

CZU:616.858-036.1-092

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.25>

COMORBIDITĂȚI LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON

¹Anastasia CALDAROV,²Olga GAVRILIUC,²Lilia ROTARU,³Alexandru ANDRUȘCA,¹Paula FALA,¹Mihail GAVRILIUC¹Catedra Neurologie, ³Catedra Neurochirurgie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²Laboratorul științific de neurologie funcțională, ³Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²Catedra Neurologie, ³Catedra Neurochirurgie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Un spectru larg de comorbidități a fost asociat cu boala Parkinson, care afectează mai mult de 7 milioane de oameni la nivel mondial. Dovezi emergente indică faptul că bolile cronice, inclusiv diabetul zaharat, depresia, anemia și cancerul, pot fi implicate în patogeneza și progresia BP.

Studii epidemiologice recente sugerează că unele dintre aceste comorbidități pot crește riscul de BP și pot preceda apariția simptomelor motorii. Cu toate acestea, mecanismele care stau la baza apariției acestor comorbidități rămân a fi evazive.

Cuvinte-cheie: boala Parkinson, simptome non-motorii, anemie, cancer, comorbidități, depresie, diabet.

Резюме.

Широкий спектр сопутствующих заболеваний связан с болезнью Паркинсона, которой страдают более 7 миллионов человек во всем мире. Новые данные указывают на то, что хронические заболевания, включая диабет, депрессию, анемию и рак, могут быть вовлечены в патогенез и прогрессирование БП.

Недавние эпидемиологические исследования показывают, что некоторые из этих сопутствующих заболеваний могут повышать риск БП и могут предшествовать появлению двигательных симптомов. Однако механизмы, лежащие в основе этих сопутствующих заболеваний, остаются неуловимыми.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, анемия, рак, сопутствующие заболевания, депрессия, диабет.

Summary.

A wide spectrum of comorbidities has been associated with Parkinson's disease (PD), a progressive neurodegenerative disease that affects more than seven million people worldwide. Emerging evidence indicates that chronic diseases including diabetes, depression, anemia and cancer may be implicated in the pathogenesis and progression of PD.

Recent epidemiological studies suggest that some of these comorbidities may increase the risk of BP and may precede the onset of motor symptoms. However, the mechanisms underlying these comorbidities remain elusive.

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, anemia, cancer, comorbidities, depression, diabetes.

Introducere

Boala Parkinson (BP) reprezintă o patologie neurodegenerativă incurabilă care afectează 7-10 milioane de oameni la nivel mondial. BP este clasificată clinic ca o tulburare de mișcare cu simptome motorii proeminente, care includ tremor, rigiditate și bradikinezie [1, 2]. Simptomele motorii apar de obicei târziu în procesul bolii ca urmare a morții celulelor dopaminergice și acumulare de alfa sinucleină (SNCA), un constituent major al corpurilor Lewy și un semn patologic distinctiv al BP.

Deși BP este clasificată în primul rând ca o tulburare de mișcare, o gamă largă de condiții non-motorii sunt recunoscute ca și caracteristici precoce ale

bolii [3-6]. Simptomele non-motorii atestate frecvent la pacienții cu BP includ: tulburări cognitive, demență, constipație, oboseală, hiposmie, sindromul picioarelor neliniștite, probleme urinare, salivare și halucinații [7, 8, 9, 10]. Complicațiile non-motorii au un impact negativ asupra calității vieții și a stării de sănătate la acești pacienți. Deficiența cognitivă și demența, de exemplu, sunt afecțiuni invalidante care necesită o atenție specială din partea medicilor, deoarece acestea pot avea efecte negative. Prezența simptomelor non-motorii sunt evidente la pacienții cu BP în stadiu incipient care nu au primit medicamente [9] și la subiecții fără deficit de dopamină [11] sugerând astfel că aceste condiții pot fi precursori ai neurode-

generării. Mai multe studii au investigat amploarea și impactul comorbidităților în BP. De exemplu, un studiu a identificat afecțiuni comorbide semnificative, inclusiv fracturi osoase, cancer, demență, diabet și accident vascular cerebral la pacienții cu BP [12]. Un studiu longitudinal a constatat hipertensiunea arterială și diabet ca cele mai frecvente comorbidități la pacienții cu BP [13]. Studiile recente au arătat, de asemenea, că în patogeneza BP pot fi implicate boli cronice precum anemia și cancerul. Depresia poate apărea cu zeci de ani înainte de debutul BP. Cu toate acestea, se cunosc foarte puține mecanisme prin care unele dintre aceste comorbidități pot fi implicate în patogeneza și progresia BP.

Din acest motiv, în articolul dat dorim să discutăm cele mai frecvente comorbidități întâlnite la pacienți cu BP, ceea ce s-a studiat până la moment din articolele de sinteză.

Materiale și metode

Am realizat o sinteză de literatură pentru cercetarea și evaluarea comorbidităților la pacienții cu Boala Parkinson. Următoarele cuvinte au fost utilizate pentru căutarea surselor electronice: *boala Parkinson, simptome non-motorii, anemie, cancer, comorbidități, depresie, diabet*, în motoare de căutare precum PubMed, Medline, National Center for Biotechnology Information, Frontiers și Google Scholar. De asemenea, a fost studiată ghidurile și protocoale naționale și internaționale referitoare la boala Parkinson.

Rezultate și discuții

DIABETUL ȘI BOALA PARKINSON. Diabetul este o preocupare în creștere a sănătății publice care afectează aproximativ 415 milioane de oameni din întreaga lume. Conform Federației Internaționale a Diabetului, incidența diabetului este de așteptat să crească la 642 de milioane până în 2040, făcând diabetul una dintre cele mai răspândite boli cronice la nivel global. Diabetul a fost implicat în mai multe boli neurodegenerative, inclusiv boala Alzheimer [14], scleroza laterală amiotrofică [15] și BP [16]. Diabetul a fost asociat cu simptome motorii mai severe și progresia accelerată a bolii la pacienții cu BP. De exemplu, pacienții cu diabet care au dezvoltat BP au avut un scor UPDRS motor (Unified Parkinson Disease Rating Scale) mai mare și evoluție mai severă conform scalei Hoehn și Yahr [17]. Pe lângă progresia bolii, diabetul a fost asociat cu simptome specifice la pacienții cu BP inclusiv instabilitate posturală, dificultate de mers, demență și tulburări cognitive [18]. Autorii au sugerat că aceste asociații sunt probabil mediate prin alte mecanisme decât moartea celulelor dopaminergice.

Mecanismul precis prin care diabetul este legat de BP rămâne necunoscut dar au fost postulate mai

multe ipoteze [16, 19]. Este bine documentat că BP și diabetul au căi dereglate remarcabil de similare. De exemplu, inflamația, disfuncția mitocondrială, autofagia și secreția afectată a insulinei se numără printre unele dintre mecanismele comune între ambele boli cronice [16]. Astfel, s-a emis ipoteza că susceptibilitatea genetică, stilul de viață și expunerea la factori de mediu toxici ca metalele grele și pesticide pot să declanșeze diabetul și/sau neurodegenerare. Rămâne neclar, totuși, dacă inflamația și/sau semnalizarea afectată a insulinei sunt factori cauzali, precursori sau o consecință a procesului neurodegenerativ [16]. Interesant e că pacienții cu BP în stadiu incipient și cei care nu au primit medicamente pe parcursul maladiei, au prezentat niveluri de glucoză în sânge caracteristică pre-diabetului (≥ 100 mg/dL) sugerând astfel că alterarea metabolismului glucozei este un eveniment precoce în BP [20]. Medicamentele utilizate pentru tratarea pacienților cu diabet s-au dovedit promițătoare în ameliorarea simptomelor motorii la pacienții cu BP.

DEPRESIA ȘI BOALA PARKINSON. Depresia este o boală psihiatrică complexă recunoscută drept cauza principală de dizabilitate la nivel mondial. Este considerată una dintre cele mai frecvente simptome non-motorii care apar în aproximativ 35% dintre pacienții cu BP [22] și unul dintre cel mai puternic predictor al calității vieții [23]. Simptomele caracteristice depresiei ca pierderea poftei de mâncare, tulburările de somn, oboseala și pierderea energiei sunt frecvent observate la pacienții cu BP [24]. Câteva studii au demonstrat că pacienții cu BP suferă mai frecvent de depresie decât alți pacienți diagnosticați cu boli cu dizabilități comparabile [25]. Au fost propuse mai multe ipoteze pentru a explica relația dintre depresie și BP. „Ipoteza serotoninei” constatănd că activitatea serotoninei este mai scăzută în creierul pacienților cu depresie și BP comparativ cu indivizii sănătoși [26]. O altă explicație este ipoteza Braak, ceea ce explică depunerea secvențială a SNCA începând în tractul olfactiv și regiunile inferioare ale trunchiului cerebral și înaintând către diferite părți ale creierului [27]. De asemenea, acest fapt poate sugera că BP și depresia sunt legate printr-un proces fiziopatologic comun [28]. Inflamația a fost pe larg implicată atât în depresie cât și în neurodegenerare. Prezența citokinelor proinflamatorii a fost documentat că provoacă modificări ale serotoninei și neurotransmisiei dopaminei care duce la depresie și BP [29]. În acest context, inflamația persistentă, care este pe larg documentată în BP, însoțită de niveluri ridicate ale markerului inflamator - proteina C reactivă, a fost găsită în creierul pacienților cu depresie [30]. Cu toate acestea, mecanismul precis care stă la baza asocierii dintre depresia și BP rămân necunoscute. Doar câteva studii

au investigat riscul factorilor genetici comuni dintre BP și depresie. Având în vedere că transportul serotoninei este compromis în BP și depresie, așa a fost a sugerat că ambele boli pot împărtăși o susceptibilitate genetică prin sistemul serotoninergic. Variații alelice ale serotoninei transportor 5-HTTLPR au fost sugerate a fi un factor de risc pentru depresie la pacienții cu BP, dar dovezile au fost contradictorii prin cercetare.

ANEMIA ȘI BOALA PARKINSON. Anemia, o afecțiune caracterizată prin niveluri scăzute ale hemoglobinei și a depozitelor sistemice de fier, au fost, de asemenea, asociate cu BP. La nivel global, anemia afectează 1,62 miliarde de oameni și aceasta este mai răspândită la femei și la copiii mici. Nivelurile hemoglobinei <13 g/dL la bărbați sau 12 g/dL la femei sunt caracteristice pentru anemie. Există mai multe tipuri de anemie, inclusiv unele forme ereditare, dar cel mai frecvent tip este anemia prin deficitul de fier. Unul dintre primele studii ce au sugerat o asociere între anemie și BP a constatat un risc mai mare de boală în rândul bărbaților care au raportat mai multe donări de sânge [31]. Studiul a efectuat investigații ulterioare asupra posibilului rol al anemiei ca factor de risc pentru BP. Un alt studiu a sugerat că anemia ar putea preceda simptomele motorii cu 20 de ani [32]. Așadar, persoanele care au dezvoltat ulterior BP au prezentat o scădere progresivă ale nivelurilor de hemoglobină în comparație cu subiecții de control, cu 20–29 de ani înainte de debutul bolii. Aceste constatări sunt susținute de studii recente la diferite populații. Alte boli neurologice ca boala Alzheimer, declinul cognitiv și sindromul picioarelor nelinistite au fost, de asemenea, asociate cu anemie. De aceea mecanisme potențiale care leagă anemia și neurodegenerarea merită investigații suplimentare. Prezența anemiei în BP ar putea fi și un indicator al deficitului de vitamina B12 sau malsorbție a altor nutrienți [31]. Acest lucru nu este surprinzător întrucât este bine cunoscut că nutriția joacă un rol crucial în BP. Metabolismul dereglat al fierului este o alta explicație plauzibilă care leagă ambele boli. Perturbarea metabolismului fierului a fost larg implicat în patogeneza BP. S-a documentat că pacienții cu BP prezintă un nivel mai scăzut de fier seric [32]. Este interesant faptul că la pacienții cu BP în stadiu avansat au avut niveluri mai scăzute de fier, feritină și capacitatea totală de legare a fierului. În plus, eriptoza, a fost observată atât în anemie, cât și în BP iar tratamentul cu eritropoietină, hormon care stimulează formarea eritrocitelor, a provocat efecte neuroprotectoare în modelele preclinice de BP [37].

CANCERUL ȘI BOALA PARKINSON. Mai multe studii epidemiologice au raportat o asociere între cancer și BP, susținând în general un risc scăzut de BP în rândul aproape tuturor tipurilor de cancer.

O meta-analiză a 29 de studii a constatat că un diagnostic de BP a fost asociat cu o scădere generală a riscului de cancer cu 27% și cu 38% a riscului scăzut după excluderea melanomului și a altor tumori ale pielii [38]. Cancerul de prostată, pulmonar, al vezicii urinare, colorectal și al uterului au fost printre cele mai reduse la pacienții cu BP [34]. În timp ce majoritatea studiilor sugerează o asociere negativă generală între BP și cancer, unele studii au indicat contrariul. De exemplu, mai multe studii au raportat că pacienții cu BP prezintă un risc mai mare de a dezvolta tumori cerebrale [33] și cancer mamar la femei. În plus, s-a dovedit că pacienții cu BP care prezintă o mutație *G2019S LRRK2* au o probabilitate mai mare de dezvoltare a cancerului decât purtătorii fără mutații, în special pentru cancerule legate de hormoni și cancerul de mamar la femei. Dovezile epidemiologice au raportat în mod constant o asociere pozitivă între melanom și BP. Cu toate acestea, riscul relativ de melanom în rândul pacienților cu BP are o variabilitate considerabilă variind de la 0,5 la 20,9 [34]. Studiile anterioare au raportat că indivizii cu antecedente familiale de melanom de gradul I au avut un risc crescut de BP cu 85% după ajustarea la fumat, consumul de cofeină și etnie. Un studiu amplu caz-control care a inclus mai mult de 120.000 de bărbați și femei din SUA a raportat că părul roșu și polimorfismul asociat *MC1R p.R151C*, ambele conferă un risc ridicat de melanom, au fost asociate cu un risc mai mare de BP [35]. S-a demonstrat că mai multe gene din BP joacă un rol în oncogeneză. De exemplu, dereglarea *PARK1* și *PARK4*, asociate cu unele forme familiale de BP, sunt observate în cancer precum adenocarcinomul, cancer pulmonar, colorectal, cerebral, melanom, cancer de prostată și limfoamele non-Hodgkin [36]. În mod similar, modificări genetice în *PARK2*, legate și de BP familială, au fost observate în glioblastom, cancer pulmonar, colorectal, carcinom renal, melanom și cancer pancreatic [39]. Recent, expresia *PINK1* a fost asociată cu un răspuns slab la chimioterapie [40].

Contribuție: Finanțarea publicației din cadrul proiectului 20.80009.8007.39

Concluzii.

Dovezile din studiile epidemiologice sugerează că diabetul, depresia și anemia pot apărea înainte de debutul BP, subliniind astfel importanța recunoașterii acestor comorbidități ca potențiali factori de risc pentru BP. Ne așteptăm ca o abordare multidimensională a BP care încorporează comorbidități va oferi noi locuri pentru avansarea tratamentului individualizat la pacienții cu BP.

Bibliografie

1. Hoehn, M. M., and Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 17, 427–442. doi: 10.1212/wnl.17.5.427
2. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., et al. (2017). Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3:17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13
3. Park, A., and Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 256, 293–298. doi: 10.1007/s00415-009-5240-1
4. Visanji, N., and Marras, C. (2015). The relevance of pre-motor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 15, 1205–1217. doi: 10.1586/14737175.2015.1083423
5. Trojano, L., and Papagno, C. (2017). Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. II: behavioral disorders. *Neurol. Sci.* doi: 10.1007/s10072-017-3155-7 [Epub ahead of print].
6. Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., and Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 18:509. doi: 10.1038/nrn.2017.91
7. Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., and Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123, 733–745. doi: 10.1093/brain/123.4.733
8. Burghaus, L., Eggers, C., Timmermann, L., Fink, G. R., and Diederich, N. J. (2012). Hallucinations in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci. Ther.* 18, 149–159. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00247.x
9. Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Leung, V., Tilley, B. C., and Goetz, C. G. (2014). Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 1135–1139. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.001
10. Papagno, C., and Trojano, L. (2017). Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. *Neurol. Sci.* doi: 10.1007/s10072-017-3154-8 [Epub ahead of print]
11. Sprenger, F. S., Seppi, K., Djamshidian, A., Reiter, E., Nocker, M., Mair, K., et al. (2015). Nonmotor symptoms in subjects without evidence of dopaminergic deficits. *Mov. Disord.* 30, 976–981. doi: 10.1002/mds.26204
12. Leibson, C. L., Maraganore, D. M., Bower, J. H., Ransom, J. E., O'Brien, P. C., and Rocca, W. A. (2006). Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov. Disord.* 21, 446–455. doi: 10.1002/mds.20685
13. Santos García, D., Suárez Castro, E., Expósito, I., De Deus, T., Tuñas, C., Aneiros, A., et al. (2017). Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a longitudinal and comparative study with Alzheimer disease and control subjects. *J. Neurol. Sci.* 373, 210–215. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.046
14. Akter, K., Lanza, E. A., Martin, S. A., Myronyuk, N., Rua, M., and Raffa, R. B. (2011). Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 71, 365–376. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03830.x
15. Kioumourtzoglou, M. A., Rotem, R. S., Seals, R. M., Gredal, O., Hansen, J., and Weisskopf, M. G. (2015). Diabetes mellitus, obesity, and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *JAMA Neurol.* 72, 905–911. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0910
16. Santiago, J. A., and Potashkin, J. A. (2013b). Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends Mol. Med.* 19, 176–186. doi: 10.1016/j.molmed.2013.01.002
17. Cereda, E., Barichella, M., Cassani, E., Caccialanza, R., and Pezzoli, G. (2012). Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first: a case-control study. *Neurology* 78, 1507–1511. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553cc9
18. Bosco, D., Plastino, M., Cristiano, D., Colica, C., Ermio, C., De Bartolo, M., et al. (2012). Dementia is associated with insulin resistance in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 315, 39–43. doi: 10.1016/j.jns.2011.12.008
19. Geng, X., Lou, H., Wang, J., Li, L., Swanson, A. L., Sun, M., et al. (2011). α -Synuclein binds the K(ATP) channel at insulin-secreting granules and inhibits insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 300, E276–E286. doi: 10.1152/ajpendo.00262.2010
20. Santiago, J. A., and Potashkin, J. A. (2013a). Integrative network analysis unveils convergent molecular pathways in Parkinson's disease and diabetes. *PLoS One* 8:e83940. doi: 10.1371/journal.pone.0083940
21. Aviles-Olmos, I., Dickson, J., Kefalopoulou, Z., Djamshidian, A., Kahan, J., Ell, P., et al. (2014). Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 4, 337–344. doi: 10.3233/JPD-140364
22. Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., and Svenningsson, P. (2011). Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nat. Rev. Neurol.* 8, 35–47. doi: 10.1038/nrneurol.2011.189
23. Balestrino, R., and Martinez-Martin, P. (2017). Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 373, 173–178. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.060
24. Schrag, A., Barone, P., Brown, R. G., Leentjens, A. F., McDonald, W. M., Starkstein, S., et al. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 22, 1077–1092. doi: 10.1002/mds.21333
25. Nilsson, F. M., Kessing, L. V., Sørensen, T. M., Andersen, P. K., and Bolwig, T. G. (2002). Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 202–211. doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.02229.x
26. Mayeux, R. (1990). The “serotonin hypothesis” for depression in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 53, 163–166
27. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9

28. Leentjens, A. F. (2015). Parkinson disease: depression-risk factor or early symptom in Parkinson disease? *Nat. Rev. Neurol.* 11, 432–433. doi: 10.1038/nrneurol.2015.126
29. Pessoa Rocha, N., Reis, H. J., Vanden Berghe, P., and Cirillo, C. (2014). Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease: a role for inflammation and immunomodulation? *Neuroimmunomodulation* 21, 88–94. doi: 10.1159/000356531
30. Felger, J. C., Li, Z., Haroon, E., Woolwine, B. J., Jung, M. Y., Hu, X., et al. (2016). Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol. Psychiatry* 21, 1358–1365. doi: 10.1038/mp.2015.168
31. Fenelon, G., Mahieux, F., Huo, A. (2006). Blood donations, iron stores, and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 21, 835–838. doi: 10.1002/mds.20826
32. Tang, C.-F., Lu, M.-K., Muo, C.-H., Tsai, C.-H., and Kao, C.-H. (2016). Increased risk of brain tumor in patients with Parkinson's disease: a nationwide cohort study in Taiwan. *Acta Neurol. Scand.* 134, 148–153. doi: 10.1111/ane.12524
33. Savica, R., Grossardt, B. R., Carlin, J. M., Icen, M., Bower, J. H., Ahlskog, J. E., et al. (2009). Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 73, 1381–1387. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd80c1
34. Feng, D. D., Cai, W., and Chen, X. (2015). The associations between Parkinson's disease and cancer: the plot thickens. *Transl. Neurodegener.* 4:20. doi: 10.1186/s40035-015-0043-z
35. Gao, X., Simon, K. C., Han, J., Schwarzschild, M. A., and Ascherio, A. (2009b). Genetic determinants of hair color and Parkinson's disease risk. *Ann. Neurol.* 65, 76–82. doi: 10.1002/ana.21535
36. Bethge, N., Lothe, R. A., Honne, H., Andresen, K., Trøen, G., Eknæs, M., et al. (2014). Colorectal cancer DNA methylation marker panel validated with high performance in Non-Hodgkin lymphoma. *Epigenetics* 9, 428–436. doi: 10.4161/epi.27554
37. Farmer, K., Rudyk, C., Prowse, N. A., and Hayley, S. (2015). Hematopoietic cytokines as therapeutic players in early stages Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* 7:126. doi: 10.3389/fnagi.2015.00126
38. Bajaj, A., Driver, J. A., and Schernhammer, E. S. (2010). Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control* 21, 697–707. doi: 10.1007/s10552-009-9497-6
39. Inzelberg, R., Samuels, Y., Azizi, E., Qutob, N., Inzelberg, L., Domany, E., et al. (2016b). Parkinson disease (PARK) genes are somatically mutated in cutaneous melanoma. *Neurol. Genet.* 2:e70. doi: 10.1212/NXG.0000000000000070
40. Yamashita, K., Miyata, H., Makino, T., Masuike, Y., Furukawa, H., Tanaka, K., et al. (2017). High Expression of the mitophagy-related protein pink1 is associated with a poor response to chemotherapy and a poor prognosis for patients treated with neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 24, 4025–4032. doi: 10.1245/s10434-017-6096-8