

PSAP基因相关帕金森病研究进展

李璐, 武衡*

南华大学附属第一医院神经内科, 湖南 衡阳

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月17日; 发布日期: 2026年3月25日

摘要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病, 其典型病理特征为中脑黑质致密部多巴胺能(Dopamine, DA)神经元的进行性丢失, 以及 α -突触核蛋白(Alpha-synuclein, α -syn)异常聚集并形成路易小体(Lewy bodies, LBs)。近年来, 越来越多的研究表明, 溶酶体功能障碍在PD的发生与进展中发挥重要作用。*PSAP* (Prosaposin)基因是溶酶体功能调控网络中的关键分子, 可通过影响溶酶体水解酶活性、维持溶酶体膜稳定性以及调控自噬-溶酶体通路的完整性, 参与PD的病理过程。基于此, 本文系统综述*PSAP*基因/蛋白的结构和功能、*PSAP*基因在PD中的流行病学、*PSAP*基因相关PD的临床特征、*PSAP*基因变异参与PD发病的分子机制及靶向治疗, 旨在为深入理解PD的分子病理基础及开发靶向干预策略提供理论依据。

关键词

帕金森病, *PSAP*, 溶酶体功能, 基本功能, 发病机制

Research Progress on the *PSAP* Gene Related Parkinson's Disease

Lu Li, Heng Wu*

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang Hunan

Received: February 23, 2026; accepted: March 17, 2026; published: March 25, 2026

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of dopaminergic (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta of the midbrain and the abnormal aggregation of α -synuclein into Lewy bodies (LBs). In recent years, accumulating

*通讯作者。

evidence has highlighted the critical role of lysosomal dysfunction in the pathogenesis and progression of PD. The *PSAP* (prosaposin) gene is a key component of the lysosomal regulatory network and participates in PD-related pathological processes by modulating lysosomal hydrolase activity, maintaining lysosomal membrane stability, and regulating the integrity of the autophagy-lysosome pathway. In this review, we systematically summarize the structure and function of the *PSAP* gene/protein, the epidemiological evidence linking *PSAP* to PD, the clinical characteristics of *PSAP*-related PD, the molecular mechanisms by which *PSAP* variants contribute to PD pathogenesis, and emerging therapeutic strategies targeting this pathway. This work aims to provide a theoretical framework for a deeper understanding of the molecular pathology of PD and to facilitate the development of targeted intervention strategies.

Keywords

Parkinson's Disease, *PSAP*, Lysosomal Function, Basic Function, Pathogenesis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二常见神经退行性疾病,其患病率随着人口老龄化不断上升,严重影响老年人健康和生活质量[1]。PD的核心病理特征包括中脑黑质致密部DA神经元的进行性丧失,以及LBs和路易神经突(Lewy neurites, LNs)中 α -syn异常聚集[2]。尽管大多数PD病例呈散发性发生,但大量遗传学研究已证实,多种基因变异与PD的易感性和发病风险密切相关,提示遗传因素在PD的发生发展中具有重要作用[3][4]。

近年来,溶酶体功能障碍被认为是PD发病机制中的关键环节之一。多项研究显示,*GBA1*、*LRRK2*和*SNCA*等基因变异可通过损害自噬-溶酶体系统的正常功能,促进异常蛋白和代谢产物的积累,从而加速神经退行性改变[5]。*PSAP*基因是新发现与PD发病相关的编码溶酶体鞘脂代谢关键蛋白前体的基因[5][6]。*PSAP*编码的前体蛋白在溶酶体内经加工可生成四种鞘脂激活蛋白皂素A、B、C和D(Saposins A-D, SapA-D),这些蛋白作为多种溶酶体鞘脂水解酶的必需辅因子,在鞘脂代谢、脂质稳态维持及神经元功能调控中发挥重要作用[7][8]。

2. *PSAP* 基因及蛋白的结构及生理功能

2.1. *PSAP* 基因及蛋白的结构

*PSAP*基因位于人类染色体10q22.1区域,基因组长度约为17 kb,由14个外显子和13个内含子组成[9][10],编码一个由524个氨基酸构成的前体蛋白——原溶酶体激活蛋白(Prosaposin)[11]。*PSAP*在多种组织中均有表达,在中枢神经系统中的表达水平尤为显著,提示其在神经系统稳态维持中具有重要意义[12]。

Prosaposin是一种糖基化蛋白,分子量约为68~73 kDa[12]。在溶酶体内,Prosaposin经蛋白酶切割后可生成四种功能性片段,SapA、SapB、SapC和SapD。每种Saposin由约80个氨基酸组成,分子量约为8~11 kDa,属于小分子、热稳定的糖蛋白。这些Saposins作为特定溶酶体鞘脂水解酶的必需辅因子,在多种鞘脂底物的降解过程中发挥关键作用,对维持溶酶体脂质代谢和功能稳态至关重要[11]-[14]。

2.2. *PSAP* 基因及蛋白的生理功能

Saposins 作为多种溶酶体水解酶的必需辅因子, 在鞘脂降解过程中发挥关键作用[11][14]。不同类型的 Saposins 在鞘脂代谢中承担着相对特异的生物学功能。

具体而言, SapA 可促进 β -半乳糖脑苷酯酶(β -Galactocerebrosidase, GALC)对半乳糖神经酰胺(Galactocerebroside)的水解, 其功能缺陷与晚发型克拉伯病(Late-onset Krabbe disease)的发生密切相关, 携带 SapA 突变的小鼠可出现类似表型。SapB 作为硫脂活化蛋白, 可增强芳基硫脂酶 A (Arylsulfatase A, ARSA)对硫脂的降解能力; 此外, SapB 还可作为多种糖脂水解酶的通用辅因子, 并具有脂质转运蛋白样功能, 其缺陷可导致致染性脑白质退化症(Meta-chromatic leuko-dystrophy, MLD)。SapC 是 β -葡萄糖苷酶(Gluco-sylceramidase, GCase)介导葡萄糖神经酰胺(Gluco-sylceramide, GlcCer)溶酶体降解的关键辅因子, 其功能障碍与戈谢病(Gaucher disease, GD)密切相关, 并可伴随 GlcCer 异常积累。近年来研究进一步表明, SapC 功能缺陷亦与 PD 的发生发展相关[15][16]。SapD 主要参与溶酶体内鞘脂和硫脂的降解过程, 其结构域变异可导致溶酶体功能异常, 并与 DA 神经元退行性变相关, 被认为是 PD 的潜在遗传危险因素之一[6][14][16]-[19]。因此, *PSAP* 的加工产物在维持鞘脂代谢稳态和溶酶体功能完整性方面具有不可替代的作用。除溶酶体内代谢功能外, Prosaposin 还可作为神经营养因子发挥重要的神经保护作用[20]。综上所述, *PSAP* 基因通过编码 Prosaposin 及其加工生成的多种 Sap, 在鞘脂代谢、溶酶体稳态维持以及神经保护过程中发挥关键作用。因此, *PSAP* 可能是神经退行性疾病发生发展中的重要调控因子[6]。

3. *PSAP* 基因在 PD 中的流行病学

研究表明, 溶酶体功能在 PD 的易感性和发病机制中发挥重要作用, 越来越多的证据提示, 溶酶体贮积症(lysosomal storage diseases, LSDs)与 PD 可能共享部分遗传和分子通路, LSDs 相关基因的变异被认为是 PD 的潜在遗传危险因素之一[21]-[23]。在此背景下, 遗传学研究逐步揭示 *PSAP* 基因特定结构域变异在 PD 中的潜在致病作用。在一项针对高加索人群的病例对照研究中发现, 在 2290 名 PD 患者中有 4 例 (0.2%)携带 SapC 的罕见变异, 而在 2838 名健康对照中未检测到此类变异(0%), 尽管该差异未达到统计学显著性, 但该结果提示 SapC 变异可能与 PD 风险相关[24], SapC 是 GCase 的关键辅因子, 其功能受损可导致 GCase 活性下降及葡萄糖脑苷脂异常积累, 该机制与 GBA1 相关 PD 在分子病理层面高度相似[25]。因此, SapC 变异与 GBA-溶酶体通路之间存在更为直接的功能联系[26]。此外, 在 230 例常染色体显性遗传帕金森病(Autosomal dominant Parkinson's disease, ADPD)患者中, 研究者在三个互不相关的家系中鉴定出三种致病性的 SapD 变异; 进一步研究发现, *PSAP* 基因 SapD 结构域内的两个内含子变异位点(rs4747203 和 rs885828)在日本和台湾地区散发性 PD 人群中的等位基因频率显著高于对照组, 提示 *PSAP* 非编码区变异同样可能影响 PD 易感性, 其可能通过破坏溶酶体-自噬系统完整性、影响蛋白质清除及诱导 α -syn 聚集发挥作用[6]。一项基于中国人群的研究对 400 例 ADPD 和 300 例散发性 PD (Sporadic Parkinson's Disease, SPD)患者进行了全外显子组测序(Whole exome sequencing, WES), 并结合东亚人群公共数据库(Genome Aggregation Database-East Asian, GnomAD_EAS)和中国基因组数据库(Chinese Millionome Database, CMDB)作为对照, 共鉴定出 6 个罕见且可能致病的 *PSAP* 变异, 主要分布于 SapA-D 结构域, 在 ADPD 和 SPD 中的携带比例分别为 0.75%和 1.33%, 进一步的疾病负担分析显示, SapC 结构域变异在早发性 PD (early-onset Parkinson's disease, EOPD)患者中呈显著富集, 而在该队列中未观察到 SapD 变异的显著富集, 提示 *PSAP* 不同结构域的致病效应可能存在明显的人群差异及不完全外显率[26]。

4. *PSAP* 基因相关 PD 的临床特征

携带 *PSAP* 变异的 PD 患者与经典 PD 的运动症状相似, 也是以运动迟缓、肌强直和静止性震颤起

病,但在具体临床表现和疾病进程方面仍呈现一定程度的异质性。

在起病年龄、病程及对左旋多巴治疗反应方面,现有研究显示,*PSAP*相关PD(*PSAP*-PD)患者多表现为中年或中老年起病[6]。与部分溶酶体相关PD亚型(如某些*GBA1*相关PD)相比,*PSAP*-PD的疾病进展总体相对缓慢,随访过程中未观察到明显加速的运动功能恶化[25]。此外,该类患者对左旋多巴治疗通常具有良好的初始反应,提示其核心病理仍以多巴胺能通路功能障碍为主[6]。

在非运动症状方面,研究报道*PSAP*-PD患者可出现嗅觉减退、睡眠障碍及自主神经功能紊乱等PD常见的非运动表现[27][28]。但在认知障碍方面,与某些高风险溶酶体基因(如*GBA1*)相关的PD不同,*PSAP*-PD患者在疾病早期及中期阶段通常未出现显著或快速进展的认知功能障碍,提示*PSAP*变异可能对应一种相对“良性”的临床亚型[6][25][28]。

综上所述,*PSAP*-PD患者整体表现为典型的帕金森综合征,具有较好的左旋多巴反应性和相对缓慢的疾病进展,其非运动症状和认知功能受损程度相对较轻。然而,由于目前相关研究人群规模有限,且长期随访数据相对不足,*PSAP*相关帕金森病的临床表型谱系及其自然病程特征仍有待在更大样本和多中心研究中进一步明确。

5. *PSAP* 基因变异参与 PD 发病的分子机制

近年来,越来越多的研究表明,自噬-溶酶体通路功能障碍在PD的发生发展中发挥着重要作用,被认为是连接遗传易感性与神经退行性改变的关键分子机制之一[29]。作为溶酶体鞘脂代谢的关键调控因子,*PSAP*基因的变异可能通过影响溶酶体功能稳态、脂质代谢以及自噬-溶酶体系统的完整性,进而通过多重分子途径参与PD的发病过程[30]。

5.1. 脂质代谢障碍

*PSAP*基因编码的前体蛋白Prosaposin在溶酶体内经蛋白水解加工生成四种鞘脂激活蛋白SapA-D,这些蛋白作为多种鞘脂水解酶的必需辅因子,参与鞘脂代谢过程并维持脂质稳态[10]。近年来的功能研究进一步揭示了*PSAP*在神经元脂质代谢中的关键作用。利用CRISPR干扰技术对诱导多能干细胞(Induced pluripotent stem cell, iPSC)来源的人类神经元进行氧化应激易感基因筛选的研究发现,*PSAP*缺失可引发脂质代谢紊乱,并选择性诱导神经元发生铁死亡,提示*PSAP*在维持神经元脂质稳态和细胞生存中具有重要保护作用。研究表明,当*PSAP*基因突变导致SapC功能缺陷时,GCCase活性继发性下降,GlcCer及相关鞘脂中间产物在细胞内异常积累,从而引发脂质稳态紊乱并损害溶酶体功能,与*GBA1*-PD高度相似,提示*PSAP*变异可能通过GCCase活性参与PD的发生发展[25]。除SapC外,其他Saposins功能受损同样可能导致多种鞘脂亚型的异常积累,从而改变溶酶体整体脂质组成和代谢平衡,对溶酶体功能稳态产生更为广泛的影响。此外,脂质组学分析显示,在DA神经元中特异性诱导*PSAP*基因敲除的小鼠脑组织中高度不饱和短链脂质积累,鞘脂含量降低,并且存在更严重的DA神经元退化和更高的p-Ser129 α -syn水平[31]。

5.2. 溶酶体功能障碍

*PSAP*基因变异可能通过干扰Prosaposin的正确折叠、胞内转运或溶酶体内加工过程,导致Saposins生成减少或功能异常,从而削弱溶酶体对脂质底物和蛋白底物的降解能力。与经典溶酶体贮积症(Lysosomal storage disease, LSD)不同,*PSAP*-PD并不表现为溶酶体水解酶活性的全面或严重丧失,而更倾向于溶酶体整体功能受损,尤其是溶酶体与自噬体融合过程的障碍。自噬流受阻使异常折叠蛋白和受损细胞器无法被有效清除,从而为 α -syn的异常积累和LBs形成提供了有利条件,这一过程被认为是PD

发生和进展的核心病理环节之一。在 *PSAP*-PD 患者来源的皮肤成纤维细胞及 iPSC 分化的 DA 神经元中, 研究者鉴定出位于 SapD 结构域的多个独立致病突变(包括 p.Q453P、p.C451_L477del 和 p.C412Y), 这些突变均位于 SapD 的关键功能位点, 并导致 *PSAP* 蛋白错误定位、自噬体数量显著增加、自噬通量受损以及 α -syn 明显聚集[6]。此外, PD 患者的白细胞中 *PSAP* 和 SapC 蛋白水平显著降低, 且与 α -syn 水平升高呈正相关, 提示散发性 PD 的溶酶体功能障碍至少部分是由于 *PSAP* 水平降低导致的 SapC 改变所致[32]。

综上所述, *PSAP* 基因变异可通过破坏溶酶体-自噬系统的功能完整性, 促进 α -syn 病理积累并驱动 DA 神经元退行性变, 从而在 PD 的分子发病机制中占据重要位置。

5.3. 线粒体功能受损

PSAP 变异还可能通过损伤线粒体功能促进 PD 进展。研究显示, *PSAP* 缺陷会导致线粒体膜电位下降、能量代谢障碍和活性氧生成增加[33][34]。在多巴胺能神经元中, 氧化应激的增强会导致细胞凋亡和功能障碍, 这是 PD 发病的重要机制之一[35]。

5.4. 神经炎症和神经保护受损

在神经系统中, *PSAP* 作为一种重要的神经营养因子, 在维持神经元稳态中发挥多重作用。研究表明, *PSAP* 能够促进神经细胞存活, 支持神经突起和突触的生长, 并参与分化过程[8]。除其直接的神经营养功能外, *PSAP* 还在免疫调节和炎症反应中发挥关键作用。相关研究显示, *PSAP* 通过维持溶酶体结构和功能的完整性, 并参与 M2 巨噬细胞介导的免疫调节过程, 包括抗炎、吞噬作用和组织修复, 从而有助于维持免疫稳态并增强细胞保护效应[36]。

在 PD 病理中, *PSAP* 及其衍生蛋白 SapC 被证实参与 α -syn 水平的调控。实验研究发现, *PSAP* 过表达可显著降低 α -syn 的积累, 从而延缓或阻止神经退行性改变, 发挥神经保护作用; 相反, *PSAP* 表达下调则会导致 α -syn 水平升高, 加重病理负担[37]。进一步研究表明, *PSAP* 与 SapC 可通过激活 G 蛋白偶联受体 GPR37 和 GPR37L1, 增强星形胶质细胞对氧化应激的抵抗能力。SapC/GPR37L1/GPR37 信号通路不仅能够直接保护星形胶质细胞免受氧化损伤, 还参与其对受损神经元的间接神经保护作用[38]。

然而, 在 PD 的病理背景下, *PSAP* 相关信号通路亦可能具有促炎和致病效应。研究发现, GPR37 在 PD 小鼠黑质的少突胶质细胞中表达上调, 并伴随 *PSAP* 分泌增加。分泌到细胞外的 *PSAP* 通过 GPR37 依赖性信号通路诱导少突胶质细胞白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达和释放, 进而加剧神经炎症反应, 促进多巴胺能神经元变性并导致小鼠运动行为缺陷。此外, 在 PD 患者中亦检测到 *PSAP*-GPR37-IL-6 轴相关分子改变, 提示该信号通路在疾病中具有临床相关性[39]。实验研究表明, 外源性 *PSAP* 能够缓解神经损伤后的退行性改变, 而 *PSAP* 缺失则会加重神经元凋亡和功能障碍, 提示其在维持神经系统稳态中具有重要保护作用[40]。

综上所述, *PSAP* 在中枢神经系统中同时具有神经保护和免疫调节的双重作用, 其不同细胞类型和病理环境中的功能可能呈现差异化调控。在 PD 中, *PSAP* 可能通过 *PSAP*-GPR37-IL-6 信号轴放大神经炎症反应, 从而推动疾病的发生与进展。

6. *PSAP* 与靶向治疗

目前, PD 主要治疗以多巴胺替代治疗为核心, 辅以手术干预及对症支持治疗, 主要目标在于缓解运动症状, 但尚无法阻止或逆转神经退行性病变的进展[41]。因此, PD 修饰治疗逐渐成为寻找 PD 治疗方法的关注和探索方向。

PD 治疗的潜在修饰靶点可分为直接靶向 α -syn、干预触发 α -syn 病理的上游因素、以及调控病理扩

散相关或促进神经元代偿反应的下游通路[42]。近年来,自噬-溶酶体系统被认为是连接上述多种机制的关键枢纽,其中 *PSAP* 及其加工产物 SapC 在维持溶酶体功能和蛋白质稳态中的作用逐渐受到关注;研究表明, *PSAP* 和 SapC 的减少是导致 PD 溶酶体功能障碍的重要因素之一, *PSAP* 缺乏破坏多巴胺能神经元的脂质稳态,并且 SapC 的减少损害 GCase 酶的活性,促进毒性蛋白的积累,加剧 α -syn 的聚集,推动神经退行性改变[33];基于上述机制, *PSAP*/SapC 被认为是 PD 潜在的治疗干预靶点。现有研究中,氨溴索 (Ambroxol)作为一种化学伴侣,上调 SapC 和 LIMP-2 的水平,恢复 GCase 活性并增强 α -syn 的清除,支持通过调控 *PSAP*/SapC-GCase 轴改善 PD 病理的可行性[43]。

然而, *PSAP* 靶向治疗的开展仍面临挑战。遗传学证据表明, *PSAP* 相关 PD 属于低频亚型,其靶向治疗更可能适用于特定遗传人群,而非所有 PD 患者[6][24][26];未来,通过精准分层的临床试验、联合溶酶体功能和炎症生物标志物的评估,以及基于患者来源细胞模型的药物筛选,将有助于明确 *PSAP* 靶向治疗在 PD 疾病修饰策略中的定位。

7. 总结与展望

PSAP 基因作为溶酶体鞘脂代谢和自噬-溶酶体通路的重要调控因子,在帕金森病的发生发展中发挥着重要作用。现有研究表明, *PSAP* 基因变异可通过脂质代谢紊乱、溶酶体功能障碍、 α -syn 异常聚集以及线粒体损伤和氧化应激等机制,共同促进多巴胺能神经元的退行性变。这些发现不仅拓展了对 PD 分子病理机制的认识,也进一步强化了溶酶体功能失衡在 PD 中的核心地位。然而,目前关于 *PSAP* 相关 PD 的研究仍主要基于有限家系和小样本人群,其遗传外显率、表型异质性及人群差异尚未完全阐明。未来可在更大规模、多中心队列中系统评估 *PSAP* 不同结构域变异的致病效应。

参考文献

- [1] Kouli, A., Torsney, K.M. and Kuan, W.L. (2018) Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker, T.B. and Greenland, J.C., Eds., *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, Codon Publications, 4.
- [2] Yang, Y. and Zhang, Z. (2023) α -Synuclein Pathology from the Body to the Brain: So Many Seeds So Close to the Central Soil. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1463-1472. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.387967>
- [3] Blauwendraat, C., Nalls, M.A. and Singleton, A.B. (2020) The Genetic Architecture of Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **19**, 170-178. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30287-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30287-x)
- [4] Tanner, C.M. and Ostrom, J.L. (2024) Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, **391**, 442-452. <https://doi.org/10.1056/nejmra2401857>
- [5] Senkevich, K. and Gan-Or, Z. (2020) Autophagy Lysosomal Pathway Dysfunction in Parkinson's Disease; Evidence from Human Genetics. *Parkinsonism & Related Disorders*, **73**, 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.11.015>
- [6] Oji, Y., Hatano, T., Ueno, S., Funayama, M., Ishikawa, K., Okuzumi, A., et al. (2020) Variants in Saposin D Domain of Prosaposin Gene Linked to Parkinson's Disease. *Brain*, **143**, 1190-1205. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa064>
- [7] O'Brien, J.S. and Kishimoto, Y. (1991) Saposin Proteins: Structure, Function, and Role in Human Lysosomal Storage Disorders. *The FASEB Journal*, **5**, 301-308. <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.3.2001789>
- [8] Li, X. and Guo, L. (2025) Prosaposin: A Multifaceted Protein Orchestrating Biological Processes and Diseases. *Cells*, **14**, Article 1131. <https://doi.org/10.3390/cells14151131>
- [9] Cesani, M., Liorioli, L., Grossi, S., Amico, G., Fumagalli, F., Spiga, I., et al. (2015) Mutation Update of *ARSA* and *PSAP* Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Human Mutation*, **37**, 16-27. <https://doi.org/10.1002/humu.22919>
- [10] Kishimoto, Y., Hiraiwa, M. and O'Brien, J. (1992) Saposins: Structure, Function, Distribution, and Molecular Genetics. *Journal of Lipid Research*, **33**, 1255-1267. [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)40540-1](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)40540-1)
- [11] Hiraiwa, M., Martin, B.M., Kishimoto, Y., Conner, G.E., Tsuji, S. and O'Brien, J.S. (1997) Lysosomal Proteolysis of Prosaposin, the Precursor of Saposins (Sphingolipid Activator Proteins): Its Mechanism and Inhibition by Ganglioside. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **341**, 17-24. <https://doi.org/10.1006/abbi.1997.9958>
- [12] Hiraiwa, M., Soeda, S., Kishimoto, Y. and O'Brien, J.S. (1992) Binding and Transport of Gangliosides by Prosaposin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**, 11254-11258.

- <https://doi.org/10.1073/pnas.89.23.11254>
- [13] Ahn, V.E., Faull, K.F., Whitelegge, J.P., Fluharty, A.L. and Privé, G.G. (2002) Crystal Structure of Saposin B Reveals a Dimeric Shell for Lipid Binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 38-43. <https://doi.org/10.1073/pnas.0136947100>
- [14] Kolter, T. and Sandhoff, K. (2009) Lysosomal Degradation of Membrane Lipids. *FEBS Letters*, **584**, 1700-1712. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.10.021>
- [15] Yoneshige, A., Suzuki, K., Suzuki, K. and Matsuda, J. (2010) A Mutation in the Saposin C Domain of the Sphingolipid Activator Protein (Prosaposin) Gene Causes Neurodegenerative Disease in Mice. *Journal of Neuroscience Research*, **88**, 2118-2134. <https://doi.org/10.1002/jnr.22371>
- [16] Diaz-Font, A., Cormand, B., Santamaria, R., Vilageliu, L., Grinberg, D. and Chabás, A. (2005) A Mutation within the Saposin D Domain in a Gaucher Disease Patient with Normal Glucocerebrosidase Activity. *Human Genetics*, **117**, 275-277. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1288-x>
- [17] Matsuda, J., Vanier, M.T., Saito, Y., Tohyama, J., Suzuki, K. and Suzuki, K. (2001) A Mutation in the Saposin a Domain of the Sphingolipid Activator Protein (Prosaposin) Gene Results in a Late-Onset, Chronic Form of Globoid Cell Leukodystrophy in the Mouse. *Human Molecular Genetics*, **10**, 1191-1199. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.11.1191>
- [18] Sun, Y., Witte, D.P., Zamzow, M., Ran, H., Quinn, B., Matsuda, J., *et al.* (2007) Combined Saposin C and D Deficiencies in Mice Lead to a Neuronopathic Phenotype, Glucosylceramide and α -Hydroxy Ceramide Accumulation, and Altered Prosaposin Trafficking. *Human Molecular Genetics*, **16**, 957-971. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm040>
- [19] Oji, Y., Hatano, T., Funayama, M. and Hattori, N. (2020) Reply: Saposin D Variants Are Not a Common Cause of Familial Parkinson's Disease among Italians; and Lack of Evidence for Genetic Association of Saposins A, B, C and D with Parkinson's Disease. *Brain*, **143**, e73-e73. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa215>
- [20] O'Brien, J.S., Carson, G.S., Seo, H.C., Hiraiwa, M. and Kishimoto, Y. (1994) Identification of Prosaposin as a Neurotrophic Factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 9593-9596. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.20.9593>
- [21] Filocamo, M. and Morrone, A. (2011) Lysosomal Storage Disorders: Molecular Basis and Laboratory Testing. *Human Genomics*, **5**, 156-169. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-156>
- [22] Deng, H., Xiu, X. and Jankovic, J. (2014) Genetic Convergence of Parkinson's Disease and Lysosomal Storage Disorders. *Molecular Neurobiology*, **51**, 1554-1568. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8832-4>
- [23] Robak, L.A., Jansen, I.E., van Rooij, J., Uitterlinden, A.G., Kraaij, R., Jankovic, J., *et al.* (2017) Excessive Burden of Lysosomal Storage Disorder Gene Variants in Parkinson's Disease. *Brain*, **140**, 3191-3203. <https://doi.org/10.1093/brain/awx285>
- [24] Ouled Amar Bencheikh, B., Leveille, E., Ruskey, J.A., Spiegelman, D., Liang, C., Fon, E.A., *et al.* (2018) Sequencing of the GBA Coactivator, Saposin C, in Parkinson Disease. *Neurobiology of Aging*, **72**, 187.e1-187.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.034>
- [25] Sidransky, E. and Lopez, G. (2012) The Link between the GBA Gene and Parkinsonism. *The Lancet Neurology*, **11**, 986-998. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70190-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70190-4)
- [26] Chen, Y., Gu, X., Ou, R., Zhang, L., Hou, Y., Liu, K., *et al.* (2020) Genetic Analysis of Prosaposin, the Lysosomal Storage Disorder Gene in Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, **58**, 1583-1592. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02218-4>
- [27] Chaudhuri, K.R., Healy, D.G. and Schapira, A.H. (2006) Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Diagnosis and Management. *The Lancet Neurology*, **5**, 235-245. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70373-8)
- [28] Shachar, T., Bianco, C.L., Recchia, A., Wiessner, C., Raas-Rothschild, A. and Futerman, A.H. (2011) Lysosomal Storage Disorders and Parkinson's Disease: Gaucher Disease and Beyond. *Movement Disorders*, **26**, 1593-1604. <https://doi.org/10.1002/mds.23774>
- [29] Dehay, B., Martinez-Vicente, M., Caldwell, G.A., Caldwell, K.A., Yue, Z., Cookson, M.R., *et al.* (2013) Lysosomal Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **28**, 725-732. <https://doi.org/10.1002/mds.25462>
- [30] Burlina, A.P., Manara, R. and Gueraldi, D. (2024) Lysosomal Storage Diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, **204**, 147-172.
- [31] He, Y., Kaya, I., Shariatgorji, R., Lundkvist, J., Wahlberg, L.U., Nilsson, A., *et al.* (2023) Prosaposin Maintains Lipid Homeostasis in Dopamine Neurons and Counteracts Experimental Parkinsonism in Rodents. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5804. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41539-5>
- [32] Ruz, C., Barrero, F.J., Pelegrina, J., Bandrés-Ciga, S., Vives, F. and Duran, R. (2022) Saposin C, Key Regulator in the α -Synuclein Degradation Mediated by Lysosome. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 12004. <https://doi.org/10.3390/ijms231912004>

-
- [33] Kashiba, M., Oizumi, M., Suzuki, M., Sawamura, Y., Nagashima, K., Yoshimura, S., *et al.* (2014) Prosaposin Regulates Coenzyme Q10 Levels in HepG2 Cells, Especially Those in Mitochondria. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **55**, 85-89. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.13-106>
- [34] Plotegher, N. and Duchen, M.R. (2017) Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Lysosomal Storage Disorders. *Trends in Molecular Medicine*, **23**, 116-134. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.12.003>
- [35] Exner, N., Lutz, A.K., Haass, C. and Winklhofer, K.F. (2012) Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: Molecular Mechanisms and Pathophysiological Consequences. *The EMBO Journal*, **31**, 3038-3062. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.170>
- [36] Hassanzadeh Ghassabeh, G., De Baetselier, P., Brys, L., Noël, W., Van Ginderachter, J.A., Meerschaut, S., *et al.* (2006) Identification of a Common Gene Signature for Type II Cytokine-Associated Myeloid Cells Elicited *in Vivo* in Different Pathologic Conditions. *Blood*, **108**, 575-583. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1485>
- [37] Kojima, R., Zurbrugg, M., Li, T., Paslawski, W., Zhang, X. and Svenningsson, P. (2022) Prosaposin Reduces α -Synuclein in Cells and Saposin C Dislodges It from Glucosylceramide-Enriched Lipid Membranes. *Journal of Molecular Neuroscience*, **72**, 2313-2325. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02066-y>
- [38] Liu, B., Mosienko, V., Vaccari Cardoso, B., Prokudina, D., Huentelman, M., Teschemacher, A.G., *et al.* (2018) Glio- and Neuro-Protection by Prosaposin Is Mediated by Orphan G-Protein Coupled Receptors GPR37L1 and GPR37. *Glia*, **66**, 2414-2426. <https://doi.org/10.1002/glia.23480>
- [39] Ma, Q., Tian, J., Lou, Y., Guo, R., Ma, X., Wu, J., *et al.* (2025) Oligodendrocytes Drive Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease via the Prosaposin-GPR37-IL-6 Axis. *Cell Reports*, **44**, Article ID: 115266. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115266>
- [40] Misasi, R., Garofalo, T., Di Marzio, L., Mattei, V., Gizzi, C., Hiraiwa, M., *et al.* (2004) Prosaposin: A New Player in Cell Death Prevention of U937 Monocytic Cells. *Experimental Cell Research*, **298**, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.04.011>
- [41] Foltynie, T., Bruno, V., Fox, S., Kühn, A.A., Lindop, F. and Lees, A.J. (2024) Medical, Surgical, and Physical Treatments for Parkinson's Disease. *The Lancet*, **403**, 305-324. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01429-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01429-0)
- [42] Vijiaratnam, N., Simuni, T., Bandmann, O., Morris, H.R. and Foltynie, T. (2021) Progress Towards Therapies for Disease Modification in Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **20**, 559-572. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00061-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00061-2)
- [43] Ambrosi, G., Ghezzi, C., Zangaglia, R., Levandis, G., Pacchetti, C. and Blandini, F. (2015) Ambroxol-Induced Rescue of Defective Glucocerebrosidase Is Associated with Increased LIMP-2 and Saposin C Levels in GBA1 Mutant Parkinson's Disease Cells. *Neurobiology of Disease*, **82**, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.06.008>