



Revisión

Neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson

Neuroinflammation in Parkinson's Disease

Rubén Del Campo-Montoya^{1,2}, Elena Puerta^{2,3}, María-Rosario Luquin^{2,4}, Elisa Garbayo^{1,2},
María J. Blanco Prieto^{*1,2}

¹Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, España .

³Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

⁴Departamento de Neurología y Neurociencias, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

*Correspondencia: mjblanco@unav.es

Recibido: 04.10.2021; aceptado: 15.12.2021

Resumen: La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. El origen de la enfermedad es desconocido, exceptuando algunas formas hereditarias en ciertos grupos familiares relacionados con genes concretos. Sin embargo, se sabe que los enfermos de Parkinson presentan agregados de la proteína α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra pars compacta*, disfunción mitocondrial en estas neuronas y neuroinflamación generalizada. Este proceso neuroinflamatorio está mediado por la microglía, las células que forman el sistema inmunitario del sistema nervioso central. Se ha observado que, en los pacientes con EP, la microglía está activada, lo que induce la liberación de una variedad de citoquinas proinflamatorias, indispensables para la eliminación de las proteínas anormales. Hay varios factores que conducen a una sobreactivación de la microglía, como son eventos inflamatorios secundarios, los agregados de α -sinucleína, la disfunción mitocondrial o la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica. Ello se traduce en neuroinflamación generalizada en el cerebro y muerte neuronal. Esta revisión resume los mecanismos implicados en la neuroinflamación y presenta posibles opciones terapéuticas para su tratamiento.

Abstract: Parkinson's disease is the most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. The origin of the disease is unknown, except some hereditary forms in certain family groups linked to specific genes. However, it is known that Parkinson's patients have aggregates of α -synuclein protein in the dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta, mitochondrial dysfunction in these neurons and generalised neuroinflammation. This neuroinflammatory process is mediated by microglia, the cells that form the immune system of the central nervous system. It has been observed that in PD patients, the microglia are activated inducing the release of a variety of proinflammatory cytokines which are indispensable for the elimination of abnormal proteins. Several factors lead to an overactivation of microglia, such as secondary inflammatory events, α -synuclein aggregates, mitochondrial dysfunction or loss of blood-brain barrier integrity. This leads to widespread neuroinflammation in the brain and neuronal death. This review summarises the mechanisms involved in neuroinflammation and presents possible therapeutic options for its treatment.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, neuroinflamación, microglía, disfunción mitocondrial, barrera hematoencefálica. **Key words:** Parkinson's disease, neuroinflammation, microglia, mitochondrial dysfunction, brain-blood barrier.

Abreviaturas: EP, enfermedad de Parkinson. SNpc, substantia nigra pars compacta. ROS, especies reactivas de oxígeno. SNC, sistema nervioso central. IL-1, interleuquina 1. DAMPs, patrones moleculares asociados a daño. TLRs, receptores tipo Toll. NO, óxido nítrico. iNOS/NOS2, óxido nítrico sintasa inducible. MHC-II, complejo mayor de histocompatibilidad II. IFN- γ , interferón- γ . LPS, lipopolisacárido. BHE, barrera hematoencefálica. NF- κ B, factor nuclear kappa B. PRRs, receptores de reconocimiento de patrones. mtDNA, DNA mitocondrial. GDNF, factor neurotrófico derivado de células gliales.

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Su incidencia va en aumento, debido al incremento de la esperanza de vida y al consecuente envejecimiento de la población. En este sentido, la edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad [1, 2]. La EP tiene una prevalencia de aproximadamente el 1 % en la población mayor de 60 años [3]. Se trata de una patología que tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes para la que solo hay disponibles tratamientos sintomáticos, siendo la administración de levodopa el más frecuente [4].

Las causas que producen la enfermedad son desconocidas, pero hay estudios que demuestran que puede ser la consecuencia de la interacción entre factores genéticos y ambientales. En cuanto a los factores genéticos, se han identificado numerosos genes cuyas mutaciones dan lugar al desarrollo de la enfermedad. Entre ellos destacan el gen SNCA, que codifica la proteína α -sinucleína, y el gen LRRK2, que codifica para la quinasa rica en leucina 2. Entre las formas recesivas, las mutaciones del gen PARKINA son las más frecuentes y se caracterizan por ser de inicio temprano o juvenil. [5, 6]. En cuanto a los factores ambientales, se han identificado varios relacionados directamente con el riesgo de padecer la enfermedad, como la exposición a pesticidas, la diabetes, lesiones cerebrales, ciertos tipos de cáncer, como el melanoma, o el consumo habitual de lácteos, entre otros [2].

Patológicamente, la EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la substantia nigra pars compacta (SNpc) que proyectan al estriado. La degeneración de estas neuronas se traduce en una pérdida de dopamina en el estriado y el desarrollo de la sintomatología motora típica

de la EP: bradicinesia (lentitud en el inicio de los movimientos), temblor de reposo y rigidez [5]. A medida que la enfermedad progresa, otros sistemas de neurotransmisión como el colinérgico y el serotoninérgico también se ven afectados. [7]. La aparición de cuerpos de Lewy es el sello histopatológico de la EP. Los cuerpos de Lewy son agregados de la proteína α -sinucleína anormalmente plegada, que se deposita en las neuronas [8]. También se ha identificado en estas neuronas una disfunción mitocondrial siendo la mejor estudiada la asociada a una disfunción del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Estas alteraciones también se han descrito en modelos animales de la enfermedad, como los inducidos por la administración de neurotoxinas como MPTP, rotenona o paraquat. Esta alteración mitocondrial conlleva un incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) contribuyendo a la muerte neuronal [9]. El último evento patológico central de la EP, y sobre el que profundiza esta revisión, es la neuroinflamación observada tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales y también en estudios post mortem de pacientes con EP [7, 10, 11].

2. Objetivo y metodología de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Medline usando las palabras clave "Parkinson disease", "inflammation", "neuroinflammation" y "microglia", con el objetivo de presentar la información científica disponible sobre el proceso neuroinflamatorio en la EP hasta la fecha. Se seleccionaron artículos desde 2014 hasta la actualidad.

3. Mecanismos de la neuroinflamación en la EP

A continuación, se revisarán los mecanismos implicados en la neuroinflamación que acompaña a la EP y su impacto en la propia

enfermedad, incluyendo implicaciones en su etiología, patología, progresión y posibles tratamientos.

3.1. Activación de la microglía y liberación de citoquinas

Las células de la microglía derivan de la línea mielóide, y forman la población de macrófagos residentes en el sistema nervioso central (SNC). Forman el grueso de las células del sistema inmunitario innato, llegando a representar hasta del 12 % del total de células en el SNC, si bien su densidad varía entre zonas [12]. Aunque se pensaba que las células de la microglía migraban desde la médula ósea hacia el SNC, recientemente se ha demostrado que se autorrenuevan en un proceso mediado por la interleuquina-1 (IL-1) [13].

Morfológicamente, la microglía puede presentarse activada o inactivada. La microglía inactivada presenta una morfología ramificada y unos niveles de expresión de proteínas muy bajos en comparación con otras poblaciones de macrófagos. Además, presenta menos moléculas de superficie, lo cual sugiere un nivel de inhibición muy alto por parte de factores solubles y de moléculas de superficie de células próximas (neuronas y astrocitos), como CXCR3R1, CD200, CD45 o CD95 [7, 14]. La microglía inactiva realiza funciones fisiológicas clave en la vigilancia y homeostasis del microambiente cerebral. Se encarga de eliminar restos celulares y cuerpos apoptóticos, de regular procesos de remodelación sináptica, de potenciar la neurogénesis y de mantener la homeostasis cerebral. Cuando la microglía se activa, por causas del propio organismo o externas, cambia su morfología rápidamente a una de tipo ameboide, perdiendo sus ramificaciones. Además, comienza a secretar moléculas proinflamatorias y quimioquinas [15, 16].

La activación de la microglía se puede producir tanto por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) liberados por la muerte de neuronas, como por la presencia de acúmulos de proteínas o por otro tipo de señales activadoras en sus receptores tipo Toll (TLRs) [7]. Tradicionalmente, la microglía activada solía clasificarse como M1 y M2, al igual que se hace con los macrófagos periféricos activados. La diferenciación de la

microglía al fenotipo M1 se ha asociado a la liberación de citoquinas proinflamatorias y de óxido nítrico (NO) por la acción de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS/NOS2), al aumento en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II) y a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos efectos se han conseguido *in vitro* con la administración de interferón- γ (IFN- γ) y lipopolisacárido (LPS). En cambio, la microglía M2 o “reparadora” aparece tras tratamientos *in vitro* con citoquinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-13 [14, 15]. Sin embargo, estudios transcriptómicos recientes han demostrado que esta clasificación resulta simplista *in vivo*, donde se observa la expresión de moléculas y proteínas asociadas a ambas clases de microglía a la vez [14, 17–19].

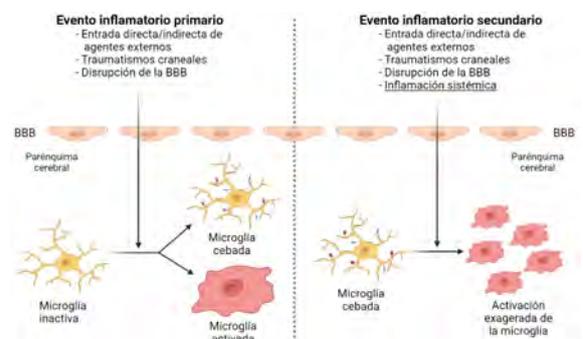


Figura 1. Representación gráfica del fenómeno de cebamiento de la microglía. Eventos inflamatorios primarios en el cerebro llevan a la activación de la microglía y también a su cebamiento. Esta microglía cebada presenta más antígenos de membrana, como receptores PRRs o MHC-II. Ante un evento inflamatorio secundario, incluso a nivel sistémico y no cerebral, esta microglía cebada puede activarse de manera exagerada, presentando una mayor proliferación y liberación de citoquinas proinflamatorias

Otra particularidad sobre la microglía es su fenómeno de cebamiento (“priming”, en inglés). La microglía queda cebada (“primed”, en inglés) tras un primer evento inflamatorio causado por la entrada de agentes externos a través de la barrera hematoencefálica (BBB). Esta entrada puede producirse de manera directa o indirecta o por traumatismos cerebrales u otras agresiones. La microglía cebada, aun siendo inactiva, presenta más antígenos de membrana que una microglía que no ha sido activada previamente, además de una proliferación mayor. Cuando hay un evento inflamatorio secundario, que puede darse a nivel sistémico y no en el propio SNC, la microglía cebada tiene una respuesta exagerada,

generándose un ambiente neuroinflamatorio desproporcionado que lleva a la progresión y empeoramiento de la enfermedad (Figura 1). De esta forma se genera un círculo vicioso, ya que la propia neurodegeneración genera microglía cebada, que seguidamente se activa de manera desproporcionada y constante, tanto por estímulos inflamatorios como por la presencia de proteínas mal plegadas o por el exceso de muerte celular [7, 14, 15, 18].

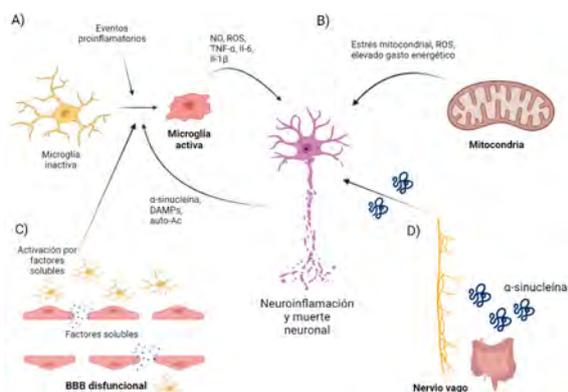


Figura 2. Representación de los eventos proinflamatorios en la EP. A) Activación de la microglía por parte de diversos estímulos proinflamatorios, con la consecuente secreción de citoquinas y moléculas proinflamatorias que llevan a la neuroinflamación generalizada. B) Impacto de la disfunción mitocondrial en la neurodegeneración y ambiente inflamatorio. C) Activación de la microglía por parte de factores solubles que atraviesan la BBB cuando está disfuncional. La propia activación de la microglía lleva a esta disfunción de la BBB, generándose un círculo vicioso. D) Llegada de acúmulos de α -sinucleína al cerebro desde el intestino a través del nervio vago, lo que lleva a la activación de la microglía y a la muerte neuronal

Existen varias hipótesis acerca de cómo se produce la activación general de la microglía en la EP y de si la neuroinflamación es consecuencia de la propia enfermedad o causa de la misma (Figura 2a). Uno de los mecanismos por los cuales la microglía podría activarse en el contexto de la EP es el reconocimiento de los depósitos de α -sinucleína. Hay evidencia de que la microglía, en su labor homeostática, reconoce e internaliza los acúmulos de α -sinucleína con el fin de degradarlos en el fagosoma. Esto lleva a la microglía a producir ROS a través de la enzima NADPH. Sin embargo, la microglía es incapaz de degradar los acúmulos y se observa la liberación de ROS al ambiente extracelular, generados por la acción de la NADPH [9, 10]. Otra forma que tiene la microglía de reconocer estos acúmulos es a través de los receptores

TLR2 y CD11b. La unión a estos receptores resulta en la activación de varias cascadas proinflamatorias, como la de las MAP quinasas (MAPK) o la del factor nuclear kappa B (NF- κ B). La activación de estas cascadas conduce también a una activación de los astrocitos por parte de la microglía. Los astrocitos activados producen NO a través de la iNOS/NOS2. Este exceso de NO, aparte de aumentar el ambiente oxidativo, induce la agregación de α -sinucleína [9, 20, 21].

Otro mecanismo que lleva a la activación de la microglía es el reconocimiento de DAMPs a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos DAMPs se liberan a causa de la muerte neuronal. Un DAMP liberado en pacientes con EP es el DNA mitocondrial (mtDNA), presente en suero en niveles más elevados que en personas sin la enfermedad. El reconocimiento del mtDNA por parte de PRRs presentes en la microglía lleva a la activación de ésta y a la liberación de citoquinas proinflamatorias [12, 22]. Este aumento del mtDNA se ha asociado con formas hereditarias de la EP generadas por mutaciones en los genes PRKN y PINK1 [23].

También se ha observado que la microglía puede activarse a través de sus receptores Fc γ . Se ha comprobado que los pacientes con EP presentan niveles más elevados de auto-anticuerpos séricos frente a monómeros de α -sinucleína o melanina que los individuos sanos [12]. La unión de estos anticuerpos a sus dianas y su reconocimiento por parte del receptor Fc γ de la microglía puede llevar a la activación de ésta [12].

Como se ha mencionado previamente, la microglía activada libera citoquinas proinflamatorias que generan un estado de neuroinflamación crónica en el cerebro. Se ha observado aumento de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en el estriado y la SNpc de muestras *post mortem*, además de en estudios *in vivo*. Aunque la liberación de estas citoquinas tiene como objetivo resolver un daño en el organismo, se ha comprobado tanto en pacientes como en modelos animales que esta inflamación no remite [7]. De hecho, hay una disminución en los niveles de citoquinas antiinflamatorias. También se han estudiado las consecuencias que esta liberación descontrolada de citoquinas puede tener sobre las neuronas dopaminérgicas. En un estudio

reciente se ha observado que al tratar neuronas dopaminérgicas con medio condicionado por microglía activada del tipo "M1" se observa un aumento de muerte celular. En cambio, en neuronas tratadas con medio condicionado compuesto por la mezcla de microglía "M1" y "M2" se revierte la muerte celular. En este estudio se concluye que el NO puede ser el causante de la muerte celular generada por el medio condicionado con microglía "M1" [24], lo que demuestra la importancia de la microglía del tipo "M1" en la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. Un mecanismo por el que estas citoquinas generan muerte neuronal puede ser a través de la unión de TNF- α con su receptor TNFR1, que lleva a la activación de las caspasas 1 y 3, y por tanto a la muerte de las neuronas [24].

Otra fuente de citoquinas proinflamatorias son los astrocitos activados. La liberación de TNF- α , IL-1 α y la proteína del complemento C1q por parte de la microglía lleva a la activación de los astrocitos. Una vez activados, liberan factores desconocidos, que llevan a una rápida muerte de neuronas y oligodendrocitos. Además, estos astrocitos pierden su función fisiológica, facilitando la neurodegeneración de la zona afectada [25].

El gran impacto de la microglía en la EP la convierte en una diana terapéutica con enormes implicaciones clínicas. En este sentido, se han investigado varias formas de detener la activación de la microglía para así evitar la neuroinflamación y la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. Una de ellas es el uso de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF). Este factor neurotrófico es expresado por varios tipos celulares, como las neuronas, los astrocitos o la microglía [26]. El GDNF ejerce su acción a través de los receptores GFR α y RET, ambos expresados en la microglía [27]. Se ha demostrado que el GDNF es capaz de modular la activación de la microglía en cultivos primarios de rata reduciendo niveles de citoquinas proinflamatorias y de muerte neuronal [28]. Por ello, el GDNF se presenta como un buen candidato para el tratamiento de la neuroinflamación, tanto en la EP como en otras enfermedades neurodegenerativas. Además, también se ha investigado su efecto

neuroprotector y neurorestaurador en neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, a pesar de que la administración del GDNF en modelos animales de EP fue asociada a la recuperación motora y al aumento de fibras dopaminérgicas en el estriado [29], estos resultados no fueron confirmados posteriormente en ensayos clínicos, posiblemente debido a problemas en la difusión, distribución y permanencia del GDNF en el cerebro [4, 30, 31]. Al tratarse de una molécula de naturaleza proteica su administración no es sencilla ya que es muy lábil y se degrada con gran facilidad. Para solucionar estos inconvenientes actualmente se está trabajando en la administración del factor neurotrófico utilizando sistemas de liberación controlada de fármacos como las micropartículas o las nanopartículas [29, 32-34]

Hasta la fecha se han realizado muy pocos ensayos clínicos enfocados en tratar la neuroinflamación causada por la microglía en la EP. Los principales ensayos activos aparecen recogidos en la Tabla 1. Varios de estos ensayos buscan entender cómo se produce la activación de la microglía en pacientes, ya que la escasa información disponible es a través de estudios *post mortem* [12]. Estos estudios van dirigidos a comprender en qué momento de la enfermedad se produce la activación de la microglía y cuál es su distribución en las distintas áreas del cerebro. Otros se centran en la administración de fármacos destinados a evitar la activación de la microglía, como es el caso del Verdiperstat, un inhibidor irreversible de la mieloperoxidasa y del canakinumab, un anticuerpo anti-IL-1 β .

3.2 Disfunción mitocondrial

Hay evidencia suficiente sobre el gran impacto de la disfunción mitocondrial en la EP. Se han relacionado varios genes con funciones mitocondriales con formas familiares de EP. Por ejemplo, PINK1 es un activador de la mitofagia mientras que DJ-1 actúa como sensor redox y como chaperona. Ambos genes se han asociado a formas recesivas de la enfermedad [35].

De hecho, la disfunción mitocondrial puede ser una de las razones por la cual se produce la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas en la SNpc, pero no en otras zonas del cerebro. Las neuronas dopaminérgicas afectadas en la EP emplean Ca²⁺ para regular su potencial. Estos flujos de Ca²⁺ aumentan el estrés mitocondrial.

Tabla 1. Ensayos clínicos activos cuyo objetivo es el tratamiento o comprensión de la neuroinflamación a través de la microglía

Objetivo	Intervención	Referencia
Eficacia del Verdiperstat en la activación de la microglía	Administración de Verdiperstat y detección de la activación de la microglía por PET y el radiofármaco [F-18]PBR06	NCT04616456
Evaluar neuroinflamación en la EP utilizando el radiofármaco [18]F-NOS y PET	Administración de [18]F-NOS, radiofármaco que permite detectar de manera precisa la activación de la iNOS en microglía	NCT04062526
Evaluar inicio y distribución de la neuroinflamación en pacientes con EP	Administración del fármaco GE-180, que se une a la TSPO y puede detectarse por PET	NCT03702816
Seguridad y eficacia de agentes antiinflamatorios sobre la activación de la microglía y la cognición en la EA	Administración de Canakinumab y detección de la activación de la microglía por PET	NCT04795466
Evaluar concentración y distribución en el cerebro de microglía activada	Administración de DPA-714, que se une a la TSPO de la microglía activada y se detecta por PET	NCT03457493
EA, enfermedad de Alzheimer; PET, tomografía de emisión de positrones; TSPO, proteína translocadora.		

Esta relación se ha observado también por el aumento de la citotoxicidad dependiente de Ca²⁺ cuando se pierde la proteína PINK1, que regula la actividad mitocondrial. Otra razón para la vulnerabilidad de estas neuronas es su elevado gasto energético, ya que mantienen un elevado número de sinapsis neuronales y propagación de potenciales de acción. Este elevado gasto energético puede llevar a las mitocondrias a aumentar la liberación de ROS, ya que sus sistemas antioxidantes pueden verse minimizados por el requerimiento energético [35]. También se ha observado que las mutaciones en el mtDNA aumentan la presencia de ROS en las neuronas dopaminérgicas (Figura 2.B) las cuales disminuyen la actividad del complejo I de la cadena de electrones [36]. El aumento de ROS lleva a la activación de cascadas apoptóticas a través de TNFRF, receptor de TNF- α [37]. Por tanto, se genera un daño tisular en el cerebro, donde se agrava la neurodegeneración, con la consecuente liberación de DAMPs, que llevan a una mayor activación de la microglía.

Por sus implicaciones patológicas, las mitocondrias se presentan como una buena diana terapéutica en la EP. Moléculas como la melatonina han demostrado eficacia tanto sobre la disfunción mitocondrial como sobre la neuroinflamación en un modelo animal de EP en ratón [38]. En este estudio, la melatonina contrarresta la disminución del complejo I de la cadena de electrones presente en la PD, disminuyendo la generación de ROS. Por otra parte, inhibe la iNOS/NOS2 y otras cascadas

proinflamatorias dependientes de NF- κ B. Esta acción dual, tanto sobre la disfunción mitocondrial como sobre la neuroinflamación en la EP, convierten a la melatonina en un tratamiento prometedor [38]. Otras moléculas como la coenzima Q10 [39] o el resveratrol [40] también han demostrado ser eficaces para revertir la disfunción mitocondrial y la muerte de neuronas dopaminérgicas como consecuencia de la misma en modelos *in vivo*.

3.3. Barrera hematoencefálica y neuroinflamación

La BHE es un elemento clave en la homeostasis cerebral. Está formada por uniones estrechas entre las células endoteliales de los vasos cerebrales, pericitos que rodean las células endoteliales y por pies terminales de los astrocitos. Además, se han observado poblaciones importantes de microglía cercanas a la BBB (microglía perivascular). De esta manera, el flujo sanguíneo cerebral está fuertemente controlado y el cerebro está protegido de la entrada de cualquier elemento lesivo. Este estrecho control de la entrada de sustancias al cerebro dificulta a su vez la llegada de moléculas terapéuticas al mismo [41].

Se ha comprobado, mediante estudios de neuroimagen y *post mortem*, que la EP y otras enfermedades neurodegenerativas causan alteraciones y afectan a la integridad de la BHE [42]. Uno de los mecanismos por los cuales se da esta afectación de la BHE es a través de la activación de la microglía. La microglía perivascular, en su

función fisiológica, interacciona con las células endoteliales de la BHE ejerciendo funciones de vigilancia sobre la misma. En este sentido, se ha observado la activación de la microglía por alteraciones de la BHE, en presencia y ausencia de neurodegeneración [43]. En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, al no resolverse el estímulo inflamatorio, la microglía permanece activa de manera constante, no dándose la reparación fisiológica de la BHE permitiendo así la entrada de más células del sistema inmunitario al cerebro, como monocitos y linfocitos B y T, que agravan el círculo vicioso inflamatorio [42–44].

Hay diferentes mecanismos por los cuales alteraciones de la BHE pueden llevar a la activación de la microglía. Uno de ellos es la presencia de factores como CXCL5 o la metaloproteinasa MMP-3 derivados de las células endoteliales en una BHE alterada. Así mismo, pueden activar la microglía factores solubles sanguíneos como la fibronectina o la albúmina, capaces de atravesar la BHE alterada (Figura 2.C) [42]. La liberación de moléculas inflamatorias por parte de los pericitos también se ha identificado como un mecanismo que afecta a la integridad de la BHE y de activación de la microglía perivascular [45].

3.4. Relación entre la microbiota intestinal, la EP y la neuroinflamación

El grupo de Heiko Braak propuso en 2003 que el origen de la EP podía localizarse en el intestino [46]. Según esta hipótesis, en los pacientes con EP se da una acumulación de α -sinucleína en el intestino muchos años antes de la aparición de síntomas de la enfermedad. Después, estos acúmulos llegarían al cerebro a través del nervio vago generando más acúmulos de proteínas, como si se tratara de una enfermedad priónica [46]. De esta manera, agregados generados en el intestino, acaban teniendo implicaciones en el cerebro, donde se iniciaría el ciclo de neurodegeneración y neuroinflamación, causado en parte por la llegada de los acúmulos de α -sinucleína.

Recientemente esta hipótesis se ha visto reforzada, ya que se ha comprobado que tras inyecciones de fibrillas preformadas de α -sinucleína en la pared muscular del duodeno aparecieron agregados de α -sinucleína en el nervio vago de ratones.

Posteriormente, estos agregados también se observaron en la SNpc, acompañados de muerte de neuronas dopaminérgicas y de la aparición de síntomas motores y no motores relacionados con la EP idiopática. Esta llegada de la α -sinucleína al cerebro requiere de la presencia de α -sinucleína endógena en el nervio vago [47]. Además, en animales sin la proteína endógena o vagotomizados no se observó α -sinucleína en el cerebro. Esto refuerza la hipótesis de que la expansión de los acúmulos de α -sinucleína se asemeja a la de las proteínas priónicas [48]. En otro estudio en ratas se obtuvieron resultados similares, pero también se comprobó que la propagación de los acúmulos es bidireccional, y se puede dar del sistema nervioso simpático al parasimpático y viceversa (Figura 2.D) [49].

De la misma forma, también se ha observado que pacientes con EP tienen una mayor expresión de TLR4 en biopsias colónicas en comparación con controles sanos de la misma edad [50]. Esta mayor expresión de TLR4 está asociada con la disbiosis intestinal y una menor integridad de la barrera intestinal. Esta disbiosis lleva a una mayor activación de TLR4, que comienza cascadas proinflamatorias a través de NF- κ B. Se ha observado que la inhibición de TLR4 intestinal reduce la neuroinflamación en modelos animales. Este hecho refuerza la relación entre la disbiosis proinflamatoria intestinal, la neuroinflamación y la EP [50, 51]. Además, se ha relacionado la formación de acúmulos de α -sinucleína con la microbiota. En este sentido, metabolitos producidos por microorganismos patógenos podrían provocar la agregación de la α -sinucleína, la cual también se ha observado por la unión de LPS sistémico a la α -sinucleína. Luego, estos agregados podrían llegar al cerebro a través del nervio vago, que comunica el sistema nervioso entérico con el SNC [52].

4. Conclusiones

La neuroinflamación crónica tiene un papel crucial en la EP, si bien aún se desconoce si es causa directa de la misma o una consecuencia que la agrava. Cada vez hay más certeza de que la enfermedad comienza de manera periférica, apareciendo agregados de α -sinucleína en el sistema nervioso entérico que llegan al cerebro y comienzan el proceso neuroinflamatorio.

Hay claras evidencias que permiten considerar a la microglía como la causante de la neuroinflamación crónica subsiguiente, que no se consigue resolver. La activación general de la microglía lleva a un círculo vicioso de neurodegeneración. Esta neurodegeneración causada por la inflamación crónica se ve agravada por la liberación de ROS por parte de disfunciones mitocondriales de neuronas dopaminérgicas. Esto se ha observado en casos de EP familiar, donde mutaciones de genes relacionados con funciones mitocondriales llevan a la muerte de neuronas dopaminérgicas.

También se ha observado que la activación patológica de la microglía lleva a disfunciones en la BHE que permiten la entrada de más células del sistema inmunitario que agravan el círculo vicioso neuroinflamatorio.

Por lo tanto, son necesarios más estudios de los mecanismos aquí discutidos que permitan determinar si la neuroinflamación causa la EP o es consecuencia patológica de la misma. Esto contribuirá al diseño de nuevos tratamientos que consigan reducir la neurodegeneración y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;1580:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012>
2. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15:1257–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
3. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124:901–5. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
4. Torres-Ortega PV, Saludas L, Hanafy AS, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Micro- and nanotechnology approaches to improve Parkinson's disease therapy. *J Control Release*. 2019;295:201–13. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.036>
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
6. Del Rey NLG, Quiroga-Varela A, Garbayo E, Carballo-Carbajal I, Fernández-Santiago R, Monje MHG, et al. Advances in parkinson's disease: 200 years later. *Front Neuroanat*. 2018;12:1–14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00113>
7. Pajares M, Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020;9:1–32. <https://doi.org/10.3390/cells9071687>
8. Rosborough K, Patel N, Kalia LV. α -Synuclein and Parkinsonism: Updates and Future Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0737-y>
9. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2018;109:249–57. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
10. Hoffmann A, Etle B, Bruno A, Kulinich A, Hoffmann AC, von Wittgenstein J, et al. Alpha-synuclein activates BV2 microglia dependent on its aggregation state. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;479:881–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.109>
11. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and inflammation—an interesting interplay in parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms21228421>
12. Badanjak K, Fixemer S, Smajić S, Skupin A, Grünwald A. The Contribution of Microglia to Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22094676>
13. Bruttger J, Karram K, Wörtge S, Regen T, Marini F, Hoppmann N, et al. Genetic Cell Ablation Reveals Clusters of Local Self-Renewing Microglia in the Mammalian Central Nervous System. *Immunity*. 2015;43:92–106. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.012>

14. Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 2017;127:3240–9. <https://doi.org/10.1172/JCI90606>
15. Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:217–24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.38>
16. Lazdon E, Stolero N, Frenkel D. Microglia and Parkinson's disease: footprints to pathology. *J Neural Transm*. 2020;127:149–58. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02154-6>
17. Hume DA, Freeman TC. Transcriptomic analysis of mononuclear phagocyte differentiation and activation. *Immunol Rev*. 2014;262:74–84. <https://doi.org/10.1111/imr.12211>
18. Friedman BA, Srinivasan K, Ayalon G, Meilandt WJ, Lin H, Huntley MA, et al. Diverse Brain Myeloid Expression Profiles Reveal Distinct Microglial Activation States and Aspects of Alzheimer's Disease Not Evident in Mouse Models. *Cell Rep*. 2018;22:832–47. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.066>
19. Dumas AA, Borst K, Prinz M. Current tools to interrogate microglial biology. *Neuron*. 2021;109:2805–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.004>
20. Zhang QS, Heng Y, Yuan YH, Chen NH. Pathological α -synuclein exacerbates the progression of Parkinson's disease through microglial activation. *Toxicol Lett*. 2017;265:30–7. <https://doi.org/10.1016/J.TOXLET.2016.11.002>
21. Kim C, Lee HJ, Maslah E, Lee SJ. Non-cell-autonomous Neurotoxicity of α -synuclein Through Microglial Toll-like Receptor 2. *Exp Neurobiol*. 2016;25:113–9. <https://doi.org/10.5607/EN.2016.25.3.113>
22. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: From inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*. 2018;9:832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
23. Borsche M, König IR, Delcambre S, Petrucci S, Balck A, Bruggemann N, et al. Mitochondrial damage-associated inflammation highlights biomarkers in PRKN/PINK1 parkinsonism. *Brain*. 2020;143:3041–51. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa246>
24. Tang Y, Li T, Li J, Yang J, Liu H, Zhang XJ, et al. Jmjd3 is essential for the epigenetic modulation of microglia phenotypes in the immune pathogenesis of Parkinson's disease. *Cell Death Differ*. 2014;21:369–80. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.159>
25. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541:481–7. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
26. Duarte-Azevedo M, Sander S, Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *J Clin Med*. 2020;9:456. <https://doi.org/10.3390/jcm9020456>
27. Kotliarova A, Sidorova YA. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Ligands, Players at the Interface of Neuroinflammation and Neuroprotection: Focus Onto the Glia. *Front Cell Neurosci*. 2021;15. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.679034>
28. Rickert U, Grampp S, Wilms H, Spreu J, Knerlich-Lukoschus F, Held-Feindt J, et al. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Members Reduce Microglial Activation via Inhibiting p38MAPKs-Mediated Inflammatory Responses. *J Neurodegener Dis*. 2014;2014:1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/369468>
29. Garbayo E, Montero-Menei CN, Ansorena E, Lanciego JL, Aymerich MS, Blanco-Prieto MJ. Effective GDNF brain delivery using microspheres-A promising strategy for Parkinson's disease. *J Control Release*. 2009;135:119–26. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.12.010>
30. Slevin JT, Gash DM, Smith CD, Gerhardt GA, Kryscio R, Chebrolu H, et al. Unilateral intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year each of treatment and withdrawal. *Neurosurg Focus*. 2006;20:614–20. <https://doi.org/10.3171/foc.2006.20.5.2>
31. Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penn R, et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2006;59:459–66. <https://doi.org/10.1002/ana.20737>

32. Rodríguez-Nogales C, Garbayo E, Carmona-Abellán MM, Luquin MR, Blanco-Prieto MJ. Brain aging and Parkinson's disease: New therapeutic approaches using drug delivery systems. *Maturitas*. 2016;84:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.11.009>
33. Hernando S, Herran E, Figueiro-Silva J, Pedraz JL, Igartua M, Carro E, et al. Intranasal administration of TAT-conjugated lipid nanocarriers loading GDNF for Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55:145–55. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0728-7>
34. Garbayo E, Ansorena E, Lana H, Carmona-Abellan MM, Marcilla I, Lanciego JL, et al. Brain delivery of microencapsulated GDNF induces functional and structural recovery in parkinsonian monkeys. *Biomaterials*. 2016;110:11–23. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.015>
35. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: From familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*. 2015;40:200–10. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.02.003>
36. Sanders LH, McCoy J, Hu X, Mastroberardino PG, Dickinson BC, Chang CJ, et al. Mitochondrial DNA damage: Molecular marker of vulnerable nigral neurons in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;70:214–23. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.014>
37. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;20:1126–67. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
38. López A, Ortiz F, Doerrier C, Venegas C, Fernández-Ortiz M, Aranda P, et al. Mitochondrial impairment and melatonin protection in parkinsonian mice do not depend of inducible or neuronal nitric oxide synthases. *PLoS One*. 2017;12:1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183090>
39. Sikorska M, Lanthier P, Miller H, Beyers M, Sodja C, Zurakowski B, et al. Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: Potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35:2329–46. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.032>
40. da Rocha-Lindner G, Bonfanti-Santos D, Colle D, Gasnhar-Moreira EL, Prediger RD, Farina M, et al. Improved neuroprotective effects of resveratrol-loaded polysorbate 80-coated poly(lactide) nanoparticles in MPTP-induced Parkinsonism. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10:1127–38. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.165>
41. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:133–50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>
42. Thurgur H, Pinteaux E. Microglia in the Neurovascular Unit: Blood–Brain Barrier–microglia Interactions After Central Nervous System Disorders. *Neuroscience*. 2019;405:55–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.046>
43. Bowyer JF, Sarkar S, Tranter KM, Hanig JP, Miller DB, O'Callaghan JP. Vascular-directed responses of microglia produced by methamphetamine exposure: Indirect evidence that microglia are involved in vascular repair? *J Neuroinflammation*. 2016;13:1–15. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0526-6>
44. Neumann J, Riek-Burchardt M, Herz J, Doepfner TR, König R, Hütten H, et al. Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke. *Acta Neuropathol*. 2015;129:259–77. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1355-2>
45. Rustenhoven J, Jansson D, Smyth LC, Dragunow M. Brain Pericytes As Mediators of Neuroinflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38:291–304. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.001>
46. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*. 2003;110:517–36. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>
47. Wood H. New models show gut–brain transmission of Parkinson disease pathology. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:491. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0241-x>

48. Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, Mikkelsen TW, Alstrup AKO, Casadei N, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathol.* 2019;138:535–50. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02040-w>
49. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019;103:627-641.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>
50. Gorecki AM, Dunlop SA, Rodger J, Anderton RS. The gut-brain axis and gut inflammation in Parkinson's disease: stopping neurodegeneration at the toll gate. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24:601–4. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1763956>
51. Perez-Pardo P, Dodiya HB, Engen PA, Forsyth CB, Huschens AM, Shaikh M, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: A translational study from men to mice. *Gut.* 2019;68:829–43. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316844>
52. Rani L, Mondal AC. Unravelling the role of gut microbiota in Parkinson's disease progression: Pathogenic and therapeutic implications. *Neurosci Res.* 2021;168:100–12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.01.001>

Este trabajo debe ser citado como:

Del Campo-Montoya R, Puerta E, Luquin MR, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson. *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):14-24.