

综述

GBA突变与帕金森病的研究进展

王冬霞, 谢俊霞, 宋宁*

青岛大学基础医学院生理学与病理生理学系, 脑科学与疾病研究院, 青岛 266071

摘要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种黑质致密部多巴胺能神经元广泛变性, 以及弥漫性路易体沉积的常见神经退行性疾病。PD发病的遗传因素不可忽视。研究表明, *GBA*突变是PD发病最大的遗传风险因素。戈谢病(Gaucher disease, GD)是由*GBA*突变引起其编码的葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GCase)功能缺失导致的一种溶酶体储存障碍疾病。部分GD病例出现PD的临床表现, 且PD病例中*GBA*突变的频率明显增加, 提示了*GBA*突变与PD的密切联系。携带*GBA*突变的PD病例发病更早, 且*GBA*突变能够增加PD病例认知障碍的风险。虽然大量研究提示了*GBA*突变导致的GCase功能障碍干扰 α -突触核蛋白的降解, 而在PD疾病状态下异常的 α -突触核蛋白可抑制正常的GCase功能并由此导致恶性循环, 但关于*GBA*突变与 α -突触核蛋白相互作用的确切机制仍未完全明确。本综述旨在总结*GBA*突变与PD发生和发展的潜在联系, 希望对进一步发现PD发病机理和防御机制有所帮助。

关键词: 葡萄糖脑苷脂酶; *GBA*; 戈谢病; 帕金森病; α -突触核蛋白

中图分类号: R338; Q42; R741

GBA mutations and Parkinson's disease

WANG Dong-Xia, XIE Jun-Xia, SONG Ning*

Department of Physiology and Pathophysiology, Institute of Brain Science and Disease, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease characterized by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the intraneuronal Lewy bodies in this area. Genetic mutations in PD pathogenesis have been explored and better understood in recent years. *GBA* variants are now considered to be the single largest risk factor for PD. Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disorder disease and an inherited deficiency of lysosomal glucocerebrosidase (GCase) arising from mutations in the gene *GBA*. A group of patients with GD exhibit parkinsonian symptoms, meanwhile, *GBA* mutations are more frequently observed in patients with PD. These lines of evidence suggest a close relationship between *GBA* mutations and PD. *GBA* mutations are associated with an earlier onset age and a distinct cognitive decline in PD. GCase loss-of-function caused by *GBA* mutations interferes with the degradation of α -synuclein, and α -synuclein pathology in turn inhibits normal GCase function in PD, which forms a vicious cycle. However, the exact mechanisms for this bidirectional pathogenic loop have not to be fully elucidated. In this review, we summarize the current understandings on the potential link between *GBA* mutations and PD pathogenesis, which may show novel insights into PD etiology and therapeutics.

Key words: glucocerebrosidase; *GBA*; Gaucher disease; Parkinson's disease; α -synuclein

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是继阿尔茨海默病后第二大最常见的神经退行性疾病^[1]。PD的主要病理学表现是黑质 (substantia nigra, SN) 区多

巴胺 (dopamine, DA) 能神经元的退行性变, 并形成特征性的路易小体沉积^[2]。近年来, PD也不再被认为是单一的DA能神经元的病变, 而是累及从肠

道到多个神经核团的神经退行性疾病。PD的发病机理至今未完全明确,遗传、环境和老化因素均被认为参与DA能神经元的退变,而线粒体功能障碍、炎症、蛋白质聚集、铁水平增加等被认为是神经元退变过程中相对一致的分子机制。大多数PD产生于基因和/或环境因素复杂的相互作用,基因突变,例如编码 α -突触核蛋白的*SNCA* (*PARK1*)基因,编码Parkin蛋白的*PRKN* (*PARK2*)基因,编码DJ-1的*DJ-1* (*PARK7*)基因和编码PTEN诱导的激酶1 (PTEN-induced kinase 1, *PINK1*)的*PINK1* (*PARK6*)基因突变通常导致早期家族性PD的发生,而编码富含亮氨酸的重复激酶2 (leucine-rich repeat kinase 2, *LRRK2*)的*LRRK2* (*PARK8*)基因突变会导致更典型的发病较晚的特发性PD。然而,*LRRK2*、*SNCA*、*PRKN*、*PINK1*和*DJ-1*等单基因突变引起的遗传性PD非常罕见,在所有PD病例中只占不到5%^[1]。已经有证据表明,遗传变异可能会改变PD的外显率、起始发病年龄、以及疾病的严重程度和进展情况。在若干个人群研究中已经证实,*SNCA*、编码微管相关蛋白tau的*MAPT*基因、*LRRK2*和编码葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GCCase)的*GBA*基因是明确的特发性PD发病相关易感因子^[3-5]。

1 戈谢病(Gaucher disease, GD)与*GBA*突变

迄今为止,基因分析和临床分析研究已经证实*GBA*突变是PD发病的第一大遗传风险因素,也是PD发生和发展的重要危险因素^[4]。*GBA*,又称为*GBA1*,位于染色体1q21上,其编码的蛋白GCCase可以将葡萄糖脑苷脂(也称为葡萄糖神经酰胺, glucosylceramide, GlcCer)分解为葡萄糖和神经酰胺。*GBA*基因由11个外显子组成,目前已经报道了近300个不同的致病突变,包括错义、无义和移码突变以及插入、缺失和复杂等位基因突变^[6]。*GBA*基因内部和周围的重组相对发生频繁,这使得基因型分析更复杂。*GBA*突变的频率和分布在人群中不同,阿什肯纳齐犹太人中最常见,突变携带率在1/12和1/16之间^[7],在其他种族中,突变携带率通常低于1%,且相关的突变更具有多样性^[8]。

*GBA*基因突变会导致GCCase活性丢失、GlcCer在网状内皮细胞系统中积累并由此导致遗传缺陷病——GD。GD是最常见的淋巴管储存疾病,在各个种族中均会发病,在阿什肯纳齐犹太人中最常见,发病率可达1/855,在其他种族中,发病率估

计为4万分之一。由于GCCase的作用底物GlcCer主要储存在网状内皮系统细胞中,因此*GBA*突变时携带充满基质的溶酶体的巨噬细胞(GD的经典细胞标志戈谢细胞)即积累在脾脏和肝脏中,导致器官增大和炎症发生,且有时也涉及神经系统。根据GD的临床进展和累及神经系统的速度将GD描述成三种类型^[9]。I型GD经典地被定义为非神经型病变(以N370型突变最为常见),典型特征是肝脾肿大,骨骼和造血系统异常^[10,11]。II型和III型GD(以L444P型突变最为常见,可以发生点突变,也可以发生包含部分假基因序列的复杂等位基因突变)可以通过中枢神经系统是否存在神经退行性变与I型GD进行区分,其中II型GD发展快速,III型GD发展缓慢^[12]。有研究表明,N370S和L444P占*GBA*所有突变体等位基因的70%^[13]。另外两种频繁出现的突变体E326K和T369M,只被认为是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)^[8],并不会导致GD的发病。值得注意的是,GD病例在临床表型、基因型和GCCase活性之间并没有观察到很强的相关性。有报道指出,即使具有相同基因型的病例之间也会有巨大的表型差异性,甚至在具有相同基因型的同、异卵双胞胎中也存在着复杂的差异性^[14-16],这提示了遗传修饰在GD发病中的关键作用^[16,17],而GD表型变异的原因尚不清楚^[12]。

2 PD与*GBA*突变

早在1939年就有报道称某些GD病例会表现出PD的临床症状,此后,更多的此类病例以及一些前瞻性研究等证实在部分GD病例中逐渐出现了PD的临床特征。即使是*GBA*非致病性变异(也就是只有变异而并未发展成GD)病例以及GD病例的亲属中PD的发病也明显增加(甚至高达25%)^[18,19]。几十年后开始有人假设,GCCase缺乏可能导致PD的易感性增强^[11,20]。自此之后,研究者开始在PD病例中探讨*GBA*突变的发生频率。尽管在犹太人和非犹太人两类群体、不同国家和地区等多个队列的研究结果因为有地域和种族差异而不尽相同,但基本得到了*GBA*突变在PD病例,特别是早发性PD中更频繁出现的结论^[21-23]。尤其是在*GBA*突变频率较高的以色列阿什肯纳齐犹太人群中,PD病例中的*GBA*突变比例甚至高达33%^[24]。超过5000名PD病例和相等数量的匹配对照的大规模国际多中心协作通过对不同种族的研究表明,PD病例中

携带 *GBA* 突变的优势比超过 5, 这使得 *GBA* 突变成 PD 发病的第一大遗传风险因素^[8]。随后研究者也证实了 *GBA* 突变与 PD 和其他路易体病的发展之间存在着意想不到的关联^[25, 26]。然而, 研究者仍然严谨地提出, 关于 *GBA* 突变与 PD 发病之间关系所得的差异性结果究竟是因为 *GBA* 变异频率本身存在种族差异性还是研究范围的不同 (即仅筛选某些变体而非对整个编码区域进行测序), 仍有待进一步确定^[27]。

研究表明, 通常 *GBA* 突变关系到 PD 临床症状开始出现的时间, 携带 *GBA* 突变的 PD 病例比未携带 *GBA* 突变的 PD 病例发病年龄平均小 5 岁^[8, 21], 在震颤、运动迟缓、僵直以及初始影像学研究与散发 / 特发性 PD 相类似^[28, 29], 也有研究提示具有 *GBA* 突变的 PD 病例更频繁地表现出运动迟缓, 并且也更容易出现左旋多巴诱发的运动障碍^[13]。近期有研究在携带 *GBA* 突变但并未发展为 PD 的人群中使用统一化标准对一系列 PD 临床前症状和非运动症状, 包括嗅觉功能减退、快速动眼睡眠行为障碍、抑郁症、自主神经功能障碍、认知功能减退等进行评估, 结果显示携带 *GBA* 突变的个体的临床特征与 PD 临床前症状一致, 但其中 10% 似乎以更快的速度发展^[5]。携带 *GBA* 突变的 PD 病例最重要的特征是认知功能障碍, *GBA* 突变被认为是 PD 病例认知衰退的独立危险因素。有报道指出 *GBA* 突变携带者更早达到需要深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 的阈值, 并且在 DBS 之后也很早就出现认知障碍^[30]。一项研究表明, 携带 *GBA* 突变的 PD 病例进展性认知衰退与特定类型的突变相关: 如神经性突变 (例如 *L444P*) 对比非神经性 GD 突变 (例如 *N370S*) 或非致病性变异体 (*E326K*, *T369M*) 表现为更明显的认知衰退^[27]。但也有研究表明, 即使是携带非致病性变异体 *E326K* 的 PD 病例也会有和携带致病性突变体相似的认知功能障碍^[31]。在临床试验 (例如, 主动干预旨在防止 PD 病例出现痴呆) 的分层研究中, 预测个体疾病进程很重要。例如 PD 最棘手的并发症——痴呆的进展速度在不同病例之间差别相当大。因此, 精确了解 *GBA* 突变的特定类型与 PD 进展速度之间的关系有着非常重要的意义^[27]。

与不携带 *GBA* 突变的 PD 病例相比, 携带 *GBA* 突变的 PD 病例脑脊液中的磷酸化 tau 水平更高, 且与认知障碍的加速恶化存在关联 (这种关联在

LRRK2 突变的 PD 病例中也存在)^[32]。血浆中几种关键脂类, 如神经酰胺和神经鞘磷脂水平升高; 而磷脂酸、磷脂酰乙醇胺等水平下降, 提示了脂类代谢异常可能是 *GBA* 突变增加 PD 发病风险的新型个体标记物。如前所述, *GBA* 突变的主要病理学意义在于其编码的 GCCase 活性下降, 导致其代谢底物 GlcCer 的累积。在 PD 病例的黑质区和脑脊液中都存在着 GCCase 的活性下降^[33, 34]。在 α -突触核蛋白过表达的 PD 转基因小鼠的黑质和纹状体, 以及在注射携带 α -突触核蛋白病毒的脑区, GCCase 蛋白水平也明显降低^[35]。在 PD 的体外细胞模型中抑制 GCCase 活性可加重 α -突触核蛋白和 MPP⁺ 诱导的神经毒性, 而在 MPTP 制备的 PD 小鼠模型中降低 GlcCer 水平则可有效发挥神经保护作用^[36]。这些证据说明, *GBA* 突变导致的 GCCase 活性下降和 GlcCer 水平升高在 PD 发生和发展中发挥作用。

3 *GBA*突变与 α -突触核蛋白

如上所述, *GBA* 突变是 PD 最常见的遗传风险因素, 尤其适用于家族性的 PD^[13]。然而, *GBA* 突变对于 PD 发病的意义并不仅限于家族性 PD。2010 年人们首先在路易小体中证实了 *GBA* 编码蛋白 GCCase 的存在^[37]。随后, 有研究调查了携带 *GBA* 突变的 PD 病例和散发性 PD 病例脑中的 GCCase 活性。结果显示, 除了额叶皮质外, 携带 *GBA* 突变的 PD 病例所有脑区都观察到 GCCase 活性显著降低, 其中黑质区的 GCCase 活性降低最多 (58%)。在散发性 PD 中 GCCase 活性也显著降低, 如黑质 (33%) 和小脑 (24%)。两组大脑中 GCCase 蛋白表达均较低, 未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 明显激活。这提示无论是否携带 *GBA* 突变, 涉及 PD 发病机制的一些病理过程可能影响了 GCCase 蛋白表达和活性, 或者 GCCase 的功能障碍可能通过影响 α -突触核蛋白以及溶酶体功能参与了 PD 中 DA 能神经元的损伤^[4], GCCase 损耗也是散发性突触核蛋白病的发病机理^[12]。

正常情况下, α -突触核蛋白通过泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 和自噬溶酶体通路 (autophagy-lysosome pathway, ALP) 降解, 两条降解途径各有侧重且互相补充。后者主要包括分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)、巨自噬 (macroautophagy) 和微自噬 (microautophagy)。有研究证实, 通过药物或分子手段刺

激 ALP 导致 α -突触核蛋白的清除增加, 通过对致病性蛋白质的清除保护神经元, 从而可能成为缓解 PD 或其他突触核蛋白病的有效策略^[1]。临床和神经病理学研究结果表明, *GBA* 突变导致的 GCCase 功能障碍或过量 GlcCer 累积干扰 α -突触核蛋白的降解并导致其聚集。有研究证实: 在携带突变型 GCCase 小鼠脑内 α -突触核蛋白水平升高^[35]。而给予野生型小鼠 GCCase 抑制剂后, GCCase 活性的降低也伴随着 α -突触核蛋白水平的升高^[38, 39]。在人类诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC) 神经元或原代培养的神经元中, GCCase 功能缺失会导致溶酶体功能障碍和 α -突触核蛋白的降解不足, 后者的异常聚集可导致神经毒性^[12]。GCCase 功能缺失时累积的底物 GlcCer 甚至可以稳定在 α -突触核蛋白聚集过程中产生的可溶性低聚物中间体, 进而

促进 α -突触核蛋白进一步形成聚集体。同时, 在 PD 疾病状态下过表达的 α -突触核蛋白可抑制正常的 GCCase 向溶酶体的转运过程而且导致溶酶体中 GCCase 的活性下降, 由此导致恶性循环^[12] (图 1)。

目前仍未确切了解 *GBA* 突变通过何种分子机制影响 ALP 降解途径。由于 ALP 功能障碍是 GD 和 PD 之间的共同致病原因, 这可能解释了为什么 *GBA* 突变增加 PD 的发病风险^[40]。这些发现表明 α -突触核蛋白和 GCCase 之间的双向效应形成一种可能导致疾病不断加重的正反馈回路^[12]。许多与 PD 有关的基因突变 (如 *LRRK2*、*GBA*) 或多态性 (如 *VPS35*、*ATP13A2*、*GAK*) 都存在着蛋白质运输和降解过程的破坏, 这或者是继发于路易小体中 α -突触核蛋白的积累和错误折叠, 也有可能是导致 α -突触核蛋白的积累和错误折叠的起因。同时, 虽然

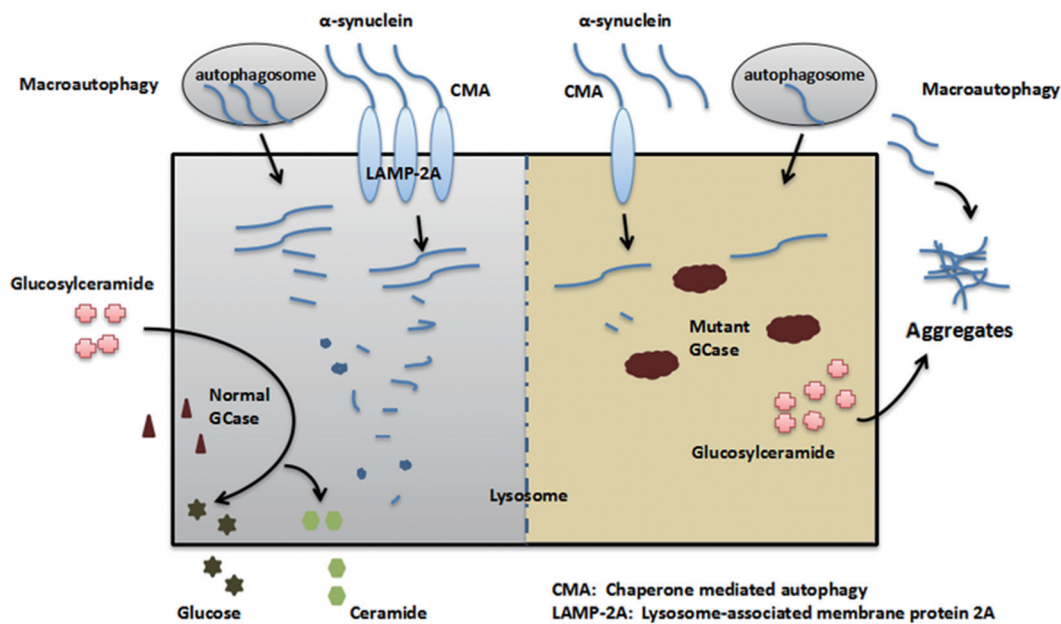


图 1. 正常与 *GBA* 突变时溶酶体中 α -突触核蛋白降解

Fig. 1. Alpha-synuclein degradation in lysosomes under normal and *GBA*-mutated conditions. (1) Under normal conditions, glucosylceramides in the cytoplasm enter the lysosome and undergo an enzymatic process converting to glucose and ceramide by the *GBA*-encoding glucocerebrosidase (GCCase). Alpha-synuclein is mainly degraded through ubiquitin-proteasome system (UPS, not shown) and autophagy-lysosome pathway (ALP). The latter mainly includes molecular chaperone-mediated autophagy (CMA), macroautophagy and microautophagy (not shown). CMA: The CMA receptor, lysosome-associated membrane protein 2A (LAMP-2A), is able to freely move out of lipid rafts, create complexes, and internalize α -synuclein into the lysosome for degradation. Macroautophagy: Autophagosomes transport α -synuclein into lysosome for degradation. (2) Lack of GCCase activity caused by *GBA* mutation leads to the mutant GCCase and its substrates accumulating in the lysosome, resulting in lysosomal dysfunction with CMA impaired. In this scenario, it is more difficult for LAMP-2A to create the complexes required for the internalization of α -synuclein into the lysosome, thus α -synuclein aggregates. Macroautophagy is also interrupted with *GBA* mutation. GlcCer accumulation promotes α -synuclein converting into aggregates. Meanwhile, α -synuclein in turn affects lysosomal functions by inhibiting GCCase trafficking to lysosomes, leading to further declined GCCase activity and thus aggravating pathological damages.

在几种溶酶体疾病病例或动物模型某些脑区都能观察到 α -突触核蛋白聚集, 但只有 *GBA* 突变显示出与 α -突触核蛋白病和 PD 清楚而直接的风险联系。*GBA* 突变对 PD 发病的具体贡献仍未完全明了, 但有证据表明上述 GCCase 功能缺失对增加 α -突触核蛋白的毒性作用可能发挥了最主要的作用^[41]。有一项最近的研究表明^[42], 虽然 *GBA* 的全脑敲除会引起广泛的神经退行性疾病, 但仅在神经元中敲除 *GBA* 则不会引起明显的神经退行性变, 这提示了含神经胶质细胞在内的其他细胞在 *GBA* 突变病理过程中的作用。

在表达 *GBA* 突变基因 (如 *N370S* 和 *L44P*) 的果蝇模型中会表现出 UPR, 并出现 DA 能细胞死亡、运动缺陷和寿命缩短等 PD 特征。如果给予这些果蝇模型氨溴索, 氨溴索则会作为一种伴侣小分子发挥其药理作用: 穿过血脑屏障, 与内质网上的突变 GCCase 结合, 稳定突变 GCCase 天然的折叠结构, 并使 GCCase 脱离内质网^[43]。此外, 氨溴索可恢复组织蛋白酶 D、溶酶体整合膜蛋白-2 (lysosomal integral membrane protein-2, LIMP2) 和鞘脂激活蛋白 C 水平^[44], 增加 GCCase 活性, 从而维持 GCCase 的正常功能, 上述模型中的病理过程和动物行为障碍可明显缓解。此外, 携带正常 *GBA* 的腺相关病毒注射到 α -突触核蛋白转基因小鼠的黑质区, 或者 α -突触核蛋白局部过表达的大鼠黑质区, 均可明显增强脑区中 GCCase 的活性, 增加 α -突触核蛋白的清除, 这会明显减轻 α -突触核蛋白的聚集, 使 DA 能神经元免受 α -突触核蛋白介导的损伤。GCCase 过表达能增加小鼠黑质和纹状体区自噬标记物 LC3-II 的水平, 提示 GCCase 功能的修复可能增强了自噬功能, 也提示 GCCase 或者其他溶酶体基因或者是改善 ALP 功能均可能减轻 α -突触核蛋白的毒性作用, 实现对 DA 能神经元的保护作用, 为治疗 PD 和其他突触核蛋白病提供了新的方向^[45]。

需要指出的是, 尽管 *GBA* 突变和 GCCase 功能缺失以及 α -突触核蛋白聚集和毒性存在着确定的直接关系, 然而迄今已提出的每种途径和模型都存在很大的局限性^[46]。虽然 GD 病例发生 PD 的可能性比同年龄对照组高, 但显然绝大多数 GD 病例并没有发展为 PD。GCCase 的功能障碍或缺失及其在 α -突触核蛋白聚集中的直接作用机制也无法解释为什么只有一小部分 GD 才能发展成 PD, 也并不能解释为什么并未发展成 GD 的 *GBA* 突变携带者也会

发展为 PD。GCCase 缺乏和 GlcCer 积累造成的脂质代谢改变、蛋白质降解功能异常等有关的理论都不能充分解释为什么只有部分携带 *GBA* 突变的个体发生 PD。因此, 目前认为, *GBA* 突变可促进 α -突触核蛋白的病理学发展, 但并非是引发因素^[46]。

* * *

致谢: 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 81430024, 31771124) 资助。

参考文献

- 1 Nichols WC, Pankratz N, Marek DK, Pauculo MW, Elsaesser VE, Halter CA, Rudolph A, Wojcieszek J, Pfeiffer RF, Foroud T. Mutations in *GBA* are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. *Neurology* 2009; 72(4): 310–316.
- 2 Perrett RM, Alexopoulou Z, Tofaris GK. The endosomal pathway in Parkinson's disease. *Mol Cell Neurosci* 2015; 66(Pt A): 21–28.
- 3 Liu X, Cheng R, Verbitsky M, Kisselev S, Browne A, Mejia-Sanata H, Louis ED, Cote LJ, Andrews H, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Marder K, Clark LN, Lee JH. Genome-wide association study identifies candidate genes for Parkinson's disease in an Ashkenazi Jewish population. *BMC Med Genet* 2011; 12: 104.
- 4 Gegg ME, Burke D, Heales SJ, Cooper JM, Hardy J, Wood NW, Schapira AH. Glucocerebrosidase deficiency in substantia nigra of Parkinson disease brains. *Ann Neurol* 2012; 72(3): 455–463.
- 5 Beavan M, McNeill A, Proukakis C, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH. Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a *GBA* mutation-positive cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72(2): 201–208.
- 6 Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (*GBA*). *Hum Mutat* 2008; 29(5): 567–583.
- 7 Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, Rosner S, Gurevich T, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A. Genotype-phenotype correlations between *GBA* mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology* 2008; 70(24): 2277–2283.
- 8 Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Durr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K,

- Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samaddar T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, Toda T, Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y, Ziegler SG. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1651–1661.
- 9 Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372(9645): 1263–1271.
- 10 Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, Pastores G, Mistry PK. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(2): 167–173.
- 11 Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, Orvisky E, LaMarca ME, Wong K, Rosenbaum H, Schiffmann R, Bembi B, Sidransky E. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Mol Genet Metab* 2003; 79(2): 104–109.
- 12 Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, Sidransky E, Grabowski GA, Krainc D. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell* 2011; 146(1): 37–52.
- 13 Lesage S, Anheim M, Condroyer C, Pollak P, Durif F, Dupuits C, Viallet F, Lohmann E, Corvol JC, Honore A, Rivaud S, Vidailhet M, Durr A, Brice A. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2011; 20(1): 202–210.
- 14 Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Langeveld M, Mannens MM, Bour LJ, Sidransky E, Tayebi N, Fitzgibbon E, Hollak CE. A monozygotic twin pair with highly discordant Gaucher phenotypes. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46(1): 39–41.
- 15 Ron I, Horowitz M. Intracellular cholesterol modifies the ERAD of glucocerebrosidase in Gaucher disease patients. *Mol Genet Metab* 2008; 93(4): 426–436.
- 16 Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvisky E, Kishnani PS, Stubblefield BK, Schiffmann R, Sidransky E. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet* 2005; 42(6): e37.
- 17 Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004; 83(1–2): 6–15.
- 18 Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet* 2004; 41(12): 937–940.
- 19 Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36(3): 426–428.
- 20 Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield BK, Orvisky E, Krasnewich D, Fillano JJ, Sidransky E. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab* 2001; 73(4): 313–321.
- 21 Clark LN, Ross BM, Wang Y, Mejia-Santana H, Harris J, Louis ED, Cote LJ, Andrews H, Fahn S, Waters C, Ford B, Frucht S, Ottman R, Marder K. Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(12): 1270–1277.
- 22 Eblan MJ, Nguyen J, Ziegler SG, Lwin A, Hanson M, Gallardo M, Weiser R, De Lucca M, Singleton A, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations are also found in subjects with early-onset parkinsonism from Venezuela. *Mov Disord* 2006; 21(2): 282–283.
- 23 Tan EK, Tong J, Fook-Chong S, Yih Y, Wong MC, Pavanni R, Zhao Y. Glucocerebrosidase mutations and risk of Parkinson disease in Chinese patients. *Arch Neurol* 2007; 64(7): 1056–1058.
- 24 Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1972–1977.
- 25 Clark LN, Katsaklis LA, Wolf Gilbert R, Dorado B, Ross BM, Kisselev S, Verbitsky M, Mejia-Santana H, Cote LJ, Andrews H, Vonsattel JP, Fahn S, Mayeux R, Honig LS, Marder K. Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with lewy bodies. *Arch Neurol* 2009; 66(5): 578–583.
- 26 Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, Nguyen J, Hurtig HI, Lee VM, Trojanowski JQ, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology* 2006; 67(5): 908–910.
- 27 Liu G, Boot B, Locascio JJ, Jansen IE, Winder-Rhodes S, Eberly S, Elbaz A, Brice A, Ravina B, van Hilten JJ, Cormier-Dequaire F, Corvol JC, Barker RA, Heutink P, Marinus J, Williams-Gray CH, Scherzer CR; International Genetics of Parkinson Disease Progression (IGPP) Consortium. Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann Neurol* 2016; 80(5): 674–685.
- 28 Saunders-Pullman R, Hagenah J, Dhawan V, Stanley K, Pastores G, Sathe S, Tagliati M, Condefer K, Palmese C, Bruggemann N, Klein C, Roe A, Kornreich R, Ozelius L, Bressman S. Gaucher disease ascertained through a Parkinson's center: imaging and clinical characterization. *Mov Disord* 2010; 25(10): 1364–1372.
- 29 Kono S, Ouchi Y, Terada T, Ida H, Suzuki M, Miyajima H.

- Functional brain imaging in glucocerebrosidase mutation carriers with and without parkinsonism. *Mov Disord* 2010; 25(12): 1823–1829.
- 30 Angeli A, Mencacci NE, Duran R, Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Candelario J, Rusbridge S, Foley J, Pradhan P, Jahanshahi M, Zrinzo L, Hariz M, Wood NW, Hardy J, Limousin P, Foltynie T. Genotype and phenotype in Parkinson's disease: lessons in heterogeneity from deep brain stimulation. *Mov Disord* 2013; 28(10): 1370–1375.
- 31 Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Chen-Plotkin A, Van Deerlin VM, Ritz B, Rausch R, Factor SA, Wood-Siverio C, Quinn JF, Chung KA, Peterson-Hiller AL, Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, Espay AJ, Revilla FJ, Devoto J, Rosenthal LS, Dawson TM, Albert MS, Tsuang D, Huston H, Yearout D, Hu SC, Cholerton BA, Montine TJ, Edwards KL, Zabetian CP. GBA variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(1): 95–102.
- 32 Brockmann K, Schulte C, Deuschle C, Hauser AK, Heger T, Gasser T, Maetzler W, Berg D. Neurodegenerative CSF markers in genetic and sporadic PD: Classification and prediction in a longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(12): 1427–1434.
- 33 Chiasserini D, Paciotti S, Eusebi P, Persichetti E, Tasegian A, Kurzawa-Akanbi M, Chinnery PF, Morris CM, Calabresi P, Parnetti L, Beccari T. Selective loss of glucocerebrosidase activity in sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mol Neurodegener* 2015; 10: 15.
- 34 Parnetti L, Chiasserini D, Persichetti E, Eusebi P, Varghese S, Qureshi MM, Dardis A, Deganuto M, De Carlo C, Castrioto A, Balducci C, Paciotti S, Tambasco N, Bembi B, Bonanni L, Onofri M, Rossi A, Beccari T, El-Agnaf O, Calabresi P. Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(8): 1019–1027.
- 35 Cullen V, Sardi SP, Ng J, Xu YH, Sun Y, Tomlinson JJ, Kolodziej P, Kahn I, Saftig P, Woulfe J, Rochet JC, Glicksman MA, Cheng SH, Grabowski GA, Shihabuddin LS, Schlossmacher MG. Acid beta-glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter alpha-synuclein processing. *Ann Neurol* 2011; 69(6): 940–953.
- 36 Noelker C, Lu L, Hollerhage M, Vulinovic F, Sturm A, Roscher R, Hoglinger GU, Hirsch EC, Oertel WH, Alvarez-Fischer D, Andreas H. Glucocerebrosidase deficiency and mitochondrial impairment in experimental Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2015; 356(1–2): 129–136.
- 37 Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E. Glucocerebrosidase is present in alpha-synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 120(5): 641–649.
- 38 Cleeter MW, Chau KY, Gluck C, Mehta A, Hughes DA, Duchon M, Wood NW, Hardy J, Mark Cooper J, Schapira AH. Glucocerebrosidase inhibition causes mitochondrial dysfunction and free radical damage. *Neurochem Int* 2013; 62(1): 1–7.
- 39 Manning-Bog AB, Schule B, Langston JW. Alpha-synuclein-glucocerebrosidase interactions in pharmacological Gaucher models: a biological link between Gaucher disease and parkinsonism. *Neurotoxicology* 2009; 30(6): 1127–1132.
- 40 Gegg ME, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction associated with glucocerebrosidase deficiency. *Neurobiol Dis* 2016; 90: 43–50.
- 41 Swan M, Saunders-Pullman R. The association between β -glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(8): 368.
- 42 Soria FN, Engeln M, Martinez-Vicente M, Glangetas C, Lopez-Gonzalez MJ, Dovero S, Dehay B, Normand E, Vila M, Favereaux A, Georges F, Lo Bianco C, Bezdard E, Fernagut PO. Glucocerebrosidase deficiency in dopaminergic neurons induces microglial activation without neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2017; 26(14): 2603–2615.
- 43 Maor G, Cabasso O, Krivoruk O, Rodriguez J, Steller H, Segal D, Horowitz M. The contribution of mutant GBA to the development of Parkinson disease in *Drosophila*. *Hum Mol Genet* 2016; 25(13): 2712–2727.
- 44 Ambrosi G, Ghezzi C, Zangaglia R, Levandis G, Pacchetti C, Blandini F. Ambraxol-induced rescue of defective glucocerebrosidase is associated with increased LIMP-2 and saposin C levels in GBA1 mutant Parkinson's disease cells. *Neurobiol Dis* 2015; 82: 235–242.
- 45 Rocha EM, Smith GA, Park E, Cao H, Brown E, Hayes MA, Beagan J, McLean JR, Izen SC, Perez-Torres E, Hallett PJ, Isacson O. Glucocerebrosidase gene therapy prevents alpha-synucleinopathy of midbrain dopamine neurons. *Neurobiol Dis* 2015; 82: 495–503.
- 46 Westbroek W, Gustafson AM, Sidransky E. Exploring the link between glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Trends Mol Med* 2011; 17(9): 485–493.