

## Patogenesi delle Malattie Neurodegenerative

*Martin Gallasher*

Una malattia neurodegenerativa è causata dalla progressiva perdita di struttura o funzione dei neuroni, nel processo noto come neurodegenerazione. Tale danno neuronale può in definitiva comportare la morte cellulare. Le malattie neurodegenerative comprendono la sclerosi laterale amiotrofica, la sclerosi multipla, il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer, il morbo di Huntington, l'atrofia multisistemica e le malattie da prioni. La neurodegenerazione può essere trovata nel cervello a molti livelli differenti di circuiti neuronali, che vanno da quello molecolare a quello sistemico. Poiché non esiste un modo noto per invertire la progressiva degenerazione dei neuroni, queste malattie sono considerate incurabili; tuttavia, la ricerca ha dimostrato che i due principali fattori che contribuiscono alla neurodegenerazione sono lo stress ossidativo e l'infiammazione. La ricerca biomedica ha rivelato molte somiglianze tra queste malattie a livello subcellulare, compresi gli assemblaggi proteici atipici (come la proteinopatia) e la morte cellulare indotta. Queste somiglianze suggeriscono che i progressi terapeutici contro una malattia neurodegenerativa potrebbero migliorare anche altre malattie.

Il più grande fattore di rischio per le malattie neurodegenerative è l'invecchiamento. Le mutazioni del DNA mitocondriale e lo stress ossidativo contribuiscono entrambi all'invecchiamento. Molte di queste malattie sono ad esordio tardivo, il che significa che c'è qualche fattore che cambia quando una persona invecchia per ogni malattia. Un fattore costante è che in ogni malattia i neuroni perdono gradualmente la loro funzione man mano che la malattia progredisce con l'età. È stato proposto che l'accumulo di danni al DNA fornisca il nesso causale sottostante tra invecchiamento e malattie neurodegenerative. Circa il 20-40% delle persone sane tra i 60 e 78 anni sperimenta cali distinguibili nelle prestazioni cognitive in diversi domini, tra cui la memoria lavorativa, spaziale ed episodica e la velocità di elaborazione.

Il morbo di Parkinson (PD) è il secondo disturbo neurodegenerativo più comune. Si manifesta tipicamente come bradicinesia, rigidità, tremore a riposo e instabilità posturale. È stato riportato che il tasso di prevalenza grezzo del PD varia da 15 per 100.000 a 12.500 per 100.000 e l'incidenza del PD da 15 per 100.000 a 328 per 100.000, con la malattia meno comune nei paesi asiatici. La malattia di Parkinson è caratterizzata principalmente dalla morte dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra, una regione del mesencefalo. La causa di questa morte cellulare selettiva è sconosciuta. In particolare, si osserva che i complessi e gli aggregati alfa-sinucleina-ubiquitina si accumulano nei corpi di Lewy all'interno dei neuroni colpiti. Si ritiene che i difetti nei meccanismi e nella regolazione del trasporto delle proteine, come RAB1, possano svolgere un ruolo in questo meccanismo di malattia. Il trasporto assonale alterato dell'alfa-sinucleina può anche portare al suo accumulo nei corpi di Lewy. Gli esperimenti hanno rivelato tassi di trasporto ridotti di alfa-sinucleine mutanti associate al morbo di Parkinson sia di tipo selvatico che di due familiari attraverso gli assoni dei neuroni in coltura. Il danno alla membrana da parte dell'alfa-sinucleina potrebbe essere un altro meccanismo del morbo di Parkinson. Il principale fattore di rischio noto è l'età. Anche le mutazioni in geni come l' $\alpha$ -sinucleina (SNCA), la chinasi ripetuta ricca di leucina 2 (LRRK2), la glucocerebrosidasi (GBA) e la proteina tau (MAPT) possono causare PD ereditario o aumentare il rischio di PD. Sebbene il PD sia il secondo disturbo neurodegenerativo più comune, i problemi con le diagnosi persistono ancora. I problemi con l'olfatto sono un sintomo diffuso del morbo di Parkinson (PD), tuttavia alcuni neurologi ne mettono in dubbio l'efficacia. Questo metodo di valutazione è fonte di controversia tra i professionisti medici. Il microbioma intestinale potrebbe svolgere un ruolo nella diagnosi del PD e la ricerca suggerisce vari modi che potrebbero rivoluzionare il futuro del trattamento del PD.

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o malattia di Lou Gehrig è una malattia in cui i motoneuroni sono selettivamente mirati alla degenerazione. La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa che ha un impatto negativo sui motoneuroni superiori (UMN) e sui motoneuroni inferiori (LMN). Nel 1993, mutazioni missenso nel gene che codifica per l'enzima antiossidante Cu/Zn superossido dismutasi 1 (SOD1) sono state scoperte in un sottogruppo di pazienti affetti da SLA familiare. Questa scoperta ha portato i ricercatori a

concentrarsi sullo sblocco dei meccanismi per le malattie mediate da SOD1. Tuttavia, il meccanismo patogeno alla base della tossicità del mutante SOD1 deve ancora essere risolto. Più recentemente, gli aggregati proteici TDP-43 e FUS sono stati implicati in alcuni casi della malattia e si ritiene che una mutazione nel cromosoma 9 (C9orf72) sia la causa nota più comune di SLA sporadica. Viene diagnosticata dalla debolezza dei muscoli scheletrici che progredisce gradualmente. La diagnosi precoce della SLA è più difficile rispetto ad altre malattie neurodegenerative poiché non esistono mezzi altamente efficaci per determinarne l'insorgenza precoce. Attualmente, sono in corso ricerche sulla diagnosi della SLA attraverso i test dei motoneuroni superiori. Il Penn Upper Motor Neuron Score (PUMNS) è composto da 28 criteri con un intervallo di punteggio da 0 a 32. Un punteggio più alto indica un livello più elevato di carico presente sui motoneuroni superiori. Il PUMNS si è dimostrato abbastanza efficace nel determinare il carico che esiste sui motoneuroni superiori nei pazienti affetti. Una ricerca indipendente ha fornito prove in vitro che i siti cellulari primari in cui agiscono le mutazioni SOD1 si trovano sugli astrociti. Gli astrociti quindi causano gli effetti tossici sui motoneuroni. Il meccanismo specifico della tossicità deve ancora essere studiato, ma i risultati sono significativi perché coinvolgono cellule diverse dalle cellule neuronali nella neurodegenerazione.

La malattia di Batten è una malattia neurodegenerativa recessiva rara e fatale che inizia durante l'infanzia. La malattia di Batten è il nome comune di un gruppo di disturbi da accumulo lisosomiale noti come lipofuscinosi ceroidi neuronali (NCL), ciascuno causato da una specifica mutazione genetica, di cui ce ne sono tredici. Poiché la malattia di Batten è piuttosto rara, la sua prevalenza mondiale è di circa 1 ogni 100.000 nati vivi.[44] In Nord America, la malattia CLN3 (NCL giovanile) si manifesta tipicamente tra i 4 e 7 anni. La malattia di Batten è caratterizzata da compromissione motoria, epilessia, demenza, perdita della vista e durata della vita ridotta. La perdita della vista è il primo segno comune della malattia di Batten. La perdita della vista è in genere preceduta da cambiamenti cognitivi e comportamentali, convulsioni e perdita della capacità di camminare. È comune che le persone stabiliscano aritmie cardiache e difficoltà a mangiare cibo mentre la malattia progredisce. La diagnosi della malattia di Batten dipende da una combinazione di molti criteri: segni e sintomi clinici, valutazioni dell'occhio, elettroencefalogrammi (EEG) e risultati della risonanza magnetica cerebrale (MRI).[44] La diagnosi fornita da questi risultati è corroborata da test genetici e biochimici. Non erano disponibili trattamenti efficaci per prevenire la diffusione della malattia prima degli ultimi anni. Negli ultimi anni, sono stati creati più modelli per accelerare il processo di ricerca sui metodi per il trattamento della malattia di Batten.

La malattia di Huntington (HD) è una rara malattia neurodegenerativa autosomica dominante causata da mutazioni nel gene dell'huntingtina (HTT). La MH è caratterizzata da perdita di neuroni spinosi medi e astrogliosi. La prima regione cerebrale ad essere sostanzialmente colpita è lo striato, seguito dalla degenerazione della corteccia frontale e temporale. I nuclei subtalami dello striato inviano segnali di controllo al globo pallido, che avvia e modula il movimento. I segnali più deboli provenienti dai nuclei subtalami causano quindi una ridotta iniziazione e modulazione del movimento, risultando nei movimenti caratteristici del disturbo, in particolare la corea. La malattia di Huntington si presenta più tardi nella vita anche se le proteine che causano la malattia si manifestano fin dalle loro prime fasi negli esseri umani colpiti dalle proteine. Oltre ad essere una malattia neurodegenerativa, la MH ha legami con problemi di neurosviluppo. L'HD è causata dall'espansione del tratto di poliglutammina nel gene dell'huntingtina, con conseguente huntingtina mutante. Gli aggregati dell'huntingtina mutante si formano come corpi di inclusione nei neuroni e possono essere direttamente tossici. Inoltre, possono danneggiare i motori molecolari e i microtubuli per interferire con il normale trasporto assonale, portando a un trasporto alterato di carichi importanti come il BDNF. La malattia di Huntington attualmente non ha trattamenti efficaci che modificherebbero la malattia.

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizante cronica debilitante del sistema nervoso centrale, causata da un attacco autoimmune con conseguente perdita progressiva della guaina mielinica sugli assoni neuronali. La conseguente diminuzione della velocità di trasduzione del segnale porta a una perdita di funzionalità che include sia il deterioramento cognitivo che quello motorio a seconda della posizione della lesione. La progressione della SM si verifica a causa di episodi di crescente infiammazione, che si propone sia dovuta al rilascio di antigeni come la glicoproteina mielinica oligodendrocitaria, la proteina basica della mielina e la proteina proteolipidica, causando una risposta autoimmune. Ciò innesca una cascata di molecole di segnalazione che fanno sì che le cellule T, le cellule B e i macrofagi attraversino la barriera emato-encefalica e attaccano la mielina sugli assoni

neuronalmente portando all'infiammazione. L'ulteriore rilascio di antigeni determina la successiva degenerazione causando un aumento dell'infiammazione. La sclerosi multipla si presenta come uno spettro basato sul grado di infiammazione, la maggior parte dei pazienti soffre di episodi precoci di deterioramento neuronale recidivante e remittente dopo un periodo di convalescenza. Alcuni di questi individui possono passare a una progressione più lineare della malattia, mentre circa il 15% di altri inizia con un decorso progressivo all'esordio della sclerosi multipla. La risposta infiammatoria contribuisce alla perdita della sostanza grigia e di conseguenza la letteratura attuale si dedica alla lotta contro l'aspetto autoinfiammatorio della malattia. Sebbene ci siano diversi nessi causali proposti tra EBV e l'allele HLA-DRB1\*15:01 all'insorgenza della sclerosi multipla, essi possono contribuire al grado di attacco autoimmune e alla conseguente infiammazione, non determinano l'insorgenza della sclerosi multipla.

Il morbo di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa cronica che provoca la perdita di neuroni e sinapsi nella corteccia cerebrale e in alcune strutture sottocorticali, con conseguente atrofia grossolana del lobo temporale, del lobo parietale e di parti della corteccia frontale e del giro cingolato. È la malattia neurodegenerativa più comune. Anche con miliardi di dollari utilizzati per trovare un trattamento per il morbo di Alzheimer, non sono stati trovati trattamenti efficaci. Tuttavia, gli studi clinici hanno sviluppato alcuni composti che potrebbero potenzialmente cambiare il futuro dei trattamenti del morbo di Alzheimer. Attualmente, le diagnosi di Alzheimer sono scadenti e devono essere utilizzati metodi migliori per vari aspetti delle diagnosi cliniche. L'Alzheimer ha un tasso di diagnosi errate del 20%. La patologia AD è principalmente caratterizzata dalla presenza di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari. Le placche sono costituite da piccoli peptidi, in genere lunghi 39-43 aminoacidi, chiamati beta amiloide (scritto anche come A-beta o A $\beta$ ). La beta amiloide è un frammento di una proteina più grande chiamata proteina precursore dell'amiloide (APP), una proteina transmembrana che penetra attraverso la membrana del neurone. L'APP sembra svolgere un ruolo nella normale crescita neuronale, nella sopravvivenza e nella riparazione post-lesione. L'APP viene scissa in frammenti più piccoli da enzimi come la gamma secretasi e la beta secretasi. Uno di questi frammenti dà origine a fibrille di beta amiloide che possono autoassemblarsi nelle dense placche amiloidi extracellulari.

Diverse malattie neurodegenerative sono classificate come proteopatie in quanto associate all'aggregazione di proteine mal ripiegate. La tossicità delle proteine è uno dei meccanismi chiave di molte malattie neurodegenerative. l'alfa-sinucleina: può aggregarsi per formare fibrille insolubili in condizioni patologiche caratterizzate da corpi di Lewy, come il morbo di Parkinson, la demenza a corpi di Lewy e l'atrofia multisistemica. L'alfa-sinucleina è il componente strutturale principale delle fibrille di corpi di Lewy. Inoltre, un frammento di alfa-sinucleina, noto come componente non-Abeta (NAC), si trova nelle placche amiloidi nel morbo di Alzheimer. tau: la proteina tau iperfosforilata è il componente principale dei grovigli neurofibrillari nella malattia di Alzheimer; le fibrille tau sono il componente principale dei corpi Pick che si trovano nella variante comportamentale della demenza frontotemporale. beta amiloide: il principale componente delle placche amiloidi nella malattia di Alzheimer. prione: componente principale delle malattie da prioni e dell'encefalopatia spongiforme trasmissibile.

Vie di degradazione delle proteine Il morbo di Parkinson e il morbo di Huntington sono entrambi ad esordio tardivo e associati all'accumulo di proteine tossiche intracellulari. Le malattie causate dall'aggregazione delle proteine sono note come proteopatie e sono principalmente causate da aggregati nelle seguenti strutture: citosol, ad es. Parkinson e Huntington nucleo, ad es. Atassia spinocerebellare tipo 1 (SCA1) reticolo endoplasmatico (ER), (come visto con le mutazioni della neuroserpina che causano l'encefalopatia familiare con corpi di inclusione della neuroserpina) proteine extracellulari escrete, beta-amiloide nella malattia di Alzheimer Ci sono due strade principali che le cellule eucariotiche usano per rimuovere le proteine o gli organelli problematici: ubiquitina-proteasoma: l'ubiquitina proteica insieme agli enzimi è la chiave per la degradazione di molte proteine che causano proteopatie comprese le espansioni poliQ e le alfa-sinucleine. La ricerca indica che gli enzimi del proteasoma potrebbero non essere in grado di scindere correttamente queste proteine irregolari, il che potrebbe risultare in una specie più tossica. Questa è la via principale che le cellule usano per degradare le proteine. La diminuzione dell'attività del proteasoma è coerente con i modelli in cui si formano aggregati proteici intracellulari. Non è ancora noto se questi aggregati siano o meno una causa o un risultato di

neurodegenerazione. Vie autofagia-lisosoma: una forma di morte cellulare programmata (PCD), questa diventa la via favorevole quando una proteina è incline agli aggregati, il che significa che è un povero substrato del proteasoma. Questo può essere suddiviso in due forme di autofagia: macroautofagia e autofagia mediata da chaperone (CMA). la macroautofagia è coinvolta nel riciclaggio dei nutrienti delle macromolecole in condizioni di fame, in alcune vie apoptotiche e, se assente, porta alla formazione di inclusioni ubiquinate. Esperimenti su topi con knockout del gene della macroautofagia confinati a livello neuronale sviluppano aggregati intraneuronali che portano alla neurodegenerazione. Anche i difetti dell'autofagia mediata da chaperone possono portare alla neurodegenerazione. La ricerca ha dimostrato che le proteine mutanti si legano ai recettori del percorso CMA sulla membrana lisosomiale e così facendo bloccano la loro stessa degradazione così come la degradazione di altri substrati.

Molte malattie neurodegenerative sono causate da mutazioni genetiche, la maggior parte delle quali si trovano in geni completamente indipendenti. In molte delle diverse malattie, il gene mutato ha una caratteristica comune: una ripetizione della tripletta di nucleotidi CAG. Codici CAG per l'amminoacido glutammina. Una ripetizione di CAG si traduce in un tratto di poliglutammina (polyQ). Le malattie associate a tali mutazioni sono note come disturbi della ripetizione del trinucleotide. Le ripetizioni della poliglutammina in genere causano una patogenesi dominante. Residui extra di glutammina possono acquisire proprietà tossiche in vari modi, tra cui percorsi irregolari di ripiegamento e degradazione delle proteine, localizzazione subcellulare alterata e interazioni anormali con altre proteine cellulari. Gli studi PolyQ utilizzano spesso una varietà di modelli animali perché esiste un trigger così chiaramente definito: l'espansione ripetuta. Sono state condotte ricerche approfondite utilizzando i modelli di nematodi (*C. elegans*) e moscerini della frutta (*Drosophila*), topi e primati non umani. Nove malattie neurodegenerative ereditarie sono causate dall'espansione del trinucleotide CAG e del tratto poliQ, inclusa la malattia di Huntington e le atassie spinocerebellari.

Disfunzione mitocondriale La forma più comune di morte cellulare nella neurodegenerazione è attraverso la via apoptotica mitocondriale intrinseca. Questo percorso controlla l'attivazione della caspasi-9 regolando il rilascio del citocromo c dallo spazio intermembrana mitocondriale. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono normali sottoprodotti dell'attività della catena respiratoria mitocondriale. La concentrazione di ROS è mediata da antiossidanti mitocondriali come la superossido dismutasi di manganese (SOD2) e la glutatione perossidasi. L'eccessiva produzione di ROS (stress ossidativo) è una caratteristica centrale di tutti i disturbi neurodegenerativi. Oltre alla generazione di ROS, i mitocondri sono coinvolti anche con funzioni di sostegno vitale tra cui l'omeostasi del calcio, PCD, fissione e fusione mitocondriale, concentrazione lipidica delle membrane mitocondriali e transizione della permeabilità mitocondriale. È probabile che la malattia mitocondriale che porta alla neurodegenerazione, almeno a un certo livello, coinvolga tutte queste funzioni. Ci sono forti prove che la disfunzione mitocondriale e lo stress ossidativo svolgono un ruolo causale nella patogenesi delle malattie neurodegenerative, comprese quattro delle malattie più note di Alzheimer, Parkinson, Huntington e sclerosi laterale amiotrofica. I neuroni sono particolarmente vulnerabili al danno ossidativo a causa della loro forte attività metabolica associata ad alti livelli di trascrizione, elevato consumo di ossigeno e debole difesa antiossidante.

L'apoptosi è una forma di morte cellulare programmata negli organismi multicellulari. È uno dei principali tipi di morte cellulare programmata (PCD) e coinvolge una serie di eventi biochimici che portano a una caratteristica morfologia cellulare e morte. Vie apoptotiche estrinseche: si verificano quando fattori esterni alla cellula attivano i recettori di morte della superficie cellulare (ad es. Fas) che provocano l'attivazione delle caspasi-8 o -10. Vie apoptotiche intrinseche: risultato del rilascio mitocondriale del citocromo c o di malfunzionamenti del reticolo endoplasmatico, ciascuno dei quali porta all'attivazione della caspasi-9. Il nucleo e l'apparato del Golgi sono altri organelli che hanno sensori di danno, che possono condurre le cellule lungo le vie apoptotiche. Le caspasi (proteasi dell'acido cisteina-aspartico) si scindono in residui di aminoacidi molto specifici. Esistono due tipi di caspasi: iniziatori ed effettori. Le caspasi dell'iniziatore scindono le forme inattive delle caspasi effettatrici. Questo attiva gli effettori che a loro volta scindono altre proteine con conseguente inizio apoptotico.

L'autofagia è una forma di fagocitosi intracellulare in cui una cellula consuma attivamente organelli danneggiati o proteine mal ripiegate incapsulandoli in un autofagosoma, che si fonde con un lisosoma per distruggere il contenuto dell'autofagosoma. Poiché molte malattie neurodegenerative mostrano aggregati proteici insoliti, si ipotizza che i difetti nell'autofagia potrebbero essere un meccanismo comune di neurodegenerazione.

Le transglutaminasi sono enzimi umani onnipresenti nel corpo umano e nel cervello in particolare. La funzione principale delle transglutaminasi è quella di legare proteine e peptidi intra- e intermolecolare, mediante un tipo di legami covalenti chiamati legami isopeptidici, in una reazione chiamata transamidazione o reticolazione. Il legame della transglutaminasi di queste proteine e peptidi li fa raggruppare insieme. Le strutture risultanti sono estremamente resistenti alle interruzioni chimiche e meccaniche. Le malattie neurodegenerative umane più rilevanti condividono la proprietà di avere strutture anormali costituite da proteine e peptidi. Ciascuna di queste malattie neurodegenerative ha una (o più) proteine o peptidi principali specifici. Nella malattia di Alzheimer, questi sono beta-amiloide e tau. Nella malattia di Parkinson, è l'alfa-sinucleina. Nella malattia di Huntington, è l'huntingtina. Substrati della transglutaminasi: è stato dimostrato che l'amiloide-beta, la tau, l'alfa-sinucleina e l'huntingtina sono substrati delle transglutaminasi in vitro o in vivo, ovvero possono essere legati dalle transglutaminasi mediante legami covalenti tra loro e potenzialmente a qualsiasi altro substrato della transglutaminasi nel cervello. Espressione aumentata della transglutaminasi: è stato dimostrato che in queste malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson e morbo di Huntington) l'espressione dell'enzima transglutaminasi è aumentata. Presenza di legami isopeptidici in queste strutture: La presenza di legami isopeptidici (il risultato della reazione della transglutaminasi) è stata rilevata nelle strutture anormali che sono caratteristiche di queste malattie neurodegenerative. Co-localizzazione: la co-localizzazione dei legami isopeptidici mediati dalla transglutaminasi con queste strutture anormali è stata rilevata nell'autopsia del cervello di pazienti con queste malattie.

## References

- Subramaniam, S.R. and Chesselet, M.F. (2013) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 106-107: 17-32.
- Erekat, N. S. (2022). Apoptosis and its therapeutic implications in neurodegenerative diseases. *Clinical Anatomy*, 35(1), 65-78.
- Stoker, T. B., & Greenland, J. C. (2018). Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects [internet].
- Cenini, G., Lloret, A. and Cascella, R. (2019) Oxidative stress in neurodegenerative diseases: From a mitochondrial point of view. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2019: 2105607.
- Enoki, Y., Watanabe, H., Arake, R., Sugimoto, R., Imafuku, T., Tominaga, Y., Ishima, Y., Kotani, S., Nakajima, M., Tanaka, M., Matsushita, K., Fukagawa, M., Otagiri, M. and Maruyama, T. (2016) Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci. Rep.*, 6: 32084.
- Xu, X., Fu, Z. and Le, W. (2019) Exercise and Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.*, 147: 45-74.
- Erekat, N. S. (2022). Programmed cell death in cerebellar Purkinje neurons. *Journal of integrative neuroscience*, 21(1), 30.
- Fiorenza, M., Lemminger, A.K., Marker, M., Eibye, K., Iaia, F.M., Bangsbo, J. and Hostrup, M. (2019) High intensity exercise training enhances mitochondrial oxidative phosphorylation efficiency in a temperature-dependent manner in human skeletal muscle: Implications for exercise performance. *FASEB J.*, 33(8): 8976-8989.
- Granata, C., Jamnick, N.A. and Bishop, D.J. (2018) Training-induced changes in mitochondrial content and respiratory function in human skeletal muscle. *Sports Med.*, 48(8): 1809-1828.
- Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehrpour M, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*. 2014; 112: 24–49.
- Erekat, N., Al-Khatib, A., & Al-Jarrah, M. (2014). Heat shock protein 90 is a potential therapeutic target for ameliorating skeletal muscle abnormalities in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 9(6), 616.
- Dallapiazza, R. F., De Vloo, P., Fomenko, A., Lee, D. J., Hamani, C., Munhoz, R. P., ... & Kalia, S. K. (2018). Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.
- Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: the spotlight for cellular stress responses. *Life Sciences*. 2017; 188: 53–67.
- Stavoe AKH, Holzbaur ELF. Autophagy in neurons. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2019; 35: 477–500.
- Nikoletopoulou V, Papandreou M, Tavernarakis N. Autophagy in the physiology and pathology of the central nervous system. *Cell Death & Differentiation*. 2015; 22: 398–407.
- Ueno T, Komatsu M. Monitoring autophagy flux and activity: principles and applications. *BioEssays*. 2020; 42: 2000122.
- Meng T, Lin S, Zhuang H, Huang H, He Z, Hu Y, et al. Recent progress in the role of autophagy in neurological diseases. *Cell Stress*. 2020; 3: 141–161.
- Erekat, N. S., Stoker, T. B., & Greenland, J. C. (2018). Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.
- Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H: spinocerebellar ataxia: an update. *Journal of Neurology*. 2019; 266: 533–544.
- Kumar A, Dhawan A, Kadam A, Shinde A: Autophagy and mitochondria: targets in neurodegenerative disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2018; 17: 696–705.
- Newton K, RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. *Trends in Cell Biology*. 2015; 25: 347–353.
- Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013; 38: 209–223.
- Dunai Z, Bauer PI, Mihalik R. Necroptosis: biochemical, physiological and pathological aspects. *Pathology Oncology Research*. 2011; 17: 791–800.
- Wallace HM, Pye KR. Necrosis. In: Schwab M, (ed) *Encyclopedia of Cancer* (pp. 1–5). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2016.
- Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020; 21: 85100.
- D'Arcy MS: Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*. 2019; 43: 582592.
- Puyal J, Ginet V, Grishchuk Y, Truttmann AC, Clarke PG: Neuronal autophagy as a mediator of life and death: contrasting roles in chronic neurodegenerative and acute neural disorders. *Neuroscientist*. 2012; 18: 224–236.
- Erekat, N. S. (2018). Autophagy precedes apoptosis among at risk cerebellar Purkinje cells in the shaker mutant rat: an ultrastructural study. *Ultrastructural pathology*, 42(2), 162-169.
- Strehler EE, Thayer SA. Evidence for a role of plasma membrane calcium pumps in neurodegenerative disease: Recent developments. *Neuroscience Letters*. 2018; 663: 39–47.
- De Miguel E, Álvarez-Otero R. Development of the cerebellum in turbot (*Psetta maxima*): analysis of cell proliferation and distribution of calcium binding proteins. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2017; 85: 60–68.
- Attaai AH, Noreldin AE, Abdel-maksoud FM, Hussein MT. An updated investigation on the dromedary camel cerebellum (camelus dromedarius) with special insight into the distribution of calcium-binding proteins. *Scientific Reports*. 2020; 10: 21157.
- Fierro L, Llano I. High endogenous calcium buffering in Purkinje cells from rat cerebellar slices. *The Journal of Physiology*. 1996; 496: 617–625.
- Ou L, Lin S, Song B, Liu J, Lai R, Shao L. The mechanisms of graphene-based materials-induced programmed cell death: a review of apoptosis, autophagy, and programmed necrosis. *International Journal of Nanomedicine*. 2017; 12: 6633–6646.
- Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death and Differentiation*. 2012; 19: 107120.
- Al-Jarrah, M. D., & Erekat, N. S. (2017). Parkinson disease-induced upregulation of apoptotic mediators could be attenuated in

- the skeletal muscle following chronic exercise training. *NeuroRehabilitation*, 41(4), 823-830.
36. Khuzhakhmetova LK, Teply DL, Bazhanova ED. Pharmacological correction of alterations of apoptosis of the neurons of the hypothalamus suprachiasmatic nucleus and pinealocytes during aging and stress. *Advances in Gerontology*. 2019; 32: 915–922. (In Russian)
  37. Liu W, Yang T, Xu Z, Xu B, Deng Y. Methyl-mercury induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial apoptosis pathways activation in rat cortical neurons. *Free Radical Research*. 2019; 53: 26–44.
  38. Erekat, N. S. (2018). Apoptosis and its Role in Parkinson's Disease. Exon Publications, 65-82.
  39. YinF,ZhouH,FangY,LiC,HeY,YuL,etal.AstragalosideIValleviates ischemia reperfusion-induced apoptosis by inhibiting the activation of key factors in death receptor pathway and mitochondrial pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020; 248: 112319.
  40. Caneus J, Granic A, Rademakers R, Dickson DW, Coughlan CM, Chial HJ, et al. Mitotic defects lead to neuronal aneuploidy and apoptosis in frontotemporal lobar degeneration caused by MAPT mutations. *Molecular Biology of the Cell*. 2018; 29: 575–586.
  41. Wang X, ChenJ,WangH,YuH,WangC,YouJ,etal.Memantine can Reduce Ethanol-Induced Caspase-3 Activity and Apoptosis in H4CellsbyDecreasingIntracellularCalcium.*JournalofMolecular Neuroscience*. 2017; 62: 402–411.
  42. Al-Jarrah, M. D., & Erekat, N. S. (2018). Treadmill exercise training could attenuate the upregulation of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha in the skeletal muscle of mouse model of chronic/progressive Parkinson disease. *NeuroRehabilitation*, 43(4), 501-507.
  43. DUBOIS, Bruno; PILLON, Bernard. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 1996, 244.1: 2-8.
  44. EMRE, Murat. Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2003, 2.4: 229-237.
  45. LEROY, Elisabeth, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 1998, 395.6701: 451-452.
  46. POSTUMA, Ronald B., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2015, 30.12: 1591-1601.
  47. VON CAMPENHAUSEN, Sonja, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, 15.4: 473-490.
  48. Erekat, N. S., & Al-Jarrah, M. D. (2018). Association of Parkinson disease induction with cardiac upregulation of apoptotic mediators P53 and active caspase-3: An immunohistochemistry study. *Medical science monitor basic research*, 24, 120.
  49. ABOU-SLEIMAN, Patrick M.; MUQIT, Miratul MK; WOOD, Nicholas W. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7.3: 207-219.
  50. CHAUDHURI, K. Ray; HEALY, Daniel G.; SCHAPIRA, Anthony HV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 2006, 5.3: 235-245.
  51. KORDOWER, Jeffrey H., et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*, 2013, 136.8: 2419-2431.
  52. SCHRAG, Anette; JAHANSHAHI, Marjan; QUINN, Niall. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2000, 69.3: 308-312.
  53. Erekat, N. S., & Al-Jarrah, M. D. (2018). Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha upregulation and nuclear factor kappa B activation in skeletal muscle from a mouse model of chronic/progressive Parkinson disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 7524.
  54. JENNER, Peter; OLANOW, C. Warren. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 1998, 44.S1 1: S72-S84.
  55. LANG, Anthony E.; LOZANO, Andres M. Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339.16: 1130-1143.
  56. DAUER, William; PRZEDBORSKI, Serge. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003, 39.6: 889-909.
  57. VAN DEN EEDEN, Stephen K., et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 2003, 157.11: 1015-1022.
  58. RAAK, Heiko; BRAAK, Eva. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 2000, 247.2: II3-II10.
  59. Erekat, N. S. (2018). Cerebellar Upregulation of Cell Surface Death Receptor-Mediated Apoptotic Factors in Harmaline-Induced Tremor: An Immunohistochemistry Study. *Journal of cell death*, 11, 1179066018809091.
  60. JANKOVIC, Joseph. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 2008, 79.4: 368-376.
  61. SCHAPIRA, ANTHONY HV. Parkinson's disease. *Bmj*, 1999, 318.7179: 311-314.
  62. DAVIE, Charles Anthony. A review of Parkinson's disease. *British medical bulletin*, 2008, 86.1: 109-127.
  63. Konnova, E. A., & Swanberg, M. (2018). Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet].
  64. AGID, Yves. Parkinson's disease: pathophysiology. *The Lancet*, 1991, 337.8753: 1321-1324.
  65. JELLINGER, Kurt A. Pathology of Parkinson's disease. *Molecular and chemical neuropathology*, 1991, 14.3: 153-197.
  66. Erekat, N. S. (2010). Mechanisms underlying cerebellar Purkinje cell death in the Shaker mutant rat (Doctoral dissertation, Saint Louis University).
  67. JENNER, Peter. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2003, 53.S3: S26-S38.
  68. Baldwin AG, Rivers-Auty J, Daniels MJD, White CS, Schwalbe CH, Schilling T, Hammadi H, Jaiyong P, Spencer NG, England H et al (2017) Boronbased inhibitors of the NLRP3 inflammasome. *Cell Chem Biol* 24: 1321–1335.e5
  69. Erekat, N. S. (2017). Cerebellar Purkinje cells die by apoptosis in the shaker mutant rat. *Brain research*, 1657, 323-332.
  70. Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez AI, Martínez CM, Amores-Iniesta J, Compan V, Barberà-Cremades M, Yagüe J, Ruiz-Ortiz E, Antón J et al (2014) The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol* 15: 738–748
  71. Barrington J, Lemarchand E, Allan SM (2017) A brain in flame; do inflammasomes and pyroptosis influence stroke pathology? *Brain Pathol* 27: 205–212
  72. Bertani I, Iori V, Trusel M, Maroso M, Foray C, Mantovani S, Tonini R, Vezzani A, Chiesa R (2017) Inhibition of IL-1b signaling normalizes NMDA-dependent neurotransmission and reduces seizure susceptibility in a mouse model of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosci* 37: 10278–10289
  73. Boutin H, LeFeuvre RA, Horai R, Asano M, Iwakura Y, Rothwell NJ (2001) Role of IL-1a and IL-1b in ischemic brain damage. *J Neurosci* 21: 5528–5534
  74. Boyden ED, Dietrich WF (2006) Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin. *Nat Genet* 38: 240–244
  75. Brickler T, Gresham K, Meza A, Coutermarsh-Ott S, Williams TM, Rothschild DE, Allen IC, Theus MH (2016) Nonessential role for the NLRP1 inflammasome complex in a murine model of traumatic brain injury. *Mediators Inflamm* 2016: 1–11
  76. Broz P, von Moltke J, Jones JW, Vance RE, Monack DM (2010) Differential requirement for caspase-1 autoproteolysis in pathogen-induced cell death and cytokine processing. *Cell Host Microbe* 8: 471–483
  77. Broz P, Dixit VM (2016) Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 16: 407–420
  78. Caron NS, Dorsey ER, Hayden MR (2018) Therapeutic approaches to Huntington disease: from the bench to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 17: 729–750.
  79. BEAL, M. Flint. Experimental models of Parkinson's disease. *Nature reviews neuroscience*, 2001, 2.5: 325-332.
  80. MOORE, Darren J., et al. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2005, 28: 57-87.
  81. CALNE, DonaldB; LANGSTON, J. William. Aetiology of Parkinson's disease. *The Lancet*, 1983, 322.8365-8366: 1457-1459.

82. BERARDELLI, Alfredo, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 2001, 124.11: 2131-2146.
83. Erekat, N. S. (2019). 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*, 41(3), 234-241.
84. FEANY, Mel B.; BENDER, Welcome W. A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature*, 2000, 404.6776: 394-398.
85. OLANOW, C. W.; TATTON, W. G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annual review of neuroscience*, 1999, 22.1: 123-144.
86. BRAAK, Heiko, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 2004, 318.1: 121-134.
87. BETARBET, Ranjita; SHERER, Todd B.; GREENAMYRE, J. Timothy. Animal models of Parkinson's disease. *Bioessays*, 2002, 24.4: 308-318.
88. SCHAPIRA, Anthony H.; JENNER, Peter. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2011, 26.6: 1049-1055.
89. Adams CM, Clark-Garvey S, Porcu P, Eischen CM. Targeting the Bcl-2 family in B cell lymphoma. *Frontiers in Oncology*. 2018; 8: 636.
90. Popgeorgiev N, Jabbour L, Gillet G. Subcellular localization and dynamics of the Bcl-2 family of proteins. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2018; 6: 13.
91. Martinou J, Youle R. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics. *Developmental Cell*. 2011; 21: 92-101.
92. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017; 9: a028035.
93. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H: spinocerebellar ataxia: an update. *Journal of Neurology*. 2019; 266: 533-544.
94. Kumar A, Dhawan A, Kadam A, Shinde A: Autophagy and mitochondria: targets in neurodegenerative disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2018; 17: 696-705.
95. D'Arcy MS: Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*. 2019; 43: 582592.
96. Puyal J, Ginet V, Grishchuk Y, Truttmann AC, Clarke PG: Neuronal autophagy as a mediator of life and death: contrasting roles in chronic neurodegenerative and acute neural disorders. *Neuroscientist*. 2012; 18: 224-236.
97. Xing S, Zhang Y, Li J, Zhang J, Li Y, Dang C, et al. Beclin 1 knockdown inhibits autophagic activation and prevents the secondary neurodegenerative damage in the ipsilateral thalamus following focal cerebral infarction. *Autophagy*. 2012; 8: 63-76.
98. Ou L, Lin S, Song B, Liu J, Lai R, Shao L. The mechanisms of graphene-based materials-induced programmed cell death: a review of apoptosis, autophagy, and programmed necrosis. *International Journal of Nanomedicine*. 2017; 12: 6633-6646.
99. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death and Differentiation*. 2012; 19: 107120.
100. García-Sáez AJ, Fuertes G, Suckale J, Salgado J. Permeabilization of the outer mitochondrial membrane by Bcl-2 proteins. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010; 677: 91-105.
101. Erekat, N. S. (2015). Apoptotic mediators are upregulated in the skeletal muscle of chronic/progressive mouse model of Parkinson's disease. *The Anatomical Record*, 298(8), 1472-1478.
102. Yadav N, Gogada R, O'Malley J, Gundampati RK, Jayanthi S, Hashmi S, et al. Molecular insights on cytochrome c and nucleotide regulation of apoptosome function and its implication in cancer. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2020; 1867: 118573.
103. Kopeina GS, Prokhorova EA, Lavrik IN, Zhivotovsky B. Alterations in the nucleocytoplasmic transport in apoptosis: Caspases lead the way. *Cell Proliferation*. 2018; 51: e12467.