

Biomarcadores en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

Rocío García-Ramos

Resumen

La enfermedad de Parkinson plantea en muchos casos un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico. Los biomarcadores ayudan en todas las fases de la enfermedad, pues nos aportan evidencias validadas para establecer un riesgo de enfermedad, realizar un correcto diagnóstico de los pacientes y dar un pronóstico a estos. Sin embargo, hoy día no existen biomarcadores validados y establecidos de manera sistemática en la práctica clínica para la enfermedad de Parkinson. En la enfermedad de Huntington, la determinación de huntingtina mutada en líquido cefalorraquídeo (LCR) es el biomarcador más útil en este momento.

Palabras clave: Biomarcador. Enfermedad prodrómica. Alfa-sinucleína. Demencia.

Abstract

Parkinson's disease brings up in many cases a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician. Biomarkers help in all phases of the disease, because they provide validated evidence to establish a risk of disease, to make a correct diagnosis, and to establish a prognosis of the patients. Nowadays there are no biomarkers validated and routinely established in clinical practice for Parkinson's disease. In Huntington's disease, the determination of mutated huntingtin in cerebrospinal fluid (CSF) is currently the most useful biomarker. (Kranion. 2019;14:45-51)

Corresponding author: Rocío García-Ramos, garciaramosg@yahoo.es

Key words: Biomarker. Prodromal disease. Alpha-synuclein. Dementia.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia. Esto supone un problema de salud pública que obliga a hacer esfuerzos en mejorar nuestras herramientas para realizar un diagnóstico precoz, encontrar fármacos modificadores de la enfermedad y estratificar a los pacientes en función del pronóstico de la enfermedad que padecen. Los biomarcadores son una pieza clave en este proceso.

Según los *National Institutes of Health* (NIH), los biomarcadores se definen como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas,

fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica¹. Existen diferentes tipos de biomarcadores: de riesgo, diagnósticos, pronósticos o terapéuticos. El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable *in vivo* e *in vitro*, no invasivo y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica.

La precisión diagnóstica en la fase clínica de la EP ha mejorado notablemente en los últimos años. Sin embargo, aún hay grandes retos pendientes y,

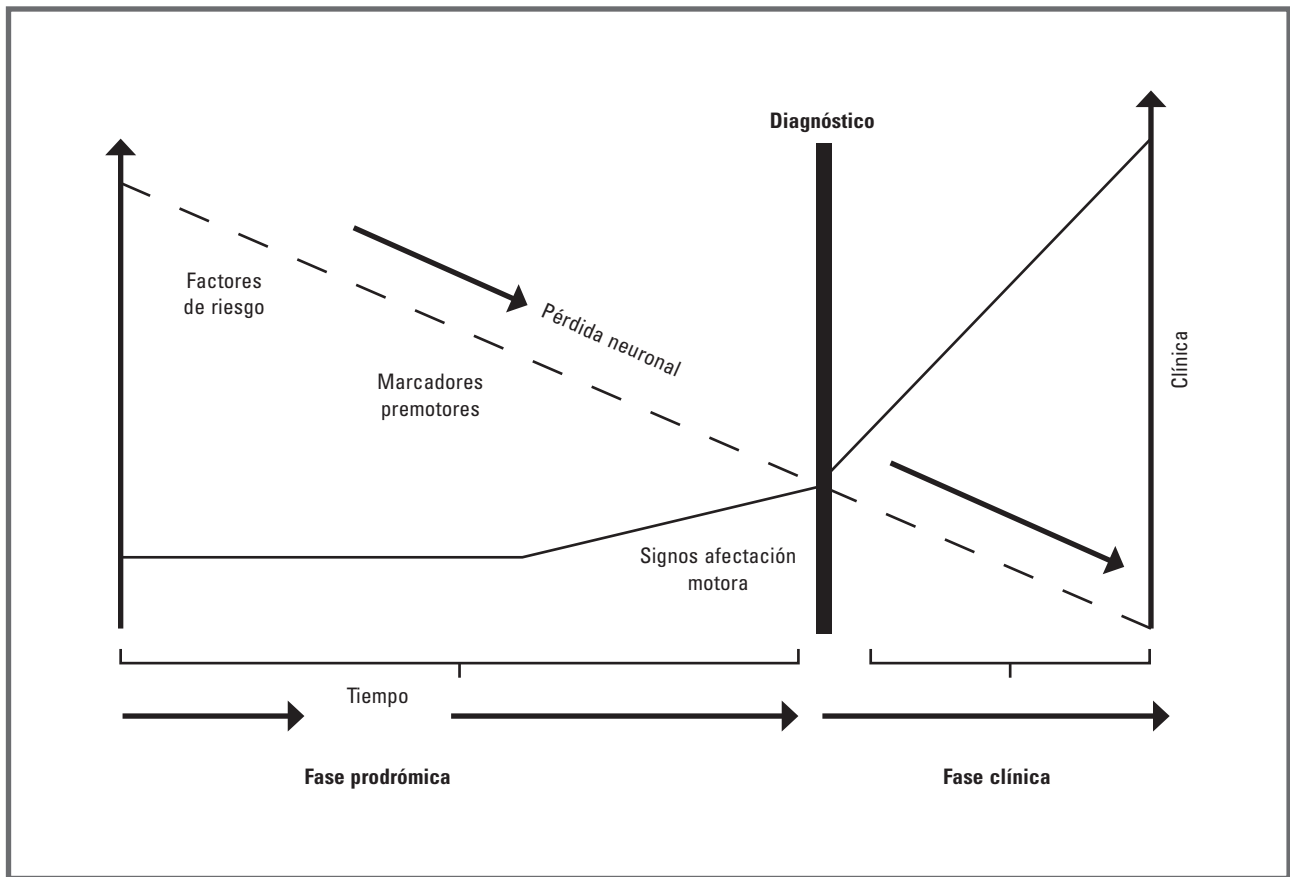


FIGURA 1. Fases de la enfermedad de Parkinson y tipo de biomarcadores.

en muchas ocasiones, el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos (atrofia multisistémica [AMS], parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y demencia con cuerpos de Lewy) e incluso con algunos casos de temblor sigue siendo un reto para el neurólogo clínico. Los nuevos criterios diagnósticos de EP propuestos en 2015 por la *International Parkinson and Movement Disorders Society Task Force for the Definition of PD* han demostrado mayor precisión diagnóstica (92,5%)² respecto a los criterios clásicos del UK-PDSBB (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*) (86,4%)³. La gran variabilidad fenotípica de la enfermedad provoca en muchos casos que, para conocer con exactitud la proteinopatía subyacente, sea necesario llegar hasta la autopsia.

Cuando aparecen los primeros síntomas de la enfermedad, la neurodegeneración está en fase muy avanzada, pues se ha perdido al menos el 60% de las neuronas de la sustancia negra. No deben escatimarse esfuerzos para encontrar marcadores en las fases de riesgo (preclínica) y prodrómica de la enfermedad que permitan un diagnóstico precoz certero, pues en estas fases la probabilidad de error diagnóstico es aún mayor (Fig. 1). Es previsible que, en el futuro, las terapias sean individualizadas y

estén dirigidas a un parkinsonismo concreto, dependiendo su eficacia de su aplicación en fases tempranas de la enfermedad⁴.

Actualmente no se dispone de marcadores sensibles y validados para la EP. Sin embargo, los avances en el descubrimiento de marcadores implicados en la EP han sido muchos, principalmente en la fase clínica de la enfermedad, lo que ayuda al diagnóstico fiable y a mejorar el pronóstico de los pacientes.

Biomarcadores de riesgo de enfermedad de Parkinson

Los biomarcadores de riesgo tienen como objetivo identificar poblaciones con alta probabilidad de desarrollar EP clínica.

Hoy día se sabe que la etiología de la EP es una combinación de susceptibilidad genética, ambiente y estilo de vida. Aunque solo el 10% de los pacientes con EP refieren claros antecedentes familiares, se considera que el factor genético contribuye al menos en el 30% del riesgo de desarrollar la enfermedad. Incluso en los casos de párkinson con enfermedad genética de causa monogénica existe mucha variabilidad en cuanto a penetrancia y edad de inicio⁵.

Estudios de GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) han encontrado al menos 28 *loci* relacionados con el riesgo de desarrollar EP. En estos estudios, las variantes con más fuerza de asociación (y que luego se han replicado) han sido: LRRK2, GBA, MAPT y α -sinucleína. Un metaanálisis ha informado que la α -sinucleína aumenta el riesgo de padecer EP esporádica en 1,2-1,4. Las variantes de LRRK2, G2385R y R1628P suponen el mayor factor de riesgo genético en población asiática. La mutación del *GBA* (gen de la enzima glucocerebrosidasa) en homocigosis causa la enfermedad de Gaucher, una enfermedad de depósito lisosomal caracterizada por el acúmulo de depósitos de glucosilceramida⁶; ser portador en heterocigosis es el mayor factor de riesgo genético de EP: aumenta el riesgo de padecer la enfermedad 5 veces, la enfermedad es de inicio más precoz, de más rápida evolución y con más riesgo de demencia. Por último, el haplotipo H1-MAPT también se ha asociado con mayor riesgo de padecer EP (*Odds Ratio* [OR]: 1,5)⁷.

La *PDGene Database*⁸ es una base de datos pública en continua actualización donde se van añadiendo todos los resultados de estudios de asociación genética y GWAS realizados en EP. Los genes encontrados son numerosos, y muchos de ellos participan en las vías lisosomal y de autofagia, ambas clave en la fisiopatología de la enfermedad⁸.

También es ampliamente conocido por estudios epidemiológicos que el sexo masculino, así como una edad avanzada, confiere más riesgo de padecer EP.

En relación con los factores de riesgo ambientales, el más aceptado es haber estado expuesto a pesticidas y disolventes. Otros factores de riesgo reconocidos son: haber trabajado en granjas, vivir en el campo, beber agua de pozo, haber tomado betabloqueantes y el antecedente de traumatismo craneoencefálico.

Son muchos los estudios epidemiológicos poblacionales cuyo objetivo ha sido localizar factores protectores de EP. Dos se han comunicado de forma sistemática: el hábito tabáquico y el consumo de café. Estos factores probablemente actúan mediante cambios epigenéticos en la expresión del DNA, sin producir cambios en este⁹.

Biomarcadores prodrómicos de la enfermedad de Parkinson

Se sabe con certeza que, en la EP, la neurodegeneración comienza años antes de iniciarse los síntomas clínicos clásicos: rigidez, temblor y acinesia. Son varias las teorías que defienden un posible inicio de la neurodegeneración en el intestino y/o en el bulbo olfatorio. El mayor reto al que nos enfrentamos hoy día es intentar hacer un diagnóstico lo más precoz posible para poder aplicar terapias

antes de que se inicie el declive físico, es decir, diagnosticar la EP en fase prodrómica. Los biomarcadores prodrómicos son biomarcadores de riesgo de fenotipo de conversión de EP prodrómica en EP manifiesta y/o de diagnóstico. Los biomarcadores en fase prodrómica están en fase de investigación y no se dispone de biomarcadores validados.

Biomarcadores clínicos

El diagnóstico de la EP se realiza cuando aparecen los primeros síntomas motores. El reto es identificar síntomas previos al inicio de la neurodegeneración de la sustancia negra consecuencia de la pérdida neuronal en otras regiones del sistema nervioso. Los síntomas derivados de este proceso se conocen como síntomas no motores relacionados con la EP. A fecha de hoy, los marcadores clínicos prodrómicos de la EP son síntomas no motores (Tabla 1). Pueden aparecer hasta 20 años antes del inicio motor de la enfermedad. Muchos de ellos se utilizan en los nuevos criterios de EP prodrómica publicados por la MDS (*The International Parkinson and Movement Disorder Society*)¹⁰.

El marcador prodrómico con más evidencias en este momento es el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSREM). Otros síntomas no motores, como la alteración subclínica y clínica del test del olfato o anosmia, la somnolencia excesiva diurna, la depresión, la disfunción autonómica (hipotensión, estreñimiento, alteraciones urinarias y disfunción eréctil) y los signos motores sutiles, también aparecen en fase premotora de la enfermedad. Tienen poca rentabilidad diagnóstica de forma aislada, pero la combinación de algunos de ellos con otros biomarcadores predice el diagnóstico de forma más precisa¹¹.

Biomarcadores proteicos

Sería de gran ayuda para los clínicos la posibilidad de realizar una determinación en sangre u otro fluido de pacientes con sospecha de EP prodrómica o de pacientes en riesgo que realmente predijera, con un elevado VPP (valor predictivo positivo), el diagnóstico de la enfermedad.

El biomarcador más prometedor en la EP prodrómica es la determinación de α -sinucleína. Es fundamental identificar el tipo de α -sinucleína (total, oligomérica, fosforilada o nitrosilada), la técnica de medición y el fluido en el que se determina (saliva, suero, LCR o tejido periférico). De todos los estudios realizados, el más prometedor en EP prodrómica es la determinación de α -sinucleína total en el LCR¹². Se sabe que sus niveles bajan con la edad, pero está bien contrastado que los niveles de α -sinucleína en LCR son más bajos en pacientes con EP que en individuos sanos¹³.

TABLA 1. Marcadores clínicos premotores de la enfermedad de Parkinson

| | Riesgo de EP | Tiempo hasta la enfermedad | Desventajas |
|--|--------------|---|---|
| Hiposmia | 5 | Desconocido; alta prevalencia en mayores de 80 años (> 75%) | Pruebas poco estandarizadas; no se sabe con exactitud el inicio previo a la EP |
| TCSREM | 50 | Hasta 13 años antes | Se asocia a otras sinucleinopatías (> 60% de los casos a los 10 años del comienzo); preferible disponer de un PSG |
| Depresión | 1,8 | Desconocido; en el 30% precede al diagnóstico | Elevada prevalencia en la población general |
| Estreñimiento | 2,5 | Hasta > 15 años antes | Elevada prevalencia en la población general |
| Disfunción autonómica: urinaria, eréctil e hipotensión | 2-4 | Hasta 10 años antes | Nivel de evidencia bajo; pluripatología asociada |
| Signos motores sutiles | 10 | 4-5 años antes | La evaluación de la población por expertos es poco rentable |

EP: enfermedad de Parkinson; PSG: polisomnograma; TCSREM: trastorno de conducta durante el sueño REM.
 Adaptada de Postuma, et al., 2016⁹.

Hay algún dato sin confirmar sobre que en individuos en riesgo la disminución de ácido úrico en suero sería un biomarcador de riesgo de conversión a EP¹⁴.

Un campo que probablemente permita grandes avances es la biopsia de tejidos periféricos (piel, glándulas salivares, intestino, etc.) para determinar la α -sinucleína. También hay algún estudio prometedor de microRNA en sangre periférica en la EP prodrómica. Sin duda, queda mucho por investigar¹⁵.

Biomarcadores de imagen

La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, *pars compacta*, es el marcador histológico más característico que puede determinarse mediante pruebas de imagen. Se detecta una pérdida de neuronas melánicas y acúmulo de hierro. En estudios neuropatológicos por histoquímica se ha determinado que las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se agrupan en estructuras denominadas nigrosomas, siendo el más importante el nigrosoma 1, que a su vez tiene el mayor volumen. Un metaanálisis ha demostrado un aumento de la hiperintensidad de la parte dorsolateral de la sustancia negra (nigrosoma 1) por acúmulo de hierro mediante RM de alto campo magnético (3 T) y de muy alto campo (7 T). Se ha encontrado que la ausencia del nigrosoma 1 permite una sensibilidad del 100% y una especificidad de 84,6% para distinguir EP de controles sanos, y se relaciona con la lateralidad de la EP¹⁶.

Pero, ¿cuánto tiempo lleva la degeneración en marcha cuando somos capaces de detectarla por RM? No es posible saberlo en pacientes en riesgo ni en la población general de forma sistemática, por lo que pierde su valor como marcador premotor.

Con ecografía, el 90% de los pacientes con EP muestran hiperecogenicidad de la sustancia negra frente al 10% de los controles sanos. El problema es que un 10-20% la población no tiene una buena ventana acústica. Esta técnica permite distinguir la EP de otros parkinsonismos que no muestran esta característica, como la AMS y la parálisis supranuclear progresiva. Esta alteración se considera un factor de riesgo (aumenta el riesgo hasta 20 veces) y de diagnóstico en fase prodrómica de la EP, pero no de pronóstico, pues la hiperecogenicidad no progresa con el tiempo¹³.

Las pruebas de neuroimagen funcional, especialmente el DaTSCAN®, no permiten diferenciar la EP de otros parkinsonismos, y en las formas genéticas pueden ser negativas. Igualmente, la SPECT cardíaca con ¹²³I-MIBG (¹²³I-metayodobencilguanidina) detecta el depósito de α -sinucleína de forma precoz en el sistema nervioso autónomo postsináptico, permitiendo diferenciar la EP de otras formas de parkinsonismo.

Muchos estudios han mostrado una alteración de la sustancia negra en el 40% de los pacientes con TCSREM, alteración que además progresa con el tiempo. En el estudio PARS (Parkinson's Associate Risk Syndrome Study), los pacientes con alteración en el DaTSCAN® tuvieron más frecuencia

TABLA 2. Pronóstico clínico y marcadores relacionados

| | Proteico | Genética | Neuroimagen |
|----------------------|---|-------------------|---------------------------------|
| Pronóstico motor | α -sinucleína en LCR | GBA | |
| Pronóstico cognitivo | β -amiloide y tau en LCR NF-L en LCR | GBA MAPT H1/H1 | Grosor cortical PET-amiloide |

LCR: líquido cefalorraquídeo; GBA: glucocerebrosidasa; NF-L: neurofilamentos de cadena ligera; MAPT: proteína tau asociada a microtúbulos; PET: tomografía por emisión de positrones.

de anosmia y TCSREM. No se sabe con cuánta antelación se alteran estos test, pero puede variar, según estudios, entre 5 y 15 años¹⁷.

El campo de los marcadores prodrómicos se amplía cada año. Su combinación permite realizar con elevada probabilidad el diagnóstico de un paciente. Los recientes criterios de la MDS utiliza ratios de riesgo para poder realizar el diagnóstico¹⁰.

Biomarcadores diagnósticos y pronósticos de enfermedad de Parkinson

La medicina de precisión es un nuevo enfoque en la prevención y el tratamiento de las enfermedades, pues considera la variabilidad en la genética, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona. En el caso de la EP, debido a la gran variabilidad fenotípica y genotípica de los pacientes, supondría una aproximación clínica que mejoraría mucho el pronóstico y tratamiento de los pacientes. Para ello, es muy importante caracterizar cada paciente atendiendo a todos los factores que definen la enfermedad. Los marcadores en esta fase de diagnóstico clínico nos permiten estratificar pacientes en función del riesgo de deterioro motor, cognitivo y/o respuesta terapéutica.

Biomarcadores clínicos

Son bien conocidos los múltiples intentos de dividir fenotípicamente a los pacientes con EP y las muchas clasificaciones y denominaciones propuestas. La idea es estratificar a los pacientes en función del riesgo de desarrollar una enfermedad con mejor o peor pronóstico. Hay varios conceptos clave que se repiten: la presencia de síntomas no motores importantes desde el inicio (disfunción urinaria, TCSREM, anosmia) y un fenotipo de predominio acinético y con alteración de los reflejos posturales precoz se asocian con más riesgo de síntomas no dopaminérgicos y no motores graves (como demencia) a corto y medio plazo¹⁷.

Biomarcadores genéticos

Tal como se ha comentado antes, la presencia de mutaciones en el *GBA* y el haplotipo H1/H1 de *MAPT* se ha asociado con mayor riesgo de demencia.

Biomarcadores proteicos

La EP se caracteriza por la agregación de proteína α -sinucleína en forma de cuerpos de Lewy. Si existe una proteína que merezca aunar todos los esfuerzos para su detección en un lugar fácilmente accesible, que sea claramente diferencial respecto a controles, y que sea reproducible en todas las formas fenotípicas de la enfermedad, es esta. Se han hecho estudios en prácticamente todos los fluidos corporales y en todos los tejidos. Hoy en día, el enfoque más prometedor es estudiar los niveles de α -sinucleína y sus isoformas en LCR y otros fluidos corporales (Tabla 2). Sin embargo, sigue sin poder considerarse un biomarcador útil. Uno de los principales problemas de su detección es la contaminación con sangre de las muestras, pues los eritrocitos tienen altos niveles de α -sinucleína¹⁸.

Los niveles de α -sinucleína total están disminuidos en el LCR respecto a controles sanos. Es preciso hacer estudios para determinar en qué momento comienzan a disminuir y qué ocurre durante la evolución de la enfermedad. Además, también disminuyen en la AMS, por lo que no son útiles para diferenciar entre EP y esta entidad. Por otro lado, se ha comunicado elevación de los niveles de α -sinucleína oligomérica en el LCR, pero todavía hay pocos estudios al respecto. Se ha encontrado niveles más altos de esta isoforma en pacientes con EP y demencia en comparación con EP sin demencia. Se está intentando determinar isoformas de α -sinucleína que permitan un diagnóstico más preciso¹⁹.

Se ha encontrado que la disminución de β -amiloide también se relaciona con formas más agresivas desde el punto de vista motor (con formas más acinéticas y con alteración precoz de los reflejos posturales) y con más riesgo de progresión a demencia²⁰.

Se ha visto de forma consistente que la combinación de: disminución de α -sinucleína, aumento de tau y disminución de β -amiloide permite identificar a pacientes con riesgo de demencia.

La determinación de neurofilamentos de cadena ligera (NF-L) en LCR, que reflejan daño axonal, está siendo objeto de numerosos estudios en todas las enfermedades neurodegenerativas. Varios trabajos han mostrado niveles de NF-L más altos en parkinsonismos atípicos que en la EP. Además, su presencia junto con disminución de β -amiloide es marcador de riesgo de demencia. Se ha encontrado correlación positiva de los niveles de NF-L con la puntuación en la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), la clasificación de Hoehn y Yahr, y los niveles de α -sinucleína, y correlación negativa con la puntuación en la escala MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) y los niveles de β -amiloide y tau total en LCR²¹.

También se ha estudiado la actividad lisosomal en LCR, una de las principales vías implicadas en la fisiopatología de la EP, comprobándose un descenso de esta actividad en los pacientes²².

Hay más marcadores en estudio, pero hasta la fecha ninguno ha mostrado resultados reproducibles y útiles en la práctica clínica.

Biomarcadores de imagen

Las pruebas de imagen están consiguiendo grandes avances en el diagnóstico de la EP. Los logros con estudios de imagen molecular en la EP son paralelos a los obtenidos en la enfermedad de Alzheimer. Su aplicación es de gran utilidad en las fases diagnósticas de la enfermedad.

Con DaTSCAN® y PET-¹⁸F-dopa se observa una disminución de la captación presináptica en pacientes con EP. Sin embargo, estas técnicas no son útiles como marcador de progresión de la enfermedad. El PET-¹⁸FDG ayuda al diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos, pero no aporta datos pronósticos. Se están investigando muchos radioligandos para estudiar funcionalmente diferentes síntomas motores y no motores de la enfermedad. Hay varios estudios con PET-amiloide que correlacionan su captación con el grado de deterioro cognitivo en los pacientes con EP²³.

La resonancia magnética (RM) muestra un aumento de los depósitos de hierro en la parte dorsolateral de la sustancia negra y, en algunos estudios, esto se ha correlacionado con la puntuación en la UPDRS motora. En estudios de RM con tractografía se han objetivado alteraciones de la conectividad de la sustancia negra con tálamo y ganglios basales. También se está estudiando la correlación de la neuroimagen estructural con diferentes síntomas motores y no motores de la

enfermedad, como por ejemplo medir el grosor cortical de diferentes áreas del cerebro con el rendimiento cognitivo. Todo ello aporta datos pronósticos en la enfermedad al correlacionarse con escalas motoras, cognitivas o ambas.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Los trastornos del movimiento hiperkinéticos, como tics y distonías, tienen un diagnóstico sintomático muy semiológico y la etiología es diversa. Los biomarcadores no están desarrollados en este campo. En cambio, sí lo están en la enfermedad de Huntington. Se trata de la causa más frecuente de corea hereditario, pero al tratarse de una enfermedad genética, no hay posibilidad de error diagnóstico. En esta enfermedad los biomarcadores tienen utilidad como marcador de progresión, tanto en fases preclínicas como en la fase clínica. En la fase prodrómica de la enfermedad, los marcadores clínicos más precoces son la alteración de las sacadas y la destreza de los movimientos finos.

Los estudios de RM estructural muestran que la atrofia del estriado es el marcador más importante de progresión de la clínica motora. Igualmente, la medición de diferentes grosores, tanto de sustancia blanca como de corteza cerebral, también se correlaciona con la clínica de la enfermedad²⁴.

La determinación de huntingtina mutada en LCR se está utilizando en ensayos clínicos como marcador de neurodegeneración. Los niveles de NF-L en LCR también son un biomarcador de degeneración axonal pronóstico útil²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-601.
3. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33:1601-8.
4. Valera E, Masliah E. Combination therapies: The next logical step for the treatment of synucleinopathies? *Mov Disord.* 2016;31(2):225-34.
5. Delenclos M, Jones DR, McLean PJ, Uitti RJ. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22(Suppl 1):S106-10.
6. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(5):314-26.
7. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901.
8. PDGENE [Internet]. The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research [fecha de consulta: 7 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.pdgene.org>
9. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(11):622-34.
10. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-11.
11. Cova I, Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(10):1417-32.
12. Goldman JG, Andrews H, Amara A, Naito A, Alcalay RN, Shaw LM, et al.; Fox Investigation of New Biomarker Discovery, Kang UJ. Cerebrospinal fluid, plasma, and

- saliva in the BioFIND study: Relationships among biomarkers and Parkinson's disease Features. *Mov Disord*. 2018;33(2):282-8.
13. Maass F, Schulz I, Lingor P, Mollenhauer B, Bähr M. Cerebrospinal fluid biomarker for Parkinson's disease: An overview. *Mol Cell Neurosci*. 2018 Dec 10. pii: S1044-7431(18)30352-X. [Epub ahead of print]
 14. Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's disease: Recent advancement. *Neurosci Bull*. 2017;33(5):585-97.
 15. Taguchi YH, Wang H. Exploring MicroRNA biomarkers for Parkinson's disease from mRNA expression profiles. *Cells*. 2018;7(12).
 16. Mählknecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017;32(4):619-23.
 17. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017;32(9):1264-310.
 18. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019 Apr 10. pii: S1474-4422(19)30024-9. [Epub ahead of print]
 19. Andersen AD, Binzer M, Stenager E, Gramsbergen JB. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(1):34-56.
 20. Compta Y, Valente T, Saura J, Segura B, Iranzo A, Serradell M, et al. Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total- α -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2015;262(2):294-306.
 21. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Apr 9. pii: jnnp-2018-320106. [Epub ahead of print]
 22. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*. 2015;64(3 Suppl 1):S40-6.
 23. Buongiorno M, Antonelli F, Compta Y, Fernandez Y, Pavia J, Lomeña F, et al. Cross-sectional and longitudinal cognitive correlates of FDDNP PET and CSF amyloid- and Tau in Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(3):1261-72.
 24. Hippert LJ, Waldvogel HJ, Snell RG, Vonsattel JP, Young AB, Faull RLM. The complexity of clinical Huntington's disease: Developments in molecular genetics, neuropathology and neuroimaging biomarkers. *Adv Neurobiol*. 2017;15:129-61.
 25. Rodrigues FB, Byrne LM, Wild EJ. Biofluid biomarkers in Huntington's disease. *Methods Mol Biol*. 2018;1780:329-96.