

**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie se zaměřením na vzdělávání – Chemie se zaměřením na vzdělávání



**Mgr. Alena Čunátová**

Modulace neurozánětu jako potenciální léčba Parkinsonova onemocnění

Modulation of neuroinflammation as a potential treatment for Parkinson's disease

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Lucie Hejnová, Ph.D.

Praha, 2024

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala své školitelce RNDr. Lucii Hejnové, Ph.D. za odborné vedení této bakalářské práce, za její podnětné připomínky, vstřícný přístup, trpělivost i flexibilní spolupráci. Poděkování patří rovněž mé rodině a blízkým za jejich dlouhodobou podporu během mého studia.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 7. 8. 2024

Alena Čunátová

## **Abstrakt**

Parkinsonova choroba představuje neurodegenerativní onemocnění komplexního charakteru s významnou zátěží pro jednotlivce i společnost. K léčbě tohoto onemocnění jsou přitom doposud k dispozici pouze prostředky zmírňující jeho symptomatologii. Současná zjištění potvrzují, že v patofyziologii neurodegenerativních chorob obecně zaujímá klíčové postavení neurozánět. Modulace různých neurozánětlivých mechanismů proto nabízí slibné terapeutické přístupy také pro kauzální ovlivnění progresu Parkinsonova onemocnění. Tato bakalářská práce shrnuje na základě aktuálních poznatků terapeutické strategie u Parkinsonovy choroby vycházející z konkrétních modulací neurozánětlivého procesu. Zaměřuje se zejména na ovlivnění aktivity mikroglíí skrze různé prozánětlivé signální dráhy zahrnující příslušné receptory, enzymy i transkripční faktory. Coby modulátory neurozánětu jsou zde uváděny nejen nově vyvinuté molekuly, ale i dlouhodobě známé substance. Dosavadní slibné důkazy ohledně představených způsobů zásahu do neurozánětu jsou však získané prozatím převážně na experimentálních modelech. Z toho důvodu je rozhodně na místě kritické hodnocení provedených studií vzhledem k reálné využitelnosti jejich poznatků v klinické praxi.

**Klíčová slova:** Parkinsonovo onemocnění, neurozánět, léčba, mikroglie,  $\alpha$ -synuklein, dopamin

## **Abstract**

Parkinson's disease is a complex neurodegenerative disease with a significant burden on individuals as well as on society. Currently, there are only symptom-relieving treatments available to treat this disease. Recent findings confirm that neuroinflammation plays a key role in the pathophysiology of neurodegenerative diseases in general. Therefore, modulation of various neuroinflammatory mechanisms offers promising therapeutic approaches also to causally influence the progression of Parkinson's disease. Based on current knowledge, this bachelor's thesis summarizes therapeutic strategies in Parkinson's disease consisting in specific modulations of the neuroinflammatory process. The thesis is focused especially on topic of influencing the microglial activity through various pro-inflammatory signaling pathways involving relevant receptors, enzymes and transcription factors. As modulators of neuroinflammation, not only newly developed molecules are presented, but also substances known for a long time. However, the promising evidence regarding the mentioned ways of intervention in neuroinflammation is obtained mainly in experimental models so far. For this reason, critical evaluation of the conducted studies is necessary due to real applicability of their findings in clinical practice.

**Key words:** Parkinson's disease, neuroinflammation, treatment, microglia,  $\alpha$ -synuclein, dopamine

## Seznam použitých zkratk

6-OHDA = 6-hydroxydopamin

$\alpha$ -syn =  $\alpha$ -synuklein

ACEI = inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu

ACP = antrodia camphorata polysaccharide

AKT = proteinkináza B

ASC = apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase recruitment domain

AT1R = receptor pro angiotenzin II typu 1

BAI = bajkalin

BSYZ = Bushen-Yizhi

cGAS-STING = cyclic GMP–AMP synthase–stimulator of interferon genes

COMT = katechol-O-methyltransferáza

COX = cyklooxygenáza

DBS = hluboká mozková stimulace

GLP-1 = glukagonu podobný peptid-1

IL = interleukin

iNOS = indukovatelná syntáza oxidu dusnatého

JAK/STAT = Janus kinase/signal transducer and activator of transcription

L-DOPA = levodopa

LPS = lipopolysacharid

LRRK2 = leucine-rich repeat kinase 2

MAO-B = monoaminoxidáza-B

MAPK = mitogenem aktivovaná proteinkináza

MCP-1 = monocytární chemotaktický protein 1

MHC II = hlavní histokompatibilní komplex II

MPP<sup>+</sup> = 1-methyl-4-fenyl-pyridinium

MPTP = 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

mTOR = savčí cíl rapamycinu

MyD88 = primární odpověď myeloidní diference 88

NF-κB = nukleární faktor kappa B

NLRP = nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing

NO = oxid dusnatý

Nrf2 = nuclear-factor-E2-related factor 2

NSAID = nesteroidní antiflogistika

NTF = neurotrofické faktory

*p. c.* = *pars compacta*

PD = Parkinsonova choroba

PI3K = fosfatidylinositol-3-kináza

PINK1 = phosphatase and tensin homolog-induced kinase 1

RAGE = receptor pro konečné produkty pokročilé glykace

RAS = renin-angiotenzinový systém

ROS = reaktivní formy kyslíku

SOD = superoxid dismutáza

TEN = tenuigenin

TLR = Toll-like receptor

TNF = faktor nádorové nekrózy

UPS = ubikvitin-proteazomový systém

## Obsah

1	Úvod .....	1
2	Parkinsonova choroba .....	2
2.1	Epidemiologie .....	2
2.2	Klinické projevy .....	3
2.3	Současné možnosti léčby .....	4
2.4	Patofyziologie .....	4
2.5	Etiologie.....	5
3	Neurozánět.....	6
3.1	Postavení neurozánětu v patofyziologii PD .....	7
4	Modulace neurozánětu u PD .....	9
4.1	Inhibitory COX.....	9
4.2	Antidiabetika .....	9
4.3	Inhibitory dráhy JAK/STAT .....	10
4.3.1	Syntetické jakiniby .....	11
4.3.2	Přírodní jakiniby .....	12
4.4	Inhibitory inflamazómu NLRP3 .....	14
4.5	Modulátory TLR .....	17
4.6	Další možné modulace neurozánětu.....	21
5	Závěr.....	22
	Seznam použité literatury.....	23

# 1 Úvod

Parkinsonova choroba patří mezi nejčastější neurodegenerativní onemocnění postihující pacienty především ve vyšším věku. Motorické dysfunkce spojené s chorobou vycházejí z úbytku dopaminu v důsledku odumírání dopaminergních neuronů v oblasti *substantia nigra*. Příčiny Parkinsonovy choroby i její přesná patofyziologie se zdají být poměrně komplexní a stále nejsou zcela vyjasněny. Z toho také vyplývají současné možnosti léčby spočívající zejména ve zmírňování symptomů tohoto onemocnění.

V rámci výzkumu patofyziologických procesů Parkinsonovy choroby se ukazuje stále významnější vliv neurozánětu. Dle dosavadních poznatků přitom nevzniká neurozáněť až během progresu choroby, nýbrž může hrát zcela klíčovou úlohu již v jejích počátcích. Detailnější pochopení konkrétních prozánětlivých mechanismů zapojených do Parkinsonova onemocnění tudíž slibuje také efektivnější farmakologické zacílení s případnou možností kauzální léčby.

V současné době jsou v tomto duchu intenzivně studovány mnohé farmakologické strategie včetně ovlivnění konkrétních signálních drah spojených s neurozánětem skrze příslušné receptory, enzymy, transkripční faktory aj. Využití přitom nacházejí nové, synteticky připravené molekuly, nejrůznější látky přírodního původu, ale i léčiva již zavedená v klinické praxi u jiných indikací. Substance procházejí testováním účinnosti na různých úrovních s využitím příslušných preklinických modelů. Zavedení látek do klinické praxe pak představuje rozhodně zajímavou motivaci pro mnoho dalších studií rozvíjejících nejen přesný mechanismus účinku, ale i bezpečnostní profil testované intervence u pacientů.

Tato práce přehledového charakteru má za cíl nastínit na jednotlivých příkladech možné zásahy do neurozánětlivých procesů v rámci Parkinsonova onemocnění, a poukázat tak na významný potenciál této problematiky pro budoucí pokrok v dostupné léčbě neurodegenerativních chorob.

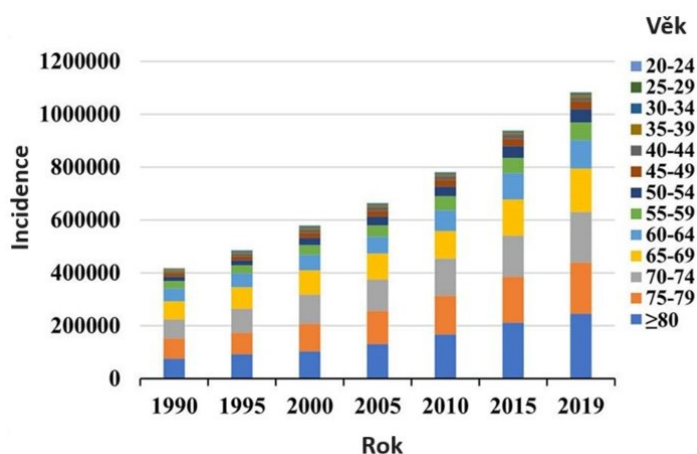


## 2 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba (Parkinson's disease, PD) je neurodegenerativní onemocnění spojené typicky s úbytkem dopaminergních neuronů v *substantia nigra pars compacta* (p. c.). Z toho také vyplývají charakteristické příznaky této choroby týkající se především specifických poruch hybnosti. Předpokládá se, že za vznikem tohoto onemocnění mohou stát jak genetické, tak environmentální faktory, nicméně příčiny PD zůstávají i nadále poměrně nejasné. Každopádně bylo zjištěno, že podstatnou úlohu v patogenezi onemocnění hraje mimo jiné také neurozáněť (\*Kouli et al., 2018).

### 2.1 Epidemiologie

Poprvé byla PD popsána v roce 1817 Jamesem Parkinsonem v díle s názvem *Essay on the shaking palsy*, kde již autor uvádí hlavní příznaky choroby (Parkinson, 2002). Dále pak ke charakterizaci onemocnění přispěl např. Jean-Martin Charcot (Kempster et al., 2007), intenzivní výzkumy ohledně PD však probíhají do současnosti. Jedná se o druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění po Alzheimerově chorobě (\*Kalia & Lang, 2015) a vůbec nejčastější poruchu hybnosti. Světová prevalence PD se pohybuje okolo 0,1 % a roční incidence se uvádí okolo 13 nových případů na 100 000 lidí (Ou et al., 2021). Z dosavadních trendů je však zřetelný nárůst prevalence i incidence (obrázek 1), což může být způsobeno celkovým stárnutím populace, ale např. i změnou životního prostředí (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018). Častější výskyt choroby je zaznamenáván u osob vyššího věku (de Rijk et al., 1997) a mužského pohlaví (Savica et al., 2016), ale epidemiologie nemoci se na základě některých studií může lišit např. i dle zeměpisné polohy či etnické příslušnosti (Wright Willis et al., 2010). Onemocnění podle dostupných dat obvykle nastupuje po 60. roce života, a naopak jen ve 4 % případů se choroba projeví do 50 let (Van Den Eeden et al., 2003).



Obrázek 1: Rozložení incidence PD ve světové populaci dle věkových skupin v letech 1990 až 2019 (Ou et al., 2021, upraveno)

## 2.2 Klinické projevy

Pro PD jsou naprosto typické tři motorické příznaky: bradykineze (zpomalenost pohybů), klidový třes a svalová rigidita. Choroba s sebou nicméně přináší také mnoho dalších příznaků, a to jak motorických, tak nemotorických (Postuma et al., 2015a). K výše zmíněným hlavním příznakům se dříve řadila rovněž posturální nestabilita, která se však často objevuje až teprve s progresí choroby (Köllensperger et al., 2008).

Sekundární motorické příznaky se typicky projevují sklonem k šouravé chůzi, sníženou mimikou ve tváři pacienta (hypomimie) či zmenšením písma jeho rukopisu (mikrografie). Typicky se u Parkinsoniků objevuje též specifický pohyb palce a ukazováčku ruky proti sobě, jako by mezi nimi převalovali kuličku. Různé poruchy chůze navíc mohou u pacientů zapříčinit ztrátu rovnováhy a následné pády. Ve většině případů se příznaky projevují asymetricky (\*Jankovic, 2008). Dále chorobu mohou provázet orobukální symptomy, jakými jsou porucha řeči, problémy s polykáním či nadměrné slinění (Perez-Lloret et al., 2012).

Nemotorické příznaky PD se mohou projevit o více než 10 let dříve, než je vůbec stanovena diagnóza. Přitom právě v této prodromální fázi by bylo optimální zahájit už samotnou léčbu. V časně fázi PD se objevují např. zhoršená čichová schopnost, autonomní dysfunkce nebo poruchy spánku (\*Postuma et al., 2012). Bylo rovněž prokázáno, že pacienti s depresí, zácpou nebo močovou dysfunkcí mají obecně větší pravděpodobnost rozvoje PD (Schrag et al., 2015). U pacientů s PD také často dochází k rozvoji halucinací a psychóz, což bývá přisuzováno užívání antiparkinsonických léčiv. Nicméně se podobné projevy taktéž objevily u některých případů ještě před samotným zahájením léčby (Pagonabarraga et al., 2016). Množství nemotorických příznaků včetně kognitivních či spánkových poruch je však zároveň typické i pro onemocnění v progresivní fázi. Tyto příznaky poté přispívají k invaliditě pacienta a výrazně zhoršují jeho kvalitu života (Martinez-Martin et al., 2011).

Vzhledem k heterogenní povaze PD představuje stanovení diagnózy poměrně komplikovanou záležitost a spolehlivý test není zatím ani k dispozici. Včasná detekce choroby je přitom klíčová pro efektivní terapii a zábranu trvalého poškození. V současné době je diagnostika založená na přítomnosti hlavních příznaků, a to bradykineze v kombinaci s klidovým třesem, rigiditou či obojím. (Postuma et al., 2015b). Aktuálně se pro diagnostiku nabízí také využití nejmodernějších technologií včetně nanobiosenzorů. Jako biomarker pro tyto detekční systémy prokazující PD byla testována např. specifická cirkulující mikroRNA-195 (Aghili et al., 2018).

## 2.3 Současné možnosti léčby

Předně je zapotřebí konstatovat, že PD představuje v současné době stále nevléčitelné onemocnění a léčba se tak zaměřuje pouze na zmírňování příznaků choroby. V symptomatické léčbě motorických příznaků stále dominuje svou účinností levodopa (L-DOPA) zvyšující hladinu dopaminu coby jeho prekurzor. Současně s levodopou se doporučuje také užívání dalších léků např. ze skupiny inhibitorů katechol-O-methyltransferázy (COMT), inhibitorů monoaminoxidázy-B (MAO-B) či agonistů dopaminových receptorů (\*Pardo-Moreno et al., 2023). Pro zmírnění různorodých motorických příznaků jsou pak v běžné praxi k dispozici taktéž farmaka cílící mimo dopaminergní systém. Patří mezi ně antiglutamatergika, anticholinergika nebo antagonisté adenosinového receptoru A2. V menší míře se pak terapie PD zaměřuje rovněž na nemotorickou symptomatologii (\*Jankovic & Tan, 2020).

Pro léčbu PD se nabízí taktéž několik invazivních metod, z nichž mezi nejznámější patří hluboká mozková stimulace (DBS) (\*Pardo-Moreno et al., 2023). Pro pacienty nezpůsobilé k operaci metodou DBS se pak s výhodou využívá fokusovaný ultrazvuk (Martínez-Fernández Raúl et al., 2020). Dále existují v rámci léčby PD strategie na základě buněčné substituční terapie, přičemž dochází k transplantaci buněk vhodné buněčné populace do oblasti bazálních ganglií i mimo ně (\*Wang et al., 2023). Probíhají rovněž různé studie ohledně choroby modifikujících terapií či studie zaměřené na různé neuroprotektivní strategie. Jedním z potenciálních přístupů vývoje je např. využití monoklonálních protilátek (\*Jankovic & Tan, 2020). V rámci neuroprotektce dopaminergních neuronů byly pro suplementaci navrženy také neurotrofické faktory (NTF). Tyto specifické peptidy zlepšující regeneraci, růst a zrání neuronů mohou být produkovány např. mezencefalickými astrocyty či gliovými buňkami (\*Pardo-Moreno et al., 2023).

## 2.4 Patofyziologie

Samotná patogeneze PD se logicky odvíjí od příčiny choroby. Avšak vzhledem k tomu, že etiologie PD se zdá být velmi komplexní a vykazuje stále poměrně značnou nejistotu, je tím do určité míry omezen také popis celé patofyziologie choroby. Nicméně naprosto charakteristickým patofyziologickým procesem pro PD je abnormální skládání oligomerů  $\alpha$ -synukleinu ( $\alpha$ -syn) do agregátů za vzniku intracelulárních útvarů zvaných Lewyho tělíska. Právě přítomnost těchto cytotoxických agregátů pak typicky vede k poruše dopaminergních neuronů v *substantia nigra p. c.* ústící ve změnu přenosu informací v mozku demonstrovanou klinickými projevy PD. Stále však není zcela jasné, čím jsou tyto procesy primárně zahájeny (\*Pardo-Moreno et al., 2023).

Snížení množství dopaminu vede obecně k nevyvážené aktivitě přímé a nepřímé dráhy bazálních ganglií, čímž dochází k narušení řízení motoriky (\*Mori et al., 2022). Deplece dopaminu navíc zasahuje

skrze nigrostriatální dráhu do jeho celkové rovnováhy s acetylcholinem v rámci bazálních ganglií, což vede k nadměrné aktivaci cholinergního systému a z toho plynoucím motorickým a kognitivním poruchám (Aosaki et al., 2010). Ztráta nigrostriatálních neuronů má rovněž dopady na aktivitu adenosinových receptorů A2, a to v důsledku hyperaktivace nepřímé dráhy, v rámci níž jsou uvedené receptory distribuovány (\*Mori et al., 2022).

S patofyziologií PD úzce souvisí také mitochondriální dysfunkce, včetně narušené mitofagie, což vede k mitochondriálnímu stresu a zánětu. Konkrétně dochází k selhání komplexu I mitochondriálního elektronového transportního řetězce, přičemž narušená buněčná homeostáza se může mimo jiné projevit také excitotoxickou stimulací glutamátového receptoru. K rozvoji onemocnění přispívá celková oxidační nerovnováha v organismu definovaná jako nadměrný oxidační stres poškozující mozkové struktury různými mechanismy skrze reaktivní formy kyslíku (ROS) (\*Wal et al., 2022). Dále se na patofyziologii PD podílejí rovněž dysfunkční systémy odstraňování proteinů, jakými jsou systém ubikvitin-proteazom (UPS) či autofagicko-lysozomální dráha (\*Kouli et al., 2018).

## 2.5 Etiologie

V souvislosti s PD je zmiňováno mnoho potenciálních příčin, což chorobě dává multifaktoriální charakter. V rozvoji onemocnění hrají roli jak genetické, tak environmentální faktory, nicméně za nejvýznamnější rizikový faktor je považován věk (\*Kouli et al., 2018). S pokročilým věkem pak mohou souviset také dysfunkce telomer, nestabilita genomu, epigenetické změny a další procesy přispívající k zániku neuronů (\*Jankovic & Tan, 2020).

Z hlediska příčiny se dá PD považovat za idiopatickou chorobu. Nicméně v určitých případech byl potvrzen také vliv rodinné anamnézy, z nichž část vykazuje přímo mendelovskou dědičnost, ať už dominantní či recesivní. Kromě toho se zdá, že také některé rizikové faktory PD jsou částečně polygenně podmíněné (\*Kouli et al., 2018). Postupně objevované geny způsobující potenciálně PD se označují termínem *PARK* a příslušným pořadovým číslem, přičemž v současnosti je popsáno přes 20 monogenně podmíněných forem PD. Jedná se o geny kódující např. proteiny  $\alpha$ -syn, leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), phosphatase and tensin homolog-induced kinase 1 (PINK1), parkin, protein deglykázou DJ-1 či glukocerebrosidázu. S rizikem rozvoje PD je však také spojeno více než 90 genů souvisejících s imunitním systémem (\*Tansey et al., 2022).

Ačkoli byly v rámci patogeneze PD zaznamenány určité genetické změny, nezanedbatelnou roli v rozvoji onemocnění prokazatelně hrají rovněž faktory prostředí. Za potenciální spouštěče PD byly označeny prodělané infekce, zvláště pak v oblasti střev a čichového bulbu. V souvislosti s PD jsou uváděny např. infekce herpes simplex virem či koronavirem (Hawkes et al., 2007). V tomto kontextu byl rovněž diskutován vliv patogenem vyvolané autoimunitní reakce na rozvoj PD v důsledku zkřížené reaktivity (Caggiu et al., 2016).

Dle provedených studií zasahuje významnou měrou do etiologie PD rovněž složení střevní mikroflóry. U pacientů s PD byly opakovaně zjištěny specifické dysbiózy, které ve výsledku zapříčiňují zvýšenou intestinální permeabilitu, čímž může být střevní nervový plexus ve větší míře vystaven oxidačnímu stresu či toxinům z prostředí (Nishiwaki et al., 2020). Na základě analogické patofyziologie pak vzniká zvýšené riziko PD také u pacientů se zánětlivým onemocněním střev (Lin et al., 2016). Riziko neurodegenerace zvyšují dle epidemiologických dat i další onemocnění spojená s chronickým zánětem, jakými jsou diabetes mellitus, obezita, ateroskleróza či deprese (\*W. Zhang et al., 2023). Jiné studie pak sledují v rámci etiopatogeneze PD souvislosti např. s hladinou kyseliny močové (\*Wen et al., 2017), s incidencí melanomu (\*P. Huang et al., 2015) či s výskytem předchozího traumatického poranění mozku (\*C.-H. Huang et al., 2018).

Jedním ze zásadních rizikových faktorů pro PD se jeví rovněž expozice různým chemickým látkám, zejména pak pesticidům, z nichž lze jmenovat např. paraquat (Manning-Bog et al., 2002). Do patogeneze PD mohou různým způsobem zasahovat i užívaná léčiva. Studie se v tomto ohledu zaměřují např. na nesteroidní antiflogistika (NSAID) (\*Poly et al., 2019) či látky ovlivňující  $\beta$ -adrenergní receptory (\*Saengphatrachai et al., 2021). Nezanedbatelnou roli v rozvoji PD pak hrají dle dosavadních poznatků i výživa, fyzická aktivita, stres, klima, pohlaví, rasa či socioekonomický status (\*Kline et al., 2021). Mnoho studií se zabývá také vlivem kouření či příjmu kofeinu na výskyt PD (R. Liu et al., 2012).

### 3 Neurozáněť

Obecně vzato lze záněť charakterizovat jako komplexní reakci organismu na určitý škodlivý podnět ústící v jeho eliminaci a hojení postižené tkáně. Celý proces je přitom realizován mnoha specifickými biochemickými a imunologickými nástroji a vykazuje typické klinické projevy. V případě neurozánětu se reakce účastní všechny buňky CNS, nicméně zásadní úlohu z nich hrají především mikroglie schopné fagocytózy. Zánětlivý proces zahrnuje množství rozličných signálních drah vedoucích k aktivaci transkripčního faktoru ze skupiny nukleární faktor kappa B (NF- $\kappa$ B), který následně zprostředkovává produkci dalších molekul podporujících záněť, mezi něž patří některé interleukiny (IL) či faktor nádorové nekrózy (TNF). I přes primárně ochrannou funkci však může zánětlivá reakce působit na organismus

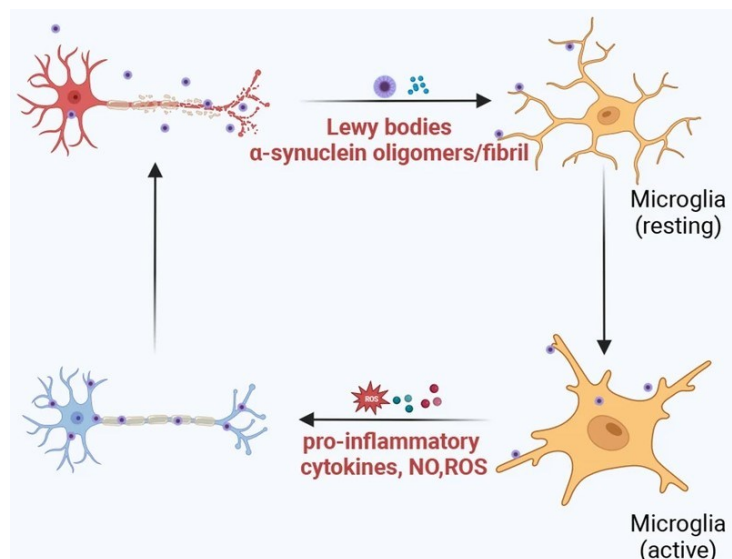
v určitých ohledech negativně, a přispívat tak k akutním i chronickým patologiím. A právě chronický neurozánět figuruje coby společný jmenovatel v neurodegenerativních onemocněních, jakými jsou vedle PD také Alzheimerova choroba, amyotrofická laterální skleróza, frontotemporální demence či Huntingtonova choroba. Ukázalo se však, že neurozánět není pouhým důsledkem PD, nýbrž postupuje jako klíčový faktor celým procesem její patofyziologie, a to už od samotné příčiny choroby (\*Shabab et al., 2017).

### 3.1 Postavení neurozánětu v patofyziologii PD

Pokud při neurozánětu dojde k selhání odstranění prozánětlivého podnětu, může tento proces přejít do chronického stavu spojeného s uvolněním neurotoxických faktorů, čímž dochází rovněž k rozvoji neurodegenerace. Pro takovýto stav je zároveň typická porušená funkce obnovy postižené tkáně. Přičemž stimul pro trvajících neurozánět v rámci PD není jednoznačně určen. Dle dosavadních poznatků může být endogenního i exogenního původu nebo může souviset s genetickým pozadím. Mnohé z potenciálních příčin neurozánětu se přitom do jisté míry překrývají s příčinami uváděnými u PD obecně, což jen potvrzuje zásadní roli zánětlivého mechanismu v chorobě (\*W. Zhang et al., 2023).

Význam neurozánětu v patofyziologii PD je patrný už z několika postmortálních studií, které zaznamenaly v *substantia nigra p. c.* a ve *striatu* pacientů s PD v porovnání se zdravými jedinci např. zvýšené množství reaktivních mikroglíí (McGeer et al., 1988), zvýšenou aktivaci komplementu (Loeffler et al., 2006) či vyšší podíl aktivovaných imunitních buněk a prozánětlivých cytokinů (Schröder et al., 2018).

Prozánětlivou aktivaci mikroglíí mohou vyvolávat patologické formy  $\alpha$ -syn uvolňované z poškozených neuronů (obrázek 2), a to prostřednictvím vazby na specifické povrchové receptory typu Toll-like (TLR) (C. Kim et al., 2013) nebo na intracelulární receptory typu nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing (NLRP) formující příslušný inflamazóm (Gordon et al., 2018). Aktivované mikroglie mohou následně indukovat zánětlivou reakci např. zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů, intracelulárních ROS či oxidu dusnatého (NO) (C. Kim et al., 2013). Bylo prokázáno, že neurodegenerativní role aktivovaných mikroglíí spočívá mimo jiné také v časně fagocytóze dopaminergních neuronů, která nastává ještě před samotným zánikem těchto nervových buněk (Marinova-Mutafchieva et al., 2009).



Obrázek 2: Schematické znázornění rozvoje neurozánětlivého procesu. Z poškozených neuronů jsou uvolňovány patologické formy  $\alpha$ -syn, čímž dochází k aktivaci mikroglíí spojené s uvolňováním prozánětlivých cytokinů, NO a ROS. Tyto působky následně přispívají k neurodegeneraci (\*Q.-K. Lv et al., 2023, upraveno).

Po aktivaci mikroglíí se spouští celá řada intracelulárních signálních drah regulujících produkci různých působků účastnících se zánětu (cytokiny, chemokiny a enzymy ovlivňující oxidační stres), jejichž exprese je řízena transkripčním faktorem NF- $\kappa$ B. Jedná se o dráhy zahrnující např. fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K), proteinkinázu B (AKT) a savčí cíl rapamycinu (mTOR) či kaskádu kináz ze skupiny mitogenem aktivovaných proteinkináz (MAPK) (\*Shabab et al., 2017). V procesu aktivace mikroglíí dále figuruje signální dráha Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) stimulovaná prostřednictvím různých působků včetně cytokinů či chemokinů (Qin et al., 2016). V rámci neurozánětu je pak rovněž předmětem zájmu dráha cyclic GMP–AMP synthase–stimulator of interferon genes (cGAS-STING), purinergní signální dráha či signální dráhy spojené s receptorem pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE) (\*W. Zhang et al., 2023).

U aktivovaných mikroglíí byla dále potvrzena vyšší produkce obou izoform enzymu cyklooxygenáza (COX), který se významně uplatňuje právě při zánětlivém procesu (Knott et al., 2000). Mikroglíální aktivace je rovněž spojena s výraznou expresí hlavního histokompatibilního komplexu II (MHC II) jakožto klíčovou strukturou pro rozvoj následných imunitních odpovědí jak nespecifické, tak specifické imunity v rámci neurozánětlivého procesu (Harms et al., 2013). Některé studie pak přinášejí dokonce důkazy o možném autoimunitním podkladu PD (Witoelar et al., 2017).

Mikroglie přitom primárně zastávají neuroprotektivní funkci založenou na selektivní autofagii patologického  $\alpha$ -syn a jeho degradaci, a to skrze signalizaci zahrnující TLR4 a NF- $\kappa$ B (Choi et al., 2020). Nicméně vlivem stárnutí a neurodegenerace se tato původní kapacita clearance mikroglíí snižuje,

v lysozomech se akumuluje velké množství nedegradovaného proteinu, což může spouštět kaskádu mikroglální zánětu. Ukazuje se také, že nekontrolovaná fagocytóza  $\alpha$ -syn může vést nejen k zánětlivé reakci, ale dokonce k přenosu  $\alpha$ -syn z mikroglíí do neuronů (Xia et al., 2021). Bylo například publikováno, že mikroglie ošetřené lidskými  $\alpha$ -synukleinovými preformovanými fibrilami následně uvolňovaly exozomy s  $\alpha$ -syn schopné indukovat abnormální proteinovou agregaci v přijímajícím neuronu, čímž došlo k šíření patologie (Guo et al., 2020).

## 4 Modulace neurozánětu u PD

V současné době je v klinické praxi pro pacienty s PD dostupná pouze symptomatická léčba. Výzkum se tedy soustředí na nalezení kauzální terapie cílící na primární mechanismy vzniku PD za účelem zabránění její další progresi (\*Wal et al., 2022). Klíčovou problematikou v této výzvě je přitom právě detailnější pochopení patofyziologie PD. Jednotlivé mechanismy neurozánětu podílející se na vzniku a progresi PD totiž zároveň představují zajímavé potenciální terapeutické cíle, což je v současné době předmětem mnoha studií.

### 4.1 Inhibitory COX

Využití protizánětlivého účinku v rámci léčby PD se nabízí např. skrze inhibitory COX, tedy hojně využívaná NSAID. Některé studie z počátku 21. století dokládají určité neuroprotektivní schopnosti vybraných NSAID (Chen et al., 2003; Sairam et al., 2003; Teismann & Ferger, 2001). Uvádí se například, že celecoxib (selektivní inhibitor COX-2) zabraňuje degeneraci dopaminergních buněk prostřednictvím inhibice aktivace mikroglíí. Výsledky pochází ze studie využívající potkaní model PD indukované podáním neurotoxinu 6-hydroxydopaminu (6-OHDA). Detekce dopaminových zakončení a aktivace mikroglíí *in vivo* pomocí mikro pozitronové emisní tomografie a *post mortem* histologické analýzy mozkové tkáně zvířat prokázaly, že u zvířat dostávajících celecoxib došlo k výraznému snížení hustoty a aktivace mikroglíí a k potlačení ztrát dopaminergních neuronů, avšak astrocytární odpověď nebyla kupříkladu nijak ovlivněna (Sánchez-Pernaute et al., 2004). V celkovém pohledu však nelze zcela potvrdit souvislost mezi užíváním NSAID a rizikem PD, což dokazují provedené metaanalýzy na toto téma (\*Poly et al., 2019).

### 4.2 Antidiabetika

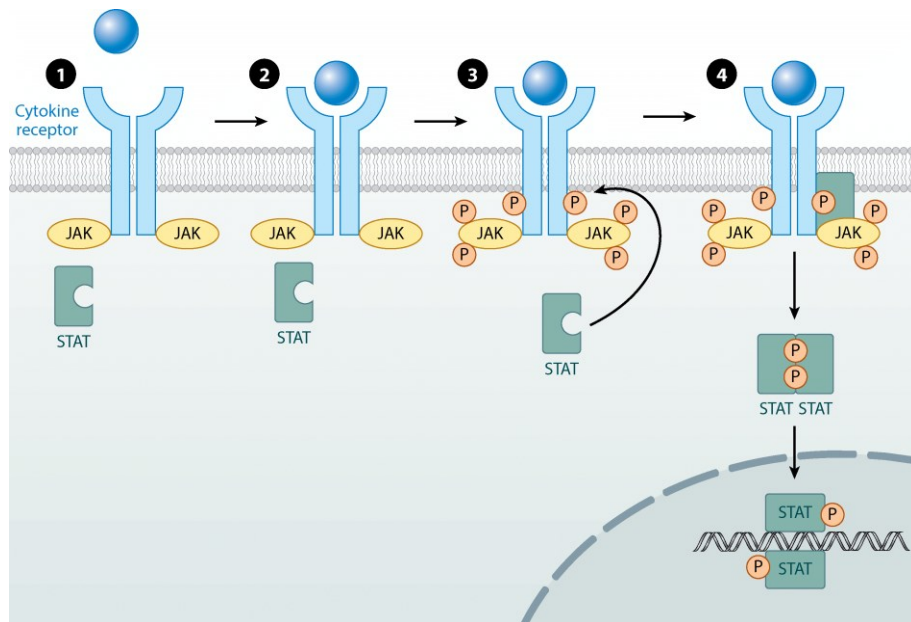
Podobně jako NSAID byla také další léčiva využívaná v klinické praxi primárně v jiných diagnózách testována pro možný terapeutický přínos u PD. Patří mezi ně i některé skupiny antidiabetik, konkrétně agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1). Při subkutánním podávání exenatidu coby



analogu GLP-1 bylo v jednoduše zaslepené studii zaznamenáno u pacientů s PD klinické zlepšení motorických i kognitivních příznaků ve srovnání s kontrolními případy (Aviles-Olmos et al., 2013). Ovšem novější randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie pak uvádí, že pozměněná forma exenatidu s prodlouženým účinkem (NLY01) žádný prokazatelný benefit v léčbě PD oproti placebo nepřináší (McGarry et al., 2024). U dalších zástupců této skupiny antidiabetik, liraglutidu a semaglutidu, byl rovněž zaznamenán jistý pozitivní vliv na PD, a to v mnoha různých směrech včetně zmírnění chronické zánětlivé reakce v mozku. Efekt obou látek byl testován na myším modelu neurotoxinem (1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, MPTP) indukované PD. Dlouhodobé podávání (30 dní) semaglutidu a/nebo liraglutidu snížilo MPTP vyvolané motorické obtíže. Na buněčné úrovni byl prokázán protizánětlivý efekt, došlo rovněž k zastavení poklesu dopaminergních neuronů, potlačení akumulace  $\alpha$ -syn, snížení peroxidace lipidů, ale i k inhibici signální dráhy mitofagie (L. Zhang et al., 2019). Na myších modelech s navozenou  $\alpha$ -synukleinopatií bylo zjištěno, že mechanismus účinku těchto antidiabetik souvisí s vysokou expresí receptoru pro GLP-1 právě v mikroglíích a se zásahem do mikroglíální aktivity (Yun et al., 2018).

### 4.3 Inhibitory dráhy JAK/STAT

Nezanedbatelnou roli v aktivaci mikroglíí a v následné expresi cytokinů a chemokinů hraje rovněž signální dráha JAK/STAT (obrázek 3) aktivovaná různými působky včetně  $\alpha$ -syn v rámci PD. Bylo vyvinuto již několik inhibitorů této signální dráhy zvaných jakiniby, a to primárně pro onemocnění, jakými jsou např. atopická dermatitida (Guttman-Yassky et al., 2019), revmatoidní artritida (Westhovens et al., 2017), chronická zánětlivá onemocnění střev (Panés et al., 2018) či nádorová onemocnění (Weber et al., 2013). Studie se však též zaměřují na farmakologické využití těchto látek u PD.



Obrázek 3: Schematické znázornění aktivace signální dráhy JAK/STAT. Po navázání ligandu na cytokinový receptor dochází k fosforylaci JAK, čímž se vytváří vazebné místo pro STAT na cytoplazmatické doméně receptoru. Následuje fosforylace a dimerizace STAT, přičemž vzniklý dimer se translokuje do jádra, kde se může vázat přímo na DNA a ovlivňovat genovou expresi (\*O'Shea et al., 2015).

### 4.3.1 Syntetické jakiniby

Terapeutický potenciál inhibice dráhy JAK/STAT přináší např. inhibitor s názvem AZD1480. Tato látka, chemicky pyrazolylpyrimidin, se chová jako silný ATP-kompetitivní inhibitor především JAK2 kinázy, čímž blokuje fosforylaci proteinů STAT, jak bylo zjištěno na nádorových buněčných liniích (Hedvat et al., 2009). Ve studii z roku 2016 provedené *in vivo* na potkaním modelu PD s nadměrnou expresí  $\alpha$ -syn bylo zjištěno, že AZD1480 potlačuje  $\alpha$ -syn vyvolaný neurozánět, a to skrze supresi mikroglální aktivity, infiltrace makrofágů i příslušných T-lymfocytů a produkce prozánětlivých mediátorů. Dle výsledků bylo inhibicí dráhy JAK/STAT zabráněno také přímo degeneraci dopaminergních neuronů *in vivo* (Qin et al., 2016).

Další studie sledovala na myším modelu MPTP indukované PD terapeutický účinek silného inhibitoru kináz JAK1, JAK2 i JAK3 pod označením CP690550, který působí v katalytickém místě proteinu rovněž coby analog ATP a zabraňuje tím aktivaci kinázy a následným procesům. U myši léčených CP690550 byla zaznamenána snížená exprese prozánětlivých mediátorů (TNF- $\alpha$ , IL-6) a NF- $\kappa$ B a naopak zvýšení hladin protizánětlivých cytokinů (IL-10). Dále došlo mimo jiné k zeslabení aktivace a infiltrace prozánětlivých buněk, čímž se zmírnilo také poškození neuronů v oblasti *striata*. Celkově je zde zjištěná účinnost CP690550 srovnávaná s účinností dexamethazonu, coby silného imunomodulátoru (Alshammari et al., 2022).

Z klinicky využívaných jakinibů, u nichž se předpokládá protizánětlivý přínos také v rámci léčby PD, lze pak např. jmenovat tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, peficitinib či solcitinib (\*Lashgari et al., 2021). Jelikož však mechanismus účinku jakinibů spočívá v určitém potlačení imunitní odpovědi, soustředí se další studie vedle jejich účinnosti rovněž na bezpečnost. Přičemž nejzásadnějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených jakiniby se jeví rozvoj infekcí a cytopenie (Kremer et al., 2009).

### 4.3.2 Přírodní jakiniby

Kromě jakinibů připravených syntetickou cestou se nabízí využití substancí ovlivňujících dráhu JAK/STAT získaných rovněž z přírodních zdrojů. Studie byly zaměřeny např. na luteolin patřící do skupiny rostlinných flavonoidů. Luteolin se vyskytuje v celé řadě běžně používaných léčivých bylin, přičemž vykazuje silnou protizánětlivou aktivitu. Její charakterizaci poskytla například studie testující účinek luteolinu *in vitro* na virem indukovaném zánětu u linie myších imunitních buněk. Luteolin potlačil expresi NF- $\kappa$ B a následně také COX-2 a indukovatelné syntázy oxidu dusnatého (iNOS). Mechanismus inhibice produkce NO byl prokázán skrze potlačení fosforylace STAT1 a STAT3 v rámci kaskády JAK/STAT, čímž došlo ke snížení exprese iNOS. Dále došlo účinkem luteolinu ke snížení hladin prozánětlivých mediátorů včetně IL-6, monocytárního chemotaktického proteinu 1 (MCP-1) a částečně i TNF- $\alpha$ , a to pravděpodobně opět prostřednictvím inhibice dráhy JAK/STAT. Mimo to luteolin zvýšil také expresi některých protizánětlivých genů (C.-W. Liu et al., 2016). Vzhledem k analogii mechanismů zánětu v různých chorobách pak lze určitý přínos luteolinu předpokládat rovněž v rámci PD. Tuto teorii podporuje i studie z roku 2019 sledující účinky luteolosidu (glykosid luteolinu) na neurozánět u ischemického poškození mozku potkanů. Z imunologické analýzy tkáňových lysátů zvířat bylo po intraperitoneálním podání luteolosidu opět zaznamenáno významné snížení hladin prozánětlivých působků (COX-2, iNOS, TNF- $\alpha$  a dalších), a to skrze potlačení signalizace NF- $\kappa$ B (Q. Li et al., 2019).

Mezi další hojně studovanou přírodní látku patří derivát stilbenu resveratrol známý především pro své antioxidační a protizánětlivé účinky. Studie z roku 2013 například prokázala, že strava obohacená o resveratrol snižuje u myších modelů mimo jiné expresi genu pro IL-6, a to prostřednictvím

ovlivnění dráhy JAK/STAT (Thomas et al., 2013). Dle výsledků jiné studie sledující působení resveratrolu na zánět indukovaný ischemickým poškozením mozku potkanů, snižuje tato látka prokazatelně nejen oxidační stres v mozku, nýbrž také hladiny prozánětlivých cytokinů, jmenovitě TNF- $\alpha$  a IL-6. Mechanismus tohoto neuroprotektivního účinku zahrnoval dle závěrů studie ovlivnění fosforylace proteinů JAK a STAT (Chang et al., 2018). Existuje rovněž mnoho studií sledujících neuroprotektivní účinky resveratrolu přímo na experimentálních modelech PD. Jednou z nich je studie z roku 2018 testující vliv resveratrolu na myší model PD s uměle vyvolanou  $\alpha$ -synukleinopatií. Po podání resveratrolu bylo u myší s PD pozorováno zlepšení kognitivních a motorických deficitů, a to na podkladě potlačení neurozánětu a oxidačního stresu, inhibice agregace  $\alpha$ -syn a snížení jeho celkových hladin v myších mozcích. Zjištěné protizánětlivé působení resveratrolu vyplývalo z naměřených významně nižších hladin prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6) v mozkových lyzátech myší oproti kontrole. Antioxidační aktivita resveratrolu pak byla prokázána na základě stanovení ROS, superoxid dismutázy (SOD) a dalších indikátorů oxidačního stresu (L. Zhang et al., 2018). Pro potenciální využití resveratrolu v léčbě PD se však zdá nezbytné vyřešit mimo jiné otázku jeho nízké biologické dostupnosti (Almeida et al., 2009).

Ve studii z roku 2020 byl zkoumán neuroprotektivní účinek polyfenolického flavonoidu kvercetinu na PD vyvolanou rotenonem u potkanů. Přičemž testovaná látka byla za účelem zvýšení její biologické dostupnosti podávána spolu s alkaloidem piperinem, který inhibuje její metabolizaci. Dle výsledků došlo ke zmírnění motorických symptomů choroby vlivem protizánětlivých a antioxidačních vlastností kombinace rostlinných látek. Ve *striatu* potkanů došlo po zmíněné intervenci oproti kontrole k významnému zeslabení neurozánětlivých markerů (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6), k obnovení hladin dopaminu a regulaci parametrů oxidačního stresu (Sharma et al., 2020). K obdobným výsledkům dospěla již studie z roku 2017 využívající rovněž neurotoxinem MPTP indukovaný potkaní model PD. Tato studie rovněž prokázala výhodnost kombinace kvercetinu s piperinem posilující protizánětlivé a antioxidační účinky samotného kvercetinu. Použitím kombinace zmíněných látek došlo k významnému zmírnění neurozánětu, ať již v důsledku snížení ROS či hladin TNF- $\alpha$ , IL-6 a IL-1 $\beta$ . V behaviorálních testech vykazovala zvířata s kombinací látek rovněž prokazatelné zlepšení (Singh et al., 2017). Inhibice produkce celé řady prozánětlivých působků vlivem kvercetinu byla potvrzena také v další *in vitro* studii na myších makrofázích se simulovaným virovým zánětem. Kvercetin zde dle výsledků moduloval aktivaci makrofágů skrze inhibici uvolňování vápníku z endoplazmatického retikula, čímž byla potlačena exprese mRNA pro STAT1 a STAT3 (Y.-J. Kim & Park, 2016). Vedle protizánětlivého efektu však vykazuje kvercetin značně komplexní působení. Další mechanismy jeho neuroprotektivního účinku vycházejí z regulace oxidačního stresu (Saw et al., 2014), indukce autofagie (Qu et al., 2014) či modulace sirtuinů (Leyton et al., 2015).

Do signalizace JAK/STAT zasahuje dle další studie také kurkumin, aktivní složka kurkumy dlouhé (*Curcuma longa*), vykazující rovněž neuroprotektivní účinky u cerebrálního ischemicko-reperfuzního poškození u potkanů. Na základě výsledků se však ukázalo, že toto působení se děje zvýšenou aktivací signalizace JAK2/STAT3, nikoli její inhibicí (L. Li et al., 2015).

## 4.4 Inhibitory inflamazómu NLRP3

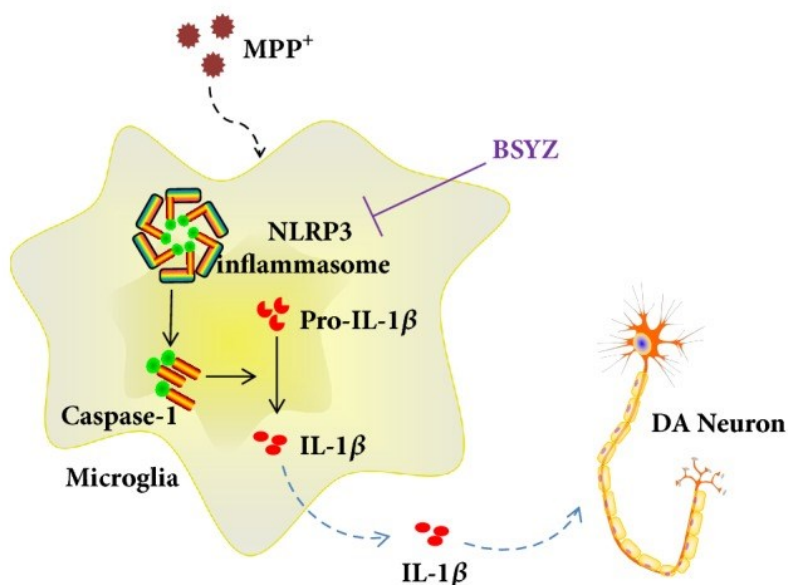
Další důležitý terapeutický cíl v léčbě PD představuje inflamazóm NLRP3, který je v průběhu choroby chronicky aktivován vlivem chybně složených agregátů  $\alpha$ -syn, a přispívá tak k neurozánětlivé reakci (Codolo et al., 2013). Studie z roku 2018 provedla posmrtnou analýzu klíčových složek zánětu v *substantia nigra* mozků pacientů s PD, přičemž zde byla oproti kontrole zjištěna zvýšená míra štěpené kaspázy-1, proteinu apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase recruitment domain (ASC) a NLRP3. Tytéž prozánětlivé markery byly zaznamenány také při použití různých zvířecích modelů PD, a to již v časných stádiích navozené dopaminergní degenerace. K aktivaci zánětu skrze inflamazóm NLRP3 docházelo přitom nejen u myších modelů s indukovanou  $\alpha$ -synukleinopatií, nýbrž i s mitochondriální dysfunkcí navozenou geneticky či neurotoxinem. Na podkladě uvedených zjištění byl následně u různých preklinických modelů PD testován silný inhibitor NLRP3 s názvem MCC950 obsahující ve své struktuře sulfonylmočovinu. Dle výsledků *in vitro* na primárních mikrogliích došlo vlivem MCC950 k blokování NLRP3, k potlačení uvolňování IL-1 $\beta$  a štěpené kaspázy-1 a k inhibici extracelulárního uvolňování ASC. Perorálně podávaný MCC950 pak dle sledovaných markerů účinně blokoval aktivaci nigrostriatálního zánětu u myších modelů PD založených jak na patologii  $\alpha$ -syn, tak na mitochondriální dysfunkci. Kvantifikací striatálního dopaminu a jeho metabolitů u myších modelů PD léčených MCC950 pak byla potvrzena ochranná funkce tohoto inhibitoru proti ztrátě dopaminergních neuronů. Navíc u myších modelů s PD vyvolanou agregáty  $\alpha$ -syn bylo po chronickém podávání MCC950 zaznamenáno též zlepšení motorických deficitů a došlo zde také k výraznému snížení množství hyperfosforylovaných agregátů  $\alpha$ -syn uvnitř i vně nigrostriatálního systému. Funkce inflamazómu NLRP3 v celkové patofyziologii neurozánětu, ale i v samotné propagaci  $\alpha$ -syn se tak zdá opravdu klíčová, ačkoli přesné mechanismy zde nejsou ještě zcela objasněny, a vyžadují tedy další výzkum (Gordon et al., 2018).

V současné době se výzkum zabývá také mnoha dalšími synteticky připravenými inhibitory inflamazómu NLRP3 odvozenými od struktury sulfonylmočoviny, a to i v kontextu jiných zánětlivých onemocnění. Jedná se např. o klinicky testované substance inzomelid (emlenoflast) či selnoflast (\*Ramachandran et al., 2024). Do několika klinických studií se již dostala sulfonylnitrilová sloučenina dapansutrile (OLT1177), která zde prokázala svou bezpečnost a ve vybraných indikacích rovněž účinnost (\*Duan et al., 2023). Dapansutrile se specificky váže na NLRP3, čímž blokuje tvorbu inflamazómu NLRP3

a následnou produkci prozánětlivých cytokinů v mozku (Marchetti et al., 2018). Účinek dapansutryle byl testován rovněž v kombinaci *in vitro* v mikrogliální kultuře a *in vivo* na myším modelu PD vyvolané MPTP. Dle výsledků studie se pomocí dapansutryle předešlo degeneraci dopaminergních neuronů i souvisejícím motorickým dysfunkcím, a to snížením hladin  $\alpha$ -syn a modulací prozánětlivých markerů v nigrostriálních oblastech mozku (Amo-Aparicio et al., 2023).

Některé studie se v rámci inhibice inflamazómu NLRP3 zaměřily taktéž na účinky vybraných přírodních látek. Například bylo zjištěno, že polysacharid z houby outkovky kafrové (*Antrodia camphorata*) antrodia camphorata polysaccharide (ACP) vykazuje na myším modelu neurotoxinem 6-OHDA indukované PD inhibiční vliv na expresi NLRP3 ve *striatu* skrze ovlivnění produkce ROS. I zde došlo dle výsledků Western blotu k významnému snížení hladin proteinů ASC a kaspázy-1 (Han et al., 2020). O příznivém působení ACP na modelové provedení PD hovoří také další studie, která zaznamenala po intervenci uvedenou látkou významně vyšší hladiny dopaminu ve *striatu* myši a v důsledku toho též komplexní zlepšení příznaků PD. Hladiny dopaminu byly stanoveny vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií, zatímco neurobehaviorální změny byly detekovány na základě vyhodnocení různých aktivit v rámci neurobehaviorálního testu. Dle výsledků imunologických analýz vycházel mechanismus účinku ACP rovněž z celkové inhibice exprese inflamazómu NLRP3 a souvisejících prozánětlivých faktorů (Han et al., 2019).

Podobné působení pak prokázala také studie aplikující na neurotoxinem MPTP indukovaný myší model PD kombinaci šesti bylin v přesném poměru známou jako Bushen-Yizhi formula (BSYZ) vycházející z tradiční čínské medicíny. Konkrétně bylo léčbou BSYZ dosaženo zmírnění poruch chování u modelových zvířat vyplývajících z výsledků behaviorálních testů. Dále byla při podávání BSYZ potvrzena imunofluorescenční metodou určitá ochrana dopaminergních neuronů proti neurodegeneraci. Modulace neurozánětu pomocí BSYZ je pak dle výsledků zapříčiněna inhibicí aktivace gliových buněk v *substantia nigra p. c.*, snížením hladin prozánětlivých cytokinů (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), a to především na podkladě deaktivace inflamazómu NLRP3 (obrázek 4). Snížení exprese jednotlivých složek inflamazómu NLRP3 včetně proteinu NLRP3, kaspázy-1, ASC či následně produkovaného IL-1 $\beta$  bylo navíc zaznamenáno jak v mikrogliích *in vitro*, tak i u modelů PD *in vivo* (Mo et al., 2018).



Obrázek 4: Schematické znázornění efektu působení BSYZ coby inhibitoru inflamazómu NLRP3 na mikroglii ošetřenu neurotoxinem 1-methyl-4-fenylpyridinium (MPP<sup>+</sup>) jakožto model PD. Inhibicí aktivace inflamazómu NLRP3 je potlačena produkce kaspázy-1 a následně také IL-1 $\beta$ , což představuje mechanismus ochrany dopaminergních neuronů (Mo et al., 2018).

Z tradiční čínské medicíny pak pochází rovněž přírodní extrakt tenuigenin (TEN) z kořene vítodu tenkolistého (*Polygala tenuifolia*), který je předmětem dalšího výzkumu. Ve studii z roku 2017 na myším modelu neurotoxinem MPTP indukované PD bylo zjištěno, že podáváním TEN došlo u zvířat k příznivému ovlivnění motorických příznaků. Skutečnost vyplývá z hodnocení chování myši v testu otevřeného pole či testu využívajícího rotarod. Ve *striatu* u myši vystavených TEN pak byla vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií zaznamenána vyšší hladina dopaminu. Tento efekt je pravděpodobně způsoben inhibicí jeho metabolismu. Dále byl u myši po ošetření TEN imunohistochemicky detekován v *substantia nigra p. c.* zvýšený počet neuronů oproti kontrole. Stejně jako v případě BSYZ také mechanismus účinku TEN spočíval v potlačení aktivace mikroglíí skrze inhibici aktivace inflamazómu NLRP3 v *substantia nigra in vivo* a downregulaci složek inflamazómu NLRP3 na myši mikroglíální buněčné linii *in vitro*. Na těchto mikroglíálních buňkách bylo též prokázáno, že TEN výrazně snižuje i produkci uměle indukovaných ROS, a to především při vysokých dávkách TEN (Fan et al., 2017).

Další studovanou přírodní látkou se slibným neuroprotektivním potenciálem je bajkalin (BAI), flavonoidní sloučenina získávaná z kořene šišáku bajkalského (*Scutellaria baicalensis*). Dle nedávného výzkumu využívajícího jak linii mikroglíálních buněk BV2, které byly vystaveny působení  $\alpha$ -syn a MPP<sup>+</sup>, tak i myši model PD vyvolané MPTP, tkví mechanismus účinku BAI v potlačení aktivace inflamazómu

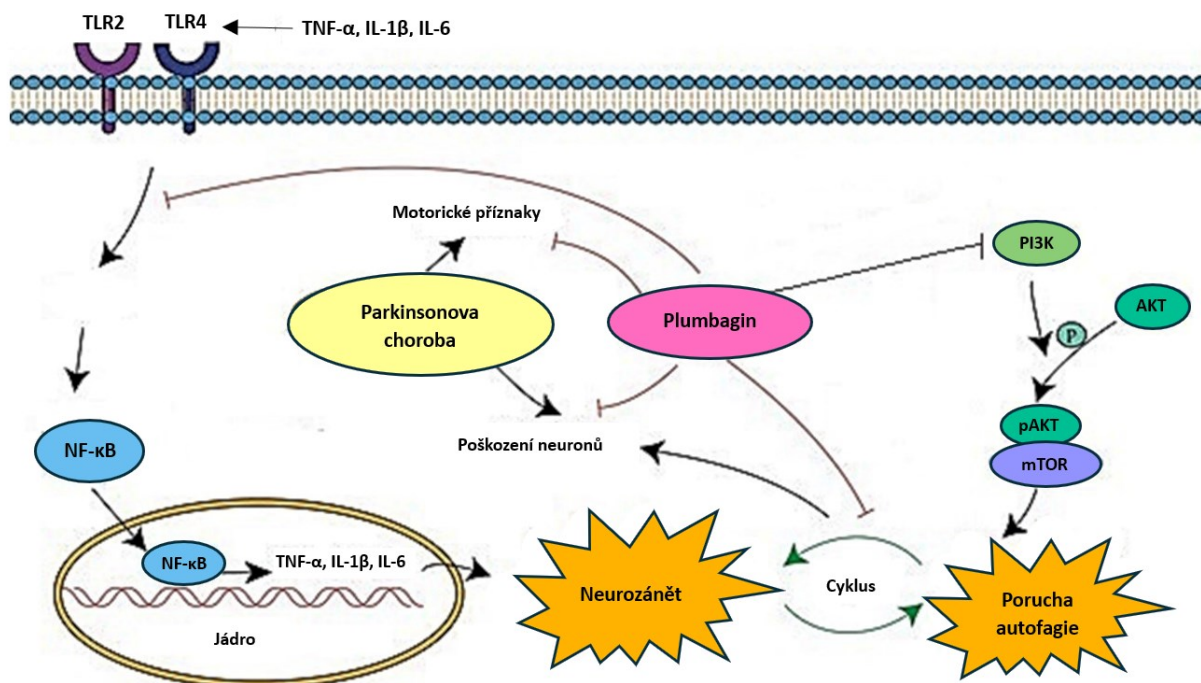
NLRP3 a současně ve významném zvýšení exprese transkripčního faktoru nuclear-factor-E2-related factor 2 (Nrf2). Tento transkripční faktor reguluje expresi antioxidantních enzymů. Ukázalo se, že antioxidantní odpověď zprostředkovaná Nrf2 je pro vykazované neuroprotektivní účinky BAI přímo klíčová (J. Huang et al., 2024).

Dle dostupných údajů tedy představuje inflamazóm NLRP3 rozhodně důležitou součást patogeneze neurozánětu u PD, a tedy i slibný terapeutický cíl. K přesnějšímu zacílení léčby je však ještě zapotřebí dalších studií zaměřených zejména na detailní mechanismus zásahu do procesů souvisejících s inflamazómem NLRP3.

## 4.5 Modulátory TLR

Důležitou součástí signalizační kaskády v procesu neurozánětu jsou v neposlední řadě také TLR zakotvené v cytoplazmatické membráně buněk imunitního systému. Snížená exprese proteinů TLR2 a TLR4 byla například zaznamenána ve studii z roku 2022 po podávání plumbaginu. Jedná se o naftochinonovou sloučeninu izolovanou z kořene olověnce cejlonského (*Plumbago zeylanica* L.) s prokázanými protizánětlivými, antioxidantními a neuroprotektivními účinky. Tato studie využila k testování plumbaginu *in vitro* model PD založený na mikrogliaální linii buněk BV2 stimulovaných neurotoxinem MPP<sup>+</sup> a rovněž *in vivo* myší model neurotoxinem MPTP indukované PD. V návaznosti na ovlivnění TLR prokázala studie významnou inhibici jaderné translokace NF- $\kappa$ B a snížené hladiny mRNA TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6 u obou modelů. Navíc plumbagin ovlivňoval neurozáněť také stimulací mitochondriální autofagie v mikroglíích podporující přežití neuronů u PD, a to mimo jiné prostřednictvím inhibice signální dráhy PI3K/AKT/mTOR (obrázek 5). V *in vivo* modelu plumbagin prokázal své pozitivní účinky snížením ztráty dopaminergních neuronů v *substantia nigra*, s čímž souviselo zlepšení v behaviorálních testech (Su et al., 2022).





Obrázek 5: Schematické znázornění účinků plumbaginu na neurozánět. Plumbagin působí prostřednictvím inhibice signální dráhy TLR/NF-κB, na poruchu autofagie inhibicí signální dráhy PI3K/AKT/mTOR a dalšími mechanismy. Obrázek demonstruje vzájemnou provázanost procesů v mikrogliaální buňce (Su et al., 2022, upraveno)

Další studie se zaměřila na neuroprotektivní účinky kaempferolu obsaženého v kořenech maraby galangové (*Kaempferia galanga* L.), a to proti poškození dopaminergních neuronů ve *striatu* myši lipopolysacharidem (LPS). Kaempferol snížil poškození striatálních neuronů, zvýšil množství tyrosinhydroxylázy a potlačoval produkci prozánětlivých mediátorů zahrnujících mimo jiné IL-1β, IL-6, TNF-α či COX-2. Jak bylo ve studii dokázáno, mechanismus protizánětlivého působení kaempferolu spočívá zřejmě v inhibici exprese TLR4 a jeho konkrétního proteinového ligandu (Y.-L. Yang et al., 2019). Kaempferol je označován rovněž jako neuroprotektivní činidlo i v další studii na potkaním modelu neurotoxinem rotenonem indukované PD. Dle výsledků kaempferol vykazoval ochranné účinky na neurony ve *striatu* a v *sustantia nigra*, zvyšoval množství tyrosinhydroxylázy, monoaminů a blokoval apoptózu oproti neléčené kontrole. Dalším prokázaným efektem bylo snížení produkce prozánětlivých mediátorů IL-6 a TNF-α (Pan et al., 2020).

K látkám přírodního původu s širokým záběrem farmakologických účinků se řadí také farrerol, jehož neuroprotektivní působení bylo testováno ve studii na linii myších mikrogliaálních buněk BV2 se zánětem indukovaným neurotoxinem MPP<sup>+</sup>. Neuroprotektivní působení farrerolu bylo prokázáno vyšším přežitím buněk. Farrerol snížil produkci prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-1β a TNF-α a také expresi iNOS a COX-2. Přičemž mechanismus účinku farrerolu spočívá dle zjištění studie opět v inhibici signální

dráhy TLR4 zahrnující také adaptorový protein primární odpovědi myeloidní diferenciace 88 (MyD88) a NF- $\kappa$ B (Cui et al., 2019).

Skrze inhibici signální dráhy TLR4 regulující jadernou translokaci NF- $\kappa$ B působí také další studovaná přírodní látka, a sice schisandrin B ze skupiny dibenzocyklooktadienových lignanů izolovaný z plodů klanoprašky čínské (*Schisandra chinensis*). Dle výsledků studie využívající primární buněčné kokultury kortikálních neuronů a mikroglíí potkanů ošetřených LPS potlačuje schisandrin B významnou měrou neurotoxický zánět zprostředkovaný mikroglíemi nejen na podkladě snížení hladin prozánětlivých cytokinů, nýbrž i produkce ROS. Mechanismus účinku schisandrinu B pravděpodobně spočívá v inhibici interakce TLR4 s jeho adaptorovými proteiny, a tudíž v zamezení aktivace signální dráhy TLR4/NF- $\kappa$ B (Zeng et al., 2012). K dalším sloučeninám odvozeným z přírodních zdrojů, které účinkují rovněž prostřednictvím inhibice zmiňované dráhy TLR/NF- $\kappa$ B, lze řadit např. ikarisid II (Zhou et al., 2019), vinpocetin (Ping et al., 2019), hesperetin (Muhammad et al., 2019), artemisinin (J. Lv et al., 2023) a jiné.

Jistý protizánětlivý účinek byl také zpozorován u již zavedeného léčiva kandesartan, běžně užívaného blokátoru receptoru pro angiotenzin II typu 1 (AT1R) v indikaci kardiovaskulárních chorob. Přičemž angiotenzin II působí v těle skrze AT1R nejen vazokonstrikčně, nýbrž i prozánětlivě. Na lidských monocytech *in vitro* bylo prokázáno, že kandesartan snižuje expresi TLR2 i TLR4, a to jak na úrovni mRNA, tak na úrovni proteinu. Přičemž pro indukci exprese TLR byly monocyty po vystavení kandesartanu ošetřeny příslušným LPS či lipoproteinem. S redukovanou expresí uvedených TLR souvisela rovněž snížená aktivita NF- $\kappa$ B a produkce IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  a MCP-1. U obou typů TLR byla navíc potvrzena jejich snížená exprese také *in vivo* na myším modelu. Po předlčení kandesartanem byly z modelových zvířat izolovány peritoneální makrofágy, které byly následně taktéž vystaveny působení zmiňovaných induktorů exprese TLR (Dasu et al., 2009).

Souvislost systému renin-angiotenzin (RAS) s progresí neurozánětu a dopaminergní degenerace potvrzují zároveň i další studie, čímž opět podporují terapeutický potenciál kandesartanu a dalších blokátorů AT1R v léčbě PD. Například v roce 2022 byla provedena retrospektivní kohortová studie využívající data korejské zdravotnické instituce z let 2008 až 2019 sledující souvislost mezi užíváním inhibitorů RAS a rozvojem PD. Do studie byli zařazeni pacienti starší 60 let s určitou formou diagnostikované ischemické choroby srdeční, přičemž testovaná skupina pacientů oproti kontrolní užívala během sledovaného období buďto blokátor AT1R či inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Dle vyhodnocení studie bylo užívání blokátorů AT1R spojeno s významným snížením rizika PD u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, zatímco při užívání ACEI se tato souvislost neprokázala (Jo et al., 2022).

Další studie pak využívala ke sledování souvislosti RAS s rozvojem PD autoimunitní rozměr neurodegenerativního procesu. Byly zde měřeny hladiny autoprotilátek v séru a mozkomíšním moku s agonistickým působením na AT1R a autoprotilátek s antagonistickým působením na ACE2, a to jak u pacientů s PD, tak u modelových zvířat. Ve skupině pacientů s PD byly oproti kontrolní skupině naměřeny vyšší hladiny obou autoprotilátek, čímž byl pravděpodobně podporován proces neurozánětu a následné neurodegenerace, neboť sérové prozánětlivé cytokiny významně korelovaly s hladinami autoprotilátek. Dále bylo provedeno ošetření mezencefalických buněčných kultur potkanů agonistickými autoprotilátkami proti AT1R s následným zvýšením dopaminergní degenerace, kterou však bylo možno potlačit právě použitím kandesartanu (Labandeira et al., 2022).

Studie z roku 2015 zkoumala *in vitro* ovlivnění signální dráhy TLR, jeho adaptorového proteinu MyD88 a NF- $\kappa$ B za účelem využití této modulace k potenciální léčbě synukleinopatií u PD. Oligomerní  $\alpha$ -syn byl schopný aktivovat prozánětlivý fenotyp u primárních mikroglíí heterodimerizací TLR1/TLR2. Dle publikovaných výsledků bylo inhibicí MyD88 v myších mikroglíích stimulovaných oligomerním  $\alpha$ -syn dosaženo snížení exprese prozánětlivých genů *TNF- $\alpha$*  a *IL-1 $\beta$*  oproti kontrole. Dále byl studován účinek selektivního antagonisty proteinového komplexu TLR1/TLR2, a to analogu benzotropolonu s názvem CU-CPT22, přičemž byly coby model PD opět využity primární mikroglíální buňky vystavené patologické formě  $\alpha$ -syn. Působením CU-CPT22 došlo k potlačení jaderné translokace NF- $\kappa$ B a významně sníženému uvolňování TNF- $\alpha$ . Následně byl rovněž na obdobném modelu PD testován vliv již zmíněného kandesartanu, jehož účinkem byly zaznamenány výrazné morfologické i funkční změny mikroglíí a snížená produkce TNF- $\alpha$ , a to zřejmě taktéž skrze regulaci aktivity TLR (Daniele et al., 2015; Cheng et al., 2012).

Jiným přístupem k modulaci signalizace skrze TLR je využití specifických monoklonálních protilátek proti TLR. Ve studii z roku 2018 byla podávána inhibiční protilátka anti-TLR2 transgenním myším s vysokou expresí  $\alpha$ -syn, přičemž byly následně hodnoceny defekty chování zvířete v testu otevřeného pole. Podání anti-TLR2 protilátky snížilo hyperaktivitu myší, která je spojená s neurodegenerací a neurozánětem. Následně byly myší mozky podrobeny biochemické a neuropatologické analýze. Působením anti-TLR2 bylo prokázáno snížení akumulace  $\alpha$ -syn v mozkové tkáni zvířat, čímž došlo mimo jiné ke zmírnění neurozánětu a neurodegenerace. Zmíněné protilátky byly testovány rovněž *in vitro* na buněčném modelu lidských neuronů a astrocytů, přičemž dle výsledků studie zapříčinily dokonce blokování mezibuněčného přenosu  $\alpha$ -syn (C. Kim et al., 2018). Analogicky jsou pak za účelem zmírnění akumulace a šíření  $\alpha$ -syn vyvíjeny také protilátky s afinitou přímo proti patologickým formám tohoto proteinu, z nichž lze jako příklad uvést protilátku pod označením MEDI1341 (Schofield et al., 2019). Celkově se tak imunoterapie jeví jako další slibná terapeutická strategie u PD.

## 4.6 Další možné modulace neurozánětu

Mimo výše uvedené modulátory existuje ještě mnoho dalších studovaných látek zasahujících určitým způsobem do neurozánětu, u kterých byly zároveň prokázány příznivé účinky na PD. Ať již cílí na jednotlivé kroky prozánětlivých signalizačních kaskád zahrnujících TLR, NF- $\kappa$ B, inflamazóm NLRP3, JAK/STAT, MAPK či další komponenty, nebo působí zcela jiným mechanismem účinku. Z výsledků studií navíc dost často vyplývá určitá míra komplexnosti v působení testovaných látek. Modulace neurozánětu v širším slova smyslu pak může dokonce zahrnovat ovlivnění v podstatě jakékoli příčiny vyvolávající tento proces či faktoru, který jej podporuje. Z tohoto důvodu je uvedený výčet možných modulací samozřejmě neúplný a jedná se spíše o konkrétní příklady terapeutických cílů. Další doplňující příklady možných zásahů do neurozánětu u PD pak nabízí následující tabulka (tabulka 1).

*Tabulka 1: Příklady různých modulací neurozánětu u PD včetně jejich mechanismu, pozorovaných efektů a specifikace konkrétní studie.*

Název modulátoru	Mechanismus účinku	Pozorované efekty	Provedená studie
genkwainin	inhibice dráhy TLR4/MyD88/NLRP3	potlačení neurozánětu, apoptózy neuronů a oxidačního stresu	<i>in vitro</i> model PD (lidské buňky)  (Q. Li et al., 2021)
kalykosin	inhibice drah TLR/NF- $\kappa$ B a MAPK	potlačení aktivity mikroglií a neurodegenerace, snížení produkce prozánětlivých cytokinů	<i>in vivo</i> myší model PD, <i>in vitro</i> buněčný model neurozánětu  (J. Yang et al., 2019)
withaferin A	aktivace DJ-1, Nrf2 a potlačení STING	potlačení ztráty dopaminergních neuronů, zvýšení funkce autofagicko-lyzozomální dráhy a UPS	myší model PD  (Zhao et al., 2021)
$\beta$ -karyofylen	selektivní agonista kanabinoidního receptoru typu 2	snížení hladin prozánětlivých mediátorů, antioxidační působení	potkaní model PD  (Javed et al., 2016)
transplantace fekální mikroflóry	snížená signalizace dráhy TLR4/TNF- $\alpha$ (ve střevě i v mozku)	zvýšení obsahu dopaminu ve <i>striatu</i> , suprese aktivity gliových buněk	myší model PD  (Sun et al., 2018)

## 5 Závěr

Ačkoli se výzkum věnuje PD intenzivně již řadu let, objevují se v terapii tohoto onemocnění stále nové poznatky a výzvy. Vzhledem k multifaktoriální etiologii a celkově komplexnímu charakteru choroby se nabízí velké množství potenciálních terapeutických cílů. Zásadní úloha se však v současné době přisuzuje neurozánětu, jehož signální dráhy a jednotlivé struktury jsou místem působení mnoha zkoumaných intervencí s protizánětlivými účinky. Ať už se jedná o zavedená léčiva s rozšířenými klinickými indikacemi, využití nových chemických struktur přírodního či syntetického původu, nebo přístupy využívající moderní současné technologie včetně specifických protilátek a kmenových buněk.

Progrese neurozánětlivého procesu je spojena především s aktivitou mikroglíí a dalších složek imunitního systému. Do neurozánětu je možné zasáhnout mnoha způsoby na úrovni různých receptorů (např. TLR, NLRP3), enzymů (např. JAK, COX, PI3K, AKT, mTOR, MAPK), transkripčních faktorů (např. NF- $\kappa$ B, STAT, Nrf2) či regulací oxidačního stresu a autofagie. Přičemž některé látky vykazují působení prostřednictvím více mechanismů zároveň. Účinky látek jsou pak hodnoceny nejen na základě sledování rozsahu projevů choroby a množství dopaminu v oblasti *substantia nigra*, nýbrž také skrze produkci prozánětlivých faktorů či expresi dotyčných genů.

I přes relativně slibné výsledky provedených studií je však na místě stále určitá míra skepse vzhledem k jejich klinickému přínosu. Většina zmiňovaných studií pro své účely využívá převážně experimentální modely PD, a to jak *in vivo* skrze pokusná zvířata, tak *in vitro* formou specifických buněčných linií. Míra přenositelnosti získaných dat na lidský organismus zůstává tedy povětšinou poněkud s otázkou. Samotná indukce PD se pak u modelů provádí například neurotoxiny specifickými pro dopaminergní neurony či prostřednictvím úpravy genetické informace navozující svou expresí patologický stav. Tyto simulace PD však rovněž nemusí vždy adekvátně korespondovat s reálným průběhem onemocnění v mozkové tkáni pacientů. V některých studiích jsou využívány také posmrtné tkáně pacientů s PD, avšak žádná z těchto metod plně nenahrazuje skutečný patofyziologický proces se všemi svými souvislostmi. V rámci porovnatelnosti jednotlivých studií pak hraje samozřejmě roli také spousta dalších faktorů včetně způsobu podání a zvoleného dávkování testované látky, sledovaných parametrů, formy kontroly atd.

Navzdory určitým limitacím provedených studií hovoří jejich výsledky o nesporném terapeutickém potenciálu spočívajícím v modulaci neurozánětlivé reakce u PD. Dosažení konzistentních a reprodukovatelných důkazů však vyžaduje ještě další výzkum rozvíjející současné poznatky o detailní informace ohledně patofyziologie PD i případného použití navrhovaných preparátů u pacientů v klinické praxi.

## Seznam použité literatury

\* sekundární citace

- Aghili, Z., Nasirizadeh, N., Divsalar, A., Shoeibi, S., & Yaghmaei, P. (2018). A highly sensitive miR-195 nanobiosensor for early detection of Parkinson's disease. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(sup1), 32–40. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1411930>
- Almeida, L., Vaz-da-Silva, M., Falcão, A., Soares, E., Costa, R., Loureiro, A. I., Fernandes-Lopes, C., Rocha, J.-F., Nunes, T., Wright, L., & Soares-da-Silva, P. (2009). Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(S1), S7–S15. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800177>
- Alshammari, A., Alharbi, M., Albekairi, N. A., Albekairi, T. H., Alharbi, O. O., Yeapuri, P., & Singh, S. (2022). Protective Effect of CP690550 in MPTP-Induced Parkinson's Like Behavioural, Biochemical and Histological Alterations in Mice. *Neurotoxicity Research*, 40(2), 564–572. <https://doi.org/10.1007/s12640-022-00498-3>
- Amo-Aparicio, J., Daly, J., Højen, J. F., & Dinarello, C. A. (2023). Pharmacologic inhibition of NLRP3 reduces the levels of  $\alpha$ -synuclein and protects dopaminergic neurons in a model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02830-w>
- Aosaki, T., Miura, M., Suzuki, T., Nishimura, K., & Masuda, M. (2010). Acetylcholine–dopamine balance hypothesis in the striatum: An update. *Geriatrics & Gerontology International*, 10(s1), S148–S157. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2010.00588.x>
- Aviles-Olmos, I., Dickson, J., Kefalopoulou, Z., Djamshidian, A., Ell, P., Soderlund, T., Whitton, P., Wyse, R., Isaacs, T., Lees, A., Limousin, P., & Foltynie, T. (2013). Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(6), 2730–2736. <https://doi.org/10.1172/JCI68295>
- Caggiu, E., Paulus, K., Arru, G., Piredda, R., Sechi, G. P., & Sechi, L. A. (2016). Humoral cross reactivity between  $\alpha$ -synuclein and herpes simplex-1 epitope in Parkinson's disease, a triggering role in the disease? *Journal of Neuroimmunology*, 291, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.01.007>
- Codolo, G., Plotegher, N., Pozzobon, T., Brucale, M., Tessari, I., Bubacco, L., & de Bernard, M. (2013). Triggering of Inflammasome by Aggregated  $\alpha$ -Synuclein, an Inflammatory Response in Synucleinopathies. *PLoS ONE*, 8(1), e55375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055375>

- Cui, B., Guo, X., You, Y., & Fu, R. (2019). Farrerol attenuates MPP<sup>+</sup>-induced inflammatory response by TLR4 signaling in a microglia cell line. *Phytotherapy Research*, *33*(4), 1134–1141. <https://doi.org/10.1002/ptr.6307>
- Daniele, S. G., Béraud, D., Davenport, C., Cheng, K., Yin, H., & Maguire-Zeiss, K. A. (2015). Activation of MyD88-dependent TLR1/2 signaling by misfolded  $\alpha$ -synuclein, a protein linked to neurodegenerative disorders. *Science signaling*, *8*(376), ra45. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005965>
- Dasu, M. R., Riosvelasco, A. C., & Jialal, I. (2009). Candesartan inhibits Toll-like receptor expression and activity both in vitro and in vivo. *Atherosclerosis*, *202*(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.010>
- de Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., Manubens-Bertran, J. M., Alperovitch, A., & Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *62*(1), 10–15. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.10>
- \*Duan, M., Sun, L., He, X., Wang, Z., Hou, Y., & Zhao, Y. (2023). Medicinal chemistry strategies targeting NLRP3 inflammasome pathway: A recent update from 2019 to mid-2023. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *260*, 115750. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115750>
- Fan, Z., Liang, Z., Yang, H., Pan, Y., Zheng, Y., & Wang, X. (2017). Tenuigenin protects dopaminergic neurons from inflammation via suppressing NLRP3 inflammasome activation in microglia. *Journal of Neuroinflammation*, *14*, 256. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1036-x>
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, *17*(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Gordon, R., Albornoz, E. A., Christie, D. C., Langley, M. R., Kumar, V., Manotovani, S., Robertson, A. A. B., Butler, M. S., Rowe, D. B., O'Neill, L. A., Kanthasamy, A. G., Schroder, K., Cooper, M. A., & Woodruff, T. M. (2018). Inflammasome inhibition prevents  $\alpha$ -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Science translational medicine*, *10*(465), eaah4066. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4066>
- Guo, M., Wang, J., Zhao, Y., Feng, Y., Han, S., Dong, Q., Cui, M., & Tieu, K. (2020). Microglial exosomes facilitate  $\alpha$ -synuclein transmission in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(5), 1476–1497. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa090>

- Guttman-Yassky, E., Silverberg, J. I., Nemoto, O., Forman, S. B., Wilke, A., Prescilla, R., de la Peña, A., Nunes, F. P., Janes, J., Gamalo, M., Donley, D., Paik, J., DeLozier, A. M., Nickoloff, B. J., & Simpson, E. L. (2019). Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*(4), 913-921.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.018>
- Han, C., Guo, L., Yang, Y., Li, W., Sheng, Y., Wang, J., Guan, Q., & Zhang, X. (2019). Study on antrodia camphorata polysaccharide in alleviating the neuroethology of PD mice by decreasing the expression of NLRP3 inflammasome. *Phytotherapy Research*, *33*(9), 2288–2297. <https://doi.org/10.1002/ptr.6388>
- Han, C., Shen, H., Yang, Y., Sheng, Y., Wang, J., Li, W., Zhou, X., Guo, L., Zhai, L., & Guan, Q. (2020). Antrodia camphorata polysaccharide resists 6-OHDA-induced dopaminergic neuronal damage by inhibiting ROS-NLRP3 activation. *Brain and Behavior*, *10*(11), e01824. <https://doi.org/10.1002/brb3.1824>
- Harms, A. S., Cao, S., Rowse, A. L., Thome, A. D., Li, X., Mangieri, L. R., Cron, R. Q., Shacka, J. J., Raman, C., & Standaert, D. G. (2013). MHCII Is Required for  $\alpha$ -Synuclein-Induced Activation of Microglia, CD4 T Cell Proliferation, and Dopaminergic Neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience*, *33*(23), 9592–9600. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5610-12.2013>
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: A dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *33*(6), 599–614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>
- Hedvat, M., Huszar, D., Herrmann, A., Gozgit, J. M., Schroeder, A., Sheehy, A., Buettner, R., Proia, D., Kowolik, C. M., Xin, H., Armstrong, B., Bebernitz, G., Weng, S., Wang, L., Ye, M., McEachern, K., Chen, H., Morosini, D., Bell, K., ... Zinda, M. (2009). The JAK2 Inhibitor AZD1480 Potently Blocks Stat3 Signaling and Oncogenesis in Solid Tumors. *Cancer Cell*, *16*(6), 487–497. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.10.015>
- \*Huang, C.-H., Lin, C.-W., Lee, Y.-C., Huang, C.-Y., Huang, R.-Y., Tai, Y.-C., Wang, K.-W., Yang, S.-N., Sun, Y.-T., & Wang, H. (2018). Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? A meta-analysis of population-based studies. *BMC Neurology*, *18*(1), 184. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1187-0>



- Huang, J., Zhang, X., Yang, X., Yv, Q., Ye, F., Chen, S., Cui, Y., Gu, L., Zhu, M., & Li, W. (2024). Baicalin exerts neuroprotective actions by regulating the Nrf2-NLRP3 axis in toxin-induced models of Parkinson's disease. *Chemico-Biological Interactions*, *387*, 110820. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110820>
- \*Huang, P., Yang, X.-D., Chen, S.-D., & Xiao, Q. (2015). The association between Parkinson's disease and melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Translational Neurodegeneration*, *4*, 21. <https://doi.org/10.1186/s40035-015-0044-y>
- Chang, C., Zhao, Y., Song, G., & She, K. (2018). Resveratrol protects hippocampal neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury via modulating JAK/ERK/STAT signaling pathway in rats. *Journal of Neuroimmunology*, *315*, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.11.015>
- Chen, H., Zhang, S. M., Hernán, M. A., Schwarzschild, M. A., Willett, W. C., Colditz, G. A., Speizer, F. E., & Ascherio, A. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *60*(8), 1059–1064. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1059>
- Cheng, K., Wang, X., Zhang, S., & Yin, H. (2012). Discovery of small molecule inhibitors of the TLR1-TLR2 complex. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, *51*(49), 12246–12249. <https://doi.org/10.1002/anie.201204910>
- Choi, I., Zhang, Y., Seegobin, S. P., Pruvost, M., Wang, Q., Purtell, K., Zhang, B., & Yue, Z. (2020). Microglia clear neuron-released  $\alpha$ -synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration. *Nature Communications*, *11*, 1386. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15119-w>
- \*Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- \*Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Javed, H., Azimullah, S., Haque, M. E., & Ojha, S. K. (2016). Cannabinoid Type 2 (CB2) Receptors Activation Protects against Oxidative Stress and Neuroinflammation Associated Dopaminergic Neurodegeneration in Rotenone Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 321. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00321>
- Jo, Y., Kim, S., Ye, B. S., Lee, E., & Yu, Y. M. (2022). Protective Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837890>

- \*Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kempster, P. A., Hurwitz, , MD, Lees, A. J., & . (2007). A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*, 69(5), 482–485. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266639.50620.d1>
- Kim, C., Ho, D.-H., Suk, J.-E., You, S., Michael, S., Kang, J., Lee, S. J., Masliah, E., Hwang, D., Lee, H.-J., & Lee, S.-J. (2013). Neuron-released oligomeric  $\alpha$ -synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nature communications*, 4, 1562. <https://doi.org/10.1038/ncomms2534>
- Kim, C., Spencer, B., Rockenstein, E., Yamakado, H., Mante, M., Adame, A., Fields, J. A., Masliah, D., Iba, M., Lee, H.-J., Rissman, R. A., Lee, S.-J., & Masliah, E. (2018). Immunotherapy targeting toll-like receptor 2 alleviates neurodegeneration in models of synucleinopathy by modulating  $\alpha$ -synuclein transmission and neuroinflammation. *Molecular Neurodegeneration*, 13, 43. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0276-2>
- Kim, Y.-J., & Park, W. (2016). Anti-Inflammatory Effect of Quercetin on RAW 264.7 Mouse Macrophages Induced with Polyinosinic-Polycytidylic Acid. *Molecules*, 21(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/molecules21040450>
- \*Kline, E. M., Houser, M. C., Herrick, M. K., Seibler, P., Klein, C., West, A., & Tansey, M. G. (2021). Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 36(1), 25–36. <https://doi.org/10.1002/mds.28411>
- Knott, C., Stern, G., & Wilkin, G. P. (2000). Inflammatory Regulators in Parkinson's Disease: iNOS, Lipocortin-1, and Cyclooxygenases-1 and -2. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 16(6), 724–739. <https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0914>
- Köllensperger, M., Geser, F., Seppi, K., Stampfer-Kountchev, M., Sawires, M., Scherfler, C., Boesch, S., Mueller, J., Koukouni, V., Quinn, N., Pellecchia, M. T., Barone, P., Schimke, N., Dodel, R., Oertel, W., Dupont, E., Østergaard, K., Daniels, C., Deuschl, G., ... Wenning, G. K. (2008). Red flags for multiple system atrophy. *Movement Disorders*, 23(8), 1093–1099. <https://doi.org/10.1002/mds.21992>
- \*Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W.-L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]*. Codon Publications. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>

- Kremer, J. M., Bloom, B. J., Breedveld, F. C., Coombs, J. H., Fletcher, M. P., Gruben, D., Krishnaswami, S., Burgos-Vargas, R., Wilkinson, B., Zerbini, C. A. F., & Zwillich, S. H. (2009). The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis & Rheumatism*, *60*(7), 1895–1905. <https://doi.org/10.1002/art.24567>
- Labandeira, C. M., Pedrosa, M. A., Quijano, A., Valenzuela, R., Garrido-Gil, P., Sanchez-Andrade, M., Suarez-Quintanilla, J. A., Rodriguez-Perez, A. I., & Labandeira-Garcia, J. L. (2022). Angiotensin type-1 receptor and ACE2 autoantibodies in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *8*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00340-9>
- \*Lashgari, N.-A., Roudsari, N. M., Momtaz, S., Sathyapalan, T., Abdolghaffari, A. H., & Sahebkar, A. (2021). The involvement of JAK/STAT signaling pathway in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*, *361*, 577758. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577758>
- Leyton, L., Hott, M., Acuña, F., Caroca, J., Nuñez, M., Martín, C., Zambrano, A., Concha, M. I., & Otth, C. (2015). Nutraceutical activators of AMPK/Sirt1 axis inhibit viral production and protect neurons from neurodegenerative events triggered during HSV-1 infection. *Virus Research*, *205*, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.05.015>
- Li, L., Li, H., & Li, M. (2015). Curcumin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by activating JAK2/STAT3 signaling pathway in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *8*(9), 14985–14991. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658870/>
- Li, Q., Tian, Z., Wang, M., Kou, J., Wang, C., Rong, X., Li, J., Xie, X., & Pang, X. (2019). Luteoloside attenuates neuroinflammation in focal cerebral ischemia in rats via regulation of the PPAR $\gamma$ /Nrf2/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *International Immunopharmacology*, *66*, 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.044>
- Li, Q., Zhang, P., & Cai, Y. (2021). Genkwanin potlačuje cytotoxicitu indukovanou MPP + inhibicí zánětlivé dráhy TLR4/MyD88/NLRP3 v buněčném modelu Parkinsonovy choroby. *NeuroToxicology*, *87*, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.08.018>
- Lin, J.-C., Lin, C.-S., Hsu, C.-W., Lin, C.-L., & Kao, C.-H. (2016). Association Between Parkinson's Disease and Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Taiwanese Retrospective Cohort Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, *22*(5), 1049–1055. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000735>

- Liu, C.-W., Lin, H.-W., Yang, D.-J., Chen, S.-Y., Tseng, J.-K., Chang, T.-J., & Chang, Y.-Y. (2016). Luteolin inhibits viral-induced inflammatory response in RAW264.7 cells via suppression of STAT1/3 dependent NF- $\kappa$ B and activation of HO-1. *Free Radical Biology and Medicine*, *95*, 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.019>
- Liu, R., Guo, X., Park, Y., Huang, X., Sinha, R., Freedman, N. D., Hollenbeck, A. R., Blair, A., & Chen, H. (2012). Caffeine Intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *American Journal of Epidemiology*, *175*(11), 1200–1207. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr451>
- Loeffler, D. A., Camp, D. M., & Conant, S. B. (2006). Complement activation in the Parkinson's disease substantia nigra: An immunocytochemical study. *Journal of Neuroinflammation*, *3*, 29. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-29>
- Lv, J., Zhu, J., Wang, P., Liu, T., Yuan, J., Yin, H., Lan, Y., Sun, Q., Zhang, Z., Ding, G., Zhou, C., Wang, H., Wang, Z., & Wang, Y. (2023). Artemisinin exerts a protective effect in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by inhibiting microglial activation via the TLR4/Myd88/NF-KB pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *29*(4), 1012–1023. <https://doi.org/10.1111/cns.14063>
- \*Lv, Q.-K., Tao, K.-X., Wang, X.-B., Yao, X.-Y., Pang, M.-Z., Liu, J.-Y., Wang, F., & Liu, C.-F. (2023). Role of  $\alpha$ -synuclein in microglia: Autophagy and phagocytosis balance neuroinflammation in Parkinson's disease. *Inflammation Research*, *72*(3), 443–462. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01676-x>
- Manning-Bog, A. B., McCormack, A. L., Li, J., Uversky, V. N., Fink, A. L., & Monte, D. A. D. (2002). The Herbicide Paraquat Causes Up-regulation and Aggregation of  $\alpha$ -Synuclein in Mice: PARAQUAT AND  $\alpha$ -SYNUCLEIN \*. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(3), 1641–1644. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100560200>
- Marchetti, C., Swartzwelter, B., Gamboni, F., Neff, C. P., Richter, K., Azam, T., Carta, S., Tengesdal, I., Nemkov, T., D'Alessandro, A., Henry, C., Jones, G. S., Goodrich, S. A., St. Laurent, J. P., Jones, T. M., Scribner, C. L., Barrow, R. B., Altman, R. D., Skouras, D. B., ... Dinarello, C. A. (2018). OLT1177, a  $\beta$ -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(7). <https://doi.org/10.1073/pnas.1716095115>
- Marinova-Mutafchieva, L., Sadeghian, M., Broom, L., Davis, J. B., Medhurst, A. D., & Dexter, D. T. (2009). Relationship between microglial activation and dopaminergic neuronal loss in the substantia nigra: A time course study in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, *110*(3), 966–975. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06189.x>

- Martínez-Fernández Raúl, Máñez-Miró Jorge U., Rodríguez-Rojas Rafael, del Álamo Marta, Shah Binit B., Hernández-Fernández Frida, Pineda-Pardo José A., Monje Mariana H.G., Fernández-Rodríguez Beatriz, Sperling Scott A., Mata-Marín David, Guida Pasqualina, Alonso-Frech Fernando, Obeso Ignacio, Gasca-Salas Carmen, Vela-Desojo Lydia, Elias W. Jeffrey, & Obeso José A. (2020). Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 383(26), 2501–2513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016311>
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & NMSS Validation Group. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(3), 399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
- McGarry, A., Rosanbalm, S., Leinonen, M., Olanow, C. W., To, D., Bell, A., Lee, D., Chang, J., Dubow, J., Dhall, R., Burdick, D., Parashos, S., Feuerstein, J., Quinn, J., Pahwa, R., Afshari, M., Ramirez-Zamora, A., Chou, K., Tarakad, A., ... Kieburtz, K. (2024). Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 23(1), 37–45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00378-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00378-2)
- McGeer, P., Itagaki, S., Boyes, B., & McGeer, E. (1988). Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*, 38(8), 1285–1285. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1285>
- Mo, Y., Xu, E., Wei, R., Le, B., Song, L., Li, D., Chen, Y., Ji, X., Fang, S., Shen, J., Yang, C., & Wang, Q. (2018). Bushen-Yizhi Formula Alleviates Neuroinflammation via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2018, 3571604. <https://doi.org/10.1155/2018/3571604>
- \*Mori, A., Chen, J.-F., Uchida, S., Durlach, C., King, S. M., & Jenner, P. (2022). The Pharmacological Potential of Adenosine A2A Receptor Antagonists for Treating Parkinson's Disease. *Molecules*, 27(7), 2366. <https://doi.org/10.3390/molecules27072366>
- Muhammad, T., Ikram, M., Ullah, R., Rehman, S. U., & Kim, M. O. (2019). Hesperetin, a Citrus Flavonoid, Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation, Apoptosis and Memory Impairments by Modulating TLR4/NF-κB Signaling. *Nutrients*, 11(3), 648. <https://doi.org/10.3390/nu11030648>
- Nishiwaki, H., Hamaguchi, T., Ito, M., Ishida, T., Maeda, T., Kashihara, K., Tsuboi, Y., Ueyama, J., Shimamura, T., Mori, H., Kurokawa, K., Katsuno, M., Hirayama, M., & Ohno, K. (2020). Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *mSystems*, 5(6), e00797-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00797-20>

- \*O'Shea, J. J., Schwartz, D. M., Villarino, A. V., Gadina, M., McInnes, I. B., & Laurence, A. (2015). The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annual Review of Medicine*, 66(1), 311–328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>
- Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (2021). Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 9, 776847. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
- Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Fernández de Bobadilla, R., Pérez, J., Ribosa-Nogué, R., Marín, J., Pascual-Sedano, B., García, C., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2016). Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(1), 45–52. <https://doi.org/10.1002/mds.26432>
- Pan, X., Liu, X., Zhao, H., Wu, B., & Liu, G. (2020). Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effect of kaempferol on rotenone-induced Parkinson's disease model of rats and SH-S5Y5 cells by preventing loss of tyrosine hydroxylase. *Journal of Functional Foods*, 74, 104140. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104140>
- Panés, J., Vermeire, S., Lindsay, J. O., Sands, B. E., Su, C., Friedman, G., Zhang, H., Yarlas, A., Bayliss, M., Maher, S., Cappelleri, J. C., Bushmakin, A. G., & Rubin, D. T. (2018). Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *Journal of Crohn's & Colitis*, 12(2), 145–156. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx133>
- \*Pardo-Moreno, T., García-Morales, V., Suleiman-Martos, S., Rivas-Domínguez, A., Mohamed-Mohamed, H., Ramos-Rodríguez, J. J., Melguizo-Rodríguez, L., & González-Acedo, A. (2023). Current Treatments and New, Tentative Therapies for Parkinson's Disease. *Pharmaceutics*, 15(3), 770. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030770>
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223–236. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Perez-Lloret, S., Nègre-Pagès, L., Ojero-Senard, A., Damier, P., Destée, A., Tison, F., Merello, M., Rascol, O., & Group, for the C. S. (2012). Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: Preliminary analysis from the French COPARK cohort. *European Journal of Neurology*, 19(1), 28–37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03402.x>

- Ping, Z., Xiaomu, W., Xufang, X., & Liang, S. (2019). Vinpocetine regulates levels of circulating TLRs in Parkinson's disease patients. *Neurological Sciences*, *40*(1), 113–120. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3592-y>
- \*Poly, T. N., Islam, M. M. R., Yang, H.-C., & Li, Y.-C. J. (2019). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *75*(1), 99–108. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2561-y>
- \*Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(5), 617–626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015a). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015b). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Qin, H., Buckley, J. A., Li, X., Liu, Y., Fox, T. H., Meares, G. P., Yu, H., Yan, Z., Harms, A. S., Li, Y., Standaert, D. G., & Benveniste, E. N. (2016). Inhibition of the JAK/STAT Pathway Protects Against  $\alpha$ -Synuclein-Induced Neuroinflammation and Dopaminergic Neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience*, *36*(18), 5144–5159. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4658-15.2016>
- Qu, L., Liang, X., Gu, B., & Liu, W. (2014). Quercetin alleviates high glucose-induced Schwann cell damage by autophagy. *Neural Regeneration Research*, *9*(12), 1195–1203. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.135328>
- \*Ramachandran, R., Manan, A., Kim, J., & Choi, S. (2024). NLRP3 inflammasome: A key player in the pathogenesis of life-style disorders. *Experimental & Molecular Medicine*, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01261-8>
- \*Saengphatrachai, W., Praditukrit, K., Owattanapanich, W., Pitakpatapee, Y., & Srivanitchapoom, P. (2021). The association between developing Parkinson's disease and  $\beta$ -Adrenoceptor acting agents use: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, *430*, 120009. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120009>

- Sairam, K., Saravanan, K. S., Banerjee, R., & Mohanakumar, K. P. (2003). Non-steroidal anti-inflammatory drug sodium salicylate, but not diclofenac or celecoxib, protects against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced dopaminergic neurotoxicity in rats. *Brain Research*, *966*(2), 245–252. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)04174-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)04174-4)
- Sánchez-Pernaute, R., Ferree, A., Cooper, O., Yu, M., Brownell, A.-L., & Isacson, O. (2004). Selective COX-2 inhibition prevents progressive dopamine neuron degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*, *1*, 6. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-1-6>
- Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E., & Rocca, W. A. (2016). Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, *73*(8), 981–989. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0947>
- Saw, C. L. L., Guo, Y., Yang, A. Y., Paredes-Gonzalez, X., Ramirez, C., Pung, D., & Kong, A.-N. T. (2014). The berry constituents quercetin, kaempferol, and pterostilbene synergistically attenuate reactive oxygen species: Involvement of the Nrf2-ARE signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, *72*, 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.038>
- \*Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., & Mohan, G. (2017). Neuroinflammation pathways: A general review. *International Journal of Neuroscience*, *127*(7), 624–633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>
- Sharma, S., Raj, K., & Singh, S. (2020). Neuroprotective Effect of Quercetin in Combination with Piperine Against Rotenone- and Iron Supplement-Induced Parkinson's Disease in Experimental Rats. *Neurotoxicity Research*, *37*(1), 198–209. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00120-z>
- Schofield, D. J., Irving, L., Calo, L., Bogstedt, A., Rees, G., Nuccitelli, A., Narwal, R., Petrone, M., Roberts, J., Brown, L., Cusdin, F., Dosanjh, B., Lloyd, C., Dobson, C., Gurrell, I., Fraser, G., McFarlane, M., Rockenstein, E., Spencer, B., ... Perikinton, M. S. (2019). Preklinický vývoj protilátky proti  $\alpha$ -synukleinu s vysokou afinitou, MEDI1341, která může vstoupit do mozku, sekvestrovat extracelulární  $\alpha$ -synuklein a zeslabit šíření  $\alpha$ -synukleinu *in vivo*. *Neurobiology of Disease*, *132*, 104582. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104582>
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *The Lancet. Neurology*, *14*(1), 57–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
- Schröder, J. B., Pawlowski, M., Meyer Zu Hörste, G., Gross, C. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., Ruck, T., & Warnecke, T. (2018). Immune Cell Activation in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *9*, 1081. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01081>



- Singh, S., Jamwal, S., & Kumar, P. (2017). Neuroprotective potential of Quercetin in combination with piperine against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity. *Neural Regeneration Research*, *12*(7), 1137–1144. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.211194>
- Su, Y., Li, M., Wang, Q., Xu, X., Qin, P., Huang, H., Zhang, Y., Zhou, Y., & Yan, J. (2022). Inhibition of the TLR/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway and Improvement of Autophagy Mediates Neuroprotective Effects of Plumbagin in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2022*(1), 1837278. <https://doi.org/10.1155/2022/1837278>
- Sun, M.-F., Zhu, Y.-L., Zhou, Z.-L., Jia, X.-B., Xu, Y.-D., Yang, Q., Cui, C., & Shen, Y.-Q. (2018). Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- $\alpha$  signaling pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, *70*, 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.005>
- \*Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*, *22*(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
- Teismann, P., & Ferger, B. (2001). Inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX-1 and COX-2 provide neuroprotection in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *Synapse (New York, N.Y.)*, *39*(2), 167–174. [https://doi.org/10.1002/1098-2396\(200102\)39:2<167::AID-SYN8>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1098-2396(200102)39:2<167::AID-SYN8>3.0.CO;2-U)
- Thomas, J., Garg, M. L., & Smith, D. W. (2013). Dietary supplementation with resveratrol and/or docosahexaenoic acid alters hippocampal gene expression in adult C57Bl/6 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *24*(10), 1735–1740. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.03.002>
- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, *157*(11), 1015–1022. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg068>
- \*Wal, P., Dwivedi, J., Wal, A., Vig, H., & Singh, Y. (2022). Detailed insight into the pathophysiology and the behavioral complications associated with the Parkinson's disease and its medications. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, *8*(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00425-5>
- \*Wang, F., Sun, Z., Peng, D., Gianchandani, S., Le, W., Boltze, J., & Li, S. (2023). Cell-therapy for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, *21*(1), 601. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04484-x>

- Weber, A., Borghouts, C., Brendel, C., Moriggl, R., Delis, N., Brill, B., Vafaizadeh, V., & Groner, B. (2013). The Inhibition of Stat5 by a Peptide Aptamer Ligand Specific for the DNA Binding Domain Prevents Target Gene Transactivation and the Growth of Breast and Prostate Tumor Cells. *Pharmaceuticals*, 6(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/ph6080960>
- \*Wen, M., Zhou, B., Chen, Y.-H., Ma, Z.-L., Gou, Y., Zhang, C.-L., Yu, W.-F., & Jiao, L. (2017). Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(3), e0173731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173731>
- Westhovens, R., Taylor, P. C., Alten, R., Pavlova, D., Enríquez-Sosa, F., Mazur, M., Greenwald, M., Aa, A. V. der, Vanhoutte, F., Tasset, C., & Harrison, P. (2017). Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: Results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 998–1008. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210104>
- Witoelar, A., Jansen, I. E., Wang, Y., Desikan, R. S., Gibbs, J. R., Blauwendraat, C., Thompson, W. K., Hernandez, D. G., Djurovic, S., Schork, A. J., Bettella, F., Ellinghaus, D., Franke, A., Lie, B. A., McEvoy, L. K., Karlsen, T. H., Lesage, S., Morris, H. R., Brice, A., ... International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), North American Brain Expression Consortium (NABEC), and United Kingdom Brain Expression Consortium (UKBEC) Investigators. (2017). Genome-wide Pleiotropy Between Parkinson Disease and Autoimmune Diseases. *JAMA Neurology*, 74(7), 780–792. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0469>
- Wright Willis, A., Evanoff, B. A., Lian, M., Criswell, S. R., & Racette, B. A. (2010). Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: A population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*, 34(3), 143–151. <https://doi.org/10.1159/000275491>
- Xia, Y., Zhang, G., Kou, L., Yin, S., Han, C., Hu, J., Wan, F., Sun, Y., Wu, J., Li, Y., Huang, J., Xiong, N., Zhang, Z., & Wang, T. (2021). Reactive microglia enhance the transmission of exosomal  $\alpha$ -synuclein via toll-like receptor 2. *Brain*, 144(7), 2024–2037. <https://doi.org/10.1093/brain/awab122>
- Yang, J., Jia, M., Zhang, X., & Wang, P. (2019). Calycosin attenuates MPTP-induced Parkinson's disease by suppressing the activation of TLR/NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. *Phytotherapy Research*, 33(2), 309–318. <https://doi.org/10.1002/ptr.6221>
- Yang, Y.-L., Cheng, X., Li, W.-H., Liu, M., Wang, Y.-H., & Du, G.-H. (2019). Kaempferol Attenuates LPS-Induced Striatum Injury in Mice Involving Anti-Neuroinflammation, Maintaining BBB Integrity, and Down-Regulating the HMGB1/TLR4 Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/ijms20030491>

- Yun, S. P., Kam, T.-I., Panicker, N., Kim, S., Oh, Y., Park, J.-S., Kwon, S.-H., Park, Y. J., Karuppagounder, S. S., Park, H., Kim, S., Oh, N., Kim, N. A., Lee, S., Brahmachari, S., Mao, X., Lee, J. H., Kumar, M., An, D., ... Ko, H. S. (2018). Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nature medicine*, *24*(7), 931–938. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0051-5>
- Zeng, K.-W., Zhang, T., Fu, H., Liu, G.-X., & Wang, X.-M. (2012). Schisandrin B exerts anti-neuroinflammatory activity by inhibiting the Toll-like receptor 4-dependent MyD88/IKK/NF- $\kappa$ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced microglia. *European Journal of Pharmacology*, *692*(1), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.05.030>
- Zhang, L., Yu, X., Ji, M., Liu, S., Wu, X., Wang, Y., & Liu, R. (2018). Resveratrol alleviates motor and cognitive deficits and neuropathology in the A53T  $\alpha$ -synuclein mouse model of Parkinson's disease. *Food & Function*, *9*(12), 6414–6426. <https://doi.org/10.1039/C8FO00964C>
- Zhang, L., Zhang, L., Li, L., & Hölscher, C. (2019). Semaglutide is Neuroprotective and Reduces  $\alpha$ -Synuclein Levels in the Chronic MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *9*(1), 157–171. <https://doi.org/10.3233/JPD-181503>
- \*Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., & Xia, H. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>
- Zhao, M., Wang, B., Zhang, C., Su, Z., Guo, B., Zhao, Y., & Zheng, R. (2021). The DJ1-Nrf2-STING axis mediates the neuroprotective effects of Withaferin A in Parkinson's disease. *Cell Death and Differentiation*, *28*(8), 2517–2535. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00767-2>
- Zhou, J., Deng, Y., Li, F., Yin, C., Shi, J., & Gong, Q. (2019). Icariside II attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation through inhibiting TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *111*, 315–324. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.201>