

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 nahasmendu motor neurodegeneratibo ohikoena da eta, gaur egun ez dago gaixotasuna sendatzeko gai den tratamendurik. Bradikinesia, atsedendaldiko dardara, muskuluen zurruntasuna eta jarrera-ezegonkortasuna dira sintoma motor ohikoena. *Substantia nigra pars compacta*-ko 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 garunean Lewy gorputzen presentzia da, eta horiek gehien bat α -sinukleina proteinaz osatuta daude. Urte luzez, glia-zelulak neuronan euskarri hutsa zirela uste zen arren, hainbat funtzio betetzen dituztela 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 har dezakete. Neuroinflamazioaren eta neuroendekapenaren erlazioaren arteko mekanismo zehatzak ezagutzen ez diren arren, neuroinflamazioak funtsezko papera izan dezakeela iradokitzen dute. Gizakietan egindako ikerketek, neuroinflamazioa Parkinson gaixotasunaren agerpenarekin eta garapenarekin irmoki lotuta dagoela iradokitzen dute. Postmortem garunetan eta animalia-ereduetan egindako ikerketek, glia-zelulen aktibazioa erakutsi dute. Animalia-ereduak erabakigarriak dira estrategia terapeutiko neurobabesleak 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 uste da Parkinson gaixotasunaren patogenesisian, eta baliteke honen sorrera periferiako immunitate-sistemaren eraldaketaren ondorioz ematea. Parkinsonean hantura periferikoaren ebidentziak daude eta baliteke honen eraginez gertatzea garuneko α -sinukleinarekin metaketa eta neuronan 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

1

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

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

Jasoa: apirilak 3, 2024; Onartua: maiatzak 2, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian 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*-ko (SNc) neurona dopaminergikoen galera edo heriotza progresiboa ematen 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-ezgonkortasuna. 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 levodopa eta agonista dopaminergikoak dira. Hala ere, denbora pasa ahala eraginkortasuna galtzen dute eta luzarora eragin kaltegarri nabarmenak sortarazten dituzte [2]. Hori horrela, premiazkoak dira gaixotasunaren patogenesisian eragiten duten estrategia terapeutiko berriak sortzea eta, horretarako, Parkinsonaren fase goiztiarrean gertatzen diren mekanismo zelular eta molekularrak ulertzea ezinbestekoa da [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 disfuntzioa, zelula-trafikoaren aldaketak, eszitotoxikotasuna edo oxidazio-estresa [1,2,4,5]. Parkinson gaixotasunaren ezaugarri neuropatologiko nagusia garunean Lewy gorputzen presentzia da. 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 duten. "Neuroinflamazioa" terminoak zentzu zabalean definitzen ditu nerbio-sistema zentrolean (NSZ) gertatzen diren hantura-prozesu guztiak. Hainbat eragileren ondorioz ager daiteke, besteak beste,

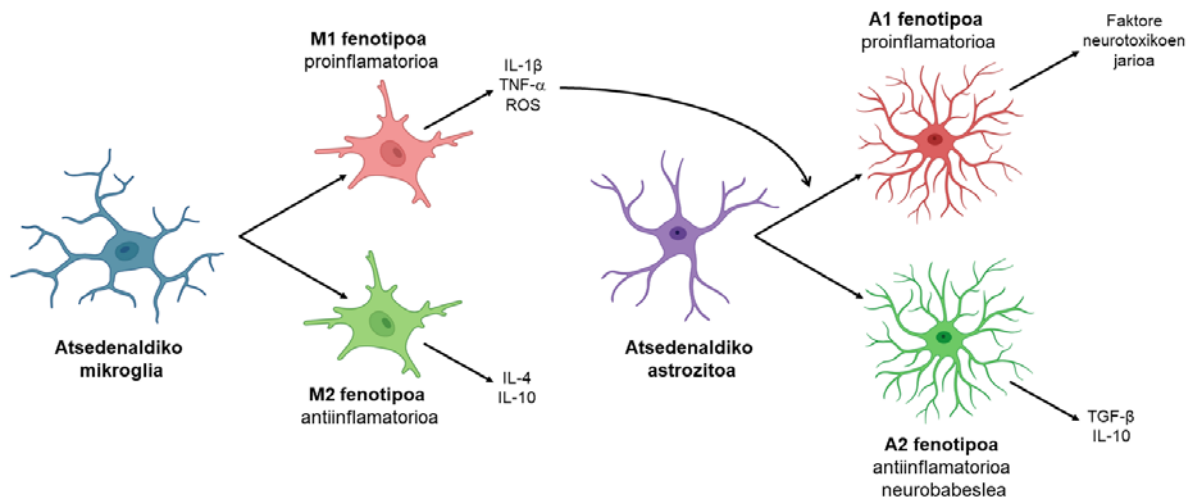
infekzioak, garuneko lesio traumatikoak, toxinekiko esposizioa edota gaizki tolestutako proteinen presentzia. Orokorrean, neuroinflamazioa erantzun babeslea da, non estimulu kaltegarri baten aurrean ehunen konponketa sustatzen duen. Beraz, erantzun neuroinflamatorio kontrolatu eta iragankor bat garunaren funtzionamendu normalerako ezinbestekoa da. Halere, neuroinflamazioa bi aurpegidun eragile gisa agertzen da. Izan ere, neuroinflamazioa gehiegizkoa edo kronikoa bada neuronon 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 patogenesisiari dagokionez. Garuneko neuronek eta inguruko glia-zelulek periferiako zelula immune infiltratuekin duten interakzio patologikoa, neurodegenerazioarekin lotu den hantura-mekanismoetako bat da [1,2].

Urte luzez, glia-zelulak neuronon 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. NSZ-aren 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, neuronon funtzioa bermatzeko, eta erronka patologikoen aurrean garunaren osasuna mantentzeko [7,8].

2.1. Mikrogliaaren ezaugarriak

Mikroglia zelulak NSZ-eko zelulen %5-10a suposatzen dute [2]. Zelula horiek oso moldagarriak dira eta berain 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]. Mikrogliaaren aktibazioak suposatzen duen morfologia aldaketak ahalbidetzen du egoera berri baten aurrean zelulak erraztasunez egokitzea eta erreakzionatu ahal izatea. Mikroglia duen funtzioen artean bere gaitasun fagozitikoa da gehien ezagutzen dena. Izan ere, NSZ-eko estimulu kaltegarri baten ondorioz, mikroglia zelulen heriotza eragiteko eta zelulen hondakinak ezabatzeke programatuta dago [2].

Mikroglia zelulak aktibatzen direnean bi fenotipo ezberdin 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 lagun dezake. Hala ere, azpimarratzekoa da M1/M2 paradigma-simplifikazio bat dela, eta mikroglia aktibazio-prozesua konplexua eta dinamikoa dela, eta aktibazio egoerak espekto 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 NSZ-ean gehien aurkitzen 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 ingurunekeo arrisku seinaleak antzemateko 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 eta infekzioak bezalako estimuluen aurrean. Are gehiago, zelula immuneen trafikoa kontrolatu eta aktibatzen dute [12].

Astrozitoak, orain arte, populazio homogeneotzat 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 inplikaturik dago. Astrozitoak A1 egoeran aktibatzen dira mikroglia askatzen dituen zitokinen ondorioz, hala nola, IL-1 β eta TNF- α seinaleztapenaren aurrean. A1 egoeran aktibatutako astrozitoek faktore neurotoxikoak askatzen dituzte, disfuntzio sinaptikoa eta neuronen kaltea eraginez. A1 fenotipoa maiz ikusten da hainbat gaixotasun neurodegeneratiboetan, hala nola, Parkinson gaixotasunean edo Alzheimerrean. Ordez, A2 fenotipoa 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 baiezta dute erlazio hori, eta jakinarazi dute mikroglia aktibazioa areagotu egiten dela eta inflamazioa eragiten duten zitokinen kontzentrazio altua dagoela Parkinson gaixoen *postmortem* garunetan eta garun-bizkarretako isurkarian [6].

Gainera, ebidentzia epidemiologikoez diotenez, hantura-aurkako farmako ez-esteroideoak luzaroan erabiltzen dituzten pertsonengan Parkinsonaren intzidentzia baxuagoa da [14]. Era berean, errinitis alergikoa duten pertsonen artean (arnasbideen hantura kronikoa) Parkinsonaren intzidentzia handiagoa dela ikusi da [15]. Horrez gain, burezurreko traumatismoak erantzun neuroinflamatorioarekin daude erlazionatuta eta horiek Parkinsonaren 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 arrisku eta progresioan [6,14–16].

3.1. Neuroinflamazioaren papera neuroendekapenean

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

Alde batetik, mikroglia aktibatuaren ekarpena azpimarratzekoa da. Jakina da zitokinek, kimiokinek eta beste hantura-bitartekari batzuek mikroglia aktiba dezaketela, eta horrek, aldi berean bide nigroestriatalaren endekapena bultzatzen du. Neurona dopaminergikoek zitokinen eta kimiokinen hartzaile ugari adierazten dituztenez, zelula dopaminergikoek hantura-bitartekari horiei erantzuten dietela iradoki da, eta hauek 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 har dezake, neuronen kaltea larriagotzen dituzten zitokinak eta oxigeno espezie erreaktiboak askatuz. Hau da, mikroglia Parkinson gaixotasunean M1 fenotiporanzko norabidea hartzen du, faktore eta zitokina proinflamatorioen areagotzea behatu baita. Esaterako, IL-1 β , IL-2, IL-6 interleukina proinflamatorioen eta TNF- α -ren maila altuak deskribatu dira gaixoen gorputz ildaskatuan [18,19]. Horrez gain, TNF- α , IL-1 β , γ -interferon, oxido nitriko sintasa (NOS) eta oxigeno-espezie erreaktiboen (ROS) kontzentrazio altuak ere ikusi dira *postmortem* laginen SN-n [20,21].

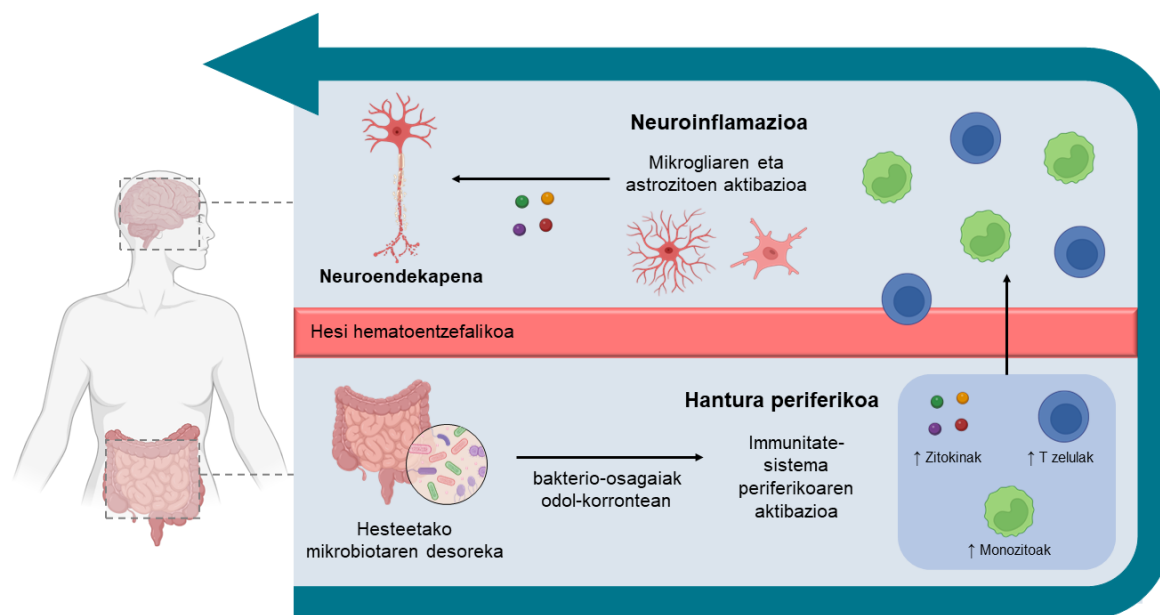
Mikrogliaz gain, astrozitoek ere Parkinson gaixotasunaren neuropatologian parte hartzen dutela ikusi da. Alde batetik, Parkinson gaixotasunean hesi hematoentzefalikoak etenda dagoela behatu da. Astrozitoak izanik hesi horren iragazkortasuna kontrolatzen duten zelulak, aurkikuntza horrek agerian uzten du astrozitoen funtzio normalaren galera Parkinsonean [1]. Bestalde, Parkinson gaixoen *postmortem* garunetan S100b kaltzio-estekatzaile proteina areagotuta dagoela behatu da. Zitokina bezala jokatzen duen proteina hori astrozitoek adierazten dute. S100b-k entzima proinflamatorioen aktibazioa eragin dezake mikroglia, baita oxido nitrikoaren ekoizpena handitzea eta, ondorioz, neuronen heriotza eragiten du modu zuzen edo zeharkako batean. Azkenik, astrozitoen A1 fenotipoa Parkinson *postmortem* garunetan aurkitzen da eta honek aldizkako gaixotasunen progresioan eragina izan dezakeela iradoki da [18]; baliteke mikroglia 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 -sinukleinaren kontzentrazio handiak daudenean berriz, hantura erantzuna martxan jartzen da. Hau da, hantura erantzuna α -sinukleinaren kontzentrazioaren menpekoa dela behatu da [1,23,24].

3.2. Hantura periferikoaren eragina neuroinflamazioan

Immunitate periferikoak NSZ-etik kanpo gertatzen diren erantzun immunologikoei egiten dio erreferentzia. Zelula immunologikoak askotarikoak dira, eta funtsezko eginkizunak dituzte gorputza patogenoen aurka defendatzeko, ehunen homeostasia mantentzeko eta erantzun immunologikoak erregulatzeko. Leukozitoak, globulu zuriak bezala ere ezagutzen direnak, immunitate periferikoaren funtsezko osagai bat dira. Leukozitoak gorputz osoan aurkitzen dira, hala nola, odol-zirkulazioan, linfa-organoetan (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 hauen aurka zuzendutako erantzun immunologiko espezifikoak emanez. Aldiz, granulozitoak eta monozitoak sortzetiko immunitateko osagaiak dira eta fagozitosian, zitokinen jarioan eta hanturan parte hartzen dute. Gainera, monozitoek eragin garrantzitsu bat burutzen dute: sortzetiko eta hartutako immunitate-sistemen arteko bitartekari bezala jokatzeko, 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, NSZ-arekiko interakzioak barne [25].

Hantura periferikoa gero eta garrantzi handiagoa ari da hartzen Parkinson gaixotasunaren patogenesiaren eta gaixotasunen progresioaren testuinguruan. Tradizionalki, Parkinsona NSZ-aren nahasmendutzat hartzen bada ere, azaleratzen ari diren ebidentzien arabera, periferiako immunitate-sistemaren parte-hartze aktiboa ere nabaria da, hala nola, odoleko zitokina maila altuak, autoantigorputzen presentzia eta T zelulen infiltrazioa NSZ-ean. 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 bat gertatzen da. Ondorioz, ikertzaile batzuen arabera, linfzitoen populazioaren okerreko erregulazio horrek haien funtzio immunologiko babeslea gutxitu dezakeela iradoki dute eta neurodegenerazioari lagun diezaiokeen giro proinflamatorioa sustatzen dutela ondorioztatu dute [25,28]. Izan ere, duela gutxi jakin da linfzito zenbaketa txikiago batek lotura kausala izan dezakeela Parkinsonaren agerraldiarekin [29]. Gainera, zelula immunologiko horiek NSZ-era 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 NSZ-eko prozesu neurodegeneratiboa luzatuz [30].

Bestalde, azken ikerketek agerian utzi dute heste-burmuin ardatzak Parkinsonean duen eragina. Mikrobiota hesteetako digestio-hodian bizi diren mikroorganismoen komunitate konplexua da. Badirudi Parkinsonean erraietako mikrobiotan desoreka bat dagoela [31,32]. Disbiosi horrek hesteetako 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 iragazkorrago bihurtzen den heinean, molekula inflamatorioak garunera iristen dira, neuroinflamazioa eraginez (2. Irudia). Parkinsona duten pertsonen hesteetako hantura eta urdail-hesteetako sistemaren eraldaketa izaten dutela kontutan izanda, idorrreria kasu, gaixotasuna diagnostikatu baino urte asko lehenago, hesteetako mikrobiotaren papera gaixotasunaren sorrerarekin irmoki lotu da [31,32].

Azkenik, Parkinson gaixotasunaren arrisku faktore argienetako bat adina da, eta adinaren ondorioz, hainbat aldaketa nabaritzen dira immunitate-sisteman. Zahartzaroaren ondorioz gertatzen diren alterazio multzoa, orokorrean, immunoseneszentzia bezala ezagutzen da. T eta B zelulak dira hartutako immunitatearen osagai nagusiak eta horien gainbehera funtzionala agertzen da adinarekin. Gainera, sortzetiko erantzun immunologiak, neutrofiloak eta makrofagoak bezalako zelulak barne hartzen dituztenak, aldaketa funtzionalak jasaten ditu baita zahartzaroan zehar [25]. Ondorioz, immunoseneszentzia horrek immunitate-sistema zahartuak hanturaren aurrean duten erantzun eraginkorra galtzea darama [25].

4. NEUROINFLAMAZIOA PARKINSON GAIXOTASUNAREN ANIMALIA-EREDU ESPERIMENTALETAN

Gaixotasun neurodegeneratiboen animalia-ereduak garatzea erabakigarria da estrategia terapeutiko neurobabesleak garatzeko. Hala ere, zaila da animalia-eredu bat garatzea gaixotasunaren jatorrizko eta kausazko faktoreak erabat ulertzen ez badira. Beraz, animalia-ereduaren garapenaren helburu nagusia aurkikuntza neuropatologikoak, sintomak eta idealki tratamenduaren aurrean duten erantzuna modu fidagarrian imitatzea da. Parkinsonaren eremuan, urte askotan animalia-ereduak toxikoen bidez garatu izan dira, horien bidez aurkikuntza neuropatologikoak errepikatzen baitziren. Hala ere, azken urteetan α -sinukleinarren gainadierazpenak garrantzia hartu du arloan, ustez, proteina horren metaketa izan baitaiteke gaixotasunaren sustatzaile, bideratzaile eta larrigarri bat [33].

Alfa-sinukleinan oinarritutako animalia-eredu guztietan, izan sagu transgenikoak, α -sinukleinarren alde zuzeneko sortutako zuntzen injekzioak, α -sinukleinarren 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, zeintzuetan α -sinukleinarekin gainadierazpena ematen den, Van der Perren eta lankideek ikusi zuten T zelulen infiltrazioa, eta mikroglia eta makrofagoen kantitatearen areagotzea [34]. Animalia-eredu berean, Harms eta lankideek frogatu zuten SN-n periferiako monozitoen infiltrazioa zegoela [35]. Berrikiago, Karikarik eta lankideek baieztatu dute T zelulen infiltrazioa ezinbesteko aurretiazko urratsa dela α -sinukleinarekin bidezko neurodegenerazioa emateko [36].

Hala ere, adenobirusei lotutako SNc-barneko injekzio bidez sortutako animalia-ereduak nahiko kritikatuak izan dira, batez ere, esperimenduak sagu eta arratoietan egin direnean. Injekzio horiek α -sinukleinarekin gainadierazpena eragiten dute, gizakietan ikusten dena baino 8 edo 10 aldiz handiagoa da. Gainera, proteina horren gainadierazpenaren ondorioz bide nigrostriataleko neuronen galera gertatzen bada ere, ematen den SNc-ko zelulen endekapena eta gorputz ildaskatuko dopaminaren murrizketa Parkinson gaixoetan ematen dena baino askoz ere txikiagoa da. Gainera, ez dituzte gaixotasunean ikusi ohi diren sintomak garatzen. Zentzu horretan, α -sinukleinarekin aldeztatik sortutako zuntzak injektatzeak hobeto imitatzen ditu gaixotasunaren ezaugarri nagusiak, Lewy gorputzen sorrera eta bide nigrostriataleko degenerazioa, kasu. Neuroinflamazioak eredu horretan duen garrantzia duela gutxi ikertu zuten Earls eta lankideek [37]. Ikertzaile horiek aldeztatik sortutako zuntzak injektatu zituzten saguen gorputz ildaskatua eta mikroglia aktibazioa, astrogliosis eta linfuzitoen infiltrazioa erakutsi zuten animalia-eredu honetan [37]. Bestalde, Izko eta lankideen lanaren arabera [38], glia-zelulen aktibazioa gertaera goiztiarra da sagu-ereduetan. Lan horretan, α -sinukleinarekin aldeztatik sortutako zuntzen, α -sinukleinarekin monomeroen edo garraiatzailearen (kontrola) aldeztatik injekzioa jaso zuten saguek gorputz ildaskatua. Animaliak 15, 30 eta 90 egunetara sakrifikatu ziren eta, ikusi zuten, α -sinukleinarekin agregazio esanguratsua 30 egunetara eman zen, baina mikroglia aktibazioa, astrogliosis eta IL-1-en adierazpenaren gailurra 15 egunetara ikusi zen. Gainera, zelula dopaminergikoen endekapena hasierako astrogliaren aktibazio mailarekin zuzenki erlazionatuta zegoela 90 egunetara behatu zen. Aipatzekoa da behaketa guzti horiek aldeztatik sortutako zuntzen injekzioa zuten animalietan bakarrik ikusi zirela eta ez α -sinukleinarekin monomeroa jaso zuten animalietan [38]. Arratoietan ere antzeko emaitzak deskribatu dira [39]. Eredu transgenikoetan aldeztatik sortutako zuntzak injektatzeak neuroinflamazioaren garrantzia erakutsi du ere. Adibidez, A30P sagu transgenikoetan aldeztatik sortutako zuntzak injektatzeak mikroglia aktibazioaren areagotzea bultzatu zuen [40]. Bestalde, A53T sagu transgenikoetan injekzioen ondoriozko mikroglia aktibazioa eta neurodegenerazioa ikusi zen [41].

Aldez aurretik sortutako zuntzak saguen garunean injektatzerakoan, hauen hedapena ikusten zen arren, animalia-eredu honek ez zuen sindrome patologikoa hesteetatik garunera hedatzeko gai denaren teoria baieztatzeko balio izan [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 nigrostriataleko degenerazio sendoa sortu zuen eta gaixotasunaren ezaugarriak diren sintoma motor eta ez-motorrak agerian geratu ziren [43]. Parkinson gaixotasunean hesteetako mikrobiotak heste eta garun arteko harremanean eragina duela argi dago. Hau honela, gorotz-mikrobiotaren transplanteak eragin positiboak izan ditu Parkinson gaixotasuna rotenona bidez eragindako sagu-ereduan [44].

5. ONDORIOAK

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

Bestalde, Parkinsonen hantura periferikoaren ebidentziak daude eta baliteke honen eraginez garuneko α -sinukleinen metaketa eta neuronen endekapena gertatzea. Baieztapen hau guztiz onartuta ez dagoen arren, hesi hematoentzefalikoaren osotasunarekin erlazionatuta egongo litzateke periferiako immunitate-zelulen hedapena garunerantz, horrek neuroinflamazioa sortuz edo areagotuz. Izan ere, oraindik ez dakigu hantura periferikoak Parkinsonen gaixotasunaren agerpena eragiten duen edo haren progresioan laguntzen duen. Ikertzaile batzuek hantura periferikoa neuroinflamazioaren eragilea dela iradoki badute ere, hipotesi hori ez dago baieztatuta. Hala ere, hantura periferikoaren eta Parkinson gaixotasunaren arteko harreman estua ukazina da.

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 ematen dela. Hala izanik, hanturaren aurkako esku-hartze goiztiarra estrategia baliagarria izan daiteke Parkinson gaixotasuna

saihetsi edo atzeratzeko. Gaur egun oraindik mekanismo zehatzak guztiz ondo ulertzen ez diren arren, balizko itu terapeutikoa izan daitezkeen hainbat seinaleztapen bide eta molekula identifikatu dira. Beraz, etorkizuneko ikerketek mekanismo horiek guztiak bere osotasunean ulertzeak Parkinson gaixotasunean hantura itu terapeutiko posible bat bezala erabiltzea ahalbidetuko luke.

6. 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**, 5171–5188.
- [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] DE MAAGD, 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**, 1387.
- [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**, 1127–1132.
- [9] TANG, Y., LE, W. 2015. <<Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases>>. *Molecular Neurobiology* 2015 53:2 ,**53**, 1181–1194.
- [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**, 1285–1291.
- [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**, 1059–1064.
- [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, Vol. 9, Page 1687* ,**9**, 1687.
- [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, Vol. 21, Page 8421* ,**21**, 8421.
- [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**, 105028.
- [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**, 1559–1568.
- [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., HAACK, 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., BLESÁ, 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.