

**التهاب تورونی در بیماری پارکینسون و توانایی بالقوه ی 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-α)، اینترلوکین 1-بتا (IL-1β) و اینترفرون گاما (IFN-γ) 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 ازحدواسط­های ایمنی نظیر CX3CL1، CD200، CD22، CD47، CD95 و مولکول چسبندگی سلولی عصبی (NCAM) حفظ می شود که عمدتا توسط سلول های عصبی تولید می شوند. جالب است که، گیرنده­های این مولکول­ها تقریبا به طور انحصاری توسط میکروگلیا در CNS بیان می شوند، که نشان دهنده نقش حیاتی میانکنش­های نورون- میکروگلیا در تنظیم التتهاب نورون است. علاوه بر این، سیگنال CX3CL1-CX3CR1 تنظیم کننده­ی منفی فعال­سازی میکروگلیاست و نورون­های DA را در برابر تخریب ناشی از نوروتوکسین­ها مخافظت می­کند. نقص در CX3CL1 یا CX3CR1 در شرایط in vivo باعث افزایش نوروتوکسیسیتی ناشی از تیمار سیتمیک لیپوپلی­ساکارید (LPS) می­شود و مرگ سلولی نورون­های 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-α، IL-1β، اینترلوکین-6 (IL-6) و IFN-γ را افزایش می­دهد که در تخریب نورون­های نیگرال DA نقش دارد. با پیشرفت بیماری، مولکول هایی نظیر α سینوکلین، ATP و متالوپروتئیناز3 (MMP 3) که از نورون های دژنرژیک DA آزاد می شوند، باعث تقویت فعال سازی میکروگلیا، تقویت پاسخ­های عصبی –التهابی در مغز و موجب تشدید فرایندهای نورودژنراسیون می گردند 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 می شود. این سلول ها به احتمال زیاد بوسیله­ی α سینوکلین­های بیش از حد، جهش یافته یا بد تاخورده فعال می­شوند که منجر به افزایش تولید و انتشار سیتوکین های التهابی می­شود. بنابراین، نوروتوکسیسیتی القاء شده توسط α سینوکلین­های مازاد یا بدتاخورده 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 نورون های آسیب دیده و آستروسیت های همسایه کنترل می­شود. علاوه بر این، ATP به گیرنده­ی P2Y متصل می­شود که عمدتا توسط میکروگلیا بیان می­شود و تولید سطوح بالایی از IL-1β، TNF-α و نیتریک اکسید (NO) را تحریک می­کند. پروتئین دیگر تولید شده توسط نورون های 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-methyl-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.

**فنونیپ­های فعال شدن میکروگلیا در بیماری پارکینسون**

شواهد نشان می دهد 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 می شوند. نشان داده شده است که تیمار با LPS / IFN γ موجب فعال شدن M1 می شود، 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-α، IL-1β، 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-β را تولید می­کند. اشکال مختلف میگروگلیا 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 Chi3l3 احتمالا 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 می یابد.

 چه عواملی بر فنوتیپ میکروگلیایی M1 / ​​M2 در مورد بیماری پارکینسون تأثیر می گذارد؟ 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 invivo از دست رفتن نورون DA در SNpc موش­های مدل تیمار شده با MPTP را با لغو فعال سازی میکروگلیای M2 تشدید می­کند.

محیط CONDITIONED (CM) تهیه شده از میکروگلیا M1 فاز N9 موجب افزایش مرگ و میر نورون های DA می شود، در حالی که CM مخلوط از هر دو سلول M1 و M2 اثرت نوروتوکسیک 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 می رسد 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 مدل های 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 می دهد که آستروسیت­ها نقش مهمی در فرایندهای التهاب نورونی در بیماری پارکینسون دارند. مانند میکروگلیا، آستروسیت­ها نیز به محرک های التهابی مانند LPS، IL 1β و TNF α با تولید سیتوکین­های التهابی در هر دو شرایط in vitro و in vivo پاسخ می دهند. 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 سیتوکین های آزاد شده از سلول های T کشنده میکروگلیا به فنوتیپ M1 تبدیل می­شود. واسطه های ضد التهابی از میکرولیای M1، آستروسیت ها را فعال می کنند که منجر به افزایش تولید فاکتورهای ضد التهابی، اکسید نیتریک و رادیکال سوپر اکسید می شود، که باعث انحطاط نورون های DA می­گردد. مولکول های آزاد شده از نورون های دژنراتیو DA می تواند 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 β، فعال شود و اثر مجافظتی بر نورون در PD داشته باشد.

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

مشاهدات نشان می­دهد که پاسخ­های استروسیت در مقایسه با فعال شدن میکروگلیا نسبتا اهسته­تر هستند. میکروگلیا ممکن است پاسخ التهابی پس از تحریکات ایمنی مانند تیمار LPS و تجمع α سینوکلین را آغاز کند. سپس استروسیتها توسط مولکول­های مختلفی از جمله واسطه­های ضد التهابی آزاد شده از میکروگلیای فعال شده و توسط این سیگنال­های ایمنی تقویت می شوند. 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 نوررودژنراسیون می­شود. سطح بیان TNF-α و IL-6 در کشت­های اولیه­ی استروسیت­ها بعد از تیمار با الفا- سینوکلین در شرایط in vitro به مقدار چشمگیری افزایش یافت. بیان بیش از حد ترکیبات آلفا- سینوکلین جهش یافته در آستروسیت­ها سبب آستروگلیوزیس گسترده، فعال شدن میکروگلیا و تخریب نورون­های DA و نورون­های موتور در مغز موش می شود.

یکی از سؤالاتی که در تحقیقات بیماری پارکینسون مطرح است این است که التهاب نورونی چگونه ایجاد می شود و نقش آستروسیت­ها 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 می انجامد هنوز به خوبی درک نشده است. این کاهش در درجه اول نشان دهنده تغییرات سلول های عصبی است. سهم Drd2 گلیال در سطح کلی جزئی است. در واقع مطالعات ما نشان داده است که Drd2 آستروسسیتی 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، احتمالا 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 احتمالا 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 (uinpirole ، ropinirole) سطح بیان IL-1β و monocyte chemoattractant protein-1 و همچنین فعال سازی میکروگلیا/ ماکروفاژ را در مدل اسیب 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 می دهد که برخی از ژن های مرتبط با PD در تنظیم واکنش های ایمنی میکروگلیا و آستروسسیت­ها در CNS دخیل هستند. یکی از این ژنها، آلفا سینوکلین (SCNA) است، جهش های 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 الفا- سینوکلین فعال شدن میکروگلیا را در شرایط in vitro تحریک می­کند. علاوه بر این، الیگومرهای سینوکلین α می توانند 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. محرک های التهابی مانند LPS می تواند سطوح بیان LRRK2 را در میکروگلیاهای کشت اولیه افزایش دهد. در حالی که خاموش کردن LRRK2 باعث کاهش تولید TNF α و iNOS ناشی از LPS می شود و همچنین فعال سازی فعالیت رونویسی فاکتور هسته­ای κB ((NF-κB) 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 داده ها نشان می دهد 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 می­کند. 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 IFN-γ افزایش می­یابد. کارایی LRRK2 منجر به افزایش احتمال کولیت در موش می­شود، 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 می­کند. جهش در ژن­های پارکین شایع­ترین عامل بیماری پارکینسون ارثی است. تیمار LPS سیستمیک باعث دژنراسیون گسترده­ی نورون­ها در SNpc موش­هایی می­شود 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 مغزمیانی را از خود نشان دادند. کشت همزمان میکروگلیای جداسازی شده از موش­های بدون پارکین و نورون­های وحشی حساسیت نورونی به سمیت روتنون را افزایش می­دهد که نشان دهنده­ی این است که میکروگلیای بدون پارکین فاکتورهای محلولی را تولید و ترشح می­کند که برای سلولهای نورونی زیان اور است. در واقع، این میکروگلیا سطح بالاتری از سیتوکین­های پیش التهابی مانند TNF α، IL 6 و iNOS را پس از تیمار با LPS بیان می کنند، که نشان می­دهد 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 می­شود. در شرایط پاتولوژیک، PINK1 به طور مستقیم پارکین را برای افزایش فعالیت آن فسفریله کرده و باعث آسیب به میتوکندری می­شود. PINK1 همچنین در تنظیم تولید سیتوکین التهابی نقش دارد. تحت شرایط بازال و پس از تیمار سیستماتیک با LPS، موش های فاقد PINK1 سطوح بالای سیتوکین­های پیش التهابی مانند IL 1β، IL 12 و TNF-α را تولید می­کنند. مکانیسم­های مولکولی اثر PINK1 هنوز درک نشده است. PINK1 احتمالا فعالیت NF-Κb تحریک شده با IL-1β را از طریق افزایش کیناز 1 مرتبط با گیرنده­ی IL-1 (IRAK1) و پروتیین­های واکنش دهنده با toll (Tollip) تنظیم می­کند.

نشان داده شده است که DJ 1، یکی از ژن­های PD ، عمدتا در آستروسیت­ها و میکروگلیای مغز انسان بیان می شود و سطح بیان DJ 1 در آستروسیت­های واکنشی در بیماران مبتلا به پارکینسون به شدت افزایش می یابد. استروسیت­های بدست امده 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 می دهد که از دست دادن DJ 1 ممکن است از طریق پاسخ­های التهاب نورونی ناشی از آستروسیت­ها در پاتوژنز بیماری پارکینسون نقش داشته باشد. به همین ترتیب، میکروگلیای با DJ-1 خاموش شده نیز پاسخ دهی 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 اینده چکونه باید مورد توجه قرار گیرند.

**التهاب ناشی از سلولهای ایمنی محیطی در بیماری پارکینسون**

در شرایط فیزیولوژیک، سلول های ایمنی محیطی مانند لنفوسیت های T و B در سیستم عصبی مرکزی به سختی قابل تشخیص هستند. پس از عفونت و یا آسیب های بافتی، مونوسیت­های خون و ماکروفاژ­های ساکن بافت به سرعت فعال می شوند و مجموعه ای از سیتوکین­های التهابی مانند IL 1β، TNF α و IL6 و همچنین کموکاین­ها را تولید می­کنند. این سیتوکین­ها و کموکاین­ها می توانند به مغز وارد شوند و میکروگلیا را تحریک کنند تا واکنش های عصبی و التهابی را ایجاد کنند. به علت وجود سد خونی مغزی (BBB)، CNS از نظر ایمیونولوژیکی 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 پارنشیمای مغز محدود می کند. شکست سد خون-مغزی منجر به افزایش نفوذ سلول­های ایمنی محیطی به CNS می شود، که به عنوان یکی از عوامل مهم برای بیماری های نورودژارتیو، از جمله پارکینسون در نظر گرفته می­شود. 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 موش­های با تزریق فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) که یک القا کننده قوی از برای ایجاد اسیب در سد خونی- مغزی است، را نشان می­دهند. علاوه بر این، سطوح بیان VEGF در بیماران مبتلا به پارکینسون و مدل موشی تیمارشده با MPTP به میزان بسیار زیادی افزایش می­یابد.

تعداد میکروگلیای فعال شده و لنفوسیت های T و B نفوذ کرده در SNPC موش­هایی که بیان آلفا- سینوکلین (با و اسطه­ی AAV) در آنها افزایش یافته است به میزان چشمگیری بالا می­رود. علاوه بر این، α سینوکلین نیتراته 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 MPTPشود. پیوند سلول های T از موش­هایی که با تزریق سینوکلینالفای نیتراته به مغز ایمن شده­اند، پاسخ­های عصبی و التهابی و انحطاط نورون­های DA را به طور قابل توجهی تشدید می کند. برعکس، موشهایی که در لنفوسیتهای T و B کمبود دارند نسبت به نوروتوکسیستی ناشی از MPTP مقاوم هستند. علاوه بر این، نوروتوکسیستی ناشی از MPTP در SNPC موش­های CD4−/− به میزان چشمگیری تضعیف می­شود. التهاب محیطی ناشی از کولیت اولسراتیو، دژنرسانس نورونی ناشی از LPS، فعال شدن میکروگلیا، تولید سیتوکین­های پیش التهابی و نفوذپذیری 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 رابطه­ی بین CNS و سیستم ایمنی و مکانیسم­های مولکولی درگیر در آنها می­تواند به تشخیص دقیق­تر 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, Doorduin 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, Tsiperson 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 adaptiveimmune 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-tetrahydropyridineinduced 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. Regionallyspecific 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 Yebenes 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-Berthat 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 lipopolysaccharideinduced damage to the nigral dopaminergic system: potential risk factor in Parkinson’s disease. J Neurochem. 2010;114:1687–700.

 98. Beyer MK, Herlofson K, Arsland 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. Diguet 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.