

## 帕金森病

## 帕金森病基础研究进展

尹 舒<sup>1</sup>, 周嘉伟<sup>2</sup>

(1. 中国科学院神经科学研究所, 神经科学国家重点实验室, 上海 200031;

2. 中国科学院大学未来技术学院, 北京 100049)



**【摘要】**帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,临床上主要以运动障碍为特征,病理上主要表现为中脑黑质多巴胺能神经元的慢性死亡。目前对 PD 发病机制的认识尚未完全清楚。近年来,国内外 PD 的基础研究取得了许多重要进展。本文将从以下五个方面对其中一些进展作简要介绍,即大脑  $\alpha$ -突触核蛋白的异常聚集、肠脑轴与 PD、多巴胺能神经元死亡的分子机制、线粒体功能障碍和氧化应激、胶质细胞和外周免疫细胞在 PD 发病过程中的作用等。这些新的进展表明,PD 是一种全身性疾病,不仅累及大脑的多巴胺能神经元、胶质细胞,还涉及外周免疫细胞和其他组织器官。这些新的认识对未来发展更精准的诊断和治疗方法具有重要意义。

**【关键词】**帕金森病; $\alpha$ -突触核蛋白;发病机制**【中图分类号】**R749.15**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-01-22

## Advances in the basic research on Parkinson's disease

Yin Shu<sup>1</sup>, Zhou Jiawei<sup>2</sup>

(1. Institute of Neuroscience, State Key Laboratory of Neuroscience, Chinese Academy of Sciences;

2. School of Future Technology, University of Chinese Academy of Sciences)

**【Abstract】**Parkinson's disease (PD) is a common degenerative disease in the central nervous system, with movement disorder as the main clinical feature and chronic loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra as the main pathological feature. The pathogenesis of PD has not been fully clarified so far. In recent years, important achievements have been made in the basic research on PD in China and foreign countries. This article briefly reviews these research advances from the following five aspects: abnormal aggregation of  $\alpha$ -synuclein in the brain, association between gut-brain axis and PD, molecular mechanism for the death of dopaminergic neurons, mitochondrial dysfunction and oxidative stress, and the role of glial cells and peripheral immune cells in the pathogenesis of PD. These advances show that PD is a systemic disease involving not only dopaminergic neurons and glial cells in the brain, but also peripheral immune cells and other tissue and organs. Such new understanding will help to promote the future development of accurate diagnostic and therapeutic approaches.

**【Key words】**Parkinson's disease;  $\alpha$ -synuclein; pathogenesis**作者简介:**尹 舒, Email: syin@ion.ac.cn,

研究方向: 帕金森病的发病机制。

**通信作者:**周嘉伟, 中国科学院上海神经科学研究所研究员, 神经科学国家重点实验室主任。长期从事神经退行性疾病帕金森病发病机理、多巴胺能神经元发育以及多巴胺能神经传导的分子细胞基础的研究; 首先发现胶质细胞源性神经营养因子 GDNF 受体家族新成员 GFRAL; 阐述了多巴胺受体在星形胶质细胞介导的神经炎症调节过程中的作用; 揭示了新的多巴胺转运体调节的分子机制。在 *Nature*、*Nat Neurosci*、*PNAS*、*J Neurosci* 等国际学术期刊上发表研究论文 50 篇。 *Front Aging Neurosci*、*Transl Neurodegener*、*ACS Chem Neurosci*、*ASN Neuro*、*生理学报*、*生命科学* 等国内外学术期刊编委; 中国生理学会副理事长、中国神经科学学会神经胶质细胞分会主任委员和神经退行性疾病分会副主任委员、中国细胞生物学会神经细胞分会副会长、上海市神经科学学会副理事长等。 Email: jwzhou@ion.ac.cn。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:31430036, 91742116)。

200年前,英国医生 James Parkinson 首次将帕金森病(Parkinson's disease, PD)表现的运动障碍描述为“震颤麻痹”, 半个世纪后, Jean-Martin Charcot 将该疾病命名为 PD, 该名称随之被普遍采用<sup>[1]</sup>。在过去漫长的历史长河中, 人们不断攻坚克难, 逐渐积累了从临床表现、病理特征到遗传特性等各方面对 PD 的丰富认识, 为征服 PD 取得了一个又一个里程碑式的成果。然而时至今日, PD 的发病机制仍未被完全阐明, 更缺乏有效的延缓或阻止 PD 病程的治疗手段和方法。随着人口老龄化问题日益严重, 尽快探明 PD 致病的关键环节, 建立系统且有效的诊疗方法迫在眉睫。

PD 的主要病理特征是黑质多巴胺能神经元的慢性退化。过去几十年来, 人们已提出了多种关于 PD 发病机制的假说, 如线粒体功能障碍、氧化应激、蛋白异常聚集、蛋白激酶功能障碍、细胞内钙稳态失衡、神经炎症等<sup>[2]</sup>。近年来, 有关 PD 的基础研究突飞猛进, 取得了诸多重要进展, 这里选择其中部分进展作简略介绍。

## 1 大脑 $\alpha$ -突触核蛋白的异常聚集

1997年,随着首个家族性PD致病基因SNCA的错义突变发现,遗传因素与PD的关系首次得到确立。目前已经发现多个PD相关基因,尽管有家族史的PD患者比例不到PD总发病率的10%<sup>[1]</sup>,但寻找和确认新的家族遗传性PD致病基因对理解PD的发病机制仍具有重要意义。有趣的是,大型全基因组关联分析证实,与家族性PD相关的基因如SNCA、LRRK2、DJ-1和VPS13C等,也是散发性PD的风险位点<sup>[2]</sup>。

目前已经发现,编码 $\alpha$ -突触核蛋白的基因SNCA在家族性PD患者中存在5种错义突变,即A30P、E46K、H50Q、G51N和A53T。而该蛋白在PD患者黑质尚存的多巴胺能神经元中的异常聚集,即路易小体,是除多巴胺能神经元慢性丢失外,PD脑内又一突出的病理特征。正常情况下, $\alpha$ -突触核蛋白定位于突触前膜,但在PD患者脑内, $\alpha$ -突触核蛋白在路易小体中大量富集并导致神经毒性<sup>[3]</sup>,其聚集的机制一直是人们关心的问题。最近有研究显示,E46K突变可引起 $\alpha$ -突触核蛋白构象的改变,使其从四聚体转变为单体,而后者可形成 $\alpha$ -突触核蛋白的异常聚集,引起突变小鼠中脑黑质多巴胺能神经元的退变和运动功能障碍<sup>[4]</sup>。全基因组分析结果提示,散发性PD患者中与SNCA基因相关的单核苷酸多态性位点能增加 $\alpha$ -突触核蛋白的表达水平,从而增加PD的患病风险<sup>[5]</sup>。

过去的几十年里,大量有关 $\alpha$ -突触核蛋白异常聚集相关的研究都集中在分析神经元中蛋白质的积累和降解层面。这在很大程度上是由于用 $\alpha$ -突触核蛋白的抗体标记神经元中致病蛋白的异常聚集物时所观察到的病理改变最为显著的缘故。然而,越来越多的证据表明,PD患者脑内的胶质细胞也存在异常蛋白聚集物。例如,Braak等<sup>[6]</sup>发现,前脑的星形胶质细胞中有 $\alpha$ -突触核蛋白免疫阳性的聚集物。这些聚集物被认为是星形胶质细胞从神经元中摄取而来,并在溶酶体中进行降解<sup>[7-8]</sup>。到PD晚期,蛋白质聚集物在星形胶质细胞中积累的现象更为显著。事实上,尸检结果表明, $\alpha$ -突触核蛋白免疫阳性的包涵体出现在星形胶质细胞中的概率和出现在神经元中的概率类似<sup>[6,9-12]</sup>。有动物研究资料显示,这些异常蛋白质聚集物可能会影响星形胶质细胞的功能,从而导致神经退行性变。例如, $\alpha$ -突触核蛋白的积累能诱发星形胶质细胞的线粒体损伤<sup>[9]</sup>。实验资料显示,如果选择性地星形胶质细胞中过表达 $\alpha$ -突触核蛋白突变体,可导致小鼠运动障碍,同时伴有星形胶质细胞的活化增生<sup>[13]</sup>。这些证据表明,PD的发病机制比我们的预期要复杂得多。神经退变过程中胶质细胞蛋白聚集物的形成机制,及其对胶质细胞的功能究竟有怎样的影响是非常重要的一个基础性问题,但该问题却长期被人们所忽视。

最近全基因组关联分析揭示了一系列与PD易感性相关的风险基因位点,除了已知的位点外,还发现了一些新位点。这些数据提示,自噬及溶酶体的功能异常可能在PD发病中发挥关键作用<sup>[14]</sup>。有趣的是,在已经鉴定的PD风险位点中,一些候选基因,如BAG家族的成员Bcl-2相关基因3(BAG3)

和三磷酸鸟苷环化水解酶I(GCHI)等,在星形胶质细胞和神经元中均有表达,而这些基因在星形胶质细胞中的表达水平随着PD患者大脑中蛋白聚集量的增加而上调<sup>[15]</sup>,或对其他病理刺激作出响应<sup>[16-17]</sup>,提示这些候选基因在胶质细胞的病理过程中发挥某种作用。

自噬被认为是通过溶酶体途径降解自身蛋白质和功能异常的细胞器的主要过程。 $\alpha$ -突触核蛋白、Tau蛋白相关疾病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症中,自噬功能受损及蛋白质聚集显著增加的现象普遍可见<sup>[18-22]</sup>。之前的1项研究表明,与退行性疾病相关的多种易感基因与自噬-溶酶体的调节有关<sup>[23-24]</sup>。实际上,BAG3和小热休克蛋白HSPB8在PD患者星形胶质细胞中特异性地上调<sup>[15]</sup>并促进自噬,提示由于它们在自噬损伤过程中失调,使胶质细胞的异常蛋白聚集物无法有效清除,从而促使神经退变的发生或进展。PD患者脑内的胶质细胞异常蛋白聚集物的出现和持续存在提出了这样一个问题,即除了BAG3/HSPB8诱导的自噬水平升高之外,是否还有其它机制在这一过程中发挥作用?

$\alpha$ B-晶状体蛋白(B-crystallin,CRYAB)属于小热休克蛋白家族。在中枢神经系统中CRYAB主要表达在星形胶质细胞和少突胶质细胞中<sup>[25]</sup>。CRYAB与多种蛋白聚集相关的神经退行性疾病有关,如阿尔茨海默病、PD、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、Tau蛋白病、亚历山大病和朊蛋白病等<sup>[6,25-32]</sup>。例如,在Tau相关的病理研究中,可经常观察到CRYAB和Tau在胶质细胞中的共定位<sup>[26]</sup>。但胶质细胞CRYAB的表达增加与胶质细胞中异常蛋白积累的关系尚不清楚。本课题组之前发现,CRYAB在成年小鼠腹侧中脑和纹状体的表达量随着年龄的增长而稳步增加<sup>[33]</sup>。并且在PD患者黑质区域存在的异常的CRYAB阳性包涵体定位于星形胶质的细胞样的胶质细胞中<sup>[25]</sup>。因此我们推测,CRYAB可能在脑衰老过程中参与胶质细胞包涵体的形成并参与PD发病过程。本课题组最近的研究结果在这些观察的基础上又向前推进了一步,发现CRYAB是星形胶质细胞中的一个天然的自噬抑制因子。CRYAB的水平升高可导致星形胶质细胞异常蛋白的积累,加重PD等神经退行性疾病的病理过程<sup>[34]</sup>。

## 2 肠脑轴与PD

PD患者的自主神经系统障碍累及全身多个系统,包括胃肠系统。近年来,胃肠道系统与PD发生发展的相关性得到国内外学者的广泛关注。在PD的前驱期,患者即可出现便秘、消化液分泌过多、吞咽困难等相关症状也较为普遍。肠道功能和肠道菌群等方面在PD中的改变是目前大家关注的重点之一。据报道,肠道或盲肠的 $\alpha$ -突触核蛋白、肠道炎症等都与PD相关。最近发现,在正常人的阑尾中存在 $\alpha$ -突触核蛋白聚集物,而切除阑尾的个体数十年后罹患PD的风险下降,PD的起病年龄也得到延迟,提示阑尾中 $\alpha$ -突触核蛋白可能是PD的潜在风险<sup>[35]</sup>。

近几年的研究还显示,肠道微生物不仅参与神经发生、血脑屏障完整性、小胶质细胞成熟和轴突髓鞘化等基本生理过程,还能够调节神经炎症等病理过程<sup>[36]</sup>。在PD患者中,肠



道菌群的数量、种类和分布等都发生了改变。一些 PD 患者的小肠中细菌也大量地增多<sup>[37]</sup>。肠道菌群的组成改变与 PD 的临床表现密切相关<sup>[38]</sup>。对 PD 患者及动物模型肠道菌群的研究显示,它们在组成、数量甚至某些功能方面(如短链脂肪酸的产生)与健康对照相比发生了显著变化,促进了神经炎症的发生,进而贡献于 PD 的神经退变。但对肠道微生物组成上的差异,来自不同实验室或医疗单位所报道的结果并不一致,对肠道菌群的确切作用也未达成共识,这可能与不同单位动物饲养条件、实验方法(样品收集与保存、测序方法)、患者的饮食与生活方式等的差异有关。

尽管如此,现有的临床和动物实验研究已经强烈提示肠道菌群与 PD 的相关性。未来随着国内外多个人类微生物组计划的实施,肠道菌群所蕴含的奥秘将得到进一步揭示,这将为阐述肠道微生物在 PD 发病过程的作用打下基础。目前临床上已有利用粪便移植治疗结肠炎等慢性消化系统疾病的尝试,并取得了一定效果。随着对肠道菌群认识的深入,未来发展以粪便或选择性菌群移植治疗某些特定类型 PD 患者并非没有可能。

### 3 多巴胺能神经元死亡的分子机制

过去在 PD 患者大脑或细胞/整体动物模型中,人们曾观察到多种不同类型的细胞死亡,如细胞坏死、细胞凋亡等。近年来的研究显示,多巴胺能神经元死亡的方式远比想象的要复杂得多。Parthanatos 和铁死亡(ferroptosis)可能在其中发挥了过去尚未了解的作用。

Parthanatos 也称聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly[ADP-ribose] polymerase 1, PARP-1)依赖的细胞死亡,是一种不同于细胞凋亡的特殊类型的细胞死亡方式。当细胞应对基因组过度应激时,PARP-1 激活产生大量的 PAR (poly[ADP-ribose]) 累积,导致(apoptosis-inducing factor, AIF)从线粒体到细胞核的转定位、染色质凝聚,产生大量的 DNA 片段(20~50 kb)。Parthanatos 的发生并不依赖 Caspase,因此 Caspase 抑制剂无法阻止这种死亡。已知 Parthanatos 可发生在多种疾病中,如 PD、脑缺血、心肌梗死和糖尿病等,这为利用 Parthanatos 的特点,实现相关疾病的治疗提供了可能。在 PD 神经退变过程中, $\alpha$ -突触核蛋白异常聚集可激活 PARP-1, PAR 的累积加速了病理性  $\alpha$ -突触核蛋白的形成,引发 Parthanatos。在 PD 患者的脑组织和脑脊液中 PAR 水平增高,表明 PARP 激活在 PD 发病过程中发挥了某种作用,抑制 PARP-1 或许有助于 PD 的治疗<sup>[39]</sup>。

铁死亡是另一种不同于经典细胞凋亡的、由铁依赖的脂质氧化变性所驱动的程序性细胞死亡。脂质修复酶谷胱甘肽过氧化物酶-4 的活性下降是铁死亡的关键步骤之一。新近研究表明,铁死亡在 PD 神经退变过程中同样发挥重要作用<sup>[40]</sup>。

尽管目前在 PD 患者大脑或动物模型中已有多种细胞死亡类型被发现,但哪些类型的细胞死亡方式是最主要的、作用最大的,以及各种已报道的细胞死亡方式之间在时空上的相互关系等都还不清楚。同时,鉴于 PD 的多巴胺能神经元

退变过程涉及多种因素,过程复杂,未来或许还会有新的类型的细胞死亡方式被发现。准确阐述 PD 患者细胞死亡类型和特性对发展针对 PD 的神经保护治疗方法有重要意义。

### 4 线粒体功能障碍和氧化应激

一些证据表明, $\alpha$ -突触核蛋白聚集和线粒体功能障碍形成恶性循环,加剧神经元的退变。在 PD 患者的组织中,线粒体复合体 I 的活性降低<sup>[41]</sup>。且有研究发现,PD 相关基因所编码的蛋白参与了线粒体功能相关的分子通路。例如,LRRK2 突变不仅与自噬紊乱有关,还与线粒体损伤有关。常染色体隐性的 PD 相关基因 PARK2 和 PINK1 所编码的蛋白,能通过线粒体自噬作用共同清除受损的线粒体<sup>[42]</sup>。这进一步支持了线粒体衰竭是 PD 过程中的关键事件的观点<sup>[43]</sup>。

作为线粒体功能障碍的结果,氧化应激在 PD 患者的脑组织中增加。DJ-1(即 PARK7)的突变可导致早发性 PD,而 DJ-1 蛋白是一种抗氧化剂,能在氧化条件下抑制  $\alpha$ -突触核蛋白的聚集。在小鼠中敲除 DJ-1 会导致黑质多巴胺能神经元的蛋白氧化应激性地增加<sup>[44]</sup>。而拥有特长无髓鞘轴突和大量的突触的中脑黑质多巴胺能神经元,尤其易受氧化应激的影响。

### 5 胶质细胞和外周免疫细胞在 PD 发病过程中的作用

除神经元外,大脑中丰富的胶质细胞在 PD 中的功能越来越受关注。脑影像学的研究显示,早在 PD 前驱期,即临床典型运动障碍症状出现之前,大脑中已有胶质细胞异常激活。例如,特发性快速眼动期行为障碍(REM behavior disorder, iRBD)被认为是 PD 患者高发的非运动症状。流行病学研究发现,大多数 iRBD 患者在诊断后约 10 年转化为 PD 的概率为 75.7%,而 14 年的转化率高达 90.9%<sup>[45]</sup>。此外,iRBD 还可发展为路易体痴呆或多系统萎缩。因此,iRBD 是这些神经退行性疾病发病的重要前兆。PET 影像结果显示,iRBD 患者左侧黑质显现显著的小胶质细胞的激活<sup>[46]</sup>,提示 PD 的前期病变与小胶质细胞激活有较大相关性。一般认为,激活的小胶质细胞能够吞噬和降解异常的  $\alpha$ -突触核蛋白聚集体,然而在更多情况下,小胶质细胞分泌大量的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  等促炎因子,加剧神经炎症<sup>[47]</sup>。后者又进一步加速  $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和异常聚集,从而加剧神经元的损伤。

在脑内,激活的小胶质细胞释放的促炎因子以及受损的神经元使星形胶质细胞活化,而过度活化的星形胶质细胞能够急剧加重神经炎症<sup>[48]</sup>。研究表明,激活的星形胶质细胞所分泌的因子相较于小胶质细胞有更直接且更强烈的神经毒性,而抑制星形胶质细胞的激活有助于改善脑内炎症的整体状态<sup>[48-49]</sup>。得益于近年新提出的星形胶质细胞亚群分型的概念,人们将这类具有神经毒性的星形胶质细胞命名为 A1。预计随着新技术(如单细胞测序技术等)的开发和广泛应用,未来对星形胶质细胞亚群和功能的分类将更为精细。从控制神经炎症的角度看,这无疑将有助于对神经炎症的精准干预。

事实上,目前常用的广谱非甾体类抗炎药物虽然能降低 PD 发生的风险,但长期使用后会产生较多的副作用。开发特异性地针对胶质细胞功能调控的药物和方法,则有望实现更好的治疗效果。

除了脑内的胶质细胞,外周的免疫细胞也参与了 PD 神经炎症和黑质多巴胺神经退化的过程。在 PD 患者的血液中 T 淋巴细胞亚群发生了显著改变,并且在脑中黑质区域 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 的 T 淋巴细胞增多<sup>[50]</sup>。最近的 1 项研究显示,自体的 IL-17 分泌型 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞(Th17)通过上调中脑神经元上的受体 IL-17R 的表达并激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而促进神经元的死亡。用已被 FDA 批准上市的 IL-17 抗体 secukinumab 阻断 IL-17 和 IL-17R 的相互作用,则能有效地减少神经元的死亡<sup>[51]</sup>。

## 6 展 望

无论从临床症状、致病原因还是病理机制看,PD 都具有较高的复杂性和异质性。然而现有的治疗方法,如左旋多巴、深部脑刺激(DBS)等虽然在一定时期内对运动症状的改善有效,但对神经保护和疾病进程的阻止或延缓并无作用,甚至还有加重精神类症状的风险。长期以来,人们开发新型高效的抗 PD 药物的努力从未停止,并且近些年有加速推进的趋势。遗憾的是,在啮齿类动物和非人灵长类动物研究中表现良好的先导化合物,在符合临床诊断标准的患者群体中的效果却始终不如预期。除了动物模型的局限性和用药时已错过最佳治疗时期等因素外,所选择的药物靶点本身可能就不是最佳<sup>[52]</sup>。未来 PD 研究的挑战在于寻找 PD 发病过程中真正具有关键意义的环节。

人们越来越趋于认同这样一种观点,即 PD 不单是黑质多巴胺能神经元所引起的运动障碍疾病,它还是涉及中枢神经系统及其它多个系统,如心血管、泌尿、消化以及生殖系统的全身性疾病<sup>[53]</sup>。将 PD 看作一种全身性疾病的观点有助于更加有效地寻找疾病干预的靶组织、靶细胞或药物靶点。如以 GLP1 受体为靶标的激动剂 Exenatide 为例,这种治疗 2 型糖尿病的药物具有非常强的抗氧化和抗炎作用,对 PD 患者也显示出很好的疗效。最近的研究发现,在 PD 动物模型中,改造后的 GLP1 受体激动剂 NLY01 能有效地穿透血脑屏障,作用于小胶质细胞上的 GLP1 受体,阻止小胶质细胞的激活和星形胶质细胞对有刺激作用的放大作用,从而减少  $\alpha$ -突触核蛋白的聚集,降低神经炎症水平,改善小鼠的运动症状并延长模型小鼠的存活时间<sup>[49]</sup>。上文提到特异性地阻断 Th17 淋巴细胞对神经元的毒性,或是改善患者肠道菌群等方法,都有望为 PD 的治疗提供新的思路。

值得注意的是,PD 的异质性极强,只针对单一靶点的治疗往往难以达到好的效果<sup>[54]</sup>。将具有不同的临床症状、病理特征和基因型的 PD 患者加以适当区分和归类,寻找生物标志物并明确定义疾病亚型,势必将有助于针对每个亚群的患者选择精准有效的治疗手段。

## 参 考 文 献

- [1] Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 251–259.
- [2] Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments[J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 28.
- [3] Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease[J]. *Nat Genet*, 2014, 46: 989–993.
- [4] Lashuel HA, Overk CR, Oueslati A, et al. The many faces of alpha-synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 38–48.
- [5] Nuber S, Rajsombath M, Minakaki G, et al. Abrogating native alpha-synuclein tetramers in mice causes a l-dopa-responsive motor syndrome closely resembling Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2018, 100: 75–90 e5.
- [6] Braak H, Sastre M, Del Tredici K. Development of alpha-synuclein immunoreactive astrocytes in the forebrain parallels stages of intraneuronal pathology in sporadic Parkinson's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114: 231–241.
- [7] Lee HJ, Suk JE, Patrick C, et al. Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 9262–9272.
- [8] Lindström V, Gustafsson G, Sanders LH, et al. Extensive uptake of alpha-synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 82: 143–156.
- [9] Booth HD, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40: 358–370.
- [10] Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Widespread occurrence of argyrophilic glial inclusions in Parkinson's disease[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2001, 27: 362–372.
- [11] Wakabayashi K, Hayashi S, Yoshimoto M, et al. NACP/alpha-synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains[J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99: 14–20.
- [12] Braidy N, Gai WP, Xu YH, et al. Uptake and mitochondrial dysfunction of alpha-synuclein in human astrocytes, cortical neurons and fibroblasts[J]. *Transl Neurodegener*, 2013, 2: 20.
- [13] Gu XL, Long CX, Sun L, et al. Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T alpha-synuclein causes neurodegeneration in mice[J]. *Mol Brain*, 2010, 3: 12.
- [14] Chang D, Nalls MA, Hallgrímsson IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci[J]. *Nat Genet*, 2017, 49: 1511–1516.
- [15] Seidel K, Vinet J, den Dunnen WF, et al. The HSPB8-BAG3 chaperone complex is upregulated in astrocytes in the human brain affected by protein aggregation diseases[J]. *Neuropathol Appl Neuro*, 2012, 38: 39–53.
- [16] Foster JA, Christopherson PL, Levine RA. GTP cyclohydrolase I induction in striatal astrocytes following intrastriatal kainic acid lesion [J]. *J Chem Neuroanat*, 2002, 24: 173–179.

- [17] Chiarini A, Armato U, Pacchiana R, et al. Proteomic analysis of GTP cyclohydrolase 1 multiprotein complexes in cultured normal adult human astrocytes under both basal and cytokine-activated conditions [J]. *Proteomics*, 2009, 9: 1850–1860.
- [18] Lee JH, Yu wk, Kumar A, et al. Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations [J]. *Cell*, 2010, 141: 1146–1158.
- [19] Winslow AR, Rubinsztein DC. The Parkinson disease protein alpha-synuclein inhibits autophagy [J]. *Autophagy*, 2011, 7: 429–431.
- [20] Corrochano S, Renna M, Tomas-Zapico C, et al. Alpha-synuclein levels affect autophagosome numbers in vivo and modulate Huntington disease pathology [J]. *Autophagy*, 2012, 8: 431–432.
- [21] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice [J]. *Nature*, 2006, 441: 880–884.
- [22] Wu D, Hao Z, Ren H, et al. Loss of VAPB regulates autophagy in a beclin 1-dependent manner [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34: 1037–1046.
- [23] Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease [J]. *Nat Med*, 2013, 19: 983–997.
- [24] Fang Z, Feng Y, Li YH, et al. Neuroprotective autophagic flux induced by hyperbaric oxygen preconditioning is mediated by cystatin C [J]. *Neurosci Bull*, 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12264-018-0313-8.
- [25] Liu Y, Zhou Q, Tang M, et al. Upregulation of alphaB-crystallin expression in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 1686–1691.
- [26] Dabir DV, Trojanowski JQ, Richter-Landsberg C, et al. Expression of the small heat-shock protein alphaB-crystallin in tauopathies with glial pathology [J]. *Am J Pathol*, 2004, 164: 155–166.
- [27] Iwaki T, Wisniewski T, Iwaki A, et al. Accumulation of alpha B-crystallin in central nervous system glia and neurons in pathologic conditions [J]. *Am J Pathol*, 1992, 140: 345–356.
- [28] Head MW, Corbin E, Goldman JE. Overexpression and abnormal modification of the stress proteins alpha B-crystallin and HSP27 in Alexander disease [J]. *Am J Pathol*, 1993, 143: 1743–1753.
- [29] Iwaki T, Kume-Iwaki A, Liem RK, et al. Alpha B-crystallin is expressed in non-lenticular tissues and accumulates in Alexander's disease brain [J]. *Cell*, 1989, 57: 71–78.
- [30] Renkawek K, Stege CJ, Bosman GJ. Dementia, gliosis and expression of the small heat shock proteins hsp27 and alpha B-crystallin in Parkinson's disease [J]. *Neuroreport*, 1999, 10: 2273–2276.
- [31] Shinohara H, Inaguma Y, Goto S, et al. Alpha B crystallin and HSP28 are enhanced in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Sci*, 1993, 119: 203–208.
- [32] Wang K, Zhang J, Xu Y, et al. Abnormally upregulated alphaB-crystallin was highly coincidental with the astrogliosis in the brains of scrapie-infected hamsters and human patients with prion diseases [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51: 734–748.
- [33] Shao W, Zhang SZ, Tang M, et al. Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via alpha B-crystallin [J]. *Nature*, 2013, 494: 90–94.
- [34] Lu S, Guo YS, Liang PZ, et al. Suppression of astrocytic autophagy by alphaB-crystallin contributes to alpha-synuclein inclusion formation [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 3.
- [35] Killinger BA, Madaj ZS, Rey JW, et al. The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaar5280.
- [36] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167: 915–932.
- [37] Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2014, 20: 535–540.
- [38] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2016, 167: 1469–1480.
- [39] Kam TI, Mao X, Park H, et al. Poly(ADP-ribose) drives pathologic alpha-synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Science*, 2018, 362: eaat 8407.
- [40] Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, et al. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 94: 169–178.
- [41] Drolet RE, Cannon JR, Montero L, et al. Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 36: 96–102.
- [42] Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85: 257–273.
- [43] Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(S1): 216–231.
- [44] Monroy-Jaramillo N, Guerrero-Camacho JL, Rodríguez-Violante M, et al. Genetic mutations in early-onset Parkinson's disease Mexican patients: molecular testing implications [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014, 165B(3): 235–244.
- [45] Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e89741.
- [46] Stokholm MG, Iranzo A2, Østergaard K, et al. Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 789–796.
- [47] Lyman M, Lloyd DG, Ji X, et al. Neuroinflammation: the role and consequences [J]. *Neurosci Res*, 2014, 79: 1–12.
- [48] Liddelov SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541: 481–487.
- [49] Yun SP, Kam TI, Panicker N, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2018, 24: 931–938.
- [50] Brochard V, Combadière B, Prigent A, et al. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119: 182–192.
- [51] Sommer A, Maxreiter F, Krach F, et al. Th17 lymphocytes induce neuronal cell death in a human iPSC-based model of Parkinson's disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23: 123–131.
- [52] Park A, Stacy M. Disease-modifying drugs in Parkinson's disease [J]. *Drugs*, 2015, 75: 2065–2071.
- [53] Schapira AH, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 435–450. [54] Espay AJ, Brundin P, Lang AE. Precision medicine for disease modification in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 119–126.