

Received: 19.06.2018  
Accepted: 18.02.2019  
Published: 15.05.2019

## Choroba Parkinsona – etiopatogeneza, podłoże molekularne i potencjalne możliwości terapii\*

### Parkinson's disease: Etiopathogenesis, molecular basis and potential treatment opportunities

Marta Lemieszewska<sup>1,2</sup>, Agnieszka Zabłocka<sup>2</sup>, Joanna Rymaszewska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Laboratorium Białek Sygnałowych, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk, Wrocław

#### Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne są istotnym problemem starzejącego się społeczeństwa. Choroba Parkinsona jest najczęściej łączona z zaawansowanym wiekiem, pogorszeniem jakości i skróceniem długości życia. Czynniki prowadzącymi do neurodegeneracji i przyspieszającymi rozwój choroby Parkinsona są zaburzenia funkcji mitochondriów i stres oksydacyjny, związany z uszkodzeniem wewnątrzkomórkowych mechanizmów antyoksydacyjnych z udziałem wolnych rodników. Stosowane metody terapii redukują głównie objawy kliniczne choroby. Najnowsze badania koncentrują się na poszukiwaniu sposobów ochrony przed śmiercią komórek nerwowych oraz rozwoju skutecznych metod diagnostycznych w oparciu o biomarkery stresu oksydacyjnego. W artykule zwrócono uwagę na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie choroby Parkinsona, a także na wyniki badań uzasadniających potencjalne wykorzystanie substancji pochodzenia naturalnego w celu ochrony przed neurodegeneracją.

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona • choroby neurodegeneracyjne • dopamina • naturalne antyoksydanty • reaktywne formy tlenu • stres oksydacyjny • substancje pochodzenia naturalnego

#### Summary

Neurodegenerative diseases affect the life quality and lifespan of aging populations. Among all forms of neurodegenerative diseases, Parkinson's disease (PD) has a massive impact on the elderly. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are the main causes of neurodegeneration and progression of PD. Oxidative stress, which plays a vital role in the pathophysiology of PD, is related to the dysfunction of cellular antioxidant mechanisms as a result of enhanced production of reactive oxygen species. A large number of studies have utilized oxidative stress biomarkers to investigate the severity of neurodegeneration and medications are available, but these only treat the symptoms. Extensive studies scientifically validated the beneficial effect of natural products against neurodegenerative diseases, using suitable animal models. The review focuses on the role of oxidative stress in the pathogenesis of Parkinson's disease and the protective potential of natural products against neurodegeneration.

**Keywords:** Parkinson's disease • dopamine • natural antioxidants • neurodegenerative disorders • oxidative stress

\*Źródło finansowania: projekt badawczy dla młodych naukowców STM.230.16.021 Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

<b>GICID</b>	01.3001.0013.2021
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0013.2021
<b>Word count:</b>	3944
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	3
<b>References:</b>	126

**Adres autorki:** mgr Marta Lemieszewska, Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wybrzeże Ludwika Pasteura 10, 50-367 Wrocław; e-mail: m.lemieszewska@gmail.com

**Wykaz skrótów:** **6-OHDA** – 6-hydroksydopamina (6-hydroxydopamine), **AADC** – dekarboksylaza aminokwasów aromatycznych (aromatic L-aminoacid decarboxylase), **ATP** – adenozyntrójfosforan (adenosine triphosphate), **BDNF** – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor), **CAT** – katalaza (catalase), **COMT** – transferaza katecholo-O-metylowa (catechol-O-methyl transferase), **CRISPR** – rodzaj sekwencji DNA bakterii i archeonów, wykorzystywany w metodzie modyfikacji genomu organizmów CRISPR/Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-associated system), **DAT** – transporter dopaminy (dopamine transporter), **DJ-1** – peptydaza DJ-1 (protein deglycase DJ-1), **DOPAC** – 3,4-dihydroksybenzoesan (3,4-dihydroxyphenylacetic acid), **ERK** – kinaza regulowana sygnałami zewnątrzkomórkowymi (extracellular signal-regulated kinase), **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor), **GABA** – kwas gamma-aminomasłowy (gamma-aminobutyric acid), **GBA** – glukocerebrozydaza (glucocerebrosidase), **GDNF** – czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego (glial derived neurotrophic factor), **GPx** – peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase), **GSH** – glutation (glutathione), **HVA** – kwas homowanilinowy (homovanillic acid), **IFN** – interferon (interferon), **iPSC** – indukowane pluripotenne komórki macierzyste (induced pluripotent stem cells), **JNK** – kinaza fosforylująca N-końcowy rejon białka c-Jun (c-Jun N-terminal kinase), **L-DOPA** – L-dihydroksyfenyloalanina (L-dihydroxyphenylalanine), **LRRK** – kinazy bogate w powtórzenia leucynowe (leucine-rich repeat kinase), **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenami (mitogen activated protein kinase), **MPTP** – 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna, **NGF** – czynnik wzrostu nerwu (nerve growth factor), **NMDA** – N-metylo-D-asparaginian (N-methyl-D-aspartate), **NO** – tlenek azotu (nitric oxide), **PD** – choroba Parkinsona (Parkinson's disease), **PINK** – kinaza indukowana przez fosfatzę PTEN (PTEN induced putative kinase), **PRP** – białko bogate w prolinę (proline-rich protein), **SN** – istota czarna śródmózgowia (substantia nigra), **SNCA** – gen kodujący alfa-synukleinę (alpha-synuclein), **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase), **TH** – hydroksylaza tyrozynowa (tyrosine hydroxylase), **TNF** – czynnik martwiczy nowotworów (tumor necrosis factor), **UPS** – system ubikwityna-proteasom (ubiquitin-proteasome system), **VMAT** – pęcherzykowy transporter monoamin (vesicle monoaminergic transporter).

## WSTĘP

Choroba Parkinsona jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym, w którym dochodzi do nieodwracalnego zaniku neuronów dopaminergicznych w części zbitnej substancji czarnej śródmózgowia (substantia nigra pars compacta, SNpc), a także w mniejszym stopniu układu meзокortykolimbicznego oraz podwzgórza [97]. Objawy motoryczne charakterystyczne dla procesu chorobowego – bradykinezja (spowolnienie ruchowe), sztywność mięśniowa, drżenie spoczynkowe, zaburzenia postawy i chodu nasilają się w miarę postępu choroby [36, 59]. W chorobie Parkinsona występują również objawy niemotoryczne, takie jak zaburzenia węchu, funkcji poznawczych, zaburzenia psychiatryczne, dysfunkcje układu autonomicznego, problemy związane ze snem, dolegliwości bólowe i zmęczenie [61]. Niektóre z nich, np. zaburzenia węchu i snu, pojawiają się dużo wcześniej niż objawy motoryczne, co

może ułatwić wcześniejszą diagnostykę choroby [91]. Prawie połowa pacjentów wykazuje również zaburzenia funkcji poznawczych i wykonawczych obszarów przedczołowych i prążkowiec, deficyty uwagi i sprawności umysłowej, pamięci, zaburzenia mowy, a także objawy depresyjne, impulsywność, nadmierną senność w ciągu dnia i parasomnie w czasie snu REM [62].

## EPIDEMIOLOGIA

Choroba Parkinsona jest drugim po chorobie Alzheimera najczęstszym schorzeniem neurodegeneracyjnym w populacji globalnej. W Europie liczba osób z chorobą Parkinsona wynosi 66-1500 na 100 000 i jest największa na świecie [116]. Dla porównania w Ameryce Północnej jest to 111-329 na 100 000 [106], w Azji 15-119 na 100 000 [80], w Afryce i na Bliskim Wschodzie 10-43 na 100 000 [83]. Wiek jest najważniejszym czynnikiem warunkującym rozwój choroby Parkin-

sona. Liczba chorych wzrasta wykładniczo z wiekiem, a najwięcej przypadków odnotowuje się po 80. roku życia [40]. Wraz ze starzeniem się populacji i wzrastającą oczekiwaną długością życia na świecie, szacuje się, że liczba osób z chorobą Parkinsona wzrośnie powyżej 50% do 2030 r. [39]. Częstość występowania choroby Parkinsona różni się ze względu na płeć – wśród chorych stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:2 [114].

## CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

Mimo iż od opisanie choroby Parkinsona minęły już prawie dwa wieki, to jeszcze nie poznano dokładnie jej przyczyn. Rozważa się udział czynników genetycznych, wpływ toksyn środowiskowych, zapoczątkowanie mechanizmów stresu oksydacyjnego i procesy zapalne w centralnym układzie nerwowym [13]. Wykazano również skomplikowane zależności między wpływem środowiska a czynnikami genetycznymi, doprowadzające do zaburzeń równowagi metabolicznej w neuronach. Czynniki środowiskowe istotnie zwiększające ryzyko zachorowania na chorobę Parkinsona to m.in. zanieczyszczenia powietrza, narażenie na środki ochrony roślin (insektycydy, herbicydy), urazy głowy, stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych czy nawet spożywanie wody z ujęć przydomowych [82].

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych sugerują, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza z grupy fenotiazyny, benzamidów, haloperidolu czy risperidonu przez osoby starsze oraz kontakt z niektórymi rozpuszczalnikami (np. trichloroetylen) oraz pestycydami mogą istotnie zwiększać ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona w późniejszym wieku [43, 115].

Odkryto również, że niektóre czynniki mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona, a należą do nich m.in. palenie tytoniu/przyjmowanie nikotyny [73], spożywanie kawy [8], stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i umiarkowane spożywanie alkoholu [27].

W badaniach coraz częściej podkreśla się rolę aktywności fizycznej jako czynnika skutecznie redukującego ryzyko wielu chorób przewlekłych i neurodegeneracyjnych, w tym choroby Parkinsona [95]. Wysiłek fizyczny jest ważnym czynnikiem regulującym procesy stabilizowania parametrów fizjologicznych organizmu – utrzymania homeostazy, jest również istotnym reduktorem stresu, a niedawno wykazano istotny wpływ aktywności fizycznej na modulowanie procesów zapalnych [11]. W eksperymentalnym modelu choroby Parkinsona u myszy po 8 tygodniach treningu aerobowego i siłowego zaobserwowano podwyższenie poziomów czynników neuroprotekcyjnych i obniżenie poziomów czynników prozapalnych [112].

## ROLA GENÓW W ROZWOJU CHOROBY PARKINSONA

Okolo 10% przypadków choroby Parkinsona jest związanych z czynnikiem dziedzicznym genetycznie. W postaci rodzinnej choroby Parkinsona najczęściej są zaangażowane geny: *SNCA* – kodujący  $\alpha$ -synukleinę (PARK1), *Parkin* – kodujący białko parkinę (PARK2), *UCHL1* – kodujący enzym C-końcową hydrolazę ubikwityny L1 (PARK5), *PINK1* – gen kinazy indukowanej przez fosfatazę PTEN (PARK6), *DJ-1* – kodujący peptydazę białkową DJ-1 (PARK7) i *LRKK2* – kodujący dardarynę (kinazę bogatą w powtórzenia leucynowe, PARK8) [93]. Pierwszym genem o udowodnionym związku ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę Parkinsona był *SNCA* kodujący  $\alpha$ -synukleinę, którego mutacje zidentyfikowano jako przyczynę choroby Parkinsona dziedzicznej w kilku niespokrewnionych ze sobą rodzinach w Grecji i we Włoszech [89]. Mutacje genu kodującego  $\alpha$ -synukleinę najbardziej zwiększają ryzyko zachorowania na spontaniczną postać choroby Parkinsona o wczesnym początku oraz są związane z postacią choroby dziedziczną w sposób autosomalny dominujący [17]. W wyniku nieprawidłowego sfałdowania  $\alpha$ -synukleina staje się nierozpuszczalna i tworzy agregaty – wewnątrzkomórkowe złoży fibrylarne w obrębie ciała komórki nerwowej (ciała Lewy'ego) oraz wypustek nerwowych (neuryty Lewy'ego) [46]. W skład ciała Lewy'ego wchodzi również inne nieprawidłowo sfałdowane białka – ufosforylowane białko tau (p-tau) oraz białko amyloidu- $\beta$  (A $\beta$ ). Białka kodowane przez geny *PINK1* i *Parkin* biorą udział w procesach związanych z autofagią, dzięki której komórki pozbywają się uszkodzonych mitochondriów. Mutacje w tych genach powodują utratę funkcji białek wiążących szkodliwe produkty rozpadu mitochondriów, gromadzenie się toksycznych składników w komórkach i stres oksydacyjny [86].

Białko DJ-1 jest czynnikiem sygnalizującym poziom stresu oksydacyjnego w komórce, pełni też rolę białka regulującego procesy redoks oraz wchodzi w interakcję z innymi białkami, m.in.  $\alpha$ -synukleinę, hamując jej agregację i chroniąc komórki przed degeneracją [126]. DJ-1 może się wiązać z zewnętrzną błoną mitochondrium i pełnić rolę w ochronie przed działaniem niektórych związków neurotoksycznych, m.in. MPTP (1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyny) i rotenonu [23]. Jest również mediatorem w szlakach sygnałowych związanych ze stresem oksydacyjnym, wzrostem i podtrzymaniem życia komórek oraz apoptozą [7]. W badaniach na neuronach dopaminergicznych otrzymanych z ludzkich indukowanych pluripotentnych komórek macierzystych (iPSC), zaobserwowano, że mutacje w genie kodującym białko DJ-1 zwiększają mitochondrialny stres oksydacyjny, towarzyszący agregacji  $\alpha$ -synukleiny i produktów utlenienia dopaminy [19].

Hiperfosforylowane białko tau tworzy splątki neurofibrylarne, charakterystyczne dla innych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem czy postępujące porażenie nadjądrowe [81]. Toksyczne, nadmiernie ufosforylowane postaci białka tau są powiązane z mutacjami w genie *LRKK2*, które zwiększają podatność neuronów na

toksyny pochodzące z metabolizmu mitochondriów [33]. Choroba Parkinsona wywołana tą mutacją charakteryzuje się średnio-późnym początkiem i powolnym postępem [111].

Ponadto, 5-10% chorych jest nosicielem mutacji w genie *GBA* kodującym glukocerebrozydazę, która zwiększa ryzyko rozwoju choroby Parkinsona nawet 20-krotnie [98]. Zmiany w innych genach, które również mogą być związane z wystąpieniem parkinsonizmu lub choroby Parkinsona, dotyczą m.in. genów odpowiedzialnych za występowanie dziedzicznych ataksji czy otępienia czołowo-skroniowego [92]. Odkryto również geny kodujące białka ograniczające niekorzystne działanie czynników środowiskowych na ryzyko rozwoju choroby Parkinsona. Zmniejszenie ryzyka w wyniku spożywania kawy jest związane z polimorfizmami niektórych genów m.in. genu *CYP1A2*, kodującego izomer cytochromu P450, który uczestniczy w metabolizmie kofeiny [90] oraz genu *GRIN2A*, kodującego białko podjednostki receptora N-metylo-D-aspartyłowego (NMDA-R) [48].

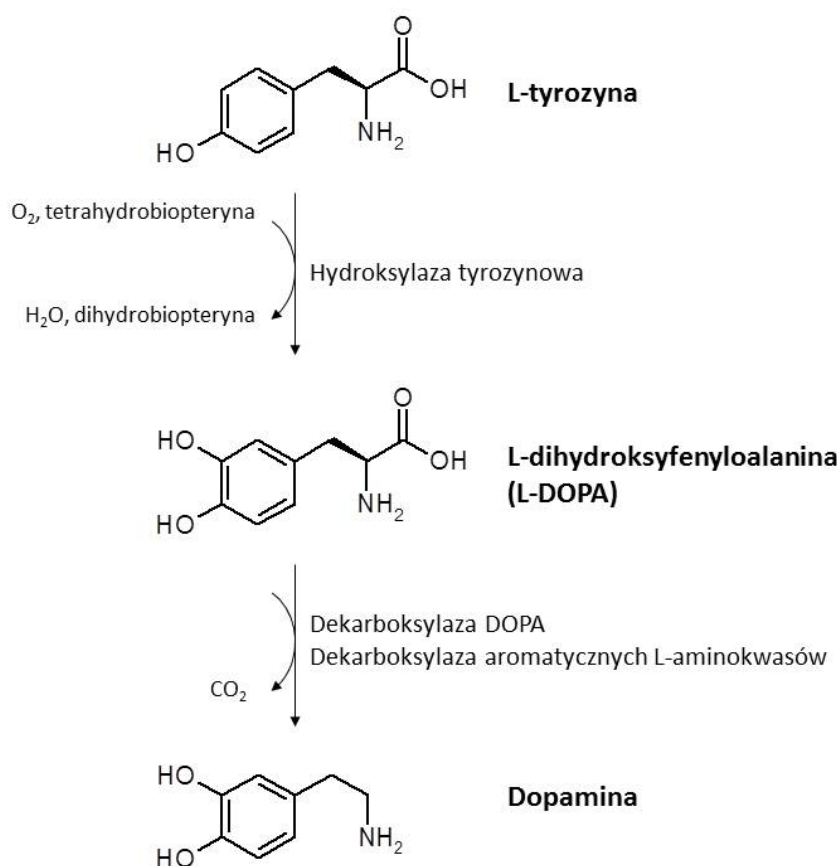
### ROLA DOPAMINY W CHOROBIE PARKINSONA

W kontroli aktywności motorycznej biorą udział neurony dopaminergiczne, w których zachodzi synteza, magazynowanie i uwalnianie do przestrzeni synaptycz-

nej neuroprzekaźnika – dopaminy. Synteza dopaminy z aminokwasu tyrozyny przebiega dwuetapowo. Najpierw zachodzi hydroksylacja tyrozyny do L-hydroksyfenyloalaniny (L-DOPA) z udziałem hydroksylazy tyrozynowej (TH) i tetrahydrobiopteryny, a następnie L-DOPA jest dekarboksylowana przez dekarboksylazę aminokwasów aromatycznych (AADC, dekarboksylazę DOPA) – do dopaminy (ryc. 1).

Enzymy TH i AADC występują w kompleksie z transporterem pęcherzykowym monoamin VMAT-2 (vesicle-monoaminergic transporter). Z jego udziałem dopamina jest natychmiast magazynowana w pęcherzykach synaptycznych i nie gromadzi się w cytoplazmie, co zapobiega jej utlenianiu i rozkładowi [25]. Nadmiar dopaminy w komórce, który nie jest wykorzystany w kolejnych cyklach transmisji synaptycznej jest metabolizowany przez monoaminoooksydazę, która przekształca dopaminę w 3,4-dihydroksyfenylacetaldehyd i nadtlenek wodoru – związki będące silnymi utleniaczami [47].

Wykazano, że podwyższony poziom jonów żelaza i nadtlenku wodoru w chorobie Parkinsona przyczynia się do autooksydacji dopaminy. W obecności jonów żelaza w komórkach dopamina jest utleniana do chinonu (DAQ), który jest związkiem silnie reaktywnym i toksycznym [77]. Końcowym produktem tego procesu



Ryc. 1. Synteza dopaminy z tyrozyny

jest również toksyczna 6-hydroksydopamina (6-OHDA), której zwiększone stężenie wykazano w moczu pacjentów z chorobą Parkinsona, przyjmujących lewodopę [3].

Obecność toksycznych produktów autooksydacji dopaminy stwierdzono również w neuronach dopaminergicznych otrzymanych z komórek macierzystych, niosących mutacje genów *Parkin*, *PINK1*, *LRRK2* i *SNCA* [19]. Ponadto wykazano, że dopamina może oddziaływać i modyfikować funkcje niektórych białek związanych z chorobą Parkinsona, m.in. parkiny i  $\alpha$ -synukleiny. W wyniku interakcji z dopaminą zmniejsza się rozpuszczalność i aktywność funkcjonalna parkiny [64]. W neuronach dopaminergicznych odbywa się zwiększone wytwarzanie  $\alpha$ -synukleiny, co powoduje ich degenerację z powodu stresu oksydacyjnego wywołanego m.in. agregacją fibrylarnych form  $\alpha$ -synukleiny i uszkodzeniem pęcherzyków transportujących dopaminę [120].

### STAN ZAPALNY W ROZWOJU CHOROBY PARKINSONA

Jedną z hipotez dotyczących etiologii choroby Parkinsona wiąże degradację neuronów dopaminergicznych istoty czarnej z procesem zapalnym i towarzyszącym mu stresem oksydacyjnym, czyli wzmocnionym wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych. W warunkach fizjologicznych komórki towarzyszące neuronom – komórki glejowe (mikroglej) i astrocyty pełnią funkcje neuroprotektoryjne m.in. przez wydzielanie czynników troficznych, stymulujących wzrost i migrację nowo powstałych neuronów, a także biorących udział w odpowiedzi zapalnej w przebiegu chorób i infekcji układu nerwowego [105]. Najnowsze badania potwierdzają, że nasiloną aktywacją mikrogleju i wywołane nią procesy zapalne są jednym z elementów kaskady wydarzeń prowadzących do neurodegeneracji [67]. W mózgu osób z chorobą Parkinsona obserwowano zwiększoną aktywację komórek glejowych, o czym świadczą podwyższone poziomy czynników prozapalnych: czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1-beta (IL-1 $\beta$ ), interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ) w istocie czarnej i płynie mózgowo-rdzeniowym [79]. Cytokiny prozapalne mogą się wiązać do swoistych receptorów (TNF-RI, TNF-RII) i oddziaływać bezpośrednio na komórki dopaminergiczne, inicjując apoptozę przez aktywację szlaku zależnego od kaspaz (enzymów proteolitycznych z grupy proteaz cysteinyowych), co wykazano w badaniach *post mortem* neuronów i komórek glejowych substancji czarnej pacjentów z chorobą Parkinsona [49].

Wydzielane przez mikroglej cytokiny prozapalne sprzyjają dalszej propagacji stanu zapalnego przez wtórną aktywację limfocytów, astrocytów i komórek śródbłonna [2]. Dochodzi do nadmiernego wytwarzania wolnych rodników i w rezultacie uszkodzenia DNA neuronów, hamowania kompleksu I łańcucha oddechowego mitochondrium, peroksydacji lipidów błonowych, nitrowania białek i uwalniania jonów żelaza [117]. Postępująca degeneracja neuronów, początkowo obserwowana w obrębie substancji czarnej, może się rozprzestrzeniać

również na inne regiony mózgu. Stwierdzono, że propagacja stanu zapalnego może doprowadzić do zaniku neuronów również w miejscu sinawym, jądrze Meynerta, konarowo-mostowym jądrze nakrywki, jądrze szwu, brzuszonym jądrze nerwu błędnego, w ciele migdałowym i podwzgórze [38].

### ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO W ROZWOJU CHOROBY PARKINSONA

Jedną z coraz częściej pojawiających się hipotez w badaniach nad chorobą Parkinsona, jak również innymi chorobami neurodegeneracyjnymi, jest hipoteza stresu oksydacyjnego [118] (ryc. 2). Zakłada, że głównym miejscem aktywacji procesów prowadzących do degeneracji neuronów jest łańcuch oddechowy mitochondrium, a zwłaszcza kompleks I dehydrogenazy NADH, którego dysfunkcje powodują zahamowanie wytwarzania ATP i śmierć komórki [21]. Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów jest głównym źródłem reaktywnych form tlenu (ROS) – anionorodników ponadtlenkowych ( $O_2^{\bullet-}$ ) w wyniku niekontrolowanego wycieku elektronów z kompleksów I i III i przyłączenia ich do cząsteczek tlenu [113].

Duże ilości reaktywnych form tlenu w komórkach dostarczają również reakcje enzymatyczne cyklu Krebsa, synteza tlenu azotu, metabolizm kwasu arachidonowego, glikoliza i metabolizm kwasów tłuszczowych [20, 63]. W reakcjach tych powstają głównie rodniki ponadtlenkowe ( $O_2^{\bullet-}$ ), hydroksylowe ( $\bullet OH$ ), wodoronadtlenkowe ( $\bullet HO_2$ ) oraz nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ) [9]. Do ROS należą również związki azotu, np. tlenek azotu (NO) i powstający w jego obecności nadtlenoazotyn ( $ONOO^{\bullet}$ ) [84].

W zdrowym mózgu aktywne są enzymy i substancje niskocząsteczkowe o działaniu antyoksydacyjnym: dysmutazy ponadtlenkowe (cytoplazmatyczna Cu-Zn-SOD i mitochondrialna Mn-SOD), peroksydaza glutationowa (GPx), katalaza (CAT), glutation (GSH), kwas askorbowy, witamina E, flawonoidy, które umożliwiają komórkom ochronę przed szkodliwym działaniem wolnych rodników [44, 99].

W chorobie Parkinsona obserwuje się zwiększony poziom markerów stresu oksydacyjnego – substancji o działaniu prooksydacyjnym i wywołanych nim uszkodzeń DNA, białek i lipidów [58]. W modelu eksperymentalnym, u myszy traktowanych toksycznym MPTP, zaobserwowano również podwyższone stężenie proapoptotycznego białka Bax w neuronach dopaminergicznych SNpc [15].

W chorobie Parkinsona stwierdza się drastycznie obniżony poziom glutationu w SNpc, szczególnie w postaci choroby o wczesnym początku [102]. Glutation jest cząsteczką o wielokierunkowym działaniu w układzie nerwowym, pełni rolę antyoksydacyjną i modulatorową w reakcjach redoks. Zmniejszenie dostępności glutationu w obrębie mózgu zaburza funkcję mitochondriów przez wzrost stężenia wolnych rodników, a wczesny ubytek glu-



tationu w neuronach dopaminergicznych SN w chorobie Parkinsona jest prawdopodobną przyczyną zahamowania aktywności kompleksu I łańcucha oddechowego [29].

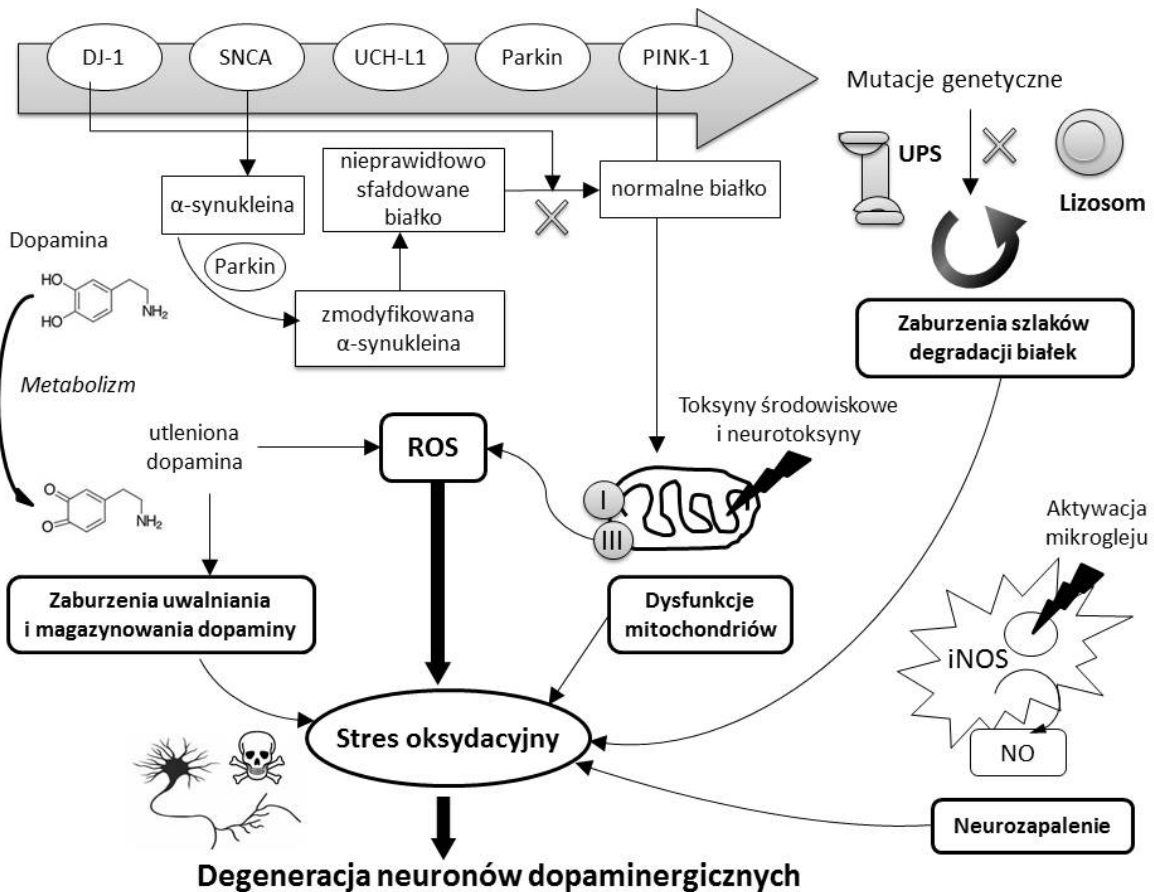
Stres oksydacyjny w chorobie Parkinsona wywołany jest przede wszystkim przez produkty chemicznego i enzymatycznego metabolizmu dopaminy [57]. Enzymatyczne utlenianie dopaminy katalizowane przez monoaminooksydazę prowadzi do wytworzenia nadtlenu wodoru, 3,4-dihydroksybenzoesanu (DOPAC) oraz kwasu homowanilinowego (HVA). Za neutralizację  $H_2O_2$  w neuronach odpowiadają enzymy antyoksydacyjne – katalaza oraz peroksydaza glutationu [100]. Ubytek neuronów dopaminowych nasila metabolizowanie dopaminy i zwiększa wytwarzanie  $H_2O_2$ , a to uruchamia mechanizm enzymatyczny i przyspiesza zużywanie zapasów glutationu w komórkach [102].

### MODELE EKSPERYMENTALNE CHOROBY PARKINSONA

Najczęściej w eksperymentalnych modelach zwierzęcych choroby Parkinsona wykorzystuje się substancje, które bezpośrednio prowadzą do śmierci neuronów dopaminergicznych. W większości modeli stosuje się toksyny mitochondrialne, takie jak MPTP i rote-

non [75]. Neurotoksynami wywołującymi uszkodzenia mitochondriów są zarówno pestycydy (rotenon, paraquat, maneb, trichloroetylen), jak również toksyny endogenne, z których najczęściej wykorzystywana jest 6-hydroksydopamina oraz homocysteina [12, 101].

W latach 70 XX wieku, zsyntetyzowano związek pod nazwą 1-metylo-4-fenyl-4-propionipiperidyna (MPPP), który jako analog innego syntetycznego opioidu – meperydyny, zyskał popularność jako narkotyku w USA [118]. Produktem ubocznym syntezy MPPP był związek o nazwie 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (MPTP), który podany bezpośrednio do substancji czarnej wywoływał objawy parkinsonizmu u szczurów [30]. MPTP jest rozkładany przez monoaminooksydazę z wytworzeniem silnie reaktywnego i toksycznego  $MPP^+$ , który przez transportery dopaminowe (DAT) wnika do neuronów dopaminergicznych, a następnie do mitochondriów, gdzie hamuje funkcje kompleksu I w szlaku transportu elektronów w mitochondrium, zaburza wytwarzanie ATP i wyzwała reakcję autooksydacji dopaminy, będącą źródłem wolnych rodników [71]. Rotenon jest związkiem pochodzącym z roślin rodzaju *Leguminosa*, o działaniu insektobójczym, a także od stuleci wykorzystywanym w polowie



Ryc. 2. Mechanizmy prowadzące do neurodegeneracji w chorobie Parkinsona (opis w tekście)

ryb [69]. Narażenie na kontakt z tym środkiem powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona [108]. Toksyczne działanie rotenonu polega na hamowaniu aktywności kompleksu I łańcucha oddechowego mitochondrium oraz zaburzeniu formowania się mikrotubul z białka tubuliny [31]. Zarówno MPTP jak i rotenon są związkami silnie lipofilnymi, z łatwością przenikają przez barierę krew-mózg, błony komórkowe i mitochondrialne oraz wiążą się z białkami łańcucha oddechowego [22, 24] (ryc. 3).

6-hydroksydopamina (6-OHDA) wykazuje silne powinowactwo do transportera katecholamin, uszkadzając neurony katecholaminergiczne [72]. Wykazano, że pierwotną przyczyną śmierci neuronów dopaminergicznych poddanych działaniu 6-OHDA jest zaburzenie funkcjonowania mitochondriów w wyniku stresu oksydacyjnego będącego rezultatem zwiększonego wytwarzania wolnych rodników po wnikięciu 6-OHDA do komórki przez transportery dopaminy [104]. 6-OHDA podana obwodowo uszkadza zakończenia nerwów współczulnych obwodowego układu nerwowego [4]. Ze względu na to, iż 6-OHDA bardzo słabo przenika przez barierę krew-mózg, wymaga podania bezpośredniego, aby oddziaływać na neurony w centralnym układzie nerwowym [74]. W warunkach fizjologicznych 6-OHDA ulega spontanicznej i szybkiej autooksydacji, w wyniku której powstają toksyczne substancje, takie jak chinony, nadtlenek wodoru, rodniki ponadtlenkowe i rodniki hydroksylowe [32] (ryc. 3). Substancje te powodują uruchomienie szlaków sygnałowych będących wynikiem zaburzenia funkcji mitochondriów. Kaskada reakcji polega m.in. na aktywacji (fosforylacji) kinaz MAPK (ERK, JNK, białko p38), które przekazują informacje o uruchomieniu mechanizmów naprawczych komórki lub o ich zaniechaniu i przekierowaniu na drogę apoptozy [14]. Jednym z ważnych elementów procesu śmierci neuronów wywołanej działaniem 6-OHDA jest proteoliza zachodząca w endosomach i lizosomach [103]. Hamowanie aktywności enzymów proteolitycznych może być potencjalnym celem terapeutycznym i ochronić komórki nerwowe przed śmiercią indukowaną działaniem neurotoksyn, jak zaobserwowano m.in. dla pepstatyny A [41] czy inhibitorów katepsyn [87].

## LECZENIE CHORYCH Z PARKINSONEM

Stosowane w praktyce klinicznej metody terapii choroby Parkinsona służą przede wszystkim łagodzeniu objawów choroby, w niewielkim stopniu i jedynie przejściowo ograniczając jej postęp. Standardowe leczenie oparte jest na stosowaniu leków zwiększających stężenie dopaminy w mózgu, natomiast inne metody, takie jak np. zabiegi chirurgiczne przeprowadzane są w przypadkach ciężkich, opierających się leczeniu farmakologicznemu.

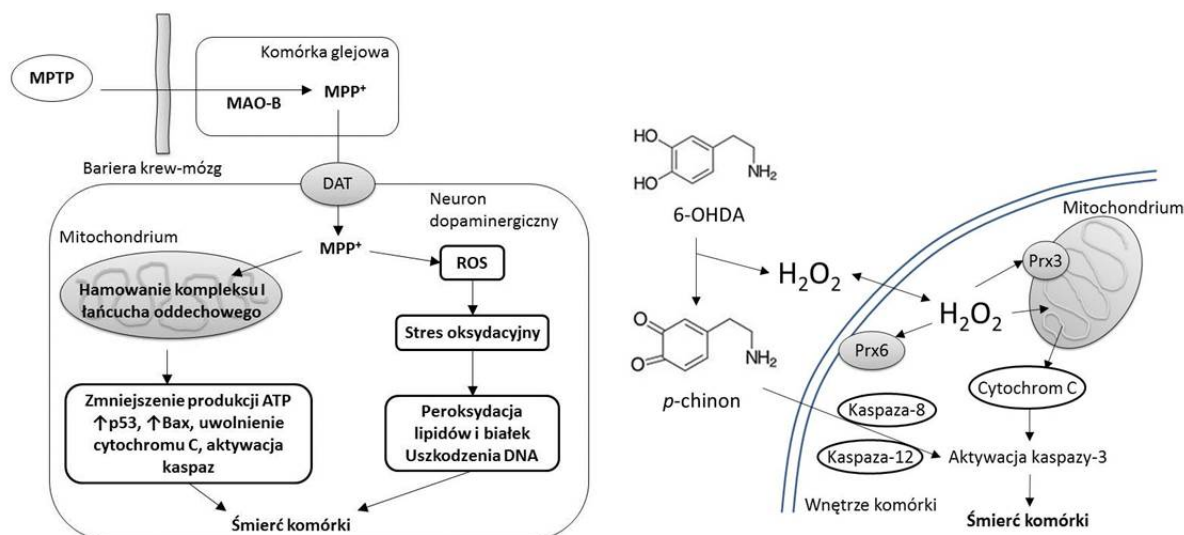
Celem badań naukowych jest nie tylko optymalizacja dotychczasowych metod leczenia, ale także intensywny rozwój nowych, alternatywnych metod terapii, wśród

których wyróżnić można transplantacje komórkowe, terapię genową i stosowanie czynników troficznych.

Leczenie farmakologiczne opiera się na dostarczeniu prekursorów dopaminy, najczęściej lewodopy (L-DOPA), która w przeciwieństwie do dopaminy może przekroczyć barierę krew-mózg i efektywnie przywrócić odpowiednie stężenie dopaminy w przestrzeni synaptycznej [50]. Lewodopę wyizolowano w latach 1910-1913 z siewek bobu (*Vicia faba L.*). Początkowo nie przypisywano jej żadnej roli fizjologicznej, ale okazała się skutecznym lekiem na chorobę Parkinsona i wprowadzono ją do leczenia już w 1967 r. [34, 51]. L-DOPA redukuje objawy drżenia spoczynkowego i zwiększa siłę pierwotnych objawów motorycznych, lecz ma wiele działań niepożądanych w wyniku długotrwałego stosowania, takich jak nudności, wymioty, obniżenie ciśnienia krwi, niepokój i napady senności, a nawet objawy psychotyczne [42]. Lewodopę stosuje się z inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, benserazydem (np. Madopar) lub karbidopą (np. Sinemet) w celu zapobiegania przekształcaniu jej w dopaminę na obwodzie, przed przekroczeniem bariery krew-mózg (inhibitory dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych nie przenikają przez barierę krew-mózg) [26]. W tym samym celu stosuje się również inhibitory monoaminooksydazy B, takie jak np. selegilina i rasagilina, które zapobiegają szybkiemu rozkładowi dopaminy w mózgu i przedłużają okres wytworzenia tolerancji na lewodopę [94]. Do leków zwiększających skuteczność prekursorów dopaminy należą także inhibitory COMT (transferazy katechol-O-metylowej), które zmniejszają nasilenie niepożądanych efektów stosowania lewodopy [5]. Do leków z grupy agonistów dopaminy, które działają pobudzająco na receptory dopaminergiczne i są skuteczną metodą terapii we wczesnych postaciach choroby Parkinsona należą m.in. pramipexol i ropinirol, jednak mają podobne działania niepożądane jak L-DOPA [109].

Leki antycholinergiczne w chorobie Parkinsona mają zmniejszać nadmierne pobudzenie neuronalne zależne od acetylocholino, której działanie w mózgu jest nasilone wskutek zredukowania hamującej aktywności dopaminy [60]. Zmniejszają drżenie i sztywność mięśniową, jednak ich skuteczność wynosi jedynie 50%, a poprawę przynosi tylko u 30% pacjentów [54]. U pacjentów z objawami depresji i lęku stosuje się leki przeciwdepresyjne (najczęściej sertralinę lub citalopram) i doraźnie leki przeciwłękowe, najczęściej benzodiazepiny [28].

Celem zabiegów chirurgicznych mających zastosowanie w terapii choroby Parkinsona jest wyłączenie struktury, które pod wpływem procesu chorobowego wykazują nadaktywność. Zabiegi polegają na wywołaniu mikro-uszkodzenia w obrębie gałki bladej (palidotomia), jądra niskowzgórzowego (subtalamotomia) oraz wzgórza (talamotomia). Usunięcie gałki bladej wiąże się z uszkadzaniem jej połączeń ze wzgórzem i prążkowiem oraz



**Ryc. 3.** Prawdopodobne mechanizmy działania neurotoksyn najczęściej wykorzystywanych w modelach eksperymentalnych choroby Parkinsona – MPTP i 6-hydroksydopaminy. Prx – peroksyredoksyny, DAT – transporter dopaminy

zmianą układu połączeń synaptycznych między pozostałymi strukturami odpowiedzialnymi za kontrolę ruchową, dzięki czemu następuje złagodzenie objawów motorycznych choroby Parkinsona [53]. Drugim typem interwencji chirurgicznej jest głęboka stymulacja mózgu. Polega na wszczępieniu pacjentowi elektrostymulatora (umieszczonego podskórnie w klatce piersiowej) z podłączonymi do niego elektrodami, których zakończenia znajdują się w obrębie stymulowanych struktur w jednej lub obu półkulach [18]. Jest to metoda inwazyjna, związana z potencjalnym ryzykiem powikłań. Przynosi jednak dobre rezultaty u osób z lekoopornym przebiegiem choroby, a nowoczesne metody stereotaktyczne i neuroobrazowania pozwalają na redukcję ryzyka objawów niepożądanych do minimum. Nie jest to jednak skuteczna metoda w atypowych postaciach parkinsonizmu, nie stosuje się jej również we wczesnych postaciach choroby Parkinsona, łagodnych objawach i terapii objawów niemotorycznych [16, 76].

Terapię farmakologiczną choroby Parkinsona uzupełniają metody wspomagające i łagodzące niektóre objawy motoryczne i niemotoryczne, dostosowane do potrzeb pacjenta i zaawansowania objawów: aktywność fizyczna, terapia zajęciowa i zastosowanie odpowiedniej diety.

Ćwiczenia fizyczne aerobowe mogą poprawiać stan pacjentów z chorobą Parkinsona, wzmacniając postawę, mobilność i sprawność, zwiększenie siły i zmniejszenie sztywności mięśni i utrzymanie równowagi [96]. Wyniki badań potwierdzają również wpływ umiarkowanej, lecz regularnej aktywności fizycznej na zwiększenie neurogenezy i wydzielania czynników neurotroficznych (BDNF, NGF, GDNF, FGF), co może potencjalnie wpływać na poprawę funkcjonowania mózgu u osób z chorobą Parkinsona [121].

Coraz mocniej podkreśla się rolę odpowiedniego odżywiania w chorobie Parkinsona. Dieta bogata w świeże warzywa, owoce oraz źródła antyoksydantów, takie jak zielona herbata i kawa, może wspomagać hamowanie i zapobieganie degeneracji komórek nerwowych wywołanej stresem oksydacyjnym [100].

### ALTERNATYWNE METODY TERAPII CHOROBY PARKINSONA

Jedną z eksperymentalnych metod terapii choroby Parkinsona jest przeszczep neuronalnych komórek macierzystych. Wykazano, że komórki macierzyste pozyskane od płodu są zdolne do przeżycia, integracji i umożliwiają przywrócenie chorym funkcjonalności i sprawności, jednak problemem stała się dostępność materiału do przeszczepów i nadal poszukiwane są alternatywne źródła komórek do przeszczepów [85]. Przy zastosowaniu czynników wzrostu fibroblastów udało się uzyskać neurony dopaminergiczne ze szczurzych embrionalnych komórek macierzystych, a następnie przenieść je do zwierzęcego modelu choroby Parkinsona, w którym zaobserwowano redukcję deficytów ruchowych [95]. W przypadku transplantacji u ludzi komórek macierzystych pozyskanych od płodu do prądkowia pacjentów z chorobą Parkinsona zaobserwowano zwiększenie stężenia dopaminy, co potwierdziło, że komórki te przekształciły się w neurony dopaminergiczne [68]. W badaniach klinicznych i przedklinicznych stosowano również inne komórki m.in. komórki płodowe mózgu świni i ludzkie komórki nabłonka siatkówki, jednak nie potwierdzono jeszcze efektywności i bezpieczeństwa ich stosowania w terapii choroby Parkinsona [88].

Bazując na związku niektórych genów z rozwojem choroby Parkinsona opracowywane są nowe metody terapii w oparciu o indukcyjną ekspresję określonych genów,



które zwiększają przeżywalność neuronów dopaminergicznych i hamują ich degenerację, co zwiększa poziom dopaminy w mózgu [35]. W ciągu ostatniej dekady w badaniach klinicznych testowano terapie z zastosowaniem wektorów wirusowych dostarczających czynników wzrostu – NGF, BDNF, GDNF – dla komórek dopaminergicznych [1], a także enzymów biorących udział w syntezie neuroprzekaźnika GABA, a tym samym wspomagających kontrolę nad hamowaniem impulsów nerwowych w mózgu chorego [66].

Eksperymentalne metody terapii genowych mają na celu m.in.:

- zwiększenie poziomu enzymów związanych z konwersją L-DOPA i tyrozyny zawartej w diecie do dopaminy [55],
- wykorzystanie interferencji RNA do wyciszenia ekspresji zmutowanych genów wywołujących chorobę lub zapobiegania apoptozie komórek pod wpływem działania czynników neurotoksycznych [37],
- wykorzystanie metody edytowania genów za pomocą systemu CRISPR/Cas-9, która umożliwia zmianę sekwencji określonych genów; w 2017 r. opracowano z jej użyciem stabilną linię komórkową HEK293T zdolną do ekspresji genu SCNA w powiązaniu z genem reporteryjnym lucyferazy, dzięki czemu możliwe jest monitorowanie transkrypcji SCNA - pomocne w obserwacji terapeutycznego działania leków [10].

### **SUBSTANCJE POCHODZENIA NATURALNEGO - POTENCJALNE ZNACZENIE TERAPEUTYCZNE**

Zdecydowana większość obecnie stosowanych metod terapii choroby Parkinsona polega na łagodzeniu objawów choroby i podawaniu leków zwiększających podaż dopaminy w mózgu. Leczenie farmakologiczne nie może zahamować postępu choroby i wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Mimo wysiłków badaczy w celu opracowania skutecznych leków, bez ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, nadal brakuje lepszej alternatywy dla metod farmakologicznych. Spośród wielu substancji aktywnych biologicznie, szczególną uwagę badaczy zyskują związki pochodzenia naturalnego, głównie pozyskiwane z roślin, które są stosunkowo bezpieczne w użyciu i nie wykazują wielu niepożądanych działań. Większość substancji pochodzenia naturalnego mających potencjalne zastosowanie w terapii ma aktywność antyoksydacyjną i ochronną względem komórek nerwowych, którą wykazano w eksperymentach *in vitro* i *in vivo* z wykorzystaniem modeli zwierzęcych starzenia się i choroby Parkinsona.

Jedną z pierwszych substancji, dla której wykazano wszechstronne działanie prozdrowotne, jest resweratrol (3,4',5-trihydroksystilben), związek polifenolowy obecny w dużych stężeniach m.in. w jagodach, orzechach, winogronach (zwłaszcza w skórce) oraz produktach ich przetwórstwa (czerwone wino). Związek

ten jest obecny również w wielu roślinach wykorzystywanych w medycynie tradycyjnej w krajach Dalekiego Wschodu od ponad 2000 lat [45]. W roślinach resweratrol pełni funkcję ochronną przed pasożytami, zakażeniami grzybiczymi, promieniowaniem UV, szkodliwymi chemikaliami i innymi czynnikami stresowymi [56]. Działanie prozdrowotne resweratrolu w chorobach neurodegeneracyjnych opiera się szczególnie na jego aktywności antyoksydacyjnej w komórkach. Aktywność taką wykazano m.in. na mitochondriach izolowanych z neuronów mózgu szczura poddanych niedotlenieniu i reoksygenacji, w których resweratrol wychwytywał rodniki nadtlenkowe i zmniejszał aktywność kompleksu III – kompetywnie wobec koenzymu Q [125]. U myszy o genetycznej predyspozycji do przyspieszonego starzenia się, po 8 tygodniach podawania resweratrolu obserwowano zwiększoną aktywność dysmutazy nadtlenkowej i peroksydazy glutationu [70].

Wyniki badań wskazują, że za właściwości przeciwutleniające popularnych preparatów ziołowych odpowiadają przede wszystkim kwasy fenolowe (terpeny). W ekstraktach z liści szalwii i rozmarynu zidentyfikowano silnie działające pochodne kwasu karnozowego, które odgrywają ważną rolę w hamowaniu peroksydacji lipidów oraz znacznie redukują stężenie aminoglikozydów [119].

Inne naturalnie występujące polifenole (np. kurkumina) mogą wchodzić w reakcje z nieprawidłowo zbudowanymi białkami (amyloid beta, tau, alfa-synukleina), zapobiegając uszkodzeniu komórek [52].

W lecznictwie naturalnym dużą rolę odgrywają również kumaryny – lotne związki o charakterystycznym zapachu siana, powstające podczas suszenia surowców roślinnych zawierających glikozydy kwasu o-hydroksycynamonowego [78]. Kumaryny wykazują wiele działań biologicznych, w tym antykoagulacyjne, antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe i przeciwbakteryjne [110]. W zwierzęcym modelu choroby Parkinsona z użyciem MPTP wykazano neuroprotektoryjne działanie dwóch związków kumarynowych – umbeliferonu i eskuletyny [107].

Cennymi surowcami są także naturalne źródła związków będących prekursorami dopaminy, które po wnikięciu do organizmu mogą być transportowane do mózgu i przekształcane w dopaminę. Jedną z roślin o dużej zawartości L-DOPA jest bób (*Vicia faba* L.), który powinien stanowić ważny składnik diety u osób z chorobą Parkinsona [6].

Badania nad kompleksem polipeptydowym bogatym w prolinę (proline-rich polypeptide complex, PRP/Colostrin) o potwierdzonym korzystnym działaniu u pacjentów z chorobą Alzheimerza [65], wykazały jego właściwości antyoksydacyjne [122, 124]. Aktywność antyoksydacyjną porównywalną z kompleksem PRP wykazywały również peptydy wchodzące w jego skład [123].

Ze względu na swoją złożoność, choroby neurodegeneracyjne wymagają poznania skomplikowanych molekularnych i komórkowych mechanizmów prowadzących do zaniku neuronów i dysfunkcji mózgu. Wiedza ta umożliwia nie tylko dokładną diagnozę na wczesnym etapie choroby, lecz również zastosowanie odpowiedniej terapii. Dotychczasowe badania sugerują, że zastosowanie tylko jednej metody terapeutycznej nie jest wystar-

czające do zahamowania i zniwelowania objawów choroby, a tym bardziej nie może wyeliminować przyczyny zaniku komórek nerwowych. Z tego powodu najistotniejsze wydaje się połączenie metod leczenia objawowego ze stosowaniem substancji o potwierdzonym działaniu neuroochronnym oraz stymulującym układ nerwowy i immunologiczny do regeneracji komórek nerwowych i zapobiegania ich postępującemu zanikowi.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Allen S.J., Watson J.J., Shoemark D.K., Barua N.U., Patel N.K.: GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol. Ther.*, 2013; 138: 155-175
- [2] Aloisi F.: Immune function of microglia. *Glia*, 2001; 36: 165-179
- [3] Andrew R., Watson D.G., Best S.A., Midgley J.M., Wenlong H., Petty R.K.: The determination of hydroxydopamines and other trace amines in the urine of parkinsonian patients and normal controls. *Neurochem. Res.*, 1993; 18: 1175-1177
- [4] Anichtchik O.V., Kaslin J., Peitsaro N., Scheinin M., Panula P.: Neurochemical and behavioural changes in zebrafish *Danio rerio* after systemic administration of 6-hydroxydopamine and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J. Neurochem.*, 2004; 88: 443-453
- [5] Antonini A., Abbruzzese G., Barone P., Bonuccelli U., Lopiano L., Onofri M., Zappia M., Quattrone A.: COMT inhibition with tolcapone in the treatment algorithm of patients with Parkinson's disease (PD): relevance for motor and non-motor features. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2008; 4: 1-9
- [6] Apaydin H., Ertan S., Özekmekçi S.: Broad bean (*Vicia faba*) - a natural source of L-dopa - prolongs „on” periods in patients with Parkinson's disease who have „on-off” fluctuations. *Mov. Disord.*, 2000; 15: 164-166
- [7] Ariga H., Takahashi-Niki K., Kato I., Maita H., Niki T., Iguchi-Ariga S.M.: Neuroprotective function of DJ-1 in Parkinson's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013; 2013: 683920
- [8] Ascherio A., Zhang S.M., Hernán M.A., Kawachi I., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C.: Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann. Neurol.*, 2001; 50: 56-63
- [9] Bartosz G.: Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments Toxicol.*, 2003; 9: 5-21
- [10] Basu S., Adams L., Guhathakurta S., Kim Y.S.: A novel tool for monitoring endogenous alpha-synuclein transcription by NanoLuciferase tag insertion at the 3' end using CRISPR-Cas9 genome editing technique. *Sci. Rep.*, 2017; 8: 45883
- [11] Beavers K.M., Brinkley T.E., Nicklas B.J.: Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411: 785-793
- [12] Bhattacharjee N., Borah A.: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are the underlying events of dopaminergic neurodegeneration in homocysteine rat model of Parkinson's disease. *Neurochem. Int.*, 2016; 101: 48-55
- [13] Blesa J., Trigo-Damas I., Quiroga-Varela A., Jackson-Lewis V.R.: Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front. Neuroanat.*, 2015; 9: 91
- [14] Blum D., Torch S., Lambeng N., Nissou M.F., Benabid A.L., Sadoul R., Verna J.M.: Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2001; 65: 135-172
- [15] Bové J., Perier C.: Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2012; 211: 51-76
- [16] Brocker D.T., Swan B.D., Turner D.A., Gross R.E., Tatter S.B., Koop M.M., Bronte-Stewart H., Grill W.M.: Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 2013; 239: 60-67
- [17] Brockmann K., Schulte C., Hauser A.K., Lichtner P., Huber H., Maetzler W., Berg D., Gasser T.: SNCA: Major genetic modifier of age at onset of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2013; 28: 1217-1221
- [18] Bronstein J.M., Tagliati M., Alterman R.L., Lozano A.M., Volkmann J., Stefani A., Horak F.B., Okun M.S., Foote K.D., Krack P., Pahwa R., Henderson J.M., Hariz M.I., Bakay R.A., Rezaei A. i wsp.: Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch. Neurol.*, 2011; 68: 165
- [19] Burbulla L.F., Song P., Mazzulli J.R., Zampese E., Wong Y.C., Jeon S., Santos D.P., Blanz J., Obermaier C.D., Strojny C., Savas J.N., Kiskinis E., Zhuang X., Krüger R., Surmeier D.J. i wsp.: Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science*, 2017; 357: 1255-1261
- [20] Cadenas E., Davies K.J.: Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000; 29: 222-230
- [21] Cali T., Ottolini D., Brini M.: Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *BioFactors*, 2011; 37: 228-240
- [22] Caneda-Ferrón B., De Girolamo L.A., Costa T., Beck K.E., Layfield R., Billett E.E.: Assessment of the direct and indirect effects of MPP<sup>+</sup> and dopamine on the human proteasome: implications for Parkinson's disease aetiology. *J. Neurochem.*, 2008; 105: 225-238
- [23] Canet-Aviles R.M., Wilson M.A., Miller D.W., Ahmad R., McLendon C., Bandyopadhyay S., Baptista M.J., Ringe D., Petsko G.A., Cookson M.R.: The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 9103-9108
- [24] Cannon J.R., Tapias V., Na H.M., Honick A.S., Drolet R.E., Greenamyre J.T.: A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2009; 34: 279-290
- [25] Cartier E.A., Parra L.A., Baust T.B., Quiroz M., Salazar G., Faundez V., Egaña L., Torres G.E.: A biochemical and functional protein complex involving dopamine synthesis and transport into synaptic vesicles. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 1957-1966
- [26] Cenci M.A.: Presynaptic mechanisms of l-DOPA-induced dyskinesia: the findings, the debate, and the therapeutic implications. *Front. Neurol.*, 2014; 5: 242
- [27] Checkoway H., Powers K., Smith-Weller T., Franklin G.M., Longstreth W.T.Jr., Swanson P.D.: Parkinson's disease risks associated with

- cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am. J. Epidemiol.*, 2002; 155: 732-738
- [28] Chen J.J., Marsh L.: Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2014; 7: 52-59
- [29] Chinta S.J., Kumar M.J., Hsu M., Rajagopalan S., Kaur D., Rane A., Nicholls D.G., Choi J., Andersen J.K.: Inducible alterations of glutathione levels in adult dopaminergic midbrain neurons result in nigrostriatal degeneration. *J. Neurosci.*, 2007; 27: 13997-14006
- [30] Chiueh C.C., Rauhala P.: Free radicals and MPTP-induced selective destruction of substantia nigra compacta neurons. *Adv. Pharmacol.*, 1998; 42: 796-800
- [31] Choi W.S., Palmiter R.D., Xia Z.: Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model. *J. Cell Biol.*, 2011; 192: 873-882
- [32] Cohen G., Heikkila R.E.: The generation of hydrogen peroxide, superoxide radical, and hydroxyl radical by 6 hydroxydopamine, dialuric acid, and related cytotoxic agents. *J. Biol. Chem.*, 1974; 249: 2447-2452
- [33] Cooper O., Seo H., Andrabi S., Guardia-Laguarta C., Graziotto J., Sundberg M., McLean J.R., Carrillo-Reid L., Xie Z., Osborn T., Hargus G., Deleidi M., Lawson T., Bogetoft H., Perez-Torres E. i wsp.: Pharmacological rescue of mitochondrial deficits in iPSC-derived neural cells from patients with familial Parkinson's disease. *Sci. Transl. Med.*, 2012; 4: 141ra90
- [34] Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M.: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Engl. J. Med.*, 1967; 276: 374-79
- [35] Coune P.G., Schneider B.L., Aebischer P.: Parkinson's disease: gene therapies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012; 2: a009431
- [36] Dauer W., Przedborski S.: Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*, 2003; 39: 889-909
- [37] Deng Y., Wang C.C., Choy K.W., Du Q., Chen J., Wang Q., Li L., Chung T.K., Tang T.: Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: principles, challenges, and new strategies. *Gene*, 2014; 538: 217-227
- [38] Dickson D.W.: Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012; 2: a009258
- [39] Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M.: Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 2007; 68: 384-386
- [40] Driver J.A., Logroscino G., Gaziano J.M., Kurth T.: Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*, 2009; 72: 432-438
- [41] Evin G., Sharples R.A., Weidemann A., Reinhard F.B., Carbone V., Culvenor J.G., Holsinger R.M., Sernee M.F., Beyreuther K., Masters C.L.: Aspartyl protease inhibitor pepstatin binds to the presenilins of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 2001; 40: 8359-8368
- [42] Foster H.D., Hoffer A.: The two faces of L-DOPA: benefits and adverse side effects in the treatment of Encephalitis lethargica, Parkinson's disease, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Med. Hypotheses*, 2004; 62: 177-181
- [43] Foubert-Samier A., Helmer C., Perez F., Le Goff M., Auriacombe S., Elbaz A., Dartigues J.F., Tison F.: Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology*, 2012; 79: 1615-1621
- [44] Fridovich I.: Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.*, 1995; 64: 97-112
- [45] Gambini J., Inglés M., Olaso G., Lopez-Grueso R., Bonet-Costa V., Gimeno-Mallen L., Mas-Bargues C., Abdelaziz K.M., Gomez-Cabrera M.C., Vina J., Borras C.: Properties of resveratrol: *In vitro* and *in vivo* studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015; 2015: 837042
- [46] Goedert M., Spillantini M.G., Del Tredici K., Braak H.: 100 years of Lewy pathology. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013; 9: 13-24
- [47] Goldstein D.S., Sullivan P., Holmes C., Miller G.W., Alter S., Strong R., Mash D.C., Kopin I.J., Sharabi Y.: Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2013; 126: 591-603
- [48] Hamza T.H., Chen H., Hill-Burns E.M., Rhodes S.L., Montimurro J., Kay D.M., Tenesa A., Kusel V.I., Sheehan P., Eaaswarkhanth M., Yearout D., Samii A., Roberts J.W., Agarwal P., Bordonon Y. i wsp.: Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene *GRIN2A* as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS Genet.*, 2011; 7: e1002237
- [49] Hartmann A., Hunot S., Michel P.P., Muriel M.P., Vyas S., Faucheux B.A., Mouatt-Prigent A., Turmel H., Srinivasan A., Ruberg M., Evan G.I., Agid Y., Hirsch E.C.: Caspase-3: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 2875-2880
- [50] Hawkins R.A., Mokashi A., Simpson I.A.: An active transport system in the blood-brain barrier may reduce levodopa availability. *Exp. Neurol.*, 2005; 195: 267-271
- [51] Hornykiewicz O.: A brief history of levodopa. *J. Neurol.*, 2010; 257: S249-S252
- [52] Hu S., Maiti P., Ma Q., Zuo X., Jones M.R., Cole G.M., Frautschy S.A.: Clinical development of curcumin in neurodegenerative disease. *Expert Rev. Neurother.*, 2015; 15: 629-637
- [53] Iacono R.P., Lonser R.R., Maeda G., Kuniyoshi S., Warner D., Mandylbur G., Yamada S.: Chronic anterior pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir.*, 1995; 137: 106-112
- [54] Jankovic J., Aguilar L.G.: Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2008; 4: 743-757
- [55] Jarraya B., Boulet S., Ralph G.S., Jan C., Bonvento G., Azzouz M., Miskin J.E., Shin M., Delzescaux T., Drouot X., Hérard A.S., Day D.M., Brouillet E., Kingsman S.M., Hantraye P. i wsp.: Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia. *Sci. Transl. Med.*, 2009; 1: 2ra4
- [56] Jeandet P., Douillet-Breuil A.C., Bessis R., Debord S., Sbaghi M., Adrian M.: Phytoalexins from the Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50: 2731-2741
- [57] Jenner P.: Oxidative stress in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Pathol. Biol.* 1996; 44: 57-64
- [58] Jiang T., Sun Q., Chen S.: Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2016; 147: 1-19
- [59] Kalia L.V., Lang A.E.: Parkinson's disease. *Lancet*, 2015; 386: 896-912
- [60] Katzenschlager R., Sampaio C., Costa J., Lees A.: Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane database Syst. Rev.*, 2003; CD003735
- [61] Khoo T.K., Yarnall A.J., Duncan G.W., Coleman S., O'Brien J.T., Brooks D.J., Barker R.A., Burn D.J.: The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 2013; 80: 276-281
- [62] Kim Y.E., Jeon B.S.: Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.*, 2014; 4: 237-244
- [63] Kirkinetzos I.G., Moraes C.T.: Reactive oxygen species and mitochondrial diseases. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2001; 12: 449-457
- [64] LaVoie M.J., Ostaszewski B.L., Weihofen A., Schlossmacher M.G., Selkoe D.J.: Dopamine covalently modifies and functionally inactivates parkin. *Nat. Med.*, 2005; 11: 1214-1221
- [65] Leszek J., Ingłot A.D., Janusz M., Byczkiewicz F., Kiejna A., Geor-

- giades J., Lisowski J.: Colostrin proline-rich polypeptide complex from ovine colostrum—a long-term study of its efficacy in Alzheimer's disease. *Med. Sci. Monit.*, 2002; 8: P193-P196
- [66] LeWitt P.A., Rezaei A.R., Leehey M.A., Ojemann S.G., Flaherty A.W., Eskandar E.N., Kostyk S.K., Thomas K., Sarkar A., Siddiqui M.S., Tatter S.B., Schwab J.M., Poston K.L., Henderson J.M., Kurlan R.M. i wsp.: AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.*, 2011; 10: 309-319
- [67] Liddel S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E., Bennett F.C., Bohlen C.J., Schirmer L., Bennett M.L., Münch A.E., Chung W.S., Peterson T.C., Wilton D.K., Frouin A., Napier B.A., Panicker N., Kumar M. i wsp.: Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017; 541: 481-487
- [68] Lindvall O., Björklund A.: Cell therapeutics in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 2011; 8: 539-548
- [69] Ling N.: Rotenone - a review of its toxicity and use for fisheries management. Department of Conservation, Wellington 2003
- [70] Liu G.S., Zhang Z.S., Yang B., He W.: Resveratrol attenuates oxidative damage and ameliorates cognitive impairment in the brain of senescence-accelerated mice. *Life Sci.*, 2012; 91: 872-877
- [71] Lotharius J., O'Malley K.L.: The parkinsonism-inducing drug 1-methyl-4-phenylpyridinium triggers intracellular dopamine oxidation. A novel mechanism of toxicity. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 38581-38588
- [72] Luthman J., Fredriksson A., Sundström E., Jonsson G., Archer T.: Selective lesion of central dopamine or noradrenaline neuron systems in the neonatal rat: motor behavior and monoamine alterations at adult stage. *Behav. Brain Res.*, 1989; 33: 267-277
- [73] Ma C., Liu Y., Neumann S., Gao X.: Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Transl. Neurodegener.*, 2017; 6: 18
- [74] Martí M.J., Saura J., Burke R.E., Jackson-Lewis V., Jiménez A., Bonastre M., Tolosa E.: Striatal 6-hydroxydopamine induces apoptosis of nigral neurons in the adult rat. *Brain Res.*, 2002; 958: 185-191
- [75] Martinez T.N., Greenamyre J.T.: Toxin models of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Antioxid. Redox Signal.*, 2012; 16: 920-934
- [76] Mehanna R., Lai E.C.: Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Transl. Neurodegener.*, 2013; 2: 22
- [77] Meiser J., Weindl D., Hiller K.: Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun. Signal.*, 2013; 11: 34
- [78] Mills S., Bone K.: Principles & Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. Elsevier Health Sciences 2013
- [79] Mogi M., Harada M., Narabayashi H., Inagaki H., Minami M., Nagatsu T.: Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 and transforming growth factor- $\alpha$  levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 1996; 211: 13-16
- [80] Muangpaisan W., Hori H., Brayne C.: Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J. Epidemiol.*, 2009; 19: 281-293
- [81] Noble W., Hanger D.P., Miller C.C., Lovestone S.: The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. *Front. Neurol.*, 2013; 4: 83
- [82] Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L., Hawkes C.H., Giovannoni G., Lees A.J., Schrag A.: Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2012; 72: 893-901
- [83] Okubadejo N.U.: An analysis of genetic studies of Parkinson's disease in Africa. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2008; 14: 177-182
- [84] Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.: Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2007; 87: 315-424
- [85] Parish C.L., Arenas E.: Stem-cell-based strategies for the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener. Dis.*, 2007; 4: 339-347
- [86] Pickrell A.M., Youle R.J.: The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, 2015; 85: 257-273
- [87] Pišlar A.H., Zidar N., Kikelj D., Kos J.: Cathepsin X promotes 6-hydroxydopamine-induced apoptosis of PC12 and SH-SY5Y cells. *Neuropharmacology*, 2014; 82: 121-131
- [88] Politis M., Lindvall O.: Clinical application of stem cell therapy in Parkinson's disease. *BMC Med.*, 2012; 10: 1
- [89] Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., Ide S.E., Dehejia A., Dutra A., Pike B., Root H., Rubenstein J., Boyer R., Stenroos E.S., Chandrasekharappa S., Athanassiadou A., Papapetropoulos T., Johnson W.G. i wsp.: Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997; 276: 2045-2047
- [90] Popat R.A., Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Kamel F., Umbach D.M., Marder K., Mayeux R., Ritz B., Ross G.W., Petrovitch H., Topol B., McGuire V., Costello S., Manthripragada A.D., Southwick A. i wsp.: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2011; 18: 756-765
- [91] Postuma R.B., Aarsland D., Barone P., Burn D.J., Hawkes C.H., Oertel W., Ziemssen T.: Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2012; 27: 617-626
- [92] Puschmann A.: Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: Clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2013; 19: 407-415
- [93] Puspita L., Chung S.Y., Shim J.W.: Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Mol. Brain*, 2017; 10: 53
- [94] Rhee Y.H., Ko J.Y., Chang M.Y., Yi S.H., Kim D., Kim C.H., Shim J.W., Jo A.Y., Kim B.W., Lee H., Lee S.H., Suh W., Park C.H., Koh H.C., Lee Y.S. i wsp.: Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 2326-2335
- [95] Riederer P., Laux G.: MAO-inhibitors in Parkinson's disease. *Exp. Neurobiol.*, 2011; 20: 1-17
- [96] Salgado S., Williams N., Kotian R., Salgado M.: An evidence-based exercise regimen for patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Brain Sci.*, 2013; 3: 87-100
- [97] Samii A., Nutt J.G., Ransom B.R.: Parkinson's disease. *Lancet*, 2004; 363: 1783-1793
- [98] Schapira A.H.: Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2015; 66: 37-42
- [99] Schulz J.B., Lindenau J., Seyfried J., Dichgans J.: Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.*, 2000; 267: 4904-4911
- [100] Seidl S.E., Santiago J.A., Bilyk H., Potashkin J.A.: The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.*, 2014; 6: 36
- [101] Simola N., Morelli M., Carta A.R.: The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotox. Res.*, 2007; 11: 151-167
- [102] Smeyne M., Smeyne R.J.: Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 2013; 62: 13-25
- [103] Solary E., Eymin B., Droin N., Haugg M.: Proteases, proteolysis, and apoptosis. *Cell Biol. Toxicol.*, 1998; 14: 121-132
- [104] Soto-Otero R., Méndez-Alvarez E., Hermida-Ameijeiras A., Muñoz-Patiño A.M., Labandeira-García J.L.: Autoxidation and neurotoxicity of 6-hydroxydopamine in the presence of some antioxidants: potential implication in relation to the pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2000; 74: 1605-1612



- [105] Streit W.J.: Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia*, 2002; 40: 133-139
- [106] Strickland D., Bertoni J.M.: Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Mov. Disord.*, 2004; 19: 318-323
- [107] Subramaniam S.R., Ellis E.M.: Neuroprotective effects of umbelliferone and esculetin in a mouse model of Parkinson's disease. *J. Neurosci. Res.*, 2013; 91: 453-461
- [108] Tanner C.M., Kamel F., Ross G.W., Hoppin J.A., Goldman S.M., Korell M., Marras C., Bhudhikanok G.S., Kasten M., Chade A.R., Comyns K., Richards M.B., Meng C., Priestley B., Fernandez H.H. i wsp.: Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.*, 2011; 119: 866-872
- [109] Tintner R., Jankovic J.: Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2003; 12: 1803-1820
- [110] Torres F.C., Brucker N., Andrade S.F., Kawano D.F., Garcia S.C., Poser G.L., Efler-Lima V.L.: New insights into the chemistry and antioxidant activity of coumarins. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2014; 14: 2600-2623
- [111] Tsika E., Moore D.J.: Mechanisms of LRRK2-mediated neurodegeneration. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2012; 12: 251-260
- [112] Tuon T., Souza P.S., Santos M.F., Pereira F.T., Pedrosa G.S., Luciano T.F., De Souza C.T., Dutra R.C., Silveira P.C.L., Pinho R.A.: Physical training regulates mitochondrial parameters and neuroinflammatory mechanisms in an experimental model of Parkinson's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015; 2015: 261809
- [113] Turrens J.F.: Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J. Physiol.*, 2003; 552: 335-344
- [114] Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L., Fross R.D., Leimpeter A., Bloch D.A., Nelson L.M.: Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.*, 2003; 157: 1015-1022
- [115] van der Mark M., Brouwer M., Kromhout H., Nijssen P., Huss A., Vermeulen R.: Is pesticide use related to Parkinson's disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ. Health Perspect.*, 2012; 120: 340-347
- [116] Von Campenhausen S., Bornschein B., Wick R., Bötzel K., Sampaio C., Poewe W., Oertel W., Siebert U., Berger K., Dodel R.: Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2005; 15: 473-490
- [117] Wang X., Michaelis E.K.: Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front. Aging Neurosci.*, 2010; 2: 12
- [118] Weingarten H.L.: 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): one designer drug and serendipity. *J. Forensic Sci.*, 1988; 33: 588-595
- [119] Woźniak M., Ostrowska K., Szymański Ł., Wybieralska K., Zieliński R.: Aktywność przeciwrodnikowa ekstraktów szalwii i rozmarynu. *Zywn. Nauka Technol. Jakość*, 2009; 4: 133-141
- [120] Xu J., Kao S.Y., Lee F.J., Song W., Jin L.W., Yankner B.A.: Dopamine-dependent neurotoxicity of  $\alpha$ -synuclein: A mechanism for selective neurodegeneration in Parkinson disease. *Nat. Med.*, 2002; 8: 600-606
- [121] Yuan T.F., Paes F., Arias-Carrión O., Ferreira Rocha N.B., de SáFilho A.S., Machado S.: Neural mechanisms of exercise: anti-depression, neurogenesis, and serotonin signaling. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2015; 14: 1307-1311
- [122] Zabłocka A., Janusz M.: Effect of the proline-rich polypeptide complex/Colostrinin™ on the enzymatic antioxidant system. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2012, 60, 383-390
- [123] Zabłocka A., Janusz M., Macała J., Lisowski J.: A proline-rich polypeptide complex and its nonapeptide fragment inhibit nitric oxide production induced in mice. *Regul. Pept.*, 2005; 125: 35-39
- [124] Zabłocka A., Janusz M., Macała J., Lisowski J.: A proline-rich polypeptide complex (PRP) isolated from ovine colostrum. Modulation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and cytokine induction in human leukocytes. *Int. Immunopharmacol.*, 2007; 7: 981-988
- [125] Zini R., Morin C., Bertelli A., Bertelli A.A., Tillement J.P.: Resveratrol-induced limitation of dysfunction of mitochondria isolated from rat brain in an anoxia-reoxygenation model. *Life Sci.*, 2002; 71: 3091-3108
- [126] Zondler L., Miller-Fleming L., Repici M., Gonçalves S., Tenreiro S., Rosado-Ramos R., Betzer C., Straatman K.R., Jensen P.H., Giorgini F., Outeiro T.F.: DJ-1 interactions with  $\alpha$ -synuclein attenuate aggregation and cellular toxicity in models of Parkinson's disease. *Cell Death Dis.*, 2014; 5: e1350

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.