

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Νεότερες και υπό μελέτη θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά της νόσου του Parkinson

Η νόσος του Parkinson αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσο μετά τη νόσο Alzheimer, χαρακτηριζόμενη από βαθμιαία επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων σε συνδυασμό με νευροψυχιατρικές διαταραχές. Η έως τώρα διαθέσιμη φαρμακοθεραπεία στοχεύει αποκλειστικά στη βελτίωση των συμπτωμάτων και του τρόπου ζωής των ασθενών, καθώς ως επί το πλείστον δρα στο στάδιο της αναπλήρωσης της ντοπαμίνης εντός του εγκεφάλου, γεγονός που προοδευτικά αποτυγχάνει λόγω της πλήρους απώλειας αυτής. Οι νεότερες μελέτες που αφορούν στην αιτιολογία, στην παθοφυσιολογία και στην παθογένεση της νόσου αποκαλύπτουν ενδιαφέροντες θεραπευτικούς στόχους που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, δρώντας τροποποιητικά στην εξέλιξη της νόσου και καθιστώντας δυνατή ακόμη και την εξατομικευμένη θεραπεία. Υποδοχείς, γονίδια και πρωτεΐνες που διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου έχουν μελετηθεί εκτενώς, ενώ νέα φάρμακα τα οποία στοχεύουν σε αυτά έχουν ήδη εγκριθεί ή βρίσκονται υπό μελέτη.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Parkinson (ΝΠ) κατατάσσεται στις νευροεκφυλιστικές νόσους. Συγκεκριμένα, αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσο παγκοσμίως μετά τη νόσο Alzheimer. Χαρακτηρίζεται, σύμφωνα με τα κινητικά και τα νευροψυχιατρικά συμπτώματά της, ως μια κινητική και μη αναστρέψιμη διαταραχή. Χαρακτηριστικό της είναι η αύξηση της πολυπλοκότητάς της με την επιδείνωση των συμπτωμάτων της, λόγω της απώλειας των μελανοραβδωτών υποδοχέων της ντοπαμίνης.<sup>1</sup>

Οι εκτιμήσεις όσον αφορά στο φάσμα επιπολασμού της νόσου εκτείνονται σε 20–320 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπους. Μελέτες δείχνουν ότι άτομα με οικογενειακό ιστορικό διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (4%), ενώ >6 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν προσβληθεί παγκοσμίως. Μελέτες έχουν δείξει ότι κατά μέσον όρο τα άτομα με αρχικά συμπτώματα της ΝΠ είναι ηλικίας >55 ετών, κατά την όγδοη δεκαετία παρατηρείται κορύφωση του αριθμού των περιπτώσεων, ενώ σε ποσοστό 0,1% σημειώνεται και σε άτομα ηλικίας <50 ετών.

Η αιτιολογία της ΝΠ δεν είναι πλήρως καθορισμένη και φαίνεται ότι προκύπτει ύστερα από περίπλοκες γενετικές και περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις, καθώς και παράγοντες

συμπεριφοράς. Η κληρονομικότητα και η γενετική έχουν μελετηθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό και έχουν βρεθεί αρκετά γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου.<sup>2</sup>

Τα τελευταία έτη έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπευτική στρατηγική που ακολουθείται για τη ΝΠ. Τα έως τώρα χρησιμοποιούμενα παράγωγα στοχεύουν αποκλειστικά στη συμπτωματική αντιμετώπιση και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ωστόσο, υπό κλινικές μελέτες βρίσκονται ταχέως αναπτυσσόμενα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, ενώ εκπονείται εκτεταμένη έρευνα για φαρμακογονιδιωματική προσέγγιση και εξατομικευμένη θεραπεία. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά των νεότερων διαθέσιμων αντιπαρκινσονικών φαρμάκων, των υπό μελέτη φαρμάκων, καθώς και φυσικών προϊόντων που ενδέχεται να διαθέτουν ευεργετικά αποτελέσματα στη συμπτωματική, στην κινητική και στη συμπεριφορική αντιμετώπιση της νόσου, αλλά και στην αποτροπή της εξέλιξής της.

### 2. ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

#### 2.1. Σαφιναμίδη

Η σαφιναμίδη (safinamide) είναι παράγωγο α-αμι-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(4):459–469  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(4):459–469

**A.E. Μούρτζη,  
Π. Θεοδόσης-Νόμπελος,  
Γ. Παπαγιουβάννης**

Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή  
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο  
Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

Newer and under investigation  
therapies against Parkinson's  
disease

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρητηρίου

Γονιδιακή θεραπεία  
Νεότερες θεραπευτικές επιλογές  
Νόσος Parkinson

Υποβλήθηκε 21.6.2023  
Εγκρίθηκε 5.7.2023

νοαμιδίου και εγκρίθηκε στην Ευρώπη το 2015 για χορήγηση σε παρκινσονικούς ασθενείς που λαμβάνουν L-DOPA ή και πρόσθετα φάρμακα, κυρίως για την αντιμετώπιση των "off" επεισοδίων. Διαθέτει έναν μοναδικό πλειοτροπικό μηχανισμό δράσης που την καθιστά μια πολύ ενδιαφέρουσα φαρμακολογική επιλογή. Είναι αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης Β (MAO-B) του εγκεφάλου, με ανώτερη εκλεκτικότητα από τη σελεγιλίνη (selegiline) και τη ρασαγιλίνη (rasagiline) και 1.000 φορές πιο επιλεκτική σε σύγκριση με τη μονοαμινοξειδάση Α (MAO-A). Αποκλείει θέσεις μεταφοράς ντοπαμίνης και σε μικρότερο βαθμό αναστέλλει μεταφορείς νορεπινεφρίνης και μεταφορείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Μειώνει τη διέγερση του νευρωνικού υποδοχέα N-methyl-D-aspartic (NMDA), βελτιώνοντας έτσι τα συμπτώματα δυσκινησίας. Ελέγχει τη νευρωνική διεγερσιμότητα με αποκλεισμό διαύλων νατρίου και ρύθμιση διαύλων ασβεστίου.<sup>3</sup> Επιπρόσθετα, έχει επιδείξει νευροπροστατευτικές δράσεις με μη διευκρινισμένο μέχρι στιγμής μηχανισμό. Οι υφιστάμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη της στο θεραπευτικό σχήμα βελτιώνει την κινητική συμπεριφορά των ασθενών, τη διάρκεια και την ένταση των "off" φαινομένων και δίνει παράταση στα "on" φαινόμενα. Είναι ανώτερη φαρμακολογικά από τους ήδη υπάρχοντες αναστολείς της MAO, όπως τη ρασαγιλίνη (rasagiline) και τη σελεγιλίνη (selegiline), καθώς διαθέτει καλύτερο προφίλ ασφάλειας, λόγω και της αναστρέψιμης αναστολής της MAO-B, μειώνοντας επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης και επιτρέποντας μεγαλύτερη ευελιξία στις φαρμακολογικές αλλά και στις διατροφικές επιλογές των ασθενών, εφόσον δεν αντενδείκνυται η λήψη προϊόντων που περιέχουν τυραμίνη και φαρμάκων τα οποία προκαλούν σεροτονινεργικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, η σαφιναμίδα δεν αποδίδει μεταβολίτες που ομοιάζουν με αμφεταμίνη, οι οποίοι ενδέχεται να προκαλέσουν ψυχωσικά σύνδρομα. Η συγγένειά της με την αμανταδίνη ενδέχεται να είναι υπεύθυνη για τις ευεργετικές της ιδιότητες επί των μη κινητικών συμπτωμάτων, όπως η απάθεια, η γνωστική έκπτωση και η κατάθλιψη.<sup>4</sup>

## 2.2. Ισπραδεφυλλίνη

Η αδενοσίνη, αν και δεν συνιστά κλασικό νευροδιαβιβαστή που χρησιμοποιείται από τις νευρωνικές οδούς, ωστόσο ο ρόλος της ως ρυθμιστής της λειτουργίας του νευρικού ιστού είναι ευρύτατα γνωστός. Οι υποδοχείς της αδενοσίνης διακρίνονται σε τέσσερις υποτύπους και βρίσκονται σχεδόν σε κάθε τύπο νευρώνων και κυττάρων, με τον υποδοχέα  $A_{2A}$  να κατανέμεται ειδικά στα βασικά γάγγλια. Η ισπραδεφυλλίνη (istradefylline) αποτελεί εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα  $A_{2A}$ .<sup>5</sup> Τα διμερή των εν λόγω υποδοχέων σχηματίζουν ετεροτετραμερή με τα διμερή

των υποδοχέων ντοπαμίνης  $D_2$  ( $D_2R$ ) εντός του ραβδωτού σώματος. Η αδενοσίνη δρα ως ενδογενής αγωνιστής  $A_{2A}R$ , δεσμεύεται στον υποδοχέα  $A_{2A}$  εντός του τετραμερούς  $A_{2A}R-D_2R$  και λειτουργεί ως αλλοστερικός ρυθμιστής προς το  $A_{2A}R$ , αντί του  $D_2R$ , αναστέλλοντας έτσι τις επιδράσεις της αδενοσίνης και προάγοντας τα αποτελέσματα της ντοπαμίνης. Ωστόσο, σε υψηλή συγκέντρωση προκαλεί καταστολή της κίνησης, παρόμοια με αυτή της καφεΐνης, λειτουργώντας ως αλλοστερικός ρυθμιστής προς τον  $D_2R$ . Η πρώτη έγκριση ελήφθη το 2013 από την Ιαπωνία και ακολούθησε έγκριση από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) το 2019. Η ισπραδεφυλλίνη μειώνει τη διάρκεια και την ένταση των επιπέδων "off" σε ασθενείς που λάμβαναν λεβοντόπα και καρβιντόπα, ενώ μελέτες έχουν αναδείξει τα ευεργετικά της αποτελέσματα ακόμη και ως μονοθεραπεία. Φαίνεται να διαθέτει αθροιστική δράση σε συνδυασμό με λεβοντόπα και αγωνιστές της ντοπαμίνης και να βελτιώνει την κινητική λειτουργία.<sup>5</sup>

Η έντονη εκλεκτικότητα επί του υποδοχέα  $A_{2A}$  συνιστά ένα από τα σημαντικότερα προτερήματά της καθώς δεν εμφανίζει ανεπιθύμητες δράσεις, όπως η συγγενής της καφεΐνη, που λόγω ανταγωνισμού άλλων υποτύπων υποδοχέων αδενοσίνης επιτείνει τον τρόπο. Η ισπραδεφυλλίνη δεν ασκεί δράση επί των MAO-A και -B ή της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης (COMT) ούτε αλληλεπιδρά με τη λεβοντόπα ή την καρβιντόπα, επιτρέποντας τη συγχορήγησή τους και τον συνδυασμό διαφορετικών θεραπευτικών οδών.<sup>6</sup>

## 2.3. Οπικαπόνη

Η οπικαπόνη (opicarone) είναι αναστολέας της COMT τρίτης γενιάς, που ακολουθεί τα δύο προηγούμενα παράγωγα της κατηγορίας, εντακαπόνη (entacapone) και τολκαπόνη (tolcapone). Εγκρίθηκε το 2016 από την Ευρωπαϊκή Ένωση και το 2020 από τις ΗΠΑ ως συμπληρωματική θεραπεία για τη ΝΠ με λεβοντόπα/καρβιντόπα και για τη μείωση των φαινομένων "off". Ο μηχανισμός δράσης της οπικαπόνης είναι κοινός με αυτόν των άλλων αναστολέων της COMT, ωστόσο το φαρμακοκινητικό και το φαρμακοδυναμικό της προφίλ την καθιστά μια αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη επιλογή. Συγκεκριμένα, εμφανίζει υψηλή συγγένεια με το ένζυμο χωρίς να προκαλεί ιδιαίτερη κυτταροτοξικότητα. Η υψηλή της συγγένεια με την COMT της προσδίδει μακρά διάρκεια δράσης, επιτρέποντας τη χορήγησή της μία φορά ημερησίως. Σε κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι μία ώρα μετά τη χορήγησή της προκαλεί αναστολή της COMT για 24 ώρες, συγκριτικά με την τολκαπόνη και την εντακαπόνη που προκαλούν αναστολή για 18 και 8 ώρες, αντίστοιχα, εμφανίζοντας επομένως μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε συγχορήγηση με L-DOPA.<sup>7</sup>

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι κοινές με αυτές των υπολοίπων αναστολέων της COMT. Ωστόσο, εμφανίζει λιγότερες γαστρεντερικές διαταραχές σε σύγκριση με την εντακαπόνη, ενώ δεν φαίνεται να έχει ηπατοτοξικότητα, όπως η τολκαπόνη. Ενδέχεται να προκαλεί σπασμούς, εύρημα που δεν φάνηκε να προκαλούν τα προηγούμενα φάρμακα, και παρουσιάζει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τους αναστολείς της MAO και με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, με κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης. Επίσης, η οπικαπόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μορφές νεοπλασματος που εκκρίνουν κατεχολαμίνες, όπως το φαιοχρωμοκύτωμα και το παραγαγγλίωμα, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου.<sup>8</sup>

#### 2.4. Πιμαβανσερίνη

Το 60% των παρκινσονικών ασθενών εμφανίζουν ψύχωση κατά τη διάρκεια της νόσου, που εκδηλώνεται με παραλήρημα, παραισθήσεις και έντονη υπερκινητικότητα. Τα συμπτώματα αυτά αθροιστικά με τα υπόλοιπα που προκαλούνται λόγω της νόσου δυσχεραίνουν σε μεγάλο βαθμό την καθημερινότητα των ασθενών και των οικογενειών τους, ενώ η αδυναμία εύρεσης κάποιου αποτελεσματικού φαρμάκου επιτείνει το πρόβλημα. Η ψύχωση επί της ΝΠ προκαλείται πιθανόν λόγω ανισορροπίας των νευροδιαβιβαστών ντοπαμίνης και σεροτονίνης ή και λόγω συσσώρευσης των σωματίων Lewy στην αμυγδαλή και σε διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Έως το 2016 δεν υπήρχε θεραπεία πρώτης γραμμής για την εν λόγω κατάσταση και η αντιμετώπιση περιλάμβανε είτε μείωση της δόσης των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων, είτε χορήγηση χαμηλών δόσεων άτυπων αντιψυχωσικών, όπως η κλοζαπίνη (clozapine) και η κουετιαπίνη (quetiapine). Συχνή ήταν η επιπρόσθετη χορήγηση ηρεμιστικών ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, με οριακή βελτίωση των συμπτωμάτων. Η ανάγκη εύρεσης κάποιου εξειδικευμένου παράγοντα που δεν θα επηρέαζε τις κινητικές λειτουργίες, όπως τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα, έστρεψε την έρευνα στη δημιουργία της πιμαβανσερίνης (pimavanserin), ενός άτυπου αντιψυχωσικού, αντίστροφου αγωνιστή και ανταγωνιστή σε υποδοχείς 5-HT<sub>2A</sub> σεροτονίνης, με υψηλή συγγένεια, και σε υποδοχείς 5-HT<sub>2C</sub> με χαμηλότερη. Το φάρμακο δεν εμφανίζει κάποια συγγένεια με υποδοχείς ντοπαμίνης και δεν επηρεάζει τη μουςκαρινική, την αδρενεργική ή την ισταμινική λειτουργία.<sup>9</sup> Η πιμαβανσερίνη βελτίωσε τη συμπεριφορά που σχετίζεται με ψύχωση της ΝΠ σε χαμηλές δόσεις χωρίς να προκαλέσει απώλεια κινητικού ελέγχου. Το 2016 εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ως φάρμακο εκλογής για θεραπεία των παραισθήσεων και του παραληρήματος που προκαλείται από την ψύχωση της ΝΠ.<sup>10</sup>

Ο μεγάλος χρόνος ημιζωής της και η μακρά διάρκεια δράσης της επιτρέπουν τη χορήγησή της μία φορά ημερησίως. Οι κυριότερες και συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι η ναυτία, ο έμετος, το περιφερικό οίδημα, οι ουρολοιμώξεις, η ορθοστατική υπόταση, η υπνηλία και η ζάλη. Επίσης, παρατείνει το διάστημα QT και αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών και σε άτομα που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα της τάξης IA ή III.<sup>11</sup>

#### 2.5. Νεότερες φαρμακοτεχνικές προσεγγίσεις

Η εμφάνιση κινητικών διακυμάνσεων και φαινομένων "off" συνιστά ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα των ασθενών που λαμβάνουν συνδυασμό λεβοντόπα/καρβιντόπα, με αποτέλεσμα να αναζητούνται διαρκώς θεραπευτικές επιλογές που θα στοχεύουν είτε στην εξάλειψη του φαινομένου είτε στην άμεση ανακούφιση των ασθενών. Με αυτή τη λογική δημιουργήθηκε η συσκευή Inbrija, που ενεργοποιείται με την αναπνοή και περιέχει ξηρά σκόνη λεβοντόπα. Η έγκριση της διαφορετικής φαρμακοτεχνικής μορφής της λεβοντόπα ελήφθη το 2018 με ένδειξη τη διαλείπουσα θεραπεία επεισοδίων "off" και η προτεινόμενη δοσολογία κυμαίνεται ανάλογα με την ένταση των φαινομένων "off". Η συσκευή εμφάνισε πολλά πλεονεκτήματα, μεταξύ των οποίων η ταχεία έναρξη δράσης και η άμεση μεγιστοποίηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα συγκριτικά με την από του στόματος λεβοντόπα. Επιπρόσθετα, η λήψη του φαρμάκου μέσω του αναπνευστικού συστήματος αποφεύγει τον μεταβολισμό πρώτης διόδου, τις γαστρεντερικές διαταραχές που προκαλεί η *per os* χορήγηση, ενώ δεν απαιτείται ρύθμιση της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος και των γευμάτων.<sup>12</sup> Η εισπνεόμενη λεβοντόπα εμφανίζει παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με την από του στόματος. Ωστόσο, θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθματικούς ασθενείς λόγω της πρόκλησης βρογχόσπασμου.<sup>12</sup> Ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματά της είναι η ανάγκη συναρμολόγησης της συσκευής δύο φορές (μία για τη λήψη κάθε κάψουλας) κατά την εκδήλωση των φαινομένων "off", σε περιόδους δηλαδή όπου η κινητική λειτουργία του ασθενούς βρίσκεται υπό σημαντική έκπτωση, γεγονός που απαιτεί την εξεύρεση πρακτικότερου τρόπου λήψης της δόσης.<sup>13</sup>

Το εντερικό εναιώρημα/φαρμακευτικό προϊόν εντερικής γέλης λεβοντόπα/καρβιντόπα εγκρίθηκε το 2015 από τον FDA. Παρέχει συνεχή έγχυση (> 16 ώρες) απ' ευθείας στο δωδεκαδάκτυλο ή στη νήστιδα μέσω διαδερμικού ενδοσκοπικού σωλήνα γαστροστομίας, με επέκταση επί της νήστιδας. Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν φαίνεται να μειώνει τις διακυμάνσεις και τη μεταβλητότητα των συγκεντρώσεων L-DOPA στο πλάσμα, σε σύγκριση με το από του στόματος χορηγούμενο, ενώ εμφανίζει ταχύτερη απορρόφηση και

αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται το κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, η υπνηλία, η ζάλη, οι αλλοιώσεις δέρματος, οι διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων και το οίδημα στο πρόσωπο, στη γλώσσα και στα χείλη.<sup>14,15</sup>

Το 2015 εγκρίθηκε ένα φαρμακευτικό προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης λεβοντόπα/καρβιντόπα. Η σύνθεσή του περιλαμβάνει τέσσερα διαφορετικά συστατικά: τρία από αυτά περιέχουν λεβοντόπα και καρβιντόπα και το τέταρτο είναι το τρυγικό οξύ. Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν παρέχει ένα προφίλ συγκεντρώσεων φαρμάκου στο πλάσμα που χαρακτηρίζεται από μια αρχικά ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης της λεβοντόπα, ακολουθούμενη από παρατεταμένες συγκεντρώσεις, με διάρκεια δράσης 4–5 ώρες. Στα πλεονεκτήματά του έναντι του κλασικού φαρμακευτικού προϊόντος περιλαμβάνονται η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα, η μείωση του μέσου χρόνου για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης, η μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, η ταχεία έναρξη και η μείωση των περιόδων “off”. Το τρυγικό οξύ που περιλαμβάνει είναι υπεύθυνο για τη βραδεία και παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμάκου, καθώς καθυστερεί τη διάλυσή της από το γαστρικό τοίχωμα.<sup>16</sup>

Οι κάψουλες αμανταδίνης (amantadine) παρατεταμένης αποδέσμευσης εγκρίθηκαν το 2017 από τον FDA για τη θεραπεία της δυσκινησίας που προκαλείται από λεβοντόπα, ενώ το 2021 έλαβαν επίσης έγκριση για τις περιόδους “off” μετά από φαρμακευτική αγωγή που παύει πλέον να λειτουργεί βέλτιστα. Η παρατεταμένης αποδέσμευσης αμανταδίνη μειώνει τον ρυθμό αύξησης της συγκέντρωσης, ελαχιστοποιώντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και επιτυγχάνει υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο αίμα, σχεδόν διπλάσιες, συγκριτικά με τη συμβατική αμανταδίνη άμεσης αποδέσμευσης. Εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι λαμβάνεται μία φορά ημερησίως, συνήθως πριν από τον ύπνο, διευκολύνοντας τη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακοθεραπεία και συμβάλλοντας στη μείωση των δυσκινησιών και των φαινομένων “off” που σε μεγάλο βαθμό παρουσιάζονται το βράδυ και, παράλληλα, δεν φαίνεται να επηρεάζει τη διάρκεια ή την ποιότητα του ύπνου.<sup>17</sup> Ως εκ τούτου, παρ’ ότι ο μηχανισμός δράσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κοινές, το ευνοϊκότερο φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου του προσδίδει σημαντικά φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα.<sup>18</sup>

### 3. ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

#### 3.1. Παράγοντες έναντι της α-συνουκλείνης

Το Anle 138b βρίσκεται σε κλινική μελέτη φάσης Ib.

Είναι από του στόματος παράγοντας που έχει την ικανότητα να διεισδύει στον εγκέφαλο και να αναστέλλει την πρωτεϊνική συσσώρευση. Ταυτοποιήθηκε ως αναστολέας του ολιγομερισμού της α-συνουκλείνης και της πρωτεΐνης prion. Ανέστειλε τη συσσώρευση παθογόνων πρωτεϊνών και τον νευροεκφυλισμό και βελτίωσε την επιβίωση σε μοντέλα ποντικών α-συνουκλείνης και νόσου prion.<sup>19</sup> Επιπρόσθετα, μείωσε την εναπόθεση πρωτεΐνης στον εγκέφαλο και βελτίωσε τη λειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων, ακόμη και όταν η θεραπεία άρχισε μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων.<sup>20,21</sup> Βελτίωση διαπιστώθηκε επίσης στη μικρογλοιακή ενεργοποίηση, στον νευροεκφυλισμό στη μέλαινα ουσία και στο βάδισμα.<sup>22</sup> Σε αυτή τη φάση μελετάται ως προς την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και τη φαρμακοκινητική σε διάφορες δόσεις για διάρκεια μίας εβδομάδας.

Η σινπανεμάμπη (cinpanemab) βρίσκεται υπό κλινικές μελέτες φάσης II. Είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της α-συνουκλείνης που δημιουργήθηκε με τεχνολογία αντίστροφης μεταφραστικής γενετικής από φυσικά απαντώμενα, πιθανόν προστατευτικά, αντισώματα τα οποία βρέθηκαν σε υγιείς ηλικιωμένους δότες. Συνδέεται με υπολείμματα α-συνουκλείνης 1–10, με 800 φορές υψηλότερη συγγένεια για συσσωματωμένη έναντι μονομερούς α-συνουκλείνης.<sup>23</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν πονοκέφαλο, ζάλη, πόνο ή δερματικό εξάνθημα που σχετίζεται με την έγχυση.

Το PD01A είναι ένα ενεργό εμβόλιο για την α-συνουκλείνη. Το ανοσογόνο είναι ένα πεπτιδίο 8 αμινοξέων που μιμείται έναν επίτοπο στο C-τελικό άκρο της ανθρώπινης α-συνουκλείνης, αλλά με διαφορετική αλληλουχία αμινοξέων. Το εμβόλιο έχει σχεδιαστεί για τη διέγερση αποκρίσεων αντισωμάτων Β κυττάρων, αλλά παρακάμπτει την αυτοαντιδραστική κινητοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων, η οποία μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς νευροφλεγμονώδεις αποκρίσεις. Αντισώματα κατά της α-συνουκλείνης έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπουν την εξάπλωση της παθογόνου πρωτεΐνης και προάγουν την κάθαρση των συσσωματωμάτων σε μοντέλα πειραματοζώων.<sup>24,25</sup> Το PD01A και ένα σχετικό εμβόλιο, το PD03A, αναπτύσσονται για τις συνουκλείνοπάθειες, τη ΝΠ και για την ατροφία πολλαπλών συστημάτων (multiple system atrophy, MSA). Όταν χρησιμοποιήθηκε στον εμβολιασμό επίμυων, το πεπτιδίο PD01A προκάλεσε την παραγωγή αντισωμάτων που αναγνώρισαν συσσωματώματα α-συνουκλείνης, με προτίμηση έναντι των μονομερών, και δεν αντέδρασαν με τη β-συνουκλείνη. Τα αποτελέσματα περιλάμβαναν τη μείωση των επιπέδων της συσσωματωμένης α-συνουκλείνης στον εγκέφαλο και του νευροεκφυλισμού, καθώς και τη βελτίωση της μνήμης και της κινητικότητας. Η ανοσοποίηση μείωσε επίσης την απομυελίνωση, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες να περιο-

ρίζονται σε παροδική, τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης.<sup>26</sup> Συγκρίνοντας τα δύο εμβόλια, το PD03 φαίνεται να επιτυγχάνει χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων απ' ό,τι παρατηρήθηκε προηγουμένως με το PD01A.

Η πρασινεζουμάμπη (prasinezumab) είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG<sub>1</sub> που στρέφεται κατά της συσσωματωμένης α-συνουκλεΐνης και βρίσκεται υπό κλινική μελέτη φάσης II. Έχει αναφερθεί ότι μειώνει ένα μέρος του C-τελικού άκρου της α-συνουκλεΐνης, που θεωρείται νευροτοξική, καθώς και τη διάδοση της α-συνουκλεΐνης από κύτταρο σε κύτταρο,<sup>27</sup> ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειές της περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, εξάνθημα στο σημείο της έγχυσης, πονοκεφάλους και περιφερικό οίδημα.<sup>28</sup>

### 3.2. Βενγλουστάτη

Η βενγλουστάτη (venglustat) είναι ένας αλλοστερικός αναστολέας του ενζύμου συνθάση του γλυκοσυλοσεραμιδίου που καταλύει ένα πρώιμο βήμα στη σύνθεση πολλών γλυκολιπιδίων και συμβάλλει στη μείωση της σύνθεσης των γλυκοσφιγγολιπιδίων. Βρίσκεται στη φάση II κλινικών δοκιμών. Μελετάται για τη θεραπεία της ΝΠ που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *GBA1*. Οι μεταλλάξεις στο *GBA1*, το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο της λυσοσωμικής γλυκοσερεβροσιδάσης (GCase), είναι ο κύριος γενετικός παράγοντας κινδύνου για τη ΝΠ. Η ανεπαρκής λειτουργία *GBA1* προκαλεί συσώρευση τόσο της α-συνουκλεΐνης όσο και της γλυκοσυλοσεραμιδής.<sup>29</sup> Η αποτυχία αποικοδόμησης της γλυκολιπιδικής γλυκοσυλοσεραμιδής οδηγεί στη συσώρευσή της, με αποτέλεσμα τη λυσοσωμική δυσλειτουργία και τη βλάβη των ιστών.<sup>30</sup> Υπάρχουν δύο διαθέσιμοι και εγκεκριμένοι αναστολείς της GCS, η μιγλουστάτη (miglustat) και η ελιγλουστάτη (eliglustat), που χρησιμοποιούνται για τη νόσο Gaucher. Σε ένα κυτταρικό μοντέλο ανεπάρκειας GCase, η μιγλουστάτη μείωσε το γλυκοσυλοσεραμίδιο, επιβράδυνε τη μετατροπή των φυσιολογικών τετραμερών α-συνουκλεΐνης σε τοξικές διαμορφώσεις και προστάτευσε από την τοξικότητα που προκαλείται από τα ινίδια α-συνουκλεΐνης. Η βενγλουστάτη μελετάται μετά τα εν λόγω αποτελέσματα έναντι της ΝΠ καθώς έχει την ικανότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό,<sup>31</sup> ενώ τον Δεκέμβριο του 2016 η Sanofi ξεκίνησε κλινική δοκιμή φάσης II για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της βενγλουστάτης σε ασθενείς με ΝΠ που είναι ετερόζυγοι για μετάλλαξη του *GBA1*.

### 3.3. DNL201 και DNL151

Το DNL201 είναι ένας από του στόματος αναστολέας της επαναλαμβανόμενης κινάσης 2, πλούσιας σε λευκίνη

(leucine rich repeat kinase 2, LRRK2). Η LRRK2 είναι μια πρωτεΐνη με δραστηριότητα κινάσης σερίνης/θρεονίνης. Οι μεταλλάξεις που ενεργοποιούν την κινάση στο γονίδιο *LRRK2* αποτελούν την πλέον συχνή αιτία κληρονομικής νόσου Parkinson.<sup>32</sup> Η αυξημένη δραστηριότητα της κινάσης αυτής παραβιάζει τη διακίνηση κυστιδίων και τη λειτουργία των λυσοσωματίων, ενώ προάγει τη νευροφλεγμονή, διεργασίες που συμβάλλουν στην παθολογία της νόσου.<sup>33</sup> Άλλοι αναστολείς της LRRK2 έχουν αναπτυχθεί και έδειξαν να μειώνουν τη συσώρευση α-συνουκλεΐνης, τη νευροφλεγμονή και την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων. Ωστόσο, λόγω πρόκλησης έντονων ανεπιθύμητων ενεργειών στις άλλες περιοχές όπου βρίσκεται η LRRK2, όπως οι πνεύμονες και ο σπλήνας, η συστηματική χορήγηση των εν λόγω παραγόντων διακόπηκε.<sup>34,35</sup> Το DNL201 εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι εισέρχεται στον εγκέφαλο και δρα κυρίως εκεί. Τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες φάσης I έδειξαν ότι πρόκειται για ασφαλή παράγοντα, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο οποίος χορηγούμενος στη μέγιστη δόση προκαλεί αναστολή κατά 90% της LRRK2. Πλέον αναπτύσσεται ως αντίγραφο ασφάλειας του εφεδρικού παράγοντα DNL151, ο οποίος και προωθείται.<sup>36</sup>

### 3.4. CDNF

Το νευροτροφικό πεπτιδίο CDNF (cerebral dopamine neurotrophic factor) προάγει την επιβίωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου, οι οποίοι εκφυλίζονται στη ΝΠ. Το πεπτιδίο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Χορηγείται απ' ευθείας στον εγκέφαλο μέσω μιας χειρουργικά εμφυτευμένης συσκευής χορήγησης. Δεν είναι μια φυσιολογικά εκκρινόμενη πρωτεΐνη, αλλά βρίσκεται κυρίως στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου στα κύτταρα. Μελέτες έδειξαν ότι ρυθμίζει την πρωτεϊνική απόκριση UPR (unfolded protein response) μέσω μιας οδού σηματοδότησης που συμβάλλει στο stress και στον κυτταρικό θάνατο σε νευροεκφυλιστικές πρωτεϊνοπάθειες.<sup>37</sup> Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, βελτιώνει την κινητική λειτουργία, την επιβίωση και τη λειτουργία των νευρώνων και αναστέλλει την τοξικότητα του ολιγομερούς α-συνουκλεΐνης σε καλλιέργειες ντοπαμινεργικών νευρώνων.<sup>38,39</sup> Το 2021 ανακοινώθηκε η λήξη της ανάπτυξης του CDNF με ενδοκρανιακή έγχυση και αντ' αυτού θα ακολουθήσει μη χειρουργικός τρόπος υποδόριας ένεσης ή ενδορρινικής χορήγησης. Η ανάπτυξη των εν λόγω μορφών χορήγησης βρίσκεται πλέον σε προκλινικό στάδιο.

### 3.5. Φαρμακευτικό προϊόν απομορφίνης

Το APL-130277 είναι ένα υπογλώσσιο φαρμακευτικό προϊόν απομορφίνης, αγωνιστής του υποδοχέα ντοπαμίνης.

Τον Μάιο του 2020 ο FDA το ενέκρινε για θεραπεία κατ' απαίτηση των επεισοδίων "off" της ΝΠ. Το APL-130277 αντιπροσωπεύει ένα νέο προϊόν που χορηγεί την απομορφίνη μη επεμβατικά, και πιο γρήγορα, διά της υπογλώσσιας οδού, μέσω μιας αποσυντιθέμενης λωρίδας. Το προϊόν βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης III, ενώ διεξάγονται μελέτες ώστε να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του έναντι των ήδη διαθέσιμων μορφών απομορφίνης.<sup>40</sup>

### 3.6. Διπραγλουράντη

Η διπραγλουράντη (dipraglurant) είναι ένας *per os* αρνητικός αλλοστερικός ρυθμιστής του μεταβοτροπικού γλουταμινικού υποδοχέα mGluR5. Αναπτύσσεται για τη θεραπεία της προκαλούμενης από τη λεβοντόπα δυσκινησίας (levodopa-induced dyskinesia, LID) που σχετίζεται με τη ΝΠ.<sup>41</sup> Το φάρμακο μειώνει την ανώμαλη σηματοδότηση γλουταμινικού που συμβάλλει στη δυσκινησία.<sup>42</sup> Επίσης, ελαττώνει τις ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, αποκαθιστώντας τη συναπτική πλαστικότητα του εγκεφάλου χωρίς να μειώνει τη δράση της λεβοντόπα. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι ζάλη, ναυτία, κόπωση και επιδείνωση της δυσκινησίας στο ενδιάμεσο των δόσεων.<sup>43</sup> Τον Αύγουστο του 2021 η Addex ξεκίνησε μια τρίμηνη δοκιμή φάσης 2b/3 σε ασθενείς με ΝΠ που εμφανίζουν δυσκινησία εξ αιτίας της λεβοντόπα. Τα αποτελέσματα αναμένονταν στο τέλος του 2023.

### 3.7. Εξενατίδη

Η εξενατίδη (exenatide) είναι αγωνιστής του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) και φαίνεται ότι διαθέτει νευροπροστατευτική δράση. Βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης III και έχει ήδη δείξει ότι ελαττώνει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, αυξάνει τη νευρογένεση, μειώνει τη νευροφλεγμονή και ενισχύει τη συναπτική λειτουργία. Είναι σημαντικό ότι η θεραπεία με εξενατίδη διατήρησε σχεδόν εξ ολοκλήρου τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και την κινητική λειτουργία σε μοντέλα παρκινσονισμού που προκλήθηκαν από 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP).<sup>44</sup>

Μια πεγκυλιωμένη μορφή εξενατίδης (NLY01) που διαθέτει ενισχυμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες βρίσκεται επίσης υπό ανάπτυξη. Το NLY01 μείωσε τα κινητικά ελλείμματα και τις παθολογικές αλλαγές που προκαλούνται από τη μετάλλαξη A53T στο γονίδιο της α-συνουκλεΐνης, σε μοντέλα διαγονιδιακά τροποποιημένων πειραματοζώων. Επί πλέον, το NLY01 ανέστειλε τον μετασχηματισμό των αστροκυττάρων στον νευροτοξικό φαινότυπο A1, με τις κλινικές δοκιμές φάσης II για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του να βρίσκονται σε εξέλιξη.<sup>45,46</sup>

### 3.8. Ινοσίνη

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών και συνιστά ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό μόριο. Κυκλοφορεί σε υψηλές συγκεντρώσεις στον οργανισμό και ως εκ τούτου μπορεί να αποτελεί μια σημαντική άμυνα κατά της οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται από τις δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου. Επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι υψηλά επίπεδα ουρικού οξέως πλάσματος μείωσαν τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Parkinson ή επιβράδυναν την εξέλιξή της. Η ινοσίνη (inosine), μια βιοδιαθέσιμη από του στόματος πρόδρομη ουσία του ουρικού, χρησιμοποιήθηκε σε δοκιμή σχετικά με την αποτελεσματικότητά της στη ΝΠ, καθώς και για τον έλεγχο της ασφάλειας της μακροχρόνιας αύξησης του ουρικού οξέος στον οργανισμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ινοσίνη ήταν ικανή να αυξήσει το ουρικό οξύ στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σε ασθενείς με πρώιμη ΝΠ, εμφανίζοντας συγχρόνως ασφάλεια και ανεκτικότητα.<sup>44</sup>

### 3.9. Ισραδιπίνη

Ο επιλεκτικός νευροεκφυλισμός των ντοπαμινεργικών νευρώνων πιθανόν να οφείλεται σε δυσλειτουργία των καναλιών ασβεστίου τύπου L, τα οποία με την πάροδο του χρόνου λειτουργούν ως αυτόνομοι βηματοδότες οδηγώντας σε αυξημένη είσοδο ασβεστίου στο κύτταρο, γεγονός που οδηγεί τόσο σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία όσο και σε έντονο οξειδωτικό stress. Η ισραδιπίνη (isradipine), μια εγκεκριμένη από τον FDA διυδροπυριδίνη, ανταγωνιστής των καναλιών ασβεστίου, αποδείχθηκε νευροπροστατευτική σε μοντέλα ποντικών με ΝΠ. Επί πλέον, επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν νευροπροστατευτική δράση των αναστολέων διαύλων ασβεστίου σε ΝΠ, ενώ σε σχετική μελέτη διαπιστώθηκε μείωση κατά 27% του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου κεντρικής δράσης. Η ισραδιπίνη βρίσκεται πλέον σε φάση III των κλινικών μελετών, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.<sup>44</sup>

### 3.10. Νιλοτινίμπη

Η νιλοτινίμπη (nilotinib) είναι ένας από του στόματος αναστολέας της Abl κινάσης της τυροσίνης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Προκαλεί αυτοφαγία, οδηγώντας σε θάνατο τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Έχει προταθεί για επαναχρησιμοποίηση ως τροποποιητικό της νόσου φάρμακο για συνουκλεϊνοπάθειες, περιλαμβανομένης της ΝΠ. Η κινάση Abl φωσφορυλιώνει την α-συνουκλεΐνη και αποτρέπει την αποδόμησή της. Αναστέλλοντας την Abl κινάση, η

νιλοτινίμνη προάγει την κάθαρση της α-συνουκλεϊνής μέσω αυτοφαγικών διεργασιών.<sup>47</sup> Επιπρόσθετα, απέτρεψε τον ντοπαμινεργικό κυτταρικό θάνατο και τα κινητικά και γνωσιακά ελλείμματα σε ζωικά μοντέλα ΝΠ που επάγεται από MPTP, ενώ μείωσε και τα επίπεδα της α-συνουκλεϊνής και της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης Ταυ στον εγκέφαλο.<sup>48,49</sup> Η θεραπεία αυξάνει την ντοπαμίνη του εγκέφαλου, εμφανίζοντας υψηλότερη συγκέντρωση ενός μεταβολίτη ντοπαμίνης, του ομοβανιλλικού οξέος (homovanillic acid, HVA), και χαμηλότερη συγκέντρωση των ολιγομερών α-συνουκλεϊνής και της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης Ταυ στο ΕΝΥ.<sup>50</sup> Λόγω των δυνητικά θανατηφόρων καρδιακών αρρυθμιών που προκαλεί αντενδείκνυται η χρήση της σε ασθενείς με ιστορικό καρδιοπαθειών.

### 3.11. Πιογλιταζόνη

Η πιογλιταζόνη (pioglitazone) είναι μια θειαζολιδινεδιόνη και εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων PPAR-γ (ενεργοποιημένοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων-γ) και εν μέρει των PPAR-α. Έχει την ιδιότητα να μειώνει τη φλεγμονή, αναστέλλοντας την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μεταλλοπρωτεασών. Η πιογλιταζόνη φαίνεται να μειώνει επίσης την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία. Τέλος, βρέθηκε να έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες σε μοντέλα παρκινσονικών ποντικών με MPTP.<sup>51</sup>

### 3.12. Συνένζυμο Q10

Το συνένζυμο Q10 (coenzyme Q, CoQ10) είναι απαραίτητος συμπράγοντας που εμπλέκεται στη μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση, καθώς και ισχυρό αντιοξειδωτικό. Το CoQ10 πιστεύεται ότι αυξάνει τη δραστηριότητα του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I, έχοντας δυνητικά νευροπροστατευτικά οφέλη. Τα πρώτα αποτελέσματα κλινικών μελετών έδειξαν ότι είναι ασφαλές, καλά ανεκτό και φαίνεται να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. Παρ' όλο που οι αρχικές κλινικές μελέτες τελικά διακόπηκαν, τα τελευταία έτη το ενδιαφέρον έχει στραφεί ξανά στον συγκεκριμένο παράγοντα.<sup>44</sup>

### 3.13. Θεραπείες που στοχεύουν στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Οι πρώτες ενδείξεις που συνέδεσαν τη ΝΠ με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία προέκυψαν τη δεκαετία του 1980, όταν ανιχνεύτηκαν πολλαπλές περιπτώσεις μη αναστρέψιμου παρκινσονισμού και πλήρους εκφυλισμού της μέλαινας

ουσίας σε νεαρά άτομα, εύρημα το οποίο χαρακτηρίστηκε ως επιδημία Parkinson. Οι βλάβες στη λειτουργία των μιτοχονδρίων προκαλούνται σε μεγάλο βαθμό από εκτεταμένο οξειδωτικό stress, αλλά και οι ίδιες συνιστούν κύριες πηγές παραγωγής του.<sup>52,53</sup> Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στη γένεση της νόσου περιλαμβάνει σύντηξη και σχάση μιτοχονδρίων, μιτοφαγία, εκκίνηση οξειδωτικού stress, αλλά και πολλαπλές γενετικές μεταλλάξεις, όπως των γονιδίων *LRRK2*, *DJ-1*, *PINK-1*.<sup>52</sup> Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι τακτικές που στοχεύουν στην αποτροπή της έκπτωσης της λειτουργίας των μιτοχονδρίων θα μπορούσαν να καταστούν χρήσιμες στη θεραπεία της ΝΠ.

Η ρύθμιση της ανισορροπίας οξειδοαναγωγής με την πρόδρομη ουσία του NAD<sup>+</sup>, τον νικοτιναμίδιο ριβοζίτη (nicotinamide riboside, NR), μειώνει τα μιτοχονδριακά ελλείμματα, το οξειδωτικό stress και τη βλάβη των ντοπαμινεργικών νευρώνων στα βασικά γάγγλια σε προκλινικές μελέτες. Η χρόνια λήψη συμπληρωμάτων NR και άλλων μορφών συμπληρωμάτων NAD<sup>+</sup> που είναι καλά ανεκτά, όπως το πτεροστιλβένιο (pterostilbene) ή ο συνδυασμός του με τον NR (NRPT), διεγείρουν τον μεταβολισμό του NAD<sup>+</sup> σε υγιείς ενήλικες. Μελέτες φάσης II βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.<sup>54</sup>

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (ursodeoxycholic acid, UDCA) είναι ένα δευτερογενές χολικό οξύ με αντι-αποπτωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις, το οποίο ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής της πρωτογενούς χολικής κίρρωσης. Σε προκλινικές μελέτες το UDCA έχει επιδείξει νευροπροστατευτικά, αντι-αποπτωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα που σχετίζονται με βελτιωμένη κινητική απόδοση. Μελέτη φάσης II για τον προσδιορισμό της ασφάλειας, της ανεκτικότητάς του και της ικανότητας επιβράδυνσης της εξέλιξης της νόσου σε πρώιμο στάδιο βρίσκεται σε εξέλιξη.<sup>54</sup>

Η σιμβαστατίνη (simvastatin) είναι ένας αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Σε κλινικές μελέτες η σιμβαστατίνη έχει επιδείξει νευροπροστατευτικές επιδράσεις έναντι της ΝΠ. Η σιμβαστατίνη προστατεύει *in vivo* από την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων και από τα κινητικά ελλείμματα σε ζωικά παρκινσονικά μοντέλα. Συγκεκριμένα, εμπόδισε την ενεργοποίηση και τη μετατροπή των αστροκυττάρων στον τοξικό A1 φαινότυπο σε μοντέλα ποντικών στα οποία είχε εγχυθεί MPTP. Υποθέσεις έχουν διατυπωθεί ακόμη και για δράσεις της στον περιορισμό του οξειδωτικού stress, στην προστασία από τις τοξικές μορφές α-συνουκλεϊνής, στη βελτίωση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και στην ενίσχυση της νευρογένεσης. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να αποδειχθούν όλα τα ανωτέρω.<sup>55,56</sup>

### 3.14. Nurr1

Ο Nurr1 είναι ένας ορφανός πυρηνικός υποδοχέας και διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη, στη συντήρηση, στη διαφοροποίηση και στην επιβίωση ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ ανευρίσκεται μειωμένος στο αίμα ασθενών με ΝΠ. Ο Nurr1 ρυθμίζει πολλαπλές απαραίτητες πρωτεΐνες και ενεργοποιεί το πρωτο-ογκογονίδιο του υποδοχέα τυροσίνης-πρωτεϊνικής κινάσης *ret* για να συνδράμει στην ανάπτυξη και στην επιβίωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Επίσης, μειώνει την έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων και σχετίζεται με τη ρύθμιση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων. Συνολικά, τα ετεροδιμερή Nurr1 και υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR Nurr1) μπορεί να είναι πιθανοί στόχοι. Το IRX4204 είναι μια νέα, μικρού μοριακού βάρους ένωση που ενεργοποιεί επιλεκτικά το RXR Nurr1, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διευκολύνει τη διατήρηση και την επιβίωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων, με τις μελέτες φάσης Ι να έχουν ήδη ολοκληρωθεί. Αντίστοιχα, η αμοδιακίνη (*amodiaquine*), ένας διεγέρτης του Nurr1, φάνηκε να μειώνει τα κινητικά συμπτώματα σε παρκινσονικά μοντέλα με την προαγωγή της ανάπτυξης των ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου και αναστέλλοντας την έκφραση νευροτοξικών παραγόντων.<sup>46</sup>

### 3.15. MCC950

Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου *Park 2* (*Parkin*) σχετίζεται με την υπερενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων και την απώλεια λειτουργίας *Park2/Pink1*, που μπορεί να επιδεινώσει την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους παράγοντα NLRP3. Ο ισχυρός ειδικός αναστολέας του NLRP3, MCC950, προστατεύει από τη συσσώρευση λευκοκυττάρων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ διατηρεί την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Τέλος, επιβραδύνει τον σχηματισμό φλεγμονωδών ινιδίων που προκαλείται από την  $\alpha$ -συνουκλεΐνη. Η μελέτη του παράγοντα βρίσκεται σε φάση Ι και αποτελεί ένα νέο στόχο για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson.<sup>54</sup>

## 4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δύο στρατηγικές θεραπείας έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι στιγμής σε κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας με τη μεσολάβηση αδενοσυσχετιζόμενων ιών (*adeno-associated virus*, AAV). Συμπτωματικές θεραπείες εμπλέκουν την *in vivo* μεταφορά γονιδίων, όπως της αποκαρβοξυλάσης γλουταμικού οξέος (*GAD*), η οποία καταλύει τη σύνθεση του  $\gamma$ -αμινοβουτυρικού οξέος από γλουταμινικό, και της αρωματικής αποκαρβοξυλάσης L-αμινοξέος (*hAADC*),

ενός ενζύμου περιορισμού του ρυθμού για τη σύνθεση ντοπαμίνης, που μετατρέπει τη λεβοντόπα σε ντοπαμίνη.

Οι θεραπείες αποκατάστασης των νευρώνων οι οποίες επικεντρώνονται στην προσπάθεια αποκατάστασης των κυτταρικών λειτουργιών που επηρεάζονται στη διάρκεια της νόσου εμπλέκουν *in vivo* γονιδιακή μεταφορά δύο νευροτροφικών παραγόντων, του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από γλοία (*glial cell-derived neurotrophic factor*, GDNF) και της νευροουρίνης.

Η γονιδιακή θεραπεία (*aromatic L-amino acid decarboxylase*, AADC) λειτουργεί ως προφάρμακο, όπου η εστιασμένη αντικατάσταση του ενζύμου hAADC επιτρέπει υψηλό επίπεδο μετατροπής της λεβοντόπα σε ντοπαμίνη, σε συνθήκες συνεχούς χορήγησης λεβοντόπα. Πολλαπλές προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση hAADC σε πρωτεύοντα με αλλοιώσεις από MPTP παρήγαγε στατιστικά σημαντικές μακροπρόθεσμες βελτιώσεις στη συμπεριφορά, μείωσε τις απαιτήσεις για λεβοντόπα, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειές της. Ο φορέας που κωδικοποιεί όχι μόνο το AADC αλλά και άλλα βιοσυνθετικά ένζυμα ντοπαμίνης, όπως την υδροξυλάση της τυροσίνης και την κυκλοοδρολάση-1, βρίσκεται ακόμη σε προκλινικό στάδιο.

Ο GDNF (*glial cell derived neurotrophic factor*) είναι νευροτροφικός παράγοντας που εντοπίστηκε λόγω της ικανότητάς του να προάγει την επιβίωση των εμβρυϊκών ντοπαμινεργικών νευρώνων. *In vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν επανειλημμένα δείξει την ισχυρή ικανότητα του GDNF να ανακουφίζει από τα συμπτώματα της ΝΠ σε ζωικά μοντέλα. Εισάγεται με ιικό φορέα στο ραβδωτό σώμα και στη μέλαινα ουσία.

Η γονιδιακή θεραπεία βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο, είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος που μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα, να τροποποιήσει την εξέλιξη της νόσου και να μειώσει την ανάγκη εισαγωγής φαρμάκων ή και να περιορίσει τη δόση τους.<sup>57</sup>

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι έως τώρα διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές της ΝΠ στοχεύουν στην άμεση αναπλήρωση της ντοπαμίνης, επιτυγχάνοντας μόνο τον περιορισμό των συμπτωμάτων, ενώ φαίνεται ότι με την πάροδο του χρόνου εξαντλείται η αποτελεσματικότητά τους. Τα τελευταία έτη έχουν αποκαλυφθεί πολλά παθοφυσιολογικά μονοπάτια που οδηγούν στην εκδήλωση της νόσου, όπως το οξειδωτικό stress, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η λανθασμένη αναδίπλωση της  $\alpha$ -συνουκλεΐνης, η νευροφλεγμονή, η αυτοξειδωση της ντοπαμίνης, ενώ έχει ταυτοποιηθεί και η εμπλοκή του δισθενούς σιδήρου και του ασβεστίου.



Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί πρόσφατα αποτελούν κατά κύριο λόγο μια βελτιωμένη φαρμακοκινητικά εκδοχή των ήδη υπαρχόντων, με αποτέλεσμα την παράταση της χρήσης τους. Η ανάγκη εύρεσης τροποποιητικών της νόσου και της εξέλιξης των παραγόντων στρέφει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στην εκμετάλλευση νέων μοριακών στόχων σχετιζόμενων με την παθογένεση της ΝΠ. Η ταυτοποίηση των εμπλεκόμενων

ευρύ πεδίο έρευνας. Ταυτόχρονα, σύγχρονες τεχνικές όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και η γονιδιακή θεραπεία αποτελούν πολλά υποσχόμενες μεθόδους για την ολιστική αντιμετώπιση της νόσου. Ωστόσο, η αξιοποίηση των ευρεθειών παθοφυσιολογικών οδών είναι περιορισμένη και ο σχεδιασμός δομών που στοχεύουν σε αυτές θα μπορούσε να αποτελέσει μια καινοτόμο προσέγγιση για τη μελλοντική θεραπεία της νόσου.

## ABSTRACT

### Newer and under investigation therapies against Parkinson's disease

A.E. MOURTZI, P. THEODOSIS-NOBELOS, G. PAPAGIOUVANNIS

*Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus*

*Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(4):459–469*

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, characterized by a gradual deterioration of motor symptoms combined with neuropsychiatric disorders. The available pharmacotherapy until now is mainly aiming at the improvement of symptoms and quality of life of patients, as it mostly acts at the stage of replenishment of dopamine within the brain, a strategy that progressively fails due to the complete loss of dopaminergic neurons. The newest studies concerning the etiology, pathophysiology and pathogenesis of the disease reveal interesting therapeutic targets that could improve the effectiveness of the treatment by modifying the progression of the disease, rendering even personalized treatment possible. Receptors, genes, and proteins that play a major role in the pathophysiology of the disease have been extensively studied, and new drugs targeting them have already been approved or are under investigation.

**Key words:** Gene therapy, Novel treatment options, Parkinson's disease

## Βιβλιογραφία

1. SIMON DK, TANNER CM, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020, 36:1–12
2. BEITZ JM. Parkinson's disease: A review. *Front Biosci (Schol Ed)* 2014, 6:65–74
3. FABBRI M, ROSA MM, ABREU D, FERREIRA JJ. Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2015, 5:481–496
4. MÜLLERT. Safinamide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2020, 10:195–204
5. JENNER P, MORI A, ARADI SD, HAUSER RA. Istradefylline – a first generation adenosine A<sub>2A</sub> antagonist for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2021, 21:317–333
6. FERRÉ S, DÍAZ-RÍOS M, SALAMONE JD, PREDIGER RD. New developments on the adenosine mechanisms of the central effects of caffeine and their implications for neuropsychiatric disorders. *J Caffeine Adenosine Res* 2018, 8:121–131
7. FABBRI M, FERREIRA JJ, LEES A, STOCCHI F, POEWEW, TOLOSA E ET AL. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: A review of a new licensed medicine. *Mov Disord* 2018, 33:1528–1539
8. GREENWOOD J, PHAM H, REY J. Opicapone: A third generation COMT inhibitor. *Clin Park Relat Disord* 2020, 4:100083
9. BOZYMSKI KM, LOWE DK, PASTERNAK KM, GATESMAN TL, CROUSE EL. Pimavanserin: A novel antipsychotic for Parkinson's disease psychosis. *Ann Pharmacother* 2017, 51:479–487
10. HORN S, RICHARDSON H, XIE SX, WEINTRAUB D, DAHODWALA N. Pimavanserin versus quetiapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord* 2019, 69:119–124
11. SAHLI ZT, TAROZI FI. Pimavanserin: Novel pharmacotherapy for Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Drug Discov* 2018, 13:103–110
12. PAIK J. Levodopa inhalation powder: A review in Parkinson's disease. *Drugs* 2020, 80:821–828
13. SIMÕES RM, CALDAS AC, FERREIRA JJ. Inhaled levodopa for intermittent treatment of OFF episodes in patients with Parkinson's disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020, 13:85–101
14. HOY SM. Levodopa/carbidopa enteral suspension: A review

- in advanced Parkinson's disease. *Drugs* 2019, 79:1709–1718
15. PAHWA R, ALDRED J, GUPTA N, TERASAWA E, GARCIA-HORTON V, STEFFEN DR ET AL. Patterns of daily motor-symptom control with carbidopa/levodopa enteral suspension versus oral carbidopa/levodopa therapy in advanced Parkinson's disease: Clinical trial post hoc analyses. *Neurol Ther* 2022, 11:711–723
  16. MITTUR A, GUPTA S, MODI NB. Pharmacokinetics of Ryтары<sup>®</sup>, an extended-release capsule formulation of carbidopa-levodopa. *Clin Pharmacokinet* 2017, 56:999–1014
  17. AGARWAL P, RAY S, BURDICK D, GRIFFITH AF, MADAN A. Efficacy, and safety of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for treating levodopa-induced dyskinesia. *Expert Opin Orphan Drugs* 2018, 6:625–634
  18. MÜLLER T, KUHN W, MOHR JD. Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson's disease patients with dyskinesia. *Expert Opin Pharmacother* 2019, 20:1181–1187
  19. WAGNER J, RYAZANOV S, LEONOV A, LEVIN J, SHI S, SCHMIDT F ET AL. Anle138b: A novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2013, 125:795–813
  20. WEGRZYNOWICZ M, BAR-ON D, CALO L, ANICHTCHIK O, IOVINO M, XIA J ET AL. Depopulation of dense  $\alpha$ -synuclein aggregates is associated with rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model. *Acta Neuropathol* 2019, 138:575–595
  21. LEVIN J, SCHMIDT F, BOEHM C, PRIX C, BÖTZEL K, RYAZANOV S ET AL. The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset. *Acta Neuropathol* 2014, 127:779–780
  22. LEMOS M, VENEZIA S, RAFOLOV, HERAS-GARVIN A, SCHMIDHUBER S, GIESE A ET AL. Targeting  $\alpha$ -synuclein by PD03 AFFITOPE<sup>®</sup> and Anle138b rescues neurodegenerative pathology in a model of multiple system atrophy: Clinical relevance. *Transl Neurodegener* 2020, 9:38
  23. WEIHOFFEN A, LIU YT, ARNDT JW, HUY C, QUAN C, SMITH BA ET AL. Development of an aggregate-selective, human-derived  $\alpha$ -synuclein antibody B1B054 that ameliorates disease phenotypes in Parkinson's disease models. *Neurobiol Dis* 2019, 124:276–288
  24. BAE EJ, LEE HJ, ROCKENSTEIN E, HO DH, PARK EB, YANG NY ET AL. Antibody-aided clearance of extracellular  $\alpha$ -synuclein prevents cell-to-cell aggregate transmission. *J Neurosci* 2012, 32:13454–13469
  25. MASLIAH E, ROCKENSTEIN E, MANTE M, CREWS L, SPENCER B, ADAME A ET AL. Passive immunization reduces behavioral and neuropathological deficits in an alpha-synuclein transgenic model of Lewy body disease. *PLoS One* 2011, 6:e19338
  26. MANDLER M, VALERA E, ROCKENSTEIN E, MANTE M, WENINGER H, PATRICK C ET AL. Active immunization against alpha-synuclein ameliorates the degenerative pathology and prevents demyelination in a model of multiple system atrophy. *Mol Neurodegener* 2015, 10:10
  27. GAMES D, VALERA E, SPENCER B, ROCKENSTEIN E, MANTE M, ADAME A ET AL. Reducing C-terminal-truncated alpha-synuclein by immunotherapy attenuates neurodegeneration and propagation in Parkinson's disease-like models. *J Neurosci* 2014, 34:9441–9454
  28. JANKOVIC J, GOODMAN I, SAFIRSTEIN B, MARMON TK, SCHENK DB, KOLLER M ET AL. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti- $\alpha$ -synuclein monoclonal antibody, in patients with Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018, 75:1206–1214
  29. ZUNKE F, MOISE AC, BELUR NR, GELYANA E, STOJKOVSKA I, DZAFER-BEGOVIĆ H ET AL. Reversible conformational conversion of  $\alpha$ -synuclein into toxic assemblies by glucosylceramide. *Neuron* 2018, 97:92–107.e10
  30. MAZZULLI JR, XU YH, SUN Y, KNIGHT AL, McLEAN PJ, CALDWELL GA ET AL. Gaucher disease glucocerebrosidase and  $\alpha$ -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell* 2011, 146:37–52
  31. KIM S, YUN SP, LEE S, UMANAH GE, BANDARU VVR, YIN X ET AL. GBA1 deficiency negatively affects physiological  $\alpha$ -synuclein tetramers and related multimers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018, 155:798–803
  32. SCHNEIDER SA, ALCALAY RN. Precision medicine in Parkinson's disease: Emerging treatments for genetic Parkinson's disease. *J Neurol* 2020, 267:860–869
  33. TAYLOR M, ALESSI DR. Advances in elucidating the function of leucine-rich repeat protein kinase-2 in normal cells and Parkinson's disease. *Curr Opin Cell Biol* 2020, 63:102–113
  34. FUJI RN, FRAGELLA M, BACA M, BAPTISTA MAS, BRODBECK J, CHAN BK ET AL. Effect of selective LRRK2 kinase inhibition on nonhuman primate lung. *Sci Transl Med* 2015, 7:273ra15
  35. BAPTISTA MAS, MERCHANT K, BARRETT T, BHARGAVA S, BRYCE DK, ELLIS JM ET AL. LRRK2 inhibitors induce reversible changes in nonhuman primate lungs without measurable pulmonary deficits. *Sci Transl Med* 2020, 12:eaav0820
  36. JENNINGS D, HUNTWORK-RODRIGUEZ S, VISSERS MFJM, DARY-ANI VM, DIAZ D, GOO MS ET AL. LRRK2 inhibition by B1B122 in healthy participants and patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2023, 38:386–398
  37. HUTTUNEN HJ, SAARMA M. CDFN protein therapy in Parkinson's disease. *Cell Transplant* 2019, 28:349–366
  38. AIRAVAARA M, HARVEY BK, VOUTILAINEN MH, SHEN H, CHOU J, LINDHOLM P ET AL. CDFN protects the nigrostriatal dopamine system and promotes recovery after MPTP treatment in mice. *Cell Transplant* 2012, 21:1213–1223
  39. LINDHOLM P, VOUTILAINEN MH, LAURÉN J, PERÄNEN J, LEPPÄNEN VM, ANDRESSOO JO ET AL. Novel neurotrophic factor CDFN protects and rescues midbrain dopamine neurons *in vivo*. *Nature* 2007, 448:73–77
  40. BORKAR N, MU H, HOLM R. Challenges and trends in apomorphine drug delivery systems for the treatment of Parkinson's disease. *Asian J Pharm Sci* 2018, 13:507–517
  41. BEZARD E, PIOLI EY, GIRARD F, MUTEL V, KEYWOOD C, TISON F ET AL. The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model. *Mov Disord* 2014, 29:1074–1079
  42. SCIAMANNA G, PONTERIO G, TASSONE A, MALTESE M, MADEO G, MARTELLA G ET AL. Negative allosteric modulation of mGlu5 receptor rescues striatal D2 dopamine receptor dysfunction in rodent models of DYT1 dystonia. *Neuropharmacology*

- gy 2014, 85:440–450
43. TISON F, KEYWOOD C, WAKEFIELD M, DURIF F, CORVOL JC, EGGERT K ET AL. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016, 31:1373–1380
  44. PARK A, STACY M. Disease-modifying drugs in Parkinson's disease. *Drugs* 2015, 75:2065–2071
  45. STOKERT B, BARKER R A. Recent developments in the treatment of Parkinson's disease. *F1000Res* 2020, 9:F1000 Faculty Rev-862
  46. ZHANG CL, HAN QW, CHEN NH, YUAN YH. Research on developing drugs for Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2021, 168:100–109
  47. MAHUL-MELLIER AL, FAUVET B, GYSBERS A, DIKIY I, QUESLATI A, GEORGEON S ET AL. c-Abl phosphorylates  $\alpha$ -synuclein and regulates its degradation: Implication for  $\alpha$ -synuclein clearance and contribution to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2014, 23:2858–2879
  48. KARUPPAGOUNDER SS, BRAHMACHARI S, LEE Y, DAWSON VL, DAWSON TM, KO HS. The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep* 2014, 4:4874
  49. HEBRON ML, LONSKAYA I, OLOPADE P, SELBY ST, PAGAN F, MOUSSA CEH. Tyrosine kinase inhibition regulates early systemic immune changes and modulates the neuroimmune response in  $\alpha$ -synucleinopathy. *J Clin Cell Immunol* 2014, 5:259
  50. PAGAN F, HEBRON M, VALADEZ EH, TORRES-YAGHI Y, HUANG X, MILLS RR ET AL. Nilotinib effects in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Parkinsons Dis* 2016, 6:503–517
  51. PÉREZ-SEGURA I, SANTIAGO-BALMASEDA A, RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ LD, MORALES-MARTÍNEZ A, MARTÍNEZ-BECERRIL HA, MARTÍNEZ-GÓMEZ PA ET AL. PPARs and their neuroprotective effects in Parkinson's disease: A novel therapeutic approach in  $\alpha$ -synucleinopathy? *Int J Mol Sci* 2023, 24:3264
  52. CHANG KH, CHEN CM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9:597
  53. THEODOSIS-NOBELOS P, PAPAGIOUVANNIS G, REKKA EA. A review on vitamin E natural analogues and on the design of synthetic vitamin E derivatives as cytoprotective agents. *Mini Rev Med Chem* 2021, 21:10–22
  54. SÖDERBOM G. Status and future directions of clinical trials in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2020, 154:153–188
  55. DU RW, BU WG. Simvastatin prevents neurodegeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease via inhibition of A1 reactive astrocytes. *Neuroimmunomodulation* 2021, 28:82–89
  56. THEODOSIS-NOBELOS P, PAPAGIOUVANNIS G, TZIONA P, KOUROUNAKIS PN, REKKA EA. Antioxidant serine-(NSAID) hybrids with anti-inflammatory and hypolipidemic potency. *Molecules* 2021, 26:4060
  57. SUDHAKAR V, RICHARDSON RM. Gene therapy for Parkinson's disease. *Prog Neurol Surg* 2018, 33:253–264
- Corresponding author:*
- G. Papagiouvanis, 7Y. Frederickou street, 1036 Pallouriotisa, Nicosia, Cyprus  
e-mail: hsc.pag@frederick.ac.cy
-