

Genetikai faktorok vizsgálata magyar Parkinson- kóros beteg populáción

című Ph.D. tézis összefoglalója

Maszlag-Török Rita M.Sc.

Témavezető: Klivényi Péter, MD, PhD, DSc

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika

2018
Szeged

TARTALOMJEGYZÉK

PUBLIKÁCIÓS LISTA	3
BEVEZETÉS.....	5
1. Parkinson-kór	5
2. Monogénes formák.....	5
2.1 Vacuolar protein sorting asszociált protein	5
3. Genetikai rizikófaktork.....	6
3.1 Glükocerebrozidáz.....	6
4. Egyéb Parkinson-kórral asszociált gének.....	6
4.1 D-vitamin receptor (VDR)	6
CÉLKITŰZÉS.....	7
ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	8
1. Alanyok	8
2. DNS izolálás.....	8
3. Genotipizálás.....	8
4. Statisztikai analízis	8
EREDMÉNYEK	9
1. VPS35 gén mutáció.....	9
2. GBA gén mutációk.....	9
3. VDR polimorfizmusok.....	9
MEGBESZÉLÉS.....	11
KONKLÚZIÓ	13
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	14
IRODALOMJEGYZÉK.....	15

PUBLIKÁCIÓS LISTA

A tézis témakörébe tartozó közlemények

Torok R, Török N, Szalardy L, Plangar I, Szolnoki Z, Somogyvari F, Vecsei L, Klivenyi P. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in Hungarians. *Neuroscience Letters* 551: pp. 70-74. (2013)

IF: 2.055

Torok R, Zadori D, Torok N, Csility E, Vecsei L, Klivenyi P. An assessment of the frequency of mutations in the GBA and VPS35 genes in Hungarian patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 610: pp. 135-138 (2016)

IF: 2.180

Egyéb közlemények

Torok R, Salamon A, Sumegi E, Zadori D, Veres G, Molnar MF, Vecsei L, Klivenyi P. Effect of MPTP on mRNA expression of PGC-1 α in mouse brain. *Brain Research* 1660: pp. 20-26 (2017)

IF:2.746

Molnár MF, **Török R**, Szalárdy L, Sümegi E, Vécsei L, Klivenyi P. High-dose 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation elongates the lifespan of Huntington's disease transgenic mice. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 76: pp. 176-81 (2016)

IF:1.207

Szalardy L, Molnar M, **Torok R**, Zadori D, Kovacs GG, Vecsei L, Klivenyi P. Lack of age-related clinical progression in PGC-1 α -deficient mice - implications for mitochondrial encephalopathies. *Behavioural Brain Research* 313: pp. 272-281(2016)

IF: 3.002

Szalardy L, Molnar M, **Torok R**, Zadori D, Vecsei L, Klivenyi P, Liberski P. P, Kovacs G. G. Histopathological comparison of Kearns-Sayre syndrome and PGC-1 α -deficient mice suggests a novel concept for vacuole formation in mitochondrial encephalopathy. *Folia Neuropathologica* 54: pp. 9-22 (2016)

IF: 1.568

Török N, **Torok R**, Klivenyi P, Engelhardt J, Vécsei L. Investigation of vitamin D receptor polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 133: pp. 302-308. (2016)

IF: 2.40

Torok N, **Torok R**, Szolnoki Z, Somogyvari F, Klivenyi P, Vecsei L. The Genetic Link between Parkinson's Disease and the Kynurenine Pathway Is Still Missing. *Parkinson's Disease*. 2015;2015:474135. doi: 10.1155/2015/474135.

IF: 2.098

Veres G, Molnar M, Zadori D, Szentirmai M, Szalardy L, **Torok R**, Fazekas E, Ilisz I, Vecsei L, Klivenyi P. Central nervous system-specific alterations in the tryptophan metabolism in the 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 132: pp. 115-124. (2015)

IF: 2.820

Torok R, Konya JA, Zadori D, Veres G, Szalardy L, Vecsei L, Klivenyi P. mRNA Expression Levels of PGC-1 α in a Transgenic and a Toxin Model of Huntington's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology* 35: pp. 293-301. (2015)

IF: 2.201

Gajda Z, **Torok R**, Horvath Z, Szantai-Kis C, Orfi L, Keri G, Szente M. Protein kinase inhibitor as a potential candidate for epilepsy treatment. *Epilepsia* 52: pp. 579-588. (2011)

IF: 3.961

BEVEZETÉS

1. Parkinson-kór

A Parkinson-kór a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés, amelyet elsősorban a mozgás meglelassulása, izomrigiditás és nyugalmi tremor jellemez.

Patológiájára többek között a substantia nigra dopaminerg sejtjeinek pusztulása, valamint az ubiquitin és az α -synuclein pozitív Lewy testek megjelenése jellemző. Feltételezhető, hogy a betegség kialakulásában fontos szerepe van az öregedésnek, valamint a környezeti- és genetikai faktorok komplex együtthatásának, de a pontos pathomechanizmus ma sem ismert.

A Parkinson-kór döntő többsége sporadikus megjelenésű, és csupán az esetek 15-20%-ában figyelhető meg familiáris halmozódás.

Annak ellenére, hogy a genetikai kutatások szerint a Parkinson-kór számos génnel kapcsolatba hozható, a betegség az esetek <10%-ában öröklődik monogénesen. A monogénes formák mellett számos génmutációt, illetve polimorfizmust azonosították már, melyek elsősorban hajlamosító tényezőként szerepelnek a betegség kialakulásában [1].

2. Monogénes formák

Jelenleg 21 lókuszt ismert, melyeknek mutációi bizonyítottan hozzájárulnak a familiáris Parkinson-kór kialakulásához. Öröklődésük történhet autoszómális domináns és autoszómális recesszív formában is. A kutatások során azonban felmerült, hogy a genetikai faktorok a sporadikus Parkinson-kór kialakulásában is szerepet játszhatnak [1].

2.1 '*Vacuolar protein sorting*' asszociált protein

A vacuolar protein sorting asszociált protein (VPS35) a retromer komplex egyik kulcskomponense. A komplex a fehérjék retrográd transzportját irányítja az endoszómális retikulumból a Golgi-apparátushoz.

A VPS35 gén a 16q11.2 lokalizációban található és számos mutációja ismert, melyek hozzájárulhatnak a neurodegeneratív betegségek kialakulásához.

A mutációk közül a p.D620N misszensz mutációt elsősorban az autoszómális dominánsan öröklődő Parkinson-kórral hozták összefüggésbe, de a mutációt megtalálták néhány sporadikus esetben is [2].

3. Genetikai rizikófaktorok

A Parkinson-kór monogénes formái mellett számos rizikófaktort azonosítottak, melyek közül leggyakrabban az α -synuclein, a leucine-rich repeat kinase 2 [3], illetve, a glükocerebrozidáz gének bizonyos mutációi fordulnak elő [1]. Ezek szerepet játszanak a kórkép kialakulásában, valamint befolyásolják a betegség kezdeti időpontját és progresszióját.

3.1 Glükocerebrozidáz

A glükocerebrozidáz (GBA) egy lizoszómális enzim, ami a glükocerebrozid lebontásáért felelős. A GBA gén az 1q21 lokalizációban található. A mai napig közel 300, nagyrészet missense mutációját írták le, melyek homozigóta formában egy autoszómális recesszíven öröklődő tárolási betegség, a Gaucher-kór kialakulását idézik elő [4]. Heterozigóta formában a GBA variánsok a leggyakoribb Parkinson-kórral asszociált genetikai rizikófaktorok, melyek a betegség kialakulásának esélyét kb. ötszörösére növelik. A mutációk vizsgálata a különböző populációkban nagy hangsúlyt kap, mivel gyakoriságuk igen eltérő a különféle nép-, társadalmi és etnikai csoportokban. A számos mutáció közül a három leggyakoribb a p.N370S, a p.L444P és a p.R120W a nem askenázi zsidó Parkinson-kóros betegekben [5].

4. Egyéb Parkinson-kórral asszociált gének

A monogénes formák és a genetikai rizikófaktorok mellett számos egyéb gén különböző polimorfizmusait is összefüggésbe hozták a betegséggel, például a BACE1, PITX3 vagy a D-vitamin receptor variánsait [6, 7].

4.1 D-vitamin receptor (VDR)

A D-vitamin számos élettani folyamatot befolyásol, többek között szabályozza a kalcium homeosztázist, az immunregulációt, a sejtek növekedését és differenciálódását, valamint ismeretes, hogy a D-vitamin hiánya növeli különböző neurológiai betegségek kialakulásának esélyét, pl. sclerosis multiplex, Alzheimer-kór, és Parkinson-kór [8].

A D-vitamin receptor (VDR) génje a 12q12 lokalizációban található és egy transzkripciósfaktort kódol. A VDR gén számos polimorfizmusát azonosították már [9], melyek közül leggyakrabban a BsmI, az ApaI, a TaqI és a FokI szerepét vizsgálták Parkinson-kóros betegek populációin. A tanulmányok azonban eltérő eredményt adtak [7], melyek háttérében a vizsgált populációk variabilitását feltételezik.

CÉLKITŰZÉS

A Parkinson-kórban szerepet játszó mutációk egyértelműen geográfiai és etnikai különbségeket mutatnak. Számos mutáció vizsgálatát elvégezték már kaukázusi populációkon, különösen észak- és nyugat-európai országokban. Ezzel szemben kevés adat áll rendelkezésre a közép- és kelet-európai régiókból, többek között a magyar lakosságban is hiányos a Parkinson-kóros betegek genetikai variánsainak feltérképezése.

Ezért célul tűztük ki néhány Parkinson-kórral asszociált mutáció vizsgálatát magyar populációban.

Specifikus célok:

- A VPS35 gén p.D620N mutáció gyakoriságának vizsgálata beteg és kontroll csoportban.
- A GBA gén 3 leggyakrabban előforduló mutációjának (p.L444P, p.N370S és p.R120W) vizsgálata.
- A VDR gén FokI, TaqI, ApaI és BsmI polimorfizmusainak tanulmányozása.
- A mutációk betegség kezdetre gyakorolt hatásának vizsgálata.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

1. Alanyok

A VPS35 és a GBA gén mutációk vizsgálatába 124 (átlag életkor: 66,5±9,5 év) Parkinson-kóros beteget és 122 (átlag életkor: 64,3±8,2 év) egészséges kontroll egyént vontunk be.

A VDR polimorfizmusok esetében 100 (átlag életkor: 66,4±9,3 év) Parkinson-kóros beteget és 109 (átlag életkor: 64,0±8,2 év) egészséges kontroll személyt vizsgáltunk.

A beteg csoportot további két alcsoportra osztottuk: a.) a korai kezdetű Parkinson-kór a 60 éves életkor előtti megjelenést, míg b.) a késői kezdetű a 60 éves életkor utáni megjelenést jelentette.

A vizsgálatot az etikai engedélyek (engedélyszám: 556/2013) beszerzését és a betegek hozzájárulását követően kezdtük meg.

2. DNS izolálás

A betegektől levett perifériás vérből a DNS izolálása kisózasos módszerrel történt, majd a mintákat -20°C-on tároltuk a további felhasználásig.

3. Genotipizálás

Az általunk vizsgált összes mutációt polimeráz láncreakció és restrikciós fragment hossz polimorfizmus (PCR-RFLP) technikával határoztuk meg.

4. Statisztikai analízis

A statisztikai analíziseinket SPSS 22.0 programmal végeztük. Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével ellenőriztük. A vizsgált csoportok közötti genotípus gyakoriságok összehasonlítását χ^2 és Fischer-exact próbával végeztük, valamint esélyhányadost (OR) határoztunk meg 95% konfidencia intervallummal (95% CI). A beteg és kontroll csoport közötti különbséget kétmintás t-próbával vizsgáltuk. A szignifikancia határát $p < 0.05$ értékben határoztuk meg.

EREDMÉNYEK

1. VPS35 gén mutáció

A VPS35 gén leggyakoribb mutációját, a p.D620N-t nem tudtuk detektálni sem a beteg, sem pedig a kontroll csoportban az általunk vizsgált populációban (1. táblázat).

	Genotípus		
	GG (%)	GA (%)	AA (%)
Beteg	124 (100)	0 (0)	0 (0)
Kontroll	122 (100)	0 (0)	0 (0)

1. táblázat A VPS35 p.D620N mutáció előfordulása a beteg és a kontroll csoportban

2. GBA gén mutációk

A Parkinson-kóros csoportban 3 beteg (2.4%) hordozta a GBA gén p.L444P mutációját heterozigóta formában. Mindhárom mutációt hordozó beteg korai kezdetű Parkinson-kórban szenvedett (2. táblázat). A kontroll csoportban a mutációt nem tudtuk detektálni.

A GBA mutációt hordozók közt kimutatható volt a fokozott kockázat a Parkinson-kór kialakulására (OR = 6.05).

	Genotípus			p
	AA (%)	AG (%)	GG (%)	
Beteg				
≤60 év	64 (97,6)	3 (2,4)	0 (0)	0.247
>60 év	57 (100)	0 (0)	0 (0)	
Kontroll	122 (100)	0 (0)	0 (0)	

2. táblázat A GBA gén p.L444P genotípus gyakorisága a beteg és a kontroll csoportban

A másik két vizsgált GBA gén mutáció (p.R120W és p.N370S) egyikét sem tudtuk detektálni sem a beteg, sem a kontroll csoportban.

3. VDR polimorfizmusok

A VDR FokI polimorfizmus esetében szignifikáns különbséget találtunk a beteg és a kontroll csoport között genotípus eloszlásban és allél gyakoriságban egyaránt (3. táblázat). A C allélt tartalmazó genotípusok gyakorisága jelentősen nagyobb volt a Parkinson-kóros csoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva (OR=2,677; CC+CT vs. TT p=0,015). Azonban a FokI polimorfizmus nem mutatott összefüggést a betegség kezdetével.

	Genotípus			p	Allél frekvencia		
	CC (%)	CT (%)	TT (%)		C (%)	T (%)	p
Beteg	42 (42)	48 (48)	10 (10)	0.035	132 (66)	68 (34)	0.017
Kontroll	35 (32.1)	49 (45)	25(22.9)		119 (54.6)	99 (45.4)	

3. táblázat A VDR gén FokI polimorfizmus eloszlása és allél frekvenciája

A BsmI, TaqI és ApaI polimorfizmusok esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a beteg és a kontroll csoport között sem a genotípus eloszlásban sem az allél frekvenciában. Továbbá egyik polimorfizmus sem mutatott összefüggést a betegség kezdettel.

MEGBESZÉLÉS

A Parkinson-kór prevalenciája a 60 éves kor feletti populációban magas. A betegséget a motoros és nem motoros tünetek széles spektruma jellemzi. A Parkinson-kór a legtöbb esetben (80-85%) sporadikus előfordulása, a betegek csupán 15-20%-a mutat családi halmozódást. Kialakulásában környezeti faktorok és genetikai tényezők szerepét is feltételezik.

A betegség hátterében sok gén szerepét azonosították már, azonban az eredmények eltérő képet mutatnak a különböző populációkban [1]. A variábilis klinikai megjelenés és a kialakulás hátterében álló genetikai tényezők sokszínűsége is egyértelműen azt mutatja, hogy a Parkinson-kór egy heterogén betegség. A Parkinson-kór heterogenitása miatt a betegségben megtalálható pathogenetikai eltérések azonosítása mellett szükséges lenne különböző szubpopulációk elkülönítése.

Ezért munkánk során a magyar Parkinson-kóros populáció genetikai hátterének megismerése érdekében 3 gén mutációit vizsgáltuk meg.

A Parkinson-kór és a VPS35 p.D620N mutációja kapcsolata

A VPS35 a legnagyobb alegysége a retromer komplexnek, a Parkinson-kórral való kapcsolatát különböző modell organizmusokon vizsgálták: *Drosophila* dopaminerg neuronjaiban a csökkent VPS35 fehérje szint hatására lokomotoros zavar alakult ki [10], míg a p.D620N mutációt hordozó patkányok agyában a dopaminerg neuronok degenerációját találták [11].

Parkinson-kóros betegekben a p.D620N misszensz mutáció elsősorban autoszómális domináns módon öröklődik, bár néhány sporadikus előfordulású Parkinson-kóros betegben is leírták már a megváltozott gén jelenlétét [12, 13].

A mutáció frekvenciája alacsony, 0.1-1% között van a Parkinson-kóros populációban [14], de eloszlása etnikai különbségeket mutat, így; a p.D620N mutáció gyakoribb askenázi zsidó, tunéziai és ausztrál népcsoportokban. Ezzel szemben a p.D620N mutáció jelenlétét nem tudták kimutatni kanadai, norvég és görög Parkinson-kóros betegekben [2, 15].

Munkánk során mi is megvizsgáltuk a VPS35 gén p.D620N mutációját magyar populációban, és sem a Parkinson-kóros, sem a kontroll csoportban nem tudtuk kimutatni a mutációt. Ez az eredmény is azt erősíti, hogy a mutáció előfordulása nagyon ritka sporadikus Parkinson-kóros betegekben.

A Parkinson-kór és a GBA mutációk kapcsolata

Az utóbbi években a Mendeli gének mellett, a sporadikus Parkinson-kór kialakulásában szerepet játszó ritka genetikai variánsokra irányult a figyelem. A Parkinson-kóros betegekben és kontroll csoporton végzett teljes genom asszociációs vizsgálatok (genome-wide association study - GWAS) által számos gént és locust sikerült azonosítani, melyek rizikó faktort jelenthetnek a Parkinson-kór kialakulásában. Ezen vizsgálatokkal újabb gének szerepe került előtérbe a Parkinson-kór kapcsán, mint például a GBA géné [16].

A GBA gén egy lizoszómális enzimet kódol és számos mutációja ismert. A GBA mutációval asszociált Parkinson-kór pontos patomechanizmusa a mai napig ismeretlen, azonban a mutációk befolyásolhatják az enzimaktivitást, ami a betegség kialakulásához vezethet [17].

Számos tanulmányban leírták, hogy a GBA mutációk előfordulási aránya heterozigóta formában magasabb Parkinson-kóros betegekben, azonban itt is megfigyelhető az etnikai csoportok közötti különbség. A p.L444P, a p.N370S és a p.R120W a három leggyakoribb mutáció a nem askenázi zsidó populációban [5], ezért munkánk során ezek gyakoriságát vizsgáltuk. Eredményeink a p.L444P mutáció esetében 2.4%-os előfordulási gyakoriságot mutatnak a Parkinson-kóros betegekben, ezzel szemben a mutáció a kontroll csoportban nem volt jelen.

Ez az eredmény megegyezik más kaukázusi populációkban talált eredményekkel, ahol a gyakoriság 3.1-1.1% között volt [18, 19]. Az eredményeinket tovább vizsgálva azt látjuk, hogy az összes beteg, aki hordozta a mutációt a korai kezdetű Parkinson-kóros csoportba tartozott. Hasonló eredményeket találtak más európai populációkban is, mint például a görög (3.3%), a spanyol (2.66%) és az angol (1.15%) lakosság körében [19-21]. Ezekből az eredményekből arra következtetünk, hogy a mutáció a betegség kialakulásának a kezdetét korábbra tolja.

A p.N370S szerb, francia és portugál populációkban [22, 23], míg a p.R120W mutáció elsősorban japán Parkinson-kóros betegekben igen gyakori [24]. Munkánk során nem tudtunk detektálni sem p.N370S, sem pedig p.R120W mutációt az általunk vizsgált csoportokban. A különböző tanulmányokban született eltérő eredmények egyértelműen arra utalnak, hogy ebben a tekintetben a kaukázusi populáció nem homogén.

A Parkinson-kór és a VDR mutációk kapcsolata

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a Parkinson-kóros betegekben a szérumban a D-vitamin szintje alacsonyabb, így az osteoporózis előfordulási gyakorisága is magasabb [25]. Ebből arra következtettek, hogy a D-vitamin metabolizmusa zavart szenved Parkinson-kóros betegekben. A későbbi kutatások vizsgálták a VDR polimorfizmusok előfordulási gyakoriságát Parkinson-kóros betegekben, azonban eddig kevés adat áll rendelkezésre kaukázusi populációkból [26, 27].

Eredményünk a FokI polimorfizmus esetében mutatott szignifikáns különbséget a beteg és a kontroll csoport között: a C allél frekvenciája szignifikánsan magasabb volt a betegekben. Ebből arra következtetünk, hogy a C allél szerepet játszhat a kórkép kialakulásában. Korábban egy japán és egy kínai populáción végzett tanulmány talált különbséget a FokI polimorfizmus esetében a beteg és a kontroll csoport között [26, 28].

A FokI polimorfizmus a gén 5' kódoló régiójában lokalizálódik. A polimorfizmus egy másik transzlációs iniciációs helyet eredményez, így ha ezen a helyen C allél van, akkor a fehérje 3 aminosavval rövidebb lesz. A fehérje hosszában történő változás pontos szerepe még vitatott, de feltételezhetően ez az aminosav különbség megváltoztathatja a VDR funkcióját [9].

A BsmI, TaqI és ApaI polimorfizmusok esetében nem tudtunk kimutatni eltérést a beteg és a kontroll csoport között, habár korábbi tanulmányokban ezeket a polimorfizmusokat is kapcsolatba hozták a Parkinson-kórral [27].

Ez az első tanulmány, ami európai populációban összefüggést mutatott ki a VDR valamely polimorfizmusa és a Parkinson-kór között.

Vizsgálataink is megerősítik, hogy a Parkinson-kóros populáció egy igen heterogén csoport, ezért a különböző genetikai faktorok azonosítása az eltérő populációkban nagyon fontos. A betegségben szerepet játszó genetikai tényezők felfedezése lehetővé teszi a patomechanizmus pontosabb megértését, ezáltal lehetőséget nyújt újabb terápiás támadáspontú gyógyszerek kifejlesztéséhez.

KONKLÚZIÓ

A Parkinson-kór genetikai hátterének megismerése igen fontos. A sporadikus Parkinson-kóros betegek nagy százaléka hordoz valamilyen mutációt, azonban a mutációk megoszlása geográfiai és etnikai különbségeket mutat.

A vizsgálatunkból kiderült, hogy a GBA gén p.L444P mutációja és a VDR FokI polimorfizmusa szerepet játszhat a Parkinson-kór kialakulásában az általunk vizsgált populációban. Az új genetikai rizikófaktorok felfedezése homogénebb szubpopulációk kiválogatását teszik lehetővé, ezáltal a terápia hatékonysága növelhető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetem fejezem ki témavezetőmnek, Prof. Dr. Klivényi Péternek, rengeteg segítségével, támogatásáért és bátorításáért a munkám során.

Szeretném megköszönni Prof. Dr. Vécsei Lászlónak, hogy helyet és lehetőséget biztosított számomra a Neurológiai Klinikán kísérleteim elvégzéséhez.

Szeretnék köszönetet mondani minden kollegámnak, különösen Dr. Tuka Bernadettnek, Dr. Tóth Eszternek, Dr. Szabó Nikolettának, Dr. Szalárdy Leventének, Dr. Veres Gábornak, Dr. Zádori Dénesnek, Dr. Csete Gergőnek és Tóth Andreának a kísérleteimben nyújtott segítségükért és barátságukért.

Köszönettel tartozom a férjemnek és a családom minden tagjának, akik végtelen szeretetükkel, támogatásukkal és bátorításukkal szüntelen támaszként álltak mellettem.

Jelen munka az MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 'National Excellence Program' a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005, a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052 and Hungarian Brain Research Program Grant no. KTIA_13_NAP-A-II/17 pályázatok finanszírozásával valósult meg.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Kalinderi, K., S. Bostantjopoulou, and L. Fidani, *The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects*. Acta Neurol Scand, 2016.
2. Deng, H., K. Gao, and J. Jankovic, *The VPS35 gene and Parkinson's disease*. Mov Disord, 2013. **28**(5): p. 569-75.
3. Labbe, C. and O.A. Ross, *Association studies of sporadic Parkinson's disease in the genomic era*. Curr Genomics, 2014. **15**(1): p. 2-10.
4. Hruska, K.S., et al., *Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA)*. Hum Mutat, 2008. **29**(5): p. 567-83.
5. Sidransky, E., et al., *Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1651-61.
6. Liu, J., et al., *PITX3 gene polymorphism is associated with Parkinson's disease in Chinese population*. Brain Res, 2011. **1392**: p. 116-20.
7. Niu, M.Y., L. Wang, and A.M. Xie, *Apal, BsmI, FokI, and TaqI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene and Parkinson's Disease*. Chin Med J (Engl), 2015. **128**(13): p. 1809-14.
8. Kesby, J.P., et al., *The effects of vitamin D on brain development and adult brain function*. Mol Cell Endocrinol, 2011. **347**(1-2): p. 121-7.
9. Zmuda, J.M., J.A. Cauley, and R.E. Ferrell, *Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants*. Epidemiol Rev, 2000. **22**(2): p. 203-17.
10. Linhart, R., et al., *Vacuolar protein sorting 35 (Vps35) rescues locomotor deficits and shortened lifespan in Drosophila expressing a Parkinson's disease mutant of Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2)*. Mol Neurodegener, 2014. **9**: p. 23.
11. Tsika, E., et al., *Parkinson's disease-linked mutations in VPS35 induce dopaminergic neurodegeneration*. Hum Mol Genet, 2014. **23**(17): p. 4621-38.
12. Vilarino-Guell, C., et al., *VPS35 mutations in Parkinson disease*. Am J Hum Genet, 2011. **89**(1): p. 162-7.
13. Zimprich, A., et al., *A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease*. Am J Hum Genet, 2011. **89**(1): p. 168-75.
14. Kumar, K.R., et al., *Frequency of the D620N mutation in VPS35 in Parkinson disease*. Arch Neurol, 2012. **69**(10): p. 1360-4.
15. Kalinderi, K., et al., *D620N mutation in the VPS35 gene and R1205H mutation in the EIF4G1 gene are uncommon in the Greek population*. Neurosci Lett, 2015. **606**: p. 113-6.
16. Vacic, V., et al., *Genome-wide mapping of IBD segments in an Ashkenazi PD cohort identifies associated haplotypes*. Hum Mol Genet, 2014. **23**(17): p. 4693-702.
17. Li, Y., et al., *Gaucher-Associated Parkinsonism*. Cell Mol Neurobiol, 2015. **35**(6): p. 755-61.
18. Han, F., et al., *Mutations in the glucocerebrosidase gene are common in patients with Parkinson's disease from Eastern Canada*. Int J Neurosci, 2016. **126**(5): p. 415-21.
19. Neumann, J., et al., *Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease*. Brain, 2009. **132**(Pt 7): p. 1783-94.
20. Kalinderi, K., et al., *Complete screening for glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease patients from Greece*. Neurosci Lett, 2009. **452**(2): p. 87-9.
21. Seto-Salvia, N., et al., *Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course*. Mov Disord, 2012. **27**(3): p. 393-9.
22. Lesage, S., et al., *Mutations in the glucocerebrosidase gene confer a risk for Parkinson disease in North Africa*. Neurology, 2011. **76**(3): p. 301-3.

23. Kumar, K.R., et al., *Glucocerebrosidase mutations in a Serbian Parkinson's disease population*. Eur J Neurol, 2013. **20**(2): p. 402-5.
24. Mitsui, J., et al., *Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease*. Arch Neurol, 2009. **66**(5): p. 571-6.
25. Sato, Y., et al., *Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients*. Mov Disord, 2005. **20**(12): p. 1598-603.
26. Suzuki, M., et al., *25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(2): p. 264-71.
27. Butler, M.W., et al., *Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease*. Ann Hum Genet, 2011. **75**(2): p. 201-10.
28. Han, X., et al., *Vitamin D receptor gene polymorphism and its association with Parkinson's disease in Chinese Han population*. Neurosci Lett, 2012. **525**(1): p. 29-33.