

Farmakoterapia chorób neurodegeneracyjnych – cz. 1. Choroba Parkinsona i Huntingtona – aktualne możliwości leczenia i nowe kierunki terapii

Pharmacotherapy of neurodegenerative diseases – part 1. Parkinson's and Huntington's diseases – current treatment options and new therapeutic approaches

Zuzanna Polańczyk¹, Julia Gierszewska¹, Kacper Osuch¹, Maria Miotk¹, Patrycja Tępczyk¹, Magda Tomczak¹, Daria Słomińska^{2,3}, Danuta Szkutnik-Fiedler⁴

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb2597>), Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej

² Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Zakład Organizacji i Zarządzania w Opiece Zdrowotnej

³ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szkoła Doktorska

⁴ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Streszczenie

Niniejsza praca stanowi przegląd literatury naukowej z lat 2017–2025, dotyczącej farmakoterapii choroby Parkinsona i choroby Huntingtona. Szczególną uwagę poświęcono nowym strategiom terapeutycznym, w tym terapiom genowym w chorobie Huntingtona. W przypadku choroby Parkinsona istotne znaczenie przypisuje się farmakoterapii wpływającej na agregację α -synukleiny, a także substancjom stosowanym już w praktyce klinicznej w innych jednostkach chorobowych. (*Farm Współ* 2026; 19: 147-157) doi: 10.53139/FW.20261920

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, neurodegeneracja, α -synukleina, terapia genowa

Abstract

This paper reviews the scientific literature from 2017 to 2025 on the pharmacotherapy of Parkinson's disease and Huntington's disease. Particular attention is given to new therapeutic strategies, including gene therapies for Huntington's disease. In Parkinson's disease, emphasis is placed on pharmacological approaches targeting α -synuclein aggregation, as well as on agents already established in clinical practice for other indications. (*Farm Współ* 2026; 19: 147-157) doi: 10.53139/FW.20261920

Keywords: Parkinson's disease, Huntington's disease, neurodegeneration, α -synuclein, gene therapy

Wstęp

Choroby neurodegeneracyjne stanowią jedno z istotnych wyzwań współczesnej medycyny, a ich znaczenie kliniczne i społeczne narasta wraz ze starzeniem się populacji. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia tempo starzenia się społeczeństw jest obecnie

szybsze niż w poprzednich dekadach, a liczba osób w wieku 60 lat i więcej będzie w kolejnych latach systematycznie wzrastać. Wydłużenie życia nie zawsze wiąże się jednak z proporcjonalnym wydłużeniem okresu życia w zdrowiu, co oznacza, że coraz większa liczba osób starszych przez wiele lat funkcjonuje z cho-

robami przewlekłymi, ograniczającymi sprawność i samodzielność. W tym kontekście choroby neurodegeneracyjne mają szczególne znaczenie, ponieważ prowadzą nie tylko do stopniowego pogorszenia funkcji układu nerwowego, lecz także do narastającej zależności pacjentów od opiekunów oraz zwiększenia obciążenia rodzin i systemów ochrony zdrowia [1].

Wspólnym elementem wielu chorób neurodegeneracyjnych są zaburzenia homeostazy komórkowej nasilające się wraz z wiekiem. Proces starzenia sprzyja kumulacji zmian genetycznych i epigenetycznych, utracie proteostazy, dysfunkcji mitochondriów oraz nieprawidłowemu gromadzeniu białek patologicznych, takich jak α -synukleina, huntingtyna, białko tau, β -amyloid czy TDP-43. Zmiany te mogą aktywować komórki glejowe, nasilać procesy neurozapalne i prowadzić do stopniowego uszkodzenia neuronów [1].

Do chorób neurodegeneracyjnych należą m.in. choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) i choroba Huntingtona (ang. *Huntington's disease*, HD). Obie jednostki mają charakter postępujący i wiążą się z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, jednak różnią się podłożem etiologicznym, obrazem klinicznym oraz dynamiką przebiegu. Choroba Parkinsona jest drugą najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną, a jej zapadalność wzrasta gwałtownie po 50. roku życia. Choroba Huntingtona jest natomiast rzadszym, dziedzicznym schorzeniem monogenowym, związanym z ekspansją powtórzeń CAG w genie HTT. Pomimo tych różnic zarówno PD, jak i HD prowadzą do stopniowego pogorszenia funkcji ruchowych, poznawczych i psychicznych, co istotnie wpływa na jakość życia pacjentów oraz ich opiekunów [1-3].

Obecne możliwości terapeutyczne w PD i HD pozostają ograniczone i koncentrują się przede wszystkim na leczeniu objawowym oraz działaniach nefarmakologicznych. W chorobie Parkinsona podstawowe znaczenie mają leki wpływające na układ dopaminergiczny, natomiast w chorobie Huntingtona stosuje się m.in. leki redukujące charakterystyczne dla tego schorzenia ruchy płasawicze, w tym inhibitory pęcherzykowego transportera monoamin typu 2 (ang. *vesicular monoamine transporter 2*, VMAT2). Leczenie objawowe może zmniejszać nasilenie wybranych objawów i poprawiać codzienne funkcjonowanie pacjentów, jednak nie zatrzymuje procesów neurodegeneracyjnych leżących u podłoża choroby [1,4].

Dotychczas nie wykazano skuteczności leczenia farmakologicznego, które w sposób jednoznaczny

modyfikowałoby przebieg PD i HD, dlatego coraz większe znaczenie przypisuje się strategiom terapeutycznym wykraczającym poza kontrolę objawów. Rozwój badań nad molekularnym podłożem tych chorób umożliwił identyfikację nowych potencjalnych celów farmakoterapii. W przypadku HD szczególne zainteresowanie budzą terapie ukierunkowane na gen HTT, jego transkrypt lub białko huntingtyny, natomiast w PD istotnym kierunkiem pozostają strategie związane z patologicznymi procesami dotyczącymi α -synukleiny [1,5].

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona jest przewlekłym, postępującym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych. Jej rozpowszechnienie zwiększa się wraz ze starzeniem się populacji, co przekłada się na rosnące obciążenie systemów ochrony zdrowia. Dane epidemiologiczne wskazują na systematyczny wzrost liczby chorych zarówno w Polsce, jak i na świecie. W ogólnopolskim badaniu opartym na danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykazano, że współczynnik chorobowości wzrósł z 226 przypadków na 100 000 mieszkańców w 2010 r. do 269 przypadków na 100 000 mieszkańców w 2019 r. Zaobserwowano również istotnie większą częstość występowania choroby u kobiet niż u mężczyzn, co odróżnia dane polskie od trendów globalnych [6]. W skali globalnej choroba Parkinsona występuje częściej u mężczyzn, a liczba pacjentów wzrosła w ostatnich latach z około 3,14 mln w 1990 r. do ponad 10 mln. Prognozy epidemiologiczne wskazują, że obciążenie chorobą będzie nadal narastać w kolejnych dekadach [7,8].

Patogeneza choroby Parkinsona wiąże się z degeneracją neuronów w obrębie istoty czarnej mózgu na skutek odkładania się białka alfa-synukleiny (ang. *alpha-synuclein*, ASN) w komórkach nerwowych oraz z wynikającym z tego wtórnym niedoborem dopaminy. Pomimo licznych badań prowadzonych w celu wyjaśnienia etiopatogenezy tej choroby dokładny mechanizm jej rozwoju nadal nie został w pełni poznany. W związku z tym farmakoterapia, obok modulowania transmisji dopaminergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym, koncentruje się przede wszystkim na łagodzeniu objawów klinicznych [5].

Dotychczas, substancje oddziałujące na układ dopaminergiczny były najczęściej przyjmowaną strategią w poszukiwaniu leków na chorobę Parkinsona. Jednak

postęp badań nad patogenezą tej choroby umożliwił identyfikację licznych nowych celów molekularnych, które mogą stanowić podstawę opracowania innowacyjnych terapii. Przykładem jest agregacja ASN w neuronach w obrębie istoty czarnej. Wraz z wiekiem mechanizmy odpowiedzialne za degradację ASN ulegają osłabieniu, co prowadzi do zwiększonego gromadzenia się nierozpuszczalnych form tego białka i może przyczyniać się do rozwoju objawów choroby Parkinsona.

W badaniach klinicznych II fazy z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko α -synukleinie – prasinezumabu – nie wykazano efektu terapeutycznego, ponadto pojawiają się też obawy dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania. Innym związkiem o potencjale terapeutycznym jest ambroksol, obniżający stężenie ASN w płynie mózgowo-rdzeniowym, aktualnie na tym samym etapie badań klinicznych co prasinezumab. Dodatkowo, stres oksydacyjny oraz przewlekły stan zapalny w obrębie układu nerwowego, związany m.in. z aktywacją jądrowego czynnika kappaB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B) i działaniem cytokin, mogą przyczyniać się do

uszkodzenia OUN. Sugeruje to potencjalne zastosowanie przeciwutleniaczy, takich jak melatonina, a także substancji o działaniu przeciwzapalnym, np. tryptolidu czy berberyny, jednak dostępne obecnie dane mają charakter przedkliniczny [9].

Aktualne wytyczne leczenia PD

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych leczenie choroby Parkinsona powinno być prowadzone indywidualnie, z uwzględnieniem wieku pacjenta, stopnia zaawansowania choroby, dominujących objawów, chorób współistniejących oraz oczekiwanej jakości życia [10].

Lewodopa i inhibitory dekarboksylazy DOPA

Pomimo upływu ponad pięciu dekad od wprowadzenia do praktyki klinicznej, lewodopa pozostaje złotym standardem farmakoterapii choroby Parkinsona. Obecnie do podstawowej terapii L-DOPĄ zazwyczaj dołącza się także inhibitory dekarboksylazy DOPA, takie jak benserazyd czy karbidopa, co pozwala na

Tabela I. Przykłady leków stosowanych w farmakoterapii choroby Parkinsona

Table I. Examples of drugs used in the pharmacotherapy of Parkinson's disease

Grupa leków	Mechanizm działania	Przykładowe leki	Główne zastosowanie	Przykładowe działania niepożądane
Prekursory dopaminy	Uzupełniają niedobór dopaminy w OUN poprzez przekształcenie lewodopy do dopaminy	Lewodopa	Leczenie objawów ruchowych; lek pierwszego wyboru	Dyskinezy, fluktuacje ruchowe, nudności
Inhibitory dekarboksylazy DOPA	Blokują enzym (dekarboksylazę L-aminokwasów aromatycznych), który rozkłada lewodopę do dopaminy	Benserazyd, karbidopa	Terapia skojarzona z lewodopą - pozwalają na zmniejszenie jej dawki	Dyskinezy, zawroty i bóle głowy, halucynacje
Inhibitory MAO typu B	Hamują enzym MAO-B, rozkładający neuroprzekaźniki, np. dopaminę	Rasagilina, selegilina	W skojarzeniu z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy DOPA, w celu zniwelowania zjawiska wyczerpania dawki	Bóle głowy, zawroty głowy, suchość w ustach, spadki ciśnienia
Inhibitory COMT	Hamują enzym COMT, który metabolizuje lewodopę do nieaktywnej postaci - 3-O-metylodopy	Entakapon, tolkapon	Leczenie skojarzone z lewodopą i inhibitorem DOPA	Dyskinezy, nudności, biegunki
Agoniści receptorów dopaminowych	Naśladując dopaminę, bezpośrednio stymulują receptory dopaminowe	Pramipeksol, ropinirol, rotygotylna, apomorfina	W monoterapii we wczesnym stadium choroby, w skojarzeniu z lewodopą w stadium zaawansowanym	Nudności, halucynacje, zaburzenia psychiczne

MAO – ang. *monoamine oxidase*

COMT – ang. *catechol-O-methyltransferase*

zwiększenie jej biodostępności oraz istotnie zmniejsza częstotliwość występowania działań niepożądanych wynikających z jej obwodowego metabolizmu [11].

Inhibitory monoaminooksydazy typu B (ang. *monoamine oxidase B inhibitors*, IMAO-B)

W leczeniu stosuje się IMAO-B o udowodnionym działaniu zwiększającym stężenie dopaminy, takie jak rasagilina czy selegilina, również w monoterapii [11].

Inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (ang. *catechol-O-methyltransferase*, COMT)

Inhibitory COMT, jak na przykład entakapon i tolkapon, hamując enzym rozkładający lewodopę, powodują zwiększenie ilości leku, która dociera do mózgu [11].

Agoniści receptorów dopaminowych

Agonistów receptorów dopaminowych stosuje się zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą. Leki te pobudzają receptory dopaminowe, naśladując działanie endogennej dopaminy. Do tej grupy należą m.in. pramipeksol, ropinirol, rotygotyna oraz apomorfina. Rotygotyna jest podawana w postaci plastrów transdermalnych, natomiast apomorfina znajduje zastosowanie jako szybko działający lek ratunkowy w epizodach „OFF” oraz w postaci ciągłego wlewu podskórnego u chorych z zaawansowaną postacią choroby [11].

Inne, potencjalne terapie

Melatonina

Melatonina jest hormonem syntezowanym i wydzielanym w szyszynce, który uczestniczy w regulacji rytmu dobowego i jest wykorzystywany w zaburzeniach snu. W ostatnich latach odkryto również jej rolę jako przeciwutleniacza, przez co zyskała zainteresowanie jako potencjalny lek w chorobach neurodegeneracyjnych związanych ze starzeniem się organizmu [12].

W 2023 r. opublikowano metaanalizę obejmującą pięć randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność melatoniny w schorzeniach neurodegeneracyjnych, z udziałem łącznie 155 pacjentów. Wykazano, że stosowanie melatoniny w dawkach przekraczających 10 mg na dobę przez co najmniej 12 tygodni wiązało się ze zmniejszeniem punktacji w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*,

UPDRS). Dawki poniżej 4 mg na dobę nie wykazały statystycznie istotnego wpływu na oceniane parametry. Autorzy sugerują, że brak efektu mógł wynikać z zastosowania różnych formułacji melatoniny w badaniach uwzględnionych w analizie. Zaznacza się też, że w badaniach, które wykazały skuteczność leku, uwzględniono pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona, co może wskazywać, że terapia jest skuteczna przed wystąpieniem zaawansowanej neurodegeneracji w obrębie istoty czarnej. Redukcja punktacji w skali UPDRS może sugerować potencjalne nasilenie efektów terapeutycznych leków stosowanych w farmakoterapii choroby Parkinsona oraz możliwość ograniczenia nasilenia ich działań niepożądanych. Zbadano również wpływ melatoniny na zaburzenia snu, jednak w tym kontekście nie wykazano znaczących różnic pomiędzy dużymi, a małymi dawkami melatoniny. Zaobserwowano także, że jedynie postacie o natychmiastowym uwalnianiu poprawiały wynik w Kwestionariuszu Jakości Snu Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI), co może wynikać z lepszego odwzorowania fizjologicznego rytmu dobowego wydzielania hormonu [12].

Opikapon

Bez zastosowania obwodowych inhibitorów COMT mniej niż 10% podanej dawki lewodopy przenika przez barierę krew-mózg. Dotychczas leki z tej grupy stosowano głównie u pacjentów, u których występowały fluktuacje ruchowe końca dawki lewodopy [13]. Opikapon jest selektywnym obwodowym inhibitorem COMT trzeciej generacji. W 2024 roku oceniono jego skuteczność u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których nie obserwowano wcześniej wspomnianych powikłań terapii lewodopą. Badanie kliniczne obejmowało 355 pacjentów, a w grupie badanej zainicjowano terapię opikaponem w dawce 50 mg na dobę przez 24 tygodnie. Wykazano, że stosowanie tego leczenia wspomagającego znacząco zredukowało częstotliwość występowania fazy „OFF” w grupie badanej w porównaniu do placebo. Jednocześnie odnotowano poprawę wyników w Skali Zaburzeń Snu w Chorobie Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease Sleep Scale*, PDSS), wskazującą na zmniejszenie nasilenia nocnych zaburzeń snu, najprawdopodobniej poprzez redukcję nocnych bradykinezji. Dodatkowo, wykazano, że wzrost ośrodkowej biodostępności lewodopy nie spowodował zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań motorycznych, wręcz przeciwnie - zaobser-

wowano tendencję do ograniczenia ich częstotliwości w porównaniu z grupą placebo [13].

Tawapadon

Agoniści receptorów dopaminowych D2/D3 stosowani w leczeniu choroby Parkinsona mogą powodować liczne działania niepożądane, które istotnie obniżają komfort życia pacjentów, w tym halucynacje, hipotonię ortostatyczną, obrzęki, senność czy nasilenie zachowań impulsywnych. Jednocześnie ich skuteczność w łagodzeniu objawów jest mniejsza niż w przypadku lewodopy. Zastosowanie agonistów receptorów D1 pierwszej generacji było ograniczone przez niekorzystne właściwości farmakokinetyczne, w tym niską biodostępność oraz występowanie nasilonych dyskinez w szczycie działania leku. Tawapadon, będący częściowym agonistą receptorów D1/D5, wykazuje skuteczność porównywalną z lewodopą, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych typowych dla pobudzenia receptorów D2/D3 [14].

W badaniach klinicznych III fazy TEMPO (TEMPO-1, TEMPO-2, TEMPO-3) oceniano jego skuteczność i bezpieczeństwo w różnych schematach leczenia. Do badań włączono odpowiednio: 529, 304 oraz 507 pacjentów. W badaniu TEMPO-1 stosowanie tawapadonu w dawkach 5 i 15 mg na dobę przez 27 tygodni prowadziło do istotnej poprawy wyników w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (ang. *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MDS-UPDRS) w porównaniu z placebo. W badaniu TEMPO-2 dawkę tawapadonu w zakresie 5–15 mg na dobę stopniowo zwiększano do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta przez okres 27 tygodni, co również skutkowało istotnym zmniejszeniem punktacji w częściach II i III skali MDS-UPDRS. W badaniu TEMPO-3 oceniano skuteczność tawapadonu jako leczenia wspomagającego u pacjentów otrzymujących lewodopę. Przy zastosowaniu schematu dawkowania analogicznego do badania TEMPO-2, czyli 5-15 mg na dobę przez 27 tygodni, zaobserwowano istotne wydłużenie czasu przebywania pacjentów w fazie „ON” względem grupy placebo leczonej wyłącznie lewodopą [14].

Obecnie trwają badania długoterminowe TEMPO-4, obejmujące 992 pacjentów. Oceniane są skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tawapadonu w dawkach 5-15 mg na dobę przez 58 tygodni. Dotychczasowy profil działań niepożądanych tawapadonu wydaje się korzystniejszy niż w przypadku lewodopy i agoni-

stów D2/D3; obejmuje głównie nudności i bóle głowy. Ostateczna ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tego leku będzie jednak możliwa dopiero po zakończeniu badania TEMPO-4 [14].

Patogeneza choroby Parkinsona

Nadmierna ferroptaza, spowodowana kumulacją żelaza w neuronach, pozostaje w ścisłym związku z agregacją α -synukleiny i nasileniem stresu oksydacyjnego. Gromadzenie się żelaza wynika z nadekspresji transportera metali dwuwartościowych 1 (ang. *divalent metal transporter 1*, DMT1) oraz obniżonej ekspresji ferroportyny. Wolne żelazo w istocie czarnej, katalizując reakcję Fentona, prowadzi do powstania reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), a w następstwie do peroksydacji lipidów. Cu(II) ATSM, znajdujący się w I fazie badań klinicznych, wykazuje potencjał neuroprotektoryjny poprzez zapobieganie wspomnianemu mechanizmowi, jednocześnie neutralizując reaktywne formy azotu oraz ograniczając uszkodzenia oksydacyjne neuronów dopaminergicznych. Oś glutation/peroksydaza glutationowa 4 (ang. *glutathione/glutathione peroxidase 4*, GSH/GPX4) stanowi jedną z linii obrony komórki. Jednak w PD antyporter cystyna/glutaminian (ang. *cystine/glutamate transporter*, xCT) nie funkcjonuje prawidłowo, co prowadzi do niedoboru cysteiny i w efekcie obniża produkcję glutationu. Ponadto, akumulacja żelaza jest nasilona przez obniżoną o około 80% aktywność ceruloplazminy, eksportującej je z astrocytów. Jedną z substancji ukierunkowanych na redukcję depozycji żelaza w istocie czarnej jest deferipron, obecnie znajdujący się w II fazie badań klinicznych, który wykazał poprawę w funkcjach motorycznych u pacjentów z PD [9].

Istotną rolę w patogenezie choroby Parkinsona mogą odgrywać również czynniki genetyczne. Mutacje w genach kodujących białko 7 związane z chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's disease protein 7*, DJ-1), kinazę 2 zawierającą powtórzenia bogate w leucynę (ang. *Leucine-rich repeat kinase 2*, LRRK2), kinazę 1 indukowaną przez PTEN (ang. *PTEN-induced kinase 1*, PINK1) i ligazę ubikwitynową E3 Parkin (ang. *Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase*, Parkin), prowadzą do zaburzeń funkcji mitochondriów, co sprzyja procesom neurodegeneracyjnym. W tym kontekście coraz większe zainteresowanie budzą związki ukierunkowane na poprawę funkcjonowania mitochondriów. Substancje takie jak lowastatyna, mogąca regulować translokację Parkinu, czy resweratrol, chroniący przed uszkodze-

niem mitochondrialnym, mogą mieć potencjalne zastosowanie w terapii PD [9].

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w badaniach nad patogenezą chorób neurologicznych przypisuje się osi mózg-jelita i mikrobiocie jelitowej. Wykazano m.in., że lipopolisacharyd (LPS), będący składnikiem błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych, powoduje nasilenie akumulacji α -synukleiny. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), tacy jak eksenatyd, czy liraglutyd są w tym kontekście najczęściej badaną grupą leków [9,15].

I MAO-B

Inhibitory monoaminooksydazy typu B (I MAO-B) należą do leków pierwszego rzutu w terapii choroby Parkinsona. Zwiększają stężenie dopaminy w prążkowie poprzez hamowanie enzymu rozkładającego ten neuroprzekaźnik w szczelinie synaptycznej. Metaanaliza oparta na 31 randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących 7142 pacjentów z chorobą Parkinsona, wykazała, że dodanie inhibitora MAO-B do lewodopy skutkuje poprawą wyników w skali UPDRS. Poprawa wyniosła około 2-3 punktów, w zależności od stosowanego leku: selegiliny, safinamidu, zonisamidu lub rasagiliny. U pacjentów stosujących safinamid w dawce 100 mg lub rasagilinę w dawce 1 mg zaobserwowano poprawę wyników w skalach UPDRS III oraz UPDRS II. Lekiem najbardziej skracającym czas „OFF” okazał się zonisamid w dawce 100 mg. Safinamid wykazał większe bezpieczeństwo i mniej działań niepożądanych w porównaniu z rasagiliną [16].

Agoniści receptora GLP-1

Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) są skutecznymi lekami stosowanymi w leczeniu otyłości i cukrzycy typu 2. Wykazują również potencjał neuroprotekcyny i przeciwzapalny, a nawet mogą zatrzymać lub odwrócić postęp choroby Parkinsona. Należą do nich: liksysenatyd, eksenatyd, semaglutyd, liraglutyd i dulaglutyd. Badania na modelach zwierzęcych oraz badania przedkliniczne wykazały, że analogi GLP-1 mogą modulować metabolizm dopaminy, korzystnie wpływać na jej stężenie oraz ograniczać proces neurodegeneracji, co przekłada się na łagodzenie zarówno objawów ruchowych, jak i pozaruchowych choroby. Wpływają na utrzymanie homeostazy osi jelitowo-mózgowej, niezbędnej do

prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, m.in. ze względu na zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg oraz odporność na działanie enzymu dipeptydylopeptydazy IV, który rozkłada i inaktywuje hormony inkretynowe. Ich działanie neuroprotekcjne opiera się na czterech głównych mechanizmach, obejmujących wpływ na autofagię, funkcjonowanie mitochondriów, proces zwijania białek oraz odpowiedź zapalną. Na poziomie mitochondrialnym agoniści ograniczają apoptozę i stres oksydacyjny, a także wspierają procesy regeneracyjne. Dodatkowo hamują produkcję prozapalnych cytokin, przeciwdziałają agregacji ASN oraz zwiększają aktywność komórek fagocytarnych [15].

Obecne badania wykazały różną odpowiedź na analogi GLP-1, w zależności od modeli PD, stadium rozwoju, populacji, mutacji genetycznych czy współistniejących schorzeń. Podkreśla to rolę indywidualnego podejścia do każdego przypadku, które pozwala na optymalizację efektu terapeutycznego i zwiększenie bezpieczeństwa terapii [15].

Liksyesenatyd

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy II wzięli udział pacjenci, którzy zachorowali na chorobę Parkinsona maksymalnie 3 lata przed przystąpieniem do badania i przyjmowali w tym czasie stabilne dawki leków. Uczestników ($n = 156$) losowo przydzielono (1:1) do grupy otrzymującej podskórnie liksyesenatyd lub placebo przez 12 miesięcy, z 2-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii. Leczenie rozpoczynano od dawki 10 μ g na dobę przez 14 dni, zwiększanej później do 20 μ g na dobę. Po 14 miesiącach średni wynik MDS-UPDRS III (OFF) wynosił 17,7 w grupie liksyesenatydu i 20,6 w grupie placebo (wartość wyjściowa ok. 15 pkt w obu grupach) [17].

Terapia liksyesenatydem wiązała się z wolniejszą progresją objawów ruchowych, jednak częściej powodowała działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Konieczne są dalsze, długoterminowe badania oceniające jej skuteczność i bezpieczeństwo [17].

Prasinezumab

Prasinezumab to humanizowana wersja mysiego przeciwciała monoklonalnego 9E4, które rozpoznaje aminokwasy 118–126 ludzkiej α -synukleiny. W badaniach przedklinicznych wykazano, że przeciwciało 9E4 może ograniczać zmiany neuropatologiczne związane z α -synukleiną oraz łagodzić zaburzenia

funkcji poznawczych i motorycznych. Mechanizm jego działania wiąże się z hamowaniem przenoszenia α -synukleiny pomiędzy neuronami, co potwierdzono w modelach mysich. Patologiczne zmiany związane ze spadkiem poziomu α -synukleiny mogą rozpocząć się już we wczesnych stadiach choroby Parkinsona. Szybkość progresji choroby jest determinowana przez różne mechanizmy, które mogą odmiennie reagować na przeciwciała monoklonalne przeciwko ASN [18].

Działania niepożądane związane ze stosowaniem prasinezumabu były stosunkowo rzadko omawiane po publikacji wyników badania, co prawdopodobnie wynikało z podobnej częstości ich występowania w grupie badanej i kontrolnej. Warto jednak zauważyć, że jeden zgon samobójczy nastąpił 26 dni po podaniu pierwszej dawki 1500 mg prasinezumabu w drugiej części badania klinicznego, chociaż nie został on uznany za działanie niepożądane wynikające z immunoterapii. Metaanaliza obejmująca 500 000 pacjentów z chorobą Parkinsona wykazała, że u 1,25% z nich występowały tendencje samobójcze [18].

Wiązanie zachowań samobójczych ze stosowaniem prasinezumabu pozostaje spekulatywne. Konieczne są dalsze badania oraz dokładniejsze monitorowanie bezpieczeństwa terapii. Należy również wziąć pod uwagę, że zdarzenia te wystąpiły w ciągu roku od badania, co utrudnia jednoznaczne przypisanie ich stosowaniu leku. Nie można pominąć faktu, że u dwóch pacjentów otrzymujących przeciwciała wystąpiło nasilenie objawów choroby Parkinsona. Nie zaobserwowano tego w grupie placebo, co sugeruje, że prasinezumab może wykazywać potencjalne działania niepożądane związane z układem nerwowym. Mechanizm może obejmować odpowiedź immunologiczną [18].

W przypadku terapii ukierunkowanych na α -synukleinę badania kliniczne powinny obejmować pacjentów z jednoznacznie określonym profilem choroby oraz potwierdzonymi, mierzalnymi zaburzeniami związanymi z metabolizmem lub agregacją α -synukleiny. Jednocześnie zasadne wydaje się wykluczenie osób, u których przebieg choroby jest dodatkowo modyfikowany przez inne mechanizmy patogenetyczne, mogące wpływać na ocenę skuteczności terapii [18].

Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona jest dziedzicznym schorzeniem neurodegeneracyjnym, charakteryzującym się triadą objawów: zaburzeniami ruchowymi, pogor-

szeniem funkcji poznawczych oraz zaburzeniami psychicznymi. Uznawana jest za najczęstszą monogenową chorobę neurodegeneracyjną w świecie zachodnim. Dane epidemiologiczne wskazują na znaczące różnicowanie geograficzne i etniczne w częstości występowania tej choroby. Najwyższe wartości opisywano w populacjach pochodzenia europejskiego, w których częstość występowania może wynosić około 10,6–13,7 przypadków na 100 000 osób. W populacjach pochodzenia azjatyckiego choroba ta występuje nawet 10 do 30 razy rzadziej, a w populacjach pochodzenia afrykańskiego jej rozpowszechnienie pozostaje jeszcze niższe [19,20].

Przyczyną choroby Huntingtona jest ekspansja powtórzeń trinukleotydu CAG w genie huntingtyny (HTT), dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Mutacja ta prowadzi do powstania nieprawidłowego białka huntingtyny (HTT), którego agregacja i toksyczne działanie wiążą się z postępującą neurodegeneracją, szczególnie w obrębie prążkowiec oraz kory mózgu. Obraz kliniczny choroby obejmuje przede wszystkim zaburzenia ruchowe, pogorszenie funkcji poznawczych oraz zaburzenia psychiczne i objawy behawioralne [2,3].

Chociaż w ostatnich latach podejmowane są liczne próby opracowania terapii modyfikujących przebieg choroby Huntingtona, dotychczas nie zatwierdzono leczenia o potwierdzonej skuteczności klinicznej w tym zakresie. Leczenie objawowe pozostaje więc podstawą opieki nad pacjentami. Jednocześnie wysokiej jakości dowody pochodzące z dużych randomizowanych badań klinicznych są ograniczone, dlatego decyzje terapeutyczne często opierają się na doświadczeniu klinicznym oraz ekstrapolacji wyników badań z innych chorób neurologicznych lub psychiatrycznych [2].

Jednym z ograniczeń w farmakoterapii chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Huntingtona, jest niewystarczająca zdolność wielu substancji do przenikania przez barierę krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB). Poprawę dostarczania leków do ośrodkowego układu nerwowego można uzyskać poprzez wykorzystanie endogennych mechanizmów transportu oraz systemów nanonośników (ang. *nanocarriers*). Takie rozwiązania mogą zwiększać biodostępność leków oraz umożliwiać kontrolowane, powolne uwalnianie makrocząstek terapeutycznych w ośrodkowym układzie nerwowym [3].

Jednym z podstawowych elementów farmakoterapii choroby Huntingtona są leki stosowane w leczeniu

pląsawicy (*chorea*), czyli mimowolnych ruchów charakterystycznych dla tego schorzenia. Najważniejszą grupę stanowią inhibitory transportera pęcherzykowego monoamin typu 2 (ang. *vesicular monoamine transporter 2*, VMAT2), do których należą tetrabenazyna, deutetrabenazyna oraz walbenazyna. Leki te zmniejszają uwalnianie dopaminy z zakończeń nerwowych poprzez hamowanie transportu monoamin do pęcherzyków synaptycznych, co prowadzi do zmniejszenia nadmiernej aktywności dopaminergicznej odpowiedzialnej za objawy ruchowe [4].

Tetrabenazyna była pierwszym lekiem zatwierdzonym do leczenia pląsawicy w chorobie Huntingtona po wykazaniu skuteczności w badaniu klinicznym TETRA-HD. Standardowa dawka początkowa wynosi zwykle około 12,5 mg na dobę i może być stopniowo zwiększana do maksymalnie około 75 mg na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta. Do najczęstszych działań niepożądanych należą senność, objawy parkinsonowskie, bezsenność oraz depresja [22]. Nowszą alternatywą jest deutetrabenazyna, czyli zmodyfikowana forma tetrabenazyny, w której część atomów wodoru zastąpiono deuterem. Zmiana ta powoduje wolniejszy metabolizm leku i bardziej stabilne stężenie w organizmie. W badaniu klinicznym FIRST-HD wykazano, że deutetrabenazyna skutecznie zmniejsza nasilenie pląsawicy oraz poprawia jakość życia pacjentów, bez zwiększenia ryzyka depresji lub zachowań samobójczych w porównaniu z placebo. Maksymalna zalecana dawka wynosi około 48 mg na dobę [22].

Kolejną grupą leków stosowanych w terapii choroby Huntingtona są leki przeciwpsychotyczne, które pomagają w kontroli zarówno objawów ruchowych, jak i zaburzeń psychicznych. W praktyce klinicznej stosuje się między innymi olanzapinę, aripiprazol, risperidon oraz haloperidol. Leki te działają głównie poprzez blokowanie receptorów dopaminowych D2 w mózgu, co prowadzi do zmniejszenia nadmiernej aktywności dopaminergicznej w jądrach podstawy mózgu. W zależności od preparatu stosowane dawki mogą wynosić przykładowo od około 2,5–5 mg na dobę w przypadku olanzapiny do maksymalnie około 20 mg na dobę [23]. Istotnym elementem terapii jest także leczenie zaburzeń nastroju, które bardzo często towarzyszą chorobie Huntingtona. U wielu pacjentów występują depresja, lęk oraz zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. W takich przypadkach stosuje się głównie leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI),

do których należą m.in. citalopram, escitalopram, fluoksetyna oraz sertralina. Leki te zwiększają stężenie serotoniny w synapsach nerwowych, co prowadzi do poprawy nastroju i zmniejszenia objawów depresyjnych. W niektórych przypadkach obserwuje się również zmniejszenie agresji oraz objawów obsesyjnych. Depresja należy do najczęstszych objawów psychicznych choroby Huntingtona [24].

W jednym z analizowanych badań oceniano wpływ sertraliny w modelu zwierzęcym choroby Huntingtona. U myszy R6/1 podawanie sertraliny w dawce 20 mg/kg przez cztery tygodnie prowadziło do poprawy koordynacji ruchowej oraz zapobiegało pogorszeniu funkcji motorycznych ocenianych w testach rotarod i balance beam, czyli teście przechodzenia po belce równoważnej. Jednocześnie leczenie normalizowało zaburzoną syntezę białek w neuronach prądkowia, uznawaną za jeden z mechanizmów patogenezы choroby. Autorzy tego badania przeanalizowali również dane kliniczne z bazy Enroll-HD, obejmującej ponad 21 000 uczestników. W analizie porównano pacjentów przyjmujących sertralinę z osobami stosującymi inne leki przeciwdepresyjne lub nieleczonymi [25]. Wyniki badania wskazują, że u pacjentów otrzymujących sertralinę tempo pogarszania się sprawności funkcjonalnej, ocenianej za pomocą Skali Całkowitej Zdolności Funkcjonalnej (ang. *Total Functional Capacity*, TFC), Skali Oceny Funkcjonalnej (ang. *Functional Assessment Scale*, FAS) oraz Skali Niezależności (ang. *Independence Scale*, IS), było mniejsze niż w grupie kontrolnej. Jednocześnie nie stwierdzono istotnej poprawy funkcji motorycznych [24].

W terapii choroby Huntingtona wykorzystuje się także leki wpływające na przewodnictwo glutaminergiczne, takie jak amantadyna czy riluzol. Ich działanie wiąże się z ograniczaniem nadmiernego pobudzenia neuronów zależnego od glutaminianu, m.in. poprzez wpływ na receptory NMDA. Mechanizm ten jest istotny ze względu na udział ekscytotoksyczności w patogenezie choroby Huntingtona, czyli uszkodzenia neuronów wynikającego z nadmiernej aktywności neuronoprzekaźników pobudzających. Leki te mogą w pewnym stopniu zmniejszać nasilenie objawów ruchowych, jednak ich skuteczność pozostaje umiarkowana [26].

U niektórych pacjentów z chorobą Huntingtona stosuje się również leki przeciwpadaczkowe, które pomagają w stabilizacji nastroju oraz zmniejszeniu drażliwości i agresji. Do tej grupy należą między innymi kwas walproinowy, karbamazepina, lamo-

trygina oraz lewetyracetam. Leki te działają poprzez zwiększenie aktywności hamującego neuroprzekaznika GABA lub modulację kanałów jonowych w neuronach, co prowadzi do zmniejszenia nadmiernej aktywności neuronalnej [24].

Najnowsze badania kliniczne dotyczące choroby Huntingтона koncentrują się na modulowaniu procesów molekularnych odpowiedzialnych za progresję choroby. Jednym z najbardziej obiecujących kierunków jest terapia genowa, polegająca na modyfikacji ekspresji zmutowanego genu HTT odpowiedzialnego za powstawanie toksycznej formy białka huntingtyny [27]. Jedną z najbardziej zaawansowanych strategii tego typu jest terapia AMT-130. Polega ona na jednorazowym podaniu wektora wirusowego AAV5 zawierającego zaprojektowane mikroRNA (miHTT), którego zadaniem jest obniżenie poziomu mRNA genu HTT, a tym samym zmniejszenie produkcji toksycznego zmutowanego białka huntingtyny. Wektor podaje się bezpośrednio do struktur prądkowia – jądra ogoniastego i skorupy – za pomocą stereotaktycznej infuzji śródmózgowej. Takie rozwiązanie pozwala ominąć barierę krew-mózg oraz umożliwia długotrwałą ekspresję terapeutycznego mikroRNA w neuronach. W badaniach przedklinicznych wykazano szeroką dystrybucję wektora w mózgu, trwale obniżenie poziomu huntingtyny oraz poprawę funkcji motorycznych i przeżycia w modelach zwierzęcych. Wstępne wyniki badań klinicznych fazy I/II wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa oraz potencjalne spowolnienie postępu choroby. Wyniki te sugerują, że AMT-130 może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną ukierunkowaną na molekularny mechanizm choroby Huntingтона [27].

Kolejną rozwijaną terapią genową jest SPK-10001, która - podobnie jak AMT-130 - wykorzystuje wektor AAV do dostarczenia sztucznego mikroRNA wyciszającego ekspresję genu HTT. Celem tej metody jest długotrwałe zmniejszenie produkcji huntingtyny po jednorazowym podaniu preparatu bezpośrednio do prądkowia. Obecnie prowadzone badanie kliniczne fazy I/II koncentruje się na ocenie bezpieczeństwa, tolerancji oraz wstępnej skuteczności tej strategii u pacjentów z chorobą Huntingтона. Rozwój terapii tego typu wskazuje na rosnące znaczenie podejść molekularnych ukierunkowanych na przyczynę choroby, szczególnie poprzez redukcję ekspresji HTT oraz modulację mechanizmów związanych z ekspansją powtórzeń CAG [28].

Innym rozwijanym kierunkiem badań jest zastosowanie nanotechnologii w leczeniu choroby Huntingтона. Nanonośniki leków mogą ułatwiać transport substancji terapeutycznych przez barierę krew-mózg, która stanowi jedną z głównych przeszkód w skutecznym leczeniu chorób neurologicznych. Dzięki temu możliwe jest zwiększenie biodostępności leków w ośrodkowym układzie nerwowym oraz uzyskanie bardziej kontrolowanego i długotrwałego uwalniania substancji leczniczych [29].

Obiecującą strategią badaną w kontekście choroby Huntingтона jest również terapia komórkami macierzystymi, która może potencjalnie wspierać regenerację uszkodzonej tkanki nerwowej oraz zastępowanie utraconych neuronów. W badaniach eksperymentalnych wykorzystuje się różne typy komórek macierzystych, takie jak neuralne komórki macierzyste (ang. *neural stem cells*, NSCs), mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells*, MSCs), embrionalne komórki macierzyste (ang. *embryonic stem cells*, ESCs) oraz indukowane pluripotentjalne komórki macierzyste (ang. *induced pluripotent stem cells*, iPSCs). Komórki te mogą różnicować się w neurony i komórki glejowe, wspierać neurogenezę, wydzielać czynniki neurotroficzne oraz wykazywać działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. W modelach zwierzęcych wykazano, że przeszczep komórek macierzystych do prądkowia może prowadzić do poprawy funkcji motorycznych, zmniejszenia neurodegeneracji oraz częściowego przywrócenia funkcji neuronalnych. Pomimo obiecujących wyników badań przedklinicznych zastosowanie tej terapii u ludzi nadal napotyka liczne ograniczenia, takie jak ryzyko odrzutu immunologicznego, trudności z przeżywalnością i integracją przeszczepionych komórek oraz kwestie etyczne i bezpieczeństwa. Konieczne są więc dalsze badania kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo tej strategii terapeutycznej [29].

Wnioski

Choroba Parkinsona i choroba Huntingтона pozostają poważnymi, postępującymi schorzeniami neurodegeneracyjnymi o złożonej patogenezie, obejmującej m.in. zaburzenia metabolizmu białek, stres oksydacyjny, dysfunkcję mitochondriów oraz procesy zapalne. Pomimo różnic etiologicznych, w obu przypadkach dochodzi do stopniowej utraty neuronów oraz pogorszenia funkcji ruchowych, poznawczych oraz psychicznych.

Obecnie stosowane leczenie ma przede wszystkim charakter objawowy. W chorobie Parkinsona terapia opiera się głównie na modulacji układu dopaminergicznego, natomiast w chorobie Huntingtona koncentruje się na kontroli objawów ruchowych i psychiatrycznych. Żadna z dostępnych metod nie pozwala obecnie na zatrzymanie ani odwrócenie postępu choroby, co pozostaje istotnym ograniczeniem współczesnej medycyny.

Jednocześnie rozwój badań nad mechanizmami molekularnymi umożliwia identyfikację nowych celów terapeutycznych. W chorobie Parkinsona istotne znaczenie przypisuje się strategiom ukierunkowanym na α -synukleinę, stres oksydacyjny, procesy zapalne oraz metabolizm żelaza, a także nowym lekom optymalizującym terapię dopaminergiczną. W chorobie Huntingtona za jeden z najbardziej obiecujących kierunków uznaje się terapie genowe oraz podejścia oparte na modulacji ekspresji genu HTT.

Coraz większe znaczenie mają również terapie wielokierunkowe oraz podejście spersonalizowane, uwzględniające indywidualne cechy pacjenta. Przyszłość leczenia tych chorób najprawdopodobniej

będzie opierać się na łączeniu różnych strategii terapeutycznych, ukierunkowanych zarówno na objawy kliniczne, jak i na mechanizmy odpowiedzialne za neurodegenerację.

Podsumowując, mimo że obecne możliwości terapeutyczne pozostają ograniczone, intensywny rozwój badań zwiększa szansę na opracowanie skutecznych terapii modyfikujących przebieg chorób neurodegeneracyjnych w przyszłości.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Danuta Szkutnik-Fiedler

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 83 53

💻 dszkutnik@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

- Jiang Q, Liu J, Huang S, et al. Antiageing strategy for neurodegenerative diseases: From mechanisms to clinical advances. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10:76.
- Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, et al. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022;22(1):32-41.
- Jiang A, Handley RR, Lehnert K, et al. From pathogenesis to therapeutics: a review of 150 years of Huntington's disease research. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):13021.
- Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, et al. Huntington's disease: mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(7):a024240.
- Pardo-Moreno T, García-Morales V, Suleiman-Martos S, et al. Current treatments and new, tentative therapies for Parkinson's disease. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):770.
- Śmiłowska K, Pietrzykowski T, Owczarek AJ, et al. The prevalence of Parkinson's disease in Poland: Regional and sex-related differences. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(3):521-32.
- Peng S, Liu P, Wang X, et al. Global, regional and national burden of Parkinson's disease in people over 55 years of age: A systematic analysis of the global burden of disease study, 1991–2021. *BMC Neurol.* 2025;25:178.
- Wang S, Che Y, Lin Y, et al. Epidemiology of Parkinson's disease: Global burden of disease research from 1990 to 2021 and future trend predictions. *Clin Park Relat Disord.* 2026;14:100421.
- Dong-Chen X, Yong C, Yang X, et al. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):73.
- Bogucki A, Budrewicz S, Gajos A i wsp. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2023). *Pol Przegl Neurol.* 2023;19(4):259-67.
- Höglinger G, German Parkinson's Guidelines Committee, Bähr M, et al. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the German Society for Neurology). *Neurol Res Pract.* 2024;6(1):30.
- Iftikhar S, Sameer HM, Zainab. Significant potential of melatonin therapy in Parkinson's disease - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol.* 2023;14:1265789.
- Ferreira JJ, Rascol O, Stocchi F, et al. Opicapone as adjunct to levodopa in treated Parkinson's disease without motor complications: a randomized clinical trial. *Eur J Neurol.* 2025;32(1):e16420.
- Kaye AD, Ford BM, Abbott BM, et al. Emerging clinical role of tavapadon, a novel dopamine partial agonist, in the treatment of Parkinson's disease. *Diseases.* 2025;13(9):290.

15. Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. GLP-1 receptor agonists: a new treatment in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3812.
16. Yan R, Cai H, Cui Y, et al. Comparative efficacy and safety of monoamine oxidase type B inhibitors plus channel blockers and monoamine oxidase type B inhibitors as adjuvant therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol.* 2023;30(4):1118-34.
17. Meissner WG, Remy P, Giordana C, et al. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2024;390(13):1176-85.
18. Xiao B, Tan EK. Prasinezumab slows motor progression in Parkinson's disease: beyond the clinical data. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025;11(1):31.
19. Salari M, Rezaei K, Hojjati Pour F, et al. Epidemiology and clinical features of Huntington's disease in MENASA region: A systematic review and meta-analysis. *J Huntingtons Dis.* 2025;14(4):319-30.
20. Aderinto N, Olatunji G, Kokori E, et al. Prevalence, characteristics, and clinical outcomes of Huntington's disease in Sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2025;141:108080.
21. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical features of Huntington's disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1049:1-28.
22. Kim A, Lalonde K, Truesdell A, et al. New avenues for the treatment of Huntington's disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8363.
23. Pan L, Feigin A. Huntington's disease: new frontiers in therapeutics. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(3):10.
24. Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's disease-update on treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):33.
25. Bashir H. Emerging therapies in Huntington's disease. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(10):983-95.
26. Barker RA, Fujimaki M, Rogers P, et al. Huntingtin-lowering strategies for Huntington's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(10):1125-32.
27. Fields E, Vaughan E, Tripu D, et al. Gene targeting techniques for Huntington's disease. *Ageing Res Rev.* 2021;70:101385.
28. Galimberti M, Nucera MR, Bocchi VD, et al. Huntington's disease cellular phenotypes are rescued non-cell autonomously by healthy cells in mosaic telencephalic organoids. *Nat Commun.* 2024;15(1):6534.
29. Gusella JF, Lee JM, MacDonald ME. Huntington's disease: nearly four decades of human molecular genetics. *Hum Mol Genet.* 2021;30(R2):R254-R263.