

Neuroinflamazioa Parkinson gaixotasunaren agerpenean eta progresioan

Neuroinflammation in the onset and progression of Parkinson's disease

Ainhoa Atxa¹, Maider Zubelzu^{1,2}, Raphaëlle Bidgood, Teresa Morera-Herreras*^{1,2}, Ane Murueta-Goyena^{2,3}

¹ Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

² Gaixotasun Neurodegeneratiboen taldea, BioBizkaia Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo, Bizkaia

³ Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

LABURPENA: Parkinson gaixotasuna nahasendu motor neurodegeneratibo ohikoena da, eta, gaur egun, ez dago gaixotasuna sendatzeko gai den tratamendurik. Bradikinesia, atsedendiko dardara, muskuluen zurruntasuna eta jarrera-ezegonkortasuna dira sintoma motor ohikoak. *Substantia nigra pars compacta* neurona dopaminergikoen galera progresiboa gertatzen da, bide nigroestriatalaren funtzio desegokia eraginez. Neuronen heriotzan parte hartzen duten hainbat mekanismo zelular eta molekular deskribatu dira, baina oraindik ez da gaixotasunaren patogenesisa guztiz ezagutzen. Parkinson gaixotasunaren ezaugarri neuropatologiko nagusia da garunean Lewy gorputzen presentzia, eta horiek gehienbat α -sinukleina proteinaz osatuta daude. Urte luzez, glia-zelulak neuronan euskarri hutsa zirela uesten arren, hainbat funtzio betetzen dituzela baieztatu da, eta ezinbestekoak dira garunaren egitura eta funtzio egokia bermatzeko. Aktibatutako mikroglia eta astrozitoek, hurrenez hurren M1 eta A1 fenotipo proinflamatorioa edo M2 eta A2 fenotipo antiinflamatorioa hartu dezakete. Neuroinflamazioaren eta neuroendekapenaren erlazioaren arteko mekanismo zehatzak ezagutzen ez diren arren, neuroinflamazioak funtsezko papera izan dezakeela iradoki da. Gizakietan egindako ikerketek iradokitzen dute neuroinflamazioa Parkinson gaixotasunaren agerpenarekin eta garapenarekin irmoki lotuta dagoela. Postmortem garunetan eta animalia-ereduetan egindako ikerketek, glia-zelulen aktibazioa erakutsi dute. Animalia-ereduak erabakigarriak dira estrategia terapeutiko neurobabeleak garatzeko. Egun, α -sinukleinarekin aldez aurretik sortutako zuntzak garunean injektatuz sortzen diren animalia-ereduek errepikatzen dituzte hobekien gaixotasunaren aurkikuntza patologikoak. Gaur egungo ebidentzien arabera, neuroinflamazioa gertaera goiztiarra izan daitekeela ueste da Parkinson gaixotasunaren patogenesisian, eta baliteke horren sorrera periferiako immunitate-sistemaren eraldaketaren ondorioz gertatzea. Parkinsonean hantura periferikoaren ebidentziak daude, eta baliteke horren eraginez gertatzea garuneko α -sinukleinarekin metaketa eta neuronen endekapena. Hori horrela, hanturaren aurkako esku-hartze goiztiarra estrategia baliagarria izan daiteke Parkinson gaixotasuna saihestu edo atzeratzeko.

HITZ GAKOAK: Parkinson gaixotasuna, neuroinflamazioa, glia-zelulak, mikroglia, astrozitoak.

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) is the most common motor neurodegenerative disorder and to this day, no curative treatment is available. Patients manifest motor symptoms such as resting tremors, muscular rigidity, bradykinesia and postural instability. PD is characterised by a progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, causing nigrostriatal pathway dysfunction. Cellular and molecular mechanisms involved in this neuronal death have been described, but the disease pathogenesis is still not fully understood. The main neuropathological characteristic of PD is the presence of Lewy bodies in the brain, mostly composed of α -synuclein protein. For many years, glial cells were considered as mere neuronal support, but recent evidence has revealed their essential roles in brain structure and function. Activated microglia and astrocytes are classified into M1 and A1 proinflammatory and M2 and A2 anti-inflammatory phenotypes. Although exact mechanisms between neuroinflammation and neurodegeneration are unknown, neuroinflammation has been suggested to play a key role. Human studies showed that neuroinflammation is closely related to the onset and progression of PD. Postmortem studies in brains of PD patients have demonstrated glial cell activation, and animal models presented signs of neuroinflammation. Animal models generated by injecting preformed α -synuclein fibrils into the brain best reproduced the pathological findings of PD. Current evidence indicates that neuroinflammation may be an early event in PD pathogenesis, with a peripheral origin. Evidence of peripheral inflammation in PD could lead to α -synuclein accumulation and neuronal degeneration. Early intervention against inflammation may be a useful strategy to prevent or delay PD.

KEYWORDS: Parkinson's disease, neuroinflammation, glial cells, microglia, astrocytes.

* **Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Teresa Morera-Herreras. Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia. – teresa.morera@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0002-7601-4914

Nola aipatu/How to cite: Atxa, Ainhoa; Zubelzu, Maider; Bidgood, Raphaëlle; Morera-Herreras, Teresa; Murueta-Goyena, Ane (2024). «Neuroinflamazioa Parkinson gaixotasunaren agerpenean eta progresioan». *Ekaia*, 46, 2024, 167-181. (https://doi.org/10.1387/ekaia.26200).

Jasotze-data: 2024, apirilak 3; Onartze-data: 2024, maiatzak 2.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Parkinson gaixotasuna nahasmendu motor neurodegeneratibo ohikoena da, eta munduko biztanleriaren % 2ri eragiten dio, 10 milioi ingururi [1, 2]. Parkinson gaixotasunean, *substantia nigra pars compacta* (SNc) neurona dopaminergikoen galera edo heriotza progresiboa agertzen da, eta horrek dopamina-murrizketa eta funtzio desegokia eragiten ditu bide nigroestriatalean [2]. Gaur egun, gaixotasunaren diagnostikoa klinikoa da, eta sintoma motorren presentzian oinarritzen da: mugimenduen moteltasuna edo bradikinesia, atsedendiko dardara, muskuluen zurruntasuna eta jarrera-ezegonkortasuna. Sintoma motorrez gain, sintoma ez-motorrak ere agertzen dira, hala nola, usaimen galera, kognizio-arazoak, lo-nahasmendua edo depresioa, besteak beste [1, 2]. Tratamendurako aukerak mugatuak dira, eta batez ere sintomak arintzea dute helburu. Horien artean, lehen aukerako farmakoak dira levodopa eta agonista dopaminergikoak. Hala ere, denbora pasatu ahala eraginkortasuna galtzen dute, eta luzarora eragin kaltegarri nabarmenak sorrazten dituzte [2]. Hori horrela, premiazkoak dira gaixotasunaren patogenesisian eragiten duten estrategia terapeutiko berriak sortzea eta, horretarako, ezinbestekoa da parkinsonaren fase goiztiarrean gertatzen diren mekanismo zelular eta molekularrak ulertzea [3].

Parkinson gaixotasunaren patogenesisia hainbat faktoreekin erlazionatu da, faktore genetikoak eta ingurumenekoak barne. Neurona dopaminergikoen heriotzan parte hartzen duten hainbat mekanismo zelular eta molekular deskribatu dira, hala nola proteinen mutazio eta gehiegizko adierazpena, oligomero toxikoen metaketa, mitokondrien dis-funtzioa, zelula-trafikoaren aldaketak, eszitotoxikotasuna edo oxidazio-estresa [1, 2, 4, 5]. Parkinson gaixotasunaren ezaugarri neuropatologiko nagusia da garunean Lewy gorputzen presentzia. Lewy gorputzak neurona dopaminergikoen galerarekin zuzenean erlazionatuta daudela uste da, eta horien osagarri nagusia α -sinukleina proteina da. Horrez gain, Parkinson gaixotasunaren patogenesisian eta progresioan neuroinflamazioak funtsezko papera izan dezakeela iradoki da. Neuroinflamazioaren eta neuroendekapenaren erlazioaren arteko mekanismo zehatzak ezagutzen ez diren arren, hantura-prozesua bideratzen duten eragileak ezagutzeak erabateko garrantzia izan dezake balizko esku-hartze terapeutiko berriak garatzerako orduan [3].

2. NEUROINFLAMAZIOA ETA GLIA-ZELULAK

Hantura organismoan gertatzen den defentsa-mekanismo konplexua da, eta homeostasiaren alterazio bati erantzuteko agertzen da, non sortzetiko zein hartutako immunitate-sistemek parte hartzen baitute. *Neuroinflamazio* terminoak zentzu zabalean definitzen ditu nerbio-sistema zentrolean (NSZ)

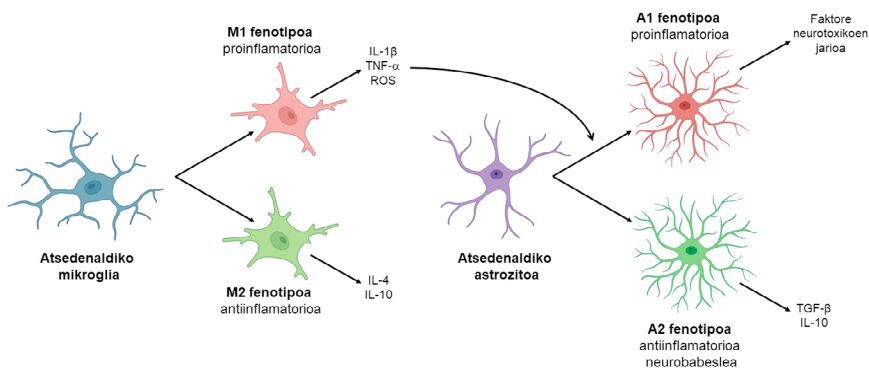
gertatzen diren hantura-prozesu guztiak. Hainbat eragileren ondorioz ager daiteke, besteak beste, infekzioak, garuneko lesio traumatikoak, toxinekiko esposizioa edota gaizki tolestutako proteinen presentzia. Orokorrean, neuroinflamazioa erantzun babeslea da, non estimulu kaltegarri baten aurrean ehunen konponketa sustatzen baitu. Beraz, erantzun neuroinflamatorio kontrolatu eta iragankor bat ezinbestekoa da garunaren funtzionamendu normalerako. Halere, neuroinflamazioa bi aurpegidun eragile gisa agertzen da. Izan ere, neuroinflamazioa gehiegizkoa edo kronikoa bada neuronen kaltea eragin dezake, gaixotasun neurodegeneratiboen agerraldia edo progresioa bultzatuz [1, 2]. Bestalde, garuneko eta periferiako immunitate-zelulen arteko elkarrekintzak ere garrantzi handia du bai garuneko fisiologia normalean, bai gaixotasun neurodegeneratiboen patogenesiari dagokionez. Garuneko neuronek eta inguruko glia-zelulek periferiako zelula immune infiltratuekin duten interakzio patologikoa da neurodegenerazioarekin lotu den hantura-mekanismoetako bat [1, 2].

Urte luzez, glia-zelulak neuronen euskarri hutsa zirela uste zen arren, horiek hainbat funtzio betetzen dituztela baieztatu da, eta ezinbestekoak dira garunaren egitura eta funtzio egokia bermatzeko. Hiru motetan bereizten dira: astrozitoak, oligodendrozitoak eta mikroglia [2]. Astrozitoek laguntza metabolikoa ematen diete neuronei, neurotransmisoreen mailak erregulatzen dituzte, eta hesi hematoentzefalikoaren osotasuna mantentzen laguntzen dute. Oligodendrozitoak mielina ekoizteaz arduratzen dira, axoi bidezko seinale elektrikoaren hedapenean lagunduz. Aldiz, mikroglia burmuineko zelula immunologiko egoiliarak dira, eta modu aktiboan aztertzen dute mikroingurumena, lesioei edo infekzioei erantzunez. NSZren erantzun immunea batez ere mikroglia antolatzen duela uste da, neuronek, oligodendrozitoek eta astrozitoek ekarpen txiki bat egiten badute ere [6, 7]. Beraz, glia-zelulek aktiboki parte hartzen dute hainbat garun-prozesutan, neuronen funtzioa bermatzeko, eta erronka patologikoen aurrean garunaren osasuna mantentzeko [7, 8].

2.1. Mikrogliaen ezaugarriak

Mikroglia zelulak NSZko zelulen % 5-10a dira [2]. Zelula horiek oso moldagarriak dira, eta beren egiturak aldaketak jasaten ditu inguruneko seinaleen arabera. Baldintza fisiologikoetan, soma txikia erakusten dute prozesu luze eta meheekin, eta baldintza patologikoetan, berriz, zelula horien formak morfologia ez hain adarkatua hartzen du, gero eta prozesu gutxiago eta lodiagoekin [6, 8]. Mikrogliaen aktibazioak dakarren morfologia-aldaketak ahalbidetzen du egoera berri baten aurrean zelulak erraztasunez egokitzea eta erreakzionatu ahal izatea. Mikroglia duen funtzioen artean, bere gaitasun fagozitikoa ezagutzen da gehien. Izan ere, NSZko estimulu kaltegarri baten ondorioz, mikroglia zelulen heriotza eragiteko eta zelulen hondakinak ezabatzeko programatuta dago [2].

Mikroglia zelulak aktibatzen direnean, bi fenotipo bereizten dira: proinflamatorioa den M1 fenotipoa eta antiinflamatorioa den M2 fenotipoa [9] (1. irudia). M1 fenotipoak profil proinflamatorioa du ezaugarri: beta-1 interleukina (IL-1 β) eta alfa tumore-nekrosi faktorea (TNF- α) bezalako zitokinak askatzen ditu, hantura eta mikrobioen aurkako defentsa sustatuz. Gainera, M1 mikroglia oxigeno- eta nitrogeno-erreaktiboak sortzen ditu, estres oxidatzailea eraginez. Alderantziz, M2 fenotipoa erantzun antiinflamatorio eta konpontzaile batekin lotzen da. M2 itxurako mikroglia hanturaren aurkako zitokinak askatzen ditu, interleukina-10 (IL-10) eta interleukina-4 (IL-4) barne, ehunak konpontzen ditu, eta zelulen hondakinak garbitzeko fagozitosi-jarduera erakusten du [10]. M1 eta M2 fenotipo horien arteko oreka ezinbestekoa da neuroinflamazioa erregulatzeko. Izan ere, desoreka batek nahasmendu neurologikoak garatzen edota sustatzen lagundu dezake. Hala ere, azpimarratzekoa da M1/M2 paradigma-simplifikazio bat dela, mikroglia aktibazio-prozesua konplexua eta dinamikoa dela, eta aktibazio-egoerak espektro batean mugitzen direla [10,11].



1. irudia. Mikroglia eta astrozitoen ezaugarri funtzionalak eta morfologikoak. Laburdurak: IL-1 β : beta-1 interleukina; IL-4: interleukina-4; IL-10: interleukina-10; ROS: oxigeno-espezie erreaktiboak; TNF- α : alfa-tumore-nekrosi faktorea; TGF- β : beta-hazkuntza faktorea.

2.2. Astrozitoen papera neuroinflamazioan

Glia-zelulen artean, astrozitoak dira ugaztunen NSZn gehien agertzen diren zelula mota. Horiek, hainbat funtzio betetzen dituzte. Neuronei ematen dieten egitura-euskarriaz gain, faktore neurotrofikoak jariatzeko duten gaitasunaren bidez, laguntza metabolikoa emateko eta energia-erregulaziorako ahalmena ere badute. Gainera, hesi hematoentzefalikoaren osotasuna bermatzen dute [1, 2]. Astrozitoak inguruneko arrisku-seinaleak antzema-

teko gai dira, eta zitokina eta kimiozinen jarioarekin, erantzun immunologikoa bideratzen dute. Ekintza-potentzialak bidaltzeko gaitasunik ez duten arren, hainbat estimuluren aurrean kaltzio bidezko seinaleztapenaren bidez erantzuten dute, gliotransmisore espezifikoak jariatuz eta axoi-hartzaileak aktibatuz [2, 11], adibidez, hipoxia/iskemia, nerbio periferikoen lesioa, trauma, toxinak, infekzioak eta antzeko estimuluen aurrean. Are gehiago, zelula immuneen trafikoa kontrolatu eta aktibatzen dute [12].

Astrozitoak, orain arte, populazio homogeneousat hartu izan diren arren, duela gutxi, mikroglia bezala, A1 eta A2 fenotipoak bereizten direla behatu da (1. irudia). Fenotipo bakoitzak ondorio funtzional desberdinak ditu. A1 fenotipoa erantzun proinflamatorio batekin lotu da, eta baldintza neuroinflamatorioetan inplikatur dago. Astrozitoak A1 egoeran aktibatzen dira mikroglia askatzen dituen zitokinen ondorioz, hala nola IL-1 β eta TNF- α seinaleztapenen aurrean. A1 egoeran aktibatutako astrozitoek faktore neurotoxikoak askatzen dituzte, disfuntzio sinaptikoa eta neuronen kaltea eraginez. A1 fenotipoa maiz ikusten da hainbat gaixotasun neurodegeneratibotan, hala nola Parkinson gaixotasunean edo Alzheimerrean. A2 fenotipoa, ordea, neurobabeslea eta antiinflamatorioa da. Astrozitoek, A2 egoeran, hanturaren aurkako molekulak jariatzen dituzte, hala nola beta-hazkuntza-faktorea (TGF- β) eta IL-10, neuronen biziraupen eta funtzioaren aldeko giroa sustatuz [1].

3. NEUROINFLAMAZIOAREN EBIDENTZIAK PARKINSON GAIXOTASUNEAN

Parkinsona duten pazienteen garunetan azterketa neuropatologiko eta biokimikoen ebidentziek iradokitzen dute neuroinflamazioak garrantzi handia duela gaixotasunaren patogenesisian. McGeer eta bere taldekideek 1988an egindako *postmortem* ikerketa batean deskribatu zen lehenengoz Parkinson gaixotasunaren eta neuroinflamazioaren arteko erlazioa. Ikerketa horretan, mikroglia aktibatuta aurkitu zuten gaixotasuna duten pazienteen SNc-an [13]. Gerora, ikerketa kliniko ugari baieztatu dute erlazio hori, eta jakinarazi dute mikroglia aktibazioa areagotu egiten dela eta inflamazioa eragiten duten zitokinen kontzentrazio altua dagoela parkinsondun gaixoen *postmortem* garunetan eta garun-bizkarretako isurkarian [6].

Gainera, ebidentzia epidemiologikoez diotenez, hanturaren aurkako farmako ez-esteroideoak luzaroan erabiltzen dituzten pertsonengan baxuagoa da parkinsonaren intzidentzia [14]. Era berean, ikusi da errinitis alergikoa duten pertsonen artean (arnasbideen hantura kronikoa) handiagoa dela parkinsonaren intzidentzia [15]. Horrez gain, burezurreko traumatismoak erantzun neuroinflamatorioarekin daude erlazionatuta, eta horiek parkin-

sonaren arriskua areagotzen dutela deskribatu da [16]. Behaketa horiek ez dute kausa-harreman zuzen bat ezartzen, baina bai adierazten dute hanturaren presentziak eragina duela Parkinson gaixotasunaren arriskuan eta progresioan [6, 14-16].

3.1. Neuroinflamazioaren papera neuroendekapenean

Neurona dopaminergikoen galera progresiboa bide nigroestriatalean eta garuneko hainbat eremutan gertatutako α -sinukleina proteinaren metaketa Parkinson gaixotasunaren ezaugarriak dira. Azken ebidentziek azpimarratzen dutenez, kate neurodegeneratibo horretan paper garrantzitsua du neuroinflamazioak [2, 3].

Alde batetik, azpimarratzekoa da mikroglia aktibatuaren ekarpena. Jakina da zitokinek, kimiokinek eta beste hantura-bitartekari batzuek mikroglia aktiba dezaketela, eta horrek, aldi berean, bide nigroestriatalaren endekapena bultzatzen du. Neurona dopaminergikoen zitokinen eta kimiokinen hartzaile ugari adierazten dituztenez, zelula dopaminergikoen hantura-bitartekari horiei erantzuten dietela iradoki da, eta horiek mikroglia aktibatzen dutela. Horrela, CXCL12 kimiokinaren eta haren hartzailearen (CXCR4) adierazpen-maila handiak detektatu dira SN-n [17]. Gainera, mikrogliaaren infiltrazio hutsaz gain, mikroglia fenotipo proinflamatorioa hartu dezake, neuronan kaltea larriagotzen duten zitokinak eta oxigeno-espezie erreaktiboak askatuz. Hau da, mikroglia M1 fenotiporanzko norabidea hartzen du Parkinson gaixotasunean, faktore eta zitokina proinflamatorioen areagotzea behatu baita. Esaterako, IL-1 β , IL-2, IL-6 interleukina proinflamatorioen eta TNF-a-ren maila altuak deskribatu dira gaixoen gorputz ildaskatuan [18, 19]. Horrez gain, TNF-a, IL-1 β , γ -interferon, oxido nitriko sintasa (NOS) eta oxigeno-espezie erreaktiboak (ROS) kontzentrazio altuak ere ikusi dira *postmortem* laginen SN-n [20, 21].

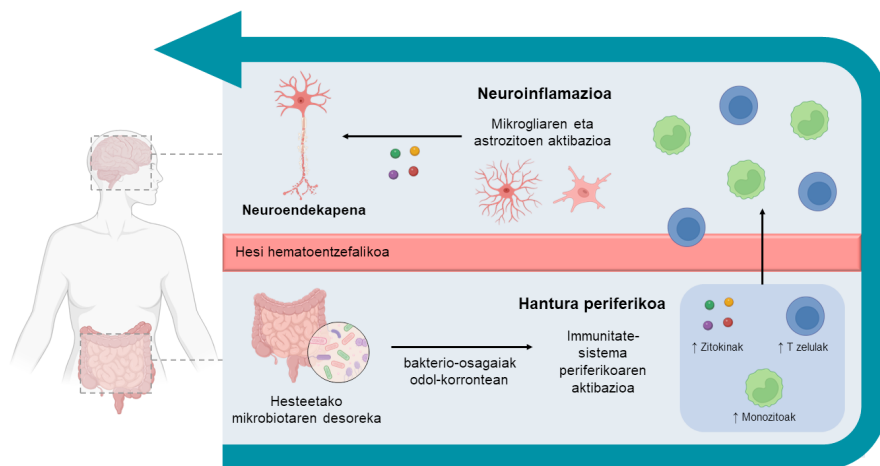
Mikrogliaz gain, astrozitoek ere Parkinson gaixotasunaren neuropatologian parte hartzen dutela ikusi da. Alde batetik, Parkinson gaixotasunean hesi hematoentzefalikoa etenda dagoela behatu da. Astrozitoak izanik hesi horren iragazkortasuna kontrolatzen duten zelulak, aurkikuntza horrek agerian uzten du astrozitoen funtzio normalaren galera parkinsonean [1]. Bestalde, behatu da parkinsondun gaixoen *postmortem* garunetan S100b kaltzio-estekatzaile proteina areagotuta dagoela. Zitokina bezala jokatzen duen proteina hori astrozitoek adierazten dute. S100b-k entzima proinflamatorioen aktibazioa eragin dezake mikroglia, baita oxido nitrikoaren ekoizpena handitzea ere, eta, ondorioz, neuronan heriotza eragiten du modu zuzen edo zeharkako batean. Azkenik, astrozitoen A1 fenotipoa parkinsondun *postmortem* garunetan agertzen da, eta horrek aldizkako gaixotasunen progresioan eragina izan

dezakeela iradoki da [18]; baliteke mikrogliaaren aktibazioa izatea astrozitoen fenotipo-aldaketa bideratzen duen faktore nagusia [22]. Egoera normalean, astrozitoek α -sinukleina bereganatzeko gaitasuna dute. Endozitatu den α -sinukleina lisosomara garraiatzen du astrozitoak, eta hura degradatu eta ezabatzen du. α -sinukleinarekin kontzentrazio handiak daudenean, berriz, hantura-erantzuna martxan jartzen da. Hau da, hantura-erantzuna α -sinukleinarekin kontzentrazioaren menpekoea dela behatu da [1, 23, 24].

3.2. Hantura periferikoaren eragina neuroinflamazioan

Immunitate periferikoak NSZtik kanpo gertatzen diren erantzun immunologikoei egiten die erreferentzia. Zelula immunologikoak askotarikoak dira, eta funtsezko eginkizunak dituzte gorputza patogenoen aurka defendatzeko, ehunen homeostasia mantentzeko eta erantzun immunologikoak erregulatzeko. Leukozitoak, globulu zuri ere esaten zaienak, immunitate periferikoaren funtsezko osagaia dira. Leukozitoak gorputz osoan daude, hala nola odol-zirkulazioan, linfa-organoeetan (linfa-nodoak eta hezur-muina, kasu) eta ehun periferikoetan. Zelula horien artean daude linfozitoak (T zelulak, B zelulak eta zelula hiltzaile naturalak), granulozitoak (neutrofiloak, eosinofiloak eta basofiloak), eta monozitoak (makrofagoak eta zelula dendritikoak). Linfozitoak hartutako immunitate-sistemako zelulak dira, eta antigenoak ezagutzen dituzte horien aurka zuzendutako erantzun immunologiko espezifikoa emanez. Aldiz, granulozitoak eta monozitoak sortzetiko espezitateko osagaiak dira, eta fagozitosian, zitokinen jarioan eta hanturan parte hartzen dute. Gainera, monozitoek eragin garrantzitsu bat gauzatzen dute: sortzetiko eta hartutako immunitate-sistemen arteko bitartekari jokatzen dute, linfozitoei antigenoak aurkeztuz eta erantzun immunologikoa abian jarritz. Oro har, leukozitoek sare dinamiko bat osatzen dute, zaintza immunologikoa, infekzioei erantzutea eta ehunen osotasuna bermatzea bezalako prozesuak koordinatzen dituen, NSZrekiko interakzioak barne [25].

Hantura periferikoa gero eta garrantzi handiagoa ari da hartzen Parkinson gaixotasunaren patogeneziaren eta gaixotasunen progresioaren testuinguruan. Tradizionalki, parkinsona NSZren nahasmendutzat hartzen bada ere, azaleratzen ari diren ebidentzien arabera, nabaria da periferiako immunitate-sistemaren parte-hartze aktiboa ere, hala nola odoleko zitokina maila altuak, autoantigorputzen presentzia eta T zelulen infiltrazioa NSZn. Parkinson gaixotasunaren eta immunitate periferikoaren arteko harremanak interakzio konplexuak ditu, eta oraindik ez dira guztiz ezagutzen. Gertaeren ordena zehatza ez da erabat ulertzen, eta arlo honetako ikerketek aurrera jarraitzen dute. Hala ere, badira funtsezko alderdi batzuk [25, 26].



2. irudia. Hesteetako mikrobiotaren, hanturaren eta Parkinson gaixotasunaren arteko lotura. Irudian, modu eskematikoan erakusten dira Parkinson gaixotasuna duten pazienteetan identifikatu diren fenotipo immunologiko proinflamatorioaren ezaugarriak. Hesteetako disbiosia eta hantura (1. urratsa), odoleko molekula proinflamatorioen areagotzea (2. urratsa), sortzetiko eta hartutako immunitate-sistemen aktibazioa (3. urratsa), hesi hematoentzefalikoaren iragazkortasuna eta infiltrazio immunologiko periferikoa nerbio-sistema zentralean (4. urratsa), eta neuroinflamazioa (5. urratsa).

Alde batetik, periferiako immunitate-sistemaren aktibazioari dagokionez, leukozitoak eta haien azpipopulazioak parkinsona duten pazienteetan kuantitatiboki eta kualitatiboki aldatzen direla deskribatu da [27]. Linfzitoen kopuru absolutuak behera egiten du eta, batez ere, T CD4⁺ motako zelulen beherakada gertatzen da. Ondorioz, ikertzaile batzuen arabera, linfzitoen populazioaren okerreko erregulazio horrek haien funtzio immunologiko babeslea gutxitu dezake, eta neurodegenerazioari lagundu diezaiokeen giro proinflamatorioa sustatzen dutela ondorioztatzen dute [25, 28]. Izan ere, duela gutxi jakin da linfzito-zenbaketa txikiago batek lotura kausala izan dezakeela parkinsonaren agerraldiarekin [29]. Gainera, zelula immunologiko horiek NSZra heda daitezke hesi hematoentzefalikoaren egoera egokia ez denean, neuroinflamazioa eta neurodegenerazioa eraginez. Behin garunean sartuta, neuroinflamazioa maila neurotoxiko handiagoetara areagotu lezakete (2. irudia). Horregatik, hantura periferikoa gai da mikroglia fenotipo proinflamatorioan finkatzeko, eta horrek erantzun indartsuagoa eragin dezake NSZko prozesu neurodegeneratiboa luzatuz [30].

Bestalde, azken ikerketek agerian utzi dute heste-burmuin ardatzak parkinsonen duen eragina. Mikrobiota hesteetako digestio-hodian bizi diren

mikroorganismoen komunitate konplexua da. Badirudi parkinsonen desoreka bat dagoela erraietako mikrobiotan [31, 32]. Disbiosi horrek hestee-tako iragazkortasuna areagotzea ekar dezake, eta bakterio-osagaiak odol-korrontean sartzea. Ondorioz, immunitate-sistema aktibatzen da, hantura sistemikoa agertuz, zitokina proinflamatorioak sortuz eta beste bitartekari immunologiko batzuk odolean askatuz. Hantura sistemiko horrek eragina izan dezake hesi hematoentzefalikoaren iragazkortasunean. Hesia iragaz-korrage bihurtzen den heinean, molekula inflamatorioak garunera iristen dira, neuroinflamazioa eraginez (2. irudia). Parkinsona duten pertsonen hesteetako hantura eta urdail-hesteetako sistemaren eraldaketa izaten du-tela kontuan izanda, idorreria kasu, gaixotasuna diagnostikatu baino urte asko lehenago, hesteetako mikrobiotaren papera irmoki lotu da gaixotasu-naren sorrerarekin [31, 32].

Azkenik, Parkinson gaixotasunaren arrisku-faktore argienetako bat adina da, eta, adinaren ondorioz, hainbat aldaketa nabaritzen dira immuni-tate-sisteman. Zahartzaroaren ondorioz gertatzen diren alterazio multzoari, orokorrean, immunoseneszentzia esaten zaio. T eta B zelulak dira hartu-tako immunitatearen osagai nagusiak, eta horien gainbehera funtzionala agertzen da adinarekin. Gainera, sortzetiko erantzun immunologiak, neu-trofiloak eta makrofagoak bezalako zelulak barne hartzen dituztenak, alda-keta funtzionalak jasaten ditu zahartzaroan zehar ere [25]. Ondorioz, im-munoseneszentzia horrek immunitate-sistema zahartuak hanturaren aurrean duen erantzun eraginkorra galtzea dakar [25].

4. NEUROINFLAMAZIOA PARKINSON GAIXOTASUNAREN ANIMALIA-EREDU ESPERIMENTALETAN

Gaixotasun neurodegeneratiboan animalia-ereduak garatzea erabaki-garria da estrategia terapeutiko neurobabesleak garatzeko. Hala ere, zaila da animalia-eredu bat garatzea gaixotasunaren jatorrizko eta kausazko fak-toreak erabat ulertzen ez badira. Beraz, animalia-ereduaren garapenaren helburu nagusia da aurkikuntza neuropatologikoak, sintomak eta idealki tratamenduaren aurrean duten erantzuna modu fidagarrian imitatzea. Par-kinsonaren eremuan, urte askoan animalia-ereduak toxikoen bidez garatu izan dira, horien bidez aurkikuntza neuropatologikoak errepikatzen baitzi-ren. Hala ere, azken urteetan α -sinukleinararen gainadierazpenak garrantzia hartu du arloan, ustez, proteina horren metaketa izan baitaiteke gaixotasu-naren sustatzaile, bideratzaile eta larrigarri bat [33].

Alfa-sinukleinan oinarritutako animalia-eredu guztietan, izan sagu transgenikoak, α -sinukleinararen alde zurretatik sortutako zuntzen injek-zioak, α -sinukleinararen injekzio biralak, edo horien konbinazio bat, denek erakusten dute hantura-prozesu sendoa [33]. Are gehiago, animalia-eredu

gehienek hantura periferiko eta hantura zentralaren konbinazioa aurkezten dute [3]. Adibidez, adenobirus bidez garatutako sagu-ereduetan, zeinetan α -sinukleinarene gainadierazpena gertatzen baita, Van der Perren-ek eta lankideek ikusi zuten T zelulene infiltrazioa, eta mikroglia eta makrofagoen kantitatearen areagotzea [34]. Animalia-eredu berean, Harms-ek eta lankideek frogatu zuten SN-n periferiako monozitoen infiltrazioa zegoela [35]. Berrikiago, Karikarik eta lankideek baieztatu dute T zelulene infiltrazioa ezinbesteko aurretiazko urratsa dela α -sinukleinarene bidezko neurodegenerazioa agertzeko [36].

Hala ere, adenobirusei lotutako SNc-barneko injekzio bidez sortutako animalia-ereduak nahiko kritikatuak izan dira, batez ere, esperimentuak sagu eta arratoietan egin direnean. Injekzio horiek α -sinukleinarene gainadierazpena eragiten dute; gizakietan ikusten dena baino 8 edo 10 aldiz handiagoa da. Gainera, proteina horren gainadierazpenaren ondorioz bide nigroestriataleko neuronen galera gertatzen bada ere, agertzen den SNc-ko zelulene endekapena eta gorputz ildaskatuko dopaminarene murrizketa parkinsondun gaixotetan agertzen dena baino askoz ere txikiagoa da. Gainera, ez dituzte gaixotasunean ikusi ohi diren sintomak garatzen. Zentzu horretan, α -sinukleinarene aldeztatik sortutako zuntzak injektatzeak hobeto imitatzen ditu gaixotasunarene ezaugarri nagusiak, Lewy gorputzen sorrera eta bide nigroestriataleko degenerazioa, kasu. Neuroinflamazioak eredu horretan duen garrantzia duela gutxi ikertu zuten Earls-ek eta lankideek [37]. Ikertzaile horiek aldeztatik sortutako zuntzak injektatu zituzten saguene gorputz ildaskatuean, eta mikrogliaene aktibazioa, astrogliosisa eta linfuzitoen infiltrazioa erakutsi zuten animalia-eredu horretan [37]. Bestalde, Izkoren eta lankideene lanarene arabera [38], gliazelulene aktibazioa gertaera goiztiarra da sagu-ereduetan. Lan horretan, α -sinukleinarene aldeztatik sortutako zuntzen, α -sinukleinarene monomeroene edo garraiatzailearene (kontrola) aldebakarreko injekzioa jaso zuten saguek gorputz ildaskatuean. Animaliak 15, 30 eta 90 egunetara sakrifikatu zirene, eta, ikusi zutenez, α -sinukleinarene agregazio esanguratsua 30 egunetara agertu zen; mikrogliaene aktibazioa, astrogliosisa eta IL-1-en adierazpenarene gailurra, ordea, 15 egunetara ikusi zen. Gainera, 90 egunetara behatu zen zelula dopaminergikoen endekapena hasierako astrogliarene aktibazio-mailarekin zuzenki erlazioatuta zegoela. Aipatzekoa da behaketa horiek guztiak aldeztatik sortutako zuntzen injekzioa zuten animalietan bakarrik ikusi zirela, eta ez α -sinukleinarene monomeroa jaso zuten animalietan [38]. Arratoietan ere antzeko emaitzak deskribatu dira [39]. Eredu transgenikoetan aldeztatik sortutako zuntzak injektatzeak ere neuroinflamazioarene garrantzia erakutsi du. Adibidez, A30P sagu transgenikoetan aldeztatik sortutako zuntzak injektatzeak mikrogliaene areagotzea bultzatu zuen [40]. Bestalde, A53T sagu transgenikoetan injekzioene ondoriozko mikrogliaene aktibazioa eta neurodegenerazioa ikusi zirene [41].

Aldez aurretik sortutako zuntzak saguen garunean injektatzerakoan, horien hedapena ikusten zen arren, animalia-eredu horrek ez zuen balio izan sindrome patologikoa hesteetatik garunera hedatzeko gai denaren teoria baieztatzeko [42,43]. Azken urteotan, parkinsona hesteetan hasten denaren hipotesia frogatzeko, alde aurretik sortutako zuntzak saguen piloro eta duodenoan injektatu dira. Injekzio horien ondorioz, α -sinukleina patologikoa garun eta bizkarrezur muinean agertzen zela ikusi zen. Gainera, urdail-heste sisteman alde aurretik sortutako zuntzen injekzioak bide nigroestriataleko degenerazio sendoa sortu zuen, eta agerian geratu ziren gaixotasunaren ezaugarriak diren sintoma motorrak eta ez-motorrak [43]. Argi dago Parkinson gaixotasunean hesteetako mikrobiotak heste eta garun arteko harremanean eragina duela. Hori horrela, gorotz-mikrobiotaren transplanteak eragin positiboak izan ditu Parkinson gaixotasuna rotenona bidez eragindako sagu-ereduan [44].

5. ONDORIOAK

Gizakietan egindako ikerketek iradokitzen dutenez, neuroinflamazioa irmoki lotuta dago Parkinson gaixotasunaren agerraldiarekin eta garapenarekin. *Postmortem* egindako ikerketek glia-zelulen aktibazioa erakutsi dute gaixoen garunetan, hala nola mikroglia- eta astrozitoen aktibazioa. Era berean, Parkinson gaixotasunaren animalia-ereduek neuroinflamazioa erakusten dute. Batez ere, α -sinukleinarekin alde aurretik sortutako zuntzak garunean injektatuz sortzen diren animalia-ereduek erreplikatzeko dituzte hobe biekien gaixotasunaren aurkikuntza patologikoak. Eredu horietan behatu denez, neuroinflamazioa neurodegenerazioaren aurretik agertzen da, eta garunaren hantura fase aurreklinikoetan gerta daitekeela iradokitzen da.

Bestalde, parkinsonean hantura periferikoaren ebidentziak daude, eta baliteke horren eraginez garuneko α -sinukleinarekin metaketa eta neuronon endokapena gertatzea. Baieztapen hori guztiz onartuta ez dagoen arren, hesi hematoentzefalikoaren osotasunarekin erlazioa egongo litzateke periferiako immunitate-zelulen hedapena garunerantz, eta horrek neuroinflamazioa sortu edo areagotuko luke. Izan ere, oraindik ez dakigu hantura periferikoak Parkinson gaixotasuna agertzea eragiten duen edo haren progresioan laguntzen duen. Ikertzaile batzuek hantura periferikoa neuroinflamazioaren eragilea dela iradoki badute ere, hipotesi hori ez dago baieztatuta. Hala ere, ukazina da hantura periferikoaren eta Parkinson gaixotasunaren arteko harreman estua.

Gaur egun dugun ebidentziaren arabera, bai gizakietan bai animalia-ereduetan, badirudi neuroinflamazioa gertaera goiztiarra izan daitekeela Parkinson gaixotasunaren patogenesisian, eta beharbada periferiako immunitate-sistemaren eraldaketaren ondorioz gertatzen dela. Hala izanik, han-

turaren aurkako esku-hartze goiztiarra estrategia baliagarria izan daiteke Parkinson gaixotasuna saihestu edo atzeratzeko. Gaur egun, oraindik mekanismo zehatzak guztiz ondo ulertzen ez diren arren, balizko itu terapeutiko izan daitezkeen hainbat seinaleztapen-bide eta molekula identifikatu dira. Beraz, etorkizuneko ikerketek mekanismo horiek guztiak bere osotasunean ulertzeak ahalbidetuko luke Parkinson gaixotasunean hantura itu terapeutiko posible bezala erabiltzea.

BIBLIOGRAFIA

- [1] CHEN, K., WANG, H., ILYAS, I., MAHMOOD, A., HOU, L. 2023. «Microglia and Astrocytes Dysfunction and Key Neuroinflammation-Based Biomarkers in Parkinson's Disease». *Brain Sciences*, **13**, DOI: 10.3390/brainsci13040634.
- [2] DOMINGUES, A. V., PEREIRA, I. M., VILAÇA-FARIA, H., SALGADO, A. J., RODRIGUES, A. J., TEIXEIRA, F. G. 2020. «Glial cells in Parkinson's disease: protective or deleterious?». *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 5.171-5.188.
- [3] GARCÍA-REVILLA, J., HERRERA, A. J., DE PABLOS, R. M., VENERO, J. L. 2022. «Inflammatory Animal Models of Parkinson's Disease». *Journal of Parkinson's Disease*, **12**, S165.
- [4] AMMAL KAIDERY, N., THOMAS, B. 2018. «Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease». *Neurochemistry International*, **117**, 91-113.
- [5] DEMAGD, G., PHILIP, A. 2015. «Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis». *Pharmacy and Therapeutics*, **40**, 504.
- [6] STOJKOVSKA, I., WAGNER, B. M., MORRISON, B. E. 2015. «Parkinson's disease and enhanced inflammatory response». *Experimental Biology and Medicine*, **240**, 1.387.
- [7] TANSEY, M. G., MCCOY, M. K., FRANK-CANNON, T. C. 2007. «Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention». *Experimental neurology*, **208**, 1-25.
- [8] BLOCK, M. L., HONG, J. S. 2007. «Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity». *Biochemical Society Transactions*, **35**, 1.127-1.132.
- [9] TANG, Y., LE, W. 2015. «Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases». *Molecular Neurobiology* 2015 53:2, **53**, 1.181-1.194.
- [10] LIU, B., HONG, J. S. 2003. «Role of Microglia in Inflammation-Mediated Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Strategies for Therapeutic Intervention». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **304**, 1-7.

- [11] OSIPOVA, E. D., SEMYACHKINA-GLUSHKOVSKAYA, O. V., MORGUN, A. V., PISAREVA, N. V., MALINOVSKAYA, N. A., BOITSOVA, E. B., POZHILENKOVA, E. A., BELOVA, O. A., SALMIN, V. V., TARANUSHENKO, T. E., NODA, M., SALMINA, A. B. 2018. «Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability». *Reviews in the Neurosciences*, **29**, 567-591.
- [12] COLOMBO, E., FARINA, C. 2016. «Astrocytes: Key Regulators of Neuroinflammation». *Trends in Immunology*, **37**, 608-620.
- [13] MCGEER, P. L., ITAGAKI, S., BOYES, B. E., MCGEER, E. G. 1988. «Reactive microglia are positive for HLA-DR in the: Substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains». *Neurology*, **38**, 1.285-1.291.
- [14] CHEN, Z. F., SHI, S. M., HU, R. X., ZHANG, M., LIANG, H., ZHOU, Z. Y. 2003. «Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Parkinson Disease». *Archives of Neurology*, **60**, 1.059-1.064.
- [15] BOWER, J. H., MARAGANORE, D. M., PETERSON, B. J., AHLKOG, J. E., ROCCA, W. A. 2006. «Immunologic diseases, anti-inflammatory drugs, and Parkinson disease: A case-control study». *Neurology*, **67**, 494-496.
- [16] GOLDMAN, S. M., TANNER, C. M., OAKES, D., BHUDHIKANOK, G. S., GUPTA, A., LANGSTON, J. W. 2006. «Head injury and Parkinson's disease risk in twins». *Annals of Neurology*, **60**, 65-72.
- [17] SHIMOJI, M., PAGAN, F., HEALTON, E. B., MOCCHETTI, I. 2009. «CXCR4 and CXCL12 expression is increased in the nigro-striatal system of Parkinson's disease». *Neurotoxicity research*, **16**, 318-328.
- [18] PAJARES, M., I ROJO, A., MANDA, G., BOSCA, L., CUADRADO, A. 2020. «Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications». *Cells* 2020, **9**, 1.687.
- [19] MAROGIANNI, C., SOKRATOUS, M., DARDIOTIS, E., HADJIGEORGIOU, G. M., BOGDANOS, D., XIROMERISIOU, G. 2020. «Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease». *International Journal of Molecular Sciences* 2020, **21**, 8.421.
- [20] MOGI, M., HARADA, M., RIEDERER, P., NARABAYASHI, H., FUJITA, K., NAGATSU, T. 1994. «Tumor necrosis factor- α (TNF- α) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients». *Neuroscience Letters*, **165**, 208-210.
- [21] MOGI, M., HARADA, M., KONDO, T., NARABAYASHI, H., RIEDERER, P., NAGATSU, T. 1995. «Transforming growth factor- β 1 levels are elevated in the striatum and in ventricular cerebrospinal fluid in Parkinson's disease». *Neuroscience Letters*, **193**, 129-132.
- [22] KAM, T. I., HINKLE, J. T., DAWSON, T. M., DAWSON, V. L. 2020. «Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease». *Neurobiology of Disease*, **144**, 105.028.
- [23] RANNIKKO, E. H., WEBER, S. S., KAHLE, P. J. 2015. «Exogenous α -synuclein induces toll-like receptor 4 dependent inflammatory responses in astrocytes». *BMC Neuroscience*, **16**, 1-11.

- [24] CHOI, S. S., LEE, H. J., LIM, I., SATOH, J. I., KIM, S. U. 2014. «Human Astrocytes: Secretome Profiles of Cytokines and Chemokines». *PLOS ONE*, **9**, e92325.
- [25] TANSEY, M. G., WALLINGS, R. L., HOUSER, M. C., HERRICK, M. K., KEATING, C. E., JOERS, V. 2022. «Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease». *Nature Reviews. Immunology*, **22**, 657.
- [26] RAMSEY, C. P., TANSEY, M. G. 2014. «A survey from 2012 of evidence for the role of neuroinflammation in neurotoxin animal models of Parkinson's disease and potential molecular targets». *Experimental Neurology*, **256**, 126-132.
- [27] HIRSCH, E. C., STANDAERT, D. G. 2020. «Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease». *Movement Disorders*, **36**, Epub ahead of print].
- [28] WILLIAMS, G. P., SCHONHOFF, A. M., SETTE, A., LINDESTAM ARLEHAMN, C. S. 2022. «Central and Peripheral Inflammation: Connecting the Immune Responses of Parkinson's Disease». *Journal of Parkinson's Disease*, **12**, S129.
- [29] JENSEN, M. P., JACOBS, B. M., DOBSON, R., BANDRES-CIGA, S., BLAUWENDRAAT, C., SCHRAG, A., NOYCE, A. J., CONTRIBUTED, A. J. N. 2021. «Lower Lymphocyte Count is Associated With Increased Risk of Parkinson's Disease HHS Public Access». *Ann Neurol*, **89**, 803-812.
- [30] MUÑOZ-DELGADO, L., MACÍAS-GARCÍA, D., PERIÑÁN, M. T., JESÚS, S., ADARMES-GÓMEZ, A. D., BONILLA TORIBIO, M., BUIZA RUEDA, D., JIMÉNEZ-JARABA, M. DEL V., BENÍTEZ ZAMORA, B., DÍAZ BELLOSO, R., GARCÍA-DÍAZ, S., MARTÍN-BÓRNEZ, M., PINEDA SÁNCHEZ, R., CARRILLO, F., GÓMEZ-GARRE, P., MIR, P. 2023. «Peripheral inflammatory immune response differs among sporadic and familial Parkinson's disease». *npj Parkinson's Disease* 2023 9:1, **9**, 1-9.
- [31] HOUSER, M. C., TANSEY, M. G. 2017. «The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis?». *npj Parkinson's Disease* 2017 3:1, **3**, 1-9.
- [32] MÜLLER, S., TECKENTRUP, V., REBOLLO, I., HALLSCHMID, M., KROEMER, N. B. 2021. «Vagus nerve stimulation increases stomach-brain coupling via a vagal afferent pathway». *bioRxiv* 2021.10.07.463517.
- [33] HARMS, A. S., KORDOWER, J. H., SETTE, A., LINDESTAM ARLEHAMN, C. S., SULZER, D., MACH, R. H. 2021. «Inflammation in Experimental Models of α -Synucleinopathies». *Movement Disorders*, **36**, 37-49.
- [34] VAN DER PERREN, A., MACCHI, F., TOELEN, J., CARLON, M. S., MARIS, M., DE LOOR, H., KUYPERS, D. R. J., GIJSBERS, R., VAN DEN HAUTE, C., DEBYSER, Z., BAEKELANDT, V. 2015. «FK506 reduces neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in an α -synuclein-based rat model for Parkinson's disease». *Neurobiology of Aging*, **36**, 1.559-1.568.
- [35] HARMS, A. S., THOME, A. D., YAN, Z., SCHONHOFF, A. M., WILLIAMS, G. P., LI, X., LIU, Y., QIN, H., BENVENISTE, E. N., STANDAERT, D. G. 2018. «Peripheral monocyte entry is required for alpha-Synuclein induced inflammation

- and Neurodegeneration in a model of Parkinson disease». *Experimental Neurology*, **300**, 179-187.
- [36] KARIKARI, A. A., MCFLEDER, R. L., RIBECHINI, E., BLUM, R., BRUTTEL, V., KNORR, S., GEHMEYR, M., VOLKMANN, J., BROTCHE, J. M., AHSAN, F., HACK, B., MONORANU, C. M., KEBER, U., YEGHIAZARYAN, R., PAGENSTECHER, A., HECKEL, T., BISCHLER, T., WISCHHUSEN, J., KOPRICH, J. B., LUTZ, M. B., IP, C. W. 2022. «Neurodegeneration by α -synuclein-specific T cells in AAV-A53T- α -synuclein Parkinson's disease mice». *Brain, Behavior, and Immunity*, **101**, 194-210.
- [37] EARLS, R. H., MENEES, K. B., CHUNG, J., BARBER, J., GUTEKUNST, C. A., HAZIM, M. G., LEE, J. K. 2019. «Intrastriatal injection of preformed alpha-synuclein fibrils alters central and peripheral immune cell profiles in non-transgenic mice». *Journal of Neuroinflammation*, **16**, DOI: 10.1186/S12974-019-1636-8.
- [38] IZCO, M., BLESA, J., VERONA, G., COOPER, J. M., ALVAREZ-ERVITI, L. 2021. «Glial activation precedes alpha-synuclein pathology in a mouse model of Parkinson's disease». *Neuroscience Research*, **170**, 330-340.
- [39] HARMS, A. S., DELIC, V., THOME, A. D., BRYANT, N., LIU, Z., CHANDRA, S., JURKUVENAITE, A., WEST, A. B. 2017. « α -Synuclein fibrils recruit peripheral immune cells in the rat brain prior to neurodegeneration». *Acta Neuropathologica Communications*, **5**, 85.
- [40] GENTZEL, R. C., TOOLAN, D., JINN, S., SCHACHTER, J. B., MA, L., KAHLE, P. J., SMITH, S. M., MARCUS, J. N. 2021. «Intracranial administration of alpha-synuclein fibrils in A30P-synuclein transgenic mice causes robust synucleinopathy and microglial induction». *Neurobiology of Aging*, **106**, 12-25.
- [41] DUTTA, D., JANA, M., MAJUMDER, M., MONDAL, S., ROY, A., PAHAN, K. 2021. «Selective targeting of the TLR2/MyD88/NF- κ B pathway reduces α -synuclein spreading in vitro and in vivo». *Nature Communications* 2021 12:1, **12**, 1-19.
- [42] BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A. I., JANSEN STEUR, E. N. H., BRAAK, E. 2003. «Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease». *Neurobiology of Aging*, **24**, 197-211.
- [43] KIM, S., KWON, S. H., KAM, T. I., PANICKER, N., KARUPPAGOUNDER, S. S., LEE, S., LEE, J. H., KIM, W. R., KOOK, M., FOSS, C. A., SHEN, C., LEE, H., KULKARNI, S., PASRICHA, P. J., LEE, G., POMPER, M. G., DAWSON, V. L., DAWSON, T. M., KO, H. S. 2019. «Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's disease». *Neuron*, **103**, 627.
- [44] ZHAO, Z., NING, J., BAO, X. QI, SHANG, M., MA, J., LI, G., ZHANG, D. 2021. «Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis». *Microbiome*, **9**, DOI: 10.1186/S40168-021-01107-9.

