Biomedical Science Letters 2023, 29(3): 121~129
https://doi.org/10.15616/BSL.2023.29.3.121
eISSN : 2288-7415

Review

Natural Products as Potential Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease

Hae-Rim Cha[1,*], Mi-Ran Lee[2,] and Hyun-Jeong Cho[1,†,**]**

[1]Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Science, Konyang University, Daejeon 35365, Korea
[2]Department of Biomedical Laboratory Science, Jungwon University, Chungcheongbuk-do 28024, Korea

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects millions of people worldwide. The conventional treatment model for PD have harmful side effects, such as dyskinesia, hallucinations, nausea, and fatigue, and are expensive. As a result, natural products derived from medicinal herbs, fruits, and vegetables have emerged as potential therapeutic strategies for PD. These natural products have been traditionally used to treat various diseases and have been shown to possess anti-oxidative and anti-inflammatory properties, as well as inhibitory roles in protein misfolding, mitochondrial homeostasis, neuroinflammation and other neuroprotective processes. In addition, they have fewer side effects and are generally less expensive than conventional drugs. It also discusses the limitations of current treatments and the potential of natural remedies derived from plants to treat PD in new ways or as supplements to existing treatments. The multifunctional mechanisms of medicinal plants that may be utilized to treat PD are also discussed, including the modulation of neurotransmitter systems, the enhancement of neurotrophic factors, and the inhibition of apoptosis. While more research is needed to fully understand their mechanisms of action and efficacy, natural products have the potential to provide safer and more effective treatment options for patients with PD.

Key Words: Parkinson's disease, Natural products, Mitochondria dysfunction, α-synuclein, Neuroinflammation, Autophagy

1. 서론

파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 우울증, 불안 및 정신병과 같은 정신과적 증상을 포함하여 운동완서, 안정 시 떨림, 근육 경직 및 불균형 등 다수의 운동장애 증상 유발을 특징으로 하는 전 세계에서 두 번째로 흔한 신경퇴행성 장애이다(Goetz, 2011). 파킨슨병의 유병률은 나이가 들수록 증가하며 평생 동안 발병할 위험성은 남성의 경우 2.0%, 여성의 경우 1.3%이다(Schneider et al., 2017). 이 질환은 일반적으로 중간뇌의 흑색질 치밀부(substantia nigra pars compacta, SNpc)에서 도파민성 신경세포(DA neuron)의 조기 사멸과 Lewy 소체 및 Lewy 신경돌기의 원인이 되는 α-synuclein 단백질의 비정상적인 응집체 증가를 특징으로 한다(Kalia and Lang, 2015). 질병의 명확한 원인은 아직 알려지지 않았지만 산화스트레스, 미토콘드리아 기능장애, 비정상적인 단백질 응집 및 자가포식 장애 등이 병인이 될 수 있다.

지금까지 파킨슨병의 주요 치료법은 Levodopa와 같은 도파민 대체요법이지만 장기 사용 시 구역, 구토, 어지럼증, 이상운동증 등의 부작용을 유발하며 파킨슨병 재발 확률이 높은 단점이 있고(Aquino and Fox, 2015), 환자에게

Received: July 21, 2023 / Accepted: September 5, 2023
*Graduate student, **Professor.
†Corresponding author: Hyun-Jeong Cho. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Science, Konyang University, Daejeon 35365, Korea.
Tel: +82-42-600-8433, Fax: +82-42-600-8408, e-mail: hjcho@konyang.ac.kr
©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

영구적인 치료적 이점이 적다. 현재 많은 연구자들이 파킨슨병의 신경 퇴행 과정을 늦추기 위해 노력하고 있으나, 임상 파킨슨병 환자에게 신경보호 또는 질병 조절 효과가 있는 것으로 입증된 약물은 없다.

한편 광범위한 천연 화학물질들이 파킨슨병 치료를 위한 대체 의약품으로 대두되고 있으며(Sharma et al., 2018), 영양분야 과학자들은 파킨슨병 증상을 완화하고 항파킨슨 관련 약물의 용량 및 기간에 따른 부작용을 줄이기 위하여 기존 약물요법의 보조적인 치료법으로 천연물을 제안한다. 그 예로 천연 허브제품과 항파킨슨 약물의 병용요법은 Levodopa로 장기간 치료한 후의 합병증을 완화하는데 상당한 이점이 있는 것으로 나타났다(Rao et al., 2006). 플라보노이드(flavonoid) 및 알칼로이드(alkaloid)와 같은 식물의 생체활성 유도체는 항산화 및 항염증의 특성이 있으며, 이러한 자연발생 화합물은 미토콘드리아 기능을 강화하고 강력한 인지 강화제 역할을 할 수 있다(Essa et al., 2012).

따라서 합성화합물의 사회경제적인 부담과 여러 부작용을 고려했을 때, 천연물 사용은 파킨슨병 치료에 있어 유망한 방법으로 제시되고 있다.

2. 파킨슨병의 병리 현상

중추신경계(CNS)에서 신경 항상성의 유지는 중요하며, 도파민성 신경세포의 사멸은 파킨슨병과 같은 신경퇴행 상태의 원인이 되며(MacMahon Copas et al., 2021), 파킨슨병의 병리학적 특징이 나타나는 SNpc에서 도파민성 뉴런의 점진적인 퇴행으로 선조체(striatum) 및 피각(putamen)의 도파민 수치는 점차 감소한다. 질병의 주요 운동 증상은 도파민성 신경세포가 50~60% 파괴되고, 선조체의 도파민 수치가 80~85% 감소했을 때 나타나기 시작한다(Agid, 1991; Obeso et al., 2017). 또한, 파킨슨병 환자의 사후 뇌 조직의 흑색질은 탈색되어 있는데(Lees et al., 1988), 적당한 수준의 멜라닌을 포함하고 있는 도파민성 뉴런의 사멸로 인해 발생한다(Hacker et al., 2012; Luo et al., 2014; Prodoehl et al., 2014). 이러한 병리적 증상을 나타내는 파킨슨병은 신경 변성을 유발하는 아래와 같은 다양한 원인에 의해 발생한다.

2.1 파킨슨병의 미토콘드리아 기능장애

도파민성 뉴런은 높은 미토콘드리아 에너지 요구 대사로 매우 활동적이며, 손상되면 기능장애로 이어지게 된다(Haddad and Nakamura, 2015). 미토콘드리아 기능장애와 산화스트레스의 증가는 근본적인 메커니즘이 명확하지 않지만 파킨슨병의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 입증되었다. 미토콘드리아 기능장애는 주로 반응성 산소종(ROS)의 생성, 미토콘드리아 복합체 I 효소 활성의 감소, Cytochrome C 방출, ATP 고갈 및 caspase 3 활성화를 특징으로 한다. 미토콘드리아 복합체 I 결핍은 특발성 파킨슨병의 병인과 관련하여 흑색질에서 ROS를 형성하고, ROS는 뉴런의 완전성을 손상시켜 뉴런의 퇴화를 가속한다(Engelhardt, 1999). 미토콘드리아 대사 중단의 가장 직접적인 증거는 부검 조직 및 그 외 조직 샘플을 사용한 연구와 환자로부터 유래한 체외 세포 배양에서 찾을 수 있다(Henchcliffe and Beal, 2008). 또한 파킨(Parkin) 결핍 쥐와 파킨슨병 초파리 모델에서도 미토콘드리아 이상이 보고되었다(Palacino et al., 2004; Shim et al., 2011). 사후 연구에서는 산화적 손상의 몇 가지 marker 수준이 증가했음을 확인하였고, 특히 지질, 단백질 및 DNA에 대한 산화적 손상이 산발적 파킨슨병 환자의 뇌의 SNpc에서 관찰되었다(Jenner, 2007).

2.2 파킨슨병의 Lewy 소체 및 α-synuclein

뇌줄기 및 중간뇌핵에서의 진행성 신경세포 손실과 Lewy 소체 및 Lewy 신경돌기 형태의 α-synuclein 단백질의 광범위한 응집은 파킨슨병의 신경병리학적 특징이다(Spillantini et al., 1997). Lewy 신경돌기는 Lewy 소체에서 발견되는 유사한 과립물질과 α-synuclein 섬유질을 포함하는 비정상적인 신경돌기로 Lewy 신경돌기는 Lewy 소체보다 응집된 형태이며 대부분의 파킨슨병 사례에서 편도체와 선조체에 축적된다(Duda et al., 2002; Braak et al., 2003). Lewy 신경돌기는 축삭 수송 및 기타 중요한 세포 과정을 방해하여 신경 기능 및 세포생존을 손상시킬 수 있다(Morfini et al., 2009; Perlson et al., 2010). 다수의 동물 모델 및 생화학적 연구에서 α-synuclein의 섬유 형태가 파킨슨병의 신경 변성 과정에 기여하는 초기 독성임이 알려져 있다(Emmanouilidou et al., 2010; Winner et al., 2011; Choi et al., 2013; Roberts et al., 2015).

2.3 파킨슨병의 신경염증

염증은 손상을 유발하는 인자로부터 숙주를 보호하고 조직복구를 촉진하는 것을 목표로 조절되는 메커니즘이다. 이와 관련해 중추신경계(CNS)에서는 병원체 관련 분자 패턴(PAMP)과 손상 관련 분자 패턴(DAMP)에 대한 강

력한 선천 면역반응이 유도될 수 있다. 또한 미세아교세포(microglia)와 별아교세포(astrocyte)와 같은 신경아교세포는 손상된 뉴런 또는 단백질 응집체의 분비인자인 PAMP와 DAMP에 의해 활성화되어 지속적인 신경염증을 유발할 수 있다. 만성 신경염증은 파킨슨병에서 질병 진행의 보조인자로 밝혀졌으며(Chen and Trapp, 2016), 염증은 세포사멸의 결과일 수도 있지만, α-synuclein 응집의 직접적인 역할일 수도 있다. α-synuclein과 같은 잘못 접힌 단백질의 응집은 미세아교세포를 M1 전 염증성 표현형으로 전환하고(von Bernhardi et al., 2015), 이 표현형은 싸이토카인, TNF-α, IL6, IL1β 등의 염증 유발매개체의 생성을 증가시킨다(Wang et al., 2015). 이러한 염증 유발매개체는 다시 세포사멸을 초래한다. 실제로 파킨슨병에서 미세아교 표현형 M1이 확인되었고, TNF-α, IL6, IL1β의 상승이 선조체 뿐만 아니라 사후 샘플의 흑샐질에서도 검출되었다(Nagatsu et al., 2000).

2.4 파킨슨병의 자가포식 장애

자가포식 경로는 후속 독성 및 세포사멸을 방지하기 위해 진핵세포에서 수명이 긴 단백질 및 기능장애 소기관을 적시에 제거하는데 필수적이다. 따라서 자가포식 및 리소좀 기능장애와 같은 분해경로의 오작동도 파킨슨병의 병인이 된다(Zhu et al., 2003; Tanji et al., 2011). α-synucelin 응집 및 lewy 소체도 autophagic-lysosomal 기능장애의 결과이다(Moors et al., 2016). α-synucelin은 미토콘드리아와 autophagic-lysosomal 기능장애에 영향을 주어 결함이 있는 미토콘드리아가 분해되지 못하고 축적되면서 주변의 건강한 미토콘드리아까지 손상시키는 ROS가 생성되어 악순환을 초래한다(Ryan et al., 2015; Xilouri et al., 2016). 파킨슨병 환자의 사후 흑색질에서 autophagic vacuoles의 축적이 처음으로 발견된 후(Anglade et al., 1997), autophagosomes의 마커인 microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)의 증가가 파킨슨병 환자의 흑색질에서 발견되었다(Tanji et al., 2011). 또한, 리소좀 고갈은 파킨슨병 환자의 흑색질에서 lysosome의 마커인 lysosomal-associated membrane protein type 1 (LAMP1)의 감소로 나타났다(Dehay et al., 2010).

3. 파킨슨병에서 천연물의 역할

파킨슨병에 대한 여러 종류의 신경보호 치료제 중 천연물이 유력한 후보물질이 될 수 있다. 천연물(natural product)란 식물추출물, 수산물, 체내의 미생물 조성, 대사산물 또는 사람과 동물의 내인성 화학조성 등 살아있는 유기체가 생산하는 모든 것을 말한다. 파킨슨병에 대해 여러 천연물 의약품이 도파민 신경세포의 퇴행을 방지하는 항산화 및 항염증 활성을 제공한다는 것이 밝혀져 있으며, 그 외에도 잘못 접힌 단백질을 억제하는 등의 항파킨슨 특성이 있다고 알려져 있다(Table 1). 또한 지금까지 수많은 세포 및 동물실험에서 천연물이 파킨슨병에 대해 보호 및 치료 효과에 있어 유망한 후보물질임이 알려져 있다(Solayman et al., 2017).

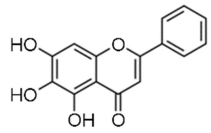
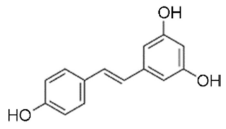
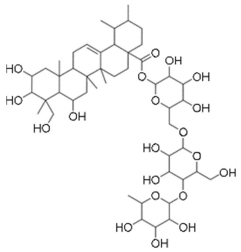
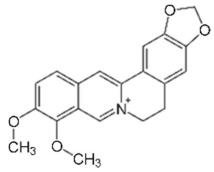
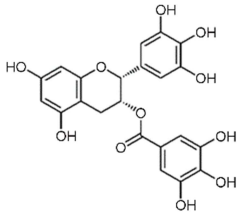
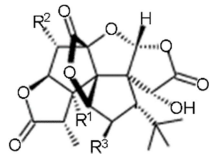
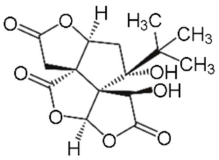
3.1 Baicalein

Baicalein은 *Scutellaria baicalensis*와 *Bupleurum scorzonerifolfium* (S/B)의 뿌리에서 고농도로 발견되는 플라보노이드이다(Wang et al., 2005). 이 화합물은 선조체에서 도파민 고갈을 약화시키고, 도파민성 뉴런의 수를 증가시킨다(Cheng et al., 2008). 또한 GSH (glutathione) 수준을 증가시키고, α-synuclein과 α-synuclein oligomer 형성을 억제하며(Lu et al., 2011), 미토콘드리아 스트레스와 세포사멸을 감소시킬 수 있다(Kuang et al., 2017). SH-SY5Y 세포에서 phspho-JNK 및 caspase 활성을 감소시켜 6-OHDA로 유도된 독성을 완화시킨 연구결과가 존재한다(Lee et al., 2005).

3.2 Resveratrol

Resveratrol은 열매와 포도 등 다양한 식물에 존재하는 폴리페놀 화합물이다(Frémont, 2000). *P. quinquefolia* (L.) Planch, *Paeonia lactiflora* 및 *Morus alba*와 같은 다양한 식물과(Wu et al., 2013) 딸기류, 땅콩, 와인, 적포도 등 몇 가지 일반식품에도 존재한다(Oliveira et al., 2017). Resveratrol은 항산화 및 라디칼 제거 능력을 가지고 있어 파킨슨 쥐에서 도파민성 뉴런을 보호한다. 연구결과 PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1α)는 미토콘드리아 활성에 중요한 역할을 하는데, resveratrol은 SIRT1의 탈아세틸화를 통해 PGC-1α를 과발현하는 효과로 MPTP로 유도된 세포사멸을 견디며 미토콘드리아 기능장애를 완화하고 신경보호 역할을 하는 것으로 나타났다(Mudo et al., 2012). 또한 GSH 및 GPx (glutathione peroxidase)의 활성을 강화할 뿐 아니라 SOD (superoxide dismutase) 및 CAT (catalase) 수치를 감소시킨다(Khan et al., 2010).

Table 1. Their chemical structures and functions in Parkinson's disease-related natural products

Molecules	Structural formula	Plant of origin	Function	References
Baicalein		*Scutellaria baicalensis*, *Scutellaria lateriflora*	• Attenuates dopamine depletion in the striatum • Increased dopaminergic neurons • Inhibit α-syn and α-syn oligomer formation • Reduce mitochondrial stress and apoptosis.	(Wang et al., 2005; Cheng et al., 2008; Lu et al., 2011)
Resveratrol		Fruits (grape etc.)	• Antioxidant and radical scavenging • Protect dopaminergic neurons	(Mudo et al., 2012)
Madecassoside		*Centella asiatica*	• Attenuates striatal dopamine decline • Increased BDNF protein expression rate • ROS reduction • Downregulation of pro-inflammatory protein expression	(Xu et al., 2013; Sasmita et al., 2018)
Berberine		*Berberis vulgaris*, *Berberis aristata* etc.	• Attenuates of oxidative stress, inhibition of apoptosis in hippocampus • Attenuates of dopaminergic neurodegeneration • Improvement of memory • Increase of motor balance • Neuroprotective effect	(Bae et al., 2013; Kim et al., 2014; Zhang et al., 2017)
EGCG (epigallocatechin gallate)		*Camelia Sinesis* (Green tea)	• Attenuates DA depletion in the SNpc • Survival and protection of dopaminergic neurons • Blocking the absorption of MPP^+ • Decreased DAT	(Levites et al., 2001; Loder and Melikian, 2003)
Ginkgolides		*Ginkgo biloba*	• Reduce behavioral disorders • Reduce oxidative stress • Protect striatum • Prevent dopamine depletion	(Kim et al., 2004; Rojas et al., 2008)
Bilobalide				

α-syn; alpha-synucelin, BDNF; brain-derived neurotrophic factor, ROS; reactive oxygen species, DA; dopamine, SNpc; substantia nigra pars compacta, MPP^+; 1-methyl-4-phenylpyridinium, DAT; dopamine transpoter

3.3 Madecasoside

Madecasoside는 *Centella asictica*의 추출물로 박테리아 감염, 건선, 궤양에 의한 상처와 화상으로 인한 피부염증 및 다양한 피부질환을 치료하기 위해 수백 년 동안 아유르베다 및 중국 전통 의학에서 광범위하게 사용되었다(Thomas et al., 2010; Kwon et al., 2011). 최근 madecasoside의 신경보호 효과 또한 밝혀지고 있는데, MPTP로 유도된 선조체의 도파민 감소를 현저하게 약화시키며, MDA 수준은 감소하고, GSH 수준 및 Bcl-2/Bax 비율, BDNF 단백질 발현 비율이 madecasoside 처리 군에서 현저하게 증가했다(Xu et al., 2013). 또한 LPS에 의해 유도된 신경염증 모델에서 ROS 생성을 현저하게 감소시키고, 전 염증성 단백질 발현을 하향조절 했다(Sasmita et al., 2018).

3.4 Berberine

Berberine은 식물의 뿌리, 껍질 및 열매에서 추출되는 아이소퀴놀린 알칼로이드로 항염증, 항산화 등에 효과가 있어 민간요법으로 사용되어 왔다(Imanshahidi and Hosseinzadeh, 2008). Berberine은 PI3K/AKT/Bcl-2 및 Nrf2/HO-1 경로에서 산화스트레스를 약화시키며, 고용량보다는 저용량에서 신경보호 효과가 있다(Bae et al., 2013; Zhang et al., 2017). 또한 동물실험 결과 berberine의 복강 내 투여는 항우울에도 효능이 있는 것으로 밝혀졌으며(Kulkarni and Dhir, 2008), 다른 동물실험에서는 berberine의 경구투여는 해마에서의 세포사멸을 억제하고, 도파민성 신경 변성을 약화시키며 기억력향상 및 운동 균형을 증가시켰다(Kim et al., 2014).

3.5 Epigallocatechin gallate (EGCG)

Epicatechin-3-gallate (EGCG)는 녹차의 추출물로 항산화 및 신경 생성 효과를 제공하는 차의 가장 풍부한 폴리페놀이다(Salah et al., 1995; Nanjo et al., 1996). 기존에 실시된 역학 연구를 통해 EGCG를 포함하는 녹차를 마시는 집단에서 대조군과 비교해서 파킨슨병의 위험 완화 및 낮은 유병률을 보여주고 있어, 녹차의 신경보호 효과를 뒷받침하고 있었다(Checkoway et al., 2002; Tan et al., 2003). 또한, 동물실험에서 MPTP로 유발된 파킨슨병 마우스에서 녹차추출물은 뇌의 흑색질 영역의 DA 고갈을 약화시키고 도파민성 뉴런을 생존할 수 있게 하였다(Levites et al., 2001). 또한 EGCG의 카테콜 유사 구조는 신경독인 MPP^+ (1-methyl-4-phenylpyridinium)의 흡수를 차단하고, MPP^+에 의한 손상으로부터 도파민성 뉴런을 보호하며, 동시에 도파민수송체(DAT)를 15%에서 60%까지 감소시켰다(Loder and Melikian, 2003).

3.6 Ginkgolides & Bilobalidae

Ginkgolides와 Bilobalidae는 은행나무(*Ginkgo biloba*)에 존재하는 생리활성 성분으로 플라보노이드, 테르펜 및 락톤의 형태이며, 산화스트레스로부터 뉴런보호 효과가 있어 식물유래 항산화제로 여겨진다(Oyama et al., 1996). Ginkgolides와 Bilobalde가 포함된 화합물 EGb761은 6-OHDA로 유도된 파킨슨병 모델 마우스에서 행동장애를 감소시켰으며(Kim et al., 2004), MPTP로 유도된 파킨슨 마우스 모델에서 산화스트레스를 감소시키고, 선조체를 보호하며 도파민(DA) 고갈을 방지하는 효과로 신경보호 효과를 보였다(Rojas et al., 2008).

4. 결론

이 논문은 단백질 응집, 미토콘드리아 기능장애, 신경염증과 같은 파킨슨병의 병인 및 중요한 구성요소에 대해 설명하며, 이러한 메커니즘을 표적으로 잠재적인 치료전략인 다양한 천연물의 신경보호 효과를 제시하고자 하였다. 도파민(DA) 작용제, 레보도파, 카비도파, 모노아민 옥시다아제 B형 억제제 및 항콜린제와 같은 기존의 항파킨슨 약물은 도파민 대체요법으로서 파킨슨병 치료의 주류로 사용되어 왔지만, 유해한 부작용과 높은 치료비용 등으로 인해 환자 비친화적인 형태이다. 최근에는 이러한 한계점을 극복하기 위해 파킨슨병에 대한 대체 또는 보완요법으로 천연제품에 관한 관심이 높아지고 있다.

다양한 식물유래 천연물은 파킨슨병 치료를 위한 약물로 사용될 가능성이 있다. Baicalein, Resveratrol, Madecasoside, Berberine, Epigallocatechhin gallate (EGCG), Ginkgolides 및 Bilobalide 등과 같은 천연물들은 단백질의 잘못된 접힘 및 응집을 억제하고, 미토콘드리아 기능을 강화하며, 신경염증을 완화하고, 신경 기능을 유지하는 데 중요한 역할을 하는 자가포식을 촉진한다. 이러한 신경보호 효과 외에도 천연제품은 기존 약물과 비교해 일반적으로 저렴하고 부작용이 적다는 장점이 있다. 또한 천연물은 기존 요법의 보충제로 사용하여 효능을 높이고, 병용투여의 형태로 치료 효과를 높일 수 있다는 장점이 있을 수 있다.

하지만 이러한 천연제품에 대한 임상 연구는 매우 부

족하며, 환자에 적용되기 위해서는 항파킨슨 효능을 입증하기 위한 많은 연구가 진행될 필요가 있다고 사료된다. 실험에 사용된 모델 중 일부는 부적절하거나 불충분하며, 테스트한 화합물 또는 추출물의 신경독성 작용의 대사 장애에 대한 정보는 제공하지만, 명확한 신경보호 효과는 제공하지 않는 경우도 있었다. 또한 혈액-뇌 장벽(Blood-brain barrier) 투과성에 대한 증거가 부족하다. 따라서 파킨슨병 치료에 있어 천연물의 잠재력은 유망하지만, 작용 메커니즘과 효능을 완전히 이해하려면 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

천연물을 활용한 치료제 개발 및 연구는 현재도 활발하게 진행되고 있으며, 다양한 생리 기능을 가지는 천연물이야말로 복잡한 병리 현상을 가진 파킨슨병의 치료방법에 대한 대안이 될 수 있음을 이 논문을 통해 제시하고자 한다.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was supported by the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (No. 2022R1F1A1065162123088206340010 2).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing interests.

REFERENCES

Agid Y. Parkinson's disease: Pathophysiology. The Lancet. 1991. 337: 1321-1324.

Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, Herrero Ezquerro MT, Michel P, Marquez J, Mouatt-Prigent A, Ruberg M, Hirsch E, Agid Y. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with parkinson's disease. Histology and Histopathology. 1997.

Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. Mov Disord. 2015. 30: 80-89.

Bae J, Lee D, Kim YK, Gil M, Lee JY, Lee KJ. Berberine protects 6-hydroxydopamine-induced human dopaminergic neuronal cell death through the induction of heme oxygenase-1. Mol Cells. 2013. 35: 151-157.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2003. 24: 197-211.

Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth Jr W, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. American Journal of Epidemiology. 2002. 155: 732-738.

Chen Z, Trapp BD. Microglia and neuroprotection. J Neurochem. 2016. 136 Suppl 1: 10-17.

Cheng Y, He G, Mu X, Zhang T, Li X, Hu J, Xu B, Du G. Neuroprotective effect of baicalein against mptp neurotoxicity: Behavioral, biochemical and immunohistochemical profile. Neurosci Lett. 2008. 441: 16-20.

Choi BK, Choi MG, Kim JY, Yang Y, Lai Y, Kweon DH, Lee NK, Shin YK. Large alpha-synuclein oligomers inhibit neuronal snare-mediated vesicle docking. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013. 110: 4087-4092.

Dehay B, Bove J, Rodriguez-Muela N, Perier C, Recasens A, Boya P, Vila M. Pathogenic lysosomal depletion in parkinson's disease. J Neurosci. 2010. 30: 12535-12544.

Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VM, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in lewy body diseases. Ann Neurol. 2002. 52: 205-210.

Emmanouilidou E, Stefanis L, Vekrellis K. Cell-produced alpha-synuclein oligomers are targeted to, and impair, the 26s proteasome. Neurobiol Aging. 2010. 31: 953-968.

Engelhardt JF. Redox-mediated gene therapies for environmental injury: Approaches and concepts. Antioxidants & Redox Signaling. 1999. 1: 5-27.

Essa MM, Vijayan RK, Castellano-Gonzalez G, Memon MA, Braidy N, Guillemin GJ. Neuroprotective effect of natural products against alzheimer's disease. Neurochemical Research. 2012. 37: 1829-1842.

Frémont L. Biological effects of resveratrol. Life Sciences. 2000. 66: 663-673.

Goetz CG. The history of parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011. 1: a008862.

Hacker CD, Perlmutter JS, Criswell SR, Ances BM, Snyder AZ. Resting state functional connectivity of the striatum in parkinson's disease. Brain. 2012. 135: 3699-3711.

Haddad D, Nakamura K. Understanding the susceptibility of dopamine neurons to mitochondrial stressors in parkinson's disease. FEBS Lett. 2015. 589: 3702-3713.

Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in parkinson disease pathogenesis. Nat Clin Pract Neurol. 2008. 4: 600-609.

Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of berberis vulgaris and its active constituent, berberine. Phytother Res. 2008. 22: 999-1012.

Jenner P. Current concepts on the etiology and pathogenesis of parkinson disease. Principles and Practice of Movement Disorders: Churchill Livingstone. 2007. 672.

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015. 386: 896-912.

Khan MM, Ahmad A, Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Khuwaja G, Raza SS, Khan A, Javed H, Vaibhav K, Islam F. Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of parkinson's disease. Brain Res. 2010. 1328: 139-151.

Kim M, Cho K-H, Shin M-S, Lee J-M, Cho H-S, Kim C-J, Shin D-H, Yang HJ. Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with parkinson's disease. International Journal of Molecular Medicine. 2014. 33: 870-878.

Kim MS, Lee JI, Lee WY, Kim SE. Neuroprotective effect of *Ginkgo biloba* l. Extract in a rat model of parkinson's disease. Phytother Res. 2004. 18: 663-666.

Kuang L, Cao X, Lu Z. Baicalein protects against rotenone-induced neurotoxicity through induction of autophagy. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2017. 40: 1537-1543.

Kulkarni SK, Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. Eur J Pharmacol. 2008. 589: 163-172.

Kwon H-J, Park J-H, Kim G-T, Park Y-D. Determination of madecassoside and asiaticoside contents of c. Asiatica leaf and c. Asiatica-containing ointment and dentifrice by hplc-coupled pulsed amperometric detection. Microchemical Journal. 2011. 98: 115-120.

Lee HJ, Noh YH, Lee DY, Kim YS, Kim KY, Chung YH, Lee WB, Kim SS. Baicalein attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in sh-sy5y cells. Eur J Cell Biol. 2005. 84: 897-905.

Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of parkinson's disease. Clinical Neuropharmacology. 1988. 11: 512-519.

Levites Y, Weinreb O, Maor G, Youdim MB, Mandel S. Green tea polyphenol (−)-epigallocatechin-3-gallate prevents n-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. Journal of Neurochemistry. 2001. 78: 1073-1082.

Loder MK, Melikian HE. The dopamine transporter constitutively internalizes and recycles in a protein kinase c-regulated manner in stably transfected pc12 cell lines. J Biol Chem. 2003. 278: 22168-22174.

Lu JH, Ardah MT, Durairajan SS, Liu LF, Xie LX, Fong WF, Hasan MY, Huang JD, El-Agnaf OM, Li M. Baicalein inhibits formation of alpha-synuclein oligomers within living cells and prevents abeta peptide fibrillation and oligomerisation. Chembiochem. 2011. 12: 615-624.

Luo C, Song W, Chen Q, Zheng Z, Chen K, Cao B, Yang J, Li J, Huang X, Gong Q. Reduced functional connectivity in early-stage drug-naive parkinson's disease: A resting-state fmri study. Neurobiology of Aging. 2014. 35: 431-441.

MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA. The pathogenesis of parkinson's disease: A complex interplay between astrocytes, microglia, and t lymphocytes? Frontiers in Neurology. 2021. 12: 666737.

Moors T, Paciotti S, Chiasserini D, Calabresi P, Parnetti L, Beccari T, van de Berg WD. Lysosomal dysfunction and alpha-synuclein aggregation in parkinson's disease: Diagnostic links. Mov Disord. 2016. 31: 791-801.

Morfini GA, Burns M, Binder LI, Kanaan NM, LaPointe N, Bosco DA, Brown RH Jr., Brown H, Tiwari A, Hayward L, Edgar J, Nave KA, Garberrn J, Atagi Y, Song Y, Pigino G, Brady ST. Axonal transport defects in neurodegenerative diseases. J Neurosci. 2009. 29: 12776-12786.

Mudo G, Makela J, Di Liberto V, Tselykh TV, Olivieri M, Piepponen P, Eriksson O, Malkia A, Bonomo A, Kairisalo M, Aguirre JA, Korhonen L, Belluardo N, Lindholm D. Transgenic expression and activation of pgc-1alpha protect dopaminergic neurons in the mptp mouse model of parkinson's disease. Cell Mol Life Sci. 2012. 69: 1153-1165.

Nagatsu T, Mogi M, Ichinose H, Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in parkinson's disease. Advances in Research on Neurodegeneration. 2000. 277-290.

Nanjo F, Goto K, Seto R, Suzuki M, Sakai M, Hara Y. Scavenging effects of tea catechins and their derivatives on 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. Free Radical Biology and Medicine. 1996. 21: 895-902.

Obeso J, Stamelou M, Goetz C, Poewe W, Lang A, Weintraub D, Burn D, Halliday GM, Bezard E, Przedborski S. Past, present, and future of parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. Movement Disorders. 2017. 32: 1264-1310.

Oliveira ALB, Monteiro VVS, Navegantes-Lima KC, Reis JF, Gomes RS, Rodrigues DVS, Gaspar SLF, Monteiro MC. Resveratrol role in autoimmune disease-a mini-review. Nutrients. 2017. 9.

Oyama Y, Chikahisa L, Ueha T, Kanemaru K, Noda K. *Ginkgo*

biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. Brain Research. 1996. 712: 349-352.

Palacino JJ, Sagi D, Goldberg MS, Krauss S, Motz C, Wacker M, Klose J, Shen J. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. J Biol Chem. 2004. 279: 18614-18622.

Perlson E, Maday S, Fu MM, Moughamian AJ, Holzbaur EL. Retrograde axonal transport: Pathways to cell death? Trends Neurosci. 2010. 33: 335-344.

Prodoehl J, Burciu RG, Vaillancourt DE. Resting state functional magnetic resonance imaging in parkinson's disease. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2014. 14: 1-8.

Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease: Diagnosis and treatment. American Family Physician. 2006. 74: 2046-2054.

Roberts RF, Wade-Martins R, Alegre-Abarrategui J. Direct visualization of alpha-synuclein oligomers reveals previously undetected pathology in parkinson's disease brain. Brain. 2015. 138: 1642-1657.

Rojas P, Serrano-Garcia N, Mares-Samano JJ, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, Ogren SO. Egb761 protects against nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice: Role of oxidative stress. Eur J Neurosci. 2008. 28: 41-50.

Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in parkinson's: From familial to sporadic disease. Trends Biochem Sci. 2015. 40: 200-210.

Salah N, Miller NJ, Paganga G, Tijburg L, Bolwell GP, Riceevans C. Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1995. 322: 339-346.

Sasmita AO, Ling APK, Voon KGL, Koh RY, Wong YP. Madecassoside activates anti-neuroinflammatory mechanisms by inhibiting lipopolysaccharide-induced microglial inflammation. International Journal of Molecular Medicine. 2018. 41: 3033-3040.

Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: Presentation, diagnosis and management. Neurodegenerative Disease Management. 2017. 7: 365-376.

Sharma R, Kabra A, Rao M, Prajapati P. Herbal and holistic solutions for neurodegenerative and depressive disorders: Leads from ayurveda. Current Pharmaceutical Design. 2018. 24: 2597-2608.

Shim JH, Yoon SH, Kim KH, Han JY, Ha JY, Hyun DH, Paek SH, Kang UJ, Zhuang X, Son JH. The antioxidant trolox helps recovery from the familial parkinson's disease-specific mitochondrial deficits caused by pink1- and dj-1-deficiency in dopaminergic neuronal cells. Mitochondrion. 2011. 11: 707-715.

Solayman M, Islam MA, Alam F, Khalil I, Amjad Kamal M, Hua Gan S. Natural products combating neurodegeneration: Parkinson's disease. Current Drug Metabolism. 2017. 18: 50-61.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. A-synuclein in lewy bodies. Nature. 1997. 388: 839-840.

Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, Lum SY, Chai A, Chung H, Shen H, Zhao Y, Teoh ML, Yih Y, Pavanni R, Chandran VR, Wong MC. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in parkinson's disease: A study in ethnic chinese. J Neurol Sci. 2003. 216: 163-167.

Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of autophagosomal proteins (lc3, gabarap and gate-16) in lewy body disease. Neurobiol Dis. 2011. 43: 690-697.

Thomas MT, Kurup R, Johnson AJ, Chandrika SP, Mathew PJ, Dan M, Baby S. Elite genotypes/chemotypes, with high contents of madecassoside and asiaticoside, from sixty accessions of centella asiatica of south india and the andaman islands: For cultivation and utility in cosmetic and herbal drug applications. Industrial Crops and Products. 2010. 32: 545-550.

von Bernhardi R, Eugenin-von Bernhardi L, Eugenin J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. Front Aging Neurosci. 2015. 7: 124.

Wang J-Y, Chiu J-H, Tsai T-H, Tsou A-P, Hu C-P, Chi C-W, Yeh S-F, Lui W-Y, Wu C-W, Chou C-K. Gene expression profiling predicts liver responses to a herbal remedy after partial hepatectomy in mice. International Journal of Molecular Medicine. 2005. 16: 221-231.

Wang WY, Tan MS, Yu JT, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in alzheimer's disease. Ann Transl Med. 2015. 3: 136.

Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, Hetzer C, Loher T, Vilar M, Campioni S, Tzitzilonis C, Soragni A, Jessberger S, Mira H, Consiglio A, Pham E, Masliah E, Gage FH, Riek R. *In vivo* demonstration that alpha-synuclein oligomers are toxic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011. 108: 4194-4199.

Wu C-F, Yang J-Y, Wang F, Wang X-X. Resveratrol: Botanical origin, pharmacological activity and applications. Chinese

Journal of Natural Medicines. 2013. 11: 1-15.

Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. Autophagy and alpha-synuclein: Relevance to parkinson's disease and related synucleopathies. Mov Disord. 2016. 31: 178-192.

Xu CL, Qu R, Zhang J, Li LF, Ma SP. Neuroprotective effects of madecassoside in early stage of parkinson's disease induced by mptp in rats. Fitoterapia. 2013. 90: 112-118.

Zhang C, Li C, Chen S, Li Z, Jia X, Wang K, Bao J, Liang Y, Wang X, Chen M, Li P, Su H, Wan JB, Lee SMY, Liu K, He C. Berberine protects against 6-ohda-induced neurotoxicity in pc12 cells and zebrafish through hormetic mechanisms involving pi3k/akt/bcl-2 and nrf2/ho-1 pathways. Redox Biol. 2017. 11: 1-11.

Zhu JH, Guo F, Shelburne J, Watkins S, Chu CT. Localization of phosphorylated erk/map kinases to mitochondria and autophagosomes in lewy body diseases. Brain Pathology. 2003. 13: 473-481.

https://doi.org/10.15616/BSL.2023.29.3.121

Cite this article as: Cha HR, Lee MR, Cho HJ. Natural Products as Potential Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. Biomedical Science Letters. 2023. 29: 121-129.