

Broj 3 • septembar 2023. № 3 • September 2023.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**  
Trends in **Molecular Biology**



GODINA OD OTKRIĆA  
SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.  
IMGGI • IMGGE

<b>70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK</b> .....	8
The 70 <sup>th</sup> anniversary of the discovery of DNA secondary structure	
Goran Brajušković	
<b>Varijabilnost mitohondrijskog genskog pula stanovnika Republike Srbije</b> .....	18
Mitochondrial gene pool variability of the residents of the Republic of Serbia	
Slobodan Davidović, Jelena M. Aleksić, Milena Stevanović i Nataša Kovačević Grujičić	
<b>Sekvenciranje dugih fragmenata – sledeći nivo genomskih istraživanja</b> .....	38
Long read sequencing – the next level in genomic research	
Dušanka Savić-Pavićević, Lana Radenković, Luka Velimirov, Nemanja Radovanović, Anastasija Ninković, Nemanja Garai, Miloš Brkušanin, Marko Panić, Jovan Pešović	
<b>Stereotipija B-ćelijskog receptora u hroničnoj limfocitnoj leukemiji</b> .....	58
B-cell receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia	
Teodora Karan-Đurašević	
<b>Sadašnjost i budućnost primene sekvenciranja nove generacije za retke bolesti</b> .....	78
Present and future of next-generation sequencing application for rare diseases	
Maja Stojiljković i Jovana Komazec	
<b>Uloga vazopresinskog sistema paraventrikularnog jedra u razvoju hipertenzije</b> .....	90
The role of paraventricular nucleus vasopressin system in development of hypertension	
Bojana Stevanović, Nina Japundžić-Žigon	
<b>Antioksidativni i antiinflamatorni efekti suplementacije orasima (<i>Juglans regia</i> L.) na srce u metaboličkom sindromu izazvanom ishranom bogatom fruktozom</b> .....	106
Antioxidative and antiinflammatory effects of walnut supplementation ( <i>Juglans regia</i> L.) on heart with fructose-rich diet-induced metabolic syndrome	
Maja Bubić, Maja Živković	
<b>PHACTR1 u kardiovaskularnim bolestima: od studija asocijacije na celokupnom genomu do funkcionalnih studija</b> .....	122
PHACTR1 in cardiovascular disease: from genome-wide association studies to functional studies	
Jovana Kuveljić, Tamara Djurić	
<b>Uloga ciljanih (epi)genetičkih modifikacija u potencijalnoj terapiji dijabetesa</b> .....	138
The role of targeted (epi)genetic modifications in potential diabetes therapy	
Marija Đorđević, Svetlana Dinić, Mirjana Mihailović, Aleksandra Uskoković, Nevena Grdović, Jelena Arambašić Jovanović, Melita Vidaković	
<b>Uticaj delecije gena <i>Mif</i> na razvoj gojaznosti i steatoze jetre kod miševa na režimu ishrane obogaćene fruktozom</b> .....	151
The effects of deletion of the <i>Mif</i> gene on the development of obesity and hepatic steatosis in mice on fructose enriched diet	
Ljupka Gligorovska i Ana Djordjevic	
<b>Varijante i transkripcija gena koji kodiraju komponente leptinskog signalnog puta, inflamacije i antioksidativne zaštite u patogenezi multiple skleroze</b> .....	168
Variants and transcription of genes of the leptin signaling pathway, inflammation and antioxidant protection in pathogenesis of multiple sclerosis	
Ivana Kolić, Ljiljana Stojković	
<b>Parkinsonova bolest – dokle se stiglo?</b> .....	184
Parkinson's disease – state of the art	
Jadranka Miletić Vukajlović, Dunja Drakulić	
<b>Značaj farmakogenetike u terapijskom pristupu akutnog ishemijskog moždanog udara rekombinovanim tkivnim aktivatorom plazminogena</b> .....	205
Importance of pharmacogenetics for ischemic stroke therapy with recombinant tissue plasminogen activator	
Marija Dušanović Pjević	
<b>Beta-adrenergički receptori i kinaze uključene u proces njihove nishodne regulacije u eksperimentalnom modelu kardiomiopatije izazvane doksorubicinom</b> .....	218
Beta-adrenergic receptors and kinases involved in the process of their downregulation in experimental model of cardiomyopathy induced by doxorubicin	
Marija Kosić, Zorica Nešić, Nina Žigon	
<b>Uticaj genetičkih faktora na efikasnost i toksičnost terapije metotreksatom kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom</b> .....	232
Genetic factors impacting the efficacy and toxicity of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients	
Milka Grk	
<b>Ekstrakti briofita kao imunomodulatori</b> .....	245
Bryophyte extracts as immunomodulators	
Tanja Lunić, Bojan Božić, Biljana Božić Nedeljković	
<b>Struktura, funkcija i regulacija ekspresije gena za akvaporine pri suši kod biljaka</b> .....	256
Structure, function and regulation of aquaporin gene expression during drought in plants	
Marija Đurić	
<b>Identifikacija gena za arabinogalaktanske proteine (AGP) biljaka korišćenjem metoda mašinskog učenja</b> .....	269
Identification of AGP genes of plants using machine learning methods	
Danijela Paunović	

## **Predgovor**

Prošlo je 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK. Od tog momenta molekularna biologija se razvija neverovatnom brzinom. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ u svakom poglavlju pokazuju fascinantne domete koje dostiže molekularna biologija našeg vremena. I Nobelove nagrade se skoro svake godine dodeljuju za postignuća iz ove naučne discipline. A naši molekularni biolozi drže korak sa modernim trendovima. Jedan od autora ovog Zbornika govori : „Bez sumnje, ono što je otkriće elektrona bilo za 20. vek to su otkrića genomike za 21. vek.“ Autori „Trendova u molekularnoj biologiji 3“ ni najmanje ne sumnjaju u to.

Ove godine TMB3 prati i suplement, Knjiga apstrakata Drugog kongresa molekularnih biologa Srbije (CoMBoS2). Pod pokroviteljstvom Srpskog društva za molekularnu biologiju, Beograd je bio 2023. godine mesto susretanja molekularnih biologa Srbije, regiona i Evrope. Doprinos Kongresu, koji su obeležila inspirativna predavanja i inovativne naučne ideje, dali su svi molekularni biolozi Srbije. Formula uspešnosti i ovde je bila aktuelna:

**„Svi za jednog, jedan za svi!“**

**Sonja Pavlović**

## Iz recenzija Tematskog zbornika *Trendovi u molekularnoj biologiji*

Treći broj *Trendova u molekularnoj biologiji* predstavlja nastavak dobre prakse prikazivanja najboljih naučnih radova mladih istraživača Republike Srbije u oblasti molekularne biologije, kao i najznačajnijih otkrića i metodoloških pomaka u ovoj oblasti. Osim ovog glavnog cilja, *Trendovi* ne zaboravljaju značajne godišnjice i podsećanja na najznačajnija dostignuća i prekretnice u razvoju molekularne biologije. Tako je u ovom trećem broju prikazan jedan od temeljnih radova u ovoj oblasti – 70 godina od otkrića sekundarne strukture DNK. Radovi koji su obeležili prošlu godinu i koji su ovde prikazani odnose se na proučavanje genoma starih humanih populacija i evolucije (Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2022), a metodološki pomak je sekvenciranje dugih fragmenata DNK.

*Trendovi u molekularnoj biologiji* 3 svojim sadržajem u potpunosti su opravdali naziv koji nose – prikazani radovi su tematski aktuelni, inspirativni i veoma značajni u naučnom i širem društvenom smislu. Ova publikacija predstavlja svojevrsni presek stanja u molekularnoj biologiji u Srbiji i deo je napora da se prate trendovi i drži korak sa molekularnom biologijom u svetu. Zbog značaja koji ima, nadam se da će se trend objavljivanja *Trendova* nastaviti i narednih godina.

**Dr Svetlana Radović, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je treći broj u nizu izdanja koje ima za cilj da prikaže naučne rezultate iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije u prethodnoj godini. Sačinjen je od 18 poglavlja, od kojih 12 predstavljaju revijske radove proizašle iz doktorskih disertacija mladih doktora nauka u kojima je prikazan njihov doprinos određenoj naučnoj oblasti molekularne biologije koja je povezana sa temom njihove disertacije. Preostalih 6 poglavlja su prikazi aktuelnih tema iz molekularne biologije u kojima su naši naučnici dali svoj značajni doprinos. Uvodno poglavlje je posvećeno jubileju, sedamdesetogodišnjici od otkrića strukture molekula DNK, momentu kad je molekularna biologija krupim koracima krenula ka budućnosti, u kojoj je uz ITK tehnologije postala vodeća nauka.

Veliki broj poglavlja iz Zbornika (12) je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. To je, očigledno, najznačajnija tema za naše istraživače koji se bave molekularnom biologijom. Tu su i 3 poglavlja iz oblasti farmakogenomike, koja predstavlja najnoviji trend u medicini – personalizovana (precizna) medicina. Ova 3 rada svedoče o tome da naši naučnici prate najnovija stremljenja u medicini. Posebno treba istaći doprinos mladih istraživača iz grupe medicinskih fakulteta ovom izdanju. Čak četvoro istraživača sa Medicinskog fakulteta i jedan sa Stomatološkog fakulteta su priložili poglavlja nastala iz njihovih doktorskih disertacija. Ovo pokazuje da medicina u Srbiji prati svetske trendove. Ovaj broj Tematskog zbornika svedoči i o tome da su značajna postignuća molekularnih biologa u Srbiji donela napredak našoj medicini. Prva dva broja Tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 1 i 2“ su doživela veliko interesovanje. Imala su i svoju promociju na Sajmu knjiga. Interesovanje autora da objave svoje rezultate u tematskom zborniku „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ govori da je ovaj tip publikacije nedostajao našoj naučnoj zajednici.

**Dr Vesna Škodrić Trifunović, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ sadrži prikaze nekih od najznačajnijih tema u molekularnoj biologiji, počev od ovogodišnjeg jubileja - 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK, preko odabira aktuelnosti koje su obeležile prethodnu godinu u svetu, do naučnih rezultata iz ove oblasti koje su ostvarili istraživači iz Srbije. U okviru Aktuelnih tema, sumirani su rezultati istraživanja iz oblasti fiziologije i medicine za koje je u 2022. godini dodeljena Nobelova nagrada, a odnose se na genomiku starih humanih populacija i evoluciju. Takođe, dat je i prikaz metode sekvenciranja dugih fragmenata, koja je po časopisu *Nature Methods* odabrana za metodu 2022. godine. Preostale teme su iz oblasti kojima se bave istraživači iz Srbije, a koje uključuju istraživanja iz biomedicine, farmakogenomike, kao i molekularne biologije biljaka. Važno je istaći da su mladi doktori nauka aktivno učestvovali u izradi ovog Zbornika, tako da 12 poglavlja u okviru navedenih oblasti predstavljaju revijske radove proizašle iz njihovih doktorskih disertacija odbranih u prethodnoj godini.

Značajno je da se ovaj Tematski zbornik objavljuje već treću godinu za redom, kao i to da su u njegovoj realizaciji ove godine učestvovali istraživači iz različitih naučnih instituta (3) i fakulteta (3) Univerziteta u Beogradu. Ove činjenice ohrabruju, ukazujući da u našoj zemlji postoji kontinuitet u istraživanjima u molekularnoj biologiji koja su aktuelna u svetu, uz to da su dobijeni rezultati iz ove oblasti dostupni i široj javnosti na maternjem jeziku. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je tematski zbornik u kome su objedinjeni rezultati fundamentalnih i primenjenih istraživanja u molekularnoj biologiji ostvarenih u našoj zemlji, iz tematskih oblasti koje su prepoznate i aktuelne u svetu.

**Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu**

## Parkinsonova bolest – dokle se stiglo?

Jadranka Miletić Vukajlović<sup>1</sup>, Dunja Drakulić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorija za fizičku hemiju, Institut za nuklearne nauke „Vinča“,

Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd

<sup>2</sup>Laboratorija za molekularnu biologiju i endokrinologiju, Institut za nuklearne nauke „Vinča“,

Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Kontakt: jadranka@vin.bg.ac.rs; drakulic@vin.bg.ac.rs

### Apstrakt

Parkinsonova bolest (PB) je kompleksno progresivno neurodegenerativno oboljenje sa nerazjašnjenom etiopatogeneom. Odlikuje je, između ostalog, narušena struktura i funkcija komponenti dopaminskog sistema u delu mozga u kome se nalaze centri za izvođenje voljnih pokreta, kogniciju i pamćenje, dok su na ćelijskom nivo karakteristične neuroinflamacija, narušavanje strukture i funkcija mnogih organela uključujući mitohondrije, lizosome ili transportne vezikule, poremećen redoks status, nepravilno savijanje proteina koje uslovljava njihovo neadekvatno funkcionisanje, stvaranje unutarćelijskih depozita različitih supstanci (molekula/jona). Obično se manifestuje kombinacijom niza motornih i nemotornih simptoma, uključujući tremor pri mirovanju, usporenost i osiromašenost pokreta (bradikinezija), ukočenost mišića (rigidnost) ruku, nogu i vrata, gubitak posturalnih refleksa, fleksibilan položaj tela, kao i konstipacija, urinarna disfunkcija, impotencija, poremećaji faza sna, prekomerna dnevna pospanost, nemogućnost gutanja pljuvačke, znojenje, mučnina, anksioznost, apatija, depresija, demencija. Dijagnostikovanje PB se vrši posredno na osnovu prisustva minimum dva motorna simptoma i adekvatan odgovor na antiparkinson terapiju, a sa sigurnošću se potvrđuje tek post-mortem analizama utvrđivanjem postojanja karakterističnih patohistoloških promena u različitim regionima mozga. Kao potencijalni uzročnici njenog nastanka i progresije izdvajaju se genski faktori, faktori spoljašnje sredine, kao i njihovo međusobno delovanje. Iza zovi PB su ne samo nemogućnost ranog uspostavljanja dijagnoze, poteškoće u procenjivanju toka bolesti, identifikacija potencijalnih biomarkera i signalnih puteva koji su uključeni u patogenezu, njihova uloga u kliničkoj prezentaciji bolesti, već i terapija. Iako se ovo hronično oboljenje leči različitim lekovima (farmakoterapija), hirurškim zahvatima, i potpornim, komplementarnim i alternativnim terapijama, ni jedan od navedenih vidova terapije ne omogućava potpuno ozdravljenje već kontrolu simptoma radi što dužeg nezavisnog funkcionisanja obolelih.

**Ključne reči:** Parkinsonova bolest (PB), etiopatogeneza, kliničke karakteristike, dijagnostika, terapija.

## Parkinson's disease – state of the art

Jadranka Miletić Vukajlović<sup>1</sup>, Dunja Drakulić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Physical Chemistry, "Vinca" Institute of Nuclear Sciences, National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade

<sup>2</sup>Laboratory of Molecular Biology and Endocrinology, "Vinca" Institute of Nuclear Sciences, National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade

Correspondence: jadranka@vin.bg.ac.rs; drakulic@vin.bg.ac.rs

### Abstract

Parkinson's disease (PD) is a complex progressive neurodegenerative disease with uncertain etiopathogenesis. Among others, it is characterized by impaired structure and function of components of the dopamine system in regions of the brain responsible for performing voluntary movements, cognition and memory; neuroinflammation; disruption of structure and function of various organelles including mitochondria, lysosomes or transport vesicles, disturbed redox status, misfolding of proteins, intracellular deposition of various substances (molecules/ions). Usually PD is manifested by a combination of several motor and non-motor symptoms, including resting tremor, slowness of movement and speed (bradykinesia), stiffness of arms, legs and neck muscles (rigidity), loss of postural reflexes, flexible body position, along with constipation, urinary dysfunction, impotence, sleep disorders, excessive daytime sleepiness, inability to swallow saliva, sweating, nausea, anxiety, apathy, depression, dementia. Diagnosing is performed indirectly based on the presence of at least two motor symptoms and an adequate response to antiparkinsonian therapy, while it can be confirmed with certainty only by post-mortem analysis according to the existence of characteristic pathohistological changes in different regions of the brain. In PD pathogenesis the relative contribution of genes, environmental/lifestyle factors, as well as their specific interactions has been recognized. The challenges of PD are not only the impossibility of early diagnosis, difficulties in assessing the course of the disease, the identification of potential biomarkers and signaling pathways involved in pathogenesis, their role in the clinical presentation of the disease, but also the therapy. Although the PD patients are treated with various drugs (pharmacotherapy), surgical interventions, and supportive, complementary and alternative therapies, none of the mentioned types of therapy provide the healing but they enable the control of the symptoms for the longest possible independent functioning of the patients.

**Key words:** Parkinson's disease (PD), etiopathogenesis, clinical characteristics, diagnosis, therapy.



## Uvod

Starenje je složen fenomen koji ne samo da utiče na fizičke i mentalne funkcije čoveka već povećava i rizik od razvijanja mnogobrojnih patoloških stanja koji imaju efekat na celokupan organizam. Najkarakterističnije i najizraženije promene koje su povezane sa bolestima starenja su: gubitak pamćenja, smanjenje kognitivnih sposobnosti i/ili motornih funkcija. Stoga, starenje predstavlja jedan od glavnih faktora rizika za razvoj mnogobrojnih degenerativnih bolesti koje karakteriše progresivni gubitak neurona u centralnom nervnom sistemu (CNS) [1]. Među patofiziološkim promenama koje se javljaju u mozgu tokom starenja, javi i progresiji neurodegeneracije potencijalno doprinose narušen oksidativni status, promene u energetsom metabolizmu, neuroinflamacija, akumulacija proteinskih agregata, disfunkcija neurovaskularnog sistema, aktivacija imunog sistema, i drugo [2].

Neurodegenerativne bolesti pored toga što utiču na kvalitet života pojedinca, utiču i na njihove celokupne porodice i društvo u mnogobrojnim aspektima, kako psihološkim, tako i socijalnoekonomskim [3]. Zbog toga se različitim aspektima neurodegenerativnih bolesti već dugi niz godina bave brojne studije. Rezultati tih istraživanja mogu pružiti potencijalne odgovore o nastanku i progresiji neurodegenerativnih bolesti (poput Parkinsonove bolesti (PB), Alchajmerove bolesti (AB), i amiotrofične lateralne skleroze (ALS), i drugih), kao i o specifičnim biomarkerima za predikciju razvoja bolesti, procenu stanja pacijenata, kao i o onima koji će dati indicaciju pozitivnog odgovora na terapiju [4]. Za lečenje većine bolesti koriste se različite terapijske strategije kojima se samo usporavaju neurodegenerativne promene i kontrolišu simptomi, i koje ne dovode do potpunog oporavka pacijenta. Stoga, identifikacija biomarkera, kao primena novih, efikasnijih terapijskih pristupa (neuroprotektivne terapije ili terapije kojima se bolest modifikuje) bi potencijalno omogućili rano dijagnostikovanje bolesti i poboljšanje kvaliteta života, ozdravljenje obolelih, pa čak bi i predupredili nastanak bolesti [5].

## Parkinsonova bolest: klinička slika i dijagnostikovanje

Parkinsonizam predstavlja grupu neuroloških, motoričkih poremećaja koja se prepoznaje po kombinaciji niza simptoma uključujući tremor pri mirovanju, usporenost i osiromašenost pokreta (bradikinezija), ukočenost mišića ruku, nogu i vrata (rigiditet), semifleksioni stav tela, poremećaj ravnoteže, motornu blokadu pri kretanju, izostanak mimike lica (hipomija), i ostalo [6]. Pored ovih simptoma kod većeg broja obolelih tokom vremena razvija se i depresija, a kod trećine javlja se i intelektualno propadanje.

Na osnovu porekla i uzroka nastanka, razlikuje se:

- idiopatska ili primarna Parkinsonova bolest (PB);
- nasledni odnosno hereditarni parkinsonizam koji se javlja kod 10-15% obolelih;
- stečeni ili sekundarni parkinsonizam nastaje kao posledica dejstva nekog od poznatih faktora poput traume glave usled čega se, na primer, stvara subduralni hematoma koji pritiska pojedine regione mozga i dovodi do trajnih oštećenja; hidrocefalusa; strukturnih lezija mozga usled tumora, infarkta koji je zahvatio mezencefalon ili bazalne ganglije; trovanja manganom i ugljen monoksidom; upotrebe i zloupotrebe različitih lekova (na primer, antipsihotika fenotiazina, tioksantena, butirofenona ili rezerpina, koji blokiraju dopaminergičke receptore); poremećaja metabolizma, ateroskleroze, encefalitisa koji zahvata bazalne ganglije, i drugo;
- atipični parkinson sindrom u kome je parkinsonizmu pridružen i niz drugih neuroloških poremećaja uključujući i poremećaje pokretljivosti bulbusa, amiotrofiju, ranu demenciju, rane autonomne poremećaje;
- parkinsonizam u okviru heredo-degenerativnih bolesti kao deo složenije kliničke slike.

Parkinsonova bolest je progresivno neurodegenerativno oboljenje CNS sa globalnom rasprostranjenošću većom od šest miliona ljudi, što je izdvaja kao jednu od vodećih neuroloških poremećaja [7]. Iako su bolest i veći broj simptoma opisani pre više od 2 veka od strane dr Džejmisa Parkinsona (*James Parkinson*), njena tačna etiologija nije u potpunosti poznata. Starenje i ćelijski procesi vezani za starenje izdvajaju se kao glavni rizici za njeno dobijanje i progresiju [8]. Osim toga, neidentifikovani patogen (virus ili bakterija) u crevima, prema Braak-ovoj hipotezi [9,10], odgovoran je za pojavu premotorne faze bolesti i formiranje patoloških promena u mozgu, takozvanih, Levijevih telašaca (LT) i Levijevih neurita (LN) u predilekcionim mestima, a koje se šire ka olfaktornom traktu i vagalnim nervima prema i unutar CNS.

U najvećem broju slučajeva PB se javlja sporadično, mada na njeno dobijanje i progresiju može imati uticaj i genetička predispozicija, kao i uticaj spoljašnjih faktora uključujući izloženost toksičnim i infektivnim supstancama (na primer pesticidi, zagađena voda, i drugo) [11,12]. Iako se može javiti u svim životnim dobima, pretežno je bolest muške, starije populacije jer se češće javlja u šestoj i sedmoj deceniji života kod muškaraca (odnos muškarci žene 3:2) [7,13].

Kod većine PB pacijenata ispoljavanje motornih i/ili nemotornih simptoma je individualno, postepeno i asimetrično, i može zavisiti od samog toka bolesti [14]. Za najraniji stadijum PB karakteristično je asimetrično ispoljavanje motornih simptoma koji su teško prepoznatljivi i nekada se javljaju i godinama ranije poput motornih simptoma (tremor mišića, bradikinezija, rigidnost, promene u hodu, i ostali). Na početku bolesti, tremor mišića je maksimalan u stanju mirovanja i postaje izraženiji kod emocionalnog uzbuđenja i/ili umora, dok se u pokretu smanjuje, a u snu nestaje. Tremorom su najjače zahvaćene šake, ruke i noge, pa mišići vilice, usana, očnih kapaka i čela. Razlikuje se [15]: *posturalni tremor*, koji se javlja u antigravitacionom položaju; *akcioni (kinetički) tremor* koji se javlja isključivo prilikom pokreta određenog dela tela; i *tremor u mirovanju* koji je najkarakterističniji simptom PB [16]. Tremor u mirovanju se javlja asimetrično, i to prvo u gornjim ekstremitetima, a kako bolest napreduje, može zahvatiti i ostale ekstremitete, usne, vilicu i jezik, a izuzetno retko vrat i glavu. Bradikinezija je karakterističan simptom svih obolelih, nepoznate patofiziologije [17]. Rigidnost se javlja kod više od 90% PB pacijenata i obično se ispoljava na strani tela koju bolest inicijalno zahvata, a koja je već zahvaćena bradikinezijom i tremorom. Karakteriše ga povišen tonus agonističkih i antagonističkih mišića [9,18,19], skraćeno vreme njihove relaksacije čime se ograničava obim pokretanja udova i javlja se nelagodnost, ali i bol. Eksperimentalni podaci ukazuju da na pojavu rigiditeta jedne strane tela utiču promene u suprotnoj hemisferi mozga i narušena kontrola motornih impulsa i petlji [9,18,20,21].

U ranoj fazi PB javljaju se i nemotorni simptomi (konstipacija, urinarna disfunkcija, impotencija, poremećaji REM faze sna, prekomerna dnevna pospanost, nemogućnost gutanja pljuvačke, znojenje, mučnina, anksioznost, apatija, depresija, demencija, i drugi) [22,23]. Gubitak čula mirisa (hiposmija) je jedan od najkarakterističnih i vrlo čestih simptoma PB, koji se može ispoljiti i nekoliko godina pre zvanične dijagnoze [7,23,24], dok se gastrointestinalni problemi javljaju čak kod više od polovine pacijenata i deceniju pre ispoljavanja prvih motornih simptoma [7,25]. Na početku bolesti oboleli mogu izgledati i depresivno zbog usporenih i smanjenih pokreta mišića lica. Napredovanjem bolesti tremor može postati manje izražen, a ispoljavaju se i dodatni motorni simptomi koji obolelima otežavaju izvršavanje radnji/pokreta kao što su ustajanje i okretanje u krevetu, oblačenje, uključujući zakopčavanje dugmadi i vezivanja pertli [26]. Postepeno, lice im postaje hipomimično poput maske, s karakterističnim položajem usta i smanjenim treptanjem, dok im je govor hipofoničan i monoton zbog poremećaja artikulacije. Kod mnogih PB pacijenata javlja se i rigiditet bez tremora, sa čijim napredovanjem usled bolova u mišićima i osećaja umora pokreti se teško započinju (akinezija), postaju smanjeni (hipokinezija) i sporiji (bradikinezija). Sa progresijom bolesti brzina i amplituda jednostavnih, repetitivnih pokreta se smanjuju do njihovog potpunog gubitka [27]. S odmicanjem

bolesti, javlja se posturalna nestabilnost koju karakteriše pogrbljeno držanje tela ka napred sa savijenim donjim ekstremitetima u kolenima, sve teže započinjanje kretanja, otežano okretanje i zaustavljanje, nesiguran hod sa sitnim koracima, posrtanje, ubrzavanje i naginjanje usled gubitka posturalnih refleksa, flektirane ruke uz telo bez njihanja pri hodanju, i drugo. Posturalna nestabilnost se obično javlja u uznapređaloj fazi bolesti i predstavlja jedan od najtežih simptoma. Narušeno pravilno držanje tela, njegova nestabilnosti izražena sklonost ka padovima i gubitak samostalnosti kod ovog simptoma povezuje se sa značajnim gubitkom holinergetičkih neurona [27,28,29]. Osim toga, vrlo često se javljaju i poteškoće sa gutanjem i aspiracijom hrane. Usled hipokinezije i smanjene kontrole distalne muskulature manifestuje se i progresivna mikrografija (pisanje sitnim slovima) i znatno se otežava izvođenje mnogih svakodnevnih rutinskih aktivnosti.

Pacijenti sa PB mogu se klasifikovati na osnovu kliničke slike i ispoljavanja motornih simptoma u četiri kategorije [30-32]. U prvu kategoriju spadaju mlađe osobe kod kojih se bolest razvija sporije i koje odlikuje niži stepen kognitivnih oštećenja, ali veće fluktuacije u razvoju motornih simptoma, najverovatnije zbog dužine trajanja antiparkinson terapije. Drugu kategoriju čine pacijenti sa izraženim tremorom, sporijom progresijom bolesti i izraženim komplikacijama tokom terapije zbog lošijeg odgovora na levodopu (L-dopu). U trećoj kategoriji su pacijenti kod kojih tremor nije dominantni motorni simptom, koji imaju sporiju progresiju bolesti i slabije komplikacije tokom terapije, ali i lošiji odgovor na antiparkinson terapiju. Poslednjoj kategoriji pripadaju pacijenti bez kognitivnih oštećenja, ali kod kojih se bolest brzo razvija.

Iako postoje mnogobrojne skale na osnovu kojih se procenjuje stepen motornih oštećenja i invaliditeta kod PB pacijenata, najčešće korišćena je H&Y (Hoehn i Yahr) skala [33], kojom se grubo određuje progresija bolesti i kojom se mogu porediti grupe PB pacijenata. Ova skala je u rasponu od 0 do 5. *Stadijumom 0* se opisuje PB pacijent koji nema znakove bolesti. *Stadijum 1* podrazumeva sam početak bolesti u kom se javlja jednostrana i aksijalna zahvaćenost tela, dok u *stadijumu 2* simptomi zahvataju obe strane tela bez poremećaja ravnoteže. Blaga do umerene obostrane zahvaćenosti tela i posturalna nestabilnost klasifikuje PB pacijenta u *stadijumu 3*, a stanje kada su simptomi sve izraženiji i PB pacijenti sve onesposobljeniji, ali sa mogućnošću samostalnog hodanja i stajanja karakteriše *stadijum 4*. *Stadijum 5* podrazumeva da PB pacijent ne može da vodi brigu o sebi, zavisi od tuđe pomoći, vezan je za kolica ili krevet [27,34,35].

Dijagnostikovanje PB se vrši posredno, klinički od strane neurologa. Neuroradiološke metode poput CT skenera i magnetne rezonance ne mogu se samostalno koristiti za postavljanje dijagnoze PB, već se one koriste u kombinaciji sa kliničkom slikom pacijenta, i anamnezom koja podrazumeva informacije o povredi glave, hidrocefalusu, moždanom udaru, terapiji koju pacijent uzima, izloženosti toksinima, tipičnim i atipičnim neurološkim i drugim simptomima i znakovima ili postojanju druge neurodegenerativne bolesti, i ostalo. Osim toga, koriste se i dijagnostičke metode kao što su dopaminski transporter-SPECT, meta-jodobenzilgvanidin-SPECT, fluorodeokiglukoza PET, transkranijalni ultrazvuk, genetičko testiranje [7] i testiranje uzoraka različitog porekla (krv, cerebrospinalna tečnost (CSF), i drugo) mnogobrojnim laboratorijskim i eksperimentalnim metodama [36].

Sa sigurnošću PB se dijagnostikuje tek post-mortem na osnovu karakterističnih patohistoloških promena u različitim regionima mozga [37,38]. Za postavljanje dijagnoze PB danas najčešće u upotrebi je revidirana verzija dijagnostičkih kriterijuma *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Research criteria, UK, London* [39], kojom se utvrđuje prisustvo minimum dva od četiri glavna motorna simptoma (tremor, rigiditet, bradikinezija i posturalna nestabilnost), kao i adekvatan efekat antiparkinson terapije. Ukoliko se ne ispunjavaju navedene karakteristike, onda postoji mogućnost da to nije idiopatska PB već neki drugi oblik parkinsonizma [15]. Dijagnostikovanje PB u ranoj fazi je, generalno, problematično s obzirom da celokupna klinička

slika nije ispoljena, kao i u atipičnim slučajevima kada se znaci i simptomi preklapaju sa drugim „parkinsonizam plus“ sindromima. Stoga, za dijagnostikovanje PB primenjuju se i, takozvane, crvene zastavice kojima se proverava postojanje više neisključujućih kliničkih odlika koje su karakteristične i za druge bolesti i kojima se postavlja potencijalno alternativna dijagnoza [7].

### **Parkinsonova bolest: etiopatogeneza**

Za obolele od PB karakteristične su promene u ćelijama različitih regiona mozga poput neuroinflamacije, oksidativnog stresa (OS), stvaranja unutarćelijskih depozita različitih supstancija (molekula/jona), narušavanja sinaptičkog transporta, struktura i funkcija mnogih organela uključujući mitohondrije, lizosome ili transportne vezikule, nepravilnog savijanja proteina koje uslovljava njihovo neadekvatno funkcionisanje, i ostalo [5]. Te promene, između ostalog, odgovorne su za: smanjenu osetljivost receptora za dopamin (DA) u strijatumu, poremećeno pražnjenje dopaminergičkih sinapsi, progresivnu degeneraciju dopaminergičkih neurona jedne od bazalnih ganglija mozga – kompaktnog dela crne supstancije (lat. *substantia nigra pars compacta*, SNpc), pojavu lezija nigrostrijalnih projekcija, narušavanje strukture i funkcije samog strijatuma, i drugo [40]. U najvećoj meri, DA se sintetiše u neuronima CNS i pored toga što predstavlja prekursor za sintezu noradrenalina, može imati ulogu i neurotransmitera jer se skladišti u vezikulama, transportuje do presinaptičke membrane i oslobađa procesom egzocitoze u sinaptičku pukotinu gde se vezuje za odgovarajuće receptore na postsinaptičkim membranama okolnih neurona i/ili se vezuje za receptore na membrani ćelije u kojoj je sintetisan [40]. Brojne studije ukazuju da se smanjena sinteza, transport, izlučivanje i vezivanje DA za odgovarajuće receptore može nadomestiti medikamentima [41,42]. Promene obično nastaju i razvijaju se godinama i decenijama pre ispoljavanja prvih kliničkih znakova bolesti. Prvi znaci ispoljavanja PB javljaju se, obično, po narušavanju preko 50% nigrostrijalnog dopaminergičkog sistema i po smanjenju sinteze, transporta i otpuštanja DA za više od 70%. Posledično, propadanje dopaminergičkog sistema izdvaja se kao uzrok pojave Levijeve patologije (LT i LN) i ispoljavanja simptoma kod idiopatske PB [43-45]. Osim toga, nastanak i progresija PB povezuje se i sa agregacijom  $\alpha$ -sinukleina. Iako do sada nije u potpunosti definisana uloga  $\alpha$ -sinukleina u fiziološkim stanjima osim u očuvanju integriteta DNK molekula [46], regulaciji stabilnosti membrane i/ili transporta neurotransmitera [47], literaturni podaci ukazuju na vezu mutacije njevogog gena, kao i abnormalnog nagomilavanja sa pojavom različitih ćelijskih poremećaja, kao što su oštećenja mikrotubula, strukturne i funkcionalne promene sinapsi i mitohondrija, narušeni redoks status, proteazomski i lizozomski putevi, i ostalo [48,49]. Posledica agregacije  $\alpha$ -sinukleina je formiranje LT [50], primarno u moždanom stablu (jedru vagusu i olfaktornom nervu) [51] i ispoljavanje prvih nemotornih simptoma. Povećana agregacija LT u drugim moždanim strukturama karakteristična je za kasnije faze bolesti i pojavu motornih simptoma. Međutim, nepoznanica vezana za agregaciju  $\alpha$ -sinukleina jeste da li sama agregacija predstavlja osnovni uzrok ili posledicu PB, karakteristiku fiziološkog starenja, odbrambenu reakciju organizma na stanje u kome se nalazi ili reakciju organizma na neidentifikovani patogen [52-54].

Iako etiologija PB nije u potpunosti razjašnjena, kao predikatori rizika za njenu pojavu izdvajaju se genetički faktori [55-58], faktori spoljašnje sredine [59], ali i njihovo međusobno delovanje. Literaturni podaci ukazuju da su u 5-10% slučajeva za pojavu PB odgovorne promene na više od 30 hromozomskih regiona i šest gena (*ATP13A2*, *DJ1*, *LRRK2*, *PINK1*, *PRKN* i *SNC*) koji kodiraju proteine neophodne za, na primer, pražnjenje vezikula, kontrolisanje koncentracije  $Fe^{2+}$ , normalan metabolizam mitohondrija, održavanje nivoa glukoze u krvi [58,60], ali pre svega za normalno funkcionisanje komponenti dopaminskog sistema. Upravo, pojava naslednog oblika PB je u određenoj meri spregnuta sa promenama navedenih gena i proteina [55-57]. Pored genetičkih faktora, pokazano je i da mnogobrojni faktori spoljašnje sredine mogu povećati rizik za nastanak

i progresiju PB [59] uključujući izloženost pesticidima [59], taloženje teških metala (gvožđe, bakar, cink, olovo, aluminijum i mangan) u neuronima bazalnih ganglija [61]. Dok su rezultati nekih studija pokazali da PB može nastati i usled uticaja spoljašnjih faktora na ekspresiju pojedinih gena [62].

Pored pomenutih faktora, povećana ekspresija hemokina i citokina kao odlike neuroinflamacije, praćene visokim nivom i taloženjem gvožđa u ćelijama SNpc i remećenjem ćelijske homeostaze, mogu dovesti do pojave OS usled narušavanja ciklusa nastajanja/uklanjanja slobodnih radikala, malih reaktivnih vrsta (jona, atoma i molekula) kao što su reaktivne kiseonične vrste (RKV), reaktivne azotne vrste (RAV), i druge [63,64]. Slobodni radikali mogu stupiti u interakcije sa okolnim biomolekulima (lipidi, proteini i nukleinske kiseline) i izazvati njihova oštećenja koja rezultiraju ćelijskom disfunkcijom, i na kraju ćelijskom smrću [65]. Tako na primer, RKV/RAV mogu direktno ili indirektno reagovati sa aminokiselinama, od kojih su najosetljivije cistein i metionin, i dovesti do strukturnih i funkcionalnih promena proteina. Pored proteina, slobodni radikali modifikacijom svih komponenti nukleinskih kiselina i uzrokuju mnogobrojna genetska oštećenja [66-71]. Dok oksidativna oštećenja lipida odnosno lipidna peroksidacija (LPO) podrazumeva reakciju slobodnih radikala sa polinezasićenim masnim kiselinama – PNMK (eng. *polyunsaturated fatty acids*, PUFAs) koje ulaze u sastav, između ostalih i, fosfolipida (PL) gradivnih molekula membrana. Oksidacijom PNMK narušava se integritet ćelijske membrane, ali i membrana ćelijskih organela, oslobađaju se hidrolitički enzimi, a samim tim narušava se i funkcionisanje i opstanak ćelije [67]. Treba istaći da se u procesu LPO formiraju i lipidni radikali koji dalje uzrokuju nove oksidativno–kaskadne reakcije, a nastali produkti mogu ispoljiti akutne toksične efekte i sprečiti proliferaciju [72], ali mogu se ponašati i kao sekundarni glasnici u mnogim ćelijskim procesima, uključujući i unutarćelijski prenos signala, modulaciju aktivnosti određenih enzima, transkripcionih faktora, i ostalo [73-76]. Najznačajniji produkti LPO su kratko lančani produkti:

- 4-hidroksinonenal (HNE) – toksični, lipidni aldehid [77] koji zbog lakog stupanja u interakcije sa okolnim biomolekulima može suprimirati mitohondrijalnu respiraciju, aktivnost glikolitičkih enzima, i proteinsku sintezu, uticati na metabolizam lipoproteina, regulisati promene na sestrinskim hromatidama, usloviti DNK fragmentaciju, formiranje mikronukleusa, imati genotoksični efekat, narušiti proliferaciju, diferencijaciju i preživljavanje ćelija [78-83]. U interakciji sa presinaptičkim proteinom  $\alpha$ -sinukleinom pokreće se njegova modifikacija i agregacija u  $\alpha$ -sinuklein fibrile koje uzrokuju gubitak dopaminergičkih neurona i neurodegeneraciju u PB [84];
- malondialdehid (MDA) – stabilniji i membranski permeabilniji molekul u poređenju sa HNE [77,85]. Između ostalog, ponaša se kao sekundarni glasnik u brojnim signalnim kaskadama [86,87].

Odgovor ćelije na ove promene zavisi od stepena toksičnog stanja u kom se nalazi. Tako na primer, u subtoksičnim uslovima, aktiviraju se *komponente antioksidativne (AO) odbrane* odnosno antioksidansi pomoću kojih ćelija teži da neutrališe, ukloni prekomerno nastale slobodne radikale i/ili ublaži njihove efekte. Antioksidansi se mogu definisati kao vrste, prisutne u ćeliji u maloj koncentraciji u odnosu na oksidujuće molekule, koji značajno umanjuju ili inhibiraju oksidaciju biomolekula. Dele se na: *antioksidanse primarne linije odbrane (enzimske)* krucijalne u procesima razlaganja i uklanjanja slobodnih radikala, koji uključuju: superoksid dizmutazu (SOD), katalazu (CAT), glutation peroksidazu (GPx), glutation-reduktazu (GR), glutation S-transferazu (GST), i ostale; *antioksidanse sekundarne linije odbrane (ne-enzimske)* čine vitamini A, C i E, glutation (GSH), koenzim Q, i drugi, koji doniranjem elektrona slobodnim radikalima ih prevode u manje štetne i time se oni lakše neutrališu; *antioksidanse treće linije odbrane (reparacione)* – *de novo* enzimi koji posebnim mehanizmima vrše reparaciju i uklanjanje oštećenih biomolekula, poput komponenti DNK enzimskog reparacionog sistema i proteolitičkih enzima; *antioksidanse četvrte linije odbrane (atraktante)* čine signalni molekuli koji u prisustvu slobodnih radikala pokreću sintezu i transport drugih antioksidanasa do mesta delovanja

[88]. U toksičnim uslovima (srednji i visoki nivo OS) reparacioni sistem ne može adekvatno da odreaguje [88-93], pokreću se nishodne signalne kaskade koje za posledicu mogu imati inicijalizaciju smrti ćelija i razvoj različitih patoloških stanja karakterističnih za starenje [88-97]. Upravo, uloga navedenih komponenti OS i AO odbrane je prepoznata u neurodegenerativnim fiziološkim i mnogim patofiziološkim stanjima, poput starenja, PB, AB, VaD (vaskularna demencija), ALS, moždanog udara, traumatske povrede mozga (TPM) [98-101].

U mozgu se visok nivo slobodnih radikala i oštećenja biomolekula javlja zbog visokih metaboličkih zahteva moždanog tkiva za kiseonikom i nutritivnim supstratima, uključujući glukozu, koju je moguće detektovati različitim metodama [102-104]. Takođe je povećana količina nezasićenih masnih kiselina. Prisutan je i visoki nivo gvožđa, ali i njegov relativno niski redukujući kapacitet za regeneraciju u odnosu na druga tkiva i organe. Njegova katalazna aktivnost je u mozgu znatno niža u odnosu na ostale organe, pri čemu OS dovodi do narušavanja strukture i funkcija kako neuronskih tako i vaskularnih ćelija [105].

Literaturni podaci ukazuju da je kod PB pacijenata metabolizam DA u različitim regionima mozga poremećen usled OS i:

- narušenog nivoa oksidacije DA enzimima monoamin oksidaza A i B (MAO A i MAO B) koji ga prevode do neurotoksičnog aldehida [106];
- pokretanja procesa autooksidacije DA i povećane produkcije reaktivnih kinona koji nishodno interaguju sa okolnim molekulima i dovode do njihovih oksidativnih oštećenja. Na ovaj način prekomerno nastali i neadekvatno uklonjeni kinoni imaju toksični uticaj na mitohondrije i u najvećoj meri doprinose njihovoj disfunkciji koja pogoršava OS u dopaminergičkim neuronima [107].

Humane studije, na primer, ukazuju na povećan nivo produkata LPO – MDA u plazmi [108,109,110] i u SNpc obolelih od PB [111], kao i HNE i HNE – protein produkata u plazmi [109,110,112], CST [113,114], neuronima [115-117], LT [118] i dopaminergičkim ćelijama SNpc, koji doprinose progresiji bolesti [119]. Pored nivoa MDA i HNE u plazmi PB pacijenata pokazano je i da drugi indikatori OS, uključujući i PAB (prooksidativni-antioksidativni balans) i AOPP (produkti oksidovane modifikacije proteina, eng. *advanced oxidation protein products*) mogu ukazati na povećan intenzitet OS i pojavu kliničke manifestacije bolesti [109,110,120]. Fluktuacije nivoa PAB, AOPP, MDA i HNE u plazmi PB pacijenata mogu se povezati i sa kliničko-patološkim karakteristikama obolelih, kao što su starost, pol, dužina bolesti i stadijum bolesti prema H&Y skali [109,110,120]. Tako na primer, pol pacijenata je u vezi sa nivoom PAB i produkata LPO(MDA i HNE); H&Y stadijum bolesti sa nivoom MDA i PAB; dok je starost PB pacijenata bitna za nivo PAB. Rezultati navedenih istraživanja potvrđuju da se ova progresivna neurodegenerativna bolest češće javlja kod individua muškog pola nego kod ženskih osoba, iste starosne dobi [109,110,120], najverovatnije zbog protektivnog dejstva ženskih polnih hormona koji mogu odložiti ne samo početak bolesti, već i njenu progresiju [121]. Pokazana je i veza ranijeg ulaska u menopauzu usled smanjenja nivoa estrogena i njegove deprivacije sa povećanim rizikom nastajanja PB kod individua ženskog pola [122,123]. Paralelno, uočeno je da se intenzitet OS povećava sa porastom kako stadijuma bolesti tako i starosti obolelih, što može biti posledica napredovanja bolesti usled prekomernog nastanka slobodnih radikala. Poremećenu oksidativnu ravnotežu opisuje i pozitivna korelacija između starosti i MDA, što dodatno ukazuje da sa godinama PB pacijenata raste i OS [109,110,120]. Osim toga, i modulacija aktivnosti SOD, jedne od enzimskih komponenti AO odbrane, praćena smanjenom koncentracijom ne-enzimskog parametara AO odbrane, GSH, povezuje se sa povećanjem intenziteta OS u plazmi PB pacijenata u odnosu na zdrave ispitanike [109,110,120]. Pozitivna korelacija GSH sa AOPP dodatno sugerise na poremećen status AO zaštite i oksidativne ravnoteže. Dok povećanje aktivnosti CAT može predstavljati kompenzatorni mehanizam zaštite organizma od OS [109,110,120]. Post-mortem histopato-

loške analize moždanog tkiva PB pacijenata potvrdile su promene nivoa GSH u SNpc, kao i u dopaminergičkim neuronima ove moždane regije [124,125], kao i povećanu proteinsku i DNK oksidaciju i/ili nitraciju, narušenu aktivnosti SOD i nivo jona  $Fe^{2+}$  [126]. Osim toga, treba ukazati i na nezavisnost raspodele niskih, srednjih i visokih vrednosti pojedinih enzimskih komponenti AO odbrane od kliničko-patoloških karakteristika [109,110,120], čime je pokazano da promene tih parametara zavise isključivo od same pojave PB i povećanja intenziteta OS, a ne od progresije bolesti, kao ni od pola i starosti PB pacijenata. Pozitivna korelacija između dužine trajanja bolesti i GSH ilustruje modulaciju ne-enzimske komponente AO zaštite, i sugeriše na viši intenzitet OS [109,110,120].

Među najzastupljenijim vrstama lipida identifikovanim u CNS su holesterol, PL i sfingolipidi (SL), koji ulaze u sastav membrana, mogu biti energetske depoi, ali i signalni molekuli neophodni za normalno odvijanje mnogih procesa poput sinaptičke transdukcije, transdukcije signala između različitih organela, regulacije ekspresije gena, i drugog [127]. Narušen metabolizam lipida povezuje se sa pojavom i progresijom mnogih bolesti, kao što su kancer, dijabetes, arteroskleroza, kao i sa neurološkim i neurodegenerativnim oboljenjima, uključujući i PB [128-135]. Rezultati nekoliko studija ukazuju da je metabolizam dokosaheksainske kiseline (DHK), jedne od ključnih PNMK, izmenjen kod obolelih od PB, ali i u drugim neurodegenerativnim bolestima [133-135]. Sa druge strane, diacilglicerolom (DAG)-posredovana transdukcija može imati uticaj na dugotrajnu potencijaciju, rast dendrita, sazrevanje trnića, što se povezuje sa narušavanjem pažnje i memorije [136-138], dok je metabolizam mnogih SL i PL narušen usled nedostatka apolipoproteina E [139]. Proučavanje rizika za razvoj PB povezuje se sa dislipidemijom [140], nivoom ukupnog holesterola (UH), kao i holesterola u lipoproteinskim česticama niske gustine (LDL-C) [141-143], odnosno između holesterola u lipoproteinskim česticama visoke gustine (HDL-C) i dužine trajanja PB [144]. Dodatno, pokazano je da se sa neurodegeneracijom mogu povezati akumulirani produkti LPO i modifikovani sastav/odnos PL poput fosfatidilholina (PC) i lizofosfatidilholina (LPC) i drugih, koji se ponašaju kao sekundarni glasnici, ali ulaze i u sastav membrana i koji su odgovorni za promene njihove fluidnosti i propustljivosti [120,128,145]. Naime, utvrđeno je da kod neurodegenerativnih oboljenja značajno se menja nivo LPC u plazmi [146]. Narušeni lipidni profil potvrđen je i u nekolicini prethodnih studija u kojima su pronađeni viši nivoi pojedinih LPC (na primer, LPC 16:0 i LPC 18:1) u parkin-mutiranim fibroblastima [147] i njegov negativan efekat u dopaminergičkom sistemu [130,148], smanjen nivo PC u plazmi, čeonom režnju, SNpc PB pacijenata [149,150], kao i u animalnim modelima bolesti [151]. Što se tiče odnosa intenziteta PL pikova, PC i LPC, u plazmi PB pacijenata u poređenju sa zdravim ispitanicima, pokazano je da se i on menja [120,128]. Ovaj odnos može poslužiti za povezivanje narušenog lipidnog profila obolelih sa povećanim intenzitetom OS i promenjenim statusom AO odbrane. Dok odsustvo razlika odnosa intenziteta pikova u plazmi obolelih od PB u različitim stadijumima bolesti, i sa različitom dužinom trajanja bolesti, upućuju da je izmenjeni lipidni profil pacijenata odlika same bolesti kada je struktura i funkcija većine DA neurona u SNpc već narušena, a bolest u poodmaklim stadijumima [120,128]. Na osnovu svega navedenog, ne samo nivo PC i LPC, već i njihov odnos PC i LPC može se iskoristiti kao marker promene lipidnog profila i rekonfiguracije lipida kod obolelih od različitih neurodegenerativnih bolesti, uključujući i PB.

### **Parkinsonova bolest: terapija**

U lečenju PB koriste se lekovi (farmakoterapija), hirurški zahvati, i potporne, komplementarne i alternativne terapije. S obzirom da se ni jednim tretmanom ne ostvaruje ozdravljenje obolelog od PB, glavni cilj navedenih terapija je da se pacijentu, kontrolom simptoma, omogući da što duže nezavisno funkcioniše. Treba istaći da se u lečenju PB pacijenata primenuje personalizovan terapijski pristup s obzirom da se kod

njih javljaju jedinstvene kombinacije motornih i nemotornih simptoma, ali i odgovora na terapiju, kao i niz društvenih, profesionalnih i emocionalnih problema koje treba rešiti [5,152].

**Farmakoterapija** podrazumeva korišćenje lekova kojima se dopunjava ili povećava koncentracija DA u pojedinim regionima mozga; reguliše nivo drugih supstanci odnosno molekula u mozgu, kao što su neurotransmiteri, koji prenose informacije između moždanih ćelija; na neki drugi način pomaže kontroli simptoma, i drugo. U početku, PB se u većini slučajeva može lečiti jednim lekom (monoterapija), dok se sa progresijom bolesti obično uvode novi lekovi sa drugačijim mehanizmom dejstva (politerapija) [153]. Lekovi su se pokazali veoma korisnim u početku, ali efikasnost često opada s vremenom. Razlikuju se: simptomatske terapije (simptomatske terapije motornih simptoma i simptomatske terapije za L-dopa rezistentne i nemotorne simptome) i neuroprotektivne terapije ili terapije koje modifikuju bolest.

*Simptomatske terapije* podrazumevaju dva tipa terapija:

a) *Simptomatske terapije motornih simptoma* – terapije metaboličkim prekursorom DA (L-dopa), agonistima DA, antiholinergijskim agensima, antiglutamatergijskim agensima, inhibitorima MAO-A i MAO-B, inhibitorima katehol-O-metil transferaze (KOMT), agonistom adenozienskog A2 receptora, i druge [5].

L-dopa se smatra zlatnim standardom u lečenju PB [154]. Aktivnim transportom prenosi se do dopaminergičkih neurona SNpc i pomoću enzima dopa-dekarboksilaze prevodi se u DA [155]. Međutim, iako prolazi krvno-moždanu barijeru (KMB) u dopaminergičke neurone dospeva manje od 5%. Zbog toga se kao dodatna terapija obično koriste inhibitori dekarboksilaze, kojima se blokira rad enzima van mozga i čime se omogućava da više od 10% L-dope ipak stigne do mozga [156]. S obzirom da dugotrajno korišćenje L-dope može dovesti do određenih motornih komplikacija, obično se sa L-dopa koriste i dopa dekarboksilazni inhibitori, inhibitori MAO-B i KOMT, kao i agonisti DA [157-159]. Generalno, L-dopa ima dobar efekat na regulisanje motornih simptoma i najveći potencijal ispoljava u prvim godinama od početka korišćenja [204] zbog čega se preporučuje što duže odlaganje njene upotrebe, postepeno povećavanje doze i učestalosti primene [5,160].

Agonisti DA poboljšavaju mobilnost i smanjuju diskinezu direktno stimulišući receptore za DA. U plazmi imaju duži poluživot u odnosu na L-dopu. Mogu se koristiti kao monoterapija za motoričke simptome; pomoćna terapija kada simptomi nisu dovoljno dobro kontrolisani L-dopom; kada su prisutne motoričke fluktuacije u ranijim fazama bolesti i kod pacijenata kod kojih se bolest javila u mlađoj životnoj dobi. Neki od neželjenih efekata su halucinacije, pospanost, edem nogu, ali i promene u ponašanju kao na primer kompulzivna kupovina i jedenje, hiperseksualnost [161-165].

Antiholinergijski agensi smanjuju tremor tako što sprečavaju vezivanje acetilholina za muskarinske receptore u strijatumu. Nemaju efekte na bradikineziju. Kao nuspojave korišćenja ovih lekova javljaju se kognitivni poremećaji, konfuzija, halucinacije, zamagljen vid, konstipacija, i drugo [5].

Antiglumatergijski agensi poboljšavaju diskineziju i motorne fluktuacije jer reaguju kao antagonisti glutamatskih/NMDA (N-Metil-D-Aspartat) receptora, stimulišu oslobađanje DA iz endogenih depoa, blokiraju ponovno preuzimanje DA iz sinaptičkih pukotina, ispoljavaju antiholinergična svojstva. Njihova primena može dovesti do vizuelnih halucinacija, perifernog edema i vrtoglavica [166].

Inhibitori MAO-A i MAO-B najčešće se koriste kao terapija ranih i blagih oblika PB, kao i kod pacijenata sa umerenom PB koji imaju motoričke komplikacije zbog korišćenja L-dopa. Ova grupa lekova smanjuje ponovno preuzimanje DA i smanjuje oslobađanje glutamata blokiranjem odgovarajućih jonskih kanala [167].



Inhibitori KOMT regulišu degradaciju L-dope u perifernim sistemima, kao i L-dope i DA u CNS. Pokazano je da produžavaju efekte L-dope i zato se često upotrebljavaju kao pomoćni lekovi za pacijente sa fluktuacijama motorike povezane sa L-dopom. Iako se generalno dobro tolerišu, njihova upotreba može povećati diskinezije povezane sa L-dopom, izazvati probleme sa organima za varenje, posturalnu hipotenziju, i ostalo [168,169].

Agonist adenozienskog A2 receptora koristi se kao dodatni tretman kod PB pacijenata na L-dopi/karbidopi sa „off“ epizodama. U većini slučajeva pokazao se kao visoko toleribilni lek, koji može izazvati neke neželjene efekte poput halucinacija, nesanice, diskinezije, vrtoglavice, i konstipacije [170].

*b) Simptomatske terapije za L-dopa rezistentne i nemotorne simptome* primenjuju se u lečenju L-dopa rezistentnih simptoma (dizartrije, disfagije, zamrzavanja hoda, posturalne nestabilnosti, disautonomije, iznenadne nepokretnosti stopala, blefarospazma, apraksije otvaranja kapaka, seboreje, hiperhidroze, prekomerno aktivne bešike, konstipacije, i drugih), kao i nemotornih simptoma (depresije, anksioznosti, apatije, psihoze, disfunkcije kontrole impulsa, kognitivnih oštećenja, demencije, autonomne disfunkcije, nesanice, olfaktorne disfunkcije, boli, umora, i ostalih). Podrazumevaju injeciranje toksina botulina, korišćenje inhibitora holinesteraze (donepezil i rivastigmin), agoniste NMDA receptora (memantin), atipičnih antipsihotika (kvetiapin i klozapin), i druge [5].

*Neuroprotektivne terapije ili terapije koje modifikuju bolest* – potencijalno neuroprotektivne strategije koje kada se primene dovoljno rano povoljno utiču na napredovanje bolesti. Do sada su testirani efekti inhibitora MAO-B ili inhibitora monoamin oksidaze (MAOI) (selegilin, rasagilin), tokoferola (vitamin E), monoklonalnih antitela na  $\alpha$ -sinuklein, imunizacije na  $\alpha$ -sinuklein, antiagregacionih lekova, agonista receptora za glukagonu-slični peptid 1, GBA ili LRRRK2 modifikatori (ambroksol hidrohlorid, DNL201 ili DNL151) [5]. Iako je proteklih godina predloženo više različitih pristupa, ni jedan nije u potpunosti usvojen.

Treba istaći da brojne farmakološke studije u kojima su se pratili efekti različitih medikamenata i njihove kombinacije pokazuju oprečne rezultate [120,171-174]. Naime, jedna grupa studija beleži porast oksidacije, narušenu povratnu spregu i povećan citosolni sadržaj DA, neurotoksičnost nakon tretmana L-dopom [171-175], dok druga ukazuje na odsustvo štetnog uticaja L-dope i dodatnih oštećenja nigrostrijalnih neurona [176], kao i da različite vrste terapije i različite doze ne doprinose promenama nivoa parametara OS i PC/LPC inteziteta pikova, odnosno da one ne doprinose intezitetu OS kod PB pacijenata [120].

**Hirurško lečenje** je do skoro podrazumevalo samo operaciju lezija odnosno ablativne hirurške pristupe poput stereotaksičnog uništavanja fiziološki definisanih preaktivnih moždanih jezgara (talamotomija, paliidotomija), a od nedavno se koristi i duboka stimulacija mozga (eng. *deep brain stimulation*, DBS) [5]. Duboka stimulacija mozga podrazumeva visokofrekventnu električnu stimulaciju određenih delova mozga (obično subtalamičkih jezgara manje komponente bazalnih ganglija) pomoću elektroda povezanih sa generatorom impulsa ugrađenim u grudni koš, blizu ključne kosti. Parametri stimulacije se prilagođavaju individualnim potrebama obolelih. Primenjuje se kod PB pacijenta u uznapredovalim stadijumima bolesti sa vrlo izraženim tremorom a koji neadekvatno reaguju na lekove, kao i kod PB pacijenta sa dugotrajnim komplikacijama na terapiju L-dopom, poput fluktuacija motorike i teške diskinezije [177]. Ovim tipom lečenja može se značajno redukovati rigidnost, kontralateralni tremor na više od 4 godine, poboljšati pokreti, smanjiti ili zaustaviti nevoljni pokreti tipa diskinezije, ali i stabilizovati fluktuacije lekova i smanjiti doze lekova koji se koriste. Lečenje pomoću DBS je neučinkovito za druge simptome PB, ne sprečava progresiju PB, i često je praćeno nuspojavama kao što su promene ponašanja i psihijatrijske promene [178]. Osim DBS, hirurškim putem PB pacijentima se ugrađuju i stomadne infuzione gel pumpe kojima se obezbeđuje kontinuirano

unošenje L-dopa-karbidopa (duopa), kao i pumpe kojima se apomorfin aplikuje subkutano tokom budnih sati, čime se smanjuje period kada su PB pacijenti u „off” stanju. U poređenju sa intermitentnom dopaminergičkom stimulacijom, pokazano je da kontinuirana i povećana dostupnost DA u infuzionim terapijama značajno smanjuje motorne fluktuacije, diskineziju i fluktuacije u odgovoru na lečenje. Iako se ovaj vid terapije primenjuje u Evropi, u Sjedinjenim Američkim Državama se njihova efikasnost i sigurnost upotrebe još uvek ispituju [152].

U lečenju PB koristi se i MRI–vođen fokusirani ultrazvuk (eng. *MRI–guided focused ultrasound*), minimalno invazivan tretman koji je pomogao nekim PB pacijentima da kontrolišu tremor, pogotovo onima kod kojih se javljaju izraziti asimetrični simptomi. Metoda se zasniva na spaljivanju dubokih moždanih struktura koje su odgovorne za podrhtavanje (thalamus i subtalamičko jedro) visokim temperaturama pomoću MRI–usmeravanih ultrazvučnih talasa [5] bez narušavanja strukture lobanje.

Kao nove oblasti eksperimentalne terapije izdvajaju se genske terapije i regenerativne terapije zasnovane na ćelijama (ćelijske transplantacije). Klinička ispitivanja učinkovitosti genske terapije u PB zasnivaju se na pronalaženju patogenih varijanti specifičnih za PB; proučavanju intenziteta kojim se obnavljanja sinteza DA, stepena neuroprotekcije i mogućnosti genske neuromodulacije [179]. Poslednjih godina ohrabrujući je broj kliničkih studija u kojima se primenjuju neki od navedenih pristupa i koje su u fazi 1 pokazale uspeh. Trenutno se ispituju efekti uvođenja gena za tirozin hidroksilazu i dopa-dekarboksilazu (enzimi potrebni za proizvodnju DA) u mozak pomoću adenovirusnih ili lentivirusnih vektora. Tako na primer, u fazi 1 kliničkog ispitivanja pokazano je da ubacivanje adeno-povezanog virusnog vektora serotipa-2 koji kodira komplementarnu DNK za enzim VI-AADC01 (aromatična L-aminokiselinska dekarboksilaza) odgovornog za prevođenje L-dopa u DA u putamen poboljšava klinički ishod i kvalitet života PB pacijenata. Faza 2 se trenutno sprovodi u više centara na većem broju pacijenata sa uznapređovalom PB [180]. Sa druge strane, u eksperimentalnom terapijskom modelu transplantacije DA-produkujućih ćelija, dobijenih od humanih embrionalnih matičnih (stem) ćelija ili od indukovanih pluripotentnih matičnih ćelija, selektovano je smanjen DA gubitak u putamenu. Rezultati ove studije pokazali su u isto vreme i interesantan ishod i neočekivana otkrića [181]. Naime, post-mortem analiza mozga PB pacijenta kojem je urađena bilateralna transplantacija fetalnih mezencefalnih grafova u putamen pokazala je veliki broj preživelih dopaminskih neurona, kao i gustu i rasprostranjenu strijatalnu DA reinervaciju. Međutim, klinički oporavak nije primećen, a javile su se i diskinezije koje liče na difaznu diskineziju (odbegle diskinezije), koje su se ispoljavale kada pacijent nije uzimao lekove [181]. Iako su se u nekoliko slučajeva regenerativne terapije zasnovane na fetalnim moždanim ćelijama pokazale kao efikasne, javio se problem održivosti zbog nedostupnosti fetalnog tkiva potrebnog za ovaj vid terapije, poput dopaminergičkih progenitora izvedenih iz indukovanih pluripotentnih matičnih ćelija ili ćelija dobijenih iz embrionalnih matičnih ćelija [182]. Efekte ostalih terapija uključujući apliciranje neurotrofnog faktora glijalnih ćelija (eng. *glial cell line-derived neurotrophic factor*) i drugih neutrofnih faktora u mozak, neophodno je dalje istražiti kod ljudi s obzirom da su u PB modelima kod nekih primata ovi faktori rasta ispoljili neuroprotektivni i neuroregenerativni učinak [183].

**Potporne, komplementarne i alternativne terapije** su vidovi terapija kojima se obolelima može olakšati život i pomoći da se nose sa simptomima na dnevnom nivou. To su fizička aktivnost (hodanje, trčanje, plivanje, ples, joga, boks, i slično), fizikalna terapija, okupaciona terapija, terapija za probleme sa govorom i gutanjem, aromaterapija, akupunktura, homeopatija, meditacija, masaže, i druge. Na primer, radom sa fizioterapeutom i upražnjavanjem odgovarajućih vežbi obolelima se može olakšati kretanje, poboljšati hodanje i fleksibilnost, ublažiti ukočenost mišića, smanjiti bolovi u zglobovima, doprineti poboljšanju kondicije, omogućiti da se prilagode trenutnim ograničenjima, i postignu maksimalne učinke u

obavljanju svakodnevnih aktivnosti u odnosu na stadijum bolesti. Okupacionom terapijom mogu se identifikovati poteškoće u obavljanju svakodnevnih, rutinskih aktivnosti, kao što su oblačenje ili odlazak do prodavnice, dobiti pomoć u smišljanju praktičnih rešenja uključujući i prilagođavanje prostora u kom PB pacijent boravi prema njegovim trenutnim potrebama, čime on dobija mogućnost da što duže održi svoju nezavisnost. S obzirom da PB uzrokuje poteškoće pri gutanju (disfagija) i probleme sa govorom, vežbe govora i gutanja ili korišćenje asistivne tehnologije u radu sa logopedom i jezičkim terapeutom mogu pomoći da se umanje ovi problemi. Dodatno, sama bolest, terapija antiparkinson lekovima i neaktivnost kod PB pacijenata dovode do problema sa kilažom, varenjem i konstipacijom, fluktuacijom krvnog pritiska, i ostalo, te im se preporučuje da se pridržavaju specijalnog režima ishrane (najčešće se preporučuje mediteranska ishrana odnosno hrana bogata vlaknima), mali i češći obroci, korišćenje dijetetskih suplemenata i laksativa, unos dovoljne količine tečnosti, povećane količine soli, i drugo [153].

## Zaključak

Poslednjih decenija napravljen je veliki napredak u razumevanju etiopatogeneze PD, dijagnostici, ali i u lečenju simptoma povezanih sa PB. Međutim, progresivno fizičko, mentalno, socijalno i ekonomsko propadanje obolelih PB je posebno zastrašujuće zbog još uvek neadekvatnih terapija, ali i neidentifikacije biomarkera za predikciju razvoja bolesti, evaluaciju stanja pacijenata, kao i onih koji će dati indikaciju pozitivnog odgovora na terapiju. Upravo, zbog toga potraga za biomarkerima, kao i novim, efikasnijim terapijskim pristupima, poput neuroprotektivnih terapija ili terapija kojima se bolest modifikuje, i dalje je u toku.

## Zahvalnica

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući finansiranju Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije, broj ugovora **451-03-47/2023-01/ 200017**.

## Literatura

1. Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L. Et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* 2019;15 (10): 565-81.
2. Maher, P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences* 2019;20 (12), 3056.
3. Kavaliunas, A., Danylaitė Karrenbauer, V., Binzer, S., & Hillert, J. Systematic review of the socioeconomic consequences in patients with multiple sclerosis with different levels of disability and cognitive function. *Frontiers in Neurology* 2022;12: 737211.
4. Emamzadeh, F. N., & Surguchov, A. Parkinson's disease: biomarkers, treatment, and risk factors. *Frontiers in neuroscience*, 2018;12: 612.
5. Jankovic, Joseph, and Eng King Tan. "Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;91 (8) 795-08.
6. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 2016;139 (S1): 318–24.
7. Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2021;20 (5): 385-97.
8. Foltynie T, Sawcer S, Brayne C, Barker RA. The genetic basis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002;73 (4): 363–70.
9. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Movement Disorder* 2008;23 (13): 1799–07.
10. Zou J, Weng R-H, Chen Z-Y, Wei X-B, Wang R, Chen D, et al. Position emission tomography/single-photon emission tomography neuroimaging for detection of premotor Parkinson's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2016;22 (3): 167–77.

11. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology* 2019;18: 459–80
12. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2020;19: 170–78.
13. Armstrong, M. J., & Okun, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 2020;323 (6): 548–60.
14. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2002;249 (2): 138–45.
15. Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009;45 (8): 915–21.
16. Papengut F, Raethjen J, Binder A, Deuschl G. Rest tremor suppression may separate essential from parkinsonian rest tremor. *Parkinsonism Relate Disorder* 2013;19 (7): 693–97.
17. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Annals of Neurology* 1997;41 (1): 58–64.
18. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*. 2019;142 (7): 2051–67.
19. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurology* 2009;8 (12): 1158–71.
20. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124 (11): 2131–46.
21. Berardelli A, Sabra AF, Hallett M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1983;46 (1): 45–53.
22. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurology* 2009;8 (5): 464–74.
23. Schrepf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson Disease* 2014;4 (2): 211–21.
24. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;62 (5): 436–46.
25. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2011;17 (1): 10–5
26. Fearnley, J. M., & Lees, A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114 (Pt 5), 2283–01.
27. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008;79 (4): 368–76.
28. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl* 2004;363 (9423): 1783–93.
29. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. Postural instability in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2013;27 (2): 97–112.
30. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990;40 (10): 1529–34.
31. Lewis SJG. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76 (3): 343–48.
32. Liu P, Feng T, Wang YJ, Zhang X, Chen B. Clinical heterogeneity in patients with early-stage Parkinson's disease: a cluster analysis. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2011;12: 694–03.
33. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17 (5): 427–42.
34. Ebersbach G, Baas H, Csoti I, Müngersdorf M, Deuschl G. Scales in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2006;253 (4): iv32–iv35.
35. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Hilten BJ van. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002;17 (5): 867–76.
36. Vukajlović, J. M., Panić-Janković, T. Mass Spectrometry in Clinical Laboratories. Mitulović, G, editor. *Mass Spectrometry in Life Sciences and Clinical Laboratory*. InTech, Rijeka; 2021. p. 78–82.
37. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008;79 (4): 368–76.
38. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2002; 9 Suppl 3: 23–30.
39. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55 (3): 181–84.

40. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition* - New York: W.H. Freeman 2005
41. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957;180 (4596): 1200.
42. McCallum SE, Parameswaran N, Perez XA, Bao S, McIntosh JM, Grady SR, et al. Compensation in pre-synaptic dopaminergic function following nigrostriatal damage in primates. *Journal of Neurochemistry* 2006;96 (4): 960–72.
43. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine* 2013;62: 132–44.
44. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurology* 2009;8 (12): 1128–39.
45. Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine* 2020;36 (1): 1-12.
46. Schaser, A. J., Osterberg, V. R., Dent, S. E., Stackhouse, T. L., Wakeham, C. M., Boutros, S. W., et al. Alpha-synuclein is a DNA binding protein that modulates DNA repair with implications for Lewy body disorders. *Scientific reports* 2019;9 (1): 10919.
47. Kara, E., Crimi, A., Wiedmer, A., Emmenegger, M., Manzoni, C., Bandres-Ciga, S., et al. An integrated genomic approach to dissect the genetic landscape regulating the cell-to-cell transfer of  $\alpha$ -synuclein. *Cell reports* 2021;35 (10).
48. Mezey, E., Dehejia, A., Harta, G., Papp, M. I., Polymeropoulos, M. H., & Brownstein, M. J. Alpha synuclein in neurodegenerative disorders: murderer or accomplice?. *Nature medicine* 1998;4 (7): 755-57.
49. Uversky, V. N.  $\alpha$ -synuclein misfolding and neurodegenerative diseases. *Current protein and peptide science* 2008;9 (5): 507-40.
50. Ozansoy M, Başak AN. The central theme of Parkinson's disease:  $\alpha$ -synuclein. *Molecular Neurobiology* 2013;47 (2): 460–65.
51. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2012;27 (5): 597–607.
52. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2003;24 (2): 197–11.
53. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. Codon Publications: Brisbane (AU), 2018.
54. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and  $\alpha$ -synuclein. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3 (12): 932-42.
55. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003;39 (6): 889–909.
56. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human Molecular Genetics* 2009;18 (R1): R48-59.
57. Tolleson CM, Fang JY. Advances in the mechanisms of Parkinson's disease. *Discovery Medicine* 2013;15 (80): 61–6.
58. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders* 2012;27 (1): 8–30.
59. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environmental Research* 2001;86 (2): 122–27.
60. Biosa, A., Outeiro, T. F., Bubacco, L., & Bisaglia, M. Diabetes mellitus as a risk factor for Parkinson's disease: a molecular point of view. *Molecular Neurobiology* 2018;55: 8754-63.
61. Lai BCL, Marion SA, Teschke K, Tsui JKC. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders* 2002;8 (5): 297–309.
62. Klein C, Westenberger A. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012;2 (1): a008888.
63. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy* 2015;9: 91.
64. Rocha NP, de Miranda AS, Teixeira AL. Insights into neuroinflammation in Parkinson's disease: from biomarkers to anti-inflammatory based therapies. *BioMed Research International* 2015.
65. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions* 2007;35 (Pt 5): 1147–50.
66. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15 (4): 186–90.
67. Kruidenier L, Verspaget HW. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease—radicals or ridiculous? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002;16 (12): 1997–2015.

68. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids* 2003;25 (3–4): 207–18.
69. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism Reviews* 2000;32 (3–4): 307–26.
70. Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radical Biology and Medicine* 2002;32 (9): 797–803.
71. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257 (5074): 1220–24.
72. Jacob C, Winyard PG. Introduction. In: *Redox Signaling and Regulation in Biology and Medicine*. Wiley-Blackwell, 2009: 1–11.
73. Ceaser EK, Moellering DR, Shiva S, Ramachandran A, Landar A, Venkartraman A, et al. Mechanisms of signal transduction mediated by oxidized lipids: the role of the electrophile-responsive proteome. *Biochemical Society Transactions* 2004;32 (Pt 1): 151–55.
74. Poli G, Schaur RJ, Siems WG, Leonarduzzi G. 4-hydroxynonenal: a membrane lipid oxidation product of medicinal interest. *Medicinal Research Reviews* 2008;28 (4): 569–631.
75. Noguchi N. Role of oxidative stress in adaptive responses in special reference to atherogenesis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2008;43 (3): 131–38.
76. Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Potential role of oxidized lipids and lipoproteins in antioxidant defense. *Free Radical Research* 2000;33 (3): 197–215.
77. Spiteller P, Kern W, Reiner J, Spiteller G. Aldehydic lipid peroxidation products derived from linoleic acid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2001;1531 (3): 188–208.
78. Csala M, Kardon T, Legeza B, Lizák B, Mandl J, Margittai É, et al. On the role of 4-hydroxynonenal in health and disease. Aldehydic lipid peroxidation products derived from linoleic acid. *Biochimica (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2015;1852 (5): 826–38.
79. Schaur RJ. Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal. *Molecular Aspects of Medicine* 2003;24 (4–5): 149–59.
80. Poli G, Biasi F, Leonarduzzi G. 4-Hydroxynonenal-protein adducts: A reliable biomarker of lipid oxidation in liver diseases. *Molecular Aspects of Medicine* 2008;29 (1–2): 67–71.
81. Vatsyayan R, Lelsani PCR, Chaudhary P, Kumar S, Awasthi S, Awasthi YC. The expression and function of vascular endothelial growth factor in retinal pigment epithelial (RPE) cells is regulated by 4-hydroxynonenal (HNE) and glutathione S-transferase A4-4. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012;417 (1): 346–51.
82. Almeida M, Ambrogini E, Han L, Manolagas SC, Jilka RL. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton. *The Journal of Biological Chemistry* 2009;284 (40): 27438–48.
83. Chandra A, Srivastava SK. A synthesis of 4-hydroxytransnonenal and 4(3H) 4-hydroxytransnonenal. *Lipids* 1997;32 (7): 779–82.
84. Fedorova, T. N., Logvinenko, A. A., Poleshchuk, V. V., Muzychuk, O. A., Shabalina, A. A., & Illarioshkin, S. N. Lipid Peroxidation Products in the Blood Plasma of Patients with Parkinson's Disease as Possible Biomarkers of Different Stages of the Disease. *Neurochemical Journal* 2019;13: 391–5.
85. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine* 1991;11 (1): 81–128.
86. Wang X, Lei XG, Wang J. Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014;382 (1): 8–16.
87. Li L, Davie JR. The role of Sp1 and Sp3 in normal and cancer cell biology. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2010;192 (5): 275–83.
88. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 2018;54 (4): 287–93.
89. Volinsky R, Kinnunen PKJ. Oxidized phosphatidylcholines in membrane-level cellular signaling: from biophysics to physiology and molecular pathology. *FEBS Journal* 2013;280 (12): 2806–16.
90. Kinnunen PKJ, Kaarniranta K, Mahalka AK. Protein-oxidized phospholipid interactions in cellular signaling for cell death: from biophysics to clinical correlations. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012;1818 (10): 2446–55.
91. Fruhwirth GO, Loidl A, Hermetter A. Oxidized phospholipids: from molecular properties to disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007;1772 (7): 718–36.

92. Reis A, Spickett CM. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012;1818 (10): 2374–87.
93. Valenta Šobot A, Drakulić D, Joksić G, Miletić Vukajlović J, Savić J, Potočnik J, Filipović Tričković J. Yellow gentian root extract provokes concentration- and time-dependent response in peripheral blood mononuclear cells. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2020;71 (4): 320-8.
94. Stanojlović M, Horvat A, Guševac I, Grković I, Mitrović N, Buzadžić I, Drakulić D. Time course of cerebral hypoperfusion-induced neurodegenerative changes in the cortex of male and female rats. *Folia Biologica* 2014;60: 123-32.
95. Stanojlović MR, Guševac I, Grković I, Mitrović NL, Horvat A, Drakulić DR. Time-related sex differences in cerebral hypoperfusion-induced brain injury. *Archives of biological sciences*. 2014;66 (4): 1673-80.
96. Zarić M, Drakulić D, Dragić M, Gusevac Stojanović I, Mitrović N, Grković I, et al. Molecular Alterations and Effects of Acute Dehydroepiandrosterone Treatment Following Brief Bilateral Common Carotid Artery Occlusion: Relevance to Transient Ischemic Attack. *Neuroscience*. 2019;410: 128–39.
97. Zarić M, Drakulić D, Stojanović IG, Mitrović N, Grković I, Martinović J. Regional-Specific Effects of Cerebral Ischemia/Reperfusion and Dehydroepiandrosterone on Synaptic NMDAR/PSD-95 Complex in Male Wistar rats. *Brain Research*. 2018;1688: 73–80.
98. Mayne K, White JA, McMurrin CE, Rivera FJ, de la Fuente AG. Aging and Neurodegenerative Disease: Is the Adaptive Immune System a Friend or Foe? *Frontiers in Aging Neuroscience* 2020;12: 572090.
99. Salganik RI. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *Journal of the American college of nutrition*. 2001;20 (sup5): 464S-72S.
100. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 2001;40 (8): 959–75.
101. Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, Lees AJ, Cairns N, Marsden CD, et al. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *Journal of Neurochemistry* 1997;69 (3): 1196–1203.
102. Popović I, Milovanović D, Miletić J, Nešić M, Vranješ M, Šaponjić Z, et al. Dependence of the quality of SALDI TOF MS analysis on the TiO<sub>2</sub> nanocrystals' size and shape. *Optical and Quantum Electronics*. 2016;48: 1-6.
103. Galant AL, Kaufman RC, Wilson JD. Glucose: Detection and analysis. *Food chemistry*. 2015;188: 149-60.
104. Ohta S, Meyer E, Thompson CJ, Gjedde A. Oxygen Consumption of the Living Human Brain Measured after a Single Inhalation of Positron Emitting Oxygen. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1992;12 (2): 179–92.
105. Chong ZZ, Li F, Maiese K. Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease. *Progress in neurobiology* 2005;75 (3): 207-46.
106. Hastings TG. The role of dopamine oxidation in mitochondrial dysfunction: implications for Parkinson's disease. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 2009;41 (6): 469–72.
107. Gluck MR, Zeevalk GD. Inhibition of brain mitochondrial respiration by dopamine and its metabolites: implications for Parkinson's disease and catecholamine-associated diseases. *Journal of Neurochemistry* 2004;91 (4): 788–95.
108. Kiliñç A, Yalçın AS, Yalçın D, Taga Y, Emerk K. Increased erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation in human Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 1988;87 (3): 307–10.
109. Miletić J, Drakulić D, Pejić S, Petković M, Ilić TV, Miljković M, et al. Prooxidant–antioxidant balance, advanced oxidation protein products and lipid peroxidation in Serbian patients with Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*. 2018;128 (7): 600-7.
110. Vukajlović JM, Pejić S, Todorović A, Šobot AV, Drakulić D, Pavlović I, et al. Antioxidant status and clinicopathological parameters in patients with Parkinson's disease. *Vojnosanitetski preglod*. 2020;77 (7).
111. Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 1989;52 (2): 381–89.
112. Chahine L, Stern M, Chen-Plotkin A. Blood-based biomarkers for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relate Disorders* 2014;20 (0 1): S99-103.
113. Yoritaka A, Hattori N, Uchida K, Tanaka M, Stadtman ER, Mizuno Y. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93 (7): 2696–701.
114. Picklo MJ, Amarnath V, McIntyre JO, Graham DG, Montine TJ. 4-Hydroxy-2(E)-nonenal inhibits CNS mitochondrial respiration at multiple sites. *Journal of Neurochemistry* 1999;72 (4): 1617–24.
115. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2010;345 (1–2): 91–104.

116. Coppedè F, Armani C, Bidia DD, Petrozzi L, Bonuccelli U, Migliore L. Molecular implications of the human glutathione transferase A-4 gene (hGSTA4) polymorphisms in neurodegenerative diseases. *Mutation Research* 2005;579 (1–2): 107–14.
117. Qin Z, Hu D, Han S, Reaney SH, Di Monte DA, Fink AL. Effect of 4-hydroxy-2-nonenal modification on alpha-synuclein aggregation. *Journal of Biological Chemistry* 2007;282 (8): 5862–70.
118. Castellani RJ, Perry G, Siedlak SL, Nunomura A, Shimohama S, Zhang J, et al. Hydroxynonenal adducts indicate a role for lipid peroxidation in neocortical and brainstem Lewy bodies in humans. *Neuroscience Letters* 2002;319 (1): 25–8.
119. Morel P, Tallineau C, Pontcharraud R, Piriou A, Huguet F. Effects of 4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, on dopamine transport and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase in rat striatal synaptosomes. *Neurochemistry International* 1998;33 (6): 531–40.
120. Miletić Vukajlović, J. 2019, Ispitivanje zavisnosti lipidnog sastava plazme i parametara lipidne peroksidacije od stadijuma i dužine trajanja Parkinsonove bolesti i primene terapije, doktorska disertacija, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu.
121. Bourque M, Dluzen DE, Di Paolo T. Neuroprotective actions of sex steroids in Parkinson's disease. *Frontiers Neuroendocrinology* 2009;30 (2): 142–57.
122. Saunders-Pullman M MPH, Rachel, Derby C, Santoro N, Bressman S, Chiu B, Lipton R. Role of endogenous and exogenous hormone exposure on the risk of Parkinson's disease: results from the women's health initiative observational study. abstracts of the 61st meeting of the American academy of neurology. *Neurology* 2009;72: S23.
123. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Movement disorders*. 2001;16 (5): 830-7.
124. Sofic E, Sapcanin A, Tahirovic I, Gavrankapetanovic I, Jellinger K, Reynolds GP, Tatschner T, Riederer P. Antioxidant capacity in postmortem brain tissues of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Oxidative Stress and Neuroprotection*. 2006: 39-43.
125. Venkateshappa C, Harish G, Mythri RB, Mahadevan A, Srinivas Bharath MM, Shankar SK. Increased oxidative damage and decreased antioxidant function in aging human substantia nigra compared to striatum: implications for Parkinson's disease. *Neurochemical Research* 2012;37 (2): 358–69.
126. Sian H, Hülsmann J, Mandel S, Youdim MBH, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 2011;118 (6): 939–57.
127. Wong, M. W., Braidy, N., Poljak, A., Pickford, R., Thambisetty, M., & Sachdev, P. S. Dysregulation of lipids in Alzheimer's disease and their role as potential biomarkers. *Alzheimer's & Dementia* 2017;13 (7): 810-27.
128. Miletić Vukajlović J, Drakulić D, Pejić S, Ilić TV, Stefanović A, Petković M, Schiller J. Increased plasma phosphatidylcholine/lysophosphatidylcholine ratios in patients with Parkinson's disease. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2020;34 (4): e8595.
129. Drzazga A, Sowińska A, Koziolkiewicz M. Lysophosphatidylcholine and lysophosphatidylinositol—novel promising signaling molecules and their possible therapeutic activity. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2014;71 (6): 887-99.
130. Farmer K, Smith C, Hayley S, Smith J. Major alterations of phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine lipids in the substantia nigra using an early stage model of Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2015;16 (8): 18865–77.
131. Mulder C, Wahlund L-O, Teerlink T, Blomberg M, Veerhuis R, van Kamp GJ, et al. Decreased lysophosphatidylcholine/phosphatidylcholine ratio in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 2003;110 (8): 949–55.
132. Shamim A, Mahmood T, Ahsan F, Kumar A, Bagga P. Lipids: An insight into the neurodegenerative disorders. *Clinical nutrition experimental* 2018;20: 1–19.
133. Grey A, Bolland M. Clinical trial evidence and use of fish oil supplements. *JAMA Internal Medicine* 2014;174 (3): 460–62.
134. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA* 2006;295 (4): 403–15.
135. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308 (10): 1024–33.
136. Browse J, Warwick N, Somerville CR, Slack CR. Fluxes through the prokaryotic and eukaryotic pathways of lipid synthesis in the '16:3' plant *Arabidopsis thaliana*. *Biochemical Journal* 1986;235 (1): 25–31.
137. Dembitsky VM, Rozentsvet OA, Pechenkina EE. Glycolipids, phospholipids and fatty acids of brown algae species. *Phytochemistry* 1990;29 (11): 3417–21.
138. Dembitsky VM, Rozentsvet OA. Diacylglyceryltrimethylhomoserines and phospholipids of some green marine macrophytes. *Phytochemistry* 1989;28 (12): 3341–43.
139. Chen Y, Wen S, Jiang M, Zhu Y, Ding L, Shi H, et al. Atherosclerotic dyslipidemia revealed by plasma lipidomics on ApoE<sup>-/-</sup> mice fed a high-fat diet. *Atherosclerosis* 2017;262: 78–86.



140. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. *Movement Disorder* 2008;23 (7): 1013–18.
141. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008;70 (21): 1972–79.
142. Huang X, Auinger P, Eberly S, Oakes D, Schwarzschild M, Ascherio A, et al. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PLoS One* 2011;6(8): e22854.
143. de Lau LML, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology* 2006;164 (10): 998–1002.
144. Cassani E, Cereda E, Barichella M, Madio C, Canello R, Caccialanza R, Zini M, Cilia R, Pezzoli G. Cardiometabolic factors and disease duration in patients with Parkinson's disease. *Nutrition*. 2013;29 (11-12): 1331-5.
145. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chemistry and Physics of Lipids* 2000;106 (1): 1–29.
146. Fuchs B, Schiller J, Wagner U, Häntzschel H, Arnold K. The phosphatidylcholine/lysophosphatidylcholine ratio in human plasma is an indicator of the severity of rheumatoid arthritis: investigations by <sup>31</sup>P NMR and MALDI-TOF MS. *Clinical Biochemistry* 2005;38 (10): 925–33.
147. Lobasso S, Tanzarella P, Vergara D, Maffia M, Cocco T, Corcelli A. Lipid profiling of parkin-mutant human skin fibroblasts. *Journal of Cellular Physiology* 2017;232 (12): 3540–51.
148. Lee E-SY, Chen H, Shepherd KR, Lamango NS, Soliman KFA, Charlton CG. Inhibitory effects of lysophosphatidylcholine on the dopaminergic system. *Neurochemical Research* 2004;29 (7): 1333–42.
149. Wood PL, Tippireddy S, Feriante J, Woltjer RL. Augmented frontal cortex diacylglycerol levels in Parkinson's disease and Lewy Body Disease. *PLOS ONE* 2018;13(3): e0191815.
150. Zhang J, Zhang X, Wang L, Yang C. High performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) based quantitative lipidomics study of ganglioside-NANA-3 plasma to establish its association with Parkinson's disease patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2017;23: 5345–53.
151. Lu Z, Wang J, Li M, Liu Q, Wei D, Yang M, et al. (1)H NMR-based metabolomics study on a goldfish model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Chemico-Biological Interactions* 2014;223: 18–26.
152. Serva SN, Bernstein J, Thompson JA, Kern DS, Ojemann SG. An update on advanced therapies for Parkinson's disease: From gene therapy to neuromodulation. *Frontiers in Surgery*. 2022;9.
153. <https://hrcak.srce.hr/file/316409>
154. Morgan JC, Currie LJ, Harrison MB, Bennett JP, Trugman JM, Wooten GF. Mortality in levodopa-treated Parkinson's disease. *Parkinson's Disease* 2014;2014: 426976.
155. Mercuri NB, Bernardi G. The “magic” of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? *Trends in Pharmacological Sciences* 2005;26 (7): 341–44.
156. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Düby SE, Steck AJ, Fehling C, Bell MA. Levodopa in Parkinsonism: potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. *New England Journal of Medicine* 1972;286 (1): 8–14.
157. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine* 2000;342 (20): 1484–91.
158. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *The Lancet* 2005;365 (9463): 947-54.
159. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009;72 (21 Suppl 4): S1-136.
160. Rinne UK. Problems associated with long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 1983;68: 19–26.
161. Schapira AHV, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations. *JAMA Neurology* 2017;74: 216–24.
162. Latt MD, Lewis S, Zekry O, et al. Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson's Disease. *Drugs Aging* 2019;36: 189–202.
163. PD MED Collaborative Group Long-Term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD Med): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lan-*

cet 2014;384: 1196–205.

164. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine* 2000;342: 1484–91.
165. Warren N, O'Gorman C, Lehn A, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2017;88: 1060–4.
166. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease (ease lid study): a randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2017;74: 941949
167. Schapira AHV, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations. *JAMA Neurology* 2017;74: 216–24.
168. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson disease and motor fluctuations. *JAMA Neurology* 2017;74: 197–206.
169. Ferreira JJ, Lees AJ, Poewe W, et al. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology* 2018;90: e1849–57.
170. Torti M, Vacca L, Stocchi F. Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease: is it a promising strategy? *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018;19: 1821–8.
171. Perry TL, Yong VW, Ito M, Foulks JG, Wall RA, Godin DV, et al. Nigrostriatal dopaminergic neurons remain undamaged in rats given high doses of L-DOPA and carbidopa chronically. *Journal of Neurochemistry* 1984;43 (4): 990–93.
172. Colamartino M, Santoro M, Duranti G, Sabatini S, Ceci R, Testa A, et al. Evaluation of levodopa and carbidopa antioxidant activity in normal human lymphocytes in vitro: implication for oxidative stress in Parkinson's disease. *Neurotoxicity Research* 2015;27 (2): 106–17.
173. Mytilineou C, Walker RH, JnoBaptiste R, Olanow CW. Levodopa is toxic to dopamine neurons in an in vitro but not an in vivo model of oxidative stress. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;304 (2): 792–800.
174. Asanuma M, Miyazaki I, Ogawa N. Dopamine- or L-DOPA-induced neurotoxicity: The role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity Research* 2003;5 (3): 165–76.
175. Lipski J, Nistico R, Berretta N, Guatteo E, Bernardi G, Mercuri NB. L-DOPA: A scapegoat for accelerated neurodegeneration in Parkinson's disease? *Progress in Neurobiology* 2011;94 (4): 389–407.
176. Perry TL, Yong VW, Ito M, Foulks JG, Wall RA, Godin DV, et al. Nigrostriatal dopaminergic neurons remain undamaged in rats given high doses of L-DOPA and carbidopa chronically. *Journal of Neurochemistry* 1984;43 (4): 990–93.
177. Adam EM, Brown EN, Kopell N, McCarthy MM. Deep brain stimulation in the subthalamic nucleus for Parkinson's disease can restore dynamics of striatal networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119 (19): e2120808119.
178. Volkmann, J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of clinical neurophysiology* 2004; 21(1): 6-17.
179. Merola A, Van Laar A, Lonser R, Bankiewicz K. Gene therapy for Parkinson's disease: contemporary practice and emerging concepts. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020;20 (6): 577–90.
180. Christine CW, Bankiewicz KS, Van Laar AD, Richardson RM, Ravina B, Kells AP, Boot B, Martin AJ, Nutt J, Thompson ME, Larson PS. Magnetic resonance imaging-guided phase 1 trial of putaminal AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2019;85 (5): 704-14.
181. Kordower, J. H., Goetz, C. G., Chu, Y., Halliday, G. M., Nicholson, D. A., Musial, T. F., et al. Robust graft survival and normalized dopaminergic innervation do not obligate recovery in a Parkinson disease patient. *Annals of neurology* 2017;81 (1): 46-57.
182. <https://www.news-medical.net/health/Recent-Advancements-in-Treatment-for-Parkinsons-Disease.aspx>
183. Parmar, M., Grealish, S., & Henchcliffe, C. The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2020;21 (2): 103-15.



# FARMAKOGENOMIKA

## PHARMACOGENOMICS





“Trendovi u molekularnoj biologiji 3”  
su podržani od  
**Ministarstva nauke, tehnološkog  
razvoja i inovacija Republike Srbije**

## **IMPRESUM**

### **Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.**

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,  
Univerzitet u Beogradu**

Urednik

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Uređivački odbor

Dr **Ivana Strahinić**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Duška Savić Pavićević**, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,  
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja  
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Štampa

**Curent Print**, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

**Godišnje**

Tiraž

**100 primeraka**

# t tmb

Trendovi u molekularnoj biologiji  
Trends in Molecular Biology

## Autori

Aleksandra Uskoković.....	138
Ana Djordjevic .....	151
Anastasija Ninković .....	38
Biljana Božić Nedeljković .....	245
Bojan Božić.....	245
Bojana Stevanović .....	90
Danijela Paunović.....	269
Dunja Drakulić .....	184
Dušanka Savić-Pavičević.....	38
Goran Brajušković.....	8
Ivana Kolić .....	168
Jadranka Miletić Vukajlović.....	184
Jelena Arambašić Jovanović .....	138
Jelena M. Aleksić.....	18
Jovan Pešović .....	38
Jovana Komazec.....	78
Jovana Kuveljić .....	122
Lana Radenković .....	38
Ljiljana Stojković .....	168
Ljupka Gligorovska .....	151
Luka Velimirov .....	38
Maja Bubić.....	106
Maja Stojiljković.....	78
Maja Živković .....	106
Marija Đorđević .....	138
Marija Đurić .....	256
Marija Dušanović Pjević .....	205
Marija Kosić.....	218
Marko Panić.....	38
Melita Vidaković.....	138
Milena Stevanović.....	18
Milka Grk.....	232
Miloš Brkušanin.....	38
Mirjana Mihailović .....	138
Nataša Kovačević Grujičić .....	18
Nemanja Garai.....	38
Nemanja Radovanović .....	38
Nevena Grdović.....	138
Nina Japundžić-Žigon .....	90
Nina Žigon.....	218
Slobodan Davidović.....	18
Svetlana Dinić .....	138
Tamara Djurić .....	122
Tanja Lunić .....	245
Teodora Karan-Đurašević .....	58
Zorica Nešić .....	218

CIP - Каталогизacija y publikaciji  
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

**TRENDVI u molekularnoj biologiji** = Trends in  
Molecular Biology. - 2021, br. 1 (sep.)- . - Beograd :  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,  
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.  
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji  
COBISS.SR-ID 45105929