

التهاب تورونی در بیماری پارکینسون و توانایی بالقوه‌ی آن به عنوان یک هدف

دارویی

مطالعات انجام شده با توموگرافی تابش پوزیترون (PET) نشان دهنده‌ی فعال‌سازی میکروگلیا در نواحی مختلف مغز بیمار مبتلا به پارکینسون است. علاوه بر این، فعال‌سازی میکروگلیا در SNpc و جسم مخطط در انواع مختلفی از مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون مشاهده شده است. بررسی‌های بیوشیمیایی بیشتر سطوح بالاتری از واسطه‌های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز تومور - الفا ($TNF-\alpha$)، اینترلوکین 1-بتا ($IL-1\beta$) و اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) را در قسمت میانی مغز بیمار مبتلا به پارکینسون نشان می‌دهد. این داده‌ها با قوت نشان دهنده‌ی نقش اجزاء سیستم ایمنی در پاتوژنز بیماری پارکینسون است.

در شرایط فیزیولوژیکی، وضعیت غیرفعال میکروگلیا از طریق انواع مختلفی از حدواسطه‌های ایمنی نظیر CX3CL1، CD200، CD22، CD47، CD95 و مولکول چسبندگی سلولی عصبی (NCAM) حفظ می‌شود که عمدتاً توسط سلول‌های عصبی تولید می‌شوند. جالب است که، گیرنده‌های این مولکول‌ها تقریباً به طور انحصاری توسط میکروگلیا در CNS بیان می‌شوند، که نشان دهنده نقش حیاتی میانکنش‌های نورون-میکروگلیا در تنظیم التهاب نورون است. علاوه بر این، سیگنال CX3CL1-CX3CR1 تنظیم‌کننده‌ی منفی فعال‌سازی میکروگلیاست و نورون‌های DA را در برابر تخریب ناشی از نوروٹوکسین‌ها محافظت می‌کند. نقص در CX3CL1 یا CX3CR1 در شرایط in vivo باعث افزایش نوروٹوکسیسیتی ناشی از تیمار سیستمیک لیپوپلی‌ساکارید (LPS) می‌شود و مرگ سلولی نورون-های DA را در SNpc حیوانات مدل بیماری پارکینسون افزایش می‌دهد. همچنین از کار افتادن سیگنالینگ CD200-CD200R نیز فعال شدن میکروگلیا را افزایش داده و تخریب نورون‌های DA را در حیوانات مدل پارکینسون تشدید می‌کند.

به نظر می‌رسد که میکروگلیای فعال شده حداقل در مراحل اولیه‌ی فرایند تخریب سلول‌های عصبی، می‌تواند برای میزبان مفید باشد. علاوه بر این، نشان داده شده است که سرکوب *Jmjd3*، که برای پولاریزاسیون میکروگلیای M2 ضروری است، در جسم سیاه (SN) در شرایط *in vivo* باعث فعال شدن بیش از حد میکروگلیا و تشدید تولید دوپامین و مرگ نورون‌ها در حیوانات مدل بیماری پارکینسون می‌شود، که نشان دهنده‌ی نقش حافظتی میکروگلیای M2 در این فرایند است. با این وجود، فعالیت بیش از حد میکروگلیا به مدت طولانی در مغز بیماران مبتلا به پارکینسون به میزان زیادی بیان گروه بزرگی از سیتوکین‌های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، اینترلوکین-6 (IL-6) و $IFN-\gamma$ را افزایش می‌دهد که در تخریب نورون‌های نیگرال DA نقش دارد. با پیشرفت بیماری، مولکول‌هایی نظیر α سینوکلین، ATP و متالوپروتئیناز 3 (MMP 3) که از نورون‌های دژنراتیو DA آزاد می‌شوند، باعث تقویت فعال‌سازی میکروگلیا، تقویت پاسخ‌های عصبی-التهابی در مغز و موجب تشدید فرایندهای نورودژنراسیون می‌گردند و به تشکیل یک چرخه‌ی نادرستی از نورودژنراسیون می‌شود. میکروگلیای فعال شده در اطراف ترکیبات حاوی α سینوکلین در بسیاری از مناطق مغز بیماران مبتلا به پارکینسون ابناشته می‌شود. این سلول‌ها به احتمال زیاد بوسیله‌ی α سینوکلین‌های بیش از حد، جهش یافته یا بد تاخوردۀ فعال می‌شوند که منجر به افزایش تولید و انتشار سیتوکین‌های التهابی می‌شود. بنابراین، نوروتوکسیسیتی القاء شده توسط α سینوکلین‌های مازاد یا بد تاخوردۀ ممکن است بوسیله‌ی پاسخ‌های التهابی میکروگلیا باشد.

ATP، به عنوان یک انتقال دهنده‌ی عصبی پورینرژیک، نیز قادر است انواع مختلفی از عملکردهای میکروگلیا را وساطت کند. مهاجرت میکروگلیا به مناطق آسیب دیده و التهابی توسط ATP آزاد شده از نورون‌های آسیب دیده و آستروسیت‌های همسایه کنترل می‌شود. علاوه بر این، ATP به گیرنده‌ی P2Y متصل می‌شود که عمدتاً توسط میکروگلیا بیان می‌شود و تولید سطوح بالایی از $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و نیتریک اکسید (NO) را تحریک می‌کند. پروتئین دیگر تولید شده توسط نورون‌های دژنراتیو MMP 3 است که نقش مهمی در تنظیم وضعیت فعال میکروگلیا، حداقل در شرایط آزمایشگاهی، دارد. بیان بیش از حد MMP 3 در کشت‌های ترکیبی میکروگلیا - نورون موجب فعال شدن میکروگلیا و افزایش واکنش استرس اکسیداتیو می‌گردد. این در حالی است که موش‌های بدون MMP-3 که N-

methy1-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro- pyridine (MPTP) به آن تزریق شده بود سطح پایینی از دژنراسیون نورونی نیگراستیراتیال، فعال شدن میکروگلیا و تولید سوپراکسید را نشان دادند. این داده‌ها این مطلب را که میکروگلیا مهم‌ترین بازیگر در التهاب نورونی در پاتوژنز بیماری پارکینسون است و MMP-3 نقش مهمی در دژنراسیون نورونی دوپامینرژیک دارد را تایید می‌کنند.

فنونپ‌های فعال شدن میکروگلیا در بیماری پارکینسون

شواهد نشان می‌دهد که میکروگلیای فعال شده دارای دو فنوتیپ متفاوت است که عبارتند از فنوتیپ M1 (پیش التهابی) و فنوتیپ M2 (ضدالتهابی). این وضعیت‌های متفاوت میکروگلیای فعال با ترشح دسته‌های مختلفی از سیتوکین‌ها مشخص می‌شوند. نشان داده شده است که تیمار با γ IFN / LPS موجب فعال شدن M1 می‌شود، در حالی که تیمار با IL 4 / IL 13 موجب فعال شدن M2 در میکروگلیا می‌گردد. فعال سازی کلاسیک (M1) میکروگلیا با تولید سیتوکین‌های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، IL-1 β ، IL-6، IL-12 و سایر مولکول‌های سایتوتوکسیک مانند سوپراکسید، NO و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، مشخص می‌شود که در ازدیاد پاسخ‌های پیش التهابی در طول صدمات و عفونت‌ها نقش دارند. این در حالی است که میکروگلیای M2 از طریق مقابله با میکروگلیای M1 و تحریک بازسازی بافت، نقش سرکوب کننده‌ی ایمنی را بازی می‌کند. میکروگلیای M2 انواعی از سیتوکین‌های دارای خاصیت التهابی مانند IL-4، IL-13، IL-10 و $TGF-\beta$ را تولید می‌کند. اشکال مختلف میکروگلیا از روی الگوی بیان ژن آنها نیز قابل تشخیص است. برای مثال، Arg1، FIZZ1 (که با عنوان RELM- α نیز شناخته می‌شود) و CD206، در فاز M2 میکروگلیا بیان می‌شوند. بیان Arg1، FIZZ1 و Chi313 احتمالاً بوسیله‌ی سیتوکین‌ها تنظیم می‌شود، زیرا سطوح آنها به طور قابل توجهی در میکروگلیای کشت اولیه یا مناطق قشر مغزی و پیشانی مغز موش پس از تحریک IL 4 افزایش می‌یابد.

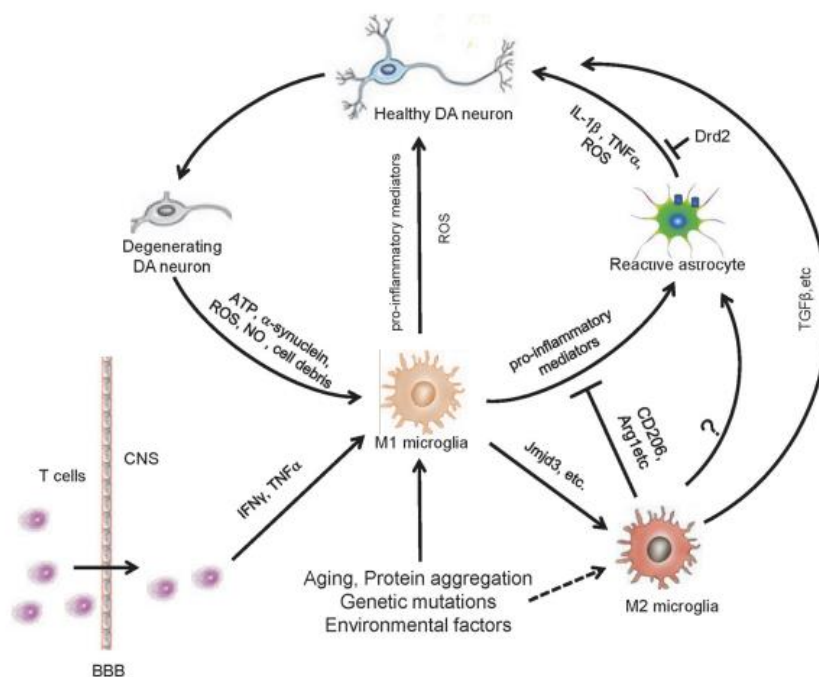
چه عواملی بر فنوتیپ میکروگلیایی M1 / M2 در مورد بیماری پارکینسون تأثیر می‌گذارد؟ پروتئین‌های بد تاخورده و توکسین‌های محیطی باعث فعال شدن میکروگلیا به سمت فنوتیپ M1 در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می‌شوند.

مصرف مزمن MPTP منجر به کاهش پیشرونده بیان CD206 می شود، که نشان دهنده‌ی کاهش بیان فاز M2 میکروگلیا در پیشرفت بیماری پارکینسون است. برعکس، تیمار با IL 4 تا حد زیادی بیان میکروگلیایی دمتیلاز هیستون H3K27me3 demethylase (Jmjd3) را افزایش می‌دهد که در تنظیم تغییرات اپی‌ژنتیک کروموزوم‌ها دخیل است و در بیماری‌های انسانی مختلف نقش دارد. سطوح بیان ژن‌های مارکر M2 مانند Arg1 و CD206 پس از برداشتن Jmjd3 در سلول میکروگلیای N9 به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد، که نشان دهنده نقش اساسی Jmjd3 برای قطبی شدن میکروگلیای M2 است. خاموش کردن Jmjd3 در شرایط *in vivo* از دست رفتن نورون DA در SNpc موش‌های مدل تیمار شده با MPTP را با لغو فعال سازی میکروگلیای M2 تشدید می‌کند. محیط CM (CONDITIONED) تهیه شده از میکروگلیا M1 فاز N9 موجب افزایش مرگ و میر نورون‌های DA می‌شود، در حالی که CM مخلوط از هر دو سلول M1 و M2 اثر نوروپروتکتیو M1-CM را تغییر می‌دهد. بررسی‌های پیشین نشان داد که تعداد زیادی از میکروگلیای فعال شده در مراحل اولیه‌ی پس از صدمه ژن‌های مربوط به فاز M2 را بیان می‌کند. ژن‌های امضای (شاخص) M1، به تدریج و در مراحل بعدی غالب می‌شوند. این مشاهدات جالب نشان می‌دهد که تعادل فنوتیپ‌های مختلف میکروگلیای فعال شده در بیماری پارکینسون بسیار مهم هستند (شکل 1). به نظر می‌رسد تداخل در پیشرفت بیماری پارکینسون با دستکاری انتقال وضعیت فعال سازی میکروگلیا یک استراتژی نویدبخش باشد. با وجودی که داده‌های موجود نقش مؤثر M1 و M2 در پاتوژنز PD را در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند، اما نتایج مشابهی در بیماران مشاهده نشده است. در مقالات بعدی باید به تحقیقات انجام شده در این زمینه پرداخته شود.

التهاب نورونی بواسطه‌ی استروسیت در بیماری پارکینسون

بخش بزرگی از مطالعات نشان می‌دهد که استروسیت‌ها نقش مهمی در فرایندهای التهاب نورونی در بیماری پارکینسون دارند. مانند میکروگلیا، استروسیت‌ها نیز به محرک‌های التهابی مانند LPS، $IL\ 1\beta$ و $TNF\ \alpha$ با تولید سیتوکین‌های التهابی در هر دو شرایط *in vivo* و *in vitro* پاسخ می‌دهند. استرو گلیوزیس واکنشی که با افزایش

سطح بیان پروتئین اسیدی فیبریل گلیال (GFAP) و هیپرتروفی جسم سلولی و گسترش سلولها مشخص می‌شود در مدل‌های حیوانی مختلف برای بیماری پارکینسون گزارش شده است.



شکل 1. دیاگرام مکانیسم‌های التهابی درگیر در پاتوژنز بیماری پارکینسون. در بیماری پارکینسون، تحت شرایط پاتولوژیک مانند تجمع پروتئین، جهش‌های ژنی، عوامل محیطی و سیتوکین‌های آزاد شده از سلول‌های T کشته می‌کروگلیا به فنوتیپ M1 تبدیل می‌شود. واسطه‌های ضد التهابی از میکروگلیای M1، آستروسیت‌ها را فعال می‌کنند که منجر به افزایش تولید فاکتورهای ضد التهابی، اکسید نیتریک و رادیکال سوپر اکسید می‌شود، که باعث انحطاط نورون‌های DA می‌گردد. مولکول‌های آزاد شده از نورون‌های دژنراتیو DA می‌تواند باعث افزایش فعالیت گلیا و افزایش پاسخ التهابی شود. در مرحله خاصی از PD، جمعیتی از میکروگلیا می‌تواند عامل ضد التهابی آزاد کننده فنوتیپ M2، از جمله $TGF\ \beta$ ، فعال شود و اثر محافظتی بر نورون در PD داشته باشد.

استروگلیوزیس در نواحی آسیب دیده مغز بیماران مبتلا به پارکینسون نیز دیده می‌شود، که نشان دهنده‌ی نقش آستروسیت‌ها در فرایندهای ایمنی بیماری پارکینسون است.

مشاهدات نشان می‌دهد که پاسخ‌های آستروسیت در مقایسه با فعال شدن میکروگلیا نسبتاً آهسته‌تر هستند. میکروگلیا ممکن است پاسخ التهابی پس از تحریکات ایمنی مانند تیمار LPS و تجمع α سینوکلین را آغاز کند. سپس آستروسیت‌ها

توسط مولکول‌های مختلفی از جمله واسطه‌های ضد التهابی آزاد شده از میکروگلیای فعال شده و توسط این سیگنال‌های ایمنی تقویت می‌شوند. التهاب نورونی کنترل نشده ناشی از فعال سازی سینرژیک میکروگلیا و استروسیت‌ها، در نهایت باعث افزایش مرگ و میر نورون‌های DA در SNpc در فرایند نورودژنراسیون می‌شود. سطح بیان TNF- α و IL-6 در کشت‌های اولیه‌ی استروسیت‌ها بعد از تیمار با الف- سینوکلین در شرایط *in vitro* به مقدار چشمگیری افزایش یافت. بیان بیش از حد ترکیبات آلفا- سینوکلین جهش یافته در استروسیت‌ها سبب آستروگلیوزیس گسترده، فعال شدن میکروگلیا و تخریب نورون‌های DA و نورون‌های موتور در مغز موش می‌شود.

یکی از سؤالاتی که در تحقیقات بیماری پارکینسون مطرح است این است که التهاب نورونی چگونه ایجاد می‌شود و نقش استروسیت‌ها در این فرآیند چیست. نتایج آزمایشگاهی انسان مرده و حیوانات نشان دهنده کاهش مداوم در سیستم نورون‌های دوپامینرژیک با افزایش سن است. این که آیا کاهش Drd2 در مغز پیرشده تاثیر قابل توجهی بر عملکرد مغز دارد و در نهایت به توسعه مرحله PD / اولیه و میانی بیماری پارکینسون می‌انجامد هنوز به خوبی درک نشده است. این کاهش در درجه اول نشان دهنده تغییرات سلول‌های عصبی است. سهم Drd2 گلیال در سطح کلی جزئی است. در واقع مطالعات ما نشان داده است که Drd2 آستروسیتی میزان بسیار کم در سطوح کلی Drd2 در بافت استریاتال را شامل می‌شود. با توجه به اینکه استروگلیا و سلول‌های میکروگلیا به عنوان سنسور در مغز عمل می‌کنند و به طور پیوسته فعالیت‌های مغز را پایش می‌کنند، احتمال می‌رود که Drd2 گلیال به تغییرات میکرو environment حساس‌تر باشد، با وجود اینکه فراوانی Drd2 گلیال در مغز بسیار پایین است. با این وجود، پیامد بیولوژیکی از دست دادن Drd2 glial ممکن است قابل توجه باشد، کاهش Drd2 آستروسیتیک سبب کاهش قابل توجهی در پروتیین ضد التهابی alphaB-crystallin در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. بنابراین Drd2 می‌تواند بازیگر مهمی در حفظ هموستازی ایمنی باشد (شکل 1). قابل درک است که کاهش مقادیر Drd2، احتمالاً شامل آنهایی که در سلول‌های گلیال هستند، در مغز مسن، هموستازی ایمنی را به هم می‌ریزد که در پاتوژنز بیماری پارکینسون نقش دارد. در مطالعات آینده احتمالاً به یک فناوری جدید نیاز خواهد بود که بتواند به طور اختصاصی گیرنده‌های دوپامین گلیال را در مغز پیر و مبتلا به پارکینسون برچسب گذاری و اشکار سازی کند.

این ایده که Drd2 نقش‌های مهمی را در مدولاسیون التهاب نورونی بازی می‌کند با مطالعه‌ی اخیر تایید می‌شود که در آن فعال سازی Drd2 توسط آگونیست‌های Drd2 (ropinirole ، uinpirole) سطح بیان IL-1 β و monocyte chemoattractant protein-1 و همچنین فعال سازی میکروگلیا/ ماکروفاژ را در مدل آسیب مغزی همراه با خونریزی کاهش می‌دهد. این نتایج همچنین نشانگر اثرات ضد التهابی Drd2 در بیماری‌های خاص سیستم عصبی مرکزی است.

ژن‌های مربوط به بیماری پارکینسون و التهاب نورونی

شواهد روزافزون نشان می‌دهد که برخی از ژن‌های مرتبط با PD در تنظیم واکنش‌های ایمنی میکروگلیا و آستروسیت‌ها در CNS دخیل هستند. یکی از این ژنها، آلفا سینوکلین (SCNA) است، جهش‌های بد معنی (missense) در این ژن منجر به بیماری پارکینسون فامیلی می‌شود. تجمع غیر طبیعی سینوکلین α در سیتوپلاسم عصبی و نوریت یکی از نشانه‌های پاتولوژیک PD است. شکل وحشی یا پاتوژنیک آلفا-سینوکلین فعال شدن میکروگلیا را در شرایط *in vitro* تحریک می‌کند. علاوه بر این، الیگومرهای سینوکلین α می‌توانند پاسخ‌های میکروگلیا را از طریق فعال کردن گیرنده‌ی شبه toll- شماره 2 (TLR2) بیان کند. در موش‌های ترانسژنیک از نظر α سینوکلین، بیان غالب میکروگلیا و کاهش بیان TLRs در ساقه‌ی مغزی و SNpc مشاهده می‌شود.

در چندین سال گذشته، تغییرات متداول در ژن کیناز غنی از لوسین-2 ((LRRK2)) به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری پارکینسون فامیلی و غیر فامیلی شناخته شده است. محرک‌های التهابی مانند LPS می‌تواند سطوح بیان LRRK2 را در میکروگلیاهای کشت اولیه افزایش دهد. در حالی که خاموش کردن LRRK2 باعث کاهش تولید α TNF و iNOS ناشی از LPS می‌شود و همچنین فعال سازی فعالیت رونویسی فاکتور هسته‌ای κ B (NF- κ B) در میکروگلیا را نیز کاهش می‌دهد. علاوه بر این، بیان سطوحی از سایتوکاین‌های پیش التهابی در میکروگلیاهای جداسازی شده از موش‌های ترانسژنیک (با بیان بالای R1441G ژن LRRK2) تیمار شده با LPS بالاتر از موش‌های تیپ وحشی تیمار شده با LPS است. این داده‌ها نشان می‌دهد که LRRK2 فعال سازی میکروگلیا را

تنظیم می کند بنابراین ممکن است که از طریق مسیرهای التهاب نورونی در پیشرفت بیمار پارکینسون نقش داشته باشد.

توجه داشته باشید، نشان داده شده است که *Lrrk2* نقش مهمی را التهاب محیطی بازی می کند. *Lrrk2* در سلولهای تک هسته‌ای خون و ماکروفاژهای سیستم ایمنی نسبتا کم است. بیان سطوحی از *Lrrk2* به میزان چشمگیری در فرایند تمایز مونوسیت -THP-1 به ماکروفاژ بعد از تیمار γ -IFN افزایش می یابد. کارایی *LRRK2* منجر به افزایش احتمال کولیت در موش می شود، که نشان دهنده‌ی نقش مهم *LRRK2* در التهاب محیطی و ارتباط احتمالی آن با بیماری پارکینسون است.

پارکین یکی دیگر از ژن‌های مربوط به بیماری پارکینسون است که لیگاز E3-ubiquitin را کد می کند. جهش در ژن‌های پارکین شایع‌ترین عامل بیماری پارکینسون ارثی است. تیمار LPS سیستمیک باعث دژنراسیون گسترده‌ی نورون‌ها در SNpc موش‌هایی می شود که ژن پارکین در آنها خاموش شده است (در مقایسه با کنترل وحشی). موشهای مسن که ژن پارکین در آنها خاموش شده است افزایش استروگلیوزیس در استریاتوم و فعال شدن میکروگلیا در مغز میانی را از خود نشان دادند. کشت همزمان میکروگلیای جداسازی شده از موش‌های بدون پارکین و نورون‌های وحشی حساسیت نورونی به سمیت روتنون را افزایش می دهد که نشان دهنده‌ی این است که میکروگلیای بدون پارکین فاکتورهای محلولی را تولید و ترشح می کند که برای سلولهای نورونی زیان آور است. در واقع، این میکروگلیا سطح بالاتری از سیتوکین‌های پیش التهابی مانند α TNF، IL 6 و iNOS را پس از تیمار با LPS بیان می کنند، که نشان می دهد که پارکین نقش مهمی در تنظیم التهاب مربوط به بیماری پارکینسون دارد.

جهش‌های بدمعنی در ژن‌های کیناز 1- تحریک شده با PTEN باعث آغاز اولیه و استمرار بیماری پارکینسون ارثی می شود. در شرایط پاتولوژیک، PINK1 به طور مستقیم پارکین را برای افزایش فعالیت آن فسفریله کرده و باعث آسیب به میتوکندری می شود. PINK1 همچنین در تنظیم تولید سیتوکین التهابی نقش دارد. تحت شرایط بازال و پس از تیمار سیستماتیک با LPS، موش‌های فاقد PINK1 سطوح بالای سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL 1 β ، IL 12 و TNF- α را تولید می کنند. مکانیسم‌های مولکولی اثر PINK1 هنوز درک نشده است. PINK1 احتمالا

فعالیت NF-Kb تحریک شده با $IL-1\beta$ را از طریق افزایش کیناز 1 مرتبط با گیرنده‌ی IL-1 (IRAK1) و پروتیین-های واکنش دهنده با toll (Tollip) تنظیم می‌کند.

نشان داده شده است که DJ 1، یکی از ژن‌های PD، عمدتاً در آستروسیت‌ها و میکروگلیای مغز انسان بیان می‌شود و سطح بیان DJ 1 در آستروسیت‌های واکنشی در بیماران مبتلا به پارکینسون به شدت افزایش می‌یابد. آستروسیت‌های بدست آمده از موش‌هایی که ژن DJ-1 در آنها خاموش شده سطوح بالاتری از سیکلواکسیژناز 2 (COX2) و IL-6 را بعد از تیمار با LPS تولید می‌کنند. نورونهای اولیه‌ی کشت شده از آستروسیت‌های فاقد ژن DJ-1، پس از تیمار با LPS آپوپتوزیس شدیدی را از خود نشان می‌دهند، که نشان می‌دهد که از دست دادن DJ 1 ممکن است از طریق پاسخ‌های التهابی نورونی ناشی از آستروسیت‌ها در پاتوژنز بیماری پارکینسون نقش داشته باشد. به همین ترتیب، میکروگلیای با DJ-1 خاموش شده نیز پاسخ‌دهی بالایی به LPS را از خود بروز می‌دهد. روی هم رفته، به احتمال زیاد جهش، کاهش بیان و یا بیان بیش از حد ژن‌های مربوط به بیماری پارکینسون، بیان سیتوکین‌های پیش التهابی را در سلولهای گلیال پس از تیمار با LPS بهم می‌ریزد. سوال اینجاست که ژن‌های بیماری پارکینسون که پاسخ‌های التهابی را در این بیماری تنظیم می‌کنند، در آینده چگونه باید مورد توجه قرار گیرند.

التهاب ناشی از سلولهای ایمنی محیطی در بیماری پارکینسون

در شرایط فیزیولوژیک، سلول‌های ایمنی محیطی مانند لنفوسیت‌های T و B در سیستم عصبی مرکزی به سختی قابل تشخیص هستند. پس از عفونت و یا آسیب‌های بافتی، مونوسیت‌های خون و ماکروفاژهای ساکن بافت به سرعت فعال می‌شوند و مجموعه‌ای از سیتوکین‌های التهابی مانند $IL-1\beta$ ، $TNF\ \alpha$ و IL6 و همچنین کموکاین‌ها را تولید می‌کنند. این سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها می‌توانند به مغز وارد شوند و میکروگلیا را تحریک کنند تا واکنش‌های عصبی و التهابی را ایجاد کنند. به علت وجود سد خونی مغزی (BBB)، CNS از نظر ایمنونولوژیکی مصون است. روشن شده است که واحد عصبی عضلانی توسط اتصالات محکم بین سلول‌های اندوتلیال و اجزای اطراف آن از جمله پریسیت‌ها، آستروسیت‌ها و غشاء پایه تشکیل شده است. سد خونی-مغزی ورود پاتوژن‌ها و سلول‌های ایمنی محیطی

را به پارانشیمای مغز محدود می کند. شکست سد خون-مغزی منجر به افزایش نفوذ سلول های ایمنی محیطی به CNS می شود، که به عنوان یکی از عوامل مهم برای بیماری های نورودژنراتیو، از جمله پارکینسون در نظر گرفته می شود. تغییرات مورفولوژیکی سلولهای اندوتلیال در SNpc مغز مبتلا به پارکینسون وجود دارد که نشان می دهد اختلال عملکرد سد خونی - مغزی در فرآیندهای پاتولوژیک بیماری پارکینسون دخیل است. مطالعات متعددی همبستگی قوی بین اختلال سد خونی-مغزی و از دست دادن نورون های DA در موش های با تزریق فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) که یک القا کننده قوی از برای ایجاد آسیب در سد خونی- مغزی است، را نشان می دهند. علاوه بر این، سطوح بیان VEGF در بیماران مبتلا به پارکینسون و مدل موشی تیمار شده با MPTP به میزان بسیار زیادی افزایش می یابد.

تعداد میکروگلیای فعال شده و لنفوسیت های T و B نفوذ کرده در SNPC موش هایی که بیان آلفا- سینوکلین (با واسطه ای AAV) در آنها افزایش یافته است به میزان چشمگیری بالا می رود. علاوه بر این، α سینوکلین نیترا نه می تواند از طریق ، گره لنفاوی گردن وارد شده و باعث فعال شدن لنفوسیت T و افزایش بیان مجموعه اصلی سازگاری هیستوپاتولوژی کلاس II در موش های تیمار شده با MPTP شود. پیوند سلول های T از موش هایی که با تزریق سینوکلینالفای نیترا نه به مغز ایمن شده اند، پاسخ های عصبی و التهابی و انحطاط نورون های DA را به طور قابل توجهی تشدید می کند. برعکس، موش هایی که در لنفوسیت های T و B کمبود دارند نسبت به نورو توکسیستی ناشی از MPTP مقاوم هستند. علاوه بر این، نورو توکسیستی ناشی از MPTP در SNPC موش های $CD4^{-/-}$ به میزان چشمگیری تضعیف می شود. التهاب محیطی ناشی از کولیت اولسراتیو، دژنراسانس نورونی ناشی از LPS، فعال شدن میکروگلیا، تولید سیتوکین های پیش التهابی و نفوذ پذیری سد خونی مغزی را افزایش می دهد. این داده ها نشان می دهد که بین سیستم ایمنی محیطی و پیشرفت بیماری پارکینسون ارتباط نزدیکی وجود دارد. درک بهتر رابطه ی بین CNS و سیستم ایمنی و مکانیسم های مولکولی درگیر در آنها می تواند به تشخیص دقیق تر فرایندهای پاتولوژیکی بیماری پارکینسون کمک کند.

References

1. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;991:1–14.
2. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:473–90.
3. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26 Suppl 1:S1–58.
4. Waak J, Weber SS, Waldenmaier A, Gorner K, Alunni-Fabbroni M, Schell H, et al. Regulation of astrocyte inflammatory responses by the Parkinson's disease-associated gene DJ-1. *FASEB J.* 2009;23:2478–89.
5. Mori F, Piao YS, Hayashi S, Fujiwara H, Hasegawa M, Yoshimoto M, et al. Alpha-synuclein accumulates in Purkinje cells in Lewy body disease but not in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:812–9.
6. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29:1583–90.
7. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull.* 2006;79–80:219–31.
8. Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol.* 2005;76:77–98.
9. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:S210–S2.
10. Lv Y, Zhang Z, Hou L, Zhang L, Zhang J, Wang Y, et al. Phytic acid attenuates inflammatory responses and the levels of NF-kappaB and p-ERK in MPTP-induced Parkinson's disease model of mice. *Neurosci Lett.* 2015;597:132–6.
11. Saijo K, Winner B, Carson CT, Collier JG, Boyer L, Rosenfeld MG, et al. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. *Cell.* 2009;137:47–59.
12. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology.* 1988;38:1285–91.
13. Bartels AL, Willemsen AT, Doorduyn J, de Vries EF, Dierckx RA, Leenders KL. [11C]-PK11195 PET: quantification of neuroinflammation and a monitor of anti-inflammatory treatment in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:57–9.
14. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2006;21:404–12.
15. Leal MC, Casabona JC, Puntel M, Pitossi FJ. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha: reliable targets for protective therapies in Parkinson's Disease? *Front Cell Neurosci.* 2013;7:53.
16. Benner EJ, Banerjee R, Reynolds AD, Sherman S, Pisarev VM, Tziperson V, et al. Nitrated alpha-synuclein immunity accelerates degeneration of nigral dopaminergic neurons. *PLoS One.* 2008;3:e1376.
17. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol.* 2007;208:1–25.
18. Sheridan GK, Murphy KJ. Neuron-glia crosstalk in health and disease: fractalkine and CX3CR1 take centre stage. *Open Biol.* 2013;3:130181.
19. Wright GJ, Puklavec MJ, Willis AC, Hoek RM, Sedgwick JD, Brown MH, et al. Lymphoid/neuronal cell surface OX2 glycoprotein recognizes a novel receptor on macrophages implicated in the control of their function. *Immunity.* 2000;13:233–42.
20. Hoek RM, Ruuls SR, Murphy CA, Wright GJ, Goddard R, Zurawski SM, et al. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science.* 2000;290:1768–71.
21. Mott RT, Ait-Ghezala G, Town T, Mori T, Vendrame M, Zeng J, et al. Neuronal expression of CD22: novel mechanism for inhibiting microglial proinflammatory cytokine production. *Glia.* 2004;46:369–79.
22. Numakawa T, Ishimoto T, Suzuki S, Numakawa Y, Adachi N, Matsumoto T, et al. Neuronal roles of the integrin-associated protein (IAP/CD47) in developing cortical neurons. *J Biol Chem.* 2004;279:43245–53.

23. Smith RE, Patel V, Seatter SD, Deehan MR, Brown MH, Brooke GP, et al. A novel MyD-1 (SIRP-1alpha) signaling pathway that inhibits LPS-induced TNFalpha production by monocytes. *Blood*. 2003;102:2532–40.
24. Chang RC, Hudson P, Wilson B, Liu B, Abel H, Hemperly J, et al. Immune modulatory effects of neural cell adhesion molecules on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by cultured glia. *Brain Res Mol Brain Res*. 2000;81:197–201.
25. Vernet-der Garabedian B, Derer P, Bailly Y, Mariani J. Innate immunity in the Grid2Lc/+ mouse model of cerebellar neurodegeneration: glial CD95/CD95L plays a non-apoptotic role in persistent neuron loss-associated inflammatory reactions in the cerebellum. *J Neuroinflammation*. 2013;10:65.
26. Chang RC, Hudson P, Wilson B, Haddon L, Hong JS. Influence of neurons on lipopolysaccharide-stimulated production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by cultured glia. *Brain Res*. 2000;853:236–44.
27. Morganti JM, Nash KR, Grimmig BA, Ranjit S, Small B, Bickford PC, et al. The soluble isoform of CX3CL1 is necessary for neuroprotection in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2012;32:14592–601.
28. Pabon MM, Bachstetter AD, Hudson CE, Gemma C, Bickford PC. CX3CL1 reduces neurotoxicity and microglial activation in a rat model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2011;8:9.
29. Cardona AE, Pioro EP, Sasse ME, Kostenko V, Cardona SM, Dijkstra IM, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci*. 2006;9:917–24.
30. Zhang S, Wang XJ, Tian LP, Pan J, Lu GQ, Zhang YJ, et al. CD200-CD200R dysfunction exacerbates microglial activation and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2011;8:154.
31. Wang XJ, Zhang S, Yan ZQ, Zhao YX, Zhou HY, Wang Y, et al. Impaired CD200-CD200R-mediated microglia silencing enhances midbrain dopaminergic neurodegeneration: roles of aging, superoxide, NADPH oxidase, and p38 MAPK. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:1094–106.
32. Hu X, Li P, Guo Y, Wang H, Leak RK, Chen S, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2012;43:3063–70.
33. Wang G, Zhang J, Hu X, Zhang L, Mao L, Jiang X, et al. Microglia/ macrophage polarization dynamics in white matter after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1864–74.
34. Cagnin A, Kassiou M, Meikle SR, Banati RB. In vivo evidence for microglial activation in neurodegenerative dementia. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;185:107–14.
35. 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.
36. Ferrari CC, Pott Godoy MC, Tarelli R, Chertoff M, Depino AM, Pitossi FJ. Progressive neurodegeneration and motor disabilities induced by chronic expression of IL-1beta in the substantia nigra. *Neurobiol Dis*. 2006;24:183–93.
37. McCoy MK, Martinez TN, Ruhn KA, Szymkowski DE, Smith CG, Botterman BR, et al. Blocking soluble tumor necrosis factor signaling with dominantnegative tumor necrosis factor inhibitor attenuates loss of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2006;26:9365–75.
38. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J*. 2005;19:533–42.
39. Yamada T. Lewy bodies in Parkinson's disease are recognized by antibodies to complement proteins. *Acta Neuropathol*. 1992;84:5.
40. Theodore S, Cao S, McLean PJ, Standaert DG. Targeted overexpression of human alpha-synuclein triggers microglial activation and an adaptive immune response in a mouse model of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:1149–58.
41. Beraud D, Maguire-Zeiss KA. Misfolded alpha-synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S17–20.
42. Rojanathammanee L, Murphy EJ, Combs CK. Expression of mutant alpha-synuclein modulates microglial phenotype in vitro. *J Neuroinflammation*. 2011;8:44.
43. Koizumi S, Ohsawa K, Inoue K, Kohsaka S. Purinergic receptors in microglia: functional modal shifts of microglia mediated by P2 and P1 receptors. *Glia*. 2013;61:47–54.

44. George J, Goncalves FQ, Cristovao G, Rodrigues L, Meyer Fernandes JR, Goncalves T, et al. Different danger signals differently impact on microglial proliferation through alterations of ATP release and extracellular metabolism. *Glia*. 2015.
45. Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat Neurosci*. 2005;8:752–8.
46. Kim YS, Choi DH, Block ML, Lorenzl S, Yang L, Kim YJ, et al. A pivotal role of matrix metalloproteinase-3 activity in dopaminergic neuronal degeneration via microglial activation. *FASEB J*. 2007;21:179–87.
47. Pisanu A, Lecca D, Mulas G, Wardas J, Simbula G, Spiga S, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokines in microglia after PPARgamma agonist neuroprotective treatment in the MPTPp mouse model of progressive Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;71:280–91.
48. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol*. 2015.
49. Pepe G, Calderazzi G, De Maglie M, Villa A, Vegeto E. Heterogeneous induction of microglia M2a phenotype by central administration of interleukin-4. *J Neuroinflammation*. 2014;11:1031.
50. Kim HG, Ju MS, Ha SK, Lee H, Kim SY, Oh MS. Acacetin protects dopaminergic cells against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neuroinflammation in vitro and in vivo. *Biol Pharm Bull*. 2012;35:1287–94.
51. Ha SK, Moon E, Lee P, Ryu JH, Oh MS, Kim SY. Acacetin attenuates neuroinflammation via regulation the response to LPS stimuli in vitro and in vivo. *Neurochem Res*. 2012;37:1560–7.
52. Tanaka T, Kai S, Matsuyama T, Adachi T, Fukuda K, Hirota K. General anesthetics inhibit LPS-induced IL-1beta expression in glial cells. *PLoS One*. 2013;8:e82930.
53. Yamada T, Kawamata T, Walker DG, McGeer PL. Vimentin immunoreactivity in normal and pathological human brain tissue. *Acta Neuropathol*. 1992;84:157–62.
54. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140:918–34.
55. Fellner L, Irschick R, Schanda K, Reindl M, Klimaschewski L, Poewe W, et al. Toll-like receptor 4 is required for alpha-synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia*. 2013;61:349–60.
56. Gu XL, Long CX, Sun L, Xie C, Lin X, Cai H. Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T alpha-synuclein causes neurodegeneration in mice. *Mol Brain*. 2010;3:12.
57. Antonini A, Leenders KL. Dopamine D2 receptors in normal human brain: effect of age measured by positron emission tomography (PET) and [¹¹C]-raclopride. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;695:81–5.
58. Shao W, Zhang SZ, Tang M, Zhang XH, Zhou Z, Yin YQ, et al. Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via alphaBcrystallin. *Nature*. 2013;494:90–4.
59. Liu Y, Zhou Q, Tang M, Fu N, Shao W, Zhang S, et al. Upregulation of alphaB-crystallin expression in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2015;36:1686–91.
60. Zhang Y, Chen Y, Wu J, Manaenko A, Yang P, Tang J, et al. Activation of Dopamine D2 Receptor Suppresses Neuroinflammation Through alphaBCrystalline by Inhibition of NF-kappaB Nuclear Translocation in Experimental ICH Mice Model. *Stroke*. 2015;46:2637–46.
61. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045–7.
62. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839–40.
63. Su X, Maguire-Zeiss KA, Giuliano R, Prifti L, Venkatesh K, Federoff HJ. Synuclein activates microglia in a model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2008;29:1690–701.
64. Codolo G, Plotegher N, Pozzobon T, Brucale M, Tessari I, Bubacco L, et al. Triggering of inflammasome by aggregated alpha-synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies. *PLoS One*. 2013;8:e55375.
65. Chesselet MF, Richter F, Zhu C, Magen I, Watson MB, Subramaniam SR. A progressive mouse model of Parkinson's disease: the Thy1-aSyn ("Line 61") mice. *Neurotherapeutics*. 2012;9:297–314.

66. Watson MB, Richter F, Lee SK, Gabby L, Wu J, Masliah E, et al. Regionally specific microglial activation in young mice over-expressing human wildtype alpha-synuclein. *Exp Neurol*. 2012;237:318–34.
67. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004;44:595–600.
68. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004;44:601–7.
69. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41:1308–12.
70. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, et al. Genomewide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41:1303–7.
71. Moehle MS, Webber PJ, Tse T, Sukar N, Standaert DG, DeSilva TM, et al. LRRK2 inhibition attenuates microglial inflammatory responses. *J Neurosci*. 2012;32:1602–11.
72. Kim B, Yang MS, Choi D, Kim JH, Kim HS, Seol W, et al. Impaired inflammatory responses in murine *Lrrk2*-knockdown brain microglia. *PLoS One*. 2012;7:e34693.
73. Gillardon F, Schmid R, Draheim H. Parkinson's disease-linked leucine-rich repeat kinase 2(R1441G) mutation increases proinflammatory cytokine release from activated primary microglial cells and resultant neurotoxicity. *Neuroscience*. 2012;208:41–8.
74. Gardet A, Benita Y, Li C, Sands BE, Ballester I, Stevens C, et al. LRRK2 is involved in the IFN-gamma response and host response to pathogens. *J Immunol*. 2010;185:5577–85.
75. Hakimi M, Selvanantham T, Swinton E, Padmore RF, Tong Y, Kabbach G, et al. Parkinson's disease-linked LRRK2 is expressed in circulating and tissue immune cells and upregulated following recognition of microbial structures. *J Neural Transm*. 2011;118:795–808.
76. Liu Z, Lee J, Krummey S, Lu W, Cai H, Lenardo MJ. The kinase LRRK2 is a regulator of the transcription factor NFAT that modulates the severity of inflammatory bowel disease. *Nat Immunol*. 2011;12:1063–70.
77. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998;392:605–8.
78. Frank-Cannon TC, Tran T, Ruhn KA, Martinez TN, Hong J, Marvin M, et al. Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation-related nigral degeneration. *J Neurosci*. 2008;28:10825–34.
79. Rodriguez-Navarro JA, Casarejos MJ, Menendez J, Solano RM, Rodal I, Gomez A, et al. Mortality, oxidative stress and tau accumulation during ageing in parkin null mice. *J Neurochem*. 2007;103:98–114.
80. Casarejos MJ, Menendez J, Solano RM, Rodriguez-Navarro JA, Garcia de Yébenes J, Mena MA. Susceptibility to rotenone is increased in neurons from parkin null mice and is reduced by minocycline. *J Neurochem*. 2006;97:934–46.
81. Tran TA, Nguyen AD, Chang J, Goldberg MS, Lee JK, Tansey MG. Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor regulate Parkin expression via nuclear factor-kappa B. *PLoS One*. 2011;6:e23660.
82. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304:1158–60.
83. Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol*. 2010;189:211–21.
84. Akundi RS, Huang Z, Eason J, Pandya JD, Zhi L, Cass WA, et al. Increased mitochondrial calcium sensitivity and abnormal expression of innate immunity genes precede dopaminergic defects in Pink1-deficient mice. *PLoS One*. 2011;6:e16038.
85. Kim J, Byun JW, Choi I, Kim B, Jeong HK, Jou I, et al. PINK1 deficiency enhances inflammatory cytokine release from acutely prepared brain slices. *Exp Neurobiol*. 2013;22:38–44.
86. Lee HJ, Chung KC. PINK1 positively regulates IL-1beta-mediated signaling through Tollip and IRAK1 modulation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:271.
87. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, Reid AR, Evans IM, Hope AD, et al. The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127:420–30.

88. Trudler D, Weinreb O, Mandel SA, Youdim MB, Frenkel D. DJ-1 deficiency triggers microglia sensitivity to dopamine toward a pro-inflammatory phenotype that is attenuated by rasagiline. *J Neurochem.* 2014;129:434–47.
89. Blatteis CM. Role of the OVLT in the febrile response to circulating pyrogens. *Prog Brain Res.* 1992;91:409–12.
90. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol.* 2009;8:382–97.
91. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, et al. Blood–brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol.* 2005;57:176–9.
92. Faucheux BA, Bonnet AM, Agid Y, Hirsch EC. Blood vessels change in the mesencephalon of patients with Parkinson's disease. *Lancet.* 1999;353:981–2.
93. Guan J, Pavlovic D, Dalkie N, Waldvogel HJ, O'Carroll SJ, Green CR, et al. Vascular degeneration in Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2013;23:154–64.
94. Yasuda T, Fukuda-Tani M, Nihira T, Wada K, Hattori N, Mizuno Y, et al. Correlation between levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in the striatum of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2007;206:308–17.
95. Rite I, Machado A, Cano J, Venero JL. Blood–brain barrier disruption induces in vivo degeneration of nigral dopaminergic neurons. *J Neurochem.* 2007;101:1567–82.
96. Brochard V, Combadiere 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. *J Clin Invest.* 2009;119:182–92.
97. Villaran RF, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, De Pablos RM, Arguelles S, Delgado-Cortes MJ, et al. Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: potential risk factor in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2010;114:1687–700.
98. Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, Larsen JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2001;103:7–11.
99. Bu XL, Wang X, Xiang Y, Shen LL, Wang QH, Liu YH, et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case–control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:877–81.
100. Weller C, Oxlade N, Dobbs SM, Dobbs RJ, Charlett A, Bjarnason IT. Role of inflammation in gastrointestinal tract in aetiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005;44:129–35.
101. Przuntek H, Muller T, Riederer P. Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neural Transm.* 2004;111:201–16.
102. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol.* 2012;19:864–9.
103. Tan AH, Mahadeva S, Marras C, Thalha AM, Kiew CK, Yeat CM, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with worse severity of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:221–5.
104. Harms AS, Barnum CJ, Ruhn KA, Varghese S, Trevino 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. *Mol Ther.* 2011;19:46–52.
105. McCoy MK, Ruhn KA, Martinez TN, McAlpine FE, Blesch A, Tansey MG. Intranigral lentiviral delivery of dominant-negative TNF attenuates neurodegeneration and behavioral deficits in hemiparkinsonian rats. *Mol Ther.* 2008;16:1572–9.
106. Cheng S, Hou J, Zhang C, Xu C, Wang L, Zou X, et al. Minocycline reduces neuroinflammation but does not ameliorate neuron loss in a mouse model of neurodegeneration. *Sci Rep.* 2015;5:10535.
107. Noble W, Garwood CJ, Hanger DP. Minocycline as a potential therapeutic agent in neurodegenerative disorders characterised by protein misfolding. *Prion.* 2009;3:78–83.

108. Tomas-Camardiel M, Rite I, Herrera AJ, de Pablos RM, Cano J, Machado A, et al. Minocycline reduces the lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction, peroxynitrite-mediated nitration of proteins, disruption of the blood–brain barrier, and damage in the nigral dopaminergic system. *Neurobiol Dis.* 2004;16:190–201.
109. He Y, Appel S, Le W. Minocycline inhibits microglial activation and protects nigral cells after 6-hydroxydopamine injection into mouse striatum. *Brain Res.* 2001;909:187–93.
110. Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Tieu K, Teismann P, Vadseth C, et al. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *J Neurosci.* 2002;22:1763–71.
111. Diguët E, Fernagut PO, Wei X, Du Y, Rouland R, Gross C, et al. Deleterious effects of minocycline in animal models of Parkinson’s disease and Huntington’s disease. *Eur J Neurosci.* 2004;19:3266–76.
112. Castano A, Herrera AJ, Cano J, Machado A. The degenerative effect of a single intranigral injection of LPS on the dopaminergic system is prevented by dexamethasone, and not mimicked by rh-TNF-alpha, IL-1beta and IFNgamma. *J Neurochem.* 2002;81:150–7.
113. Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin Jr AS. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol.* 1995;15:943–53.
114. Kurkowska-Jastrzebska I, Litwin T, Joniec I, Ciesielska A, Przybylkowski A, Czlonkowski A, et al. Dexamethasone protects against dopaminergic neurons damage in a mouse model of Parkinson’s disease. *Int Immunopharmacol.* 2004;4:1307–18.
115. Iselin-Chaves IA, Grotzsch H, Besson M, Burkhard PR, Savoldelli GL. Naloxone-responsive acute dystonia and parkinsonism following general anaesthesia. *Anaesthesia.* 2009;64:1359–62.
116. Liu B, Du L, Hong JS. Naloxone protects rat dopaminergic neurons against inflammatory damage through inhibition of microglia activation and superoxide generation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293:607–17.
117. Di Matteo V, Pierucci M, Di Giovanni G, Di Santo A, Poggi A, Benigno A, et al. Aspirin protects striatal dopaminergic neurons from neurotoxin-induced degeneration: an in vivo microdialysis study. *Brain Res.* 2006;1095:167–77.
118. Mohanakumar KP, Muralikrishnan D, Thomas B. Neuroprotection by sodium salicylate against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity. *Brain Res.* 2000;864:281–90.
119. Sanchez-Pernaute R, Ferree A, Cooper O, Yu M, Brownell AL, Isacson O. Selective COX-2 inhibition prevents progressive dopamine neuron degeneration in a rat model of Parkinson’s disease. *J Neuroinflammation.* 2004;1:6.
120. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2011;76:863–9.
121. Starke RM, Chalouhi N, Ding D, Hasan DM. Potential Role of Aspirin in the Prevention of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39:332–42.
122. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:9475–9.
123. Aubin N, Curet O, Deffois A, Carter C. Aspirin and salicylate protect against MPTP-induced dopamine depletion in mice. *J Neurochem.* 1998;71:1635–42.
124. Manthripragada AD, Schernhammer ES, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Olsen JH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Parkinson’s disease. *Neuroepidemiology.* 2011;36:155–61.
125. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology.* 2010;74:995–1002.