

Neuroinflamación y Enfermedad de Parkinson

Neuroinflammation and Parkinson's Disease

NANCY PAVÓN FUENTES, LOURDES LORIGADOS PEDRE.

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo:

Pavón Fuentes N, Lorigados Pedre L. Neuroinflamación y Enfermedad de Parkinson. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2019 [citado]; 14(3):44-49. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

RESUMEN

Objetivo: revisar y discutir el papel que juegan los mecanismos neuroinflamatorios en la Enfermedad de Parkinson y en los modelos animales de esta enfermedad.

Desarrollo: se muestra un grupo de evidencias que relacionan la activación de la microglia y los procesos de degeneración de las células dopaminérgicas. Los linfocitos T periféricos se infiltran en el parénquima del Sistema Nervioso Central en el sitio de la lesión neuronal tanto en humanos con Enfermedad de Parkinson como en modelos de parkinsonismo. La respuesta inmune mediada por las células contribuye a la degeneración de las células dopaminérgicas a través de los mecanismos citotóxico dependiente de la unión Fas/FasL. Se discute el papel de varias hipótesis que pudieran estar relacionadas con los cambios en la respuesta inmunológica.

Conclusiones: los mecanismos aquí discutidos permiten respaldar el uso potencial de los fármacos inmunomoduladores como agentes neuroprotectores para retrasar el proceso degenerativo nigroestriatal.

Palabras clave: Neuroinflamación; Enfermedad de Parkinson; microglías; inflamación; neurodegeneración.

ABSTRACT

Objective: to review and discuss the role that neuroinflammatory mechanisms play in Parkinson's disease and in animal models of this disease.

Development: a group of evidences is shown that relate the activation of microglia and the processes of degeneration of dopaminergic cells. Peripheral T lymphocytes infiltrate the parenchyma of the Central Nervous System at the site of neuronal injury both in humans with Parkinson's disease and in models of parkinsonism. The cell-mediated immune response contributes to the degeneration of dopaminergic cells through the cytotoxic mechanisms dependent on Fas / FasL binding. The role of several hypotheses that could be related to changes in the immune response is discussed.

Conclusions: the mechanisms discussed here allow us to support the potential use of immunomodulatory drugs as neuroprotective agents to delay the degenerative nigrostriatal process.

Keywords: Neuroinflammation; Parkinson's disease; microglia; inflammation; neurodegeneration

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo heterogéneo de afecciones del sistema nervioso central (SNC) cuya etiología es aun desconocida. Sin embargo, aunque las bases moleculares y celulares que subyacen al desarrollo de estas enfermedades son diferentes, la vía final en que varios de estos eventos moleculares o celulares (estrés oxidativo, proteínas mal plegadas, déficit de factores tróficos, entre otros), actúan puede ser común. Todos estos mecanismos pueden contribuir con el tiempo a la muerte neuronal a través de la activación de las poblaciones microgliales residentes en las regiones específicas del cerebro.

El principal factor de riesgo para desarrollar estas enfermedades es el incremento de la edad.⁽¹⁾ La Enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno del movimiento neurodegenerativo más común.⁽²⁾ Es una enfermedad caracterizada por temblor en reposo, enlentecimiento del movimiento, inestabilidad postural y rigidez muscular.⁽³⁾ Las características patológicas más destacadas son la pérdida severa de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) y la presencia de inclusiones proteicas intracelulares llamados cuerpos de Lewy (CL) compuestos principalmente de α -sinucleína fibrilar y ubiquitinada, dentro de neuronas nigrales.⁽⁴⁾

De manera reciente se han dado a conocer estudios que avalan el papel de la neuroinflamación en la EP y plantean la posibilidad de que la inflamación crónica pueda actuar

como un estresor ambiental para promover la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas. Dentro del microambiente del cerebro, las células gliales juegan un papel crítico en los mecanismos homeostáticos que promueven la supervivencia neuronal. La microglia juega un papel importante en la respuesta inmune mediante la secreción de los factores solubles que incluyen, las citocinas, las quimiocinas, las prostaglandinas, las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y los factores tróficos. Algunos de estos factores tienen actividades neuroprotectoras y tróficas y participan en procesos de reparación; mientras que otros desencadenan cascadas apoptóticas en las neuronas.

El papel de la neuroinflamación y de la inmunidad adaptativa en las enfermedades neurodegenerativas y específicamente en la EP está sujeto a una intensa investigación en los últimos años. La posibilidad de manipular farmacológicamente estos procesos brinda opciones terapéuticas protectoras para el tratamiento de esta enfermedad. Teniendo en cuenta lo anteriormente expresado los autores de esta investigación se trazan como objetivo revisar y discutir el papel que juegan los mecanismos neuroinflamatorios en la EP y en los modelos animales de esta enfermedad.

DESARROLLO

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es la causa más usual de Parkinsonismo y la enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la Demencia de Alzheimer. Es considerada como un trastorno del SNC que afecta a los ganglios basales (GB), término acuñado por el uso para referirse a los núcleos grises de la base del encéfalo. Durante el transcurso de la enfermedad se afectan múltiples sistemas neuronales dando lugar a síntomas motores y no motores. Los síntomas motores que la caracterizan son: el temblor durante el reposo, la rigidez muscular, la hipocinesia y la bradicinesia.⁽⁵⁾ Las características anatomopatológicas más prominentes de esta enfermedad son: la degeneración de las células dopaminérgicas de la substantia nigra pars compacta (SNpc), la existencia de gliosis y la presencia de cuerpos eosinófilos de inclusión en el citoplasma de las neuronas de la SNpc y locus ceruleus principalmente.⁽⁶⁾

Poco se conoce acerca de la participación del sistema inmune en el origen y mantenimiento de los procesos neurodegenerativos. Existen varios estudios, que demuestran la participación de los procesos neuroinflamatorios en la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc.⁽⁷⁾ Por otro lado, el estrés oxidativo derivado de la inflamación y la toxicidad dependiente de citosinas también pueden contribuir a la degeneración de la vía nigrostriatal y la aceleración de la progresión de la EP.

La etiología y los mecanismos patogénicos presentes en la EP son, y posiblemente seguirán siendo durante muchos años, desconocidos. Las hipótesis más plausibles postulan que existe una combinación de procesos que incluyen: los factores genéticos, la deficiencia de factores de crecimiento, la disfunción del sistema de degradación de proteínas,

específicamente, del sistema ubiquitina-proteasoma, los mecanismos inflamatorios y los excitotóxicos, entre otros.⁽⁸⁾

Neuroinflamación en Enfermedad de Parkinson

La presencia de gliosis constituye una característica anatomopatológica relevante dentro de la EP.

Los estudios imagenológicos in vivo usando tomografía por emisión de positrones (PET) muestran que los pacientes con EP, tienen un incremento significativo de los marcadores de neuroinflamación en las regiones del puente, los ganglios basales, estriado y corteza frontal y temporal, en comparación con los controles de la misma edad.⁽⁹⁾ Mientras que análisis inmunohistológicos post mortem, en los cerebros de pacientes con EP, revelan cambios morfológicos en las microglías y sobre-expresión de las proteínas pro-inflamatorias como HLA-DR, COX (ciclooxigenasa) y iNOS (sintasa de óxido nítrico inducible).^(10,11) Estos datos han contribuido a consolidar la idea de que la activación de las microglías puede ocurrir en las fases tempranas de la enfermedad.

La presencia de las microglías activadas en la SNpc de los cerebros de pacientes con EP, ha sido descrita. Estas células pueden inducir efectos neurotóxicos significativos por exceso de producción de factores citotóxicos como interleucina-1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y el óxido nítrico (ON).⁽¹²⁾ De manera adicional, estas células funcionan como células presentadoras de antígeno, capaces de activar la respuesta mediada por linfocitos T. Las células T activadas, pueden causar daño neuronal tanto por contacto célula-célula, a través de los mecanismos que involucran al ligando Fas, o mediante la liberación de factores citotóxicos.⁽¹³⁾ La α -sinucleína puede jugar un papel en la activación microglial observada en la SNpc y en el incremento en la expresión de las moléculas MHC-II (el complejo mayor de histocompatibilidad, MCH, por sus siglas en inglés: major histocompatibility complex).⁽¹⁴⁾ Mientras que los factores derivados de la microglia o la liberación de las sustancias quimiotácticas por neuronas dopaminérgicas en las vías de muerte, pueden contribuir con el reclutamiento de las células inmunes e influenciar en la progresión de la EP.

Por otro lado, la disminución de la activación microglial protege hasta el 90% de las neuronas dopaminérgicas; mientras que la disminución del factor transformante de crecimiento β 1 (TGF- β 1) produce un aumento en la muerte de las neuronas dopaminérgicas y la respuesta neuroinflamatoria en modelos experimentales.⁽¹⁵⁾

Dentro de los modelos experimentales para esta enfermedad, los modelos obtenidos a partir del uso de las neurotoxinas MPTP y 6-OHDA (6-Hidroxidopamina) han sido los más usados. En estos modelos ha sido descrito, de manera consistente, la activación de la respuesta inmune. Las citosinas pro-inflamatorias como el TNF, la IL-1 β y el interferón- γ (IFN- γ) juegan un papel importante en la muerte de neuronas dopaminérgicas y en la gliosis reactiva.⁽¹⁶⁾ Además, en el modelo de lesión

inducido por MPTP los linfocitos T CD4 positivos participan en la neurotoxicidad, a través de los mecanismos que involucran la interacción Fas/Fas ligando.⁽¹⁷⁾ La expresión de Fas está regulada a la alza en las células gliales tanto de los pacientes con EP como en el modelo de MPTP.⁽¹⁸⁾

Las células propias del sistema inmune adaptativo también han sido implicadas en la patogénesis de la EP, al encontrarse linfocitos T CD4 y CD8 positivos en el sistema nervioso de pacientes con EP.^(11,19) Se ha reportado sobre-expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en astrocitos reactivos de la SNpc en los pacientes con EP y en monos tratados con MPTP.⁽²⁰⁾ En los modelos de EP inducidos por MPTP se ha propuesto un mecanismo en el que la α -sinucleína promueve una respuesta de las células T en ganglios linfáticos. Aunque las relaciones causa-efecto de estos hallazgos se desconocen aún, se ha sugerido estén en relación con un aumento del daño oxidativo al ADN e inducción de apoptosis.

De forma similar, existen evidencias de que tanto la inflamación como la activación del sistema inmune, juegan un papel importante en los procesos neurodegenerativos presentes en la EP en humanos.⁽²¹⁾ Los depósitos de α -sinucleína se acompañan de microglisis reactiva, incremento en la expresión de citosinas pro-inflamatorias, infiltrado de linfocitos T CD4+, y depósito de IgG.⁽²²⁾

Las células T CD4+ pueden inducir degeneración en las células dopaminérgicas a través del contacto célula-célula, dependiente de la expresión de FasL en las células T activadas y mediante liberación de citosinas pro-inflamatorias, como el TNF- α .^(23,24) Las células CD8+ no parecen jugar un papel significativo en el proceso neurodegenerativo.⁽¹⁷⁾

Otros aspectos relacionados con la disfunción del sistema inmune en la EP incluyen: la formación de autoanticuerpos contra estructuras neuronales.⁽²⁵⁾

El incremento de las citosinas pro-inflamatorias en el tejido cerebral puede no constituir un evento temprano dentro de la EP, pero es un fenómeno duradero, que conduce a la progresión de la enfermedad. Se ha reportado la presencia de los niveles elevados de TNF, IL-1 β , IL-2, IL-4 e IL-6 en tejido cerebral de los enfermos de Parkinson.⁽²⁶⁾

Mecanismos Fisiopatológicos Relacionados con la Respuesta Inmune

Dentro de los mecanismos que intentan explicar las causas de la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc en la EP se han manejado varias hipótesis que pudieran estar relacionadas con los cambios en la respuesta inmunológica. Estas hipótesis abogan por la combinación de los procesos que incluyen: la deficiencia de factores de crecimiento, la disfunción del sistema de degradación de las proteínas, de manera específica, del sistema ubiquitina-proteasoma y los mecanismos excitotóxicos.

Factores tróficos

En los vertebrados desarrollados, la supervivencia de las neuronas depende de los factores neurotróficos específicos

secretados por las células que ellas inervan.⁽²⁷⁾ Sin embargo, sobre ellas también influyen conexiones aferentes, hormonas y factores gliales. La oligodendroglia depende, para su supervivencia, de los factores provenientes tanto de los astrocitos como de las neuronas;^(28,29) por tal motivo, el control de la supervivencia celular es un fenómeno complejo. Aunque no se ha demostrado, es posible que el déficit de factores neurotróficos pueda contribuir con la etiopatogenia de las enfermedades neurodegenerativas.^(30,31)

Se conoce que la neurotrofina 3, y en menor grado el Factor Neurotrófico Derivado del Verebro (BDNF, por sus siglas en inglés Brain Derived Neurotrophic Factor), causan un marcado incremento en el ARNm para calbindín (una proteína que se une al Ca₂+); por tanto, puede ser que su efecto esté mediado en parte por un aumento en las concentraciones de Ca₂+ intracelulares.⁽³²⁾

Las neurotrofinas, son un eslabón que conecta al SN con el sistema inmunitario. Durante la activación antigénica aumenta la secreción de neurotrofinas.⁽³³⁾ El Factor de crecimiento de nervio (NGF, por sus siglas en inglés Nerve Growth Factor) es expresado en linfocitos T y B, macrófagos y mastocitos; los linfocitos B expresan receptores para el NGF por lo que este factor puede participar en la proliferación de células B, la producción de inmunoglobulinas y la supervivencia celular.⁽³⁴⁾

El NGF y el BDNF modulan la interacción de la microglia con las células inmunes infiltradas, evitan el proceso inflamatorio, la migración de los monocitos a través de la BHE y regulan la liberación de citosinas pro-inflamatorias.⁽³⁵⁾

Para finalizar, en la progresión de la EP pudiera jugar un papel importante la activación excesiva de las microglías, y su efecto sobre la producción de las citosinas y otros mediadores inflamatorios, así como las especies reactivas de oxígeno (ROS).^(36,37) Este grupo de trabajo ha demostrado que la existencia de los cambios en las concentraciones de NGF séricas en la EP es dependiente del estadio clínico. Las etapas iniciales se caracterizan por una disminución significativa de este factor en relación con los estadios más avanzados de la enfermedad.⁽³⁸⁾ A pesar de que no es posible asociar hasta el momento el déficit de los factores tróficos con la etiología de ninguna de las enfermedades neurodegenerativas, su función inhibitoria de la muerte celular permite postular su uso como terapia protectora.

Excitotoxicidad y Estrés Oxidativo

Los aminoácidos excitatorios (AAE), entre los cuales se encuentran el L-aspartato y el glutamato, interactúan con diferentes receptores que pueden estar ligados a los canales iónicos o ligados a proteínas G. Aunque todos pueden mediar la muerte celular, desencadenada por los mecanismos excitotóxicos, son los receptores NMDA los que tienen una acción más relevante.^(39,40) Los receptores ligados a los canales iónicos permiten el flujo de Ca₂+, Na+ y K+ que generan los cambios en los potenciales de membrana, la activación de la cascada del inositol trifosfato, la fosforilación de las proteínas y otros.⁽⁴¹⁾

La relación entre la muerte neuronal y la alteración de la función glial no se conoce con exactitud, pero puede involucrar la liberación de mediadores. La inhibición o la activación de las células gliales resulta en la acumulación extracelular de glutamato y en la formación de óxido nítrico y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La disfunción de las células gliales conduce a estrés oxidativo y excitotoxicidad.^(7,37)

Una característica de la hipótesis del estrés oxidativo de la EP es que los factores de iniciación transitorios pueden desencadenar un ciclo activo de neuroinflamación crónica; que estimula la acumulación de las microglías activadas alrededor de las neuronas DA.^(42,43) Los datos que respaldan esta idea sugieren que aunque no se requiere de la muerte de las neuronas para la activación de la microglia, esta es capaz de provocar la muerte celular si se mantiene en el tiempo. Está reportado que la prostaglandina J2 induce la activación de la microglía, la degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas, la formación de agregados de ubiquitina y α -sinucleína en las neuronas DA sobrevivientes y déficits locomotores.^(44,45) La ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) participa en los mecanismos de muerte celular inducida por MPTP en modelos experimentales.⁽⁴⁶⁾ Estudios en cultivo de tejidos indican que la muerte neuronal mediada por los receptores glutamatérgicos, puede seguir dos vías diferentes: una forma aguda y una retardada.^(47,48) La neurotoxicidad retardada es mediada por los mecanismos dependientes de Ca_2+ .^(49,50)

En la EP se han demostrado fallos oxidativos por deficiencias en el complejo I y IV de la cadena respiratoria mitocondrial, e hipersensibilidad de los receptores NMDA en la SNpc.⁽⁷⁾ Por otra parte, la autoxidación de la dopamina en presencia de hierro puede ser tóxica para las células estriatales. Estos

mecanismos son susceptibles, al menos teóricamente, de modificarse por diferentes agentes terapéuticos que incluyen los factores tróficos, los inhibidores de AAE, los agentes anticálcicos, los nitritos y los antioxidantes. La estrategia de su utilización, sin embargo, está por definir.

CONCLUSIONES

El vínculo entre la inflamación, los factores tróficos, la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la EP, en la actualidad, es mucho más evidente debido al incremento en el número de los estudios que demuestran la relación entre la inflamación y los procesos de pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas nigrales. Sin embargo, a pesar de que existen datos prometedores, a partir de los estudios en animales, sobre los efectos neuroprotectores de compuestos con actividad antiinflamatorio, queda por determinar si la terapia antiinflamatoria en los humanos podría tener un efecto beneficioso en la prevención o un enlentecimiento de la progresión de la EP. Por otro lado, teniendo en cuenta que las citosinas como el TNF y la IL-1 β son potentes estimuladores de las vías de muerte celular, pudiera postularse que las terapias combinadas en las que intervengan antioxidantes y factores neurotróficos, puede producir efectos terapéuticos significativos sobre la pérdida neuronal progresiva. La identificación de cascadas de señalización que se activan en las poblaciones celulares específicas puede ser necesario para promover o interferir con la supervivencia neuronal de las neuronas dopaminérgicas. Sin lugar a dudas, la mayor comprensión de la etiopatogenia de la EP y de la relación que existe entre el sistema nervioso y el sistema inmune contribuirá al diseño de estrategias terapéuticas más viables y exitosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calabrese V, Santoro A, Monti D, Crupi R, Di Paola R, Latteri S, et al. Aging and Parkinson's disease: inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;115:80-91.
2. Uysal-Cantürk P, Hanağası HA, Bilgiç B, Gürvit H, Emre M. An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2018;25(1):148-53.
3. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2018;33(10):1601-8.
4. King E, O'Brien J, Donaghy P, Williams-Gray CH, Lawson RA, Morris CM, et al. Inflammation in mild cognitive impairment due to Parkinson's disease, Lewy body disease, and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2019;34(8):1244-50.
5. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Movement Disorders*. 2016;31(7):957-61.
6. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;46:S30-S3.
7. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*. 2018;109:249-57.
8. García-González P, Cabral-Miranda F, Hetz C, Osorio F. Interplay Between the Unfolded Protein Response and Immune Function in the Development of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2541.
9. Joe E-H, Choi D-J, An J, Eun J-H, Jou I, Park S. Astrocytes, microglia, and Parkinson's disease. *Experimental neurobiology*. 2018;27(2):77-87.
10. Aliseychik M, Andreeva T, Rogaev E. Immunogenetic Factors of Neurodegenerative Diseases: The Role of HLA Class II. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(9):1104-16.
11. Schröder JB, Pawlowski M, Gross CC, Wiendl H, Meuth SG, Ruck T, et al. Immune cell activation in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2018;9:1081.
12. Li D, Song X, Huang H, Huang H, Ye Z. Association of Parkinson's disease-related pain with plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, and tumour necrosis factor- α . *Neuroscience letters*. 2018;683:181-4.

13. Sadanand A, Janardhanan A, Vanisree A, Pavai T. Neurotrophin expression in lymphocytes: a powerful indicator of degeneration in Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and ataxia. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;64(2):224-32.
14. Garretti F, Agalliu D, Lindestam Arlehamn CS, Sette A, Sulzer D. Autoimmunity in Parkinson's disease: the role of α -synuclein-specific T cells. *Frontiers in immunology*. 2019;10:303.
15. Xue X, Zhang W, Zhu J, Chen X, Zhou S, Xu Z, et al. Aquaporin-4 deficiency reduces TGF- β 1 in mouse midbrains and exacerbates pathology in experimental Parkinson's disease. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019;23(4):2568-82.
16. Harms AS, Barnum CJ, Ruhn KA, Varghese S, Treviño I, Blesch A, et al. Delayed dominant-negative TNF gene therapy halts progressive loss of nigral dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Molecular Therapy*. 2011;19(1):46-52.
17. Brochard V, Combadière B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthet V, et al. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *The Journal of clinical investigation*. 2008;119(1).
18. Hayley S, Crocker SJ, Smith PD, Shree T, Jackson-Lewis V, Przedborski S, et al. Regulation of dopaminergic loss by Fas in a 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(8):2045-53.
19. Joshi N, Singh S. Updates on immunity and inflammation in Parkinson disease pathology. *Journal of neuroscience research*. 2018;96(3):379-90.
20. Pushpavathi SG, Duraisamy K, Ahmed ME, Thangavel R, Dubova I, Mentor S, et al. Glia Maturation Factor Dependent Mast Cell Activation and Calpain 1 Synergize Dopaminergic Neuronal Loss and Behavioral Deficits in an MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *The FASEB Journal*. 2019;33(1_supplement):791.7-.7.
21. Herlofson K, Heijnen C, Lange J, Alves G, Tysnes OB, Friedman J, et al. Inflammation and fatigue in early, untreated Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138(5):394-9.
22. Tansey MG, Romero-Ramos M. Immune system responses in Parkinson's disease: Early and dynamic. *European Journal of Neuroscience*. 2019;49(3):364-83.
23. Zhang H, Zhu L, Sun L, Zhi Y, Ding J, Yuan Y-S, et al. Phosphorylated α -synuclein deposits in sural nerve deriving from Schwann cells: A biomarker for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2019;60:57-63.
24. Kouchaki E, Kakhaki RD, Tamtaji OR, Dadgostar E, Behnam M, Nikoueinejad H, et al. Increased serum levels of TNF- α and decreased serum levels of IL-27 in patients with Parkinson disease and their correlation with disease severity. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;166:76-9.
25. Orr CF, Rowe DB, Mizuno Y, Mori H, Halliday GM. A possible role for humoral immunity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain*. 2005;128(11):2665-74.
26. Hunot S, Hirsch E. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2003;53(S3):S49-S60.
27. Blagosklonny MV. A node between proliferation, apoptosis, and growth arrest. *Bioessays*. 1999;21(8):704-9.
28. Camargo N, Goudriaan A, van Deijk A-LF, Otte WM, Brouwers JF, Lodder H, et al. Oligodendroglial myelination requires astrocyte-derived lipids. *PLoS biology*. 2017;15(5):e1002605.
29. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Incretin hormones regulate microglia oxidative stress, survival and expression of trophic factors. *European journal of cell biology*. 2017;96(3):240-53.
30. Tome D, Pais Fonseca C, Lopes Campos F, Baltazar G. Role of Neurotrophic Factors in Parkinson's Disease. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(5):809-38.
31. Bartus RT, Johnson Jr EM. Clinical tests of neurotrophic factors for human neurodegenerative diseases, part 2: Where do we stand and where must we go next? *Neurobiology of disease*. 2017;97:169-78.
32. Shinoda Y, Sadakata T, Yagishita K, Kinameri E, Katoh-Semba R, Sano Y, et al. Aspects of excitatory/inhibitory synapses in multiple brain regions are correlated with levels of brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin-3. *Biochemical and biophysical research communications*. 2019;509(2):429-34.
33. Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, et al. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. 2000;15(3):331-45.
34. Torcia M, De Chiara G, Nencioni L, Ammendola S, Labardi D, Lucibello M, et al. Nerve growth factor inhibits apoptosis in memory B lymphocytes via inactivation of p38 MAPK, prevention of Bcl-2 phosphorylation, and cytochrome c release. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(42):39027-36.
35. Flügel A, Matsumuro K, Neumann H, Klinkert WE, Birnbacher R, Lassmann H, et al. Anti-inflammatory activity of nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis: inhibition of monocyte transendothelial migration. *European journal of immunology*. 2001;31(1):11-22.
36. Yauger YJ, Bermudez S, Moritz KE, Glaser E, Stoica B, Byrnes KR. Iron accentuated reactive oxygen species release by NADPH oxidase in activated microglia contributes to oxidative stress in vitro. *Journal of neuroinflammation*. 2019;16(1):41.
37. Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nature neuroscience*. 2018;21(10):1359.
38. Lorigados Pedre L PFN, Alvarez González L, McRae A, Serrano Sánchez T, Blanco Lescano L, Macías González R. Nerve growth factor levels in Parkinson disease and experimental parkinsonian rats. *Brain Res*. 2002;952(1):122-7.
39. Minnella AM, Zhao JX, Jiang X, Jakobsen E, Lu F, Wu L, et al. Excitotoxic superoxide production and neuronal death require both ionotropic and non-ionotropic NMDA receptor signaling. *Scientific reports*. 2018;8(1):17522.
40. Chen X, Yu C, Guo M, Zheng X, Ali S, Huang H, et al. Down-Regulation of m6A mRNA Methylation Is Involved in Dopaminergic Neuronal

Death. *ACS chemical neuroscience*. 2019;10(5):2355-63.

41. Hu H-J, Song M. Disrupted ionic homeostasis in ischemic stroke and new therapeutic targets. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(12):2706-19.

42. Chen Z, Trapp BD. Microglia and neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*. 2016;136:10-7.

43. Pal R, Tiwari PC, Nath R, Pant KK. Role of neuroinflammation and latent transcription factors in pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurological research*. 2016;38(12):1111-22.

44. Choi D-J, An J, Jou I, Park SM, Joe E-H. A Parkinson's disease gene, DJ-1, regulates anti-inflammatory roles of astrocytes through prostaglandin D2 synthase expression. *Neurobiology of disease*. 2019;127:482-91.

45. Corwin C, Nikolopoulou A, Pan AL, Nunez-Santos M, Vallabhajosula S, Serrano P, et al. Prostaglandin D2/J2 signaling pathway in a rat model of neuroinflammation displaying progressive parkinsonian-like pathology: potential novel therapeutic targets. *Journal of neuroinflammation*. 2018;15(1):272.

46. Niranjana R, Mishra KP, Thakur AK. Inhibition of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Initiates Autophagy and Potentiates MPTP-Induced Autophagic Cell Death of Human Neuroblastoma Cells, SH-SY5Y: an Inside in the Pathology of Parkinson's Disease. *Molecular neurobiology*. 2018;55(10):8038-50.

47. Tiwari HS, Misra UK, Kalita J, Mishra A, Shukla S. Oxidative stress and glutamate excitotoxicity contribute to apoptosis in cerebral venous sinus thrombosis. *Neurochemistry international*. 2016;100:91-6.

48. Wen Z, Zhang J, Tang P, Tu N, Wang K, Wu G. Overexpression of miR-185 inhibits autophagy and apoptosis of dopaminergic neurons by regulating the AMPK/mTOR signaling pathway in Parkinson's disease. *Molecular medicine reports*. 2018;17(1):131-7.

49. Gadicherla AK, Wang N, Bulic M, Agullo-Pascual E, Lissoni A, De Smet M, et al. Mitochondrial Cx43 hemichannels contribute to mitochondrial calcium entry and cell death in the heart. *Basic research in cardiology*. 2017;112(3):27.

50. Lieberman OJ, Choi SJ, Kanter E, Saverchenko A, Frier MD, Fiore GM, et al. α -Synuclein-dependent calcium entry underlies differential sensitivity of cultured SN and VTA dopaminergic neurons to a Parkinsonian neurotoxin. *eNeuro*. 2017;4(6):ENEURO.0167-17.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución a la teoría: Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Dirección para la correspondencia: Dra. Nancy Pavón Fuentes, Especialista de segundo grado de Inmunología. Doctora en Ciencias Médicas. Departamento de Inmunoquímica, Profesor e Investigador Titular. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), Ave: 25, No. 15805, e/ 158 y 160. **Teléfono:** 72715353 ext. 243

Correo electrónico: nancy@neuro.ciren.cu

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

