



Revista Española de Geriatria y Gerontología

www.elsevier.es/regg



Papel de la genética en la etiología de las sinucleinopatías

Xabier Elcoroaristizabal Martín^a, Fernando Gómez Busto^b, M.C. González Fernández^a
y Marian M. de Pancorbo^{a,*}

^aGrupo de Investigación BIOMICS, Departamento de Biología Celular A, Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CIEA) Lucio Lascaray, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, España

^bResidencia San Prudencio, Vitoria-Gasteiz, España

Palabras clave:

Sinucleínas
Demencia por cuerpos de Lewy
Enfermedad de Parkinson
Genética

RESUMEN

La familia de las proteínas conocidas como sinucleínas está compuesta por la α , la β y la γ -sinucleína. La proteína α -sinucleína es la más estudiada por su participación en procesos esenciales del sistema nervioso central. La neurotoxicidad de esta proteína está relacionada con la presencia de multiplicaciones (duplicaciones y triplicaciones) y mutaciones puntuales en la secuencia génica del gen de la α -sinucleína (*SNCA*), expresión diferencial de sus isoformas, así como variaciones en las modificaciones postraduccionales. Está relacionada con las inclusiones citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy presentes también en las denominadas α -sinucleinopatías. En general, la proteína β -sinucleína codificada por el gen *SNCB* interviene como regulador de los procesos desencadenados por la α -sinucleína, viéndose alterada su función por variaciones en la secuencia génica, mientras que γ -sinucleína, codificada por el gen *SNCG*, parece jugar un papel transcendental en determinados procesos tumorales.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of genetics in the etiology of synucleinopathies

ABSTRACT

The protein family known as synucleins is composed of α -, β - and γ -synuclein. The most widely studied is the α -synuclein protein due to its participation in essential processes of the central nervous system. Neurotoxicity of this protein is related to the presence of multiplications (duplications and triplications) and point mutations in the gene sequence of the α -synuclein gene (*SNCA*), differential expression of its isoforms and variations in post-translational modifications. Neurotoxicity is also related to cytoplasmic inclusions known as Lewy bodies (LBs) and Lewy neurites (LNs), which are also present in α -synucleinopathies. In general, the β -synuclein protein, codified by the *SNCB* gene, acts as a regulator of processes triggered by α -synuclein and its function is altered by variations in the gene sequence, while γ -synuclein, codified by the *SNCG* gene, seems to play a major role in certain tumoral processes.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Synucleins
Lewy body dementia
Parkinson's disease
Genetics

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marianpancorbo@gmail.com (M.M. de Pancorbo).

Introducción

Los trastornos neurodegenerativos más prevalentes en las sociedades desarrolladas son la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia por cuerpos de Lewy (DCLw). A lo largo de las 2 últimas décadas estas enfermedades han sido objeto de una intensa investigación. Fruto de estos estudios se descubrieron fibrillas de una proteína acumulada en el córtex cerebral de enfermos de Alzheimer, que se localizaban específicamente en las placas de beta-amiloide¹. Al péptido de 35 aminoácidos y a su precursor de 140 aminoácidos se les denominó NAC (*non-A-beta component of Alzheimer disease amyloid*) y NACP (*non-A-beta component of Alzheimer disease amyloid precursor*), respectivamente. Las predicciones sobre la estructura secundaria del péptido NAC indicaban una fuerte tendencia a la formación de agregados asociados al péptido amiloide¹.

Un año más tarde, en 1994, un grupo de investigadores describió una familia de proteínas en el cerebro humano llamadas sinucleínas: α -sinucleína y β -sinucleína². Ambas proteínas se relacionaron con el NACP y con un trabajo previo sobre las sinucleínas en *Torpedo californica* (raya eléctrica del Pacífico)³.

Estos tímidos inicios en la investigación de las sinucleínas tuvieron, a finales de los años noventa, un desarrollo significativo⁴. El interés de la comunidad científica por las sinucleínas fue consecuencia de las mutaciones encontradas en el gen de la α -sinucleína y su potencial relación causal con la herencia autosómica dominante de la EP⁵⁻⁷.

Gracias a estas investigaciones, actualmente se conoce que la familia de las sinucleínas está formada por α -sinucleína, β -sinucleína y γ -sinucleína. Entre las 3 proteínas hay diferencias de secuencia que condicionan sus funciones y los procesos en los que intervienen. Las variaciones en la secuencia génica de α -sinucleína y β -sinucleína así como las modificaciones postraduccionales están relacionadas con la acumulación intracelular de inclusiones filamentosas en el sistema nervioso central (SNC)⁵⁻¹⁰. Estas inclusiones, llamadas cuerpos de Lewy (CLw), y las neuritas de Lewy (NL) están relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas denominadas sinucleinopatías¹¹⁻¹³. Las sinucleinopatías agrupan la DCLw, la EP y la EP con demencia (EPD), la atrofia multisistémica (AMS) y la neurodegeneración con acumulación de hierro tipo 1 (enfermedad de Hallervorden-Spatz)^{4,14,15}.

Por el contrario, γ -sinucleína es abundante en el sistema nervioso periférico simpático y está principalmente relacionada con diferentes tipos de cáncer¹⁶.

No obstante, pese a los múltiples estudios que vinculan variaciones genéticas en la familia de las sinucleínas con diferentes patologías neurodegenerativas, todavía no se comprende en profundidad cómo éstas alteran las funciones y procesos en los que intervienen. Esta revisión recopila las contribuciones más relevantes sobre genética y etiología de las sinucleinopatías, con especial énfasis en α -sinucleína y β -sinucleína.

Sinucleínas

Las sinucleínas son una familia de proteínas del sistema nervioso que se subdividen en α , β y γ -sinucleínas. Están codificadas por 3 genes bien caracterizados y altamente conservados en vertebrados a lo largo de la evolución. Estos son SNCA (gen de la α -sinucleína), SNCB (gen de la β -sinucleína) y SNCG (gen de la γ -sinucleína)⁴.

Proteína α -sinucleína

La proteína α -sinucleína, también conocida como NACP o synelfin, es el producto del gen SNCA^{3,4}. Está formada por 140 aminoácidos con un peso molecular de 19kDa¹⁷. α -sinucleína tiene como función general intervenir en la transmisión de la señal nerviosa en las neuronas⁴, por lo que se expresa principalmente en el tejido neuronal de mamíferos en áreas del neocórtex, hipocampo, estriado, tálamo y cerebelo,

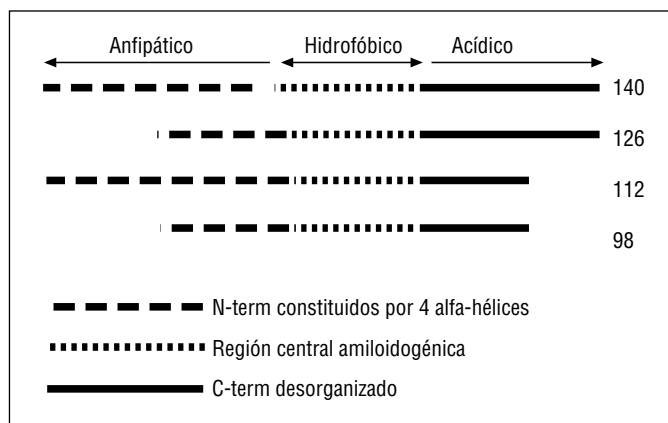


Figura 1. Dominios en las isoformas de la α -sinucleína.

localizándose en el citosol de las terminales presinápticas¹⁸⁻²⁰. Ocasionalmente se encuentra en el núcleo gracias a la capacidad de translocarse a su interior en respuesta a fenómenos de estrés oxidativo o de monoubiquitinación^{21,22}.

Los factores de crecimiento parecen jugar un importante papel en la estimulación y regulación de α -sinucleína en el tejido nervioso⁴. Éstos interactúan con el promotor 5' y el intrón 1 de SCNA, donde hay posiciones de unión a factores de transcripción (FT)²³. Los principales FT que estimulan a α -sinucleína son: a) la neurotrofina NGF (*nerve growth factor*); b) bFGF (*basic fibroblast growth factor*)²⁴; c) C/EBP beta (*CCAAT/enhancer-binding protein beta*)²⁵; y d) IGF-1 (*insulin like factor-1*). IGF-1 controla la expresión de α -sinucleína mediante la activación de la vía PI3K/AKT, de importancia crucial en el crecimiento y la supervivencia celular²⁶.

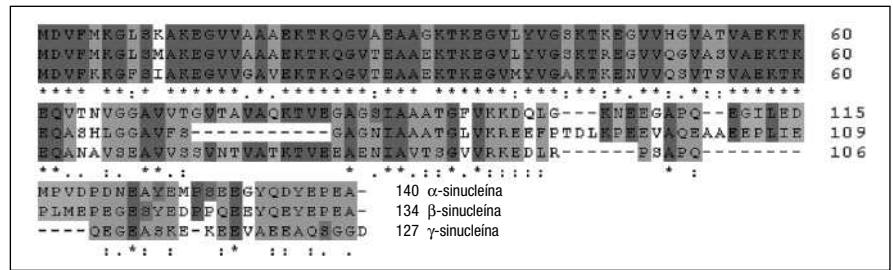
En α -sinucleína hay descritos 6 lugares de *splicing* alternativo y 4 variantes de transcripción de ARN mensajero (ARNm) (fig. 1); los números de acceso a las secuencias depositadas en la base de datos del NCBI son NM_000345.3, NM_001146054.1, NM_001146055.1 y NM_007308.2²⁷. Estas variantes de transcripción generan 4 isoformas funcionales con diferentes tamaños, conocidas como SNCA140, SNCA126, SNCA112 y SNCA98^{28,29}.

La isoforma SNCA140 corresponde al transcrito de todos los exones codificantes del gen SNCA. Esta isoforma presenta una estructura primaria dividida en 3 dominios. El primero de los dominios se corresponde con los residuos 1-60 del extremo N-terminal anfipático, con una alta concentración de residuos básicos dominados por 7 repeticiones imperfectas de la secuencia consenso KTKEGV⁹. Esta secuencia tiene potencialidad estructural para la formación de α -hélice³⁰ en conformación 11/3 (3 vueltas completas cada 11 residuos), similar a la secuencia de las apolipoproteínas³¹. Además, tiene capacidad para la nucleación y la unión a lípidos³².

El segundo de los dominios comprende los residuos 61-95 de la región central que incluye el componente no amiloideo (NAC) altamente hidrofóbico implicado en la agregación de la proteína³³. Por último, los residuos de las posiciones 96 a la 140 corresponden a una región con un alto contenido en aminoácidos ácidos, principalmente glutamato (Glu). Estos residuos causan una desestructuración conformational del extremo C-terminal de la proteína, incluso en presencia de membranas^{34,35}.

De forma general, la proteína nativa tiene una conformación alargada en lugar de globular³⁶, aunque esta estructura varía según tiene lugar el proceso de agregación proteica que culmina formando las fibrillas insolubles³⁷ presentes en los CLw, LN y en las inclusiones citoplasmáticas gliales, que se pueden encontrar en casos de EP, DCLw y EA^{4,38}. Estos agregados podrían ser los responsables de la disfunción celular y desencadenar la muerte neuronal³⁹. En cultivos neuronales del hipocampo de rata se ha comprobado que la adición de α -sinucleína de forma exógena provoca el incremento de la síntesis

Figura 2. Alineamiento de las secuencias aminoacídicas de las sinucleinoproteínas (α , β y γ) y posicionamiento de las modificaciones postransduccionales. S: serina; Y: tirosina; Ser⁸⁷, Ser¹²⁹ y Tyr¹²⁵.



de óxido nítrico (NO). Este aumento en la concentración de NO origina la activación de la caspasa 3, que es clave para iniciar la apoptosis celular⁴⁰.

El resto de las isoformas (SNCA126, SNCA112 y SNCA98) se originan de la delección de determinados exones en los transcritos del ARNm, aunque de forma general conservan los 3 dominios (fig. 2). SNCA126 carece del exón 3 (AAs 41-54), SNCA112 carece del exón 5 (AAs 103-130) y SNCA98 de los exones 3 y 5^{8,29,41,42}.

La expresión de cada isoforma parece estar relacionada con la funcionalidad de la proteína, lo que en último término puede afectar a su capacidad de agregación y la sinucleinopatía con la cual se relaciona⁴³. De esta manera, la isoforma SNCA112 se sobreexpresa en DCLW mientras que la isoforma SNCA98 está presente en las enfermedades con CLW^{29,43}.

Modificaciones postransduccionales: nitración y fosforilación

Las modificaciones postransduccionales (MPT) que sufren las proteínas en los últimos pasos de su biosíntesis son responsables de cambios que alteran sus propiedades esenciales. En α -sinucleína estos cambios implican, entre otros, los procesos de fosforilación, nitración, ubiquitinación, sumoylación, glucosilación y oligomerización con poliaminas⁸. Así, se ha podido observar en modelos animales de EP que la pérdida de neuronas dopaminérgicas se relaciona con la nitración de α -sinucleína. Además, la administración de α -sinucleína nitrada en la *substantia nigra* de ratas generó alteraciones del movimiento similares a las de la EP⁴⁴.

Sin embargo, la fosforilación es el proceso más habitual de las MPT y, a la vez, esencial en los mecanismos de control de la mayoría de los eventos intracelulares en células eucariotas⁴⁵. La fosforilación de α -sinucleína está mediada por cinasas CK-1, CK-2, Pyk2/RAFTK y la familia de las proteínas tirosina cinasa Src (PTK)⁴⁶⁻⁴⁸.

La fosforilación de determinados aminoácidos parece ser clave en algunos procesos, como la oligomerización y fibrillogénesis de los CLW, en los que es más abundante α -sinucleína fosforilada que las formas solubles⁴⁹. Así, la fosforilación de los aminoácidos Tyr¹²⁵ (Pyk2/RAFTK y Src) y Ser¹²⁹ (CK-1 y CK-2) presentes en el extremo C-terminal parecen ser determinantes en la formación de los CLW^{50,51}. La fosforilación Ser¹²⁹ ha sido ampliamente estudiada y se considera crítica en el desencadenamiento de los procesos de agregación y probablemente relacionada con la EP^{51,52} (fig. 2); también se ha podido observar que altera la capacidad de α -sinucleína para inhibir la enzima tirosín-hidroxilasa (TH), limitante en la síntesis de catecolaminas in vitro e in vivo⁵³. Los efectos negativos que parecen derivarse de la fosforilación de este residuo aminoácido podrían verse contrarrestados por la fosforilación de Tyr¹²⁵. Chen et al (2009) han señalado que la EP y otras sinucleinopatías relacionadas podrían ser consecuencia de un delicado equilibrio entre los efectos perjudiciales de Ser¹²⁹ y la acción neuroprotectora de la fosforilación de Tyr¹²⁵, que parece inhibir la formación de oligómeros tóxicos⁵⁴.

En un segundo plano está la fosforilación de Ser⁸⁷, que aparece incrementada en los cerebros de pacientes afectados por EA, DCLW y AMS⁵⁵. Cuando α -sinucleína se encuentra fosforilada en esta posición, y no en Ser¹²⁹, su estructura es menos compacta, más flexible, bloquea la formación de fibrillas in vitro y disminuye su capacidad para unirse

a membranas⁵⁵. Sorprendentemente se ha observado que la fosforilación de Ser¹²⁹ tiene los mismos efectos en la estructura de sinucleína, aunque no modifica las propiedades de interacción con la membrana in vitro, y aunque hay datos previos de la relación entre la fosforilación de la Ser¹²⁹ con los procesos de agregación, también parece que inhibe la fibrinogénesis⁵⁶.

Por tanto, parece que la fosforilación de aminoácidos clave de α -sinucleína juega un importante papel en la patogenia de las sinucleinopatías, condicionando la agregación y la neurotoxicidad de la α -sinucleína. Sin embargo, es necesario profundizar en las funciones en las que están implicadas Ser¹²⁹ y Ser⁸⁷ in vivo, así como su interacción con Tyr¹²⁵.

Funciones de α -sinucleína

En la actualidad, las funciones celulares y los procesos en los que intervienen las sinucleinoproteínas son objeto de intenso debate⁴. α -sinucleína es quizás la proteína más analizada dentro de esta familia, en las 2 últimas décadas.

Inicialmente se observó que α -sinucleína se concentra en los terminales presinápticos en cerebros humanos⁴. Posteriormente se ha observado que resulta fundamental en el funcionamiento normal de las sinapsis^{57,58} debido, principalmente, a su participación en el tráfico vesicular y en el metabolismo de la dopamina.

El importante papel que parece jugar α -sinucleína en el tráfico vesicular se ha establecido por: a) la capacidad de interacción de la estructura secundaria del extremo N-terminal de la proteína, que favorece la interacción con los lípidos de membrana y las vesículas sinápticas^{32,59,60}; b) su función en el reciclaje vesicular como inhibidora de la fosfolipasa D2 (PLD2), que hidroliza la fosfatidilcolina en ácido fosfatídico y diacilglicerol⁶¹⁻⁶³, ambos con función de segundos mensajeros celulares; no obstante, la inhibición de PLD2 por α -sinucleína es objeto de discusión⁶³⁻⁶⁵; y c) su capacidad de condicionar la dinámica de la actina, proteína esencial en el tráfico vesicular por su participación en el proceso de liberación de las vesículas, lo que apoya su relación con la modulación de la función sináptica y la plasticidad⁶⁶.

A pesar de estar bien establecida la relación entre α -sinucleína y PLD2, parece que α -sinucleína afecta a la biogénesis, función y reciclaje de los lípidos de membrana, junto a una participación en la liberación, regulación y movimiento vesicular. Esta función se ha relacionado con la liberación del neurotransmisor dopamina. Ratones α -sinucleína (-/-) presentan una capacidad de liberación de dopamina disminuida, lo que posiblemente condiciona la transducción de señales^{67,68}.

Sin embargo, α -sinucleína no sólo afecta a la liberación de la dopamina, sino también en su génesis. Gracias a la actividad chaperona de α -sinucleína, derivada de las similitudes estructurales con las chaperonas 14-3-3⁶⁹, actúa inhibiendo la TH, enzima limitante de la síntesis de la dopamina^{70,71}. Esto conlleva la disminución de la formación de dopamina^{72,73}.

A la par de este proceso, el estrés oxidativo derivado del metabolismo de la dopamina se relaciona con los procesos neurodegenerativos dopaminérgicos^{74,75}. En la actualidad hay varias hipótesis que intentan explicar la posible vinculación entre este proceso y α -sinucleína.

Por una parte, está la posibilidad de que el bloqueo de las rutas de degradación conlleve la acumulación de α -sinucleína. Los metabolitos de la dopamina son capaces de interactuar con α -sinucleína y estabilizar las protofibrillas^{76,77}, posiblemente porque las modificaciones que ocasiona la dopamina en α -sinucleína bloquean la degradación de la proteína vía autofagia mediada por chaperonas⁷⁸. No obstante, también está la posibilidad de la influencia de α -sinucleína sobre la dopamina. Así, en cultivos celulares se ha observado que la sobreexpresión de α -sinucleína, tanto en los casos de proteína no alterada (*wild-type*; wt) como en los que presentan alteraciones (A30P), favorece la toxicidad celular inducida por la acumulación de dopamina intracelular⁷⁹, por lo que, de una u otra forma, se observa una interacción entre la α -sinucleína y la dopamina que puede desencadenar en la toxicidad neuronal.

Sin embargo, la hipótesis anterior no explica la evolución diferencial de la degradación de las neuronas dopaminérgicas en diferentes zonas del cerebro de los casos de EP⁸⁰. Trabajos recientes muestran que el Ca^{2+} , ión fundamental en funciones celulares (apoptosis, producción energética, transmisión sináptica y plasticidad sináptica), podría dar respuesta a estas observaciones. Previamente se había observado la entrada de Ca^{2+} favoreciendo la síntesis de dopamina⁸¹. Recientemente se ha podido observar que al aumentar los valores de Ca^{2+} citosólicos produce un aumento de los valores de dopamina presentes en el citoplasma neuronal, lo que desencadena sus efectos neurotóxicos⁸². La vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas parece ser consecuencia de la presencia diferencial de un determinado canal iónico (L-type $\text{Ca}(\text{v})1.3 \text{ Ca}^{2+}$) que elevaría la concentración de Ca^{2+} citoplasmático. Las neuronas dopaminérgicas necesitan este canal para el mantenimiento de la actividad de "marcapasos", dependencia que aumenta con la edad⁸³.

De todo lo anteriormente expuesto puede resumirse que α -sinucleína interviene en el mantenimiento del conjunto de las vesículas sinápticas, síntesis y liberación de neurotransmisores, si bien es necesario profundizar en los diversos elementos que interactúan en la vía de la dopamina, como es el caso de los canales de Ca^{2+} y la interacción con α -sinucleína.

SNCA, gen de la α -sinucleína

El gen *SNCA*, cuyo número de acceso en la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI) es NG_011851.1, se extiende a lo largo de 117 kb entre las posiciones cromosómicas 4q21.3-q22 y está formado por 7 exones, 5 de los cuales son codificantes^{9,17,41,84,85}. La revisión de las bases de datos ha mostrado que la secuencia de *SNCA* alberga 887 SNP²⁷, de los cuales la mayoría no origina cambio de aminoácido ni altera el marco de lectura, y sólo unos pocos han sido, por el momento, asociados con patologías neurodegenerativas^{86,87}.

Así, entre el exón 2 y 3 de α -sinucleína se encuentra una secuencia poli-T variable. Esta secuencia parece condicionar la expresión de una de las isoformas de *SNCA* (isoforma *SNCA126*) que se relaciona con el envejecimiento⁸⁸.

Por otro lado, se vio que los SNP rs7684318 y rs3822086 estaban asociados con el riesgo de EP en población Han de China⁸⁹ y con AMS cerebelosa⁹⁰.

El polimorfismo del microsatélite D4S3481 (Rep-1) es quizás el más estudiado con relación a las sinucleinopatías. Se encuentra situado 10 kb aguas arriba del gen *SNCA*. Varios son los estudios⁹¹⁻⁹³, aunque no todos^{94,95}, que han encontrado asociación de este polimorfismo con el riesgo de EP. Además, Rep-1, junto a los SNP rs356219 y rs17016074, presentes en la región 3' y 3'UTR relacionadas con la regulación postranscripcional, se han asociado con los valores de ARNm de la proteína α -sinucleína⁹⁶. Además, el alelo C del SNP rs356219 se ha asociado con mayores valores plasmáticos de α -sinucleína y un mayor riesgo de EP⁹⁷. La expresión diferencial resultante de la presencia de determinados alelos en estos SNP parece influir en el riesgo de EP^{96,98,99}.

El SNP rs356165 presente en la región 3' UTR también se ha relacionado con altos valores de ARNm de α -sinucleína en pacientes con EP⁹⁶. No obstante, estudios posteriores en diferentes poblaciones han obtenido resultados opuestos, mientras que en población asiática no se ha observado asociación de este SNP con la EP¹⁰⁰; estudios en poblaciones de origen caucásico¹⁰¹ y de Norteamérica han obtenido resultados positivos¹⁰². Son necesarios más trabajos para conocer si los resultados observados en distintas poblaciones son originados por la variabilidad genética interpoblacional o tienen una relación con la patología al condicionar la expresión de la α -sinucleína.

En conjunto, parece que esta relación no es tan directa y que pueden existir otros factores que pueden afectar los valores de ARNm, como son los microARN. Se ha podido observar en cultivos celulares que el microARN-7, ampliamente expresado en las neuronas, parece reprimir los valores de α -sinucleína a través de su unión a la región 3'UTR del ARNm, reduciendo incluso los efectos ocasionados por la mutación A53T¹⁰³. Observado este efecto, los microARN podrían estar actuando igualmente contrarrestando una expresión supuestamente favorecida por determinados SNP, lo que hace necesario el estudio de ambos factores con relación a las sinucleinopatías.

Alteraciones en el número de copias del gen *SNCA*

El aumento del número de copias de un gen en el genoma de un organismo es uno de los procesos evolutivos que permiten aumentar la diversidad y adaptación biológica¹⁰⁴. Este proceso puede ser el resultado de entrecruzamiento desigual entre cromátidas y puede originar la duplicación o triplicación génica^{105,106}.

Sin embargo, se han descrito casos de EP familiar con herencia autosómica dominante con aumento en el número de copias (duplicaciones y triplicaciones) del gen *SNCA*¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Los pacientes afectados de duplicación o triplicación del gen *SNCA* manifiestan diferente evolución. Los portadores asintomáticos de la duplicación génica de *SNCA* presentan problemas de aprendizaje¹¹¹ y posteriormente desarrollan de forma precoz la EP con CLW^{107,108} o acompañada de demencia¹¹².

En el caso de los pacientes con triplicación génica, la expresión de *SNCA* está duplicada, con un desarrollo muy precoz de la enfermedad, de consecuencias mortales¹⁰⁹. El aumento de la expresión de la α -sinucleína deteriora la macroautofagia favoreciendo su acumulación y sus efectos neurotóxicos¹¹³. Además, el aumento en el número de copias parece influir también a regiones anexas al gen *SNCA*¹¹⁴, si bien este aspecto está pendiente de ser confirmado.

No obstante, se ha podido observar que el aumento en el número de copias, además de afectar a casos familiares de EP, es más frecuente de lo inicialmente esperado en los casos esporádicos¹¹⁵⁻¹¹⁷. De la comparación de los casos con duplicaciones y triplicaciones se extrae que la expresión de α -sinucleína está directamente relacionada con la afección y la evolución de la EP.

Mutaciones puntuales patogénicas en el gen *SNCA*

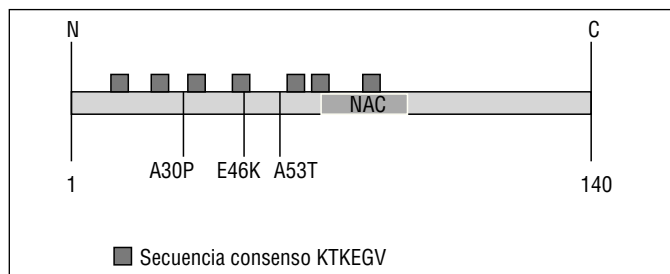
Las mutaciones en la familia de las sinucleínas son muy infrecuentes en la población general. Sin embargo, hay familias portadoras de alteraciones cuyo estudio representa una oportunidad única de conocer el desarrollo de las sinucleinopatías. Hasta la fecha son 3 las mutaciones descritas en *SNCA* (tabla 1; fig. 3).

Polymeropoulos et al descubrieron en 1997 la primera mutación relacionada con la autosómica dominante de la EP (EPAD). Este trabajo vinculaba la EP familiar con presencia de CLW y aparición precoz con la sustitución de una alanina (Ala) por una treonina (Thr) en la posición 53 de α -sinucleína, A53T⁶. La penetrancia de la mutación se estimó en un 85%.

Un año más tarde, Kruger et al describieron una segunda mutación causante del cambio Ala por prolina (Pro) en la posición 30, A30P⁵. Estos pacientes presentaban un fenotipo parecido al de la EP idiopática con un desarrollo precoz. Además, 3 de los 5 casos presentaban demencia y 1 de ellos tenía alucinaciones.

Tabla 1Resumen información de α , β y γ -sinucleína relacionadas con sinucleinopatías

Gen	SNP	Mutaciones	Copias génicas	Modificaciones postranscripcionales	Isoformas	Funciones
SNCA (4q21.3) 7 exones, 5 codificantes	Total: 887 Asociación sinucleinopatía: rs356219 rs17016074 rs7684318 rs3822086 rs356165	A53T, A30T y E46K	Duplicación Triplicación	Fosforilación de Ser ⁸⁷ , Tyr ¹²⁵ y Ser ¹²⁹	SNCA140, SNCA126, SNCA112 y SNCA98	Antiaoptótico Proceso de biosíntesis, secreción, transmisión sináptica de vesículas Sí/no es inhibidor de la PLD2 Síntesis/regulación positiva de la secreción de neurotransmisores Plasticidad sináptica Endocitosis de las vesículas sinápticas Actividad chaperona
SNCB (5q35) 6 exones, 5 codificantes	Total: 53 Asociación sinucleinopatía: rs1352303	V70M y P123H	No descritas	Fosforilación de Ser ¹¹⁸	No descritas con relación a sinucleinopatías	Antiaoptótico No es inhibidor de PLD2 Actividad chaperona Control expresión α -sinucleína
SNCG (10q23) 5 exones codificantes	Total: 37 Asociación sinucleinopatía: rs3750823	No descritas	No descritas	Fosforilación de Ser ¹²⁴	No descritas con relación a sinucleinopatías	Integridad neurofilamentos Modulación arquitectura axonal

**Figura 3.** Posicionamiento de las mutaciones descrita en la α -sinucleína. A: alanina; E: glutamato; K: lisina; NAC: non-A-beta component of Alzheimer disease amyloid; P: prolina; T: treonina.

Por último, Zarranz et al publicaron en 2004 el cambio del aminoácido glutamato (Glu) por lisina (Lys) en la posición 46 de la proteína E46K, en una familia española con parkinsonismo y DCLW con herencia autonómica dominante⁷.

Las 3 mutaciones afectan al dominio N-term anfipático de la α -sinucleína a partir del cual se forman las α -hélices esenciales para la interacción con lípidos³². Específicamente, A53T y A30P no afectan a las repeticiones de la secuencia consenso KTKEGV, imprescindible en el funcionamiento de la proteína, como es el caso de la E46K⁹. No obstante, A53T y A30P originan la pérdida de funciones beneficiosas en la α -sinucleína, como la protección de las neuronas dopaminérgicas contra los efectos perjudiciales de la disfunción mitocondrial y la apoptosis¹¹⁸⁻¹²⁰. En ratas se ha observado que A30P, a diferencia de A53T, parece reducir los niveles de unión de la α -sinucleína con las vesículas relacionadas con el transporte axonal⁵⁹, al modificar la capacidad de formación de α -hélices en el extremo anfipático de la proteína¹²¹. Además, A30P altera la dinámica celular al modificar la capacidad de formación y modificación del citoesqueleto¹²², aspecto que parece comprometer el transporte axonal^{59,123}, y que podría influir en la liberación de neurotransmisores además de favorecer la acumulación proteica de α -sinucleína.

Las 3 mutaciones, A53T, A30P y E46K, incrementan los procesos de agregación de la α -sinucleína respecto a la wt^{124,125}. Sin embargo, estas mutaciones no afectan por igual a las propiedades de la proteína. La mutación E46K parece afectar a la carga neta de la proteína, mientras que las mutaciones A53T y A30P afectarían a la tendencia hacia la formación de estructuras secundarias transitorias¹²⁵. Se ha podido observar que la estructura secundaria transitoria generada por las mutaciones tiene una alta similitud con la wt, si bien las tasas de oligomerización difieren sustancialmente entre los mutantes¹²⁶.

Además, las 3 mutaciones no parecen ser equivalentes en la dinámica de formación de fibrillas y la variedad de fibrilla generada¹²⁷. La formación de fibrillas debida a A30P está menos potenciada que las demás, siendo A53T y E46K similares en la agregación fibrilar^{124,128-130}. Además, a diferencia de wt, A53T y A30P no se translocan a los lisosomas para su degradación por vía autofagia mediada por chaperonas, ya que parecen bloquear el receptor lisosomal LAMP2A, inhibiendo así su degradación y la de otras sustancias¹³¹. La acumulación de proteínas alteradas puede ser consecuencia del bloqueo de la vía natural de degradación.

Globalmente se observa que las mutaciones alteran en mayor o menor medida las propiedades y funciones de la proteína, la capacidad de formación y oligomerización de las fibrillas y las vías de degradación. En último término, los efectos se traducen en una agregación proteica en forma de CLW que podría ser responsable de la muerte neuronal³⁹.

Proteína β -sinucleína

β -sinucleína, con 134 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 14,3 kDa, tiene un 78% de homología con α -sinucleína. La principal diferencia entre ambas radica en la pérdida de 33 nucleótidos, lo cual conlleva a su vez la ausencia de 11 aminoácidos (Val⁷³-Glu⁸³) en la región central altamente hidrofóbica NAC35. La ausencia de estos aminoácidos parece ser la principal razón por la cual β -sinucleína no tiene capacidad de formación de fibrillas, como ocurre con α -sinucleína¹³².

Actualmente hay descritas 2 variantes de transcripción de β -sinucleína con números de acceso NP_001001502.1 y NP_003076.1 en NCBI¹³³. β -sinucleína comparte con α -sinucleína su expresión en el cerebro, específicamente alrededor de las sinapsis neuronales, pero no en células gliales. Este hecho hace suponer importantes similitudes en la organización del promotor y la regulación transcripcional de ambas proteínas⁴. Sin embargo, los elementos reguladores de la expresión de β -sinucleína continúan siendo desconocidos⁴.

Funciones de la β -sinucleína

β -sinucleína se expresa de forma homogénea junto a α -sinucleína en las terminaciones presinápticas del cerebro⁴¹. Sin embargo, resulta difícil encontrar ambas proteínas en los CLW o en los LN¹³⁴. Este hecho ha originado múltiples trabajos destinados a desentrañar los motivos de esta peculiaridad¹³⁵⁻¹³⁷. Los resultados de estas investigaciones apuntan a la capacidad de β -sinucleína de inhibir la formación de fibrillas de α -sinucleína sin incorporarse significativamente a los preci-

pitados¹¹⁵⁻¹¹⁷, incluso cuando las alteraciones en esta última favorecen su agregación¹³⁷. La explicación parece estar en que β -sinucleína se une a los oligómeros de α -sinucleína formando heterooligómeros que inhiben la formación de oligómeros adicionales¹³⁸.

Por otra parte, β -sinucleína, al igual que α -sinucleína, actúa como chaperona evitando los procesos apoptóticos¹³⁹⁻¹⁴³.

De lo anterior se infiere que un posible efecto principal de β -sinucleína es controlar la capacidad de agregación de α -sinucleína en el cerebro para evitar su efecto neurotóxico y favorecer la supervivencia celular. No obstante, es necesario profundizar en el efecto que ocasionan las modificaciones postraduccionales como la fosforilación del residuo Ser¹¹⁸ por la familia de las GRK (*G protein-coupled receptor kinases*) en la función de β -sinucleína¹⁴⁴ (fig. 2).

SNC, gen de la β -sinucleína

β -sinucleína es el producto proteico del gen *SNCB*. Este gen se localiza en el cromosoma 5q35 y está compuesto por 6 exones, de los que sólo 5 son codificantes^{9,145}. El número de acceso de la secuencia de este gen en NCBI es NC_000005.9. En la revisión realizada en la secuencia de *SCNB* hay 53 SNP descritos en NCBI, de los que sólo 7 de ellos se encuentran en la región 3' UTR²⁷. Los trabajos dirigidos a investigar la relación entre SNP y las sinucleinopatías son escasos y los resultados obtenidos no muestran una asociación directa. Éste es el caso del estudio de los SNP rs35035889 y rs1352303 realizado por Brighina et al (2007) en EP. Aunque de forma indirecta, el SNP rs1352303 localizado en la región 5'UTR parece estar relacionado con el retraso en la edad de inicio de la EP en las mujeres; este efecto posiblemente es consecuencia de la variación del lugar de reconocimiento de los factores de transcripción dependientes de estrógenos¹⁴⁶.

Mutaciones puntuales en el gen de β -sinucleína

Ohtake et al (2004)¹⁰ (tabla 1; fig. 4) identificaron 2 mutaciones en el gen *SNCB* en pacientes sin DCLw. La primera de las alteraciones afectaba al exón 4 como consecuencia de una transición 208G-A en heterocigosis, que originaba la sustitución de valina por metionina en el codón 70, V70M; la segunda mutación tiene su origen en el cambio de prolina por histidina en el codón 123, P123H. La mutación V70M afecta a un residuo altamente conservado y es causa de alteración en la estructura terciaria de la proteína. En ningún caso se observaron agregados de β -sinucleína aunque sí se detectaron múltiples regiones del cerebro afectadas por CLw. Los citados autores¹⁰ concluyeron que las alteraciones en el gen *SNCB* pueden dificultar la labor de β -sinucleína en cuanto a su capacidad de inhibir la formación de fibrillas de α -sinucleína y, por tanto, pueden intervenir o incidir indirectamente en la patología de la enfermedad.

Proteína γ -sinucleína

γ -sinucleína está compuesta por 127 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 13,3 kDa siendo, por tanto, la más pequeña de las 3 sinucleínas. Comparte con α -sinucleína su localización en el citoplasma neuronal y la posibilidad de translocarse al interior del núcleo en respuesta al estrés oxidativo¹⁴⁷.

Se han descrito únicamente 2 variantes de transcripción cuyo acceso a NCBI es NP_001001502.1 y NP_003076.1¹³³. Ambas se expresan principalmente en el cerebro, en tejidos oculares y en determinados tejidos tumorales^{16,30,148,149}.

Se han obtenido evidencias de la implicación de γ -sinucleína en la regulación de la integridad de la red de neurofilamentos, y parece estar implicada en la modulación de la arquitectura axonal durante el desarrollo y en el adulto^{150,151}.

Su expresión depende tanto del intrón 1 como de la metilación de su promotor. En este sentido, el intrón 1 presenta un lugar de unión para el FT activador proteico 1 (AP-1) que ha mostrado ser un condicionante de la expresión de γ -sinucleína en los tumores de mama.

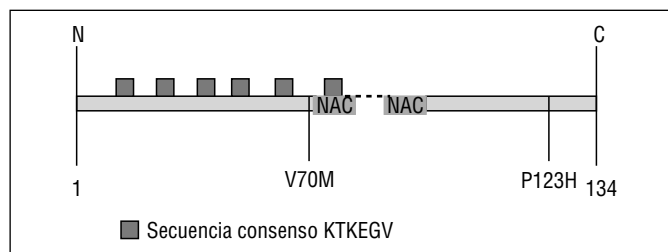


Figura 4. Posicionamiento de las mutaciones de la β -sinucleína. H: histidina; M: metionina; NAC: non-A-beta component of Alzheimer disease amyloid; P: prolina; V: valina.

Además, el estado de metilación de las islas CpG presentes en la región 5' flanqueante del exón 1 parece estar correlacionado con la expresión del gen en los tejidos tumorales de cáncer de mama¹⁵². Por lo tanto, la modificación de la expresión de γ -sinucleína está relacionada con procesos patológicos tumorales^{153,154}, mientras que se desconoce el efecto que pueden tener modificaciones postraduccionales como la fosforilación de la Ser¹²⁴ en el desarrollo de las patologías tumorales¹⁴⁴ (fig. 1).

SNCG, gen de la γ -sinucleína

El gen codificante de la proteína γ -sinucleína, también conocida como Persyn, es *SNCG*, o gen específico de cáncer de mama 1 (BCSG1)¹⁵⁵. *SNCG* se encuentra en el cromosoma 10q23¹⁵⁶, cuya secuencia de referencia en NCBI es NC_000010.9¹³³. Este gen está compuesto por 5 exones codificantes y 5 repeticiones de la secuencia consenso KTEGV junto a un dominio NAC menos hidrofóbico⁹.

Se han descrito 37 SNP en la secuencia de *SNCG*: 6 de ellos generan lugares de *splicing* alternativos (rs1802015, rs10232, rs7096355, rs11550193, rs11550194 y rs12355388) y 3 generan cambio de aminoácido (rs11550191; A → V, rs11550197; T → P, y el rs9864; E → V).

Varios trabajos han abordado la asociación de estos SNP con las enfermedades de Parkinson y Alzheimer¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, si bien ninguno de ellos ha aportado evidencias de asociación. Sin embargo, se ha observado una fuerte asociación entre el SNP rs3750823 y un grupo de pacientes con enfermedad difusa de CLw (EDCLw) formado por pacientes con un diagnóstico clínico de demencia de la EP y demencia con CLw¹⁶⁰.

Es probable que muchos de los SNP no sólo de *SNCG*, sino también de *SNCA* y *SNCB*, no afecten significativamente a la función de las proteínas que codifican y, por tanto, no sea claro su efecto. Sin embargo son necesarios estudios con un mayor número de pacientes y controles para poder examinar adecuadamente los modelos de asociación.

Conclusiones

Las variaciones en la secuencia génica de los genes *SNCA* y *SNCB* tienen diferente relación con las sinucleinopatías. Las multiplicaciones del gen *SNCA* y las mutaciones puntuales descritas en los genes *SNCA* y *SNCB* tienen una relación directa aunque son muy poco frecuentes. Sin embargo, son frecuentes las duplicaciones y triplicaciones del gen *SNCA* que incrementan la expresión de α -sinucleína, habiéndose descrito no sólo en casos con EP familiar, sino también en otros casos aparentemente esporádicos. De los SNP estudiados hasta el momento, sólo se han descrito algunos en *SNCA* relacionados con la capacidad de conferir un riesgo de EP y AMS al estar relacionados con la modificación de la expresión de la α -sinucleína.

De igual modo, las modificaciones postraduccionales de α -sinucleína parecen estar relacionadas con sus efectos neurotóxicos, no habiéndose descrito en β -sinucleína ni en γ -sinucleína.

En síntesis, la tabla 1 recoge las principales características de los genes que codifican las distintas proteínas, sus variantes y las principales funciones atribuidas a éstas hasta el momento.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo técnico y humano de los SGIker (UPV/EHU, MICINN, GV/EJ, FEDER y FSE).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ueda K, Fukushima H, Masliah E, Xia Y, Iwai A, Yoshimoto M, et al. Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:11282-6.
- Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett*. 1994;345:27-32.
- Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*. 1988;8:2804-15.
- Surguchov A. Molecular and cellular biology of synucleins. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2008;270:225-317.
- Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*. 1998;18:106-8.
- 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;276:2045-7.
- Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*. 2004;55:164-73.
- Beyer K. Alpha-synuclein structure, posttranslational modification and alternative splicing as aggregation enhancers. *Acta Neuropathol*. 2006;112:237-51.
- Lavedan C. The synuclein family. *Genome Res*. 1998;8:871-80.
- Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, Onodera O, Kakita A, Takahashi H, et al. Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004;63:805-11.
- Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, Braak E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett*. 1999;265:67-9.
- Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:6469-73.
- Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann NY Acad Sci*. 2000;920:16-27.
- Marti MJ, Tolosa E, Campdelacru J. Clinical overview of the synucleinopathies. *Mov Disord*. 2003;18 Suppl 6:S21-7.
- Dawson TM. Parkinson's disease: Genetics and Pathogenesis. 1st ed New York: Informa Healthcare USA Inc; 2007. p. 404.
- Ji H, Liu YE, Jia T, Wang M, Liu J, Xiao G, et al. Identification of a breast cancer-specific gene, BCSG1, by direct differential cDNA sequencing. *Cancer Res*. 1997;57:759-64.
- Chen X, De Silva HA, Pettenati MJ, Rao PN, St. George-Hyslop P, Roses AD, et al. The human NACP/alpha-synuclein gene: chromosome assignment to 4q21.3-q22 and TaqI RFLP analysis. *Genomics*. 1995;26:425-7.
- Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, Ge N, Flanagan L, De Silva HA, et al. The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron*. 1995;14:467-75.
- Nakajo S, Shioda S, Nakai Y, Nakaya K. Localization of phosphoneuroprotein 14 (PNP 14) and its mRNA expression in rat brain determined by immunocytochemistry and in situ hybridization. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994;27:81-6.
- George JM, Jin H, Woods WS, Clayton DF. Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. *Neuron*. 1995;15:361-72.
- Monti B, Polazzi E, Batti L, Crochemore C, Virgili M, Contestabile A. Alpha-synuclein protects cerebellar granule neurons against 6-hydroxydopamine-induced death. *J Neurochem*. 2007;103:518-30.
- Xu S, Zhou M, Yu S, Cai Y, Zhang A, Ueda K, et al. Oxidative stress induces nuclear translocation of C-terminus of alpha-synuclein in dopaminergic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;342:330-5.
- Clough RL, Dermentzaki G, Stefanis L. Functional dissection of the alpha-synuclein promoter: transcriptional regulation by ZSCAN21 and ZNF219. *J Neurochem*. 2009;110:1479-90.
- Clough RL, Stefanis L. A novel pathway for transcriptional regulation of alpha-synuclein. *FASEB J*. 2007;21:596-607.
- Gómez-Santos C, Barrachina M, Giménez-Xavier P, Dalfo E, Ferrer I, Ambrosio S. Induction of C/EBP beta and GADD153 expression by dopamine in human neuroblastoma cells. Relationship with alpha-synuclein increase and cell damage. *Brain Res Bull*. 2005;65:87-95.
- Kao SY. Rescue of alpha-synuclein cytotoxicity by insulin-like growth factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;385:434-8.
- Safran M, Dalah I, Alexander J, Rosen N, Iny Stein T, Shmoish M, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator. Database (Oxford). 2010:baq020.
- Beyer K, Domingo-Sabat M, Humbert J, Carrato C, Ferrer I, Ariza A. Differential expression of alpha-synuclein, parkin, and synphilin-1 isoforms in Lewy body disease. *Neurogenetics*. 2008;9:163-72.
- Beyer K, Domingo-Sabat M, Lao JI, Carrato C, Ferrer I, Ariza A. Identification and characterization of a new alpha-synuclein isoform and its role in Lewy body diseases. *Neurogenetics*. 2008;9:15-23.
- Clayton DF, George JM. The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends Neurosci*. 1998;21:249-54.
- Davidson WS, Jonas A, Clayton DF, George JM. Stabilization of alpha-synuclein secondary structure upon binding to synthetic membranes. *J Biol Chem*. 1998;273:9443-9.
- Bartels T, Ahlstrom LS, Leftin A, Kamp F, Haass C, Brown MF, et al. The N-terminus of the intrinsically disordered protein alpha-synuclein triggers membrane binding and helix folding. *Biophys J*. 1999;2116-24.
- Han H, Weinreb PH, Lansbury PT Jr. The core Alzheimer's peptide NAC forms amyloid fibrils which seed and are seeded by beta-amyloid: is NAC a common trigger or target in neurodegenerative disease? *Chem Biol*. 1995;2:163-9.
- Jao CC, Der-Sarkissian A, Chen J, Langen R. Structure of membrane-bound alpha-synuclein studied by site-directed spin labeling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:8331-6.
- Norris EH, Giasson BI, Lee VM. Alpha-synuclein: normal function and role in neurodegenerative diseases. *Curr Top Dev Biol*. 2004;60:17-54.
- Weinreb PH, Zhen W, Poon AW, Conway KA, Lansbury PT Jr. NACP, a protein implicated in Alzheimer's disease and learning, is natively unfolded. *Biochemistry*. 1996;35:13709-15.
- Giasson BI, Uryu K, Trojanowski JQ, Lee VM. Mutant and wild type human alpha-synucleins assemble into elongated filaments with distinct morphologies in vitro. *J Biol Chem*. 1999;274:7619-22.
- Wakabayashi K, Hayashi S, Yoshimoto M, Kudo H, Takahashi H. NACP/alpha-synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol*. 2000;99:14-20.
- Beyer K, Ariza A. Protein aggregation mechanisms in synucleinopathies: commonalities and differences. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66:965-74.
- Adamczyk A, Kazmierczak A, Czapski GA, Strosznajder JB. Alpha-synuclein induced cell death in mouse hippocampal (HT22) cells is mediated by nitric oxide-dependent activation of caspase-3. *FEBS Lett*. 2010;584:3504-8.
- Campion D, Martin C, Heilig R, Charbonnier F, Moreau V, Flaman JM, et al. The NACP/synuclein gene: chromosomal assignment and screening for alterations in Alzheimer disease. *Genomics*. 1995;26:254-7.
- Ueda K, Saitoh T, Mori H. Tissue-dependent alternative splicing of mRNA for NACP, the precursor of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205:1366-72.
- Beyer K, Lao JI, Carrato C, Mate JL, López D, Ferrer I, et al. Differential expression of alpha-synuclein isoforms in dementia with Lewy bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004;30:601-7.
- Yu Z, Xu X, Xiang Z, Zhou J, Zhang Z, Hu C, et al. Nitrated alpha-synuclein induces the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of rats. *PLoS One*. 2010;5(4):e9956.
- Hunter T. Protein kinases and phosphatases: the yin and yang of protein phosphorylation and signaling. *Cell*. 1995;80:225-36.
- Ellis CE, Schwartzberg PL, Grider TL, Fink DW, Nussbaum RL. Alpha-synuclein is phosphorylated by members of the Src family of protein-tyrosine kinases. *J Biol Chem*. 2001;276:3879-84.
- Nakamura T, Yamashita H, Nagano Y, Takahashi T, Avraham S, Avraham H, et al. Activation of Pyk2/RAFTK induces tyrosine phosphorylation of alpha-synuclein via Src-family kinases. *FEBS Lett*. 2002;521:190-4.
- Okochi M, Walter J, Koyama A, Nakajo S, Baba M, Iwatsubo T, et al. Constitutive phosphorylation of the Parkinson's disease associated alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2000;275:390-7.
- Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, et al. Alpha-synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol*. 2002;4:160-4.
- Smith WW, Margolis RL, Li X, Troncoso JC, Lee MK, Dawson VL, et al. Alpha-synuclein phosphorylation enhances eosinophilic cytoplasmic inclusion formation in SH-SY5Y cells. *J Neurosci*. 2005;25:5544-52.
- Anderson JP, Walker DE, Goldstein JM, De Laat R, Banducci K, Caccavello RJ, et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. *J Biol Chem*. 2006;281:29739-52.
- Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, Fujiwara H, Koyama S, Sawabe M, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:644-54.
- Lou H, Montoya SE, Alerte TN, Wang J, Wu J, Peng X, et al. Serine 129 phosphorylation reduces the ability of alpha-synuclein to regulate tyrosine hydroxylase and protein phosphatase 2A in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 2010;285:17648-61.
- Chen L, Periquet M, Wang X, Negro A, McLean PJ, Hyman BT, et al. Tyrosine and serine phosphorylation of alpha-synuclein have opposing effects on neurotoxicity and soluble oligomer formation. *J Clin Invest*. 2009;119:3257-65.
- Paleologou KE, Oueslati A, Shakked G, Rospigliosi CC, Kim HY, Lamberto GR, et al. Phosphorylation at S87 is enhanced in synucleinopathies, inhibits alpha-synuclein oligomerization, and influences synuclein-membrane interactions. *J Neurosci*. 2010;30:3184-98.
- Paleologou KE, Schmid AW, Rospigliosi CC, Kim HY, Lamberto GR, Fredenburg RA, et al. Phosphorylation at Ser-129 but not the phosphomimics S129E/D inhibits the fibrillation of alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2008;283:16895-905.
- Al-Wandi A, Ninkina N, Millership S, Williamson SJ, Jones PA, Buchman VL. Absence of alpha-synuclein affects dopamine metabolism and synaptic markers in the striatum of aging mice. *Neurobiol Aging*. 2010;31:796-804.

58. Greten-Harrison B, Polydoro M, Morimoto-Tomita M, Diao L, Williams AM, Nie EH, et al. [alpha]{beta}{gamma}-synuclein triple knockout mice reveal age-dependent neuronal dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:19573-8.
59. Jensen PH, Nielsen MS, Jakes R, Dotti CG, Goedert M. Binding of alpha-synuclein to brain vesicles is abolished by familial Parkinson's disease mutation. *J Biol Chem*. 1998;273:26292-4.
60. McLean PJ, Kawamata H, Ribich S, Hyman BT. Membrane association and protein conformation of alpha-synuclein in intact neurons. Effect of Parkinson's disease-linked mutations. *J Biol Chem*. 2000;275:8812-6.
61. Lohrhus J, Brundin P. Impaired dopamine storage resulting from alpha-synuclein mutations may contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2002;11:2395-407.
62. Ben Gedalya T, Loeb V, Israeli E, Altschuler Y, Selkoe DJ, Sharon R. Alpha-synuclein and polyunsaturated fatty acids promote clathrin-mediated endocytosis and synaptic vesicle recycling. *Traffic*. 2009;10:218-34.
63. Jenco JM, Rawlingson A, Daniels B, Morris AJ. Regulation of phospholipase D2: selective inhibition of mammalian phospholipase D isoenzymes by alpha- and beta-synucleins. *Biochemistry*. 1998;37:4901-9.
64. Ahn BH, Rhim H, Kim SY, Sung YM, Lee MY, Choi JY, et al. Alpha-synuclein interacts with phospholipase D isozymes and inhibits peroxanate-induced phospholipase D activation in human embryonic kidney-293 cells. *J Biol Chem*. 2002;277:12334-42.
65. Rappey I, Gitler AD, Selvy PE, LaVoie MJ, Levy BD, Brown HA, et al. Evidence that alpha-synuclein does not inhibit phospholipase D. *Biochemistry*. 2009;48:1077-83.
66. Bellani S, Sousa VL, Ronzitti G, Valtorta F, Meldolesi J, Chiergatti E. The regulation of synaptic function by alpha-synuclein. *Commun Integr Biol*. 2010;3:106-9.
67. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron*. 2000;25:239-52.
68. Ferrer I. Alpha-synucleinopathies. *Neurologia*. 2001;16:163-70.
69. Ostrerova N, Petrucelli L, Farrer M, Mehta N, Choi P, Hardy J, et al. Alpha-synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins. *J Neurosci*. 1999;19:5782-91.
70. Pérez RG, Waymire JC, Lin E, Liu JJ, Guo F, Zigmond MJ. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neurosci*. 2002;22:3090-9.
71. Zhang L, Wang H, Liu D, Liddington R, Fu H. Raf-1 kinase and exoenzyme S interact with 14-3-3zeta through a common site involving lysine 49. *J Biol Chem*. 1997;272:13717-24.
72. Alerre TN, Akifoliarin AA, Friedrich EE, Mader SA, Hong CS, Pérez RG. Alpha-synuclein aggregation alters tyrosine hydroxylase phosphorylation and immunoreactivity: lessons from viral transduction of knockout mice. *Neurosci Lett*. 2008;435:24-9.
73. Ichimura T, Isobe T, Okuyama T, Takahashi N, Araki K, Kuwano R, et al. Molecular cloning of cDNA coding for brain-specific 14-3-3 protein, a protein kinase-dependent activator of tyrosine and tryptophan hydroxylases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:7084-8.
74. Burke WJ, Li SW, Chung HD, Ruggiero DA, Kristal BS, Johnson EM, et al. Neurotoxicity of MAO metabolites of catecholamine neurotransmitters: role in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*. 2004;25:101-15.
75. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*. 2004;56:331-49.
76. Bisaglia M, Mammi S, Bubacco L. Kinetic and structural analysis of the early oxidation products of dopamine: analysis of the interactions with alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2007;282:15597-605.
77. Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT Jr. Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science*. 2001;294:1346-9.
78. Martínez-Vicente M, Tallozy Z, Kaushik S, Massey AC, Mazzulli J, Mosharov EV, et al. Dopamine-modified alpha-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J Clin Invest*. 2008;118:777-88.
79. Bisaglia M, Greggio E, Maric D, Miller DW, Cookson MR, Bubacco L. Alpha-synuclein overexpression increases dopamine toxicity in BE2-M17 cells. *BMC Neurosci*. 2010;11:41.
80. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*. 1999;122:1437-48.
81. Arita J, Kimura F. In vitro dopamine biosynthesis in the median eminence of rat hypothalamic slices: involvement of voltage-dependent Ca²⁺ channels. *Brain Res*. 1985;347:299-305.
82. Mosharov EV, Larsen KE, Kanter E, Phillips KA, Wilson K, Schmitz Y, et al. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and alpha-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron*. 2009;62:218-29.
83. Chan CS, Guzmán JN, Ilijic E, Mercer JN, Rick C, Tkatch T, et al. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature*. 2007;447:1081-6.
84. Touchman JW, Dehejia A, Chiba-Falek O, Cabin DE, Schwartz JR, Orrison BM, et al. Human and mouse alpha-synuclein genes: comparative genomic sequence analysis and identification of a novel gene regulatory element. *Genome Res*. 2001;11:78-86.
85. Shibasaki Y, Baillie DA, St. Clair D, Brookes AJ. High-resolution mapping of SNCA encoding alpha-synuclein, the non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid precursor, to human chromosome 4q21.3 → q22 by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 1995;71:54-5.
86. Tanaka T. HapMap project. *Nippon Rinsho*. 2009;67:1068-71.
87. Jenuth JP. The NCBI. Publicly available tools and resources on the Web. *Methods Mol Biol*. 2000;132:301-12.
88. Beyer K, Humbert J, Ferrer A, Lao JI, Latorre P, López D, et al. A variable poly-T sequence modulates alpha-synuclein isoform expression and is associated with aging. *J Neurosci Res*. 2007;85:1538-46.
89. Yu L, Xu P, He X, Hu F, Lin Z, Zhu M, et al. SNP rs7684318 of the alpha-synuclein gene is associated with Parkinson's disease in the Han Chinese population. *Brain Res*. 2010;1346:262-5.
90. Al-Chalabi A, Durr A, Wood NW, Parkinson MH, Camuzat A, Hulot JS, et al. Genetic variants of the alpha-synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. *PLoS One*. 2009;4:e7114.
91. Tan EK, Chai A, Teo YY, Zhao Y, Tan C, Shen H, et al. Alpha-synuclein haplotypes implicated in risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;62:128-31.
92. Maraganore DM, De Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Kruger R, et al. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA*. 2006;296:661-70.
93. Myhre R, Toft M, Kachergus J, Hulihan MM, Aasly JO, Klungland H, et al. Multiple alpha-synuclein gene polymorphisms are associated with Parkinson's disease in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:320-7.
94. Spadafora P, Annesi G, Pasqua AA, Serra P, Ciro Candiano IC, Carrideo S, et al. NACP-REP1 polymorphism is not involved in Parkinson's disease: a case-control study in a population sample from southern Italy. *Neurosci Lett*. 2003;351:75-8.
95. Ross OA, Gosal D, Stone JT, Lincoln SJ, Heckman MG, Irvine GB, et al. Familial genes in sporadic disease: common variants of alpha-synuclein gene associate with Parkinson's disease. *Mech Ageing Dev*. 2007;128:378-82.
96. Linnertz C, Saucier L, Ge D, Cronin KD, Burke JR, Browndyke JN, et al. Genetic regulation of alpha-synuclein mRNA expression in various human brain tissues. *PLoS One*. 2009;4:e7480.
97. Mata IF, Shi M, Agarwal P, Chung KA, Edwards KL, Factor SA, et al. SNCA variant associated with Parkinson disease and plasma alpha-synuclein level. *Arch Neurol*. 2010;67:1350-6.
98. Chiba-Falek O, Touchman JW, Nussbaum RL. Functional analysis of intra-allelic variation at NACP-Rep1 in the alpha-synuclein gene. *Hum Genet*. 2003;113:426-31.
99. Sotiropoulos S, Gibney G, Baxevanis AD, Nussbaum RL. A single nucleotide polymorphism in the 3'UTR of the SNCA gene encoding alpha-synuclein is a new potential susceptibility locus for Parkinson disease. *Neurosci Lett*. 2009;461:196-201.
100. Hu FY, Hu WB, Liu L, Yu LH, Xi J, He XH, et al. Lack of replication of a previously reported association between polymorphism in the 3'UTR of the alpha-synuclein gene and Parkinson's disease in Chinese subjects. *Neurosci Lett*. 2010;479:31-3.
101. Winkler S, Hagenah J, Lincoln S, Heckman M, Haugavoll K, Lohmann-Hedrich K, et al. Alpha-synuclein and Parkinson disease susceptibility. *Neurology*. 2007;69:1745-50.
102. Rajput A, Vilarino-Guella C, Rajput ML, Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Lincoln SJ, et al. Alpha-synuclein polymorphisms are associated with Parkinson's disease in a Saskatchewan population. *Mov Disord*. 2009;24:2411-4.
103. Junn E, Lee KW, Jeong BS, Chan TW, Im JY, Mouradian MM. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:13052-7.
104. Otto SP, Yong P. The evolution of gene duplicates. *Adv Genet*. 2002;46:451-83.
105. Zhang L, Gaut BS, Vision TJ. Gene duplication and evolution. *Science*. 2001;293:1755.
106. Zhang Z, Gu J, Gu X. How much expression divergence after yeast gene duplication could be explained by regulatory motif evolution? *Trends Genet*. 2004;20:403-7.
107. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364:1167-9.
108. Ibáñez P, Bonnet AM, Debarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364:1169-71.
109. Miller DW, Hague SM, Clarimon J, Baptista M, Gwinn-Hardy K, Cookson MR, et al. Alpha-synuclein in blood and brain from familial Parkinson disease with SNCA locus triplication. *Neurology*. 2004;62:1835-8.
110. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003;302:841.
111. Keri S, Moustafa AA, Myers CE, Benedek G, Gluck MA. [alpha]-Synuclein gene duplication impairs reward learning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:15992-4.
112. Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton AB, Yoshino H, Imai H, et al. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;59:298-309.
113. Winslow AR, Chen CW, Corrochano S, Acevedo-Arozena A, Gordon DE, Peden AA, et al. Alpha-synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease. *J Cell Biol*. 2010;190:1023-37.
114. Ikeuchi T, Kakita A, Shiga A, Kasuga K, Kaneko H, Tan CF, et al. Patients homozygous and heterozygous for SNCA duplication in a family with parkinsonism and dementia. *Arch Neurol*. 2008;65:514-9.
115. Ahn TB, Kim SY, Kim JY, Park SS, Lee DS, Min HJ, et al. alpha-Synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70:43-9.
116. Brueggemann N, Odin P, Gruenewald A, Tadic V, Hagenah J, Seidel G, et al. Re: Alpha-synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease [author reply]. *Neurology*. 2008;71:1294.
117. Troiano AR, Cazenueve C, Le Ber I, Bonnet AM, Lesage S, Brice A. Re: Alpha-synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease [author reply]. *Neurology*. 2008;71:1295.
118. Jensen PJ, Alter BJ, O'Malley KL. Alpha-synuclein protects naive but not dbcAMP-treated dopaminergic cell types from 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity. *J Neurochem*. 2003;86:196-209.

119. Alves da Costa C, Paitel E, Vincent B, Checler F. Alpha-synuclein lowers p53-dependent apoptotic response of neuronal cells. Abolishment by 6-hydroxydopamine and implication for Parkinson's disease. *J Biol Chem.* 2002;277:50980-4.
120. Da Costa CA, Ancolio K, Checler F. Wild-type but not Parkinson's disease-related ala-53 → Thr mutant alpha-synuclein protects neuronal cells from apoptotic stimuli. *J Biol Chem.* 2000;275:24065-9.
121. Perrin RJ, Woods WS, Clayton DF, George JM. Interaction of human alpha-Synuclein and Parkinson's disease variants with phospholipids. Structural analysis using site-directed mutagenesis. *J Biol Chem.* 2000;275:34393-8.
122. Sousa VL, Bellani S, Giannandrea M, Yousuf M, Valtorta F, Meldolesi J, et al. [alpha]-Synuclein and its A30P mutant affect actin cytoskeletal structure and dynamics. *Mol Biol Cell.* 2009;20:3725-39.
123. Saha AR, Hill J, Utton MA, Asuni AA, Ackerley S, Grierson AJ, et al. Parkinson's disease alpha-synuclein mutations exhibit defective axonal transport in cultured neurons. *J Cell Sci.* 2004;117:1017-24.
124. Greenbaum EA, Graves CL, Mishizen-Eberz AJ, Lupoli MA, Lynch DR, Englander SW, et al. The E46K mutation in alpha-synuclein increases amyloid fibril formation. *J Biol Chem.* 2005;280:7800-7.
125. Rospigliosi CC, McClendon S, Schmid AW, Ramlall TF, Barre P, Lashuel HA, et al. E46K Parkinson's-linked mutation enhances C-terminal-to-N-terminal contacts in alpha-synuclein. *J Mol Biol.* 2009;388:1022-32.
126. Anderson VL, Ramlall TF, Rospigliosi CC, Webb WW, Eliezer D. Identification of a helical intermediate in trifluoroethanol-induced alpha-synuclein aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:18850-5.
127. Harada R, Kobayashi N, Kim J, Nakamura C, Han SW, Ikebukuro K, et al. The effect of amino acid substitution in the imperfect repeat sequences of alpha-synuclein on fibrillation. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:998-1003.
128. Choi W, Zibae S, Jakes R, Serpell LC, Davletov B, Crowther RA, et al. Mutation E46K increases phospholipid binding and assembly into filaments of human alpha-synuclein. *FEBS Lett.* 2004;576:363-8.
129. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat Med.* 1998;4:1318-20.
130. Narhi L, Wood SJ, Steavenson S, Jiang Y, Wu GM, Anafi D, et al. Both familial Parkinson's disease mutations accelerate alpha-synuclein aggregation. *J Biol Chem.* 1999;274:9843-6.
131. Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D. Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science.* 2004;305:1292-5.
132. Kahle PJ, Haass C, Kretschmar HA, Neumann M. Structure/function of alpha-synuclein in health and disease: rational development of animal models for Parkinson's and related diseases. *J Neurochem.* 2002;82:449-57.
133. Sayers EW, Barrett T, Benson DA, Bolton E, Bryant SH, Canese K, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:D5-16.
134. Duda JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Neuropathology of synuclein aggregates. *J Neurosci Res.* 2000;61:121-7.
135. Uversky VN, Li J, Souillac P, Millett IS, Doniach S, Jakes R, et al. Biophysical properties of the synucleins and their propensities to fibrillate: inhibition of alpha-synuclein assembly by beta- and gamma-synucleins. *J Biol Chem.* 2002;277:11970-8.
136. Snyder H, Mensah K, Hsu C, Hashimoto M, Surgucheva IG, Festoff B, et al. Beta-synuclein reduces proteasomal inhibition by alpha-synuclein but not gamma-synuclein. *J Biol Chem.* 2005;280:7562-9.
137. Fan Y, Limprasert P, Murray IV, Smith AC, Lee VM, Trojanowski JQ, et al. Beta-synuclein modulates alpha-synuclein neurotoxicity by reducing alpha-synuclein protein expression. *Hum Mol Genet.* 2006;15:3002-11.
138. Israeli E, Sharon R. Beta-synuclein occurs in vivo in lipid-associated oligomers and forms hetero-oligomers with alpha-synuclein. *J Neurochem.* 2009;108:465-74.
139. Auluck PK, Chan HY, Trojanowski JQ, Lee VM, Bonini NM. Chaperone suppression of alpha-synuclein toxicity in a *Drosophila* model for Parkinson's disease. *Science.* 2002;295:865-8.
140. Hashimoto M, Bar-On P, Ho G, Takenouchi T, Rockenstein E, Crews L, et al. Beta-synuclein regulates Akt activity in neuronal cells. A possible mechanism for neuroprotection in Parkinson's disease. *J Biol Chem.* 2004;279:23622-9.
141. Kim TD, Paik SR, Yang CH, Kim J. Structural changes in alpha-synuclein affect its chaperone-like activity in vitro. *Protein Sci.* 2000;9:2489-96.
142. Lee D, Paik SR, Choi KY. Beta-synuclein exhibits chaperone activity more efficiently than alpha-synuclein. *FEBS Lett.* 2004;576:256-60.
143. Rekas A, Adda CG, Andrew Aquilina J, Barnham KJ, Sunde M, Galatis D, et al. Interaction of the molecular chaperone alphaB-crystallin with alpha-synuclein: effects on amyloid fibril formation and chaperone activity. *J Mol Biol.* 2004;340:1167-83.
144. Pronin AN, Morris AJ, Surguchov A, Benovic JL. Synucleins are a novel class of substrates for G protein-coupled receptor kinases. *J Biol Chem.* 2000;275:26515-22.
145. Lavedan C, Leroy E, Torres R, Dehejia A, Dutra A, Buchholtz S, et al. Genomic organization and expression of the human beta-synuclein gene (SNCB). *Genomics.* 1998;54:173-5.
146. Brighina L, Okubadejo NU, Schneider NK, Lesnick TG, De Andrade M, Cunningham JM, et al. Beta-synuclein gene variants and Parkinson's disease: a preliminary case-control study. *Neurosci Lett.* 2007;420:229-34.
147. Surgucheva I, McMahon B, Surguchov A. Gamma-synuclein has a dynamic intracellular localization. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2006;63:447-58.
148. Surgucheva I, McMahon B, Ahmed F, Tomarev S, Wax MB, Surguchov A. Synucleins in glaucoma: implication of gamma-synuclein in glaucomatous alterations in the optic nerve. *J Neurosci Res.* 2002;68:97-106.
149. Surguchov A, McMahon B, Masliah E, Surgucheva I. Synucleins in ocular tissues. *J Neurosci Res.* 2001;65:68-77.
150. Buchman VL, Adu J, Pinon LG, Ninkina NN, Davies AM. Persyn, a member of the synuclein family, influences neurofilament network integrity. *Nat Neurosci.* 1998;1:101-3.
151. Buchman VL, Hunter HJ, Pinon LG, Thompson J, Privalova EM, Ninkina NN, et al. Persyn, a member of the synuclein family, has a distinct pattern of expression in the developing nervous system. *J Neurosci.* 1998;18:9335-41.
152. Gu YM, Tan JX, Lu XW, Ding Y, Han X, Sun YJ. BCSG1 methylation status and BCSG1 expression in breast tissues derived from Chinese women with breast cancer. *Oncology.* 2008;74:61-8.
153. Lu A, Li Q, Liu J. Regulatory mechanisms for abnormal expression of the human breast cancer specific gene 1 in breast cancer cells. *Sci China C Life Sci.* 2006;49:403-8.
154. Lu A, Zhang F, Gupta A, Liu J. Blockade of AP1 transactivation abrogates the abnormal expression of breast cancer-specific gene 1 in breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2002;277:31364-72.
155. Ninkina NN, Alimova-Kost MV, Paterson JW, Delaney L, Cohen BB, Imreh S, et al. Organization, expression and polymorphism of the human persyn gene. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1417-24.
156. Lavedan C, Dehejia A, Pike B, Dutra A, Leroy E, Ide SE, et al. Contig map of the Parkinson's disease region on 4q21-q23. *DNA Res.* 1998;5:19-23.
157. Su JJ, Xie HJ, Zhao WW, Han HX, Gao T, Xu L, et al. Study on gamma-synuclein gene in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2003;20:444-6.
158. Kruger R, Schols L, Muller T, Kuhn W, Woitalla D, Przuntek H, et al. Evaluation of the gamma-synuclein gene in German Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett.* 2001;310:191-3.
159. Flowers JM, Leigh PN, Davies AM, Ninkina NN, Buchman VL, Vaughan J, et al. Mutations in the gene encoding human persyn are not associated with amyotrophic lateral sclerosis or familial Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 1999;274:21-4.
160. Nishioka K, Wider C, Vilarino-Guell C, Soto-Ortolaza AI, Lincoln SJ, Kachergus JM, et al. Association of alpha-, beta-, and gamma-synuclein with diffuse lewy body disease. *Arch Neurol.* 2010;67:970-5.