

## Patogenéza Parkinsonovej choroby

Elisa Gregore, Martin Guneishi, Lili Fernek

Neurodegenerácia je progresívna strata štruktúry alebo funkcie neurónov, ktorá môže v konečnom dôsledku zahŕňať smrť buniek. Mnoho neurodegeneratívnych chorôb - ako je amyotrofická laterálna skleróza, roztrúsená skleróza, Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba a priónové choroby - sa vyskytuje ako výsledok neurodegeneratívnych procesov.

Patofyziológia Parkinsonovej choroby je smrť dopaminergných neurónov v dôsledku zmien biologickej aktivity v mozgu s ohľadom na Parkinsonovu chorobu (PD). Existuje niekoľko navrhovaných mechanizmov pre smrť neurónov pri PD; nie všetky sú však dobre pochopené. Medzi päť navrhovaných hlavných mechanizmov smrti neurónov pri Parkinsonovej chorobe patrí agregácia proteínov v Lewyho telách, narušenie autofágie, zmeny bunkového metabolizmu alebo mitochondriálnych funkcií, neurozápaly a rozpad hematoencefalickej bariéry (BBB) vedúci k vaskulárnej netesnosti.

Prvou hlavnou navrhovanou príčinou smrti neurónov pri Parkinsonovej chorobe je spájanie alebo oligomerizácia proteínov. Proteín alfa-synukleín má zvýšenú prítomnosť v mozgu pacientov s Parkinsonovou chorobou a pretože a-synukleín je nerozpustný, agreguje sa a vytvára v neurónoch Lewyho telieska (zobrazené vľavo). Tradične sa myslelo, že hlavnou príčinou bunkovej smrti pri Parkinsonovej chorobe sú Lewyho telieska; novšie štúdie však naznačujú, že Lewyho telieska vedú k ďalším účinkom, ktoré spôsobujú bunkovú smrť.

Bez ohľadu na to sú Lewyho telieska všeobecne považované za patologický marker Parkinsonovej choroby. Lewyho telieska sa najskôr objavujú v čuchovom bulbe, medulla oblongata a pontine tegmentum; pacienti v tomto štádiu sú bez príznakov. S progresiou ochorenia sa Lewyho telieska vyvíjajú v substantia nigra, oblastiach stredného mozgu a bazálneho predného mozgu a v neokortexe.

Hlavnými patologickými charakteristikami PD sú bunková smrť v bazálnych gangliách mozgu (ovplyvňujúca až 70% neurónov vylučujúcich dopamín v substantia nigra pars compacta do konca života). Pri Parkinsonovej chorobe je alfa-synukleín nesprávne poskladaný a zhlukuje sa s iným alfa-synukleínom. Bunky nie sú schopné tieto zhluky odstrániť a alfa-synukleín sa stáva cytotoxickým, čo bunky poškodzuje. Tieto zhluky sa dajú vidieť v neurónoch pod mikroskopom a nazývajú sa Lewyho telieska. Strata neurónov je sprevádzaná smrťou astrocytov (hviezdicových gliových buniek) a významným zvýšením počtu mikroglíí (iný typ gliových buniek) v substantia nigra. Braakova inscenácia je spôsob, ako vysvetliť progresiu častí mozgu postihnutých Parkinsonovou chorobou. Podľa tohto stagingu PD začína v dreni a čuchovom bulbe pred prechodom k substantia nigra pars compacta a zvyšku stredného mozgu / bazálneho predného mozgu.

Tento mechanizmus je podložený skutočnosťami, že  $\alpha$ -synukleín nemá toxicitu, keď nie je schopný vytvárať agregáty; že proteíny tepelného šoku, ktoré pomáhajú pri opätovnom skladaní proteínov náchylných na agregáciu, blahodarne ovplyvňujú PD, keď sú nadmerne exprimované; a že činidlá, ktoré neutralizujú agregované druhy, chránia neuróny v bunkových modeloch nadmernej expresie a-synukleínu.

Alfa-synukleín sa javí ako kľúčové spojenie medzi zníženou opravou DNA a Parkinsonovou chorobou. Alfa-synukleín aktivuje ATM (mutovaná ataxia-telangiektázia), hlavnú signálnu kinázu na opravu poškodenia DNA. Alfa-synukleín sa viaže na zlomy dvojvláknovej DNA a uľahčuje proces opravy DNA nehomológym spojením koncov.

Bolo navrhnuté, že cytoplazmatická agregácia alfa-synukleínu za vzniku Lewyho teliesok znižuje jeho jadrové hladiny, čo vedie k zníženiu opravy DNA, zvýšeniu dvojretazcových zlomov DNA a zvýšeniu programovanej bunkovej smrti neurónov. Druhým hlavným navrhovaným mechanizmom smrti neurónov pri Parkinsonovej chorobe, autofágiou, je mechanizmus, pomocou ktorého sa vnútorné zložky bunky štiepia a recyklujú na ďalšie použitie. Ukázalo sa, že autofágia hrá úlohu v zdraví mozgu a pomáha regulovať bunkové funkcie. Porušenie mechanizmu autofágie môže viesť k niekoľkým rôznym typom chorôb, ako je Parkinsonova choroba.

Tretou hlavnou navrhovanou príčinou bunkovej smrti pri Parkinsonovej chorobe je mitochondriálna organela generujúca energiu. Pri Parkinsonovej chorobe je narušená mitochondriálna funkcia, ktorá brzdí produkciu energie a vedie k smrti. Predpokladá sa, že mechanizmom mitochondriálnej dysfunkcie pri Parkinsonovej chorobe je komplex PINK1 a Parkin, o ktorom sa vie, že vedie autofágiu mitochondrií (tiež známa ako mitofágia). PINK1 je proteín normálne transportovaný do mitochondrií, ale môže sa hromadiť aj na povrchu narušených mitochondrií. Akumulovaný PINK1 potom verbuje Parkina; Parkin iniciuje rozklad nefunkčných mitochondrií, čo je mechanizmus, ktorý slúži ako „kontrola kvality“. Pri Parkinsonovej chorobe sa predpokladá, že gény kódujúce PINK1 a Parkin sú mutované, a preto zabraňujú rozkladu poškodených mitochondrií, čo spôsobuje abnormálne funkcie a morfológiu mitochondrií. a nakoniec smrť bunky. Ukázalo sa tiež, že s vekom sa hromadia mutácie mitochondriálnej DNA (mtDNA), čo naznačuje, že citlivosť na tento mechanizmus neurónovej smrti sa zvyšuje s vekom.

Ďalším mitochondriálnym mechanizmom bunkovej smrti pri Parkinsonovej chorobe je generovanie reaktívnych foriem kyslíka (ROS). ROS sú vysoko reaktívne molekuly, ktoré obsahujú kyslík a môžu narušiť funkcie v mitochondriách a zvyšku bunky. S pribúdajúcim vekom mitochondrie strácajú schopnosť odstraňovať ROS, napriek tomu si stále zachovávajú svoju produkciu ROS, čo spôsobuje zvýšenie čistej produkcie ROS a nakoniec smrť buniek.

Podľa prehľadu Puspita et al. štúdie preukázali, že v mitochondriách a endoplazmatickom retikule sú hladiny alfa-synukleínu a dopamínu pravdepodobne zapojené do prispievania k oxidačnému stresu, ako aj k symptómom PD. Zdá sa, že oxidačný stres má úlohu pri sprostredkovaní samostatných patologických javov, ktoré spolu nakoniec vedú k bunkovej smrti pri PD. Oxidačný stres vedúci k bunkovej smrti môže byť spoločným menovateľom základných procesov.

Oxidačný stres spôsobuje oxidačné poškodenie DNA. Takéto poškodenie je zvýšené v mitochondriách substantia nigra pacientov s PD a môže viesť k smrti nigrálnych neurónových buniek.

Štvrtý navrhovaný hlavný mechanizmus neuronálnej smrti pri Parkinsonovej chorobe, neurozápal, je všeobecne známy pre neurodegeneratívne choroby, avšak špecifické mechanizmy nie sú pre PD úplne charakterizované. Jedným z hlavných typov buniek podieľajúcich sa na neuroinflammácii sú mikroglie. Mikroglie sa rozpoznávajú ako vrodene imunitné bunky centrálného nervového systému. Mikroglia aktívne sleduje ich prostredie a významne mení svoju morfológiu buniek v reakcii na poranenie nervov. Akútny zápal v mozgu je typicky charakterizovaný rýchlou aktiváciou mikroglíí.

Počas tohto obdobia nedochádza k periférnej imunitnej odpovedi. Chronický zápal však časom spôsobuje degradáciu tkaniva a hematoencefalickej bariéry. Počas tejto doby mikroglie generujú reaktívne formy kyslíka a uvoľňujú signály na nábor periférnych imunitných buniek na zápalovú odpoveď.

Hlavná metóda liečby potenciálnej smrti na choroby spojené so signalizáciou spočíva buď v zvýšení alebo znížení citlivosti apoptózy v chorých bunkách v závislosti od toho, či je ochorenie spôsobené inhibíciou alebo nadmerným množstvom apoptózy. Napríklad cieľom liečby je obnovenie apoptózy na liečenie chorôb s nedostatočnou bunkovou smrťou a zvýšenie apoptotického prahu na liečenie chorôb spojených s nadmernou bunkovou smrťou.

Na stimuláciu apoptózy je možné zvýšiť počet ligandov receptora smrti (ako TNF alebo TRAIL), antagonizovať antiapoptotickú cestu Bcl-2 alebo zaviesť mimetiká Smac na inhibíciu inhibítora (IAP). Pridanie látok ako Herceptin, Iressa alebo Gleevec účinkuje tak, že bráni bunkám v cyklovaní a spôsobuje aktiváciu apoptózy blokovaním rastu a signalizácie prežitia ďalej proti prúdu. Nakoniec pridanie komplexov p53-MDM2 vytesňuje p53 a aktivuje dráhu p53, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. Na stimuláciu alebo na inhibíciu apoptózy na rôznych miestach pozdĺž signálnej dráhy smrti je možné použiť veľa rôznych metód.

Apoptóza je viacstupňový program s viacerými dráhami bunkovej smrti, ktorý je vlastný každej bunke tela. Pri rakovine sa mení pomer delenia buniek apoptózy. Liečba rakoviny chemoterapiou a ožarovaním zabíja cieľové bunky primárne vyvolaním apoptózy.

## References

1. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annual review of neuroscience*. 1999 Mar;22(1):123-44.
2. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2013 Jan;28(1):24-30.
3. Puspita L, Chung SY, Shim JW. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Molecular brain*. 2017 Dec;10(1):1-2.
4. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Human molecular genetics*. 2005 Sep 15;14(18):2749-55.
5. Erekat NS. Active caspase-3 upregulation is augmented in at-risk cerebellar Purkinje cells following inferior olive chemoablation in the shaker mutant rat: an immunofluorescence study. *Neurological research*. 2019 Mar 4;41(3):234-41.
6. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):918-34.
7. Abugable AA, Morris JL, Palminha NM, Zaksauskaite R, Ray S, El-Khamisy SF. DNA repair and neurological disease: From molecular understanding to the development of diagnostics and model organisms. *DNA repair*. 2019 Sep 1;81:102669.
8. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiology of disease*. 2010 Mar 1;37(3):510-8.
9. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and  $\alpha$ -synuclein. *Nature reviews neuroscience*. 2002 Dec;3(12):932-42.
10. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006 Oct;443(7113):787-95.
11. Schapira AH. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurologic clinics*. 2009 Aug 1;27(3):583-603.
12. Stefanis L.  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012 Feb 1;2(2):a009399.
13. Schaser AJ, Osterberg VR, Dent SE, Stackhouse TL, Wakeham CM, Boutros SW, Weston LJ, Owen N, Weissman TA, Luna E, Raber J. Alpha-synuclein is a DNA binding protein that modulates DNA repair with implications for Lewy body disorders. *Scientific reports*. 2019 Jul 29;9(1):1-9.
14. Stern ST, Johnson DN. Role for nanomaterial-autophagy interaction in neurodegenerative disease. *Autophagy*. 2008 Nov 16;4(8):1097-100.
15. Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehrpour M, Christofferson J, Chaabane W, Moghadam AR, Kashani HH, Hashemi M. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Progress in neurobiology*. 2014 Jan 1;112:24-49.
16. Hu Z, Yang B, Mo X, Xiao H. Mechanism and regulation of autophagy and its role in neuronal diseases. *Molecular neurobiology*. 2015 Dec;52(3):1190-209.
17. Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics—fusion, fission, movement, and mitophagy—in neurodegenerative diseases. *Human molecular genetics*. 2009 Oct 15;18(R2):R169-76.
18. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011 Dec;12(12):723-38.
19. Marambaud P, Dreses-Werringloer U, Vingtdeux V. Calcium signaling in neurodegeneration. *Molecular neurodegeneration*. 2009 Dec;4(1):1-5.
20. Schapira AH. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2008 Jan 1;7(1):97-109.
21. Zhang Y, Dawson VL, Dawson TM. Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*. 2000 Aug 1;7(4):240-50.
22. Büeler H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Experimental neurology*. 2009 Aug 1;218(2):235-46.
23. Mosley RL, Benner EJ, Kadiu I, Thomas M, Boska MD, Hasan K, Laurie C, Gendelman HE. Neuroinflammation, oxidative stress, and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Clinical neuroscience research*. 2006 Dec 1;6(5):261-81.