhances stress-induced gastric lesions. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 515-524 (doi: 10.1038/nrd2518)
- Lagerstrom MC, Schioth HB. Structural diversity of G protein-coupled receptors and significance for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 339-357 (doi: 10.1038/nrd2518)
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980 (doi: 10.1126/science.6823561)
- Lassen KG, McKenzie CI, Mari M, Murano T, Begun J, Baxt LA et al. Genetic Coding Variant in GPR65 Alters Lysosomal pH and Links Lysosomal Dysfunction with Colitis Risk. *Immunity* 2016; 44: 1392-1405 (doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.007)
- Lawler PR, Akinkuolie AO, Chandler PD, Moorthy MV, Vandenberg MJ, Schaumberg DA et al. Circulating N-Linked Glycoprotein Acetyls and Longitudinal Mortality Risk. *Circ Res* 2016; 118: 1106-1115 (doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308078)
- Lee HJ, Kim C, Lee SJ. Alpha-synuclein stimulation of astrocytes: Potential role for neuroinflammation and neuroprotection. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 283-287 (doi: 10.4161/oxim.3.4.12809)
- Lee JY, Song J, Kwon K, Jang S, Kim C, Baek K et al. Human DJ-1 and its homologs are novel glyoxalases. *Hum Mol Genet* 2012a; 21: 3215-3225 (doi: 10.1093/hmg/dd155)
- Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN et al. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature* 2012b; 487: 443-448 (doi: 10.1038/nature11314)
- Lee YC, Hsu SD. Familial Mutations and Post-translational Modifications of UCH-L1 in Parkinson's Disease and Neurodegenerative Disorders. *Curr Protein Pept Sci* 2017; 18: 733-745 (doi: 10.2174/1389203717666160217143721)
- Lewitt PA, Li J, Lu M, Beach TG, Adler CH, Guo L. 3-hydroxykynurenine and other Parkinson's disease biomarkers discovered by metabolomic analysis. *Mov Disord* 2013; 28: 1653-1660 (doi: 10.1002/mds.25555)
- LeWitt PA, Li J, Lu M, Guo L, Auinger P. Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression. *Neurology* 2017; 88: 862-869 (doi: 10.1212/WNL.0000000000003663)
- Li C, Ou R, Chen Y, Gu X, Wei Q, Cao B et al. Mutation analysis of seven SLC family transporters for early-onset Parkinson's disease in Chinese population. *Neurobiol*

- Aging* 2021; 103: 152 e151-152 e156 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.02.022)
- Li H, Ren M, Li Q. (1)H NMR-Based Metabolomics Reveals the Intrinsic Interaction of Age, Plasma Signature Metabolites, and Nutrient Intake in the Longevity Population in Guangxi, China. *Nutrients* 2022a; 14: (doi: 10.3390/nu14122539)
- Li H, Guglielmetti C, Sei YJ, Zilberter M, Page LM, Shields Let al. Neurons require glucose uptake and glycolysis in vivo. *Cell Rep* 2023 25;42(4):112335 (doi: 10.1016/j.celrep.2023.112335)
- Li J, Chen L, Qin Q, Wang D, Zhao J, Gao H et al. Upregulated hexokinase 2 expression induces the apoptosis of dopaminergic neurons by promoting lactate production in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2022b; 163: 105605 (doi: 10.1016/j.nbd.2021.105605)
- Li J, Gu C, Zhu M, Li D, Chen L, Zhu X. Correlations between blood lipid, serum cystatin C, and homocysteine levels in patients with Parkinson's disease. *Psychogeriatrics* 2020; 20: 180-188 (doi: 10.1111/psyg.12483)
- Li J, Liu D, Sun L, Lu Y, Zhang Z. Advanced glycation end products and neurodegenerative diseases: mechanisms and perspective. *J Neurol Sci* 2012; 317: 1-5 (doi: 10.1016/j.jns.2012.02.018)
- Li J, Ruskey JA, Arnulf I, Dauvilliers Y, Hu MTM, Hogg B et al. Full sequencing and haplotype analysis of MAPT in Parkinson's disease and rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2018; 33: 1016-1020 (doi: 10.1002/mds.27385)
- Li X, Fan X, Yang H, Liu Y. Review of Metabolomics-Based Biomarker Research for Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol* 2022c; 59: 1041-1057 (doi: 10.1007/s12035-021-02657-7)
- Liedhegner E.A., Steller K.M., Mielay J.J. Levodopa activates apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) and promotes apoptosis in a neuronal model: Implications for the treatment of Parkinson's disease. *Chem. Res. Toxicol* 2011;24:1644–1652. (doi: 10.1021/tx200082h)
- Ligaard J, Sannaes J, Pihlstrom L. Deep brain stimulation and genetic variability in Parkinson's disease: a review of the literature. *NPJ Parkinsons Dis* 2019; 5: 18 (doi: 10.1038/s41531-019-0091-7)
- Lim L, Jackson-Lewis V, Wong LC, Shui GH, Goh AX, Kesavapany S et al. Lanosterol induces mitochondrial uncoupling and protects dopaminergic neurons from cell death in a model for Parkinson's disease. *Cell Death Differ* 2012; 19: 416-427 (doi: 10.1038/cdd.2011.105)
- Lin HT, Cheng ML, Lo CJ, Hsu WC, Lin G, Liu FC. (1)H NMR metabolomic profiling of human cerebrospinal fluid in aging process. *Am J Transl Res* 2021; 13: 12495-12508 (doi: 10.1007/00001756-199902050-00040)
- Lin TK, Lin KJ, Lin KL, Liou CW, Chen SD, Chuang YC et al. When Friendship Turns Sour: Effective Communication Between Mitochondria and Intracellular Organelles in Parkinson's Disease. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 607392 (doi: 10.3389/fcell.2020.607392)
- Lincoln S, Vaughan J, Wood N, Baker M, Adamson J, Gwinn-Hardy K et al. Low frequency of pathogenic mutations in the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase gene in familial Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999; 10: 427-429 (doi: 10.1097/00001756-199902050-00040)
- Liu HK, Hao HL, You H, Feng F, Qi XH, Huang XY, et al. A Cysteinyl-tRNA Synthetase Mutation Causes Novel Autosomal-Dominant Inheritance of a

- Parkinsonism/Spinocerebellar-Ataxia Complex. *Neurosci Bull* 2024;40(10):1489-1501 (doi: 10.1007/s12264-024-01231-0)
- Liu J, Li H, Gong T, Chen W, Mao S, Kong Y et al. Anti-neuroinflammatory Effect of Short-Chain Fatty Acid Acetate against Alzheimer's Disease via Upregulating GPR41 and Inhibiting ERK/JNK/NF-kappaB. *J Agric Food Chem* 2020; 68: 7152-7161 (doi: 10.1021/acs.jafc.0c02807)
- Liu L, MacKenzie KR, Putluri N, Maletic-Savatic M, Bellen HJ. The Glia-Neuron Lactate Shuttle and Elevated ROS Promote Lipid Synthesis in Neurons and Lipid Droplet Accumulation in Glia via APOE/D. *Cell Metab* 2017; 26: 719-737 e716 (doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.024)
- Liu N, Yang Y, Si X, Jia H, Zhang Y, Jiang D et al. L-Proline Activates Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 and Modulates Redox Environment in Porcine Trophectoderm Cells. *Biomolecules* 2021; 11: (doi: 10.3390/biom11050742)
- Liu X, Cheng R, Verbitsky M, Kisselev S, Browne A, Mejia-Sanatana H et al. Genome-wide association study identifies candidate genes for Parkinson's disease in an Ashkenazi Jewish population. *BMC Med Genet* 2011; 12: 104 (doi: 10.1186/1471-2350-12-104)
- Liu Z, Ding Y, Du A, Zhang B, Zhao G, Ding M. A novel Twinkle (PEO1) gene mutation in a Chinese family with adPEO. *Mol Vis* 2008; 14: 1995-2001 (doi: 10.1007/s12264-017-0183-5)
- Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull* 2017; 33: 585-597 (doi: 10.1007/s12264-017-0183-5)
- Lu Z, Wang J, Li M, Liu Q, Wei D, Yang M et al. (1)H NMR-based metabolomics study on a goldfish model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Chem Biol Interact* 2014; 223: 18-26 (doi: 10.1016/j.cbi.2014.09.006)
- Luan H, Liu LF, Meng N, Tang Z, Chua KK, Chen LL et al. LC-MS-based urinary metabolite signatures in idiopathic Parkinson's disease. *J Proteome Res* 2015a; 14: 467-478 (doi: 10.1021/pr500807t)
- Luan H, Liu LF, Tang Z, Zhang M, Chua KK, Song JX et al. Comprehensive urinary metabolomic profiling and identification of potential noninvasive marker for idiopathic Parkinson's disease. *Sci Rep* 2015b; 5: 13888 (doi: 10.1038/srep13888)
- Luan H, Wang X, Cai Z. Mass spectrometry-based metabolomics: Targeting the crosstalk between gut microbiota and brain in neurodegenerative disorders. *Mass Spectrom Rev* 2019; 38: 22-33 (doi: 10.1002/mas.21553)
- Lubbe S e Morris HR. Recent advances in Parkinson's disease genetics. *J Neurol* 2014; 261(2):259-66 (doi:10.1007/s00415-013-7003-2)
- Lubbe SJ, Escott-Price V, Gibbs JR, Nalls MA, Bras J, Price TR et al. Additional rare variant analysis in Parkinson's disease cases with and without known pathogenic mutations: evidence for oligogenic inheritance. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 5483-5489 (doi: 10.1093/hmg/ddw348)
- Lucking CB, Abbas N, Durr A, Bonifati V, Bonnet AM, de Broucker T et al. Homozygous deletions in parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. The European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1355-1356 (doi: 10.1016/s0140-6736(05)60746-5)

- Maass F, Rikker S, Dambeck V, Warth C, Tatenhorst L, Csoti I et al. Increased alpha-synuclein tear fluid levels in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep* 2020; 10: 8507 (doi: 10.1038/s41598-020-65503-1)
- Machado HB, Liu W, Vician LJ, Herschman HR. Synaptotagmin IV overexpression inhibits depolarization-induced exocytosis in PC12 cells. *J Neurosci Res* 2004; 76: 334-341 (doi: 10.1002/jnr.20072)
- Maj M, Taylor CL, Landau K, Toriello HV, Li D, Bhoj EJ et al. A novel SYNJ1 homozygous variant causing developmental and epileptic encephalopathy in an Afro-Caribbean individual. *Mol Genet Genomic Med* 2023; 11: e2064 (doi: 10.1002/mgg3.2064)
- Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 59-72 (doi: 10.1111/ane.12247)
- Malek N, Weil RS, Bresner C, Lawton MA, Grosset KA, Tan M et al. Features of GBA-associated Parkinson's disease at presentation in the UK Tracking Parkinson's study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(7):702-709 (doi: 10.1136/jnnp-2017-317348)
- Malik BR, Godena VK, Whitworth AJ. VPS35 pathogenic mutations confer no dominant toxicity but partial loss of function in *Drosophila* and genetically interact with parkin. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 6106-6117 (doi: 10.1093/hmg/ddv322)
- Mally J, Szalai G, Stone TW. Changes in the concentration of amino acids in serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1997; 151: 159-162 (doi: 10.1016/s0022-510x(97)00119-6)
- Mangone G, Bekadar S, Cormier-Dequaire F, Tahiri K, Welaratne A, Czernecki V et al. Early cognitive decline after bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with GBA mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 76: 56-62 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.002)
- Manor O, Zubair N, Conomos MP, Xu X, Rohwer JE, Krafft CE et al. A Multi-omic Association Study of Trimethylamine N-Oxide. *Cell Rep* 2018; 24: 935-946 (doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.096)
- Marchev AS, Vasileva LV, Amirova KM, Savova MS, Balcheva-Sivenova ZP, Georgiev MI. Metabolomics and health: from nutritional crops and plant-based pharmaceuticals to profiling of human biofluids. *Cell Mol Life Sci* 2021; 78: 6487-6503 (doi: 10.1007/s00018-021-03918-3)
- Marras C, Hincapie CA, Kristman VL, Cancelliere C, Soklaridis S, Li A et al. 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. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: S238-244 (doi: 10.1016/j.apmr.2013.08.298)
- Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology* 2008; 15;70(16 Pt 2):1411-7 (doi: 10.1212/01.wnl.0000286384.31050.b5)
- Masliah E, Dumaop W, Galasko D, Desplats P. Distinctive patterns of DNA methylation associated with Parkinson disease: identification of concordant epigenetic changes in brain and peripheral blood leukocytes. *Epigenetics* 2013; 8: 1030-1038 (doi: 10.4161/epi.25865)

- Masoonmian B, Shields JÁ, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol* 2018; 22;30(2):102-109 (doi: 10.1016/j.joco.2018.02.005)
- Matsumoto L, Takuma H, Tamaoka A, Kurisaki H, Date H, Tsuji S et al. CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease. *PLoS One* 2010; 5: e15522 (doi: 10.1371/journal.pone.0015522)
- Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab* 2018; 27: 1176-1199 (doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.011)
- Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell* 2011; 146: 37-52 (doi: 10.1016/j.cell.2011.06.001)
- McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10 Suppl 1: S3-7 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.01.005)
- Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 65: 39-48 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.001)
- Mehendale N, Jenne F, Joshi C, Sharma S, Masakapalli SK, MacKinnon N. A Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Platform for Real-Time Metabolic Monitoring of Bioprocesses. *Molecules* 2020; 25: (doi: 10.3390/molecules25204675)
- Mehra S, Sahay S, Maji SK. alpha-Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2019; 1867: 890-908 (doi: 10.1016/j.bbapap.2019.03.001)
- Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, Ganos C, Plagnol V, Polke JM et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain* 2014; 137: 2480-2492 (doi: 10.1093/brain/awu179)
- Mendez JA, Bourque MJ, Fasano C, Kortleven C, Trudeau LE. Somatodendritic dopamine release requires synaptotagmin 4 and 7 and the participation of voltage-gated calcium channels. *J Biol Chem* 2011; 286: 23928-23937 (doi: 10.1074/jbc.M111.218032)
- Menon PJ, Sambin S, Criniere-Boizet B, Courtin T, Tesson C, Casse F et al. Genotype-phenotype correlation in PRKN-associated Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2024; 10: 72 (doi: 10.1038/s41531-024-00677-3)
- Mi N, Ma L, Li X, Fu J, Bu X, Liu F, et al. Metabolomic analysis of serum short-chain fatty acid concentrations in a mouse of MPTP-induced Parkinson's disease after dietary supplementation with branched-chain amino acids. *Open Med (Wars)* 2023;18(1):20230849 (doi: 10.1515/med-2023-0849)
- Michel V, Yuan Z, Ramsbair S, Bakovic M. Choline transport for phospholipid synthesis. *Exp Biol Med.* 2006;231(5):490–504 (doi: 10.1177/153537020623100503)
- Mielke MM, Maetzler W, Haughey NJ, Bandaru VV, Savica R, Deuschle C et al. Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study. *PLoS One* 2013; 8: e73094 (doi: 10.1371/journal.pone.0073094)
- Mills JD, Ward M, Kim WS, Halliday GM, Janitz M. Strand-specific RNA-sequencing analysis of multiplex system atrophy brain transcriptome. *Neuroscience* 2016;13:322:234-50 (doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.042)

- Mills KA, Du Y, Coughlin JM, Foss CA, Horti AG, Jenkins K et al. Exploring [(11)C]CPPC as a CSF1R-targeted PET Imaging Marker for Early Parkinson's Disease Severity. *medRxiv* 2024; (*em impressão*, doi: 10.1101/2023.05.28.23290647): (doi: 10.1101/2023.05.28.23290647)
- Miot HA. [Not Available]. *J Vasc Bras* 2017; 16: 88-91 (doi: 10.1590/1677-5449.041117)
- Mirelman A, Siderowf A, Chahine L. Outcome Assessment in Parkinson Disease Prevention Trials: Utility of Clinical and Digital Measures. *Neurology* 2022; 99: 52-60 (doi: 10.1212/WNL.0000000000200236)
- Mitrasinovic OM, Perez GV, Zhao F, Lee YL, Poon C, Murphy GM, Jr. Overexpression of macrophage colony-stimulating factor receptor on microglial cells induces an inflammatory response. *J Biol Chem* 2001; 276: 30142-30149 (doi: 10.1074/jbc.M104265200)
- Miyamoto T, Stein L, Thomas R, Djukic B, Taneja P, Knox J et al. Phosphorylation of tau at Y18, but not tau-fyn binding, is required for tau to modulate NMDA receptor-dependent excitotoxicity in primary neuronal culture. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 41 (doi: 10.1186/s13024-017-0176-x)
- Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Gomez P, Vargas C, Navarro JA, Orti-Pareja M et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of neutral and basic amino acids in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1997; 150: 123-127 (doi: 10.1016/s0022-510x(97)00069-5)
- Monti LD, Galluccio E, Fontana B, Spadoni S, Comola M, Marrocco Trischitta MM et al. Pharmacogenetic influence of eNOS gene variant on endothelial and glucose metabolism responses to L-arginine supplementation: Post hoc analysis of the L-arginine trial. *Metabolism* 2015; 64: 1582-1591 (doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.015)
- Mössner, R, Weichselbaum, A, Marziniak, M, Freitag, CM, Lesch, KP, Sommer, C, et al. A Highly Polymorphic Poly-Glutamine Stretch in the Potassium Channel KCNN3 in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2005; 45(2), 132–136 (doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05027.x)
- Moura KC, Campos Junior M, de Rosso AL, Nicaretta DH, Pereira JS, Silva DJ et al. Genetic analysis of PARK2 and PINK1 genes in Brazilian patients with early-onset Parkinson's disease. *Dis Markers* 2013; 35: 181-185 (doi: 10.1155/2013/597158)
- Moura KC, Junior MC, de Rosso AL, Nicaretta DH, Pereira JS, Jose Silva D et al. Exon dosage variations in Brazilian patients with Parkinson's disease: analysis of SNCA, PARKIN, PINK1 and DJ-1 genes. *Dis Markers* 2012; 32: 173-178 (doi: 10.3233/DMA-2011-0873)
- Mufti K, Yu E, Rudakou U, Krohn L, Ruskey JA, Asayesh F et al. Novel Associations of BST1 and LAMP3 With REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology* 2021; 96: e1402-e1412 (doi: 10.1212/WNL.00000000000011464)
- Mukai M, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Matsuura J et al. Genotype-phenotype correlations and effect of mutation location in Japanese CADASIL patients. *J Hum Genet* 2020; 65(8):637-646 (doi: 10.1038/s10038-020-0751-9)
- Nagesh Babu G, Gupta M, Paliwal VK, Singh S, Chatterji T, Roy R. Serum metabolomics study in a group of Parkinson's disease patients from northern India. *Clin Chim Acta* 2018; 480: 214-219 (doi: 10.1016/j.cca.2018.02.022)
- Nakanishi E, Uemura N, Akiyama H, Kinoshita M, Masanori S, Taruno Y, et al. Impact of Gba2 on neuronopathic Gaucher's disease and α -synuclein accumulation in

- medaka (*Oryzias latipes*). *Mol Brain* 2021;14(1):80 (doi: 10.1186/s13041-021-00790-x)
- Nalls MA, Blauwendraat C, Vallergera CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1091-1102 (doi: 10.1016/S1474-4422(19)30320-5)
- Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014; 46: 989-993 (doi: 10.1038/ng.3043)
- Nam M, Jo S, Park JH & Kim, M. Evaluation of critical factor in the preparation of saliva sample from healthy subjects for metabolomics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2023; 115145 (doi: 10.1016/j.jpba.2022.115145)
- Nandi S, Gokhan S, Dai XM, Wei S, Enikolopov G, Lin H et al. The CSF-1 receptor ligands IL-34 and CSF-1 exhibit distinct developmental brain expression patterns and regulate neural progenitor cell maintenance and maturation. *Dev Biol* 2012; 367: 100-113 (doi: 10.1016/j.ydbio.2012.03.026)
- Nawaz MS, Asghar R, Pervaiz N, Ali S, Hussain I, Xing P et al. Molecular evolutionary and structural analysis of human UCHL1 gene demonstrates the relevant role of intragenic epistasis in Parkinson's disease and other neurological disorders. *BMC Evol Biol* 2020; 20: 130 (doi: 10.1186/s12862-020-01684-7)
- Naze P, Vuillaume I, Destee A, Pasquier F, Sablonniere B. Mutation analysis and association studies of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in Huntington's disease. *Neurosci Lett* 2002; 328: 1-4 (doi: 10.1016/s0304-3940(02)00231-8)
- Neal ML, Fleming SM, Budge KM, Boyle AM, Kim C, Alam G et al. Pharmacological inhibition of CSF1R by GW2580 reduces microglial proliferation and is protective against neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration. *FASEB J* 2020; 34: 1679-1694 (doi: 10.1096/fj.201900567RR)
- Negri S, Faris P, Berra-Romani R, Guerra G, Moccia F. Endothelial Transient Receptor Potential Channels and Vascular Remodeling: Extracellular Ca(2 +) Entry for Angiogenesis, Arteriogenesis and Vasculogenesis. *Front Physiol* 2019; 10: 1618 (doi: 10.3389/fphys.2019.01618)
- Nishikawa K, Li H, Kawamura R, Osaka H, Wang YL, Hara Y et al. Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 176-183 (doi: 10.1016/s0006-291x(03)00555-2)
- Nuzzo T, Punzo D, Devoto P, Rosini E, Paciotti S, Sacchi S et al. The levels of the NMDA receptor co-agonist D-serine are reduced in the substantia nigra of MPTP-lesioned macaques and in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients. *Sci Rep* 2019; 9: 8898 (doi: 10.1038/s41598-019-45419-1)
- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017; 32: 1264-1310 (doi: 10.1002/mds.27115)
- Ogawa T, Matson WR, Beal MF, Myers RH, Bird ED, Milbury P et al. Kynurenine pathway abnormalities in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1702-1706 (doi: 10.1212/wnl.42.9.1702)

- Ohman A, Forsgren L. NMR metabonomics of cerebrospinal fluid distinguishes between Parkinson's disease and controls. *Neurosci Lett* 2015; 594: 36-39 (doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.051)
- Okarmus J, Havelund JF, Ryding M, Schmidt SI, Bogetofte H, Heon-Roberts R et al. Identification of bioactive metabolites in human iPSC-derived dopaminergic neurons with PARK2 mutation: Altered mitochondrial and energy metabolism. *Stem Cell Reports* 2021; 16: 1510-1526 (doi: 10.1016/j.stemcr.2021.04.022)
- Okuzumi A, Hatano T, Ueno SI, Ogawa T, Saiki S, Mori A, et al. Metabolomics-based identification of metabolic alterations in PARK2. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6(3):525-536 (doi: 10.1002/acn3.724)
- Oliver J, Urban RQ, Cortes CA, Velásquez CE, Paez AL, Pacheco-Orozco RA et al. Latin America Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Front Oncol* 2019; 20:9:1429 (doi:10.3389/fonc.2019.01429)
- O'Shea SJ, Robles-Espinoza CD, McLellan L, Harrigan J, Jacq X, Hewinson J et al. A population-based analysis of germline BAP1 mutations in melanoma. *Hum Mol Genet* 2017; 15:26(4):717-728 (doi: 10.1093/hmg/ddw403)
- Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health* 2021; 9: 776847 (doi: 10.3389/fpubh.2021.776847)
- Oxenkrug G, van der Hart M, Roeser J, Summergrad P. Peripheral Tryptophan - Kynurenine Metabolism Associated with Metabolic Syndrome is Different in Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Endocrinol Diabetes Metab J* 2017; 1: (doi: 10.1002/edm2.10001)
- Paisan-Ruiz C. LRRK2 gene variation and its contribution to Parkinson disease. *Hum Mutat* 2009; 30: 1153-1160 (doi: 10.1002/humu.21038)
- Paiva I, Jain G, Lazaro DF, Jercic KG, Hentrich T, Kerimoglu C et al. Alpha-synuclein deregulates the expression of COL4A2 and impairs ER-Golgi function. *Neurobiol Dis* 2018; 119: 121-135 (doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.001)
- Pandhare J, Dash S, Jones B, Villalta F, Dash C. A Novel Role of Proline Oxidase in HIV-1 Envelope Glycoprotein-induced Neuronal Autophagy. *J Biol Chem* 2015; 290: 25439-25451 (doi: 10.1074/jbc.M115.652776)
- Pang S, Li J, Zhang Y, Chen J. Meta-Analysis of the Relationship between the APOE Gene and the Onset of Parkinson's Disease Dementia. *Parkinsons Dis* 2018; 2018: 9497147 (doi: 10.1155/2018/9497147)
- Pankratz N, Marder KS, Halter CA, Rudolph A, Shults CW, Nichols WC et al. Clinical correlates of depressive symptoms in familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2216-2223 (doi: 10.1002/mds.22285)
- Paprocka J, Jezela-Stanek A, Boguszewicz L, Sokol M, Lipinski P, Jamroz E et al. The First Metabolome Analysis in Children with Epilepsy and ALG13-CDG Resulting from c.320A>G Variant. *Children (Basel)* 2021; 8: (doi: 10.3390/children8030251)
- Park G, Tan J, Garcia G, Kang Y, Salvesen G, Zhang Z. Regulation of Histone Acetylation by Autophagy in Parkinson Disease. *J Biol Chem* 2016; 291: 3531-3540 (doi: 10.1074/jbc.M115.675488)
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223-236; discussion 222 (doi: 10.1176/jnp.14.2.223)

- Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2019; 18: 573-586 (doi: 10.1016/S1474-4422(19)30024-9)
- Pathan M, Wu J, Lakso HA, Forsgren L, Ohman A. Plasma Metabolite Markers of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Metabolites* 2021; 11: (doi: 10.3390/metabo11120860)
- Paul KC, Chuang YH, Shih IF, Keener A, Bordelon Y, Bronstein JM et al. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov Disord* 2019; 34: 58-66 (doi: 10.1002/mds.27577)
- Pawlik P, Blochowiak K. The Role of Salivary Biomarkers in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: (doi: 10.3390/diagnostics11020371)
- Percetti M, Franco G, Monfrini E, Caporali L, Minardi R, La Morgia C et al. TWNK in Parkinson's Disease: A Movement Disorder and Mitochondrial Disease Center Perspective Study. *Mov Disord* 2022; 37: 1938-1943 (doi: 10.1002/mds.29139)
- Perez-Mansilla B, Nurrish S. A network of G-protein signaling pathways control neuronal activity in *C. elegans*. *Adv Genet* 2009; 65: 145-192 (doi: 10.1016/S0065-2660(09)65004-5)
- Pesch B, Casjens S, Woitalla D, Dharmadhikari S, Edmondson DA, Zella MAS et al. Impairment of Motor Function Correlates with Neurometabolite and Brain Iron Alterations in Parkinson's Disease. *Cells* 2019; 8: (doi: 10.3390/cells8020096)
- Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. Cholesterol in the Pathogenesis of Alzheimer's, Parkinson's Diseases and Autism: Link to Synaptic Dysfunction. *Acta Naturae* 2017; 9: 26-37 (doi: 10.1016/j.plipres.2011.06.002)
- Pfriegeer FW, Ungerer N. Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 357-371 (doi: 10.1016/j.plipres.2011.06.002)
- Picca A, Calvani R, Landi G, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J et al. Circulating amino acid signature in older people with Parkinson's disease: A metabolic complement to the EXosomes in PARKinson Disease (EXPAND) study. *Exp Gerontol* 2019; 128: 110766 (doi: 10.1016/j.exger.2019.110766)
- Pietrucci D, Cerroni R, Unida C, Farcomeni A, Pierantozzi M, Mercuri NB et al. Dysbiosis of gut microbiota in selected population of Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders* 2019; 65: 124-130 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.003)
- Pillay NS, Ross OA, Christoffels A, Bardien S. Current Status of Next-Generation Sequencing Approaches for Candidate Gene Discovery in Familial Parkinson's Disease. *Front Genet* 2022; 13: 781816 (doi: 10.3389/fgene.2022.781816)
- Pimentel MM, Moura KC, Abdalla CB, Pereira JS, de Rosso AL, Nicaretta DH et al. A study of LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Brazil. *Neurosci Lett* 2008; 433: 17-21 (doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.033)
- Pirro M, Ricciuti B, Rader DJ, Catapano AL, Sahebkar A, Banach M. High density lipoprotein cholesterol and cancer: Marker or causative? *Prog Lipid Res* 2018; 71: 54-69 (doi: 10.1016/j.plipres.2018.06.001)
- Plewa S, Poplawska-Domaszewicz K, Florczak-Wyspianska J, Klupczynska-Gabryszak A, Sokol B, Mityk W et al. The Metabolomic Approach Reveals the Alteration in Human Serum and Cerebrospinal Fluid Composition in Parkinson's Disease Patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: (doi: 10.3390/ph14090935)
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2047 (doi: 10.1126/science.276.5321.2045)

- Pons V, Levesque P, Plante MM, Rivest S. Conditional genetic deletion of CSF1 receptor in microglia ameliorates the physiopathology of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13: 8 (doi: 10.1186/s13195-020-00747-7)
- Poquérousse J, Nolan M, Thorburn DR, Van Hove JLK, Friederich MW, Love DR, *et al.* Severe neonatal onset neuroregression with paroxysmal dystonia and apnoea: Expanding the phenotypic and genotypic spectrum of *CARS2*-related mitochondrial disease. *JIMD Rep* 2023;64(3):223-232 (doi: 10.1002/jmd2.12360)
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-1601 (doi: 10.1002/mds.26424)
- Pradas E e Martinez-Vicente M. The Consequences of GBA Deficiency in the Autophagy-Lysosome System in Parkinson's Disease Associates with GBA. *Cells* 2023; 12(10):191 (doi:10.3390/cells12010191)
- Prajjwal P, Flores Sanga HS, Acharya K, Tango T, John J, Rodriguez RSC *et al.* Parkinson's disease updates: Addressing the pathophysiology, risk factors, genetics, diagnosis, along with the medical and surgical treatment. *Ann Med Surg (Lond)* 2023; 85: 4887-4902 (doi: 10.1097/MS9.0000000000001142)
- Pu J, Liu Y, Gui S, Tian L, Yu Y, Song X *et al.* Metabolomic changes in animal models of depression: a systematic analysis. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 7328-7336 (doi: 10.1038/s41380-021-01269-w)
- Qian C, Wu Z, Sun R, Yu H, Zeng J, Rao Y *et al.* Localization, proteomics, and metabolite profiling reveal a putative vesicular transporter for UDP-glucose. *Elife* 2021; 10: (doi: 10.7554/eLife.65417)
- Qureshi T, Bjorkmo M, Nordengen K, Gundersen V, Utheim TP, Watne LO *et al.* Slc38a1 Conveys Astroglia-Derived Glutamine into GABAergic Interneurons for Neurotransmitter GABA Synthesis. *Cells* 2020; 9: (doi: 10.3390/cells9071686)
- Qureshi T, Sorensen C, Berghuis P, Jensen V, Doboszay MB, Farkas T *et al.* The Glutamine Transporter Slc38a1 Regulates GABAergic Neurotransmission and Synaptic Plasticity. *Cereb Cortex* 2019; 29: 5166-5179 (doi: 10.1093/cercor/bhz055)
- Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 58-63 (doi: 10.1001/archneurol.2009.294)
- Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A *et al.* Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2011; 44: 200-205 (doi: 10.1038/ng.1027)
- Rae CD, Broer S. Creatine as a booster for human brain function. How might it work? *Neurochem Int* 2015; 89: 249-259 (doi: 10.1016/j.neuint.2015.08.010)
- Ragno M, Berbellini A, Cacchio G, Manca A, Di Marcio F *et al.* Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL: a study on Italian patients carryin the R1006C mutation. *Stroke* 2013;44(4):1147-9 (doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000458)
- Ramirez-Valle F, Braunstein S, Zavadil J, Formenti SC, Schneider RJ. eIF4GI links nutrient sensing by mTOR to cell proliferation and inhibition of autophagy. *J Cell Biol* 2008; 181: 293-307 (doi: 10.1083/jcb.200710215)
- Ramirez J, Dilllitt AA, Binns MA, Breen DP, Evans EC *et al.* Parkinson's Disease, NOTCH3 genetic variants, and whit Matter Hyperintensities. *Mov Disord* 2020;35(11):2090-2095 (doi: 10.1002/mds.28171)

- Rana AQ, Siddiqui I, Yousuf MS. Challenges in diagnosis of young onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012; **323**: 113-116 (doi: 10.1016/j.jns.2012.08.029)
- Rebai A, Recber T, Nemutlu E, Chbili C, Kurbanoglu S, Kir S et al. GC-MS Based Metabolic Profiling of Parkinson's Disease with Glutathione S-transferase M1 and T1 Polymorphism in Tunisian Patients. *Comb Chem High Throughput Screen* 2020; **23**: 1041-1048 (doi: 10.2174/1386207323666200428082815)
- Ren Y, Bao S, Jia Y, Sun XL, Cao XX, Bai XY et al. Metabolic Profiling in Bipolar Disorder Patients During Depressive Episodes. *Front Psychiatry* 2020; **11**: 569612 (doi: 10.3389/fpsyt.2020.569612)
- Rengmark A, Pihlstrom L, Linder J, Forsgren L, Toft M. Low frequency of GCH1 and TH mutations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; **29**: 109-111 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.010)
- Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med* 2016; **18**(7):696-704 (doi: 10.1038/gim.2015.148)
- Reyes JF, Ekmark-Lewen S, Perdiki M, Klingstedt T, Hoffmann A, Wiechec E et al. Accumulation of alpha-synuclein within the liver, potential role in the clearance of brain pathology associated with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2021; **9**: 46 (doi: 10.1186/s40478-021-01136-3)
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; **17**: 405-424 (doi: 10.1038/gim.2015.30)
- Richmond JE, Weimer RM, Jorgensen EM. An open form of syntaxin bypasses the requirement for UNC-13 in vesicle priming. *Nature* 2001; **412**: 338-341 (doi: 10.1038/35085583)
- Rimmer JH, Chen MD, McCubbin JA, Drum C, Peterson J. Exercise intervention research on persons with disabilities: what we know and where we need to go. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; **89**: 249-263 (doi: 10.1097/PHM.0b013e3181c9fa9d)
- Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ* 2016; **188**: 1157-1165 (doi: 10.1503/cmaj.151179)
- Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; **86**: 566-576 (doi: 10.1212/WNL.0000000000002350)
- Rocha EM, Smith GA, Park E, Cao H, Brown E, Hallett P et al. Progressive decline of glucocerebrosidase in aging and Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; **2**: 433-438 (doi: 10.1002/acn3.177)
- Rodrigo LM, Nyholt DR. Imputation and Reanalysis of ExomeChip Data Identifies Novel, Conditional and Joint Genetic Effects on Parkinson's Disease Risk. *Genes (Basel)* 2021; **12**(5):689 (doi: 10.3390/genes12050689)
- Roede JR, Uppal K, Park Y, Lee K, Tran V, Walker D et al. Serum metabolomics of slow vs. rapid motor progression Parkinson's disease: a pilot study. *PLoS One* 2013; **8**: e77629 (doi: 10.1371/journal.pone.0077629)
- Rouaud T, Corbille AG, Leclair-Visonneau L, de Guilhem de Lataillade A, Lionnet A, Preterre C et al. Pathophysiology of Parkinson's disease: Mitochondria, alpha-synuclein and much more. *Rev Neurol (Paris)* 2020; (em impressão, doi: 10.1016/j.neurol.2020.07.016): (doi: 10.1016/j.neurol.2020.07.016)

- Rouaud T, Corbille AG, Leclair-Visonneau L, de Guilhem de Lataillade A, Lionnet A, Preterre C et al. Pathophysiology of Parkinson's disease: Mitochondria, alpha-synuclein and much more. *Rev Neurol (Paris)* 2021; 177: 260-271 (doi: 10.1016/j.neurol.2020.07.016)
- Rudakou U, Ouled Amar Bencheikh B, Ruskey JA, Krohn L, Laurent SB, Spiegelman D et al. Common and rare GCH1 variants are associated with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2019; 73: 231 e231-231 e236 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.008)
- Rydning SL, Backe PH, Sousa MML, Iqbal Z, Oye AM, Sheng Y et al. Novel UCHL1 mutations reveal new insights into ubiquitin processing. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 1031-1040 (doi: 10.1093/hmg/ddw391)
- Saiki S, Hatano T, Fujimaki M, Ishikawa KI, Mori A, Oji Y et al. Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient beta-oxidation as potential early diagnostic markers for Parkinson's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 7328 (doi: 10.1038/s41598-017-06767-y)
- Saini P, Bandres-Ciga S, Alcantud JL, Ruz C, Postuma RB, Gan-Or Z. Common and rare variants in HFE are not associated with Parkinson's disease in Europeans. *Neurobiol Aging* 2021a; 107: 174-177 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.05.019)
- Saini P, Rudakou U, Yu E, Ruskey JA, Asayesh F, Laurent SB et al. Association study of DNAJC13, UCHL1, HTRA2, GIGYF2, and EIF4G1 with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2021b; 100: 119 e117-119 e113 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.10.019)
- Saito Y, Hamakubo T, Yoshida Y, Ogawa Y, Hara Y, Fujimura H et al. Preparation and application of monoclonal antibodies against oxidized DJ-1. Significant elevation of oxidized DJ-1 in erythrocytes of early-stage Parkinson disease patients. *Neurosci Lett* 2009; 465: 1-5 (doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.074)
- Sakaue S, Kasai T, Mizuta I, Suematsu M, Osone S, Azuma Y et al. Early-onset parkinsonism in a pedigree with phosphoglycerate kinase deficiency and a heterozygous carrier: do PGK-1 mutations contribute to vulnerability to parkinsonism? *NPJ Parkinsons Dis* 2017; 3: 13 (doi: 10.1038/s41531-017-0014-4)
- Saleem Q, Sreevidya VS, Sudhir J, Savithri JV, Gowda Y, B-Rao C, et al. Association analysis of CAG repeats at the KCNN3 locus in Indian patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 96(6):744-8 (doi: 10.1002/1096-8628(20001204)96:6<744::aid-ajmg9>3.0.co;2-z)
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016; 167(6):1469–80e12. (doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018)
- Sandoval RL, Leite ACR, Barbalho DM, Assad DX, Barroso R, Polidorio N et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. *PLoS One* 201; 19;16(2):e0247363 (doi: 10.1371/journal.pone.0247363)
- Sandyk R. The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1993; 69: 125-130 (doi: 10.3109/00207459309003322)
- Sankowski B, Ksiezarczyk K, Rackowska E, Szlufik S, Koziorowski D, Giebultowicz J. Higher cerebrospinal fluid to plasma ratio of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in patients with Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 2020; 501: 165-173 (doi: 10.1016/j.cca.2019.10.038)

- Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, *et al.* Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet* 2019;51(4):600-605 (doi: 10.1038/s41588-019-0350-x)
- Santiago JA & Potashkin JÁ. Blood Transcriptomic-Meta-analysis Identifies Dysregulation of Hemoglobin and Iron Metabolism in Parkinson' Disease. *Front Aging Neuroscience* 2017;29:9:73 (doi: 10.3389/fnagi.2017.00073)
- Santos-Lobato BL, Gardinassi LG, Bortolanza M, Peti APF, Pimentel AV, Faccioli LH *et al.* Metabolic Profile in Plasma AND CSF of LEVODOPA-induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 2022; 59: 1140-1150 (doi: 10.1007/s12035-021-02625-1)
- Santos-Reboucas CB, Cordovil Cotrin J, Dos Santos Junior GC. Exploring the interplay between metabolomics and genetics in Parkinson's disease: Insights from ongoing research and future avenues. *Mech Ageing Dev* 2023; 216: 111875 (doi: 10.1016/j.mad.2023.111875)
- Saramowicz K, Siwecka N, Galita G, Kucharska-Lusina A, Rozpedek-Kaminska W, Majsterek I. Alpha-Synuclein Contribution to Neuronal and Glial Damage in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2023; 25: (doi: 10.3390/ijms25010360)
- Sassi C, Nalls MA, Ridge PG, Gibbs JR, Lupton MK, Troakes C *et al.* Mendelian adult-onset leukodystrophy genes in Alzheimer's disease: critical influence of CSF1R and NOTCH3. *Neurobiol Aging* 2018; 66: 179 e117-179 e129 (doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.015)
- Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E *et al.* Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350-358 (doi: 10.1002/mds.26069)
- Schilder JC, Overmars SS, Marinus J, van Hilten JJ, Koehler PJ. The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: Past, present and future. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 37: 27-35 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.01.010)
- Schmidt S, Stautner C, Vu DT, Heinz A, Regensburger M, Karayel O *et al.* A reversible state of hypometabolism in a human cellular model of sporadic Parkinson's disease. *Nat Commun* 2023; 14: 7674 (doi: 10.1038/s41467-023-42862-7)
- Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 461-472 (doi: 10.1007/s11154-019-09512-0)
- Scholefield M, Church SJ, Xu J, Patassini S, Roncaroli F, Hooper NM, *et al.* Severe and Regionally Widespread Increases in Tissue Urea in the Human Brain Represent a Novel Finding of Pathogenic Potential in Parkinson's Disease Dementia. *Front Mol Neurosci* 2021; 14:711396. (doi: 10.3389/fnmol.2021.711396)
- Schulte EC, Altmaier E, Berger HS, Do KT, Kastenmuller G, Wahl S *et al.* Alterations in Lipid and Inositol Metabolisms in Two Dopaminergic Disorders. *PLoS One* 2016; 11: e0147129 (doi: 10.1371/journal.pone.0147129)
- Schulte EC, Mollenhauer B, Zimprich A, Bereznai B, Lichtner P, Haubenberger D *et al.* Variants in eukaryotic translation initiation factor 4G1 in sporadic Parkinson's disease. *Neurogenetics* 2012; 13: 281-285 (doi: 10.1007/s10048-012-0334-9)
- Schulz J, Pagano G, Fernandez Bonfante JA, Wilson H, Politis M. Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2018; 141: 1501-1516 (doi: 10.1093/brain/awy072)
- Seidel K, Mahlke J, Siswanto S, Kruger R, Heinsen H, Auburger G *et al.* The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Pathol* 2015; 25: 121-135 (doi: 10.1111/bpa.12168)

- Selegato DM, Pilon AC, Carnevale Neto F. Plant Metabolomics Using NMR Spectroscopy. *Methods Mol Biol* 2019; 2037: 345-362 (doi: 10.1007/978-1-4939-9690-2_19)
- Serkova NJ, Davis DM, Steiner J, Agarwal R. Quantitative NMR-Based Metabolomics on Tissue Biomarkers and Its Translation into In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy. *Methods Mol Biol* 2019; 1978: 369-387 (doi: 10.1007/978-1-4939-9236-2_23)
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2021; 20: 68-80 (doi: 10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
- Setsuie R, Wada K. The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases. *Neurochem Int* 2007; 51: 105-111 (doi: 10.1016/j.neuint.2007.05.007)
- Setsuie R, Wang YL, Mochizuki H, Osaka H, Hayakawa H, Ichihara N et al. Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1 I93M mutant. *Neurochem Int* 2007; 50: 119-129 (doi: 10.1016/j.neuint.2006.07.015)
- Shao Y, Le W. Recent advances and perspectives of metabolomics-based investigations in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2019; 14: 3 (doi: 10.1186/s13024-018-0304-2)
- Shao Y, Li T, Liu Z, Wang X, Xu X, Li S et al. Comprehensive metabolic profiling of Parkinson's disease by liquid chromatography-mass spectrometry. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 4 (doi: 10.1186/s13024-021-00425-8)
- Sharma A, Liu H, Tobar-Tosse F, Dakal TC, Ludwig M, Holz FG et al. Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolases (UCHs): Potential Mediators for Cancer and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2020; 30;21(11):3910 (doi: 10.3390/ijms21113910)
- Shin C, Lim Y, Lim H, Ahn TB. Plasma Short-Chain Fatty Acids in Patients With Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020; 35: 1021-1027 (doi: 10.1002/mds.28016)
- Shukla AK, Ratnasekhar C, Pragya P, Chaouhan HS, Patel DK, Chowdhuri DK et al. Metabolomic Analysis Provides Insights on Paraquat-Induced Parkinson-Like Symptoms in *Drosophila melanogaster*. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 254-269 (doi: 10.1007/s12035-014-9003-3)
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1651-1661 (doi: 10.1056/NEJMoa0901281)
- Silvera D, Arju R, Darvishian F, Levine PH, Zolfaghari L, Goldberg J et al. Essential role for eIF4GI overexpression in the pathogenesis of inflammatory breast cancer. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 903-908 (doi: 10.1038/ncb1900)
- Simon C, Soga T, Okano HJ, Parhar I. alpha-Synuclein-mediated neurodegeneration in Dementia with Lewy bodies: the pathobiology of a paradox. *Cell Biosci* 2021; 11: 196 (doi: 10.1186/s13578-021-00709-y)
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020; 36: 1-12 (doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002)
- Simunovic F, Ming Y, Yulei W, Robert S, Kai CS. Evidence for gender-specific transcriptional profiles of nigral dopamine neurons in Parkinson disease. *PLoS One* 2010 5, e8856 (doi:10.1371/journal.pone.0008856)
- Sinclair LV, Rolf J, Emslie E, Shi YB, Taylor PM, Cantrell DA. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming

- essential for T cell differentiation. *Nat Immunol* 2013; 14: 500-508 (doi: 10.1038/ni.2556)
- Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Front Mol Biosci* 2015; 2: 19 (doi: 10.3389/fmolb.2015.00019)
- Singh F, Ganley IG. Parkinson's disease and mitophagy: an emerging role for LRRK2. *Biochem Soc Trans* 2021; 49: 551-562 (doi: 10.1042/BST20190236)
- Smeland OB, Shadrin A, Bahrami S, Broce I, Tesli M, Frei O et al. Genome-wide Association Analysis of Parkinson's Disease and Schizophrenia Reveals Shared Genetic Architecture and Identifies Novel Risk Loci. *Biol Psychiatry* 2021; 89: 227-235 (doi: 10.1016/j.biopsych.2020.01.026)
- Smolders S, Van Broeckhoven C. Genetic perspective on the synergistic connection between vesicular transport, lysosomal and mitochondrial pathways associated with Parkinson's disease pathogenesis. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8: 63 (doi: 10.1186/s40478-020-00935-4)
- Smolinska A, Blanchet L, Buydens LM, Wijmenga SS. NMR and pattern recognition methods in metabolomics: from data acquisition to biomarker discovery: a review. *Anal Chim Acta* 2012; 750: 82-97 (doi: 10.1016/j.aca.2012.05.049)
- Socala K, Nieoczym D, Rundfeldt C, Wlaz P. Effects of sarcosine, a glycine transporter type 1 inhibitor, in two mouse seizure models. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 392-397 (doi: 10.1016/s1734-1140(10)70279-6)
- Son AY, Biagioni MC, Kaminski D, Gurevich A, Stone B, Di Rocco A. Parkinson's Disease and Cryptogenic Epilepsy. *Case Rep Neurol Med* 2016;2016:3745631. (doi: 10.1155/2016/3745631)
- Song Y, Ailenberg M, Silverman M. Cloning of a novel gene in the human kidney homologous to rat munc13s: its potential role in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 53: 1689-1695 (doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00942.x)
- Spiljak B, Lisak M, Pasic H, Trkanjec Z, Lovrencic Huzjan A, Basic Kes V. Sialorrhea and Xerostomia in Parkinson's Disease Patients. *Acta Clin Croat* 2022; 61: 320-326 (doi: 10.20471/acc.2022.61.02.19)
- Srinivasan E, Chandrasekhar G, Chandrasekar P, Anbarasu K, Vickram AS, Karunakaran R et al. Alpha-Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 736978 (doi: 10.3389/fmed.2021.736978)
- Stoessel D, Schulte C, Teixeira Dos Santos MC, Scheller D, Rebollo-Mesa I, Deuschle C et al. Promising Metabolite Profiles in the Plasma and CSF of Early Clinical Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 51 (doi: 10.3389/fnagi.2018.00051)
- Strzelecki D, Urban-Kowalczyk M, Wysokinski A. Serum levels of TNF-alpha in patients with chronic schizophrenia during treatment augmentation with sarcosine (results of the PULSAR study). *Psychiatry Res* 2018; 268: 447-453 (doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.002)
- Sumner LW, Amberg A, Barrett D, Beale MH, Beger R, Daykin CA et al. Proposed minimum reporting standards for chemical analysis Chemical Analysis Working Group (CAWG) Metabolomics Standards Initiative (MSI). *Metabolomics* 2007; 3: 211-221 (doi: 10.1007/s11306-007-0082-2)
- Sun XL, Ma LN, Chen ZZ, Xiong YB, Jia J, Wang Y et al. Search for serum biomarkers in patients with bipolar disorder and major depressive disorder using metabolome analysis. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1251955 (doi: 10.3389/fpsyt.2023.1251955)

- Sundal C, Fujioka S, Van Gerpen JA, Wider C, Nicholson AM, Baker M et al. Parkinsonian features in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and CSF1R mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 869-877 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.05.013)
- Sussulini A. Erratum to: Chapters 1 and 11 of Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications. *Adv Exp Med Biol* 2017; 965: E1-E2 (doi: 10.1007/978-3-319-47656-8_14)
- Talebian S, Daghigh H, Yousefi B, Ozkul Y, Ilkhani K, Seif F et al. The role of epigenetics and non-coding RNAs in autophagy: A new perspective for thorough understanding. *Mech Ageing Dev* 2020; 190: 111309 (doi: 10.1016/j.mad.2020.111309)
- Tan AH, Chong CW, Lim SY, Yap IKS, Teh CSJ, Loke MF et al. Gut Microbial Ecosystem in Parkinson Disease: New Clinicobiological Insights from Multi-Omics. *Ann Neurol* 2021; 89: 546-559 (doi: 10.1002/ana.25982)
- Tan JSY, Chao YX, Rotzschke O, Tan EK. New Insights into Immune-Mediated Mechanisms in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21: (doi: 10.3390/ijms21239302)
- Tanas A, Tozlu OO, Gezmis T, Hacimuftuoglu A, Abd El-Aty AM, Ceylan O et al. In Vitro and In Vivo Neuroprotective Effects of Sarcosine. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 5467498 (doi: 10.1155/2022/5467498)
- Tang BL. Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases. *J Cell Physiol* 2020; 235: 7653-7662 (doi: 10.1002/jcp.29682)
- Tang FL, Liu W, Hu JX, Erion JR, Ye J, Mei L et al. VPS35 Deficiency or Mutation Causes Dopaminergic Neuronal Loss by Impairing Mitochondrial Fusion and Function. *Cell Rep* 2015; 12: 1631-1643 (doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.001)
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584 (doi: 10.1056/NEJMoa1109400)
- Tanner CM, Goldman SM, Ross GW, Grate SJ. The disease intersection of susceptibility and exposure: chemical exposures and neurodegenerative disease risk. *Alzheimers Dement* 2014; 10: S213-225 (doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.014)
- Tcymbarevich IV, Eloranta JJ, Rossel JB, Obialo N, Spalinger M, Cosin-Roger J et al. The impact of the rs8005161 polymorphism on G protein-coupled receptor GPR65 (TDAG8) pH-associated activation in intestinal inflammation. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 2 (doi: 10.1186/s12876-018-0922-8)
- Thayanidhi N, Helm JR, Nycz DC, Bentley M, Liang Y, Hay JC. Alpha-synuclein delays endoplasmic reticulum (ER)-to-Golgi transport in mammalian cells by antagonizing ER/Golgi SNAREs. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 1850-1863 (doi: 10.1091/mbc.E09-09-0801)
- Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol* 2014; 71: 499-504 (doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6233)
- Tobin JE, Latourelle JC, Lew MF, Klein C, Suchowersky O, Shill HA et al. Haplotypes and gene expression implicate the MAPT region for Parkinson disease: the GenePD Study. *Neurology* 2008; 71: 28-34 (doi: 10.1212/01.wnl.0000304051.01650.23)
- Toczyłowska B, Zieminska E, Michalowska M, Chalimoniuk M, Fiszer U. Changes in the metabolic profiles of the serum and putamen in Parkinson's disease patients - In vitro and in vivo NMR spectroscopy studies. *Brain Res* 2020; 1748: 147118 (doi: 10.1016/j.brainres.2020.147118)

- Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021; 20: 385-397 (doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Tong Q. Synaptotagmin 4: a new antiobesity target? *Neuron* 2011; 69: 401-403 (doi: 10.1016/j.neuron.2011.01.018)
- Toyoda Y, Erkut C, Pan-Montojo F, Boland S, Stewart MP, Muller DJ et al. Products of the Parkinson's disease-related glyoxalase DJ-1, D-lactate and glycolate, support mitochondrial membrane potential and neuronal survival. *Biol Open* 2014; 3: 777-784 (doi: 10.1242/bio.20149399)
- Tran PV, Carlson ES, Fretham SJB, Georgieff MK. Early-life iron deficiency anemia alters neurotrophic factor expression and hippocampal neuron differentiation in male rats. *J Nutr* 2008; 138(12):2495-501 (doi: 10.3945/jn.108.091553).
- Travaglio M, Michopoulos F, Yu Y, Popovic R, Foster E, Coen M et al. Increased cysteine metabolism in PINK1 models of Parkinson's disease. *Dis Model Mech* 2023; 16: (doi: 10.1242/dmm.049727)
- Trayhurn P. Oxygen-A Critical, but Overlooked, Nutrient. *Front Nutr* 2019; 6: 10 (doi: 10.3389/fnut.2019.00010)
- Triba MN, Le Moyec L, Amathieu R, Goossens C, Bouchemal N, Nahon P et al. PLS/OPLS models in metabolomics: the impact of permutation of dataset rows on the K-fold cross-validation quality parameters. *Mol Biosyst* 2015; 11: 13-19 (doi: 10.1039/c4mb00414k)
- Troisi J, Cavallo P, Colucci A, Pierri L, Scala G, Symes S et al. Metabolomics in genetic testing. *Adv Clin Chem* 2020; 94: 85-153 (doi: 10.1016/bs.acc.2019.07.009)
- Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kandaswamy KK, Weiss ME, Koster J, Marais A et al. Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(2):176-182 (doi: 10.1038/ejhg.2016.146)
- Trupp M, Jonsson P, Ohrfelt A, Zetterberg H, Obudulu O, Malm L et al. Metabolite and peptide levels in plasma and CSF differentiating healthy controls from patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014; 4: 549-560 (doi: 10.3233/JPD-140389)
- Tsai CH, Huang HC, Liu BL, Li CI, Lu MK, Chen X et al. Activation of N-methyl-D-aspartate receptor glycine site temporally ameliorates neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68: 692-700 (doi: 10.1111/pcn.12175)
- Tsanov M. Neurons under genetic control: What are the next steps towards the treatment of movement disorders? *Comput Struct Biotechnol J* 2020; 18: 3577-3589 (doi: 10.1016/j.csbj.2020.11.012)
- Turcano P, Savica R. Sex differences in movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2020; 175: 275-282 (doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00019-9)
- Ulrich EL, Akutsu H, Doreleijers JF, Harano Y, Ioannidis YE, Lin J et al. BioMagResBank. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: D402-408 (doi: 10.1093/nar/gkm957)
- Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Burmann J et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 32: 66-72 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019)
- Usiello A, Di Fiore MM, De Rosa A, Falvo S, Errico F, Santillo A et al. New Evidence on the Role of D-Aspartate Metabolism in Regulating Brain and Endocrine

- System Physiology: From Preclinical Observations to Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2020; 21: (doi: 10.3390/ijms21228718)
- van den Berg RA, Hoefsloot HC, Westerhuis JA, Smilde AK, van der Werf MJ. Centering, scaling, and transformations: improving the biological information content of metabolomics data. *BMC Genomics* 2006; 7: 142 (doi: 10.1186/1471-2164-7-142)
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015-1022 (doi: 10.1093/aje/kwg068)
- Van Goethem G, Lofgren A, Dermaut B, Ceuterick C, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Digenic progressive external ophthalmoplegia in a sporadic patient: recessive mutations in POLG and C10orf2/Twinkle. *Hum Mutat* 2003; 22: 175-176 (doi: 10.1002/humu.10246)
- Van Sande M, Caers J, Lowenthal A. Cerebrospinal fluid amino acids in extrapyramidal disorders before and after L-DOPA treatment. *Z Neurol* 1971; 199: 24-29 (doi: 10.1007/BF00316543)
- Vandenberghe W, Van Laere K, Debruyne F, Van Broeckhoven C, Van Goethem G. Neurodegenerative Parkinsonism and progressive external ophthalmoplegia with a Twinkle mutation. *Mov Disord* 2009; 24: 308-309 (doi: 10.1002/mds.22198)
- Van Gerpen JÁ, Ahlskog JE, Petty GW. Progressive supranuclear palsy phenotype secondary to CADASIL. *Parkinsonism Related Disorders* 2003; 9(6):367-9 (doi: 10.1016/s1353-8020(02)00146-3)
- Vascellari S, Palmas V, Melis M, Pisanu S, Cusano R, Uva P et al. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *mSystems* 2020; 5: (doi: 10.1128/mSystems.00561-20)
- Veloz Castillo MF, Magistretti PJ, Cali C. L-Lactate: Food for Thoughts, Memory and Behavior. *Metabolites* 2021; 11: (doi: 10.3390/metabo11080548)
- Vermeiren Y, Hirschberg Y, Mertens I, De Deyn PP. Biofluid Markers for Prodromal Parkinson's Disease: Evidence From a Catecholaminergic Perspective. *Front Neurol* 2020; 11: 595 (doi: 10.3389/fneur.2020.00595)
- Villalba N, Sackheim AM, Nunez IA, Hill-Eubanks DC, Nelson MT, Wellman GC et al. Traumatic Brain Injury Causes Endothelial Dysfunction in the Systemic Microcirculation through Arginase-1-Dependent Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *J Neurotrauma* 2017; 34: 192-203 (doi: 10.1089/neu.2015.4340)
- Vogt NM, Romano KA, Darst BF, Engelman CD, Johnson SC, Carlsson CM et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10: 124 (doi: 10.1186/s13195-018-0451-2)
- Voigt RM, Wang Z, Brown JM, Engen PA, Naqib A, Goetz CG et al. Gut microbial metabolites in Parkinson's disease: Association with lifestyle, disease characteristics, and treatment status. *Neurobiol Dis* 2022; 170: 105780 (doi: 10.1016/j.nbd.2022.105780)
- Wang J, Wang F, Mai D, Qu S. Molecular Mechanisms of Glutamate Toxicity in Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 2020a; 14: 585584 (doi: 10.3389/fnins.2020.585584)
- Wang P, Chen Z, Peng Y, Cao L, Li X, Wang C, et al. (CAG)_n loci as genetic modifiers of age at onset in patients with spinocerebellar ataxia type 1 from mainland China. *Eur J Neurol* 2019; 26(8):1130-1136 (doi: 10.1111/ene.13954)

- Wishart DS, Guo A, Oler E, Wang F, Anjum A, Peters H et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Res* 2022; 50: D622-D631 (doi: 10.1093/nar/gkab1062)
- Woeste MA, Stern S, Raju DN, Grahn E, Dittmann D, Gutbrod K, et al. Species-specific differences in nonlysosomal glucosylceramidase GBA2 function underlie locomotor dysfunction arising from loss-of-function mutations. *J Biol Chem* 2019;294(11):3853-3871 (doi: 10.1074/jbc.RA118.006311)
- Worley B, Powers R. PCA as a practical indicator of OPLS-DA model reliability. *Curr Metabolomics* 2016; 4: 97-103 (doi: 10.2174/2213235X04666160613122429)
- Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018; 50: 668-681 (doi: 10.1038/s41588-018-0090-3)
- Wu J, Cheng X, Ji D, Niu H, Yao S, Lv X et al. The Phenotypic and Genotypic Spectrum of CSF1R-Related Disorder in China. *Mov Disord* 2024; (*em impressão*, doi: 10.1002/mds.29764): (doi: 10.1002/mds.29764)
- Wu R, Chen H, Ma J, He Q, Huang Q, Liu Q, et al. c-Abl-p38 α signaling plays an important role in MPTP-induced neuronal death. *Cell Death Differ* 2016;23:542-552 (doi: 10.1038/cdd.2015.135)
- Wu X, Chen PS, Dallas S, Wilson B, Block ML, Wang CC, et al. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(8):1123-34 (doi: 10.1017/S1461145708009024)
- Wuolikainen A, Jonsson P, Ahnlund M, Antti H, Marklund SL, Moritz T et al. Multi-platform mass spectrometry analysis of the CSF and plasma metabolomes of rigorously matched amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and control subjects. *Mol Biosyst* 2016; 12: 1287-1298 (doi: 10.1039/c5mb00711a)
- Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80: 1107-1213 (doi: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107)
- Xia J, Psychogios N, Young N, Wishart DS. MetaboAnalyst: a web server for metabolomic data analysis and interpretation. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: W652-660 (doi: 10.1093/nar/gkp356)
- Xia XT, Sun N, Liu CC, Qin XM, Tian JS. [Discovering potential biomarkers of depression and drug intervention of paroxetine based on (1)H NMR metabolomics]. *Yao Xue Xue Bao* 2016; 51: 595-599 (doi: 10.13314/j.issn1673-9060.2016.05.014)
- Xiao W, Shameli A, Harding CV, Meyerson HJ, Maitta RW. Late stages of hematopoiesis and B cell lymphopoiesis are regulated by alpha-synuclein, a key player in Parkinson's disease. *Immunobiology* 2014;219(11):836-44 (doi: 10.1016/j.imbio.2014.07.014)
- Yan Y, Ren S, Duan Y, Lu C, Niu Y, Wang Z et al. Gut microbiota and metabolites of alpha-synuclein transgenic monkey models with early stage of Parkinson's disease. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2021a; 7: 69 (doi: 10.1038/s41522-021-00242-3)
- Yan Z, Li R, Shi W, Yao L. Role of the gut-microbiota-metabolite axis in the rotenone model of early-stage Parkinson's Disease. *Metab Brain Dis* 2022a; 37: 2511-2520 (doi: 10.1007/s11011-022-01004-6)
- Yan Z, Yang F, Cao J, Ding W, Yan S, Shi W et al. Alterations of gut microbiota and metabolome with Parkinson's disease. *Microb Pathog* 2021b; 160: 105187 (doi: 10.1016/j.micpath.2021.105187)

- Yan Z, Yang F, Wen S, Ding W, Si Y, Li R et al. Longitudinal metabolomics profiling of serum amino acids in rotenone-induced Parkinson's mouse model. *Amino Acids* 2022b; 54: 111-121 (doi: 10.1007/s00726-021-03117-1)
- Yang C, Pan RY, Guan F, Yuan Z. Lactate metabolism in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 2024; 19: 69-74 (doi: 10.4103/1673-5374.374142)
- Yang J, Kim KS, Iyirhiaro GO, Marcogliese PC, Callaghan SM, Qu D et al. DJ-1 modulates the unfolded protein response and cell death via upregulation of ATF4 following ER stress. *Cell Death Dis* 2019; 10: 135 (doi: 10.1038/s41419-019-1354-2)
- Yang W, Li X, Li X, Li X, Yu S. Neuronal hemoglobin in mitochondria is reduced by forming a complex with alpha-synuclein in aging monkey brains. *Oncotarget* 2016; 16;7(7):7441-54 (doi: 10.18632/oncotarget.7046)
- Yang WC, Cao HL, Wang YZ, Li TT, Hu HY, Wan Q et al. Inhibition of nitric oxide synthase aggravates brain injury in diabetic rats with traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 2021; 16: 1574-1581 (doi: 10.4103/1673-5374.303035)
- Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annu Rev Pathol* 2023; 18: 95-121 (doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145)
- Yoon SY, Heo SJ, Lee HJ, Shin J, Kim YW, Yang SN et al. Initial BMI and Weight Loss over Time Predict Mortality in Parkinson Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2022; 23: 1719 e1711-1719 e1717 (doi: 10.1016/j.jamda.2022.07.015)
- Young R, Bush SJ, Lefevre L, McCulloch MEB, Lisowski ZM, Muriuki C et al. Species-Specific Transcriptional Regulation of Genes Involved in Nitric Oxide Production and Arginine Metabolism in Macrophages. *Immunohorizons* 2018; 2: 27-37 (doi: 10.4049/immunohorizons.1700073)
- Ysselstein D, Nguyen M, Young TJ, Severino A, Schwake M, Merchant K et al. LRRK2 kinase activity regulates lysosomal glucocerebrosidase in neurons derived from Parkinson's disease patients. *Nat Commun* 2019; 10: 5570 (doi: 10.1038/s41467-019-13413-w)
- Yuan L, Chen X, Jankovic J, Deng H. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease. *J Adv Res* 2024; 2:S2090-1232(24)00001-8 (doi: 10.1016/j.jare.2024.01.001)
- Yu CC, Chen HL, Chen MH, Lu CH, Tsai NW, Huang CC et al. Vascular Inflammation Is a Risk Factor Associated with Brain Atrophy and Disease Severity in Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 2591248 (doi: 10.1155/2020/2591248)
- Yun SP, Kim D, Kim S, Karuppagounder SS, Kwon SH, Lee S et al. alpha-Synuclein accumulation and GBA deficiency due to L444P GBA mutation contributes to MPTP-induced parkinsonism. *Mol Neurodegener* 2018; 13: 1 (doi: 10.1186/s13024-017-0233-5)
- Zhang H, Jia Y, Cooper JJ, Hale T, Zhang Z, Elbein SC. Common variants in glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase 2 (GFPT2) gene are associated with type 2 diabetes, diabetic nephropathy, and increased GFPT2 mRNA levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 748-755 (doi: 10.1210/jc.2003-031286)
- Zhang M, Cai F, Zhang S, Song W. Overexpression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCHL1) delays Alzheimer's progression in vivo. *Sci Rep* 2014; 4: 7298 (doi: 10.1038/srep07298)
- Zhang N, Fu J, Gao X, Lu F, Lu Y, Liu S. Integrated Brain Metabolomics and Network Pharmacology Analysis to Reveal the Improvement Effect of Bai Chan Ting on

- Parkinson's Disease. *Biomed Res Int* 2022a; 2022: 6113093 (doi: 10.1155/2022/6113093)
- Zhang P, Omanska A, Ander BP, Gandal MJ, Stamova B, Schumann CM. Neuron-specific transcriptomic signatures indicate neuroinflammation and altered neuronal activity in ASD temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023a; 120: e2206758120 (doi: 10.1073/pnas.2206758120)
- Zhang Q, Sun Y, He Z, Xu Y, Li X, Ding J et al. Kynurenine regulates NLRP2 inflammasome in astrocytes and its implications in depression. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 471-481 (doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.016)
- Zhang Y, He X, Qian Y, Xu S, Mo C, Yan Z et al. Plasma branched-chain and aromatic amino acids correlate with the gut microbiota and severity of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022b; 8: 48 (doi: 10.1038/s41531-022-00312-z)
- Zhang Z, Bhalla A, Dean C, Chapman ER, Jackson MB. Synaptotagmin IV: a multifunctional regulator of peptidergic nerve terminals. *Nat Neurosci* 2009; 12: 163-171 (doi: 10.1038/nn.2252)
- Zhou H, Luo Y, Zhang W, Xie F, Deng C, Zheng W et al. Causal effect of gut-microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide on Parkinson's disease: A Mendelian randomization study. *Eur J Neurol* 2023; 30(11):3451-3461 (doi: 10.1111/ene.15702)
- Zhou XY, Liu FT, Chen C, Luo SS, Zhao J, Tang YL et al. Quality of Life in Newly Diagnosed Patients With Parkin-Related Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2020; 11: 580910 (doi: 10.3389/fneur.2020.580910)
- Zhu GY, Zhang RL, Chen YC, Liu YY, Liu DF, Wang SY et al. Characteristics of globus pallidus internus local field potentials in generalized dystonia patients with TWNK mutation. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 1453-1461 (doi: 10.1016/j.clinph.2020.03.023)
- Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, Graf E, Eck SH, Offman MN et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 168-175 (doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.008)
- Zou L, Zhang X, Xiong M, Meng L, Tian Y, Pan L, et al. Asparagine endopeptidase cleaves synaptotagmin 1 and triggers synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2021; 154:105326 (doi: 10.1016/j.nbd.2021.105326)
- Zunke F, Moise AC, Belur NR, Gelyana E, Stojkovska I, Dzaferbegovic H et al. Reversible Conformational Conversion of alpha-Synuclein into Toxic Assemblies by Glucosylceramide. *Neuron* 2018; 97: 92-107 e110 (doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.012)