

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA NEUROINFLAMATORIA ASOCIADA A LA
MICROGLÍA EN MODELOS DE ROEDORES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
EN AMBOS SEXOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar al grado y título de Especialista en Inmunología Clínica

YARINA CARRERA RENGIFO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

DEDICATORIA

A mi mamá Mariluz y mi papá Fernando, por su amor incondicional y por enseñarme con su ejemplo el valor del esfuerzo y la perseverancia, sin su apoyo no estaría aquí.

A mis hermanas, Pía e Indira, por su apoyo y por ser un pilar fundamental en mi vida.

A mis sobrinos, Santiago, Luca y Emiliano, cuya alegría ilumina mis días, y a Ricardo y Camilo, quienes, aunque estuvieron poco tiempo con nosotros, dejaron una huella imborrable en mi corazón.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo y la compañía de muchas personas que, de distintas maneras, han formado parte de mi vida y de este proceso.

Al Dr. Jaime Fornaguera y MSc. Raquel de Souza, por su guía, paciencia y valiosos comentarios que enriquecieron esta investigación. Gracias por abrirme sus puertas, compartir sus conocimientos y brindarme la oportunidad de aprender en un entorno de investigación tan valioso.

A la MSc. Lucía Figueroa, por ser una mentora clave en este proceso, por su orientación constante, su dedicación como profesora y coordinadora, y por su apoyo incondicional en cada paso de mi formación.

A mis amigas de toda la vida, Dani, Fabi y Monse, quienes han estado conmigo desde el colegio, compartiendo alegrías, retos y sueños, siempre con un apoyo incondicional. A Mari, quien me ha demostrado que la fuerza no solo está en el cuerpo, sino también en el corazón. A Mike y Vane, quienes la vida me regaló en distintos momentos y han sido un pilar fundamental con su cariño, apoyo y compañía.

A mis compañeros de trabajo y de la especialidad, quienes me han acompañado en este proceso con su apoyo y motivación, haciéndolo más llevadero y enriquecedor.

A mi familia, por ser mi mayor inspiración y la fuerza que me impulsa a seguir adelante. Y a Miso, Suri y Miel, cuya ternura y alegría han acompañado cada paso de este camino.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Inmunología Clínica.

PhD. Jaime Fornaguera Trías
Profesor tutor

MSc. Raquel de Souza Lima
Lectora

MSc. Lucía Figueroa Protti
Lectora

MSc. Ingrid Salas Campos
Directora
Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología

PhD. Gabriela González Espinoza
Representante de la Coordinadora Especialidad en Inmunología Clínica

Yarina Carrera Rengifo
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
HOJA DE APROBACIÓN	iv
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE CUADROS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
CAPÍTULO I.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Justificación.....	1
1.2 Problema.....	3
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general.....	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
CAPÍTULO II.....	5
MARCO DE REFERENCIA.....	5
2.1 La enfermedad de Parkinson.....	5
2.1.1 Epidemiología de la EP	5
2.1.2 Etiología de la EP	6
2.1.3 Patogenia de la EP.....	12
2.1.4 Síntomas de la EP	18
2.1.5 Diagnóstico de la EP	20
2.1.6 Tratamiento de la EP	21
2.1.7 Diferencias de sexo en la EP.....	23
2.2 Caracterización de la microglía	25
2.2.1 Generalidades de la microglía	25
2.2.2 Funciones de la microglía.....	26
2.2.3 Microglía en el cerebro envejecido	30
2.2.4 Diferencias de sexo en la función microglial	31
2.2.5 Heterogeneidad microglial entre humanos y roedores	32
2.3 Modelos animales en la enfermedad de Parkinson	33

2.3.1 Modelos neurotóxicos.....	33
2.3.2 Modelos genéticos.....	38
CAPÍTULO III.....	40
MARCO METODOLÓGICO	40
3.1 Tipo de estudio.....	40
3.2 Población de estudio	40
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	40
3.3.1 Criterios de inclusión.....	40
3.3.2 Criterios de exclusión.....	40
3.4 Estrategia de búsqueda:.....	40
3.4.1 Búsqueda inicial	40
3.4.2 Búsqueda sistemática.....	41
CAPÍTULO IV	43
RESULTADOS	43
CAPÍTULO V	51
DISCUSIÓN.....	51
5.1 Expresión génica en la regulación neuroprotectora y neuroinflamatoria.....	51
5.2 Citoquinas locales y sistémicas en modelos de la EP	55
5.3 El rol de la microglía en la respuesta neuroinflamatoria entre hembras y machos..	57
CONCLUSIONES	62
REFERENCIAS:	64
ANEXO A.....	83

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue comparar la respuesta neuroinflamatoria asociada a la microglía entre hembras y machos en modelos de roedores de la enfermedad de Parkinson (EP) mediante una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA. Se analizaron tres variables: la expresión génica, los perfiles de citoquinas y la activación microglial. Los resultados de los estudios seleccionados revelaron que en los machos la activación microglial fue más localizada e intensa, acompañada de una menor regulación de genes inflamatorios, lo que podría aumentar su susceptibilidad a procesos neurodegenerativos. En las hembras, los niveles elevados de estrógenos parecen conferir un efecto protector, modulando la activación microglial y atenuando la inflamación a través de vías como NF- κ B y TLR4. Asimismo, las citoquinas proinflamatorias mostraron comportamientos diferenciados entre sexos, destacándose respuestas más localizadas en los machos y más reguladas en las hembras. Estos resultados resaltan la importancia de integrar el dimorfismo sexual en el diseño de estrategias terapéuticas personalizadas, considerando las diferencias hormonales y moleculares que influyen en la progresión de la EP.

ABSTRACT

This study compared the neuroinflammatory response associated with microglia between males and females in rodent models of Parkinson's disease (PD) through a systematic review based on PRISMA methodology. Three key variables were analyzed: gene expression, cytokine profiles, and microglial activation. The results revealed that male rodents showed a more localized and intense microglial response, coupled with the downregulation of inflammatory genes, increasing their vulnerability to neurodegeneration. In contrast, elevated estrogen levels in females appeared to exert a protective effect by modulating microglial activation and reducing inflammation via pathways such as NF- κ B and TLR4. Furthermore, proinflammatory cytokines displayed sex specific patterns, with more localized responses in males and more regulated responses in females. These findings highlight the importance of considering sex differences in PD research and in the development of personalized therapeutic strategies.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Detalles genéticos y funcionales de los principales genes asociados a la enfermedad de Parkinson	9
Cuadro 2. Correlación entre los estadios de Braak, Hoehn y Yahr, estructuras involucradas y manifestaciones clínicas.....	19
Cuadro 3. Modelos neurotóxicos de la enfermedad de Parkinson	37
Cuadro 4. Modelos transgénicos de la enfermedad de Parkinson	38
Cuadro 5. Revisión preliminar de las bases de datos.....	41
Cuadro 6. Principales características de los estudios seleccionados.	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos moleculares implicados en la enfermedad de Parkinson.	13
Figura 2. El papel de la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson.	17
Figura 3. Polarización y funciones de la microglía.	28
Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para la selección de los estudios de la revisión sistemática.....	42
Figura 5. Redes de interacción STRING para DEGs en machos y hembras.	54
Figura 6. Densidad y recuento de microglías en el estriado en machos y hembras.	60

LISTA DE ABREVIATURAS

6-OHDA: 6-hidroxidopamina

α -sin: α -sinucleína

ATP: Adenosín trifosfato

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

BHE: Barrera hematoencefálica

COX: Ciclooxygenasa

DA: Dopamina

DAT: Transportador de dopamina

DAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Daño

DEGs: Genes diferencialmente expresados

DUT: Dutasterida

EA: Enfermedad de Alzheimer

eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial

EP: Enfermedad de Parkinson

ER: Receptor de estrógeno

GDX: Gonadectomía

GDNF: Factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales

GFAP: proteína ácida fibrilar glial

GWAS: Estudios de Asociación del Genoma Completo

Iba1: Molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1

KO: *knockout*

IFN: Interferón

IL: Interleucina

iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible

LB: Cuerpos de Lewy

L-DOPA: L-3,4-dihidroxifenilalanina; Levodopa

LPS: Lipopolisacáridos

MCI: Complejo mitocondrial I

MDS: Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

mPGES-1: Sintasa de prostaglandina E microsomal-1

MPP+: 1-metil-4-fenilpiridinio
MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NF- κ B: Factor nuclear kappa B
nNOS: Óxido nítrico sintasa neuronal
NO: Óxido nítrico
NOS: Óxido nítrico sintasa
nTiO₂: Nanopartículas de dióxido de titanio
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos
PFF: Fibrillas preformadas
PGE₂: Prostaglandina E₂
PQ2+: N,N'-dimetil-4-4'-bipiridinio; paraquat
PRR: Receptores de reconocimiento de patrones
ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
SHAM: Operación simulada
Siglec: Lectina de tipo inmunoglobulina fijadora de ácido siálico
SNC: Sistema nervioso central
SNpc: Sustancia negra pars compacta
Tfam: Factor de transcripción mitocondrial A
TGF- β : Factor de crecimiento transformante β
TLR: Receptores tipo Toll
TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

1.1 Justificación

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Ball et al., 2019), en donde la edad es el principal factor de riesgo (Coleman & Martin, 2022). Afecta aproximadamente al 3% de la población a la edad de 65 años y hasta el 5% de las personas mayores de 85 años (Çınar et al., 2022). Con el envejecimiento global de la población, la prevalencia de la EP se espera que se duplique para el año 2040 (Dorsey et al., 2018). Esta situación presenta un reto significativo para los sistemas de salud pública a nivel mundial, lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a identificar esta realidad como un importante problema de salud pública (Janca, 2002).

La EP es un trastorno neurodegenerativo crónico progresivo, que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (SNpc) ubicada en el mesencéfalo y asociada con cuerpos de Lewy (LB, por sus siglas en inglés, *Lewy Bodies*), que contienen agregados proteicos de α -sinucleína (α -sin) insolubles (Bridi & Hirth, 2018). La degeneración de estas neuronas y la consecuente disminución de la dopamina en el cuerpo estriado resultan en síntomas motores como bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor en reposo (Armstrong & Okun, 2020).

La EP también se asocia con muchos síntomas no motores, y éstos a menudo preceden a los síntomas motores en años o incluso décadas (Heinzel et al., 2019). Además, algunos casos de la EP no presentan los LB (Johansen et al., 2018), por lo que la causa de la pérdida neuronal de las neuronas dopaminérgicas aún no está clara. A pesar de la presencia de casos familiares, la EP es sustancialmente una enfermedad idiopática y multifactorial (Wendimu & Hooks, 2022), que implica mecanismos como: perturbaciones en la proteostasis de la α -sin, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, alteración de la homeostasis del calcio, transporte axonal y neuroinflamación (Poewe et al., 2017). En la EP, la microglía se activa mediante receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés, *Toll-like receptors*) en respuesta a agregados de α -sin, toxinas ambientales y estrés oxidativo,

lo que conduce a la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), y la formación del inflamasoma, resultando en daño y muerte celular (Çınar et al., 2022).

El sexo es un factor importante en la incidencia y desarrollo de la EP. Los hombres tienen un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar EP que las mujeres (Baldereschi et al., 2000; GBD 2016 Neurology Collaborator, 2019). Sin embargo, las mujeres tienen una tasa de mortalidad más alta y una progresión más rápida de la enfermedad (Dahodwala et al., 2018). Además, muestran síntomas distintivos y diferencias en la respuesta a terapias y calidad de vida comparadas con los hombres (Georgiev et al., 2017). La evidencia sugiere que las diferencias hormonales, genéticas y de exposición a factores de riesgo podrían explicar esta disparidad (Poewe et al., 2017). A pesar del llamado en el 2015 de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos para considerar el sexo biológico en la investigación (NOT-OD-15-102), los estudios que lo hacen siguen siendo escasos (Cerri et al., 2019).

Actualmente, no existe cura para la EP. Por lo que al tomar en cuenta que la EP afecta predominantemente a los adultos mayores, y que estas poblaciones van en aumento en todo el mundo, es necesario desarrollar más estrategias para satisfacer las necesidades de atención médica de las personas con la EP. Solo en Estados Unidos el costo estimado de esta enfermedad es de 52 mil millones de dólares por año (Yang et al., 2020). Por esas y otras razones es que la investigación de la EP es necesaria para comprender los procesos patogénicos que la subyacen y posiblemente con esos insumos mejorar los métodos diagnósticos, y desarrollar terapias más efectivas y eficientes. Esto además permitiría aliviar la carga económica de los sistemas de salud, asociada con la atención médica y el manejo de la enfermedad.

Se sabe que, independientemente del origen de la EP, la inflamación y la disfunción inmunológica son componentes comunes, por lo que actualmente la implicación de la neuroinflamación en la fisiopatología de la EP es objeto de intensas investigaciones (Gopinath et al., 2023; Zhang et al., 2023). A pesar de ello sigue existiendo un gran vacío al respecto de las variaciones microgliales entre los sexos en modelos de roedores de esta enfermedad. Si existieran diferencias, éstas podrían contribuir a una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad y al desarrollo de enfoques terapéuticos más personalizados. Por todo lo anteriormente mencionado es que este estudio pretende comparar la respuesta neuroinflamatoria asociada a la microglía entre hembras y machos en modelos de roedores de la EP.

1.2 Problema

Pregunta de investigación:

¿Existen diferencias entre hembras y machos en modelos de roedores de la enfermedad de Parkinson en la respuesta neuroinflamatoria asociada a la microglía?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Comparar la respuesta neuroinflamatoria en la microglía entre hembras y machos en modelos de roedores de la enfermedad de Parkinson, a través de una revisión sistemática utilizando PRISMA.

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar cambios en la expresión génica en el estriado y la sustancia negra pars compacta entre hembras y machos en modelos de roedores de la enfermedad de Parkinson.
- Comparar el perfil de citoquinas locales y/o circulantes entre hembras y machos en modelos de roedores de la enfermedad de Parkinson.
- Caracterizar el papel de la microglía en la respuesta neuroinflamatoria entre hembras y machos en modelos de roedores de la enfermedad de Parkinson.

CAPÍTULO II.

MARCO DE REFERENCIA

2.1 La enfermedad de Parkinson

2.1.1 Epidemiología de la EP

La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la EA (Ball et al., 2019). Es un trastorno del movimiento complejo y heterogéneo, causado por una degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas, con manifestaciones motoras como bradicinesia (movimientos lentos), rigidez (aumento del tono muscular), inestabilidad postural y temblor en reposo, así como síntomas no motores (Armstrong & Okun, 2020). La edad es el principal factor de riesgo lo que significa que las regiones geográficas con poblaciones de mayor edad y mayor esperanza de vida tienden a tener una prevalencia más elevada de la EP (Coleman & Martin, 2022).

A nivel mundial, la población de 65 años o más aumentó del 3 al 10% entre 1950 y 2022, y alcanzará casi el 16% en 2050 (United Nations, 2022), lo que ha llevado a la OMS a identificar esta realidad como un importante problema de salud pública (Janca, 2002). La incidencia de la EP aumenta de 5 a 10 veces entre la sexta y novena década de vida, y la prevalencia también aumenta con la edad (Simon et al., 2020). Sin embargo, es importante destacar que la EP no afecta sólo a personas mayores, ya que personas menores de 50 años también pueden desarrollar la enfermedad (Dorsey et al., 2018).

En un metaanálisis de cuatro poblaciones de América del Norte, se observó que la prevalencia aumentó de menos del 1% de los hombres y mujeres de 45 a 54 años al 4% de los hombres y el 2% de las mujeres de 85 años o más (Marras et al., 2018). En el 2016 también se reportaron 6,1 millones de pacientes con la EP en todo el mundo, y la tasa de prevalencia estandarizada por edad aumentó un 21,7% entre 1990 y 2016 (GBD 2016 Neurology Collaborator, 2019).

Se espera que a medida que la población mundial envejezca, aumente dramáticamente la prevalencia de la EP. Se prevé que para el 2040 se superen las 12 millones de personas con la EP en todo el mundo. Junto con este aumento, la carga social y económica de la EP aumentará, a menos que se identifiquen tratamientos, curas o medios de prevención más

eficaces (Dorsey et al., 2018). Sin embargo, a pesar de que la prevalencia global de la EP está aumentando, aún se desconocen aspectos de la EP tales como factores de riesgo, mecanismos subyacentes de la patología y la genética. Además, en los estudios que se han realizado existe una falta de diversidad genómica, con una representación excesiva de individuos de origen europeo, lo que genera un sesgo de muestreo y deja a grandes poblaciones subrepresentadas, especialmente poblaciones negras, asiáticas y latinoamericanas (Ben-Joseph et al., 2020; Torrealba-Acosta et al., 2023).

Otro factor importante para considerar en la EP es el sexo, los hombres presentando una frecuencia 1,5 veces mayor que las mujeres (Baldereschi et al., 2000; GBD 2016 Neurology Collaborator, 2019). Por esta razón conocer y reconocer las diferencias de sexo en la EP podría ayudar a estratificar a los pacientes en el diagnóstico y el tratamiento con respecto a un enfoque de medicina de precisión. Además, estudiar y comparar ambos sexos permitiría la optimización de la investigación preclínica y de los estudios clínicos (Meoni et al., 2020).

2.1.2 Etiología de la EP

La etiología de la EP no se comprende bien. A pesar de la presencia de casos familiares, la EP es sustancialmente una enfermedad idiopática y multifactorial causada por la interacción entre factores genéticos y ambientales (Jenner et al., 2013). La EP se caracteriza por una pérdida progresiva y selectiva de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo en la SNpc y de sus terminales nerviosas en el cuerpo estriado. Esto conduce a un deterioro gradual de la señalización dopaminérgica en las regiones encargadas de modular la actividad motora en el cuerpo estriado que se expresan como trastornos del movimiento que llegarán a ser discapacitantes (Gillies et al., 2014). Aunque la EP se considera principalmente un trastorno del movimiento, el déficit motor generalmente ocurre en una etapa avanzada después de que se pierden aproximadamente entre el 60% y el 80% de las neuronas dopaminérgicas (Mantri et al., 2019). Los síntomas no motores aparecen en las primeras etapas de la enfermedad siendo el deterioro cognitivo, la disfunción autonómica y los cambios psiquiátricos los más frecuentes (Wendimu & Hooks, 2022).

La neurodegeneración no se limita sólo a las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, sino que también involucra células ubicadas en otras regiones de la red neuronal. También se observa degeneración de neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas en el locus coeruleus y el núcleo del rafe, respectivamente. Esta degeneración contribuye a los

síntomas no motores como la depresión y la fatiga (Schapira et al., 2017). La alteración de las vías colinérgicas que surgen del prosencéfalo basal está implicada en la demencia que se presenta en algunas ocasiones en la EP (Pasquini et al., 2021).

Aunque la causa de la EP aún no está clara, algunos estudios sugieren que la formación de los agregados de proteínas conocidos como LB, los cuales son inclusiones citoplasmáticas que incluyen agregados de α -sin insolubles, estarían involucrados en los procesos neurodegenerativos (Bridi & Hirth, 2018). Sin embargo, como en algunos casos de la enfermedad no se presentan estos agregados (Johansen et al., 2018), queda claro que no son los únicos responsables de la muerte neuronal dopaminérgica (Zhang et al., 2023).

2.1.2.1 Factores genéticos:

Aunque la EP es generalmente un trastorno idiopático, hay una minoría de casos, aproximadamente el 15% que presentan antecedentes familiares y alrededor del 5-10% tienen una forma monogénica de la enfermedad con herencia mendeliana (H. Deng et al., 2018). Por esta razón el análisis de los antecedentes familiares permite dividir a la EP en esporádica y familiar. La EP esporádica incluye casos sin antecedentes familiares o un riesgo genético aparente de la enfermedad, mientras que la forma familiar implica una herencia genética. Sin embargo, al día de hoy no se tiene una distinción clara entre ambas formas de la enfermedad, ya que en la mayoría de los pacientes con la EP se observan variantes genéticas específicas de frecuencia y penetrancia variables (Yi et al., 2022).

Las formas hereditarias de la EP han proporcionado pistas cruciales sobre los mecanismos subyacentes a la neuropatología de la EP. Algunas de las proteínas codificadas por genes asociados a la EP están involucrados en un conjunto de vías celulares que, cuando se alteran, pueden desencadenar una neuropatología que se asemeja a la EP esporádica o es indistinguible de ella. Además, grandes estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés, *Genome-Wide Association Study*) confirman que algunos de estos genes también se ven afectados en la EP esporádica (Poewe et al., 2017).

Hasta ahora, se ha informado que variantes en 21 genes causan la EP monogénica, de los cuales cinco genes (*SNCA*, *LRRK2*, *PRKN*, *PINK1* y *PARK7*) están vinculados consistentemente con un riesgo importante de padecer EP en múltiples estudios, destacándose también variantes de riesgo en *GBA* y *VPS35* como factores importantes de la EP en distintas poblaciones (Santos-Rebouças et al., 2023).

Por ejemplo, la mutación en el gen *SNCA*, que codifica para la α -sin se identificó por primera vez en familias con la EP en 1997 (Polymeropoulos et al., 1997) y desde entonces se han relacionado más de cien genes o loci distintos con susceptibilidad para padecer la EP. Sin embargo, el gen más frecuente que se ha relacionado con formas autosómicas dominantes de la EP familiar es el gen *LRRK2* que codifica por la quinasa repetida rica en leucina 2 (Pickrell & Youle, 2015).

Además, existen formas de la EP autosómicas recesivas con genes asociados como *PRKN*, *PINK1* y *DJ-1* que presentan fenotipos similares a la EP idiopática, los cuales son las principales causas de la EP autosómica recesiva de inicio temprano (< 40 años) (Santos-Rebouças et al., 2023). Mientras que otros genes asociados como *VPS13C* y *ATP13A2* combinan características atípicas del parkinsonismo como distonía y deterioro cognitivo temprano, junto con una mala respuesta a la L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina) (Torrealba-Acosta et al., 2023).

Los estudios genéticos han identificado polimorfismos de riesgo y variaciones relacionadas con el sexo en la EP. Un estudio mostró que la actividad reducida de la α -galactosidasa A (codificada por el gen *GLA* en el cromosoma X y causante de la enfermedad de Fabry) se observa en pacientes con la EP, particularmente en mujeres que no portan mutaciones en los genes *GBA* y *LRRK2 G2019S*. Esto sugiere un papel independiente de la α -galactosidasa A en la EP, implicando una disfunción lisosomal que podría ser relevante en mujeres (Alcalay et al., 2018).

Por otro lado, el gen *GAPDH*, que codifica por una proteína altamente conservada, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, la cual está implicada en diversos procesos celulares como: metabolismo de la glucólisis, daño a las mitocondrias y autofagia, se identificó como otro gen con un papel potencial en la EP, en donde el polimorfismo rs1136666 de *GAPDH* se correlaciona fuertemente con la EP esporádica y aumenta el riesgo de la EP en hombres mayores (Ping et al., 2018). Los detalles genéticos y funcionales de los principales genes asociados a la EP se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Detalles genéticos y funcionales de los principales genes asociados a la enfermedad de Parkinson

Herencia	Símbolo genético aprobado (símbolos alternativos)	Proteína codificada	Ubicación cromosómica	Prevalencia estimada en personas con la EP	Procesos celulares	Variante genética
Autosómica dominante	<i>SNCA</i> (<i>PARK1</i> , <i>PARK4</i>)	Alfa sinucleína	4q22.1	Rara	Agregación de proteínas, función sináptica y neurotransmisión de dopamina, transmisión similar a priones.	Variantes con cambio de sentido o multiplicación de genes (duplicación/triplicación); ganancia de función o sobreexpresión.
	<i>LRRK2</i> (<i>PARK8</i>)	Quinasa repetida rica en leucina 2	12q12	1-2% (3-41% de la EP familiar)	Tráfico de proteínas y membranas, estructura de neuritas, función sináptica y neurotransmisión de dopamina, autofagia de lisosomas.	Variantes con cambio de sentido; ganancia de función.
	<i>VPS35</i> (<i>PARK17</i>)	Componente del complejo retrómero de clasificación de proteínas vacuolares 35	16q11.2	Rara	Tráfico de proteínas y membranas, vía lisosoma-autofagia.	Variantes con cambio sentido; pérdida de función.

Continuación Cuadro 1.

Herencia	Símbolo genético aprobado (símbolos alternativos)	Proteína codificada	Ubicación cromosómica	Prevalencia estimada en personas con la EP	Procesos celulares	Variante genética
Autosómica dominante	<i>GBA</i> (<i>GBA1</i> , <i>GLUC</i>)	Beta glucocerebrocidasa	1q22	3-7%	Vía lisosoma-autofagia.	Variantes con cambio de sentido; probable pérdida de función.
Autosómica recesiva	<i>PRKN</i> (<i>PARK2</i>)	Parkina RBR E3 ubiquitina proteína ligasa	6q26	1% (5-11% en la EP de inicio temprano en adultos)	Sistema ubiquitina-proteasoma, función mitocondrial y mitofagia.	Variantes con cambio de sentido, sin sentido o de sitio de empalme, pequeños indels o reordenamientos de exones (delección o multiplicación); pérdida de función.
	<i>PINK1</i> (<i>PARK6</i>)	Quinasa 1 inducida por PTEN	1p36.12	Rara (4% en la EP de inicio temprano en adultos)	Función mitocondrial y mitofagia.	Variantes con cambio de sentido o sin sentido, reordenamientos de exones (delección o duplicación); pérdida de función
	<i>PARK7</i> (<i>DJ-1</i> , <i>DJ1</i>)	Desglucasa asociada al parkinsonismo	1p36.23	Rara	Función mitocondrial y mitofagia.	Variantes con cambio de sentido o de sitio de empalme, reordenamientos de exones; pérdida de función.

Fuente: Modificado de Santos-Rebouças et al., 2023.

2.1.2.2 Factores ambientales:

En cuanto a los factores ambientales, los que se han descrito que contribuyen al riesgo de la EP se encuentran la exposición a herbicidas y pesticidas, la soldadura y el consumo de agua no potable. Por otro lado, también se han descrito factores protectores que pueden reducir el riesgo de desarrollar la EP como fumar, consumir café y realizar actividad física (Noyce et al., 2012; Torrealba-Acosta et al., 2023).

2.1.2.2.1 Pesticidas, herbicidas y metales pesados

En 1983, se descubrió por primera vez que el 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) estaba asociado con la degeneración nigroestriatal cuando varias personas jóvenes desarrollaron signos típicos de la EP después de inyectarse una droga contaminada con MPTP. El MPTP se metaboliza en la neurotoxina MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridinio), que es un inhibidor del complejo mitocondrial I (MCI, por sus siglas en inglés, *mitochondrial complex I*) que daña selectivamente las células dopaminérgicas de la sustancia negra (Langston et al., 1983). La identificación del MPTP como causa de la degeneración nigral llevó a la idea de que la EP podría ser causada por una toxina ambiental. Desde entonces, varios estudios han demostrado una asociación entre los pesticidas y la EP, como un estudio de casos y controles que mostró una mayor asociación con la exposición profesional a pesticidas en hombres y a la EP de aparición tardía (*odds ratio* [OR] 2,2) (Elbaz et al., 2009).

El paraquat (herbicida) y la rotenona (pesticida) también son inhibidores selectivos del MCI e inducen pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de la EP (Dovonou et al., 2023). La relación entre la exposición a estas sustancias químicas y el riesgo de desarrollar EP se ha investigado en otros estudios epidemiológicos (Tanner et al., 2011). Se han descrito asociaciones significativas positivas entre la agricultura, el consumo de agua de pozo y la vida en zonas rurales con la EP. También se ha estudiado la soldadura y la exposición a metales pesados, como el hierro, cobre, plomo, aluminio y zinc. Sin embargo, la relación entre estos y la EP sigue sin ser concluyente (Noyce et al., 2012).

2.1.2.2.2 El fumado

Las razones que subyacen a este riesgo reducido asociado no se comprenden completamente. Se ha demostrado que la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina en las neuronas dopaminérgicas por la nicotina o agonistas selectivos es neuroprotectora en modelos experimentales de la EP (Srinivasan et al., 2016). Sin embargo, la nicotina también puede estimular la liberación de dopamina, que interviene en

los mecanismos de recompensa; por lo tanto, es difícil confirmar si fumar previene la EP o si la EP evita el consumo habitual de cigarrillos. Como resultado de una reducción de la dopamina en pacientes con la EP, los pacientes pueden ser menos propensos a conductas adictivas y, por lo tanto, menos propensos a fumar. Esta hipótesis está respaldada por el hecho de que en un estudio los pacientes con la EP prodrómica pudieron dejar de fumar mucho más fácilmente que los controles, lo que sugiere que esta asociación podría deberse a la menor capacidad de respuesta reforzante a la nicotina (Ritz et al., 2014).

2.1.2.2.3 La cafeína

Varios estudios han investigado el efecto de la cafeína en el desarrollo de la EP y han informado de un riesgo reducido de desarrollar EP entre los consumidores de café. La cafeína es un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} , que se cree que tiene un efecto protector en la EP, y se ha demostrado que es neuroprotector en un modelo de ratón de la EP (J.-F. Chen et al., 2001). Otro estudio reportó que existe una reducción del 25% en el riesgo de desarrollar la EP entre los consumidores de café (Noyce et al., 2012).

2.1.3 Patogenia de la EP

Las formas hereditarias de la EP han proporcionado pistas cruciales sobre los mecanismos subyacentes a la neuropatología de esta enfermedad. Algunos de los mecanismos y de las vías celulares y moleculares implicadas en la EP son: perturbaciones en la proteostasis de la α -sin, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, alteración de la homeostasis del calcio, transporte axonal y la neuroinflamación, las cuales están representadas en la Figura 1 (Poewe et al., 2017).

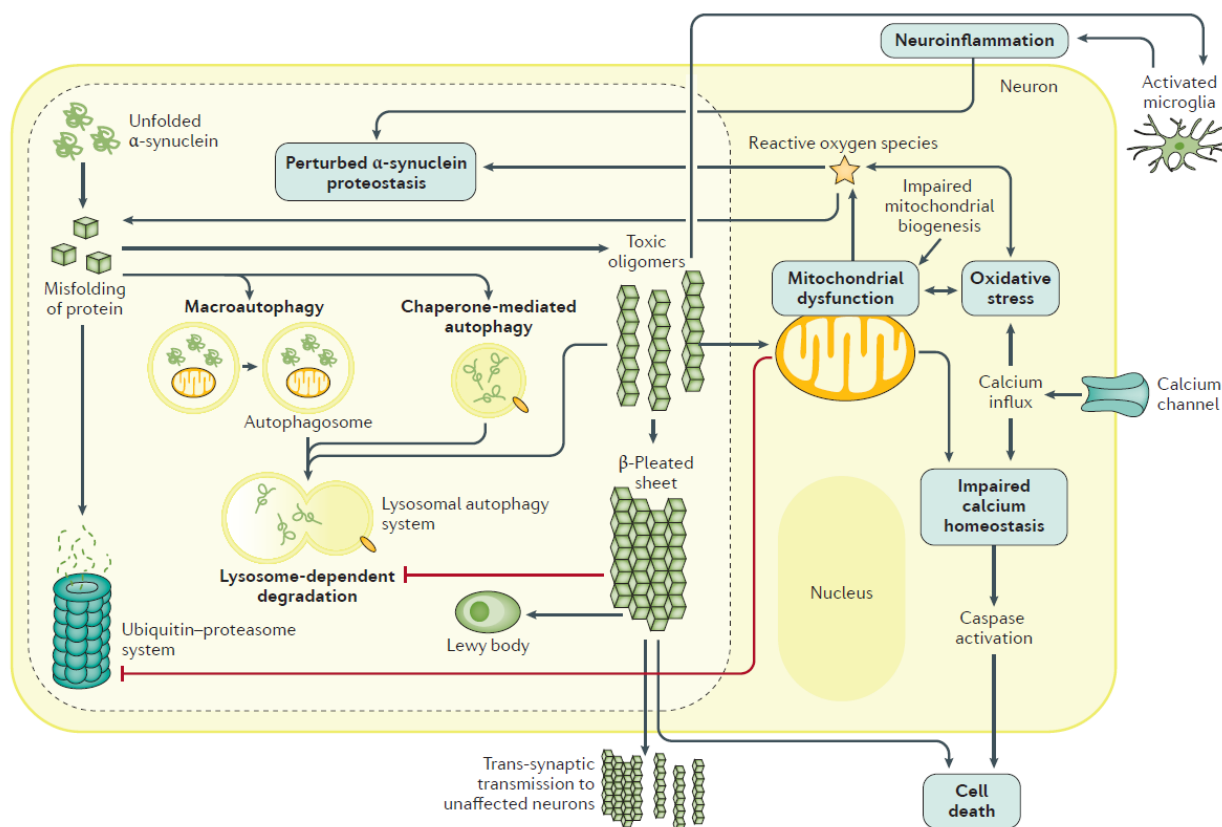


Figura 1. Mecanismos moleculares implicados en la enfermedad de Parkinson.

Fuente: Poewe et al., 2017.

Como se ha mencionado anteriormente, la característica patológica de la EP es la presencia de agregados anormales de α -sin en los LB y neuritas de Lewy. Sin embargo, a pesar de que el papel de la α -sin en la EP no está claro, se dice que esta desempeña un papel patogénico central (Fields et al., 2019). Por ejemplo, los defectos de *LRRK2* provocan una sobreactivación de las quinasas LRRK2, y este defecto desencadena en la formación de α -sin agregada. Por otro lado, las mutaciones del gen *GBA* y la deficiencia resultante de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, desencadenan la formación de glicoesfingolípidos y agregados de α -sin. También están los defectos del gen *SNCA* y la resultante sobreproducción de α -sin normal o agregada. Otro ejemplo, son los defectos de *PARK2*, *PARK6* y *PARK7*, y la posterior deficiencia de las proteínas parkina, PINK1 y DJ-1 que provocan daño mitocondrial y la formación de agregados de α -sin. Entonces, estas

anomalías desencadenan la formación de agregados de α -sin, activación celular y la generación masiva de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés, *Reactive Oxygen Species*), citoquinas proinflamatorias y quimioquinas que conducen a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la EP (Magnusen et al., 2021).

Los agregados de α -sin pueden inducir neuroinflamación lo que agrava aún más la agregación de proteínas y la neurodegeneración. Sin embargo, se ha planteado que la inflamación ocurre incluso antes que la agregación de proteínas (Milber et al., 2012). La neuroinflamación inducida por variaciones genéticas en las células del SNC o por células inmunes periféricas puede inducir el depósito de proteínas en algunas poblaciones susceptibles. Por esa razón se ha sugerido que numerosas vías de señalización y una variedad de células del SNC están involucradas en la patogénesis de la neurodegeneración (Zhang et al., 2023).

Adicionalmente se sabe que las neuronas dopaminérgicas ejercen un efecto inhibitor sobre el glutamato; y en la EP, la pérdida de neuronas dopaminérgicas conduce a una mayor neurotransmisión de glutamato (Campanelli et al., 2022). El aumento en la liberación de glutamato puede contribuir a un mecanismo de neurodegeneración a través de la excitotoxicidad, que es causada por una activación excesiva del receptor de glutamato (J. Wang et al., 2020). Aunado a esto, las concentraciones elevadas de glutamato extracelular inhiben la absorción de cistina, lo que lleva al agotamiento del glutatión y a la toxicidad oxidativa del glutamato (Tan et al., 2001). Esta asociación entre inflamación y excitotoxicidad (es decir, inmunoexcitotoxicidad) ha recibido mayor atención en los últimos años. Se ha visto que la activación glial induce neuroinflamación y puede estimular la liberación excesiva de glutamato, lo que podría inducir excitotoxicidad y, además, exacerbar aún más la neuroinflamación (J. Wang et al., 2020).

2.1.3.1 Neuroinflamación en la EP

La neuroinflamación se puede definir como una respuesta inflamatoria dentro del cerebro o la médula espinal, que se encuentra mediada por efectores celulares, como la microglía y los astrocitos, y por efectores moleculares solubles como citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, ROS y mensajeros secundarios. Es el sistema que utiliza el cerebro como respuesta inmunitaria ante daños e infecciones, pero con la edad y el envejecimiento esta respuesta defensiva, que debería proteger al sistema nervioso, se

torna en una respuesta descontrolada que puede favorecer la neurodegeneración y la aparición de enfermedades neurodegenerativas como la EP (DiSabato et al., 2016).

Una gran cantidad de estudios *post mortem*, de imágenes cerebrales y de biomarcadores de fluidos muestran que la neuroinflamación es una característica destacada de la EP, la cual probablemente sea un contribuyente esencial de la patogénesis y su desarrollo (Poewe et al., 2017). En 1998, McGeer y colaboradores encontraron microglía reactiva HLA-DR+ en el tejido *post mortem* de pacientes con la EP. Este fue el primer informe sobre la participación de la inflamación en la EP (McGeer et al., 1988). En la actualidad, existe mucha evidencia que muestra que la inflamación puede ser un evento temprano y desempeñar un papel crucial durante el desarrollo de la EP. Tanto las mutaciones genéticas como las modificaciones postraduccionales, probablemente inducidas por factores ambientales, pueden provocar cambios conformacionales en las proteínas y favorecer la formación de agregados insolubles (Gundersen, 2021).

También se ha reportado que las neuronas catecolaminérgicas en el tejido cerebral de pacientes con la EP y las neuronas dopaminérgicas cultivadas (cuando se exponen a microglía activada o L-DOPA) son particularmente propensas a expresar proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, lo que las expone a la muerte mediada por linfocitos T citotóxicos (Cebrián et al., 2014).

Por otro lado, los GWAS indican que los genes asociados con el riesgo de desarrollar la EP a menudo codifican por proteínas que se expresan en células inmunes y que están involucradas en la regulación inmune, como LRRK2 (que participa en la autofagia de las células inmunes) (Nalls et al., 2014). Por lo que existen estrechos vínculos entre ciertos genes, agregados de proteínas y neuroinflamación. La evidencia en pacientes y utilizando modelos experimentales sugiere que la agregación de α -sin induce inmunidad tanto innata como adaptativa en la EP; y la neuroinflamación también puede promover el plegamiento incorrecto de la α -sin, lo que apunta a que los dos procesos participan en un ciclo autoagravante (Gao et al., 2008). Cabe destacar que la microglía puede fagocitar y degradar agregados extracelulares de α -sin. Por lo que los agregados de α -sin y las inmunoterapias dirigidas a la α -sin, que actualmente se están desarrollando para ensayos clínicos, se basan en la eliminación de la α -sin unida a anticuerpos por parte de células inmunes activadas (George & Brundin, 2015).

La microglía se encuentra en estado de reposo en condiciones fisiológicas, y se activa estimulando los TLR, en condiciones patológicas, como en la agregación de α -sin, ante toxinas ambientales o ante estrés oxidativo. La interacción entre los TLR y su vía descendente desencadena una serie de activaciones que conduce a la activación del NF- κ B, lo que inicia la formación del inflamasoma y aumenta los niveles de citoquinas proinflamatorias. Este proceso inflamatorio consecutivo conduce al daño de las células dopaminérgicas y a la muerte celular, lo que acelera la progresión de la EP (Çınar et al., 2022).

En la Figura 2 se ejemplifica el papel de la neuroinflamación en la EP. Generalmente se acepta que algunos factores genéticos y ambientales conducen a la agregación de α -sin. El exceso de α -sin en las neuronas se transporta a las mitocondrias, lo que provoca la disfunción mitocondrial que es fundamental para la progresión de la EP. Las mutaciones en proteínas asociadas a mitocondrias como LRRK2, PINK1, PARK7 y parkina, que se encuentran en casos familiares de la EP, también inducen disfunción mitocondrial y provocan neurotoxicidad (Zhang et al., 2023).

La agregación excesiva de α -sin o la imposibilidad de eliminarla de la célula dará como resultado su liberación directamente de la neurona o a través del exosoma, lo que activa la microglía y amplifica la neurotoxicidad al propagar la α -sin a las neuronas dopaminérgicas sanas vecinas, de manera similar a la de un prión (Volpicelli-Daley & Brundin, 2018). Los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, por sus siglas en inglés, *Damage Associated Molecular Pattern*) liberados por las neuronas dañadas aumentan más la activación de la microglía. Además, los factores genéticos y ambientales también promueven la activación de la microglía y otras células inmunes. Por último, la microglía activada exagera aún más la enfermedad al mejorar la patogenicidad de la α -sin, aumentar el estrés oxidativo y promover la disfunción mitocondrial (Zhang et al., 2023).

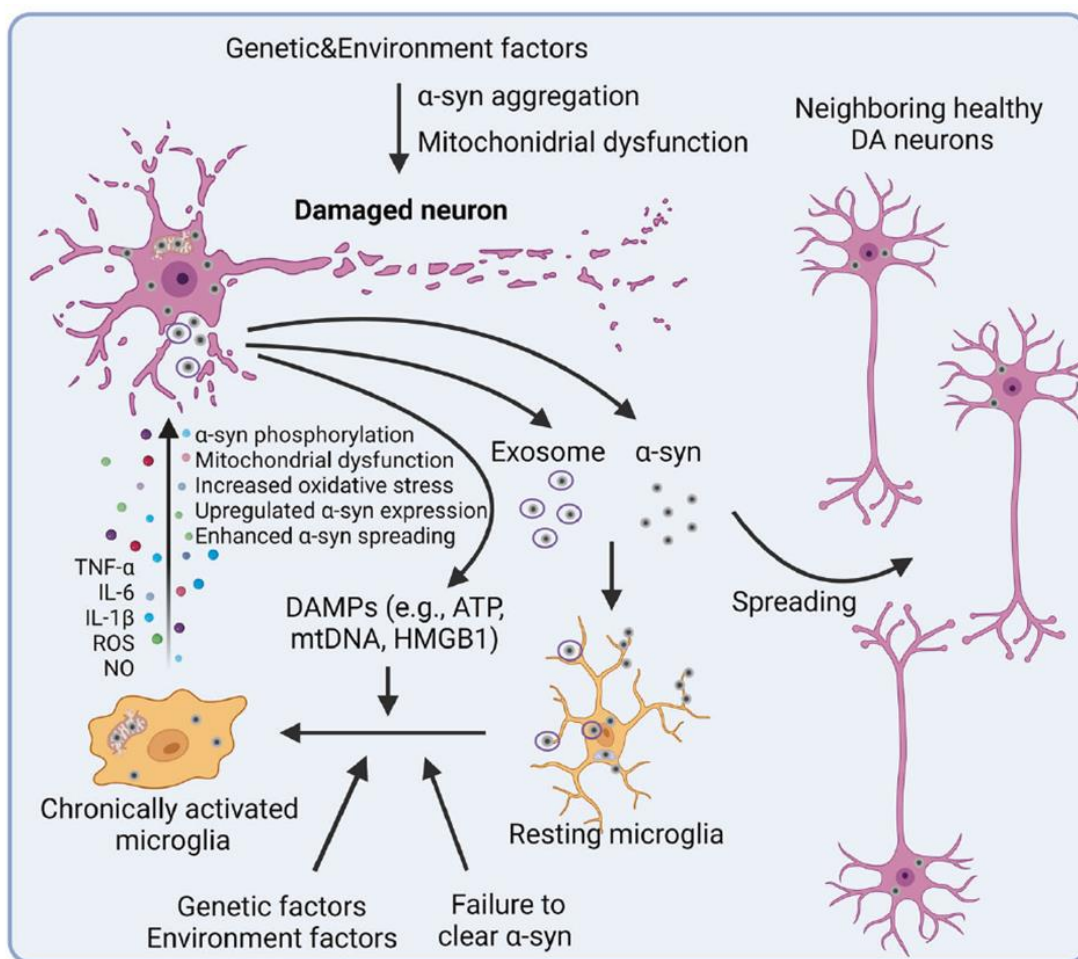


Figura 2. El papel de la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson.

α -syn: α -sinucleína; ATP: Adenosín trifosfato; DAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Daño; HMGB1: proteína de caja 1 del grupo de alta movilidad; mtDNA: ácido desoxirribonucleico mitocondrial; NO: óxido nítrico; ROS: especies reactivas de oxígeno; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

Fuente: Zhang et al., 2023.

Cabe destacar que, aunque la α -sin es un actor importante en la progresión de la EP, no se considera el iniciador de la EP, ya que la presencia de la patología de la α -sin es mucho más tardía que la activación de la microglía y la pérdida de neuronas dopaminérgicas (Milber et al., 2012). En realidad, cada vez hay más pruebas que respaldan que la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, es un factor impulsor, más que una consecuencia, de la muerte neuronal (Zhang et al., 2023).

2.1.4 Síntomas de la EP

Los principales síntomas motores clínicos asociados a la EP incluyen temblor, rigidez, bradicinesia y desequilibrio postural. La manifestación de los síntomas motores suele ser unilateral y asimétrica (Poewe et al., 2017). Sin embargo, años antes de que se manifiesten los síntomas motores, pueden haber características clave no motoras prodrómicas como los trastornos del sueño con movimientos oculares rápidos, anosmia y el estreñimiento (Heinzel et al., 2019).

También el deterioro cognitivo que implica disfunción ejecutiva con déficits en la planificación, cambio y distribución de la atención y resolución de problemas, junto con disfunción visuoespacial, puede estar presente desde las primeras etapas de la enfermedad (Torrealba-Acosta et al., 2023). Los síntomas no motores se vuelven cada vez más prevalentes a lo largo de la enfermedad y son un determinante importante de la calidad de vida y la progresión de la discapacidad general (Poewe et al., 2017; Schapira et al., 2017).

En 1967, se introdujo por primera vez la escala de Hoehn y Yahr, una escala de calificación clínica ampliamente utilizada, que define categorías amplias de función motora en la EP. Entre sus ventajas está que es sencilla y de fácil aplicación. Es utilizada para establecer el estadio evolutivo y la progresión de la enfermedad; clasifica al paciente de acuerdo con la severidad de los síntomas. El puntaje va de 0 a 5, siendo 0 el paciente asintomático; 1 con compromiso motor unilateral; 2 afectación bilateral sin alteración del equilibrio; 3 con afectación leve a moderada, con cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente y necesita ayuda para recuperarse en la prueba de empujón; 4 discapacidad grave, todavía es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda; y 5 en silla de ruedas o en cama (Hoehn & Yahr, 1967).

Para el 2003 que Braak y colaboradores introdujeron el principal sistema de estadificación de la patología de la EP. Se basó en la evaluación semicuantitativa de la distribución de los LB *post mortem* en una gran serie de autopsias. En los estadios 1 y 2 de Braak, las lesiones de los LB se observan principalmente en el núcleo motor dorsal (IX/X), la formación reticular, el locus coeruleus y el núcleo olfatorio anterior. En estas etapas, los pacientes se consideran asintomáticos o presintomáticos, aunque pueden presentar algunas características no motoras tempranas, principalmente disfunciones autonómicas (estreñimiento), olfativas y relacionadas con el sueño. A medida que avanza la enfermedad (estadio 3), la SNpc se ve involucrada, observándose los LB y la pérdida neuronal en las

neuronas con melanina. En esta etapa, la patología también se extiende a la amígdala, alcanzando posteriormente la corteza límbica temporal en el estadio 4. Durante los estadios 3 y 4, las características motoras clínicas típicas comienzan a manifestarse. Finalmente, durante los estadios 5 y 6, la característica clave es la afectación de toda la neocorteza y las áreas de orden superior, incluida la corteza prefrontal y las áreas sensoriales y motoras primarias (Braak et al., 2003). En este modelo de estadificación, los síntomas motores aparecen relativamente tarde en la historia natural de la EP con los LB e indican la progresión de la enfermedad más que el inicio de la neurodegeneración (Mantri et al., 2019). En el Cuadro 2 se resumen las correlaciones clínico-anatómicas entre ambas clasificaciones.

Cuadro 2. Correlación entre los estadios de Braak, Hoehn y Yahr, estructuras involucradas y manifestaciones clínicas

Estadio de Braak	Estadio de Hoehn y Yahr	Estructuras afectadas	Manifestaciones clínicas
1	–	Bulbo olfatorio Núcleo motor del X Plexo mientérico	Hiposmia Disautonomía Estreñimiento
2	–	Coeruleus/subcoeruleus Núcleo magnocelular y posterior del rafe	Trastornos del sueño Depresión
3	1	Sustancia negra Núcleo pedúnculo-pontino Subnúcleo central de la amígdala	Temblor, rigidez Alteración de la marcha Alucinaciones, deterioro cognitivo
4	2	Núcleos accesorio y basolateral de la amígdala Núcleo intralaminar de tálamo Cuerno de Ammon	Trastorno compulsivo Deterioro cognitivo Alteración de la conducta
5	3 y 4	Corteza prefrontal Áreas de asociación	Trastorno del equilibrio Deterioro cognitivo
6	5	Áreas primarias motoras Áreas somatosensoriales	Postración Demencia

Fuente: Morales-Briceño et al., 2011

2.1.5 Diagnóstico de la EP

Desde su descripción inicial en 1817 (Parkinson, 2002), el diagnóstico de la EP se ha centrado en el deterioro motor. Los criterios de diagnóstico actualmente aceptados requieren la presencia de bradicinesia además de al menos otro síntoma motor. Sin embargo, cuando aparecen los signos motores, se estima que entre el 60% y el 80% de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado ya se han perdido. Por lo tanto, la neurodegeneración y la patología asociada parecen comenzar mucho antes de la aparición de los síntomas motores que conducen al diagnóstico clínico de la EP (Mantri et al., 2019).

En el 2015 la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS, por sus siglas en inglés, *International Parkinson and Movement Disorder Society*) publicó los criterios de diagnóstico clínico oficiales para la EP (Postuma et al., 2015). Si bien los criterios se diseñaron para su uso en investigación, la MDS respalda su uso como guía general para el diagnóstico de la EP en entornos clínicos, y los criterios representan actualmente el estándar global para el diagnóstico de la EP. Además, estos criterios han sido validados frente al estándar de oro del diagnóstico clínico experto (neurólogos con >10 años de experiencia en el diagnóstico de la EP) (Postuma et al., 2018). Entonces los criterios de la MDS se establecen en dos pasos:

Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo. Los signos clínicos cardinales:

- Presencia de bradicinesia como lentitud de movimiento y disminución de la amplitud o velocidad (o vacilaciones o paradas progresivas) a medida que se continúan los movimientos.
- En combinación con al menos uno de rigidez y/o temblor en reposo.

Paso 2. Determinar la EP como causa del parkinsonismo con dos niveles de certeza diagnóstica: (A) establecida o (B) probable.

(A) El diagnóstico de la EP clínicamente establecida requiere los tres parámetros siguientes:

- Ausencia de criterios de exclusión absoluta. Estos criterios incluyen pruebas clínicas o de imagen para diagnósticos alternativos de parkinsonismo, como parkinsonismo atípico, parkinsonismo inducido por fármacos o temblor esencial.
- Dos o más criterios de apoyo. Estos incluyen la capacidad de respuesta de L-DOPA, la presencia del temblor de reposo clásico, la presencia de discinesias

inducidas por L-DOPA, la presencia de pérdida olfativa o denervación simpática cardíaca en la gammagrafía con metayodobencilguanidina.

- Sin señales de alerta. Esto se refiere a características que son inusuales, pero no absolutamente excluyentes para la EP, por ejemplo, la rápida progresión del deterioro de la marcha que requiere el uso de silla de ruedas o el desarrollo de insuficiencia autonómica grave dentro de los 5 años posteriores al inicio.

(B) El diagnóstico de la EP clínicamente probable requiere:

- Ausencia de criterios de exclusión absoluta.
- Presencia de señales de alerta que se contrarrestan con criterios de apoyo (Postuma et al., 2015).

Los avances en este campo conducirán a actualizaciones continuas de los criterios de diagnóstico a lo largo del tiempo. Por lo que es necesario revisar los criterios de la MDS periódicamente en el futuro para reflejar los avances en la comprensión de la EP. Esto será especialmente crítico si un biomarcador de diagnóstico confiable como la neuroimagen, diagnóstico tisular o marcadores sanguíneos/cerebrospinales, quedan firmemente establecidos (Postuma et al., 2018).

2.1.6 Tratamiento de la EP

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa en la sustitución farmacológica de la DA estriatal, mediante la administración sistémica del aminoácido precursor de la DA, L-DOPA, la cual se desarrolló por primera vez en la década de 1960 (Cotzias et al., 1967). Actualmente sigue siendo el estándar de oro para la EP, y con el tiempo, prácticamente todos los pacientes con la EP necesitarán tratamiento con este agente (LeWitt & Fahn, 2016). Se administra L-DOPA en lugar de DA ya que esta última no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE). Esta se administra con un inhibidor de la descarboxilasa para que la L-DOPA se convierta en DA en el cerebro en lugar de en la periferia (Haddad et al., 2018).

El uso de la L-DOPA a largo plazo provoca complicaciones motoras, incluidas las oscilaciones de la respuesta motora y las discinesias inducidas por fármacos (Armstrong & Okun, 2020). Los mecanismos que subyacen a estos fenómenos, aún no se comprenden completamente. Están implicados mecanismos tanto presinápticos como postsinápticos, que eventualmente conducen a alteraciones estriatales pulsátiles no fisiológicas del

receptor de dopamina y dan lugar a diversas respuestas neuronales desadaptativas. La causa clave es la administración discontinua del fármaco debido a la corta vida media de la L-DOPA y la variabilidad en su absorción gastrointestinal y transporte por la BHE (Poewe et al., 2017).

La creciente evidencia experimental y clínica respalda la idea de que la EP difiere entre sexos. No sólo hombres y mujeres experimentan la enfermedad de manera diferente, sino que parecen estar implicados diferentes mecanismos en la patogénesis de la enfermedad. Los estudios en esta área están subrepresentados, tanto desde la perspectiva clínica como desde la investigación, especialmente en el caso de las mujeres (Cerri et al., 2019). Por lo que es importante tomar en cuenta factores como el sexo en el tratamiento, estudios han reportado que las mujeres tienen un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar discinesia inducida por L-DOPA y también experimentan una mayor frecuencia de desaparición del efecto de la L-DOPA que los hombres (Bjornestad et al., 2016; Colombo et al., 2015).

Para abordar este problema se han desarrollado o se están desarrollando nuevas formulaciones de liberación sostenida de L-DOPA, así como de administración continua. Las observaciones clínicas de reducciones de discinesias preexistentes con infusiones de gel intestinal de L-DOPA respaldan el valor del concepto de estimulación continua de los receptores dopaminérgicos como medio para prevenir la evolución de las discinesias inducidas por fármacos (Antonini et al., 2016). Los tratamientos actuales, como los agonistas dopaminérgicos, los anticolinérgicos o los inhibidores de la monoaminoxidasa, alivian los síntomas de la EP, pero no pueden detener la progresión de la enfermedad (Çınar et al., 2022).

La falta de tratamientos curativos para la EP y los efectos secundarios de los tratamientos actuales han impulsado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Se ha desarrollado enfoques no dopaminérgicos para abordar los síntomas motores y no motores, y la estimulación cerebral profunda para aquellos que desarrollan complicaciones motoras intratables relacionadas con la L-DOPA (Stoker & Barker, 2020). Las terapias experimentales han intentado restaurar la dopamina estriatal mediante enfoques basados en genes y células (Poewe et al., 2017; Serva et al., 2022) y, más recientemente, la agregación y el transporte celular de α -sin se han convertido en objetivos terapéuticos (Fields et al., 2019; Stoker & Barker, 2020).

También al tomar en cuenta a la neuroinflamación como uno de los factores clave implicados en la patogénesis de la EP, es importante evaluar la eficacia terapéutica de los mecanismos, como la activación microglial y la vía del NFκB, o la inhibición de la formación de inflamomas, y la interrupción de la liberación de citoquinas contra la neuroinflamación (Çinar et al., 2022). El reto es cómo hacer esto de manera local y no sistémica, ya que podría tener efectos secundarios no deseables, tomando en cuenta el sexo biológico como un factor importante, lo que puede crear nuevas posibilidades de tratamiento para la EP.

2.1.7 Diferencias de sexo en la EP

Los estudios respaldan el que los síntomas, la evolución y la respuesta al tratamiento de la EP son diferentes entre hombres y mujeres (Cerri et al., 2019; Dahodwala et al., 2018; Jurado-Coronel et al., 2018). Se ha reportado que la EP afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres (Baldereschi et al., 2000). Sin embargo, las mujeres presentan una tasa más alta de mortalidad (GBD 2016 Neurology Collaborator, 2019) También se ha reportado que las mujeres desarrollan la EP aproximadamente dos años más tarde que los hombres (Haaxma et al., 2007). Lo cual no se observa en todos los estudios (Baba et al., 2005; Frentzel et al., 2017). Por otro lado, se ha reportado que los hombres presentan más rigidez en los síntomas, mientras que las mujeres presentan con mayor frecuencia un fenotipo de temblor dominante (Haaxma et al., 2007) y una progresión más rápida de la enfermedad (Dahodwala et al., 2018).

Como se mencionó anteriormente, también se han reportado variaciones en la respuesta a los tratamientos. Las mujeres tienen un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar discinesia inducida por L-DOPA y también experimentan una mayor frecuencia de desaparición del efecto de la L-DOPA que los hombres (Bjornestad et al., 2016; Colombo et al., 2015). En cuanto a los síntomas no motores, como síntomas del estado de ánimo, estreñimiento, síndrome de piernas inquietas y dolor, son más frecuentes en las mujeres, mientras que el babeo, la disfunción sexual, los síntomas urinarios y la somnolencia diurna excesiva son más frecuentes en los hombres (Meoni et al., 2020).

También se ha informado una mayor atrofia cerebral y alteración de la conectividad anatómica en hombres que en mujeres con la EP esporádica, lo que respalda que la neurodegeneración es más grave en los hombres al inicio de la enfermedad (Tremblay et al., 2020). Otros estudios sugieren que una exposición más prolongada a los niveles circulantes de hormonas ováricas endógenas a lo largo de la vida de una mujer tiene un efecto positivo sobre el riesgo de la EP. En apoyo a esto, una vida reproductiva más larga

se asocia positivamente con un retraso en la edad de inicio (Frentzel et al., 2017; Haaxma et al., 2007; Yadav et al., 2012). Estas diferencias de sexo sugieren que los mecanismos subyacentes a la patología de la EP y su progresión son diferentes entre hombres y mujeres (Cerri et al., 2019).

En cuanto a los modelos animales de la EP, como los roedores lesionados con MPTP, 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y rotenona muestran un mayor efecto neurotóxico en los machos (De Miranda et al., 2019; Isenbrandt et al., 2021; Murray et al., 2003), tal y como se observa en la EP con una mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad en hombres (GBD 2016 Neurology Collaborator, 2019). Por otro lado, la susceptibilidad de las ratas a una toxina dopaminérgica, muestra cambios según la variación del ciclo estral, con una pérdida de DA más importante cuando la toxina se administra en el diestro (cuando los niveles de estradiol son mínimos) y una menor depleción de DA en el proestro (cuando los niveles de estradiol son máximos) (Datla et al., 2003).

Además, las ratas ovariectomizadas muestran una mayor pérdida de contenido de DA después de una lesión de 6-OHDA al compararlas con hembras con gónadas intactas (Murray et al., 2003). Esto sugiere que las hormonas ováricas circulantes brindan protección a las neuronas dopaminérgicas en ratas. Por otro lado, el gen del cromosoma Y, *Sry*, está regulado positivamente en modelos de rata de la EP inducidos por 6-OHDA y rotenona, en donde la reducción de la expresión del *Sry* nigral disminuyó los déficits motores y la degeneración de las células dopaminérgicas. Esto sugiere un mecanismo específico para los machos de pérdida neuronal dopaminérgica (Lee et al., 2019).

Por último, al tomar en cuenta a la neuroinflamación como uno de los factores clave implicados en la patogénesis de la EP (Zhang et al., 2023), y al destacar la microglía como la célula inmune primaria del SNC surge la pregunta de si estas células también tienen dimorfismo sexual en su función (Nissen, 2017).

2.2 Caracterización de la microglía

2.2.1 Generalidades de la microglía

Las células microgliales son células inmunes similares a macrófagos residentes del SNC y participan en procesos esenciales para el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis neuronal, el manejo de lesiones y la posterior reparación (Wendimu & Hooks, 2022). Se ha observado que el envejecimiento y el estrés crónico promueven cambios morfológicos y funcionales microgliales, que pueden conducir al desarrollo de patologías cerebrales, incluida la EP (Lecours et al., 2018). Fuera de sus funciones como células inmunocompetentes, la microglía está íntimamente involucrada en la modulación de la plasticidad sináptica, ya que no solo monitorean las sinapsis, sino que también son responsables de la poda sináptica (Nissen, 2017).

La microglía y los macrófagos comparten una gran cantidad de marcadores comunes, pero no tienen el mismo origen. Ontogenéticamente, los macrófagos periféricos son los monocitos que se originan a partir de las células madre hematopoyéticas y maduran en la médula ósea (Jurga et al., 2020). La microglía por su parte se deriva de una población primitiva de macrófagos producida por el saco vitelino y que coloniza principalmente el cerebro antes del nacimiento, comenzando aproximadamente en el día embrionario (E) 8,5 y E9,5 en ratones (Ginhoux et al., 2010). En condiciones fisiológicas, la microglía prolifera durante la embriogénesis, y una vez establecida, la población microglial se mantiene mediante autorrenovación local sin la contribución de progenitores periféricos (Elmore et al., 2014).

A medida que la microglía madura en el SNC, exhibe algunas características que las distinguen de los macrófagos residentes en los tejidos, como la regulación negativa de ciertas proteínas de la superficie celular, como el CD45, y la expresión de genes únicos característicos de la microglía, incluida la proteína transmembrana 119 (TMEM119), que se expresa únicamente en células derivadas del saco vitelino; el receptor purinérgico P2Y12 que detecta nucleótidos como el adenosín trifosfato (ATP) que se liberan durante las lesiones; y la proteína similar a Sal (SALL1) (Wendimu & Hooks, 2022).

Los marcadores de microglía más utilizados son la molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1 (Iba1), CD68, CD11b, CD14, CD45, CD80, CD115, el receptor de fractalquina (CX3CR1), la ferritina, F4/80, la subunidad gamma del receptor de inmunoglobulina epsilon de alta afinidad (FCER1G) y la vimentina. Muchos de estos marcadores también se pueden

detectar en otras células, como el CD68 en macrófagos infiltrados y la vimentina en la astrogliá (Jurga et al., 2020).

2.2.2 Funciones de la microglía

Las células microgliales son los guardianes inmunológicos del cerebro que desempeñan un papel fundamental a la hora de proporcionar defensa al huésped contra patógenos y trastornos del SNC (Nissen, 2017). Además, la microglía realiza funciones domésticas esenciales, como mantener la homeostasis del SNC durante el desarrollo, la edad adulta y el envejecimiento. Durante el desarrollo, la microglía funciona para dar forma y proteger el microambiente, desempeñan un papel esencial en la regulación de la neurogénesis y la supervivencia neuronal pues fagocitan células apoptóticas del recién nacido, eliminan el exceso de conexiones sinápticas y secretan mediadores neurotróficos como el factor de crecimiento similar a la insulina-1, el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Parkhurst et al., 2013); también participa en la remodelación sináptica, la poda, el modelado de vasos y la promoción de la angiogénesis (Jurga et al., 2020).

Cabe destacar que la heterogeneidad microglial en el cerebro es especialmente visible en su morfología y densidad celular en estructuras cerebrales particulares, pero también en la expresión de marcadores celulares. Esto a menudo determina su papel en la fisiología o patología del funcionamiento del cerebro. Por ejemplo, en áreas altamente perfundidas, la microglía adopta una morfología ramificada más compleja, mientras que las condiciones que disminuyen el flujo sanguíneo retrasan este proceso y dan como resultado células más ameboideas (Nissen, 2017). Por lo mencionado las funciones de la microglía se describirán entorno a su polarización.

2.2.2.1 Microglía desactivada

En condiciones normales y saludables, la microglía exhibe un fenotipo desactivado. También se les llama en estado quiescente (perfil M0) o de reposo, aunque se utilice estos términos, es importante destacar que las células son muy móviles y están constantemente vigilando el entorno local con sus procesos. Debido a su forma, a veces se les llama microglía ramificada. Tienen cuerpos celulares pequeños y redondos con poco citoplasma y procesos de ramificación intensivos. Este es el estado dominante si no hay señales patológicas en el entorno circundante (Franco & Fernández-Suárez, 2015; Jurga et al., 2020).

Entonces en reposo la microglía muestra procesos ramificados y altamente móviles que experimentan ciclos de protrusión, extensión y retirada, lo que les permite monitorear el microambiente local y detectar daños en el SNC. La microglía también libera factores que influyen en otro tipo de células gliales de soporte, llamadas astrocitos, así como en las neuronas, manteniendo así la homeostasis del tejido a través de la comunicación con astrocitos y neuronas (Gopinath et al., 2023). Se podría decir que, en condiciones fisiológicas, la microglía se desactiva y proporciona inmunidad innata, produciendo factores antiinflamatorios y neurotróficos (Khandelwal et al., 2011).

2.2.2.2 Microglía activada

Cuando la microglía se enfrenta a una infección o lesión, sufre un proceso conocido como activación. Estos cambios pueden ocurrir rápidamente a los pocos minutos de encontrar estímulos dañinos, tras los cuales adquieren una forma más ameboide y proliferan. El mecanismo principal por el cual la microglía responde a patógenos o lesiones es a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR; por sus siglas en inglés, *Pattern Recognition Receptor*), incluidos los TLR, receptores tipo NOD y receptores scavenger (Doens & Fernández, 2014) o mediadores solubles liberados por neuronas en degeneración (Nissen, 2017). La microglía también tiene receptores de superficie que detectan fragmentos del complemento, inmunoglobulinas, moléculas de adhesión, receptores de quimioquinas y purinoceptores (Jurga et al., 2020).

Los PRR reconocen moléculas patógenas exógenas, conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés, *Pathogen-associated molecular patterns*) o moléculas endógenas conocidas como DAMPs (Ransohoff & Brown, 2012). Los PAMPs inducen una respuesta antimicrobiana e inflamación en respuesta a la infección, mientras que los DAMPs impulsan la inflamación estéril, un tipo de respuesta inflamatoria desencadenada por la activación de receptores de superficie que reconocen señales liberadas por células dañadas en respuesta a lesiones del SNC como traumatismos, hipoxia y enfermedades neuronales. Cuando los PRR microgliales interactúan con PAMPs o DAMPs, se activan una variedad de cascadas intracelulares, quinasas y factores de transcripción posteriores, lo que en última instancia conduce a la síntesis de mediadores moleculares de la inflamación y otras respuestas celulares (Wendimu & Hooks, 2022).

La activación de la microglía se asocia con cambios en la expresión de los receptores de la superficie celular, respuestas de polarización únicas y la liberación de una variedad de

mediadores inflamatorios que contribuyen a una función protectora reparadora del tejido o a una respuesta neurotóxica perjudicial. La activación de la microglía da como resultado la regulación positiva del MHC clase II, lo que puede llevar a la activación de linfocitos T y a una respuesta inflamatoria más intensa y prolongada. La microglía activada puede liberar factor de necrosis tumoral (TNF)- α y óxido nítrico (NO), que promueven la neurodegeneración. Sin embargo, la microglía también produce citoquinas antiinflamatorias como el TGF- β y la interleucina (IL)-10, que son neuroprotectoras y favorecen la recuperación después de una lesión (Nissen, 2017). En la Figura 3 se muestran las funciones multifacéticas de la microglía en las enfermedades neurológicas.

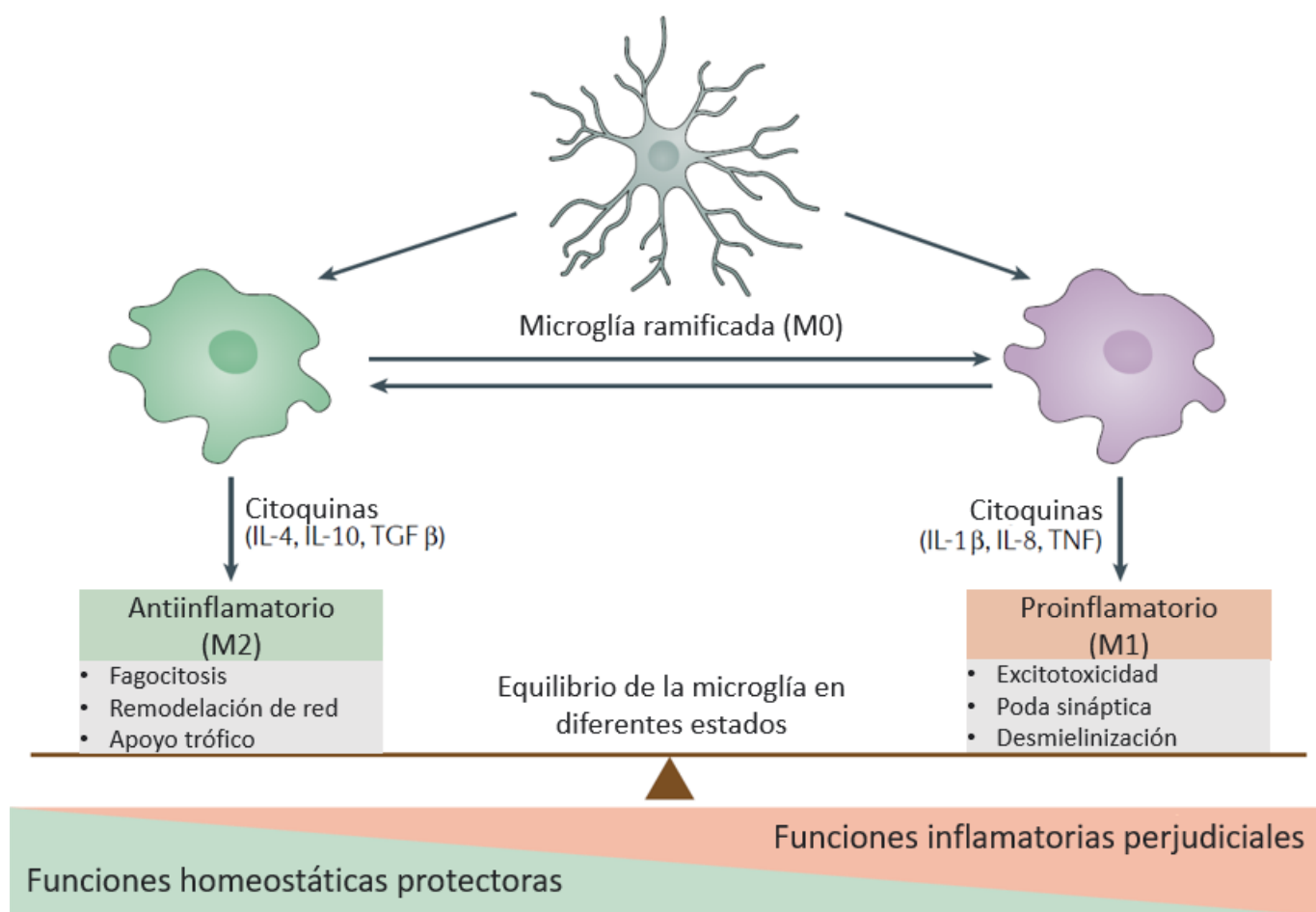


Figura 3. Polarización y funciones de la microglía.

TGF- β : factor de crecimiento transformante β ; TNF: factor de necrosis tumoral.

Fuente: Modificado de Leng & Edison, 2021.

2.2.2.2.1 Fenotipo M1 - proinflamatorio

En condiciones de estrés, incluida la invasión de patógenos, lesiones o acumulación anormal de proteínas, la microglía se convierte en fagocitos activos y exhibe un fenotipo ameboide similar a un macrófago activado; y se denomina M1 o "activación clásica", debido a que presentan en su membrana PRR, que describe la respuesta fenotípica proinflamatoria, ya que aparece en respuesta a señales proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α , o alta concentración de ATP (Franco & Fernández-Suárez, 2015). Por lo que el perfil M1 es el principal responsable del daño ocasionado por su activación crónica en enfermedades neurodegenerativas como la EP (Jurga et al., 2020).

Entonces en condiciones patológicas, la microglía se activa mediante TLR, por medio de la agregación de α -sin, toxinas ambientales o estrés oxidativo. La interacción entre los TLR y su vía descendente desencadena una serie de activaciones, que conduce a la activación del NF- κ B, inicia la formación de inflammasoma y aumenta los niveles de citoquinas. Este proceso inflamatorio consecutivo conduce al daño de las células dopaminérgicas y a la muerte celular (Çinar et al., 2022).

2.2.2.2.2 Fenotipo M2 - antiinflamatorio

La microglía polarizada M2 puede asumir un estado de "activación alternativa" o de "desactivación adquirida" y, a menudo, se asocia con funciones como la resolución inmune y la reparación de tejidos mediante la secreción de factores antiinflamatorios y neurotróficos (G. J. Song & Suk, 2017). Cuando la homeostasis del cerebro se altera debido a una lesión cerebral o estrés crónico, el SNC tiene mecanismos de defensa endógenos que promueven la reparación de los tejidos. Las neuronas lesionadas liberan varias citoquinas antiinflamatorias, factores de crecimiento y hormonas, como los glucocorticoides, que promueven la transformación de la microglía circundante en un fenotipo M2 protector (Diaz-Jimenez et al., 2021) que puede ser activada por cuatro citoquinas antiinflamatorias principales: IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β . En donde la IL-4 e IL-13 promueven el estado de activación alternativa y generalmente funcionan para antagonizar las respuestas proinflamatorias de M1 (Jurga et al., 2020). El TGF- β desempeña un papel fundamental en la angiogénesis, inmunorregulación y reparación de tejidos y, junto a la IL-10, induce el estado de desactivación adquirida (Tang & Le, 2016).

El fenotipo M2 se subdivide en tres perfiles que tienen funciones bioquímicas superpuestas, pero difieren en los estímulos activadores, la expresión de marcadores y el mecanismo de acción. Los perfiles son: (1) M2a o de activación alterna, este perfil contribuye a la

reparación y regeneración mediante la expresión de moléculas antiinflamatorias e inmunorreguladoras, es activado por las IL-4 e IL-13, que inducen la expresión de marcadores específicos como el receptor de manosa (CD206); el perfil (2) M2b es conocido por su función en la respuesta inmunológica y la regulación de la inflamación, este perfil es activado mediante la interacción con complejos inmunes y PAMPs o DAMPs, este perfil modula la respuesta inmune equilibrando citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias; y el perfil (3) M2c que ayuda a desactivar la respuesta inflamatoria y a promover la reparación tisular, es inducido por la IL-10 y el TGF- β , promueve la resolución de la inflamación y la reparación tisular mediante la expresión de marcadores antiinflamatorios como la arginasa-1 y la IL-10 (Franco & Fernández-Suárez, 2015; Jurga et al., 2020).

Cabe destacar que estos estados de activación de la microglía existen en un espectro continuo en lugar de categorías distintivas. Este espectro refleja la capacidad de la microglía para adaptarse y responder dinámicamente a una variedad de señales y contextos patológicos. Comprender esta heterogeneidad es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas más precisas y efectivas en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la EP (Wendimu & Hooks, 2022).

2.2.3 Microglía en el cerebro envejecido

Las células del SNC sufren una amplia variedad de cambios genéticos y funcionales durante el envejecimiento, ya que muestran una acumulación gradual de daño en el ADN y estrés oxidativo con el tiempo. Esto es particularmente notable en la microglía, ya que estas células son de larga vida y no son reemplazadas fácilmente por células de la periferia (Nissen, 2017). En humanos y animales jóvenes, la microglía en el SNC sano se distribuye uniformemente por todo el parénquima neural, proporcionando una cobertura completa de todo el cerebro y la médula espinal. Sin embargo, durante el envejecimiento, se ha observado que la microglía aumenta tanto en número como en densidad en determinados compartimentos del SNC, incluidas las cortezas visual y auditiva, en el hipocampo y en la retina (Jurga et al., 2020).

También sufren cambios morfológicos significativos, ya que la microglía envejecida tiene arboledas dendríticas más pequeñas, es más alargada y tiene menos simetría circular. Los niveles de citoquinas proinflamatorias también aumentan, como IL-1 β , TNF- α e IL-6. Las observaciones de estas alteraciones han llevado a la idea de que la microglía se sensibiliza o se "prepara" a medida que avanza el envejecimiento. De hecho, la capacidad de respuesta microglial de la edad avanzada a las señales periféricas y al entorno local se ve

exacerbada en comparación con los controles jóvenes. Así, a medida que el cerebro envejece, la microglía se vuelve más reactiva, más inflamatoria y cada vez más distrófica, al tiempo que muestra resistencia a las señales antiinflamatorias (Nissen, 2017).

2.2.4 Diferencias de sexo en la función microglial

Un área de la biología microglial que ha sido relativamente descuidada hasta hace poco es el de las diferencias sexuales. A pesar de que el sexo es un factor de riesgo en varias enfermedades que se caracterizan por la neuroinflamación y, por ende, la activación microglial, se desconoce por qué existen estas diferencias sexuales, pero el conjunto de diferencias se relaciona con el número, el genotipo y el fenotipo microglial (Lynch, 2022). Significativamente, varias de estas diferencias relacionadas con el sexo también son evidentes en la salud y cambian durante la vida, enfatizando la naturaleza dinámica y plástica de la microglía (Wendimu & Hooks, 2022).

Se debe tener en cuenta que el factor más importante que subyace a estas diferencias es la edad. Durante el desarrollo hasta llegar a la vejez, se dan cambios marcados en la microglía, incluidos cambios en el número, tamaño, función (fagocítica, motilidad, presentación de antígenos, secretora), metabolismo, expresión de receptores y respuestas de estímulos de activación, y firma transcriptómica (Lynch, 2022). Aunado a esto varios estudios en roedores han reportado como la edad impacta sobre otros factores moduladores como: hormonas, cromosomas, microARNs, estímulos exógenos y epigenética, que contribuyen a las diferencias entre los sexos que se presentan en la microglía (Acosta-Martínez, 2020; Bollinger et al., 2016; Lefèvre et al., 2019; Loram et al., 2012; Lynch, 2022; Nelson et al., 2017).

Varios estudios han reportado cambios en la microglía durante el desarrollo y los primeros años de vida que están relacionados con el sexo en roedores. Por ejemplo, en el día E18,4 los cambios que eran indicativos de microglía inflamatoria fueron evidentes en ratones hembra, pero no en machos, y las células de ratones hembra fueron más sensibles a los lipopolisacáridos (LPS) (Thion et al., 2018). En el día posnatal (P) 0, la microglía de las ratas hembra era más fagocítica y ameboides (Schwarz et al., 2012; Yanguas-Casás et al., 2018), pero respondía menos al LPS que la de los machos, lo que sugiere que la microglía de las hembras puede estar insensibilizada al menos a algunos estímulos inflamatorios en ese periodo del desarrollo (Hanamsagar et al., 2017). En el día P1/2, la microglía de ratones macho era más móvil y respondía mejor al interferón (IFN)- γ (Yanguas-Casás et al., 2018). En el día P3 la microglía de ratones hembra tiene niveles de expresión más altos de

citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β e IL-6 en comparación con los machos, pero esta disparidad desapareció en el día P21 (Nissen, 2017). Por último, en el día P90, se han reportado diferencias relacionadas con el sexo en el número, función e inflamación de la microglía (Guneykaya et al., 2018; Thion et al., 2018).

2.2.5 Heterogeneidad microglial entre humanos y roedores

Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta en los estudios de respuesta inmunológica es la diferencia entre los marcadores microgliales expresados en roedores y humanos. Esto a menudo dificulta la traducción o traslación de los resultados de los estudios básicos a las enfermedades humana. Los estudios del genoma completo indican una mayor diversidad de microglía en el cerebro humano en comparación con la microglía de ratón (Jurga et al., 2020). Por esa razón se debe tener precaución al utilizar moléculas expresadas en la microglía humana frente a roedores. Por ejemplo, la expresión del TLR4 es alta en roedores, pero baja en humanos. El receptor de IFN- γ no se detecta en la microglía del tejido humano. La familia Siglec (lectina de tipo inmunoglobulina fijadora de ácido siálico) es más pequeña en roedores que en humanos; especialmente, Siglec-11 no tiene homólogo en roedores y Siglec-3 muestra una diferencia sustancial entre especies. Además, el MHC clase II reacciona al TGF- β 1 en roedores, pero no en humanos. Y los marcadores F4/80, Ym1 y FIZZ1 que no se han confirmado en tejido humano (Franco & Fernández-Suárez, 2015; Roesch et al., 2018).

Las principales diferencias entre la microglía humana y de roedores surgen de: (a) las condiciones de laboratorio libres de patógenos de los roedores frente a la exposición humana a múltiples patógenos durante toda la vida; (b) la duración de la vida afecta aún más el número de desafíos del sistema inmunológico; (c) similitud del genoma experimental de roedores debido a la reproducción *versus* variabilidad genómica extrema en humanos; (d) diferencias en anatomía, por ejemplo, la mayoría de la microglía de roedores se localiza en la materia gris, mientras que en humanos la mayoría se encuentra en la materia blanca; (e) la entrada de macrófagos periféricos al SNC se confirma en roedores, pero las circunstancias en humanos no son tan claras. Estos aspectos causan una mayor diversidad espacial y temporal de la microglía en el cerebro humano al compararla con la de ratones de laboratorio (Jurga et al., 2020).

2.3 Modelos animales en la enfermedad de Parkinson

La EP es una enfermedad heterogénea con una edad de aparición, síntomas y tasa de progresión variables (Jenner et al., 2013). Esta heterogeneidad requiere el uso de una variedad de modelos animales para estudiar diferentes aspectos de la enfermedad. Se utilizan dos enfoques principales para modelar la EP en animales de experimentación: neurotoxinas y genética. Las neurotoxinas pueden modelar la neurodegeneración dopaminérgica que surge de factores ambientales que han sido implicados en la EP, y las mutaciones genéticas o los cambios en la expresión génica pueden modelarse utilizando animales transgénicos o inducirse mediante transfección viral (Blesa & Przedborski, 2014).

Hay tres grupos de animales que se utilizan para modelar la EP: roedores, primates no humanos y especies no mamíferas. Cada grupo tiene sus propias ventajas y limitaciones que determinan la idoneidad de un experimento determinado. Los roedores se estudian ampliamente en los campos biomédicos porque es conveniente cuidarlos en condiciones de laboratorio y tienen protocolos experimentales sólidos asociados, que incluyen diferentes formas de administración de medicamentos, generación de cepas transgénicas y evaluaciones de comportamiento. Además, la mayoría de los estudios en animales sobre la EP publicados involucran roedores (Dovonou et al., 2023).

2.3.1 Modelos neurotóxicos

La exposición aguda a neurotoxinas induce déficits motores y una rápida muerte de las células dopaminérgicas nigroestriatales al alterar la función mitocondrial y/o aumentar el estrés oxidativo, mientras que la administración crónica de neurotoxinas induce modelos progresivos que pueden incluir agregados de α -sin (Blesa & Przedborski, 2014).

2.3.1.1 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

Como se mencionó anteriormente, el MPTP produjo características clínicas y patológicas de la EP en jóvenes drogadictos, al estar la heroína sintética contaminada con MPTP (Langston et al., 1983). Después de la administración sistémica, el MPTP cruza rápidamente la BHE debido a su naturaleza lipofílica, y las células gliales absorben el MPTP, donde se convierte primero en 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinio (MPDP⁺) por la monoaminoxidasa-B, seguido de una oxidación espontánea en el agente tóxico MPP⁺. El compuesto tóxico activo, MPP⁺, ingresa rápidamente a las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de dopamina (DAT), y se acumula en el citoplasma y en las vesículas del transportador vesicular de monoaminas. El MPP⁺ bloquea el MCI, que reduce la producción de ATP, aumenta la producción de ROS y, finalmente, provoca muerte celular

y neuroinflamación. La administración de MPTP en modelos de roedores y primates provoca como consecuencia la activación microglial y la liberación de citoquinas, contribuyendo al estudio de la neuroinflamación en la EP (Dovonou et al., 2023).

2.3.1.2 6-Hidroxidopamina (6-OHDA)

La 6-OHDA es una neurotoxina comúnmente utilizada para generar modelos experimentales de EP con ciertas ventajas, es relativamente fácil de obtener y de bajo costo, además, sus efectos presentan una alta reproducibilidad (He et al., 2018). Es un análogo de la DA altamente oxidable que se transporta al interior de las células dopaminérgicas utilizando el DAT. La 6-OHDA provoca efectos citotóxicos a través de diferentes vías: producción de radicales libres e inhibición directa del MCI en la cadena respiratoria. Estos diferentes mecanismos pueden estar relacionados con la generación de ROS y la liberación de citocromo c, lo que conduce a la activación de astrocitos y microglía (Hernández-Baltazar et al., 2013).

Debido a que la 6-OHDA no cruza la BHE, se requiere una inyección intracerebral para producir sus efectos tóxicos. En el pasado, se han utilizado al menos tres sitios de inyección de la 6-OHDA para imitar la EP: (1) el haz del prosencéfalo medial, (2) la SNpc o (3) las regiones terminales de la vía nigroestriatal (cuerpo estriado). La coadministración intravenosa de desipramina ayuda a proteger el sistema noradrenérgico del daño favoreciendo así la especificidad de la lesión (Dovonou et al., 2023).

Esta toxina no sólo induce una expresión reducida de la proteína 1 de membrana asociada a lisosomas (LAMP-1), sino que también altera la actividad hidrolasa de las proteasas lisosómicas (He et al., 2018). El modelo 6-OHDA es más utilizado en roedores, específicamente en ratas. El curso temporal y la gravedad de la lesión dependen de la dosis y de la localización de la inyección intracerebral. Este modelo reproduce varios procesos celulares identificados en la EP y es adecuado para estudiar las bases moleculares de la citotoxicidad, los procesos de estrés oxidativo, la neuroinflamación y la muerte neuronal (Dovonou et al., 2023).

La neuroinflamación se ha evaluado utilizando marcadores de células gliales como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) para astrocitos y OX-42 para microglía (Aguzzi et al., 2013). Se ha encontrado que la activación de estas poblaciones gliales inducida por 6-OHDA ocurre desde el tercer día después de la lesión (Hernández-Baltazar et al., 2013), hasta la tercera semana posterior a la lesión (Walsh et al., 2011). Estos autores sugieren

que la neuroinflamación precede a la muerte de las neuronas dopaminérgicas nigrales, probablemente para minimizar el daño celular (Walsh et al., 2011). Otros estudios sugieren que una mayor activación de las células gliales y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el sitio de la lesión pueden aumentar la citotoxicidad de la 6-OHDA (Hernández-Baltazar et al., 2013).

2.3.1.3 Pesticidas y herbicidas

En cuanto a la rotenona, después de la administración sistémica, la propiedad lipofílica de esta le permite cruzar la BHE y difundir a través de las membranas celulares de las neuronas, inhibiendo el MCI y la actividad del proteosoma. Induce estrés oxidativo y la acumulación de α -sin. En roedores, la rotenona desencadena la muerte progresiva de neuronas dopaminérgicas, así como alteraciones motoras e inclusiones de α -sin (Yuan et al., 2015).

Por otro lado, el paraquat (PQ2+, N,N'-dimetil-4-4'-bipiridinio) es uno de los herbicidas más utilizados en el mundo. El mecanismo por el que el PQ2+ conduce a la EP sigue sin estar claro, ya que no puede cruzar la BHE. A pesar de su alta polaridad, y a pesar de ser estructuralmente similar al MPP+, el PQ2+ no es transportado por el DAT, sin embargo, este se convierte en un radical monocatión PQ+ mediante el ciclo redox. El PQ+ parece ser el agente activo que penetra las neuronas dopaminérgicas a través del DAT y ejerce citotoxicidad, como se muestra en células cultivadas y en ratones (Rappold et al., 2011). A pesar de que los mecanismos de acción no están claros, los modelos de rotenona y paraquat se han utilizado para inducir patología parkinsoniana y para estudiar la inhibición de las vías inflamatorias y del estrés oxidativo en roedores adultos (Dovonou et al., 2023).

2.3.1.4 Neuroinflamación inducida por lipopolisacáridos (LPS)

La neuroinflamación se puede modelar utilizando LPS, una endotoxina producida por bacterias Gram negativas y conocida por sus propiedades proinflamatorias. Los LPS se unen al TLR4 expresado principalmente en la microglía (M. Liu & Bing Guoying, 2011). El uso de LPS estaba inicialmente destinado a modelos de inflamación sistémica y al descubrimiento de nuevas terapias en el tratamiento de la inflamación aguda. Sin embargo, en 2001, un informe de caso clínico mostró que un trabajador de laboratorio de 22 años desarrolló un fenotipo similar a la EP caracterizado por temblor, rigidez y bradicinesia, tres semanas después de una exposición accidental al LPS de *Salmonella minnesota* y que ingresó a su cuerpo a través de una herida abierta. La tomografía por emisión de positrones

confirmó que el sujeto también padecía una pérdida neuronal dopaminérgica en la SNpc (Niehaus & Lange, 2003).

En una investigación preclínica, Castaño y colaboradores utilizaron por primera vez la cirugía estereotáxica, una forma de intervención quirúrgica que utiliza un sistema de coordenadas tridimensional para administrar el LPS en la SNpc de ratas (Castaño et al., 1998). La evidencia *post mortem* de este estudio mostró que el LPS intranigral indujo la activación de la microglía y la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, y estos hallazgos son consistentes con estudios posteriores utilizando la misma vía de administración (Hernández-Romero et al., 2008). Desde entonces, se han desarrollado varios modelos de la EP inducidos por LPS, pero sus fenotipos dependen en gran medida de la vía de administración. El LPS se puede administrar de forma sistémica o local al cuerpo estriado, pálido o SNpc mediante inyecciones intracerebral o intranasal (Deng et al., 2020).

Además, se ha informado que el LPS aumenta la expresión de α -sin en el cerebro, la cantidad de α -sin oligomerizada y la expresión de citoquinas y microglía activada tanto en la SNpc como en el cuerpo estriado. En general, la administración local de LPS en el cerebro genera características relevantes para el estudio de la EP y, por lo tanto, puede usarse para aclarar el papel de la neuroinflamación en la degeneración de la neurona dopaminérgica de la SNpc (Dovonou et al., 2023).

2.3.1.5 Fibrillas preformadas (PFF) de α -sinucleína

Otro modelo neurotóxico se basa en la inyección de fibrillas preformadas (PFF, por sus siglas en inglés, *Pre-formed fibrils*), en los cerebros de animales. Las PFF son agregados de proteínas, específicamente de la proteína α -sin monoméricas recombinantes convertidas en forma de agregado fibrilar, lo que desencadena la hiperfosforilación de las proteínas α -sin endógenas y provoca una patología similar a la de los LB en la SNpc. Las características de estos modelos neurotóxicos se resumen en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Modelos neurotóxicos de la enfermedad de Parkinson

Agente	Clase	Vía biológica	Características patológicas	Neurodegeneración	Déficits neurológicos
MPTP	Análogo de opioide sintético	La alteración de la cadena de transporte de electrones inhibe el MCI, provocando la acumulación de radicales libres	Agudo: ninguno Crónico: agregados α -sin (SN, mesencéfalo); sin formación de LB	Aguda: pérdida dopaminérgica (SN y VTA) Crónica: pérdida neuronal (difusa)	Agudo: ninguno Crónico: déficits motores
6-OHDA	Análogo de catecolamina	La inhibición del MCI produce ROS.	Formación de lesiones; sin formación de LB	Pérdida dopaminérgica (SN y VTA)	Actividad motora deteriorada
Rotenona	Pesticida	Inhibición del MCI y la formación de microtúbulos	Agregados α -sin (difusos); formación de inclusiones tipo LB	Pérdida de neuronas DA (SN y VTA); pérdida colinérgica	Actividad motora deteriorada, postura anormal y movimientos lentos
Paraquat	Herbicida	Aumento del estrés oxidativo que provoca un aumento de ROS.	Agregados α -sin; formación de inclusiones tipo LB	Pérdida de neuronas DA (SN)	Actividad motora deteriorada
LPS	Endotoxina producida por bacterias Gram negativas	Activación del sistema inmune y la producción de citoquinas proinflamatorias, principalmente por el TLR4	Agregados de α -sin; aumenta la expresión de citoquinas y microglía activada	Pérdida de neuronas DA (SN)	Actividad motora deteriorada
Fibrillas preformadas	Proteína monomérica recombinante	Desencadenar la hiperfosforilación de proteínas α -sin endógenas	Formación de inclusiones tipo LB; liberación desregulada de dopamina desde el SN	Pérdida neuronal en SN	Interrumpir las vocalizaciones ultrasónicas; sin alteraciones motoras

α -sin: α -sinucleína; Neurona DA: neurona dopaminérgica; LB: cuerpos de Lewy; LPS: lipopolisacárido; MCI: Complejo mitocondrial I;

ROS: especies reactivas de oxígeno; SN: sustancia negra; TLR4: receptor tipo Toll 4; VTA: área tegmental ventral.

Fuente: Modificado de Dovonou et al., 2023; MacDougall et al., 2021.

2.3.2 Modelos genéticos

Los modelos de roedores transgénicos de la EP permiten el estudio de las características clínicas de la enfermedad inducidas mediante la manipulación de loci genéticos asociados con las formas mendelianas de la enfermedad, y cientos de líneas únicas están ahora disponibles comercialmente para su compra (MacDougall et al., 2021). Los enfoques genéticos para modelar la EP incluyen modelos transgénicos y modelos mediados por vectores virales dirigidos a genes vinculados con la EP monogénica, incluidos *SNCA*, *LRRK2*, *UCH-L1*, *PRKN*, *PINK1* y *DJ-1* (Dovonou et al., 2023). Las características principales de los modelos transgénicos se resumen en la Tabla 4.

Cuadro 4. Modelos transgénicos de la enfermedad de Parkinson

Gen	Mutación/Transgén	Herencia	Patología	Déficits neurológicos
<i>SNCA</i>	Mutación puntual: A53T, A30P, E35K, E46K, E61K; sobreexpresión: duplicación y triplicación	Dominante	Acumulación generalizada de expresión α -sin; sin neurodegeneración dopaminérgica	Déficits motores moderados
<i>LRRK2</i>	Mutación puntual: GS2019S, R1441C/G, T1348N, A2016T, D1994A, S190A, S935A y otras	Dominante	Afecta la formación de inclusiones; poca neurodegeneración dopaminérgica	La mayoría carece de déficits motores
<i>UCH-L1</i>	Mutación puntual: I93M y S18Y	Dominante	Sin formación de expresión α -sin; neurodegeneración dopaminérgica	Déficits motores leves
<i>PRKN</i>	Mutación puntual: W402A, S65A y otras; sobreexpresión: duplicación y triplicación	Recesiva	Afecta la agregación de expresión de α -sin; la mayoría no presenta degradación dopaminérgica	Carecen de déficits motores claros
<i>PINK1</i>	Mutación puntual: G309D, deleciones exónicas			
<i>DJ-1</i>	Mutación puntual: L166P, deleciones exónicas			

Fuente: Modificado de MacDougall et al., 2021.

Los GWAS también han revelado variantes genéticas de factores de transcripción claves en el desarrollo de neuronas dopaminérgicas, por lo que se pueden reproducir varios signos de la EP manipulando la expresión de los factores de transcripción (Dovonou et al., 2023). Por ejemplo, el modelo de ratón MitoPark de la EP, el cual se basa en la inactivación específica del factor de transcripción mitocondrial A (*Tfam*) en las neuronas dopaminérgicas. Mientras que el gen *Tfam* está codificado en el genoma nuclear, la proteína correspondiente se importa a las mitocondrias donde actúa como una proteína de unión al ADN esencial tanto para la transcripción como para el mantenimiento del ADN mitocondrial. En donde la alteración del gen *Tfam* conduce a una disminución de la transcripción mitocondrial y, posteriormente, a una insuficiencia de la cadena respiratoria (Ekstrand & Galter, 2009).

El fracaso de los modelos transgénicos para reproducir los aspectos moleculares y neurodegenerativos de la EP probablemente se deba a una combinación de varios factores. La principal de estas preocupaciones es que la naturaleza y el alcance de la participación de genes relacionados con familias y la forma esporádica más común de la enfermedad aún no están claros, lo que pone en duda la relevancia y utilidad de los modelos basados en la manipulación de estos genes para la gran mayoría de los casos de la EP (MacDougall et al., 2021).

Otra limitación es que los modelos transgénicos dan como resultado una sobreexpresión del transgén que no imita los niveles fisiológicos y, por tanto, puede introducir artefactos. Además, la forma esporádica de la enfermedad probablemente implica alteraciones en múltiples genes, y la susceptibilidad se ve aún más afectada por componentes ambientales, lo que sugiere que los modelos transgénicos monogénicos pueden tener una utilidad limitada (MacDougall et al., 2021).

Es esencial darse cuenta de que las fortalezas y debilidades de cada modelo, así como la técnica de inducción, están determinadas por la pregunta de investigación que se plantea en cada estudio. Por lo que al ser los roedores los modelos animales más utilizados para estudiar la EP debido a su facilidad de manejo y mantenimiento (Gillies et al., 2014), se limitó la búsqueda de estudios de esta revisión a modelos de roedores de la EP.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura científica publicada en materia de neuroinflamación asociada a la microglía y modelos de roedores de la enfermedad de Parkinson. Para su elaboración, se seguirán las directrices de la declaración PRISMA (Page et al., 2021).

3.2 Población de estudio

Artículos de revistas científicas publicadas en los últimos 10 años, se incluirá el periodo del 2013 al 2023.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1 Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: artículos originales y de revisión.
- Año de publicación: los últimos 10 años, del 2013 al 2023.
- Idioma: español e inglés.
- Participantes: estudios deben incluir hembras y machos en los modelos de roedores de la EP.
- Variables de interés: microglía, genes asociados a la EP, citoquinas, mediadores inflamatorios.

3.3.2 Criterios de exclusión

- Tipo de estudio: artículos de resúmenes de congresos, libros, manuales, cartas al editor, artículos en prensa y no publicados. Así como artículos que no tuvieran acceso al texto completo, o estén duplicados.

3.4 Estrategia de búsqueda:

3.4.1 Búsqueda inicial

Se realizó la exploración activa en diversos buscadores académicos: PubMed, ScienceDirect y Embase. Las búsquedas se realizaron en enero del 2024 combinando y usando los operadores booleanos AND y OR según conviniera, tanto en inglés como en español, de los términos: *Parkinson's disease*, *Nigrostriatal dopaminergic pathways*, *Neuroinflammation*, *Microglia*, *Sex differences*, *Gender difference*. Filtradas además por tiempo en el periodo del 2013-2023.

Para la búsqueda preliminar de datos, se documenta que sí hay artículos de calidad adecuada y cantidad suficiente para poder llevar a cabo este estudio.

Cuadro 5. Revisión preliminar de las bases de datos.

Base de datos	Total de artículos obtenidos	
	Inglés	Español
PubMed	15	0
ScienceDirect	1884	4
Embase	24	0

Fuente: Elaboración propia, 2024

3.4.2 Búsqueda sistemática

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada con los términos en inglés: (*Parkinson's disease OR Nigrostriatal dopaminergic pathways*) AND (*Neuroinflammation*) AND (*Microglia*) AND (*Sex differences OR gender differences*); y en español: (Parkinson OR vías dopaminérgicas nigroestriatales) AND (Neuroinflamación) AND (Microglía) AND (diferencias sexuales OR diferencias de género); en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Embase, encontrándose en total 1927 estudios.

Se procedió a utilizar filtros automáticos para seleccionar los artículos originales y de revisión de los años 2013 al 2023; se descartaron manualmente los artículos duplicados, y los artículos a los cuales no se obtuvo acceso al texto completo. Posteriormente se procedió a evaluar los documentos para elegibilidad, realizando una a valoración crítica de los artículos con la finalidad de seleccionar las publicaciones adecuadas, aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos para los cuales fueron seleccionados 28 artículos. Además, se identificaron tres nuevos estudios, buscados por citas, de los cuales uno de estos a pesar de ser del año 2009 se aceptó debido a la relevancia para la investigación. Los detalles sobre el proceso de selección e inclusión/exclusión se pueden ver en el diagrama de flujo PRISMA 2020 en la Figura 4.

Finalmente, los estudios seleccionados se organizaron y almacenaron por medio del gestor de referencias bibliográficas Mendeley. Se extrajo y sintetizó los datos de los artículos seleccionados.

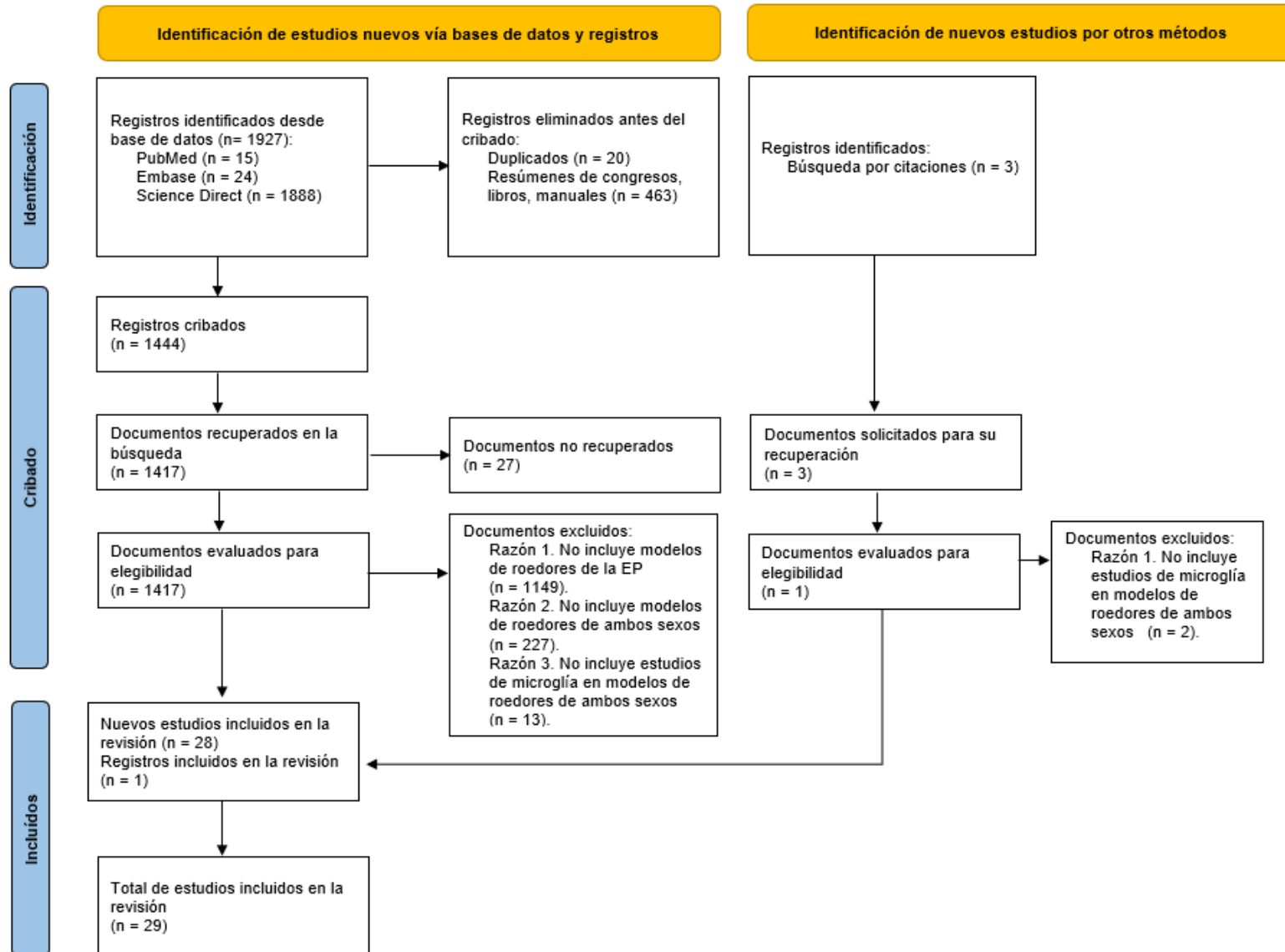


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para la selección de los estudios de la revisión sistemática.

Fuente: Elaboración propia, 2024

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

De los 29 estudios seleccionados, 28 corresponden a investigaciones experimentales y uno es un estudio de revisión. Estos estudios incluyen una variedad de modelos de roedores tanto genéticos como inducidos por toxinas, para investigar la EP y la respuesta neuroinflamatoria. Entre los modelos genéticos se incluyeron ratones transgénicos que sobreexpresan variantes mutadas de α -sin, como los modelos L61, hm² α -SYN-39 (A30P/A53T), (Thy-1)-h[A30P] α -sin y A53T- α -sin; o disfunción mitocondrial como los ratones MitoPark. Otros estudios utilizaron modelos de roedores *knockout* (KO) de genes relacionados con la respuesta inflamatoria, como: *Gpnmb*, *mPGES-1*, *Rhes*, *S1R* y *TLR4*; o relacionados con la neurodegeneración dopaminérgica, como *Pitx3*. También se utilizaron modelos con mutaciones heterocigotas (*GBA D409V^{+/-}* y *ATP13a2^{+/-}*). En cuanto a los modelos inducidos por toxinas se utilizaron: 6-OHDA, dieldrin, LPS, MTPT, nanopartículas de dióxido de titanio (nTiO₂), paraquat, rotenona y tricloroetileno. Algunos estudios combinaron modelos genéticos con tratamientos de toxinas o diferentes variantes de α -sin (monomérica, nitrada y PFF).

Los resultados de los 29 estudios revisados revelaron hallazgos variados con relación a la expresión génica, citoquinas y activación microglial. De estos estudios, 10 reportaron diferencias significativas entre sexos, evidenciando una tendencia hacia una mayor vulnerabilidad neuroinflamatoria en los machos, mientras que las hembras mostraron una resistencia relativa, asociada a la modulación de vías hormonales y neuroprotectoras. Además, los modelos experimentales empleados y los tratamientos aplicados influyeron en los resultados, destacando el papel de factores tanto genéticos como ambientales en la progresión de la neuroinflamación y neurodegeneración en la EP. En el Cuadro 6, se presenta un resumen de los principales resultados de cada estudio, se especifica el modelo de roedor, sexo, número y edad, la variable de interés analizada: (1) expresión génica, (2) citoquinas y/o (3) activación microglial, así como los principales resultados, por último, se indica la presencia o ausencia de diferencias entre los sexos con relación a la variable de interés. Los artículos del cuadro se presentan en orden alfabético por apellido del primer autor. En el anexo A se encuentran los resúmenes de los artículos seleccionados.

Cuadro 6. Principales características de los estudios seleccionados.

Primer autor, año (lugar)	Modelo de roedor	Sexo, número y edad	Variable de interés	Resultados	Diferencias sexuales
Brendza et al., 2021 (Estados Unidos)	Ratones transgénicos SNCA-A53T en modelos de PFF y AAV, KO de <i>Gpnmb</i>	Machos y hembras (n=18-21); edad NI	Activación microglial	No se observaron cambios significativos en la activación microglial ni en la respuesta inflamatoria tras la ablación de <i>Gpnmb</i>	No
Chen et al., 2020 (Estados Unidos)	Ratones MitoPark	Machos (n=15), hembras (n=15); de 14 semanas	Expresión génica y activación microglial	La entrega del GDNF mediada por microglía mejoró la función motora y no motora, y preservó neuronas dopaminérgicas	No
Cheng et al., 2023 (Estados Unidos)	Ratones KO de Aux	Machos y hembras (n=4-6); de 3 y 9 meses	Activación microglial	No hubo diferencias en la activación microglial entre los ratones WT y Aux-KO a los 3 y 9 meses de edad	No
Costa et al., 2018 (Italia)	Ratones KO de <i>Rhes</i>	Machos (n=5), hembras (n=9); de 3 meses. Machos (n=8), hembras (n=6); de 12 meses.	Activación microglial	Mayor activación microglial (CD11b) y astrogliosis en los machos KO de <i>Rhes</i> . La pérdida de las neuronas dopaminérgicas fue más marcada en los machos y aumentó con la edad.	Si
De Miranda et al., 2021 (Estados Unidos)	Ratas Lewis tratadas con TCE	Machos (n=5), hembras (n=5), de 10 meses	Activación microglial	El TCE indujo activación microglial	No
Du et al., 2021 (China)	Ratones C57BL/6 con inyección estereotáxica de	Machos (n=70), hembras (n=70), de 9-10 semanas	Activación microglial	La sobreexpresión de α -sin provocó activación	No

Primer autor, año (lugar)	Modelo de roedor	Sexo, número y edad	Variable de interés	Resultados	Diferencias sexuales
	vector AAV de SNCA en el hipocampo			microglial y mayor actividad fagocítica	
Ekmark-Lewén et al., 2023 (Suecia)	Ratones transgénicos (Thy-1)-h[A30P] α -sin	Machos (n=12), hembras (n=10), de 6 semanas a 11 meses	Activación microglial	El tratamiento con mAb47 redujo la patología de α -sin a los 6 meses sin provocar una respuesta inflamatoria anormal	No
Fauser et al., 2021 (Alemania)	Ratas Wistar hemiparkinsonianas tratadas con 6-OHDA	Machos (n=6), hembras (n=6); edad NI	Activación microglial	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con la STN-DBS y los grupos control	No
Francardo et al., 2019 (Suecia)	Ratones C57Bl6J KO de S1R tratadas con 6-OHDA y pridopidina	Machos y hembras (n=52); de 8-9 semanas	Expresión génica y activación microglial	Los grupos tratados con pridopidina aumentaron la producción de GDNF y BDNF y ERK1/2 fosforilado en el estriado	No
Gezer et al., 2020 (Estados Unidos)	Ratones C57BL/6 tratados con PFF y dieldrin	Machos (n=10), hembras (n=10), de 12 semanas	Expresión génica y citoquinas	Los machos mostraron 9 DEGs regulados a la baja, y las hembras 18 DEGs regulados al alza y a la baja. Los genes están relacionados principalmente con la respuesta celular a citoquinas. La baja expresión de <i>Socs2</i> podría comprometer la regulación	Sí

Primer autor, año (lugar)	Modelo de roedor	Sexo, número y edad	Variable de interés	Resultados	Diferencias sexuales
				eficiente de la inflamación en los machos.	
Hamdaoui et al., 2022 (Francia)	Ratones gestantes C57Bl6/J expuestos a: PQ, nTiO ₂ , o ambos	Hembras gestantes (n=12); DG6-8. Crías machos (n=4), crías hembras (n=4); DPN14	Expresión génica y citoquinas.	PQ y nTiO ₂ inducen neuroinflamación y reducción de BDNF. El número de DEGs para PQ fueron 2038 y para nTiO ₂ 1249	No
Ikeda-Matsuo et al., 2019 (Japón)	Ratones C57Bl6J WT y KO de mPGES-1 tratados con 6-OHDA	Machos y hembras (n=NI); edad: NI	Expresión génica	La expresión de mPGES-1 aumentó en las neuronas dopaminérgicas, sin diferencias entre sexos. Sin embargo, la producción de PGE ₂ fue mayor en los machos	Si
Isenbrandt et al., 2023 (Canadá)	Ratones C57BL/6, SHAM y GDX, tratados con MPTP y DUT	Machos SHAM (n=17), GDX (n=19); de 8 semanas Hembras SHAM (n=18), GDX (n=15); de 8 semanas	Activación microglial	El MPTP aumentó la densidad y activación microglial en machos; y el DUT previno este aumento en machos	Si
Johnson et al., 2021 (Estados Unidos)	Ratones C57BL/6N, heterocigotos GBA D409V ^{+/-} y	Machos y hembras (n=6); de 1 y 3 meses	Activación microglial	No hubo diferencias significativas en la activación microglial	No

Primer autor, año (lugar)	Modelo de roedor	Sexo, número y edad	Variable de interés	Resultados	Diferencias sexuales
	ATP13a2 ^{+/-} , tratados con PFF	Machos y hembras (n=10-18); de 6 meses			
Joniec et al., 2009 (Polonia)	Ratones C57BL tratados con MPTP	Machos y hembras (N=6-8); de 2 y 12 meses	Expresión génica	Los machos mostraron una mayor disminución de la DA y aumento de iNOS después del tratamiento con MPTP	Si
Jurado-Coronel et al., 2018 (Colombia)	Revisión (modelos de ratones tratados con MPTP)	Machos y hembras (n=NI); edad: NI	Expresión génica	La respuesta inflamatoria es más pronunciada en machos; aumento del iNOS. Menciona el artículo de Joniec (2009)	Si
Langley et al., 2018 (Estados Unidos)	Ratones MitoPark tratados con manganeso	Machos (n=3), hembras (n=4); de 8 semanas	Activación microglial	El manganeso exacerbó la activación de microglía, la pérdida de DA y la neurodegeneración	No
Langley et al., 2021 (Estados Unidos)	Ratones MitoPark	Machos (n=11), hembras (n=8); de 8-24 semanas	Expresión génica y activación microglial	Aumento de la activación microglial en la SN a las 24 semanas. Reducción de BDNF y fosforilación de CREB	No
Liu et al., 2019 (China)	Ratas Sprague-Dawley tratadas con LPS y MA	Machos (n=6), hembras (n=6); de 5-7 semanas	Citoquinas	Los LPS aumentaron las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6).	No
Mitra et al., 2015 (India)	Ratones albinos suizos tratados con rotenona	Machos (n=60), hembras (n=60); de 22-24 semanas	Citoquinas y activación microglial	El TNF- α aumentó localmente en ambos sexos, excepto en el hipocampo. En plasma	Si

Primer autor, año (lugar)	Modelo de roedor	Sexo, número y edad	Variable de interés	Resultados	Diferencias sexuales
				solo aumentó en los machos. La microglía aumento en todas las regiones, menos en la corteza frontal de los machos. Las hembras presentaron mayor actividad antioxidante.	
Mitra et al., 2016 (India)	Ratones albinos suizos tratados con MPTP (+ estrógeno y tamoxifeno)	Machos (n=30), hembras (n=30); edad NI	Citoquinas y activación microglial	El TNF- α aumentó en ambos sexos, y el estrógeno redujo su expresión en las hembras. La activación microglial fue más homogénea en hembras, donde los astrocitos aumentaron a diferencia de los machos.	Si
Nam et al., 2021 (Corea del Sur)	Ratones C57BL/6 tratados con MPTP y ratas Sprague-Dawley tratadas con 6-OHDA, AAV de A53T- α -sin y KDS2010	Ratones: machos y hembras (n=130); edad NI. Ratas: machos y hembras (n=46); edad NI.	Activación microglial	El tratamiento con KDS2010 redujo la activación microglial y los déficits motores	No
Olesen et al., 2018 (Dinamarca)	Ratones C57BL/6 FIR tratados con α -sin (monomérica, nitrada, PFF) y LPS	Machos (n=24), hembras (n=24); de 10 semanas	Activación microglial	La α -sin nitrada expandió los linfocitos T CD4 ⁺ , la fibrilar los linfocitos T reguladores; y la microglía mostró alteraciones	No

Primer autor, año (lugar)	Modelo de roedor	Sexo, número y edad	Variable de interés	Resultados	Diferencias sexuales
				específicas según la variante de α -sin	
Otuyemi et al., 2023 (Reino Unido)	Ratones transgénicos SNCA-OVX y KO de SNCA	Machos (n=6), hembras (n=6); de 3 meses	Expresión génica	El canal Kv1.6 se expresó predominantemente en la microglía; mientras que el Kv2.1 se ve afectado por niveles de α -sin	No
Rauschenberger et al., 2022 (Alemania)	Ratones transgénicos hm ² α -SYN-39 (A30P/A53T)	Machos y hembras (n=70); de 2-3, 7-8, 11-12 y 16-17 meses	Activación microglial	Incremento de células microgliales CD11b ⁺ en la SN de ratones envejecidos	No
Roshanbin et al., 2021 (Suecia)	Ratones transgénicos L61 (C57BL6/DBA2)	Machos y hembras (n=99); de 3, 6, 9 y 12 meses	Activación microglial	No se observaron diferencias en la activación microglial entre sexos. Sin embargo, los machos mostraron mayor acumulación de oligómeros de α -sin y síntomas motores más severos	No
Somensi et al., 2021 (Brasil)	Ratones C57BL/6 KO de TLR4 tratados con 6-OHDA	Machos: (n=13), hembras: (n=16); de 7-8 semanas	Activación microglial	La ablación de TLR4 previno la denervación dopaminérgica y microgliosis en hembras, pero no en machos	Si
Song B. et al., 2022 (Estados Unidos)	Ratones Pitx3 ^{-/-} (<i>aphakia</i>)	Machos y hembras (n=NI); de 4-6 meses	Activación microglial	La deficiencia dopaminérgica no provoca neuroinflamación reactiva	No

Primer autor, año (lugar)	Modelo de roedor	Sexo, número y edad	Variable de interés	Resultados	Diferencias sexuales
Wu et al., 2016 (Estados Unidos)	Ratones transgénicos A53T	Machos y hembras (n=4-6); edad NI	Citoquinas y activación microglial	Activación robusta de la microglía en machos A53T bajo estrés leve crónico; aumento de IL-1 β , IL-6, e IFN- γ	Si

6-OHDA: 6-hidroxidopamina; α -sin: α -sinucleína; AAV: vector viral adenoasociado; Aux: auxilina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CD11b: *complement type 3 receptor*; CREB: proteína de unión a elementos de respuesta a AMP cíclico; DA: dopamina; DEGs: genes diferencialmente expresados; DG: día de gestación; DPN: día postnatal; DUT: dutasterida; ER- β : receptor de estrógenos beta; ERK1/2: *extracellular signal-regulated kinase 1/2*; FIR: Foxp3-IRES-Mrpf; GDNF: factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales; GDY: gonadectomía; *Gpnmb*: gen que codifica para la GPNMB; hm² α -SYN-39: expresa proteína α -sinucleína con doble mutación A30P/A53T; Iba1: *ionized calcium-binding adapter molecule 1*; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; KDS2010: Inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa B; KO: *knockout*; Kv: canales de potasio dependientes de voltaje; LPS: lipopolisacárido; mAb47: anticuerpo monoclonal 47 dirigido contra la α -sinucleína; MA: madecassoside; mPGES-1: sintasa de prostaglandina E microsomal-1; MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; NI: no indica; Nrf2-HO-1: vía del factor nuclear relacionado con el factor 2 eritroide 2-heme oxigenasa-1 ; nTiO₂: nanopartículas de dióxido de titanio; PQ: paraquat; PFF: fibrillas preformadas; PGE₂: Prostaglandina E₂; Pitx3: *paired-like homeodomain transcription factor 3*; Rhes: *small GTP-binding protein*; S1R: Receptor sigma-1; SHAM: operación simulada; SN: sustancia negra; SNCA: gen de la α -sinucleína; SNCA-OVX: sobreexpresa proteína α -sinucleína; SNpc: sustancia negra pars compacta; Socs: supresor de la señalización de citoquinas 2; STN-DBS: estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico; TCE: tricloroetileno; TLR-4: receptor tipo Toll 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VTA: área tegmental ventral; WT: *wild-type*.

Fuente: Elaboración propia, 2024

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5.1 Expresión génica en la regulación neuroprotectora y neuroinflamatoria

La expresión génica desempeña un papel central en la regulación de los procesos neuroinflamatorios y neuroprotectores, incluyendo factores neurotróficos, mediadores inflamatorios y la activación microglial, los cuales influyen directamente en la susceptibilidad neuronal y las respuestas inflamatorias relacionadas con la EP. Entre los estudios revisados, cuatro analizaron factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF) y el BDNF, ambos esenciales para la protección y regeneración de las neuronas dopaminérgicas (C. Chen et al., 2020; Francardo et al., 2019; Hamdaoui et al., 2022; Langley et al., 2021). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la expresión de estos factores entre ambos sexos.

A pesar de que en el estudio de Langley y colaboradores (2021) no se encontraron diferencias significativas en la expresión de BDNF entre hembras y machos, es importante destacar que se observaron variaciones en el inicio de ciertos déficits no motores, donde las hembras mostraron un inicio más tardío en la pérdida de funciones como la memoria espacial, lo cual podría indicar una resiliencia temporal en las hembras frente a la disfunción dopaminérgica. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que sugieren que las hembras podrían beneficiarse de un retraso en la aparición de síntomas neurodegenerativos debido a factores hormonales que influyen en la neuroprotección (Acosta-Martínez, 2020; Datla et al., 2003).

También es importante considerar los efectos de los estímulos ambientales en la expresión génica y la neuroinflamación. Por ejemplo, en el estudio de Hamdaoui y colaboradores (2022), se examinó la respuesta del estriado a la exposición prenatal a aerosoles de paraquat y dióxido de titanio nanoparticulado (nTiO₂). En este estudio se identificaron más de 2000 genes diferencialmente expresados (DEGs) en el grupo expuesto a paraquat y más de 1200 DEGs en el grupo expuesto a nTiO₂. Se analizaron genes relacionados con la diferenciación neuronal (*Nefl*, *Nefh*), astrogliosis reactiva (*Gfap*), mielinización (*Fa2h*, *Mobp*), la maduración de las neuronas GABAérgicas (*Kcnc2*), genes marcadores de la activación microglial (*Chga*), y genes relacionados con la neurotrofina y supervivencia neuronal (*Bdnf*). En donde los resultados

sugieren que la exposición al paraquat y nTiO₂, tanto individualmente como en combinación, provoca alteraciones en la diferenciación neuronal, la mielinización, y activa la respuesta neuroinflamatoria. Sin embargo, no se reportaron diferencias entre hembras y machos.

Por otro lado, en el estudio de Otuyemi y colaboradores (2023) se analizó la expresión y localización celular de subtipos de canales de potasio dependientes de voltaje (Kv) en el estriado de ratones. Se observó que la expresión de Kv2.1 disminuye en modelos con sobreexpresión de α -sin y aumenta en ratones KO de α -sin, lo que indica que su expresión podría estar modulada por la presencia de α -sin. A pesar de que no se reportaron diferencias entre sexos, este estudio aporta evidencia sobre la regulación de genes relacionados con la excitabilidad neuronal en la EP.

En contraste con los estudios anteriores, la revisión de Jurado-Coronel y colaboradores (2018), reporta diferencias entre machos y hembras en modelos de roedores de la EP en la respuesta neuroinflamatoria. En este estudio se destaca el trabajo de Joniec y colaboradores (2009), el cual proporciona evidencia directa sobre las diferencias de sexo y edad en la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), que es un mediador importante en la respuesta neuroinflamatoria asociada a la EP. Esta enzima está presente en el SNC en tres isoformas: neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e inducible (iNOS), siendo esta última relevante en la microglía activada (Wang & Marsden, 1995).

En el estudio de Joniec y colaboradores (2009) se observó que los machos, tanto jóvenes (2 meses) como de mediana edad (12 meses), presentaron un aumento temprano y sostenido en la expresión de iNOS en comparación con las hembras, lo que coincidió con una mayor y más rápida depleción de la DA en los machos. En contraste, la recuperación de la DA fue más pronunciada en las hembras jóvenes, lo que refuerza la teoría de que los estrógenos ejercen efectos protectores modulando la activación de NOS y la respuesta inflamatoria (Ciesielska et al., 2007; Poirier et al., 2022). Esto podría estar relacionado con una mayor susceptibilidad de los machos al estrés oxidativo y a los procesos neurodegenerativos. Asimismo, en animales mayores de ambos sexos, los niveles de iNOS se mantuvieron elevados durante más tiempo, lo cual podría contribuir a una mayor vulnerabilidad nigroestriatal asociada al envejecimiento.

Otro mediador inflamatorio es la enzima sintasa de prostaglandina E microsomal-1 (mPGES-1), la cual fue estudiada por Ikeda-Matsuo y colaboradores (2019) en modelos de ratones de la EP

inducida por 6-OHDA. La expresión de mPGES-1 aumentó en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, lo cual sugiere su participación importante en la respuesta neuroinflamatoria. Aunque no se observaron diferencias significativas entre machos y hembras en la expresión de mPGES-1, se registró una mayor producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) en los machos. Esta diferencia podría estar relacionada con una activación sinérgica de mPGES-1 y la ciclooxygenasa (COX)-2, que trabajan en conjunto en la producción de PGE₂ (Korotkova & Jakobsson, 2014). Estos resultados sugieren que los machos podrían experimentar un entorno proinflamatorio más intenso debido a la mayor producción de PGE₂, lo cual podría contribuir a una mayor susceptibilidad a la neurodegeneración en comparación con las hembras.

Por otro lado, el estudio de Gezer y colaboradores (2020) investigó los efectos específicos del sexo en la expresión de genes inflamatorios en el estriado en ratones expuestos a dieldrín durante el desarrollo. En los machos, se encontraron nueve DEGs regulados a la baja: *Il15*, *Stat1*, *Fn1*, *Nos2*, *Ccl5*, *Socs2*, *Ikbkb*, *H2-Eb1*, y *Lrp2*; mientras que, en las hembras, se observaron 18 DEGs, incluyendo regulación al alza (*Csf1*, *Tfr3*, *Agtr2*, *Stat4*, *Ptpnc1*, *Nfkb2*, *Col4a5*, *Nfkb1*, *Cxcl10*, *Stat3*, *Il5*, *Socs2*, y *Ski*) y a la baja (*Cd68*, *Socs1*, *Ikbkb*, *Il1a*, *Cd28*). Estos genes están relacionados principalmente con la respuesta celular a citoquinas, y se observó una alta conectividad en las proteínas codificadas por estos genes tanto en machos como en hembras, mediante la herramienta de red STRING, que se utiliza para investigar las interacciones conocidas entre las proteínas codificadas por los genes (Figura 5).

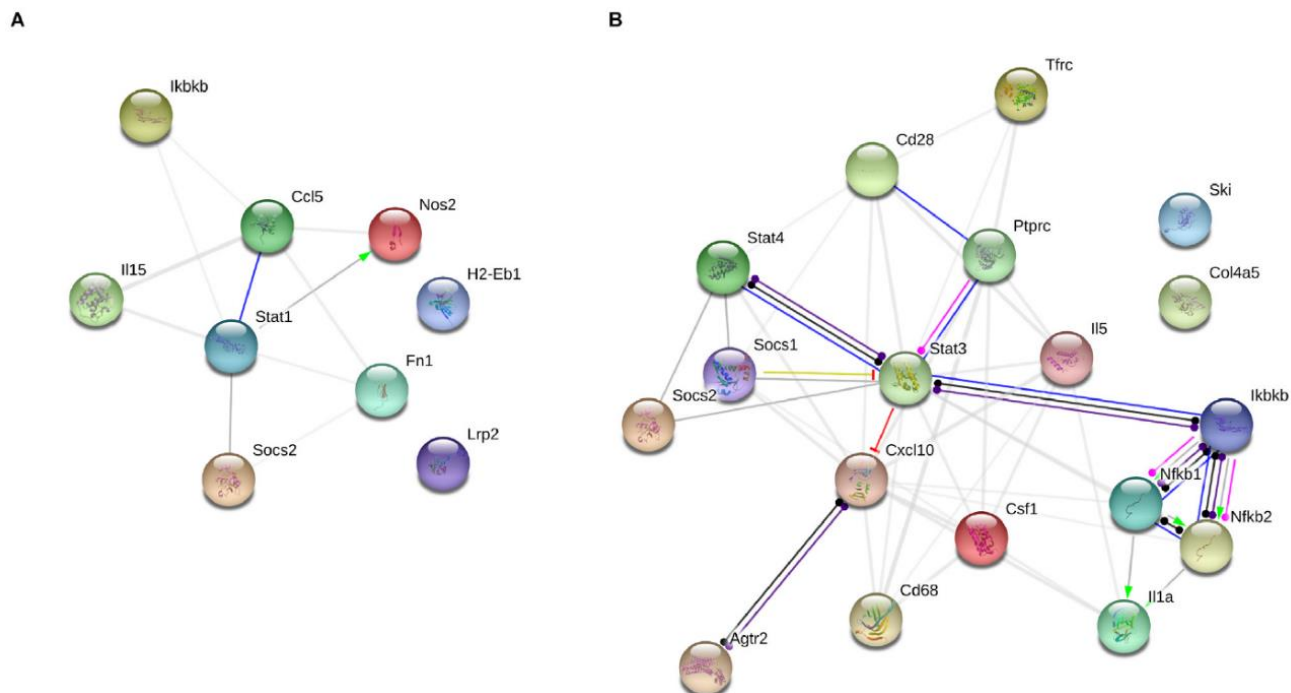


Figura 5. Redes de interacción STRING para DEGs en machos y hembras.

Redes de interacción STRING para DEGs en machos y hembras. (A) En machos, 7 de los 9 (77.8%) DEGs tenían interacciones conocidas; (B) en hembras, 16 de los 18 (88.8%) DEGs tenían interacciones conocidas entre sus proteínas codificadas. Para ambas redes, los términos de ontología génica más enriquecidos están relacionados con la respuesta celular a las citoquinas. DEGs: genes diferencialmente expresados.

Fuente: Gezer et al., 2020.

En los machos, la regulación a la baja de los DEGs sugiere una respuesta inmune más atenuada, caracterizada por una menor activación inflamatoria. No obstante, la baja expresión de *Socs2*, un regulador clave de la señalización de citoquinas a través de la vía JAK/STAT (Alexander, 2002), podría comprometer la regulación eficiente de la inflamación. Por el contrario, en las hembras, la mayor cantidad de genes regulados al alza refleja una respuesta inflamatoria más activa y proinflamatoria. Sin embargo, la regulación a la baja de genes inflamatorios clásicos, como *Cd68* e *Il1a*, junto con la regulación al alza de *Socs2*, apunta a la presencia de mecanismos más efectivos para moderar la inflamación y evitar que esta se torne descontrolada, sugiriendo un perfil inmunológico más dinámico y balanceado en las hembras. Esta dualidad podría tener implicaciones importantes en la progresión y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la EP.

5.2 Citoquinas locales y sistémicas en modelos de la EP

Las citoquinas desempeñan un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria. En el contexto de la EP, su desequilibrio puede contribuir a la neurodegeneración al amplificar procesos inflamatorios locales y sistémicos (Chauhan et al., 2021; Magnusen et al., 2021). En el estudio de Hamdaoui y colaboradores (2022), mencionado anteriormente, se estudió también el perfil de citoquinas en el plasma de crías expuestas a aerosoles de paraquat y nTiO₂. Se analizaron ocho citoquinas (MCP-1, Cxcl1, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α), de las cuales solo dos fueron detectadas: MMP12 y Cxcl1. En donde la exposición al paraquat provocó un aumento significativo de la expresión de Cxcl1 en comparación con los controles, lo que sugiere una inflamación sistémica leve; sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de citoquinas circulantes entre hembras y machos. De manera similar, el estudio de Liu y colaboradores (2019) no se encontraron diferencias entre sexos en cuanto a los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α e IL-6) inducidas por LPS en ratas en el hipocampo y la corteza cerebral.

Por otro lado, el estudio Mitra y colaboradores (2015), se evaluaron los niveles de TNF- α en la corteza frontal, el hipocampo, la sustancia negra y el plasma de ratones de ambos sexos tratados con rotenona. En condiciones basales, no se observaron diferencias entre sexos en la corteza frontal ni en el hipocampo, sin embargo, en la sustancia negra el nivel de TNF- α fue mayor en las hembras. Después del tratamiento, el TNF- α aumentó significativamente en la corteza frontal y la sustancia negra en ambos sexos, mientras que en el hipocampo los niveles permanecieron sin cambios. A nivel sistémico, únicamente los machos tratados con rotenona presentaron un aumento significativo de TNF- α en plasma, mientras que en hembras los niveles se mantuvieron similares a los controles. Estos hallazgos reflejan diferencias en la respuesta inflamatoria basal y un perfil diferenciado por sexo en la regulación de TNF- α .

En otro estudio de Mitra t (2016), al utilizar MTPT se reportó un aumento significativo del TNF- α en la sustancia negra, alcanzando su nivel máximo en el día 3 en ambos sexos. Este incremento estuvo asociado con la activación glial y reflejó una inflamación neurodegenerativa importante. Sin embargo, la suplementación con estrógenos antes del tratamiento atenuó los niveles de TNF- α , reflejando el efecto antiinflamatorio de los ER. En contraste, el bloqueo de estos receptores con tamoxifeno exacerbó la inflamación al elevar los niveles de TNF- α en ambos sexos. A pesar de esta tendencia general, en las hembras, los niveles reducidos de estrógeno tras el tratamiento

favorecieron un aumento más pronunciado de TNF- α en comparación con los machos, en quienes la regulación de TNF- α parece no depender de los niveles de estrógeno. Estos resultados muestran el impacto del estrógeno y sus receptores en la modulación de citoquinas inflamatorias, demostrando un dimorfismo sexual en la respuesta neuroinflamatoria en la EP.

Por último, el estudio de Wu y colaboradores (2016) investigó el impacto del estrés crónico leve en la neuroinflamación utilizando modelos transgénicos A53T que sobreexpresan α -sin. En este estudio se observó una marcada activación microglial en la sustancia negra de los machos, acompañada por un aumento significativo de las citoquinas IL-1 β , IL-6 e IFN- γ . En contraste, las hembras no presentaron cambios significativos en la activación microglial ni en los niveles de estas citoquinas, lo que podría estar relacionado con la acción protectora del estrógeno y sus receptores en la sustancia negra, como se ha propuesto en el estudio anterior (Mitra et al., 2016) y en otras investigaciones (Ciesielska et al., 2007; Poirier et al., 2022; Smith-Bouvier et al., 2008). Estos resultados muestran un dimorfismo sexual en la respuesta neuroinflamatoria al estrés crónico leve, sugiriendo que los machos son más vulnerables a los efectos proinflamatorios del estrés crónico leve. Además, la ausencia de la activación microglial en ratones de tipo salvaje expuestos al estrés crónico leve sugiere que esta respuesta inflamatoria es específica de los modelos patológicos y depende del contexto genético y ambiental.

Estos estudios evidencian la complejidad de la regulación de las citoquinas inflamatorias en la EP. Mientras que algunos estudios no reportaron diferencias sexuales en los niveles de citoquinas proinflamatorias en modelos experimentales específicos (Hamdaoui et al., 2022; S. Liu et al., 2019), otros si evidenciaron un dimorfismo sexual (Gezer et al., 2020; Mitra et al., 2015, 2016; Wu et al., 2016). Es importante destacar que estas diferencias sexuales se observaron principalmente a nivel local en regiones específicas del SNC, como la sustancia negra o el mesencéfalo, donde factores como la densidad de la microglía, los ER y las características del microambiente cerebral parecen desempeñar un papel clave. Por el contrario, las respuestas inflamatorias sistémicas resultaron más homogéneas entre machos y hembras en los modelos analizados. Estos resultados destacan no solo la influencia de factores genéticos y hormonales en la respuesta inflamatoria, sino también la relevancia de las condiciones experimentales, como el tipo de tóxico y la exposición al estrés crónico, en la progresión de la neuroinflamación y el daño dopaminérgico. Comprender estas diferencias entre sexos es fundamental para entender los mecanismos subyacentes a la EP.

5.3 El rol de la microglía en la respuesta neuroinflamatoria entre hembras y machos

De los 29 artículos seleccionados 22 utilizaron el marcador Iba1, CD68, CD11b y CD11c para evaluar la activación de la microglía. De estos, 16 no reportaron diferencias significativas relacionadas con el sexo en los roedores (Brendza et al., 2021; C. Chen et al., 2020; Cheng et al., 2023; De Miranda et al., 2021; Du et al., 2021; Ekmark-Lewén et al., 2023; Fauser et al., 2021; Francardo et al., 2019; Johnson et al., 2021; Langley et al., 2018, 2021; Nam et al., 2021; Olesen et al., 2018; Rauschenberger et al., 2022; Roshanbin et al., 2021; B. Song et al., 2022). Sin embargo, otros estudios han identificado un claro dimorfismo sexual en la respuesta inflamatoria mediada por la microglía, destacando la influencia de factores hormonales, vías de señalización específicas y diferencias regionales, los cuales se analizarán a continuación (Costa et al., 2018; Isenbrandt et al., 2023; Mitra et al., 2015, 2016; Somensi et al., 2021; Wu et al., 2016).

Los estudios de Mitra y colaboradores (2015, 2016) exploraron diferencias sexuales y regionales en modelos de la EP inducidos por rotenona y MPTP, evidenciando patrones distintivos en la respuesta inflamatoria y antioxidante. En el modelo con rotenona, la actividad antioxidante aumentó en todas las regiones analizadas (corteza frontal, hipocampo y sustancia negra), pero fue insuficiente en los machos para proteger la sustancia negra, donde esta región presentó una mayor vulnerabilidad al daño oxidativo. Además la microglía mostró una menor activación en la corteza frontal. En las hembras, en cambio, la microglía presentó una activación más homogénea y generalizada, acompañada de una disminución en el número de astrocitos. Estas diferencias parecen estar influenciadas por los niveles de estrógenos, que no solo potenciaron la actividad antioxidante, sino que también redujeron la inflamación al modular la expresión de TNF- α .

En el modelo con MPTP, los machos presentaron una activación microglial más aguda, alcanzando su pico en el día 3, mientras que en hembras esta fue más sostenida, observándose incrementos en el día 1 y 7. También, los astrocitos presentaron patrones de cambio diferencial, en los machos, su número disminuyó significativamente en el día 7, mientras que en las hembras su aumento fue más persistente. Además, en las hembras, los niveles más altos de estrógenos y la activación de los ER- β promovieron una mayor interacción con RelB, lo que sugiere una posible activación compensatoria de la vía no canónica del NF- κ B asociada a funciones reguladoras, que podrían atenuar la inflamación. Mientras que, en los machos, la activación de la vía canónica del NF- κ B (p65) fue más marcada tras el tratamiento con MPTP, lo que sugiere una respuesta inflamatoria más sostenida y menos regulada.

También, los resultados obtenidos en el estudio de Costa y colaboradores (2018) evidencian un claro dimorfismo sexual en la activación microglial, astrocítica y la pérdida neuronal. En este estudio se destaca el papel del receptor Rhes en la regulación de la neuroinflamación y la neurodegeneración dopaminérgica. La microgliosis, evaluada mediante la inmunorreactividad de CD11b en la SNpc y el caudado putamen, fue significativamente más pronunciada en los ratones macho KO de *Rhes* en comparación con las hembras, las cuales mostraron una activación microglial limitada, dependiente de la edad. De manera similar, los astrocitos mostraron un patrón diferencial según el sexo. La astrogliosis evaluada mediante la inmunorreactividad de GFAP fue prominente en los machos, mientras que en las hembras fue ausente o limitada al caudado putamen en animales de mayor edad. Este dimorfismo sexual resalta la mayor susceptibilidad de los machos a la neurodegeneración, mientras que las hembras parecen estar protegidas. Además, los machos de mediana edad (12 meses) presentaron mayor neuroinflamación y pérdida neuronal que los adultos jóvenes (3 meses), lo que evidencia que la edad amplifica la susceptibilidad masculina a procesos neurodegenerativos.

Por otro lado, Somensi y colaboradores (2021) estudiaron la importancia de los TLR4 en la neuroinflamación y neurodegeneración inducida por 6-OHDA, mostrando un marcado dimorfismo sexual en modelos de ratones de la EP. En los ratones hembra de tipo salvaje expuestos a 6-OHDA, se observó un aumento significativo en la actividad microglial en la sustancia negra, mediado por TLR4, mientras que este efecto no se presentó en hembras TLR4^{-/-}, lo que sugiere que este receptor juega un papel central en la activación microglial en hembras. En contraste, los machos no mostraron diferencias significativas en la densidad o morfología microglial, indicando una menor dependencia de TLR4 en su respuesta inflamatoria. Además, la ablación de TLR4 protegió a las hembras de la denervación dopaminérgica inducida por 6-OHDA, pero no tuvo el mismo efecto en los machos, lo que sugiere una interacción entre TLR4 y factores hormonales como el estrógeno en la regulación de la inflamación y neuroprotección en hembras. Por otro lado, los ratones macho presentaron déficits no motores tempranos, como comportamiento depresivo y deterioro de la memoria espacial, que fueron atenuados en los ratones TLR4^{-/-}, lo que refuerza el papel de este receptor en la mediación de los efectos neuroinflamatorios y cognitivos específicos del sexo.

En esta misma línea, el estudio de Isenbrandt y colaboradores (2023) aporta evidencia adicional sobre las diferencias sexuales en la activación microglial en un modelo de ratón de la EP, destacando el papel de factores hormonales en la regulación de esta respuesta inflamatoria. Este

estudio evaluó la densidad microglial en ratones macho y hembra, tanto gonadectomizados (GDX) como operados simuladamente (SHAM), tratados con solución salina o MPTP, además del tratamiento con dutasterida (DUT), un inhibidor de la 5 α -reductasa. Asimismo, se realizó un análisis morfológico tridimensional de la microglía, el cual reveló la presencia de dobletes microgliales, un indicador de proliferación celular, por lo que también se evaluó el número de dobletes. Los resultados mostraron un claro dimorfismo sexual, en donde la densidad y los dobletes microgliales aumentaron en machos SHAM y GDX tratados con MPTP, mientras que la DUT redujo ambos parámetros únicamente en los machos SHAM, lo que indica que la inhibición de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona podría atenuar la activación microglial en condiciones específicas.

Por otro lado, en los ratones hembra, no se observaron diferencias significativas en la densidad, ni en proliferación microglial tras el tratamiento con el MPTP (Figura 6), lo que sugiere una resistencia intrínseca a la neuroinflamación. Además, la falta de efecto de la DUT en hembras refuerza la idea de que la testosterona y su conversión a dihidrotestosterona juegan un papel clave en la exacerbación de la respuesta inflamatoria en los machos, mientras que las hembras parecen estar protegidas por mecanismos independientes de la testosterona. La capacidad de la DUT para mitigar la activación microglial en los machos SHAM sugiere que la modulación de vías dependientes de la testosterona podría ser una estrategia efectiva para reducir la neuroinflamación en hombres con la EP. Sin embargo, la resiliencia observada en las hembras resalta la necesidad de enfoques diferenciados según el sexo, ya que los mecanismos hormonales que protegen a las mujeres podrían requerir estrategias terapéuticas específicas.

A diferencia de los estudios previos que destacaron un marcado dimorfismo sexual en la activación microglial, el estudio de Rauschenberger y colaboradores (2022), no encontró diferencias entre los sexos en la expresión de CD11b. Este estudio utilizó un modelo de ratón con doble mutación A30P/A53T de α -sin que mostró una neurodegeneración dopaminérgica dependiente de la edad, acompañada de un aumento significativo de microglía y astrocitos reactivos en la sustancia negra y el estriado. Este aumento fue más pronunciado en los ratones envejecidos (16-17 meses) en comparación con los más jóvenes (2-3 meses). También se observó una mayor infiltración de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en el cerebro de los ratones

envejecidos, particularmente en el estriado. Sin embargo, no se reportó un dimorfismo sexual en la respuesta neuroinflamatoria.

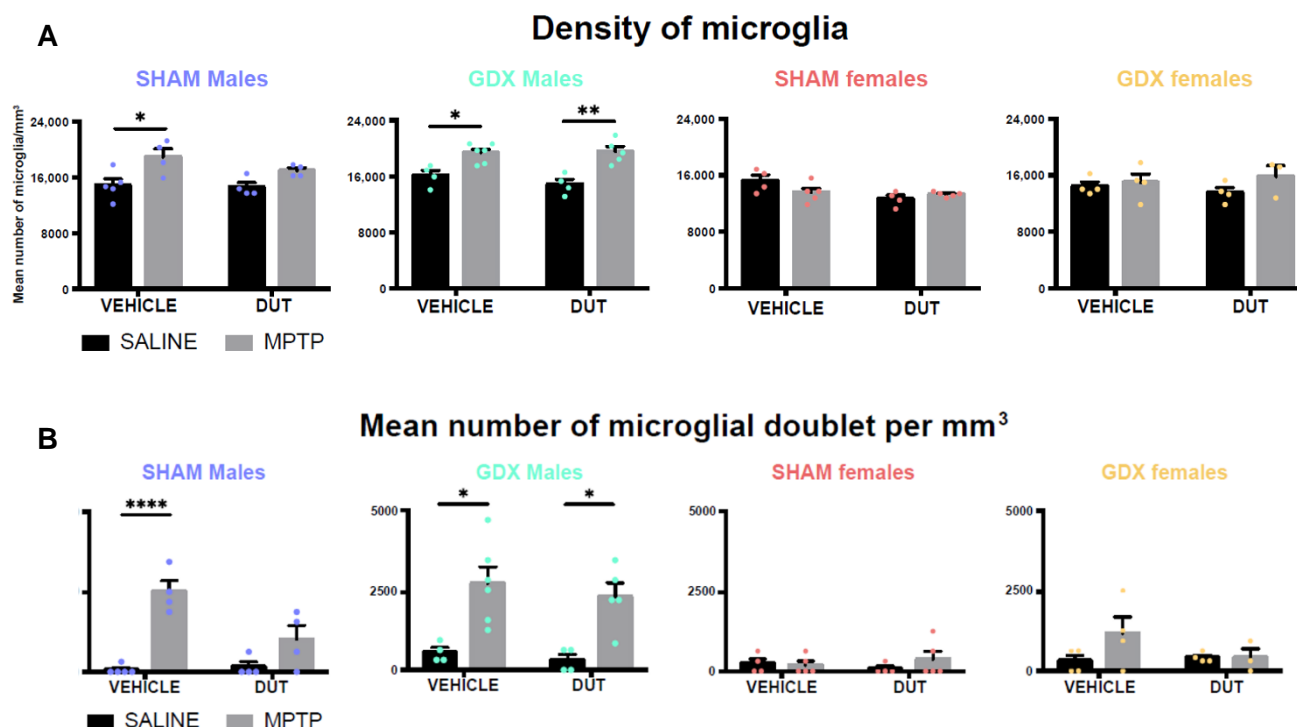


Figura 6. Densidad y recuento de microglías en el estriado en machos y hembras.

(A) Densidad de la microglía. En los gráficos se muestra el recuento de células positivas para Iba1 en el estriado de ratones macho (SHAM y GDX) y hembras (SHAM y GDX). Los valores mostrados son el número medio de células positivas para Iba1 por mm³ ± EEM de 4 imágenes de 4-6 ratones por grupo y de 7 a 25 microglías por imagen. ANOVA de dos vías, prueba post hoc de Tukey: * p < 0.05 y ** p < 0.01. (B) Recuento de microglías en proceso de división en el estriado en machos y hembras (SHAM y GDX). Los valores mostrados son el número promedio de microglías en división por imagen ± EEM de 4 imágenes de 4-6 ratones por grupo, con un rango de 0 a 4 microglías en división por imagen. ANOVA de dos vías, prueba post-hoc de Tukey: * p < 0.05 y **** p < 0.0001. DUT: dutasterida; EEM: error estándar de la media; GDX: gonadectomía; Iba1: *ionized calcium-binding adapter molecule 1*; MPTP: 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; SHAM: operación simulada.

Fuente: Modificado de Isenbrandt et al., 2023.

Por otro lado, el estudio de Roshanbin y colaboradores (2021) investigó las características neuroinflamatorias y patológicas en un modelo transgénico de α -sin (L61). Aunque no se encontraron diferencias significativas en la activación microglial, medida mediante Iba1, sí se identificaron diferencias relacionadas con el sexo en la acumulación de oligómeros de α -sinucleína y en la gravedad de los síntomas motores, siendo los machos más susceptibles a ambos procesos. Estos resultados sugieren que, si bien la microglía no desempeña un papel dimórfico en este modelo, otros mecanismos, como el manejo de proteínas mal plegadas o la susceptibilidad neuronal, podrían contribuir a las diferencias entre sexos observadas en la progresión de la enfermedad. Lo que resalta la importancia de explorar múltiples aspectos de la patología de la EP para comprender mejor cómo el dimorfismo sexual impacta en su evolución.

Por último, el impacto de las variantes de α -sin sobre la microglía y su interacción con el sistema inmunológico fue investigado por Olesen y colaboradores (2018). Este estudio examinó cómo las variantes de α -sin (monomérica, nitrada y fibrilar) inyectadas subcutáneamente, afectan a los linfocitos T CD4⁺ y la microglía en ratones de ambos sexos. La α -sin nitrada promovió la expansión de linfocitos T CD4⁺, mientras que la variante fibrilar incrementó los linfocitos T reguladores (Foxp3⁺). Aunque no se observó deposición de α -sin en el cerebro, las variantes indujeron cambios en el fenotipo de la microglía. La α -sin monomérica promovió una microglía más activa, con mayor capacidad para interactuar con los linfocitos T, mediante un aumento en la expresión de CD200R y CD54. La α -sin fibrilar también elevó la expresión de CD54, pero redujo la expresión de CD11c, mientras que la variante nitrada no generó cambios significativos en la polarización microglial. Estos resultados sugieren que la microglía ajusta su fenotipo de manera dependiente de la variante de la α -sin presente, incluso en ausencia de neurodegeneración activa. Aunque no se observaron diferencias entre machos y hembras en la activación microglial, estos resultados resaltan cómo las variantes de α -sin pueden modular la respuesta microglial y ajustarla según el estímulo presente, incluso en ausencia de neurodegeneración activa.

CONCLUSIONES

Los estudios revisados evidencian diferencias específicas del sexo en la expresión génica asociada con la regulación neuroinflamatoria en modelos de roedores de la EP. En los machos, la regulación a la baja de genes inflamatorios indica una respuesta inmune más atenuada, pero posiblemente menos eficiente en el control de la inflamación debido a la baja expresión de reguladores como *Socs2*. Mediadores inflamatorios como iNOS y mPGES-1 sugieren una mayor susceptibilidad de los machos a entornos proinflamatorios, lo que podría contribuir a una mayor vulnerabilidad neurodegenerativa. Por otro lado, en las hembras, la mayor activación de genes proinflamatorios, junto con mecanismos compensatorios como la regulación al alza de *Socs2*, sugiere un sistema inmune más dinámico y equilibrado.

La regulación de las citoquinas proinflamatorias en modelos de roedores de la EP varía según el contexto local o sistémico y entre sexos. Aunque los niveles circulantes de citoquinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6 no evidenciaron diferencias significativas entre machos y hembras en algunos estudios, se reportó un caso en el que se observó un aumento específico del TNF- α plasmático en los machos. Por otro lado, las respuestas locales en regiones específicas del SNC, como la sustancia negra y mesencéfalo, reflejaron un claro dimorfismo sexual. En los machos, el TNF- α presentó una regulación menos dependiente de los niveles de estrógenos, con respuestas más localizadas y menos moduladas. En las hembras, los niveles elevados de estrógenos y la funcionalidad de los ER- β atenuaron las respuestas inflamatorias, destacando su papel protector. Estos resultados permiten evidenciar que la regulación de las citoquinas proinflamatorias no solo depende del sexo, sino también del tipo de estímulo, el entorno experimental y la región cerebral afectada.

En cuanto al rol de la microglía, los estudios muestran que los machos tienden a presentar una respuesta más localizada e intensa, mientras que las hembras exhiben una activación más homogénea y sostenida, lo que evidencia estrategias inflamatorias diferenciadas influenciadas por niveles elevados de estrógenos y otras hormonas sexuales. Asimismo, la interacción entre la microglía y los astrocitos parece estar modulada por factores hormonales y vías inflamatorias específicas, como el NF- κ B y los receptores TLR4. Estas diferencias no solo afectan la progresión de la EP, sino que también resaltan la necesidad de considerar el dimorfismo sexual en el diseño de estrategias terapéuticas, particularmente aquellos dirigidos a regular las vías hormonales y sus efectos en la respuesta neuroinflamatoria.

Estas diferencias específicas del sexo en la regulación neuroinflamatoria y neuroprotectora no solo aportan un entendimiento más profundo de los mecanismos moleculares implicados en la EP, sino que también resaltan la necesidad de replantear las estrategias terapéuticas desde una perspectiva sexo-específica. Incorporar este enfoque podría optimizar los tratamientos y avanzar hacia una medicina personalizada que considere las particularidades biológicas de cada sexo. Estos resultados refuerzan la necesidad de incluir ambos sexos en los modelos experimentales para lograr una comprensión más integral de los procesos neurodegenerativos.

REFERENCIAS:

- Acosta-Martínez, M. (2020). Shaping microglial phenotypes through estrogen receptors: Relevance to sex-specific neuroinflammatory responses to brain injury and disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 375(1), 223–236. <https://doi.org/10.1124/JPET.119.264598>
- Aguzzi, A., Barres, B. A., & Bennett, M. L. (2013). Microglia: Scapegoat, Saboteur, or Something Else? *Science*, 339(6116), 156–161. <https://doi.org/10.1126/science.1227901>
- Alcalay, R. N., Wolf, P., Levy, O. A., Kang, U. J., Waters, C., Fahn, S., Ford, B., Kuo, S. H., Vanegas, N., Shah, H., Liang, C., Narayan, S., Pauciulo, M. W., Nichols, W. C., Gan-Or, Z., Rouleau, G. A., Chung, W. K., Oliva, P., Keutzer, J., ... Zhang, X. K. (2018). Alpha galactosidase A activity in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 112, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.01.012>
- Alexander, W. S. (2002). Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2(6), 410–416. <https://doi.org/10.1038/nri818>
- Antonini, A., Fung, V. S. C., Boyd, J. T., Slevin, J. T., Hall, C., Chatamra, K., Eaton, S., & Benesh, J. A. (2016). Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 31(4), 530–537. <https://doi.org/10.1002/mds.26528>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Baba, Y., Putzke, J. D., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K., & Uitti, R. J. (2005). Gender and the Parkinson's disease phenotype. *Journal of Neurology*, 252(10), 1201–1205. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0835-7>
- Baldereschi, M., Di Carlo, A., Rocca, W. A., Vanni, P., Maggi, S., Perissinotto, E., Grigoletto, F., Amaducci, L., & Inzitari, D. (2000). Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. *Neurology*, 55(9), 1358–1363. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.9.1358>

- Ball, N., Teo, W. P., Chandra, S., & Chapman, J. (2019). Parkinson's disease and the environment. *Frontiers in Neurology, 10*, 218. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00218>
- Ben-Joseph, A., Marshall, C. R., Lees, A. J., & Noyce, A. J. (2020). Ethnic Variation in the Manifestation of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Journal of Parkinson's Disease, 10*(1), 31–45. <https://doi.org/10.3233/JPD-191763>
- Bjornestad, A., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., & Alves, G. (2016). Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism and Related Disorders, 22*, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.007>
- Blesa, J., & Przedborski, S. (2014). Parkinson's disease: Animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Frontiers in Neuroanatomy, 8*, 155. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00155>
- Bollinger, J. L., Bergeon Burns, C. M., & Wellman, C. L. (2016). Differential effects of stress on microglial cell activation in male and female medial prefrontal cortex. *Brain, Behavior, and Immunity, 52*, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.003>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging, 24*, 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Brendza, R., Lin, H., Stark, K., Foreman, O., Tao, J., Pierce, A., Ngu, H., Shen, K., Easton, A. E., Bhangale, T., Chang, D., Bingol, B., & Friedman, B. A. (2021). Genetic ablation of Gpnmb does not alter synuclein-related pathology. *Neurobiology of Disease, 159*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105494>
- Bridi, J. C., & Hirth, F. (2018). Mechanisms of α -Synuclein induced synaptopathy in parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience, 12*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00080>
- Campanelli, F., Natale, G., Marino, G., Ghiglieri, V., & Calabresi, P. (2022). Striatal glutamatergic hyperactivity in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease, 168*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105697>
- Castaño, A., Herrera, A. J., Cano, J., & Machado, A. (1998). Lipopolysaccharide intranigral injection induces inflammatory reaction and damage in nigrostriatal dopaminergic system. *Journal of Neurochemistry, 70*(4), 1584–1592. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70041584.x>

- Cebrián, C., Zucca, F. A., Mauri, P., Steinbeck, J. A., Studer, L., Scherzer, C. R., Kanter, E., Budhu, S., Mandelbaum, J., Vonsattel, J. P., Zecca, L., Loike, J. D., & Sulzer, D. (2014). MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nature Communications*, 5, 3633. <https://doi.org/10.1038/ncomms4633>
- Cerri, S., Mus, L., & Blandini, F. (2019). Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease*, 9(3), 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
- Chauhan, P., Sheng, W. S., Hu, S., Prasad, S., & Lokensgard, J. R. (2021). Differential cytokine-induced responses of polarized microglia. *Brain Sciences*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/brainsci11111482>
- Chen, C., Guderyon, M. J., Li, Y., Ge, G., Bhattacharjee, A., Ballard, C., He, Z., Masliah, E., Clark, R. A., O'Connor, J. C., & Li, S. (2020). Non-toxic HSC Transplantation-Based Macrophage/Microglia-Mediated GDNF Delivery for Parkinson's Disease. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*, 17, 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.11.013>
- Chen, J.-F., Xu, K., Petzer, J. P., Staal, R., Xu, Y.-H., Beilstein, M., Sonsalla, P. K., Castagnoli, K., Castagnoli, N., & Schwarzschild, M. A. (2001). Neuroprotection by Caffeine and A 2A Adenosine Receptor Inactivation in a Model of Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(10), RC143. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-10-j0001.2001>
- Cheng, X., Tang, Y., Vidyadhara, D. J., Li, B. Z., Zimmerman, M., Pak, A., Nareddula, S., Edens, P. A., Chandra, S. S., & Chubykin, A. A. (2023). Impaired pre-synaptic plasticity and visual responses in auxilin-knockout mice. *iScience*, 26(10). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107842>
- Ciesielska, A., Joniec, I., Kurkowska-Jastrzębska, I., Przybyłkowski, A., Gromadzka, G., Członkowska, A., & Członkowski, A. (2007). Influence of age and gender on cytokine expression in a murine model of Parkinson's disease. *NeuroImmunoModulation*, 14(5), 255–265. <https://doi.org/10.1159/000113432>
- Çınar, E., Tel, B. C., & Şahin, G. (2022). Neuroinflammation in Parkinson's Disease and its Treatment Opportunities. *Balkan Medical Journal*, 39(5), 318–333. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-7-100>

- Coleman, C., & Martin, I. (2022). Unraveling Parkinson's Disease Neurodegeneration: Does Aging Hold the Clues? *Journal of Parkinson's Disease*, 12(8), 2321–2338. <https://doi.org/10.3233/JPD-223363>
- Colombo, D., Abbruzzese, G., Antonini, A., Barone, P., Bellia, G., Franconi, F., Simoni, L., Attar, M., Zagni, E., Haggiag, S., & Stocchi, F. (2015). The “gender factor” in wearing-off among patients with parkinson's disease: A post hoc analysis of DEEP study. *Scientific World Journal*, 2015, 787451. <https://doi.org/10.1155/2015/787451>
- Costa, G., Pinna, A., Porceddu, P. F., Casu, M. A., Di Maio, A., Napolitano, F., Usiello, A., & Morelli, M. (2018). Rhes counteracts dopamine neuron degeneration and neuroinflammation depending on gender and age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00163>
- Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., & Schiffer, L. M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *The New England Journal of Medicine*, 276(7), 374–379. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760703>
- Dahodwala, N., Shah, K., He, Y., Wu, S. S., Schmidt, P., Cubillos, F., & Willis, A. W. (2018). Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease. *Neurology*, 90(1), E48–E54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004764>
- Datla, K. P., Murray, H. E., Pillai, A. V., Gillies, G. E., & Dexter, D. T. (2003). Differences in dopaminergic neuroprotective effects of estrogen during estrous cycle. *Neuroreport*, 14(1), 47–50. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000050300.92401.45>
- De Miranda, B. R., Castro, S. L., Rocha, E. M., Bodle, C. R., Johnson, K. E., & Greenamyre, J. T. (2021). The industrial solvent trichloroethylene induces LRRK2 kinase activity and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 153. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105312>
- De Miranda, B. R., Fazzari, M., Rocha, E. M., Castro, S., & Greenamyre, J. T. (2019). Sex Differences in Rotenone Sensitivity Reflect the Male-to-Female Ratio in Human Parkinson's Disease Incidence. *Toxicological Sciences*, 170(1), 133–143. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz082>
- Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews*, 42, 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>

- Deng, I., Corrigan, F., Zhai, G., Zhou, X. F., & Bobrovskaya, L. (2020). Lipopolysaccharide animal models of Parkinson's disease: Recent progress and relevance to clinical disease. *Brain, Behavior, and Immunity - Health*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100060>
- Diaz-Jimenez, D., Kolb, J. P., & Cidlowski, J. A. (2021). Glucocorticoids as Regulators of Macrophage-Mediated Tissue Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669891>
- DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139, 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Doens, D., & Fernández, P. L. (2014). Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Neuroinflammation*, 11. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-48>
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(S1), S3–S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>
- Dovonou, A., Bolduc, C., Soto Linan, V., Gora, C., Peralta, M. R., & Lévesque, M. (2023). Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions. *Translational Neurodegeneration*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00368-8>
- Du, T., Li, G., Luo, H., Pan, Y., Xu, Q., & Ma, K. (2021). Hippocampal alpha-synuclein mediates depressive-like behaviors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 95, 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.020>
- Ekmark-Lewén, S., Aniszewska, A., Molisak, A., Gumucio, A., Lindström, V., Kahle, P. J., Nordström, E., Möller, C., Fälting, J., Lannfelt, L., Bergström, J., & Ingelsson, M. (2023). Reduction of brain stem pathology and transient amelioration of early cognitive symptoms in transgenic mice treated with a monoclonal antibody against α -synuclein oligomers/protofibrils. *Aging Brain*, 4, 100086. <https://doi.org/10.1016/j.nbas.2023.100086>
- Ekstrand, M. I., & Galter, D. (2009). The MitoPark Mouse - An animal model of Parkinson's disease with impaired respiratory chain function in dopamine neurons. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(SUPPL. 3). [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70811-9](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70811-9)

- Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, P. J., Moisan, F., Galanaud, J. P., Delemotte, B., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *66*(4), 494–504. <https://doi.org/10.1002/ana.21717>
- Elmore, M. R. P., Najafi, A. R., Koike, M. A., Dagher, N. N., Spangenberg, E. E., Rice, R. A., Kitazawa, M., Matusow, B., Nguyen, H., West, B. L., & Green, K. N. (2014). Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. *Neuron*, *82*(2), 380–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.040>
- Fauser, M., Ricken, M., Markert, F., Weis, N., Schmitt, O., Gimsa, J., Winter, C., Badstübner-Meeske, K., & Storch, A. (2021). Subthalamic nucleus deep brain stimulation induces sustained neurorestoration in the mesolimbic dopaminergic system in a Parkinson's disease model. *Neurobiology of Disease*, *156*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105404>
- Fields, C. R., Bengoa-Vergniory, N., & Wade-Martins, R. (2019). Targeting Alpha-Synuclein as a Therapy for Parkinson's Disease. In *Frontiers in Molecular Neuroscience* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00299>
- Francardo, V., Geva, M., Bez, F., Denis, Q., Steiner, L., Hayden, M. R., & Cenci, M. A. (2019). Pridopidine Induces Functional Neurorestoration Via the Sigma-1 Receptor in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, *16*(2), 465–479. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00699-9>
- Franco, R., & Fernández-Suárez, D. (2015). Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Progress in Neurobiology*, *131*, 65–86. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.05.003>
- Frentzel, D., Judanin, G., Borozdina, O., Klucken, J., Winkler, J., & Schlachetzki, J. C. M. (2017). Increase of reproductive life span Delays age of onset of parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *8*, 397. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00397>
- Gao, H. M., Kotzbauer, P. T., Uryu, K., Leight, S., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2008). Neuroinflammation and oxidation/nitration of α -synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, *28*(30), 7687–7698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0143-07.2008>

- GBD 2016 Neurology Collaborator. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(5), 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- George, S., & Brundin, P. (2015). Immunotherapy in Parkinson's disease: Micromanaging alpha-synuclein aggregation. *Journal of Parkinson's Disease*, *5*(3), 413–424. <https://doi.org/10.3233/JPD-150630>
- Georgiev, D., Hamberg, K., Hariz, M., Forsgren, L., & Hariz, G. M. (2017). Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurologica Scandinavica*, *136*(6), 570–584. <https://doi.org/10.1111/ane.12796>
- Gezer, A. O., Kochmanski, J., VanOeveren, S. E., Cole-Strauss, A., Kemp, C. J., Patterson, J. R., Miller, K. M., Kuhn, N. C., Herman, D. E., McIntire, A., Lipton, J. W., Luk, K. C., Fleming, S. M., Sortwell, C. E., & Bernstein, A. I. (2020). Developmental exposure to the organochlorine pesticide dieldrin causes male-specific exacerbation of α -synuclein-preformed fibril-induced toxicity and motor deficits. *Neurobiology of Disease*, *141*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104947>
- Gillies, G. E., Pienaar, I. S., Vohra, S., & Qamhawi, Z. (2014). Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *35*(3), 370–384. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.02.002>
- Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, *330*(6005), 841–845. <https://doi.org/10.1126/science.1194637>
- Gopinath, A., Mackie, P. M., Phan, L. T., Tansey, M. G., & Khoshbouei, H. (2023). The complex role of inflammation and gliotransmitters in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *176*, 105940. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105940>
- Gundersen, V. (2021). Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? *Frontiers in Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.580311>
- Guneykaya, D., Ivanov, A., Hernandez, D. P., Haage, V., Wojtas, B., Meyer, N., Maricos, M., Jordan, P., Buonfiglioli, A., Gielniewski, B., Ochocka, N., Cömert, C., Friedrich, C., Artiles, L. S., Kaminska, B., Mertins, P., Beule, D., Kettenmann, H., & Wolf, S. A. (2018).

- Transcriptional and Translational Differences of Microglia from Male and Female Brains. *Cell Reports*, 24(10), 2773–2783. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.001>
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J. G., Leenders, K. L., Eshuis, S., Booij, J., Dluzen, D. E., & Horstink, M. W. I. M. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(8), 819–824. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103788>
- Haddad, F., Sawalha, M., Khawaja, Y., Najjar, A., & Karaman, R. (2018). Dopamine and levodopa prodrugs for the treatment of Parkinson's disease. *Molecules*, 23(1). <https://doi.org/10.3390/molecules23010040>
- Hamdaoui, Q., Zekri, Y., Richard, S., Aubert, D., Guyot, R., Markossian, S., Gauthier, K., Gaielevrel, F., Bencsik, A., & Flamant, F. (2022). Prenatal exposure to paraquat and nanoscaled TiO₂ aerosols alters the gene expression of the developing brain. *Chemosphere*, 287. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132253>
- Hanamsagar, R., Alter, M. D., Block, C. S., Sullivan, H., Bolton, J. L., & Bilbo, S. D. (2017). Generation of a microglial developmental index in mice and in humans reveals a sex difference in maturation and immune reactivity. *GLIA*, 65(9), 1504–1520. <https://doi.org/10.1002/glia.23176>
- He, X., Yuan, W., Li, Z., Hou, Y., Liu, F., & Feng, J. (2018). 6-Hydroxydopamine induces autophagic flux dysfunction by impairing transcription factor EB activation and lysosomal function in dopaminergic neurons and SH-SY5Y cells. *Toxicology Letters*, 283, 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.11.017>
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., & Postuma, R. B. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34(10), 1464–1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>
- Hernández-Baltazar, D., Mendoza-Garrido, M. E., & Martínez-Fong, D. (2013). Activation of GSK-3 β and Caspase-3 Occurs in Nigral Dopamine Neurons during the Development of Apoptosis Activated by a Striatal Injection of 6-Hydroxydopamine. *PLOS ONE*, 8(8), e70951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070951>
- Hernández-Romero, M. D. C., Argüelles, S., Villarán, R. F., De Pablos, R. M., Delgado-Cortés, M. J., Santiago, M., Herrera, A. J., Cano, J., & Machado, A. (2008). Simvastatin prevents the inflammatory process and the dopaminergic degeneration induced by the intranigral injection

- of lipopolysaccharide. *Journal of Neurochemistry*, 105(2), 445–459. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05148.x>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 7(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Ikeda-Matsuo, Y., Miyata, H., Mizoguchi, T., Ohama, E., Naito, Y., Uematsu, S., Akira, S., Sasaki, Y., & Tanabe, M. (2019). Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 124, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.11.004>
- Isenbrandt, A., Coulombe, K., Morissette, M., Bourque, M., Lamontagne-Proulx, J., Di Paolo, T., & Soulet, D. (2023). Three-Dimensional Analysis of Sex- and Gonadal Status- Dependent Microglial Activation in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Pharmaceuticals*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/ph16020152>
- Isenbrandt, A., Morissette, M., Bourque, M., Lamontagne-Proulx, J., Coulombe, K., Soulet, D., & Di Paolo, T. (2021). Effect of sex and gonadectomy on brain MPTP toxicity and response to dutasteride treatment in mice. *Neuropharmacology*, 201, 108784. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108784>
- Janca, A. (2002). Parkinson's disease from WHO perspective and a public health point of view. *Parkinsonism and Related Disorders*, 9(1), 3–6. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(02\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(02)00038-x)
- Jenner, P., Morris, H. R., Robbins, T. W., Goedert, M., Hardy, J., Ben-Shlomo, Y., Bolam, P., Burn, D., Hindle, J. V, & Brooks, D. (2013). Parkinson's disease-the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(1), 1–11. <https://doi.org/10.3233/JPD-130175>
- Johansen, K. K., Torp, S. H., Farrer, M. J., Gustavsson, E. K., & Aasly, J. O. (2018). A Case of Parkinson's Disease with No Lewy Body Pathology due to a Homozygous Exon Deletion in Parkin . *Case Reports in Neurological Medicine*, 2018, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/6838965>
- Johnson, M. E., Bergkvist, L., Stetzik, L., Steiner, J. A., Meyerdirk, L., Schulz, E., Wolfrum, E., Luk, K. C., Wesson, D. W., Krainc, D., & Brundin, P. (2021). Heterozygous GBA D490V and ATP13a2 mutations do not exacerbate pathological α -synuclein spread in the prodromal

- performed fibrils model in young mice. *Neurobiology of Disease*, 159. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105513>
- Joniec, I., Ciesielska, A., Kurkowska-Jastrzebska, I., Przybylkowski, A., Czlonkowska, A., & Czlonkowski, A. (2009). Age- and sex-differences in the nitric oxide synthase expression and dopamine concentration in the murine model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Brain Research*, 1261, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.081>
- Jurado-Coronel, J. C., Cabezas, R., Ávila Rodríguez, M. F., Echeverria, V., García-Segura, L. M., & Barreto, G. E. (2018). Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 50, 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.09.002>
- Jurga, A. M., Paleczna, M., & Kuter, K. Z. (2020). Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00198>
- Khandelwal, P. J., Herman, A. M., & Moussa, C. E. H. (2011). Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. *Journal of Neuroimmunology*, 238, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.07.002>
- Korotkova, M., & Jakobsson, P. J. (2014). Characterization of microsomal prostaglandin E synthase 1 inhibitors. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 114(1), 64–69. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12162>
- Langley, M. R., Ghaisas, S., Ay, M., Luo, J., Palanisamy, B. N., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., & Kanthasamy, A. G. (2018). Manganese exposure exacerbates progressive motor deficits and neurodegeneration in the MitoPark mouse model of Parkinson's disease: Relevance to gene and environment interactions in metal neurotoxicity. *NeuroToxicology*, 64, 240–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.06.002>
- Langley, M. R., Ghaisas, S., Palanisamy, B. N., Ay, M., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., & Kanthasamy, A. G. (2021). Characterization of nonmotor behavioral impairments and their neurochemical mechanisms in the MitoPark mouse model of progressive neurodegeneration in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 341. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113716>

- Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis. *Science*, *219*, 979–980. <https://doi.org/10.1126/science.6823561>
- Lecours, C., Bordeleau, M., Cantin, L., Parent, M., di Paolo, T., & Tremblay, M. È. (2018). Microglial implication in Parkinson's disease: Loss of beneficial physiological roles or gain of inflammatory functions? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00282>
- Lee, J., Pinares-Garcia, P., Loke, H., Ham, S., Vilain, E., & Harley, V. R. (2019). Sex-specific neuroprotection by inhibition of the Y-chromosome gene, SRY, in experimental Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(33), 16577–16582. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900406116>
- Lefèvre, N., Corazza, F., Valsamis, J., Delbaere, A., De Maertelaer, V., Duchateau, J., & Casimir, G. (2019). The number of X chromosomes influences inflammatory cytokine production following Toll-like receptor stimulation. *Frontiers in Immunology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01052>
- Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, *17*(3), 157–172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- LeWitt, P. A., & Fahn, S. (2016). Levodopa therapy for Parkinson disease A look backward and forward. *Neurology*, *86*, 86(14 Suppl 1), S3–S12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002509>
- Liu, M., & Bing Guoying. (2011). Lipopolysaccharide animal models for parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, *2011*, 327089. <https://doi.org/10.4061/2011/327089>
- Liu, S., Li, G., Tang, H., Pan, R., Wang, H., Jin, F., Yan, X., Xing, Y., Chen, G., Fu, Y., & Dong, J. (2019). Madecassoside ameliorates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in rats by activating the Nrf2-HO-1 pathway. *Neuroscience Letters*, *709*. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134386>
- Loram, L. C., Sholar, P. W., Taylor, F. R., Wiesler, J. L., Babb, J. A., Strand, K. A., Berkelhammer, D., Day, H. E. W., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2012). Sex and estradiol influence glial pro-inflammatory responses to lipopolysaccharide in rats. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(10), 1688–1699. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.02.018>

- Lynch, M. A. (2022). Exploring Sex-Related Differences in Microglia May Be a Game-Changer in Precision Medicine. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 868448. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.868448>
- MacDougall, G., Brown, L. Y., Kantor, B., & Chiba-Falek, O. (2021). The Path to Progress Preclinical Studies of Age-Related Neurodegenerative Diseases: A Perspective on Rodent and hiPSC-Derived Models. *Molecular Therapy*, 29(3), 949–972. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.01.001>
- Magnusen, A. F., Hatton, S. L., Rani, R., & Pandey, M. K. (2021). Genetic Defects and Pro-inflammatory Cytokines in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.636139>
- Mantri, S., Morley, J. F., & Siderowf, A. D. (2019). The importance of preclinical diagnostics in Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 64, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.09.011>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinson's Disease*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
- McGeer, P. L., Itagaki, S., Boyes, B. E., & McGeer, E. G. (1988). Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*, 38, 1285–1291. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1285>
- Meoni, S., Macerollo, A., & Moro, E. (2020). Sex differences in movement disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(2), 84–96. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0294-x>
- Milber, J. M., Noorigian, J. V, Morley, J. F., Petrovitch, H., White, L., Ross, G. W., & Duda, J. E. (2012). Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology*, 79(24), 2307–2314. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318278fe32>
- Mitra, S., Chakrabarti, N., Dutta, S. S., Ray, S., Bhattacharya, P., Sinha, P., & Bhattacharyya, A. (2015). Gender-specific brain regional variation of neurons, endogenous estrogen, neuroinflammation and glial cells during rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 292, 46–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.052>

- Mitra, S., Ghosh, N., Sinha, P., Chakrabarti, N., & Bhattacharyya, A. (2016). Alteration of nuclear factor-kappaB pathway promote neuroinflammation depending on the functions of estrogen receptors in substantia nigra after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment. *Neuroscience Letters*, *616*, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.046>
- Morales-Briceño, H., Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., & Rodríguez Violante, M. (2011). Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex*, *147*(1), 22–32.
- Murray, H. E., Pillai, A. V., McArthur, S. R., Razvi, N., Datla, K. P., Dexter, D. T., & Gillies, G. E. (2003). DOSE-AND SEX-DEPENDENT EFFECTS OF THE NEUROTOXIN 6-HYDROXYDOPAMINE ON THE NIGROSTRIATAL DOPAMINERGIC PATHWAY OF ADULT RATS: DIFFERENTIAL ACTIONS OF ESTROGEN IN MALES AND FEMALES. *Neuroscience*, *116*(1), 213–222. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00578-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00578-x)
- Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M., Destefano, A. L., Kara, E., Bras, J., Sharma, M., Schulte, C., Keller, M. F., Arepalli, S., Letson, C., Edsall, C., Stefansson, H., Liu, X., Pliner, H., Lee, J. H., ... Ansorge, O. (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature Genetics*, *46*(9), 989–993. <https://doi.org/10.1038/ng.3043>
- Nam, M. H., Park, J. H., Song, H. J., Choi, J. W., Kim, S., Jang, B. K., Yoon, H. H., Heo, J. Y., Lee, H., An, H., Kim, H. J., Park, S. J., Cho, D. W., Yang, Y. S., Han, S. C., Kim, S., Oh, S. J., Jeon, S. R., Park, K. D., & Lee, C. J. (2021). KDS2010, a Newly Developed Reversible MAO-B Inhibitor, as an Effective Therapeutic Candidate for Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, *18*(3), 1729–1747. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01097-4>
- Nelson, L. H., Warden, S., & Lenz, K. M. (2017). Sex differences in microglial phagocytosis in the neonatal hippocampus. *Brain, Behavior, and Immunity*, *64*, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.03.010>
- Niehaus, I., & Lange, J. H. (2003). Endotoxin: is it an environmental factor in the cause of Parkinson's disease? *Occupational and Environmental Medicine*, *60*(5), 378. <https://doi.org/10.1136/oem.60.5.378>
- Nissen, J. C. (2017). Microglial function across the spectrum of age and gender. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030561>

- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., & Schrag, A. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *72*(6), 893–901. <https://doi.org/10.1002/ana.23687>
- Olesen, M. N., Christiansen, J. R., Vang Petersen, S., Jensen, P. H., Paslawski, W., Romero-Ramos, M., & Sanchez-Guajardo, V. (2018). CD4 T cells react to local increase of α -synuclein in a pathology-associated variant-dependent manner and modify brain microglia in absence of brain pathology. *Heliyon*, *4*, 513. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018>
- Otuyemi, B., Jackson, T., Ma, R., Monteiro, A. R., Seifi, M., & Swinny, J. D. (2023). Domain and cell type-specific immunolocalisation of voltage-gated potassium channels in the mouse striatum. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *128*. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102233>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Medicine*, *18*(3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003583>
- Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates, J. R., Lafaille, J. J., Hempstead, B. L., Littman, D. R., & Gan, W. B. (2013). Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, *155*(7), 1596–1609. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.030>
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. 1817. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(2), 223–236. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Pasquini, J., Brooks, D. J., & Pavese, N. (2021). The Cholinergic Brain in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, *8*(7), 1012–1026. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13319>
- Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, Parkin, and mitochondrial fidelity in parkinson's disease. *Neuron*, *85*(2), 257–273. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.007>
- Ping, Z., Xiaomu, W., Xufang, X., Wenfeng, C., Liang, S., & Tao, W. (2018). GAPDH rs1136666 SNP indicates a high risk of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *685*, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.011>

- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Poirier, A. A., Côté, M., Bourque, M., Jarras, H., Lamontagne-Proulx, J., Morissette, M., Paolo, T. Di, & Soulet, D. (2022). Differential contribution of estrogen receptors to the intestinal therapeutic effects of 17 β -estradiol in a murine model of Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 187, 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.06.019>
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., & Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276(5321), 2045–2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I. O., & Berg, D. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(10), 1601–1608. <https://doi.org/10.1002/mds.27362>
- Ransohoff, R. M., & Brown, M. A. (2012). Innate immunity in the central nervous system. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1164–1171. <https://doi.org/10.1172/JCI58644>
- Rappold, P. M., Cui, M., Chesser, A. S., Tibbett, J., Grima, J. C., Duan, L., Sen, N., Javitch, J. A., & Tieua, K. (2011). Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(51), 20766–20771. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115141108>
- Rauschenberger, L., Behnke, J., Grotemeyer, A., Knorr, S., Volkman, J., & Ip, C. W. (2022). Age-dependent neurodegeneration and neuroinflammation in a genetic A30P/A53T double-

- mutated α -synuclein mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 171. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105798>
- Ritz, B., Lee, P.-C., Lassen, C. F., & Arah, O. A. (2014). Parkinson disease and smoking revisited. *Neurology*, 83(16), 1396–1402. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000879>
- Roesch, S., Rapp, C., Dettling, S., & Herold-Mende, C. (2018). When immune cells turn bad—tumor-associated microglia/macrophages in glioma. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2). <https://doi.org/10.3390/ijms19020436>
- Roshanbin, S., Aniszewska, A., Gumucio, A., Masliah, E., Erlandsson, A., Bergström, J., Ingelsson, M., & Ekmark-Lewén, S. (2021). Age-related increase of alpha-synuclein oligomers is associated with motor disturbances in L61 transgenic mice. *Neurobiology of Aging*, 101, 207–220. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.010>
- Santos-Rebouças, C. B., Cordovil Cotrin, J., & dos Santos Junior, G. C. (2023). Exploring the interplay between metabolomics and genetics in Parkinson's disease: Insights from ongoing research and future avenues. *Mechanisms of Ageing and Development*, 216. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111875>
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435–450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schwarz, J. M., Sholar, P. W., & Bilbo, S. D. (2012). Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 120(6), 948–963. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07630.x>
- Serva, S. N., Bernstein, J., Thompson, J. A., Kern, D. S., & Ojemann, S. G. (2022). An update on advanced therapies for Parkinson's disease: From gene therapy to neuromodulation. *Frontiers in Surgery*, 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.863921>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Smith-Bouvier, D. L., Divekar, A. A., Sasidhar, M., Du, S., Tiwari-Woodruff, S. K., King, J. K., Arnold, A. P., Singh, R. R., & Voskuhl, R. R. (2008). A role for sex chromosome complement

- in the female bias in autoimmune disease. *Journal of Experimental Medicine*, 205(5), 1099–1108. <https://doi.org/10.1084/jem.20070850>
- Somensi, N., Lopes, S. C., Gasparotto, J., Mayer Gonçalves, R., Tiefensee-Ribeiro, C., Oppermann Peixoto, D., Ozorio Brum, P., Pinho, C. M., Agnes, J. P., Santos, L., de Oliveira, J., Spiller, F., Fonseca Moreira, J. C., Zanotto-Filho, A., Prediger, R. D., & Pens Gelain, D. (2021). Role of toll-like receptor 4 and sex in 6-hydroxydopamine-induced behavioral impairments and neurodegeneration in mice. *Neurochemistry International*, 151. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105215>
- Song, B., Feldmann, J. W., Cao, S., Feitosa, M., Kong, Y., Kim, W., Schweitzer, A., Leblanc, P., Schweitzer, J. S., & Kim, K. S. (2022). A Pitx3-deficient developmental mouse model for fine motor, olfactory, and gastrointestinal symptoms of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 170. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105777>
- Song, G. J., & Suk, K. (2017). Pharmacological modulation of functional phenotypes of microglia in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00139>
- Srinivasan, R., Henley, B. M., Henderson, B. J., Indersmitten, T., Cohen, B. N., Kim, C. H., McKinney, S., Deshpande, P., Xiao, C., & Lester, H. A. (2016). Smoking-relevant nicotine concentration attenuates the unfolded protein response in dopaminergic neurons. *Journal of Neuroscience*, 36(1), 65–79. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2126-15.2016>
- Stoker, T. B., & Barker, R. A. (2020). Recent developments in the treatment of Parkinson's Disease. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-862. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25634.1>
- Tan, S., Schubert, D., & Maher, P. (2001). Oxytosis: A Novel Form of Programmed Cell Death. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1, 497–506. <https://doi.org/10.2174/1568026013394741>
- Tang, Y., & Le, W. (2016). Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, 53(2), 1181–1194. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9070-5>
- Tanner, C. M., Kame, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., &

- Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866–872. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Thion, M. S., Low, D., Silvin, A., Chen, J., Grisel, P., Schulte-Schrepping, J., Blecher, R., Ulas, T., Squarzoni, P., Hoeffel, G., Couplier, F., Siopi, E., David, F. S., Scholz, C., Shihui, F., Lum, J., Amoyo, A. A., Larbi, A., Poidinger, M., ... Garel, S. (2018). Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell*, 172(3), 500-516. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>
- Torrealba-Acosta, G., Yu, E., Lobo-Prada, T., Ruíz-Martínez, J., Gorostidi-Pagola, A., Gan-Or, Z., Carazo-Céspedes, K., Trempe, J. F., Mata, I. F., & Fornaguera-Trías, J. (2023). Corrigendum: Clinical and genetic analysis of Costa Rican patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1227084>
- Tremblay, C., Abbasi, N., Zeighami, Y., Yau, Y., Dadar, M., Rahayel, S., & Dagher, A. (2020). Sex effects on brain structure in de novo Parkinson's disease: A multimodal neuroimaging study. *Brain*, 143(10), 3052–3066. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa234>
- United Nations. (2022). World Population Prospects 2022: Summary of Results. In *United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division*.
- Volpicelli-Daley, L., & Brundin, P. (2018). Prion-like propagation of pathology in Parkinson disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 153, 321–335. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00017-9>
- Walsh, S., Finn, D. P., & Dowd, E. (2011). Time-course of nigrostriatal neurodegeneration and neuroinflammation in the 6-hydroxydopamine-induced axonal and terminal lesion models of Parkinson's disease in the rat. *Neuroscience*, 175, 251–261. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.12.005>
- Wang, J., Wang, F., Mai, D., & Qu, S. (2020). Molecular Mechanisms of Glutamate Toxicity in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.585584>
- Wang, Y., & Marsden, P. A. (1995). Nitric Oxide Synthases: Gene Structure and Regulation. *Advances in Pharmacology*, 34, 71–90. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)61081-9](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)61081-9)
- Wendimu, M. Y., & Hooks, S. B. (2022). Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Cells*, 11(13). <https://doi.org/10.3390/cells11132091>

- Wu, Q., Yang, X., Zhang, Y., Zhang, L., & Feng, L. (2016). Chronic mild stress accelerates the progression of Parkinson's disease in A53T α -synuclein transgenic mice. *Experimental Neurology*, 285, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.09.004>
- Yadav, R., Shukla, G., Goyal, V., Singh, S., & Behari, M. (2012). A case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics. *Journal of the Neurological Sciences*, 319(1–2), 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.026>
- Yang, W., Hamilton, J. L., Kopil, C., Beck, J. C., Tanner, C. M., Albin, R. L., Ray Dorsey, E., Dahodwala, N., Cintina, I., Hogan, P., & Thompson, T. (2020). Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *NPJ Parkinson's Disease*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0117-1>
- Yanguas-Casás, N., Crespo-Castrillo, A., de Ceballos, M. L., Chowen, J. A., Azcoitia, I., Arevalo, M. A., & Garcia-Segura, L. M. (2018). Sex differences in the phagocytic and migratory activity of microglia and their impairment by palmitic acid. *GLIA*, 66(3), 522–537. <https://doi.org/10.1002/glia.23263>
- Yi, S., Wang, L., Wang, H., Ho, M. S., & Zhang, S. (2022). Pathogenesis of α -Synuclein in Parkinson's Disease: From a Neuron-Glia Crosstalk Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 14753. <https://doi.org/10.3390/ijms232314753>
- Yuan, Y. he, Yan, W. fen, Sun, J. dong, Huang, J. yang, Mu, Z., & Chen, N. H. (2015). The molecular mechanism of rotenone-induced α -synuclein aggregation: EMPHASIZING the role of the calcium/GSK3 β pathway. *Toxicology Letters*, 233(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.11.029>
- Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., & Xia, H. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 267. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>

ANEXO A

Resúmenes de los artículos seleccionados

Los resúmenes de los artículos seleccionados para esta revisión se presentan a continuación, organizados en orden alfabético por apellido del primer autor.

ARTÍCULO 1. Genetic ablation of *Gpnmb* does not alter synuclein-related pathology (Brendza et al., 2021).



Genetic ablation of *Gpnmb* does not alter synuclein-related pathology

Robert Brendza^{a,1,2}, Han Lin^{a,1}, Kimberly Stark^a, Oded Foreman^b, Janet Tao^b, Andrew Pierce^{b,3}, Hai Ngu^b, Kimberle Shen^{a,4}, Amy E. Easton^a, Tushar Bhangale^c, Diana Chang^c, Baris Bingol^{a,*}, Brad A. Friedman^{d,*}



Resumen: se estudia el papel del gen *Gpnmb* en la patología relacionada con la α -sin en modelos de ratón de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson (EP). El *Gpnmb* es un gen asociado con la fagocitosis y la reparación tisular, y se encuentra elevado en la microglía activada en diversos modelos de enfermedades neurodegenerativas y en pacientes humanos. Variantes génicas cercanas a *Gpnmb* están asociadas con un mayor riesgo de la EP y una mayor expresión del gen, lo que sugiere que inhibir *Gpnmb* podría ser protector. En este estudio la ablación de gen *Gpnmb* no tuvo efectos significativos en los fenotipos histológicos, celulares, conductuales, neuroquímicos o de expresión génica en ninguno de los modelos. El *Gpnmb* estaba elevado en microglía activada en las regiones afectadas por la patología en ambos modelos. No se encontraron diferencias significativas específicas de sexo en la activación de la microglía. Los resultados sugieren que *Gpnmb* no desempeña un papel crucial en el desarrollo de la patología relacionada con la α -sin o en los defectos funcionales asociados en estos modelos de ratón.

ARTÍCULO 2. Non-toxic HSC Transplantation-Based Macrophage/Microglia-Mediated GDNF Delivery for Parkinson's Disease (C. Chen et al., 2020).

Molecular Therapy
Methods & Clinical Development
Original Article



Non-toxic HSC Transplantation-Based Macrophage/Microglia-Mediated GDNF Delivery for Parkinson's Disease

Cang Chen,^{1,7} Michael J. Guderyon,^{1,7} Yang Li,³ Guo Ge,¹ Anindita Bhattacharjee,¹ Cori Ballard,¹ Zhixu He,⁴ Eliezer Masliah,⁵ Robert A. Clark,^{1,6} Jason C. O'Connor,^{2,6} and Senlin Li^{1,2,6}

Resumen: se investiga el trasplante no tóxico de células madre hematopoyéticas (HSC), que entrega el factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF) a través de macrófagos/microglía modificados genéticamente como posible tratamiento para la EP. Utilizando ratones MitoPark, se demostró que la movilización y el trasplante de HSC permitieron la infiltración de macrófagos/microglía que expresan GDNF en regiones del sistema nervioso central afectadas por la neurodegeneración. Este enfoque resultó en mejoras significativas en la función motora y no motora, así como en la preservación de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y el área tegmental ventral. Este enfoque puede ser una vía potencial para desarrollar terapias basadas en la modulación inmune para enfermedades neurodegenerativas. No se observaron diferencias significativas relacionadas con el sexo.

ARTÍCULO 3. Impaired pre-synaptic plasticity and visual responses in auxilin-knockout mice (Cheng et al., 2023).

iScience

CellPress
OPEN ACCESS 

Article

Impaired pre-synaptic plasticity and visual responses in auxilin-knockout mice

Xi Cheng,^{1,8} Yu Tang,^{1,8} D.J. Vidyadhara,^{2,3} Ben-Zheng Li,^{4,5} Michael Zimmerman,^{1,6} Alexandr Pak,¹ Sanghamitra Nareddula,¹ Paige Alyssa Edens,¹ Sreeganga S. Chandra,^{2,3,7,*} and Alexander A. Chubykin^{1,9,*}

Resumen: se estudia la plasticidad sináptica y las respuestas visuales en ratones *knockout* de auxilina (Aux-KO). La auxilina es un co-chaperón endocítico esencial para el mantenimiento de la homeostasis en el *pool* de vesículas sinápticas. Las mutaciones de pérdida de función en el gen *DNAJC6/PARK19*, que codifica para la auxilina, observadas en la EP familiar, causan déficits motores y disfunción cortical. Los ratones Aux-KO mostraron una plasticidad sináptica pre-sináptica deteriorada en sinapsis de células piramidales de la capa 4 a la capa 2/3 del cortex visual primario, así como respuestas visuales corticales alteradas, selectividad de orientación reducida y respuestas de familiaridad visual alteradas. En el estudio no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de microglía entre los ratones de tipo salvaje (WT) y Aux-KO a los 3 meses de edad. Sin embargo, a los 9 meses, se observó un aumento en la gliosis astrocitaria en los ratones Aux-KO, lo que sugiere una respuesta neuroinflamatoria progresiva con la edad, mas no hubo cambios significativos en el número de microglía. Se concluye que la pérdida de auxilina afecta la neuroinflamación principalmente a través de cambios en la gliosis astrocitaria en ratones mayores (9 meses), sin cambios significativos en la cantidad de microglía.

ARTÍCULO 4. Rhes Counteracts Dopamine Neuron Degeneration and Neuroinflammation Depending on Gender and Age (Costa et al., 2018).



Rhes Counteracts Dopamine Neuron Degeneration and Neuroinflammation Depending on Gender and Age

Giulia Costa^{1†}, Annalisa Pinna^{2*†}, Pier Francesca Porceddu¹, Maria Antonietta Casu³, Anna Di Maio⁴, Francesco Napolitano^{5,6}, Alessandro Usiello^{5,7} and Micaela Morelli^{1,2,8}

Resumen: se estudian las diferencias de género y edad en la degeneración de neuronas dopaminérgicas y la gliosis en el sistema nigroestriatal de ratones KO de Rhes machos y hembras, tanto adultos (3 meses) como de mediana edad (12 meses). Se evaluó la inmunorreactividad de la tirosina hidroxilasa (TH), un marcador de neuronas dopaminérgicas, así como la microglia (CD11b) y los astrocitos (GFAP) mediante inmunohistoquímica. Los resultados mostraron diferencias significativas entre machos y hembras en la degeneración de neuronas dopaminérgicas y la activación glial, sugiriendo un papel protector de las hormonas sexuales en la neurodegeneración relacionada con la edad. Los ratones macho Rhes KO adultos mostraron un aumento significativo en la inmunorreactividad para CD11b en el caudado putamen (CPu) y SNpc, en comparación con los ratones WT y las hembras Rhes KO. Las hembras Rhes KO adultas no mostraron modificaciones significativas en la inmunorreactividad para CD11b. Los ratones macho Rhes KO de mediana edad mostraron un aumento en la inmunorreactividad para CD11b en el SNpc, mientras que las hembras de mediana edad mostraron un aumento solo en el CPu. Se concluye que los ratones macho Rhes KO son más vulnerables a la microgliosis en comparación con las hembras Rhes KO, y que la activación de la microglía es más pronunciada en los ratones de mediana edad, indicando que la neuroinflamación progresa con la edad en ausencia de Rhes.

ARTÍCULO 5. The industrial solvent trichloroethylene induces LRRK2 kinase activity and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease (De Miranda et al., 2021).



The industrial solvent trichloroethylene induces LRRK2 kinase activity and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease



Briana R. De Miranda^{*}, Sandra L. Castro, Emily M. Rocha, Christopher R. Bodle, Katrina E. Johnson, J. Timothy Greenamyre

Resumen: se investiga la interacción entre el solvente industrial tricloroetileno (TCE) y la actividad de la quinasa LRRK2 en un modelo de rata de la EP. El TCE es un contaminante ambiental común y se ha relacionado con un mayor riesgo de la EP. Los investigadores exploraron si la exposición crónica y sistémica al TCE inducía la activación de LRRK2 y causaba disfunción dopaminérgica nigroestriatal en ratas envejecidas. Los resultados mostraron que el TCE no solo inducía la actividad de la quinasa LRRK2 en el cerebro, sino que también producía una lesión dopaminérgica significativa, elevaba el estrés oxidativo, causaba disfunción endolisosomal y acumulación de α -sin. Estos resultados sugieren que la actividad de la quinasa LRRK2 inducida por TCE contribuye a la toxicidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas, proporcionando una posible vía de riesgo para la EP debido a contaminantes industriales. La exposición crónica al TCE resulta en un fenotipo microglial moderadamente activado. No se encontraron diferencias específicas relacionadas con el sexo en la activación de la microglía en este estudio.

ARTÍCULO 6. Hippocampal alpha-synuclein mediates depressive-like behaviors (Du et al., 2021).

Brain, Behavior, and Immunity 95 (2021) 226–237



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Brain Behavior and Immunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ybrbi



Hippocampal alpha-synuclein mediates depressive-like behaviors

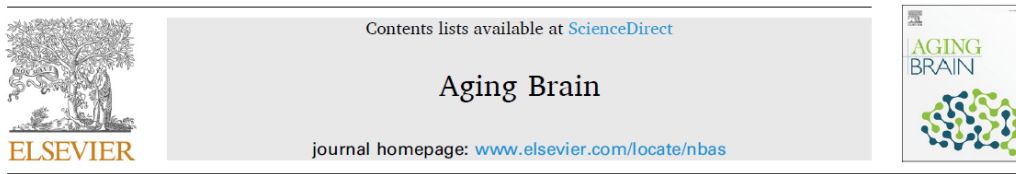
Tingfu Du ^{a,b,1}, Guoxiang Li ^{a,1}, Haiyu Luo ^a, Yue Pan ^a, Qi Xu ^{b,c,*}, Kaili Ma ^{a,b,*}



Resumen: se estudia cómo la α -sin (SNCA) en el hipocampo contribuye a los comportamientos depresivos en un modelo de ratón. La α -sin es una proteína neuronal implicada en la neurotransmisión y la neuroplasticidad. Se observó que la sobreexpresión de α -sin en el hipocampo de ratones desencadenaba comportamientos depresivos incluso en condiciones no estresadas. Además, el KO de SNCA podría revertir los comportamientos depresivos inducidos por estrés crónico. La α -sin llevó a la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal en el hipocampo, posiblemente a través de la fagocitosis mediada por el complemento y la inflamación, lo que contribuye a la patogénesis de los trastornos depresivos. La sobreexpresión de SNCA en el hipocampo provocó una activación significativa de la microglía, evidenciada por un aumento en el área del marcador CD68. También se observó un aumento significativo en la fagocitosis mediada por microglía, indicada por una mayor expresión de CD68 y LAMP1. Se concluye que la sobreexpresión de SNCA en el hipocampo induce comportamientos depresivos, neuroinflamación y neurodegeneración en ratones. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas relacionadas con el sexo en la activación de la microglía.

ARTÍCULO 7. Reduction of brain stem pathology and transient amelioration of early cognitive symptoms in transgenic mice treated with a monoclonal antibody against α -synuclein oligomers/protofibrils (Ekmark-Lewén et al., 2023).

Aging Brain 4 (2023) 100086



Reduction of brain stem pathology and transient amelioration of early cognitive symptoms in transgenic mice treated with a monoclonal antibody against α -synuclein oligomers/protofibrils

S. Ekmark-Lewén^a, A. Aniszewska^a, A. Molisak^a, A. Gumucio^a, V. Lindström^a, P.J. Kahle^b, E. Nordström^c, C. Möller^c, J. Fälting^c, L. Lannfelt^{a,c}, J. Bergström^a, M. Ingelsson^{a,d,e,*}

Resumen: se estudia el efecto del tratamiento con un anticuerpo monoclonal selectivo para oligómeros/protofibrillas de α -sin (mAb47) en ratones transgénicos (Thy-1)-h[A30P] α -sin. Los ratones recibieron inyecciones intraperitoneales semanales de mAb47 desde las seis semanas hasta los once meses de edad. Se observaron reducciones significativas en la patología de la α -sin fosforilada en el tronco encefálico superior y una mejora transitoria en la memoria de reconocimiento y el comportamiento de evaluación de riesgos en ratones tratados con el anticuerpo a los seis meses de edad, aunque estos efectos no fueron significativos a los once meses. No se encontraron evidencias de respuestas inflamatorias o efectos tóxicos potenciales debido al tratamiento. No se observaron diferencias significativas en el número de células Iba1 positivas entre los cerebros tratados con mAb47 y los tratados con placebo. Se observó una mejoría transitoria en la memoria de reconocimiento y el comportamiento de evaluación de riesgos a los seis meses de edad. No se encontraron diferencias significativas relacionadas con el sexo en la activación de la microglía.

ARTÍCULO 8. Subthalamic nucleus deep brain stimulation induces sustained neurorestoration in the mesolimbic dopaminergic system in a Parkinson's disease model (Fauser et al., 2021).

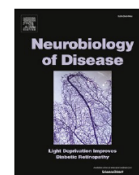
Neurobiology of Disease 156 (2021) 105404



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Neurobiology of Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynbdi



Subthalamic nucleus deep brain stimulation induces sustained neurorestoration in the mesolimbic dopaminergic system in a Parkinson's disease model

Mareike Fauser^a, Manuel Ricken^{a,1}, Franz Markert^a, Nikolai Weis^a, Oliver Schmitt^c, Jan Gimsa^d, Christine Winter^e, Kathrin Badstübner-Meeske^a, Alexander Storch^{a,b,*}

Resumen: se investigan los efectos de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (STN-DBS) en la neurorestauración del sistema dopaminérgico mesolímbico en un modelo de la EP en ratas. Se utilizaron ratas hemiparkinsonianas inducidas por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y se aplicó la STN-DBS de manera unilateral o bilateral. Los resultados mostraron un aumento significativo en las neuronas dopaminérgicas y las fibras en los sistemas nigroestriatal y mesolímbico, lo que sugiere efectos neurorestaurativos sostenidos de la STN-DBS. No se observaron diferencias significativas en el número de células Iba1 positivas entre los cerebros tratados con la STN-DBS y los tratados con placebo. La activación de la microglía no mostró diferencias significativas entre los hemisferios lesionados y no lesionados. La estimulación cerebral profunda del STN induce efectos neurorestaurativos sostenidos en los sistemas dopaminérgicos nigroestriatal y mesolímbico. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas relacionadas con el sexo en la activación de la microglía. Además, no se observaron respuestas inflamatorias ni efectos tóxicos debido al tratamiento a largo plazo con la STN-DBS.

ARTÍCULO 9. Pridopidine Induces Functional Neurorestoration Via the Sigma-1 Receptor in a Mouse Model of Parkinson's Disease (Francardo et al., 2019).

Neurotherapeutics (2019) 16:465–479
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-00699-9>

ORIGINAL ARTICLE



Pridopidine Induces Functional Neurorestoration Via the Sigma-1 Receptor in a Mouse Model of Parkinson's Disease

Veronica Francardo¹ · Michal Geva² · Francesco Bez¹ · Quentin Denis¹ · Lilach Steiner³ · Michael R. Hayden² · M. Angela Cenci¹

Resumen: se evalúan los efectos neuroprotectores y neurorestauradores de la pridopidina en un modelo de ratón de la EP inducido por lesión con 6-OHDA. La administración diaria de pridopidina (0.3 mg/kg) durante 5 semanas mejoró significativamente los déficits en el uso de las extremidades anteriores y eliminó el sesgo rotacional ipsilateral típico de los animales hemiparkinsonianos. Estos efectos estuvieron acompañados de una protección significativa de los cuerpos celulares dopaminérgicos nigrostriatales, un aumento en la densidad de fibras dopaminérgicas en el estriado y una regulación al alza de los niveles de GDNF, BDNF y ERK1/2 fosforilado en el estriado. El número de células positivas para CD68 en la sustancia negra pars compacta (SNpc) y el estriado ventrolateral fue significativamente menor en los ratones tratados con pridopidina en comparación con los tratados con solución salina. La pridopidina aumentó la producción de GDNF y BDNF; la señalización de ERK1/2 también se vio aumentada. La pridopidina induce efectos neuroprotectores y neurorestauradores en el sistema nigroestriatal dañado, actuando a través del receptor sigma-1. La pridopidina no mostró efectos beneficiosos en ratones KO del S1R, confirmando que sus efectos dependen de la activación del S1R. No se encontraron diferencias significativas relacionadas con el sexo en la activación de la microglía.

ARTÍCULO 10. Developmental exposure to the organochlorine pesticide dieldrin causes male-specific exacerbation of α -synuclein-preformed fibril-induced toxicity and motor deficits (Gezer et al., 2020).



Developmental exposure to the organochlorine pesticide dieldrin causes male-specific exacerbation of α -synuclein-preformed fibril-induced toxicity and motor deficits



Aysegul O. Gezer^{a,b,c}, Joseph Kochmanski^a, Sarah E. VanOeveren^a, Allyson Cole-Strauss^a, Christopher J. Kemp^a, Joseph R. Patterson^a, Kathryn M. Miller^a, Nathan C. Kuhn^a, Danielle E. Herman^e, Alyssa McIntire^e, Jack W. Lipton^{a,d}, Kelvin C. Luk^f, Sheila M. Fleming^e, Caryl E. Sortwell^{a,d}, Alison I. Bernstein^{a,d,*}

Resumen: se estudiaron los efectos de la exposición al pesticida organoclorado dieldrin y las fibrillas preformadas de α -sin (PFF) en la neuroinflamación y la toxicidad sinucleinopática en ratones. Se evaluaron las diferencias específicas de sexo en la respuesta neuroinflamatoria y la patología de α -sin en ratones tratados con dieldrin y PFF. Los resultados mostraron que la exposición al dieldrin no aumentó significativamente los agregados de α -sin fosforilada en la SNpc. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de α -sin, transportador de dopamina y VMAT2 en el estriado entre los grupos tratados con dieldrin y los controles. Pero se observaron diferencias específicas de sexo en la expresión de genes inflamatorios en el estriado. Nueve genes inflamatorios mostraron una regulación diferencial en los machos expuestos a dieldrin, mientras que dieciocho genes mostraron diferencias en las hembras. Los resultados indican que los machos y las hembras pueden tener diferentes mecanismos de respuesta inflamatoria al dieldrin y las PFF, lo que podría tener implicaciones para la susceptibilidad y progresión de la EP.

ARTÍCULO 11. Prenatal exposure to paraquat and nanoscaled TiO₂ aerosols alters the gene expression of the developing brain (Hamdaoui et al., 2022).

Chemosphere 287 (2022) 132253



Contents lists available at ScienceDirect

Chemosphere

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chemosphere



Prenatal exposure to paraquat and nanoscaled TiO₂ aerosols alters the gene expression of the developing brain

Quentin Hamdaoui^{a,b}, Yanis Zekri^a, Sabine Richard^a, Denise Aubert^a, Romain Guyot^a, Suzy Markossian^a, Karine Gauthier^a, François Gaie-Levrel^b, Anna Bencsik^c, Frédéric Flamant^{a,*}

Resumen: se estudian los efectos de la exposición prenatal a aerosoles que contienen paraquat (PQ) y nanopartículas de dióxido de titanio (nTiO₂) en la expresión génica del cerebro en desarrollo. Ratones gestantes fueron expuestos a estos aerosoles en una cámara de exposición desde el día 6 hasta el día 18 de gestación (DG). Las crías fueron sacrificadas al día postnatal 14 (DPN) para analizar las alteraciones en la expresión génica en el estriado mediante RNA-seq y RT-qPCR. Se encontró un aumento significativo en la expresión de genes relacionados con la neuroinflamación. Se observó un aumento en la expresión *Chga*, lo que sugiere una activación microglial, y de la *Gfap* lo que indica una mayor actividad astrogliar, por otro lado, disminuyó la expresión del gen *Bdnf* (gen relacionado con la neurotrofina y supervivencia neuronal), lo que podría reflejar un impacto negativo en la supervivencia neuronal y en los mecanismos de plasticidad neuronal. La expresión de *Fa2h* y *Mobp* también disminuyó significativamente, lo que sugiere alteraciones en la mielinización, un proceso crucial para la correcta transmisión de señales nerviosas. Se concluye que ambos agentes tienen el potencial de contribuir al desarrollo de condiciones neurodegenerativas mediante la activación de la neuroinflamación. La combinación de PQ y nTiO₂ no mostró un efecto sinérgico significativo, y no se encontraron diferencias de sexo en los resultados de activación microglial y de neuroinflamación.

ARTÍCULO 12. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease (Ikeda-Matsuo et al., 2019).

Neurobiology of Disease 124 (2019) 81–92



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynbdi



Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease



Yuri Ikeda-Matsuo^{a,b,*}, Hajime Miyata^c, Tomoko Mizoguchi^b, Eisaku Ohama^d, Yasuhito Naito^b, Satoshi Uematsu^{e,f}, Shizuo Akira^g, Yasuharu Sasaki^b, Mitsuo Tanabe^b

Resumen: se estudia el papel de la sintasa de prostaglandina E microsomal-1 (mPGES-1) en la neurodegeneración dopaminérgica en la EP. La mPGES-1 es una enzima terminal inducible para la síntesis de PGE₂, cuya expresión se encontró aumentada en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra de pacientes con la EP y en modelos murinos inducidos por 6-OHDA. La eliminación genética de mPGES-1 en ratones abolió la producción de PGE₂ inducida por 6-OHDA y protegió contra la neurodegeneración dopaminérgica. Además, al restaurar la PGE₂ en neuronas sin mPGES-1 se recuperó la toxicidad inducida por 6-OHDA. Esto sugiere que la mPGES-1 contribuye a la muerte neuronal dopaminérgica a través de la sobreproducción de PGE₂. Los resultados del estudio mostraron que la proteína mPGES-1 fue inducida en la SNpc de ratones tratados con 6-OHDA, pero no en ratones KO de mPGES-1. Además, el estudio reveló una mayor producción de PGE₂ en los machos, aunque no se observaron diferencias de sexo en la expresión general de mPGES-1. El estudio concluye que mPGES-1 podría ser un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento de la EP, ya que la inhibición selectiva de esta enzima podría reducir la inflamación con menos efectos secundarios en comparación con la inhibición de COX-2.

ARTÍCULO 13. Three-Dimensional Analysis of Sex- and Gonadal Status-Dependent Microglial Activation in a Mouse Model of Parkinson's Disease (Isenbrandt et al., 2023).




pharmaceuticals



Article

Three-Dimensional Analysis of Sex- and Gonadal Status-Dependent Microglial Activation in a Mouse Model of Parkinson's Disease

Amandine Isenbrandt ^{1,2}, Katherine Coulombe ¹, Marc Morissette ¹, Mélanie Bourque ¹, Jérôme Lamontagne-Proulx ¹ , Thérèse Di Paolo ^{1,2,*} and Denis Soulet ^{1,2,*}

Resumen: se investiga la activación de la microglía dependiente del sexo y el estado gonadal en un modelo de ratón de la EP. Se utilizó un análisis tridimensional (3D) de la morfología microglial, se evaluó la densidad y el número de dobletes microgliales en ratones macho y hembra, tanto gonadectomizados (GDX) como operados simuladamente (SHAM), tratados con la toxina MPTP y dutasterida (DUT), un inhibidor de la 5 α -reductasa. En cuanto a los resultados la densidad microglial y los dobletes microgliales aumentaron en machos tratados con MPTP, indicando una activación microglial dependiente del sexo. El DUT mostró efectos protectores en la densidad microglial en machos SHAM, pero no afectó la morfología activada. En hembras, no se observaron cambios significativos en la densidad microglial ni en los dobletes, sugiriendo un efecto protector independiente de las hormonas gonadales. La microglía en ratones macho mostró una mayor activación en respuesta al MPTP, modulada por el estado hormonal. La DUT previno la activación microglial en machos SHAM, indicando que los efectos del DUT son dependientes de las hormonas gonadales. Las hembras mostraron una protección inherente contra la activación microglial inducida por MPTP.

ARTÍCULO 14. Heterozygous *GBA* D409V and *ATP13a2* mutations do not exacerbate pathological α -synuclein spread in the prodromal preformed fibrils model in young mice (Johnson et al., 2021).

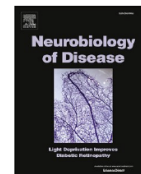
Neurobiology of Disease 159 (2021) 105513



Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynbdi



Heterozygous *GBA* D409V and *ATP13a2* mutations do not exacerbate pathological α -synuclein spread in the prodromal preformed fibrils model in young mice

Michaela E. Johnson^a, Liza Bergkvist^a, Lucas Stetzik^a, Jennifer A. Steiner^a, Lindsay Meyerdirk^a, Emily Schulz^a, Emily Wolfrum^b, Kelvin C. Luk^c, Daniel W. Wesson^d, Dimitri Krainc^e, Patrik Brundin^{a,*}

Resumen: se investiga si las mutaciones heterocigotas en los genes *GBA* D409V y *ATP13a2* exacerbaban la propagación de la patología de la α -sin en un modelo de PFF en ratones jóvenes. Se encontró que los ratones con mutaciones *GBA* D409V^{+/-} y *ATP13a2*^{+/-} no mostraron empeoramiento en los déficits conductuales ni en la histopatología (α -sin, LAMP2, e Iba1) en comparación con los WT. No se observaron diferencias de sexo en la activación microglial y la propagación de la patología de α -sin. Esto sugiere que estas mutaciones no aceleran la propagación de la patología de α -sin en el cerebro de los ratones jóvenes. Estas mutaciones probablemente aumentan el riesgo de la EP al actuar en eventos iniciales del proceso patogénico, pero no influyen en la propagación de la patología una vez iniciada.

ARTÍCULO 15. Age- and sex-differences in the nitric oxide synthase expression and dopamine concentration in the murine model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (Joniec et al., 2009).

BRAIN RESEARCH 1261 (2009) 7–19



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



www.elsevier.com/locate/brainres

**BRAIN
RESEARCH**

Research Report

Age- and sex-differences in the nitric oxide synthase expression and dopamine concentration in the murine model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Ilona Joniec^{a,}, Agnieszka Ciesielska^{a,b}, Iwona Kurkowska-Jastrzebska^b, Adam Przybylkowski^a, Anna Czlonkowska^{a,b}, Andrzej Czlonkowski^a*

Resumen: se estudian las diferencias dependientes de la edad y el sexo en la expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS) y la concentración de dopamina (DA) en un modelo de ratones de la EP inducida por MPTP. Se observan diferencias significativas en la expresión de iNOS y nNOS entre machos y hembras, con una expresión más rápida y mayor en los machos, lo que coincide con una mayor depleción de DA en estos. La recuperación de DA también es más pronunciada en hembras jóvenes. Los resultados apoyan la hipótesis de que la NOS, especialmente iNOS y nNOS, juega un papel clave en la neurodegeneración inducida por MPTP, con diferencias significativas entre sexos. El estudio sugiere que las diferencias en la expresión de NOS y los niveles de DA entre machos y hembras pueden depender de una mayor susceptibilidad de los machos al estrés oxidativo y a los procesos neurodegenerativos inducidos por MPTP, lo cual podría ser modulado por las hormonas sexuales.

ARTÍCULO 16. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics (Jurado-Coronel et al., 2018).

Frontiers in Neuroendocrinology 50 (2018) 18–30



Contents lists available at ScienceDirect

Frontiers in Neuroendocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yfrne



Review article

Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics



Juan Camilo Jurado-Coronel^a, Ricardo Cabezas^a, Marco Fidel Ávila Rodríguez^b,
Valentina Echeverría^{c,d}, Luis Miguel García-Segura^{e,f}, George E. Barreto^{a,g,*}

Resumen: se estudia la fisiopatología de la EP, las diferencias de sexo en la degeneración nigroestriatal, síntomas, genética, respuesta a los tratamientos y mecanismos bioquímicos y moleculares en pacientes con la EP. Es una revisión que incluye estudios en pacientes y modelos de animales de la EP. Se menciona el estudio de Joniec y colaboradores del 2009, el cual estudia la enzima NOS en un modelo de ratón de la EP. Los niveles de DA disminuyeron significativamente en los ratones macho jóvenes y viejos, pero no en las hembras intactas. La recuperación de dopamina fue mayor en las hembras jóvenes que en los machos jóvenes. Los resultados sugieren que hay una participación de iNOS y nNOS, pero no de eNOS, en la neurodegeneración inducida por MPTP, lo que indica que los ratones macho y los animales más viejos tienen una mayor susceptibilidad a la toxicidad cerebral inducida por MPTP, destacando la importancia de NOS en el desarrollo de la EP.

ARTÍCULO 17. Manganese exposure exacerbates progressive motor deficits and neurodegeneration in the MitoPark mouse model of Parkinson's disease: Relevance to gene and environment interactions in metal neurotoxicity (Langley et al., 2018).

NeuroToxicology 64 (2018) 240–255



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroToxicology



Full Length Article

Manganese exposure exacerbates progressive motor deficits and neurodegeneration in the MitoPark mouse model of Parkinson's disease: Relevance to gene and environment interactions in metal neurotoxicity



Monica R. Langley, Shivani Ghaisas, Muhammet Ay, Jie Luo, Bharathi N. Palanisamy, Huajun Jin, Vellareddy Anantharam, Arthi Kanthasamy, Anumantha G. Kanthasamy*

Resumen: se investiga el efecto de la exposición al manganeso (Mn) en un modelo de ratón transgénico con disfunción mitocondrial llamado MitoPark, que imita características clave de la EP. El estudio encontró que la exposición al Mn exacerbó la disfunción mitocondrial y la neurodegeneración en el sistema dopaminérgico nigroestriatal de estos ratones. Los resultados mostraron un empeoramiento de los déficits motores, la función olfativa y la pérdida neuronal dopaminérgica. Además, la exposición al Mn aumentó el daño oxidativo y la activación microglial (Iba1) en el estriado y la sustancia negra. Los hallazgos sugieren que la exposición al Mn en combinación con defectos genéticos mitocondriales puede intensificar los procesos neurodegenerativos relacionados con la EP. No se encontraron diferencias significativas relacionadas con el sexo en la activación de la microglía.

ARTÍCULO 18. Characterization of nonmotor behavioral impairments and their neurochemical mechanisms in the MitoPark mouse model of progressive neurodegeneration in Parkinson's disease (Langley et al., 2021).

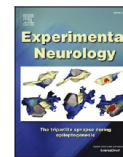
Experimental Neurology 341 (2021) 113716



Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yexnr



Research paper

Characterization of nonmotor behavioral impairments and their neurochemical mechanisms in the MitoPark mouse model of progressive neurodegeneration in Parkinson's disease



Monica R. Langley, Shivani Ghaisas, Bharathi N. Palanisamy, Muhammet Ay¹, Huajun Jin, Vellareddy Anantharam, Arthi Kanthasamy, Anumantha G. Kanthasamy*

Resumen: este estudio caracterizó las deficiencias motoras y no motoras en el modelo de ratón MitoPark, que exhibe disfunción mitocondrial progresiva similar a la EP. Se evaluaron síntomas no motores, como déficits olfativos, de aprendizaje y memoria, así como comportamientos de ansiedad y depresión en ratones MitoPark desde la semana 8 hasta la 24, comparándolos con controles. Se reportó reducción del BDNF y la fosforilación de CREB; aumento de la activación microglial en la sutancia negra a las 24 semanas, como se evidenció por la inmunorreactividad de Iba1. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la activación microglial entre machos y hembras. Por otro lado, los ratones macho mostraron un inicio más temprano en la pérdida de funciones como la memoria espacial en comparación con las hembras. Por lo que este modelo puede ser valioso para estudiar déficits no motores y motores en la EP.

ARTÍCULO 19. Madecassoside ameliorates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in rats by activating the Nrf2-HO-1 pathway (Liu et al., 2019).

Neuroscience Letters 709 (2019) 134386



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet



Research article

Madecassoside ameliorates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in rats by activating the Nrf2-HO-1 pathway



Sisi Liu^{a,1}, Guangming Li^{a,1}, Haijie Tang^{a,1}, Rui Pan^c, Huili Wang^a, Fujun Jin^a, Xueqin Yan^a, Yanyan Xing^a, Guiling Chen^a, Yongmei Fu^a, Jun Dong^{a,b,*}

Resumen: se evalúa el efecto protector del madecassoside (MA) en la disfunción cognitiva y la neuroinflamación inducidas por los lipopolisacáridos (LPS) en ratas Sprague-Dawley de ambos sexos. El MA, conocido por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, se administró durante 14 días a ratas con inyecciones intracerebroventriculares de LPS. Los LPS causaron disfunción cognitiva en ratas, mientras que el tratamiento con MA mejoró significativamente la memoria espacial. Los LPS aumentaron los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en la corteza y el hipocampo, mientras que MA redujo estos niveles. El MA activó la señalización Nrf2, incrementando la expresión de HO-1 y disminuyendo la de Keap1. Por lo que se concluye que el MA mejora la función cognitiva y reduce la neuroinflamación en ratas tratadas con LPS mediante la activación de la vía Nrf2-HO-1, sugiriendo su potencial como terapia para enfermedades neurodegenerativas. No se reportaron diferencias en la respuesta neuroinflamatoria entre machos y hembras.

ARTÍCULO 20. Gender-specific brain regional variation of neurons, endogenous estrogen, neuroinflammation and glial cells during rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease (Mitra et al., 2015).

Neuroscience 292 (2015) 46–70

GENDER-SPECIFIC BRAIN REGIONAL VARIATION OF NEURONS, ENDOGENOUS ESTROGEN, NEUROINFLAMMATION AND GLIAL CELLS DURING ROTENONE-INDUCED MOUSE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

S. MITRA,^a N. CHAKRABARTI,^b S. S. DUTTA,^a S. RAY,^a
P. BHATTACHARYA,^a P. SINHA^b AND
A. BHATTACHARYYA^{a*}

unaltered in the HC of both sexes. Estradiol level decreased in the HC and SN but the level unevenly varied in the FC. Similarly, the estrogen bound and nuclear-cytosolic receptor α and β also varied differentially among the brain regions

Resumen: se estudian las diferencias sexuales en la respuesta neuroinflamatoria y neuroprotectora en ratones expuestos a rotenona. Se seleccionó la corteza frontal, el hipocampo y la sustancia negra de ratones albinos suizos de ambos sexos, ya que estas son las principales regiones involucradas en la patogénesis de la EP. Durante el tratamiento con rotenona la actividad de las enzimas que eliminan especies reactivas de oxígeno (ROS) aumentaron, y las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas se degeneraron. El número de astrocitos disminuyó y las células microgliales aumentaron en las regiones cerebrales específicas de ambos sexos, excepto en la corteza frontal de los machos. Los niveles de TNF- α aumentaron en la corteza frontal y la sustancia negra, pero permanecieron sin cambios en el hipocampo. El estudio permitió observar una clara variación en la respuesta neuroinflamatoria y neurodegenerativa entre las diferentes regiones del cerebro y entre sexos durante el tratamiento con rotenona. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar las diferencias de sexo y región cerebral en los estudios sobre la EP.

ARTÍCULO 21. Alteration of nuclear factor-kappaB pathway promote neuroinflammation depending on the functions of estrogen receptors in substantia nigra after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment (Mitra et al., 2016).

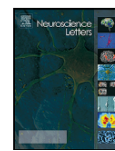
Neuroscience Letters 616 (2016) 86–92



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet



Research paper

Alteration of nuclear factor-kappaB pathway promote neuroinflammation depending on the functions of estrogen receptors in substantia nigra after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment



Soham Mitra^a, Nabanita Ghosh^a, Priyobrata Sinha^b, Nilkanta Chakrabarti^b, Arindam Bhattacharyya^{a,*}

Resumen: se estudia la neuroprotección por estrógenos y la neurodegeneración por la inflamación en la EP mediante un modelo de ratón tratado con MPTP. Se evaluó el estado de las células neuronales y gliales, la existencia de vías de NF-κB y el patrón de activación de los receptores de estrógeno (ER-β) en la sustancia negra. Los resultados revelan cambios en la anatomía molecular de la sustancia negra, diferencias en la expresión y funcionalidad de los receptores de estrógenos y la persistencia de la neuroinflamación a pesar de la presencia de esas hormonas. Los animales fueron divididos en diferentes grupos de tratamiento: control (salina), MPTP, estradiol-17β, tamoxifeno, estradiol-17β + MPTP, y estradiol-17β + tamoxifeno + MPTP. En los machos, la activación microglial fue más aguda, alcanzando su máximo en el día 3, mientras que en las hembras esta respuesta fue más sostenida, con picos en los días 1 y 7. Los astrocitos también mostraron un comportamiento diferencial: en los machos, su número disminuyó significativamente en el día 7, mientras que en las hembras el incremento fue persistente. Además, los niveles de TNF-α aumentaron en ambos sexos tras el tratamiento con MPTP, pero este incremento fue más pronunciado en los machos. Por último, el bloqueo de estos receptores con tamoxifeno exacerbó la inflamación en ambos sexos.


ARTÍCULO 22. KDS2010, a Newly Developed Reversible MAO-B Inhibitor, as an Effective Therapeutic Candidate for Parkinson's Disease (Nam et al., 2021).

Neurotherapeutics (2021) 18:1729–1747
<https://doi.org/10.1007/s13311-021-01097-4>

ORIGINAL ARTICLE



KDS2010, a Newly Developed Reversible MAO-B Inhibitor, as an Effective Therapeutic Candidate for Parkinson's Disease

Min-Ho Nam^{1,2} · Jong-Hyun Park^{3,4} · Hyo Jung Song³ · Ji Won Choi³ · Siwon Kim^{3,4} · Bo Ko Jang³ · Hyung Ho Yoon⁵ · Jun Young Heo^{1,6} · Hyowon Lee¹ · Heeyoung An⁷ · Hyeon Jeong Kim^{3,8} · Sun Jun Park^{3,4} · Doo-Wan Cho⁹ · Young-Su Yang⁹ · Su-Cheol Han⁹ · Sangwook Kim¹⁰ · Soo-Jin Oh^{1,3} · Sang Ryong Jeon⁵ · Ki Duk Park^{3,4} · C. Justin Lee⁷ 

Resumen: se estudian los efectos terapéuticos de un nuevo inhibidor reversible de la MAO-B, KDS2010, en modelos de la EP en roedores y su perfil de seguridad en primates no humanos. KDS2010 mostró ser un potente y selectivo inhibidor de la MAO-B con la capacidad de mitigar los déficits motores y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo. El estudio también destacó su perfil farmacocinético favorable y baja toxicidad, validando a KDS2010 como un candidato potencial para el tratamiento clínico de la EP. Se utilizaron ratones y ratas para modelos de EP inducidos por MPTP, 6-OHDA y sobreexpresión de α -sinucleína mutante A53T. El KDS2010 se administró por vía oral a una dosis de 10 mg/kg/día. Las comparaciones incluyeron tratamientos con selegilina y safinamida. El KDS2010 redujo significativamente la activación microglial inducida por MPTP, evidenciada por una disminución en la intensidad de Iba1 y la reversión de las características morfológicas de activación. El KDS2010 es un inhibidor de MAO-B altamente selectivo y eficaz, capaz de aliviar los déficits motores y reducir la neuroinflamación en modelos de la EP. Estos resultados sugieren su potencial como tratamiento para la EP. Aunque el estudio incluyó modelos animales de ambos sexos, no se realizaron comparaciones específicas entre machos y hembras, por lo que no se evaluaron posibles diferencias sexo-específicas en la respuesta al tratamiento.

ARTÍCULO 23. CD4 T cells react to local increase of α -synuclein in a pathology-associated variant-dependent manner and modify brain microglia in absence of brain pathology (Olesen et al., 2018).

Heliyon



Received:
2 September 2017
Revised:
3 January 2018
Accepted:
11 January 2018

Cite as: Mads N. Olesen,
Josefine R. Christiansen,
Steen Vang Petersen,
Poul Henning Jensen,
Wojciech Paslawski,
Marina Romero-Ramos,
Vanessa Sanchez-Guajardo.
CD4 T cells react to local
increase of α -synuclein in a
pathology-associated variant-
dependent manner and modify
brain microglia in absence of
brain pathology.
Heliyon 4 (2018) e00513.
doi: 10.1016/j.heliyon.2018.
e00513



CD4 T cells react to local increase of α -synuclein in a pathology-associated variant-dependent manner and modify brain microglia in absence of brain pathology

Mads N. Olesen^{a,b,1}, Josefine R. Christiansen^{a,b,c,2}, Steen Vang Petersen^d,
Poul Henning Jensen^e, Wojciech Paslawski^{f,3}, Marina Romero-Ramos^{b,c},
Vanessa Sanchez-Guajardo^{a,b,*}

Resumen: se estudia cómo las diferentes variantes de α -sin humana (monomérica, nitrada y fibrilar) afectan la interacción entre el sistema inmune periférico y la microglía cerebral, utilizando ratones transgénicos Foxp3-IRES-mRFP (FIR) en un fondo genético C57BL/6. Los resultados mostraron que al aumentar la concentración periférica de variantes de α -sin (nitrada o fibrilar) afectaron la proporción y activación de linfocitos T CD4⁺ y T reguladores. Además, las variantes de α -sin alteraron el fenotipo de la microglía cerebral, con cambios en la expresión de CD4 y CD11c, incluso en ausencia de patología evidente. Los resultados destacan el papel de la α -sin como mediador entre el sistema inmune periférico y la microglía, subrayando su relevancia en el estudio de mecanismos neuroinmunológicos en enfermedades como la EP. No se detectaron diferencias significativas en la respuesta neuroinflamatoria entre machos y hembras durante el estudio.

ARTÍCULO 24. Domain and cell type-specific immunolocalisation of voltage-gated potassium channels in the mouse striatum (Otuyemi et al., 2023).

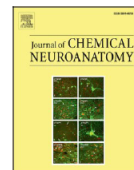
Journal of Chemical Neuroanatomy 128 (2023) 102233



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Chemical Neuroanatomy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jchemneu



Domain and cell type-specific immunolocalisation of voltage-gated potassium channels in the mouse striatum



Babajide Otuyemi^a, Torquil Jackson^a, Ruolin Ma^a, Ana Rita Monteiro^a, Mohsen Seifi^b,
Jerome D. Swinny^{a,*}

Resumen: se estudia la localización específica y tipo celular de los canales de potasio dependientes de voltaje (Kv) en el estriado de ratones, así como su regulación en un modelo de la EP con sobreexpresión de α -sin. Se utilizaron ratones C57BL/6J de ambos sexos, incluyendo modelos transgénicos SNCA-OVX (sobreexpresión de α -sin) y SNCA-KO (*knockout* de α -sin). El canal Kv1.6 se identificó específicamente en la microglía, lo que sugiere un rol en funciones inmunológicas basales. También se encontró que la expresión del canal Kv2.1 disminuye en los ratones con sobreexpresión de α -sin y aumenta en los KO, indicando una susceptibilidad a la patología similar a la EP. El estudio proporciona un mapa detallado de la localización de subtipos de los canales Kv en el estriado de ratones y su regulación en un modelo de la EP. No se reportaron diferencias entre los sexos.

ARTÍCULO 25. Age-dependent neurodegeneration and neuroinflammation in a genetic A30P/A53T double-mutated α -synuclein mouse model of Parkinson's disease (Rauschenberger et al., 2022).

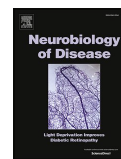
Neurobiology of Disease 171 (2022) 105798



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Neurobiology of Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynbdi



Age-dependent neurodegeneration and neuroinflammation in a genetic A30P/A53T double-mutated α -synuclein mouse model of Parkinson's disease

Lisa Rauschenberger¹, Jennifer Behnke¹, Alexander Grotemeyer, Susanne Knorr, Jens Volkmann, Chi Wang Ip^{*}

Resumen: se estudia la neurodegeneración y la neuroinflamación dependientes de la edad en un modelo genético de ratón con doble mutación A30P/A53T de α -sin para la EP. Utilizando ratones transgénicos hm² α -SYN-39, se evaluaron los cambios en la neurodegeneración dopaminérgica y la neuroinflamación en diferentes edades. Descubrieron una pérdida significativa de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y terminales dopaminérgicas en el estriado en ratones de 16-17 meses. Además, observaron un aumento significativo de la infiltración de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, así como un incremento de células microgliales CD11b⁺ y astrocitos GFAP⁺ en la sustancia negra de los ratones transgénicos envejecidos. Estos resultados sugieren que la neuroinflamación y la infiltración de células inmunitarias contribuyen a la neurodegeneración dependiente de la edad en este modelo de EP, destacando su utilidad para estudiar terapias antiinflamatorias. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre sexos.

ARTÍCULO 26. Age-related increase of alpha-synuclein oligomers is associated with motor disturbances in L61 transgenic mice (Roshanbin et al., 2021).

Neurobiology of Aging 101 (2021) 207–220



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Neurobiology of Aging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuaging



Age-related increase of alpha-synuclein oligomers is associated with motor disturbances in L61 transgenic mice



Sahar Roshanbin^{a,1}, Agata Aniszewska^{a,1}, Astrid Gumucio^a, Eliezer Masliah^b, Anna Erlandsson^a, Joakim Bergström^a, Martin Ingelsson^a, Sara Ekmark-Lewén^{a,*}

Resumen: se estudia la relevancia patogénica de los oligómeros de α -sin en ratones transgénicos que sobreexpresan α -sin humana tipo salvaje (modelo L61). Los hallazgos sugieren que los oligómeros de α -sin son fundamentales para la patología cerebral y los déficits conductuales en este modelo, con diferencias notables entre machos y hembras. Se utilizaron ratones transgénicos L61, criados en un fondo C57BL6/DBA2. Se incluyeron ratones de 3, 6, 9 y 12 meses. Se aislaron hemisferios derechos para análisis histológicos y hemisferios izquierdos para análisis bioquímicos. Se realizaron extracciones secuenciales para fraccionar especies de α -sin por solubilidad. La inmunohistoquímica se realizó en secciones cerebrales para detectar α -sin y marcadores inflamatorios. La evaluación conductual incluyó pruebas de campo abierto, *Hind Limb Clasp* y pruebas de síntomas motores visibles. Los estudios reportaron que los niveles de oligómeros de α -sin aumentaron con la edad, especialmente en machos. Los ratones con deficiencias motoras mostraron niveles más altos de α -sin total y oligomérica. No se observaron diferencias significativas en la activación de la microglía entre machos y hembras. Los machos L61 transgénicos mostraron un fenotipo conductual más severo y una menor supervivencia en comparación con las hembras. El estudio destaca la importancia de los oligómeros de α -sin en la patogénesis de la EP y sugiere que el modelo de ratón L61 transgénico es adecuado para estudios de toxicidad inducida por oligómeros de α -sin.

ARTÍCULO 27. Role of toll-like receptor 4 and sex in 6-hydroxydopamine–induced behavioral impairments and neurodegeneration in mice (Somensi et al., 2021).

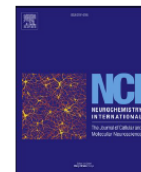
Neurochemistry International 151 (2021) 105215



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Neurochemistry International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuint



Role of toll-like receptor 4 and sex in 6-hydroxydopamine–induced behavioral impairments and neurodegeneration in mice

Nauana Somensi^{a,*}, Samantha Cristiane Lopes^b, Juciano Gasparotto^c, Rosângela Mayer Gonçalves^b, Camila Tiefensee-Ribeiro^a, Daniel Oppermann Peixoto^a, Pedro Ozorio Brum^a, Cibele Martins Pinho^b, Jonathan Paulo Agnes^b, Lucas Santos^a, Jade de Oliveira^a, Fernando Spiller^b, José Cláudio Fonseca Moreira^a, Alfeu Zanotto-Filho^b, Rui Daniel Prediger^b, Daniel Pens Gelain^a

Resumen: se estudia el papel del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en la respuesta neuroinflamatoria y la denervación dopaminérgica inducida por 6-OHDA en ratones de ambos sexos. Los resultados mostraron que la eliminación del TLR4 protege contra la denervación dopaminérgica y la microglía reactiva en ratones hembra, pero no en machos. Esto sugiere diferencias de sexo en la patogénesis de la EP y posiciona al TLR4 como un objetivo terapéutico prometedor. Se utilizaron ratones C57BL/6 adultos, tanto machos como hembras, con genotipo WT y KO para TLR4 (TLR4^{-/-}). Los ratones recibieron inyecciones unilaterales de 6-OHDA en el cuerpo estriado dorsal, y se evaluaron los déficits motores y no motores durante 30 días. Posteriormente, se realizaron análisis bioquímicos en la sustancia negra, el estriado dorsal y la corteza dorsoventral. La eliminación del TLR4 previno la denervación dopaminérgica y la microgliosis en las hembras, pero no en los machos. Además, los ratones macho mostraron déficits no motores tempranos, como comportamiento depresivo y deterioro de la memoria, que fueron atenuados en los ratones TLR4^{-/-}. Estos resultados refuerzan la existencia de alteraciones relacionadas con el sexo en la EP y destacan el papel dual del TLR4 en la patogénesis de la enfermedad.

ARTÍCULO 28. A Pitx3-deficient developmental mouse model for fine motor, olfactory, and gastrointestinal symptoms of Parkinson's disease (B. Song et al., 2022).

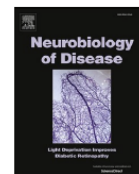
Neurobiology of Disease 170 (2022) 105777



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Neurobiology of Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynbdi



A Pitx3-deficient developmental mouse model for fine motor, olfactory, and gastrointestinal symptoms of Parkinson's disease

Bin Song^{a,b,c,*}, Jacob W. Feldmann^d, Shibo Cao^{a,b}, Melissa Feitosa^{a,b}, Youngbin Kong^{a,b}, Woori Kim^{a,b}, Altana Schweitzer^{a,b}, Pierre Leblanc^{a,b}, Jeffrey S. Schweitzer^d, Kwang-Soo Kim^{a,b,*}

Resumen: se investiga un modelo de ratón deficiente en Pitx3 (*aphakia*), conocido como el ratón ak, que presenta una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. En este estudio estos ratones exhiben déficits motores gruesos y finos, disfunción olfativa y disfunción gastrointestinal. Además, el tratamiento con L-DOPA rescata los déficits motores, pero no los síntomas no motores, lo que sugiere que este modelo es útil para estudiar tanto los síntomas motores como no motores de la EP. Se incluyeron tinciones de inmunohistoquímica para evaluar la activación microglial (Iba1) y la activación astrocitaria (GFAP) en el bulbo olfatorio, el estriado y la sustancia negra. No se encontraron diferencias significativas en la activación de microglía o astrocitos en el bulbo olfativo, el estriado o la sustancia negra entre los ratones ak y los controles, lo que sugiere que la deficiencia de células dopaminérgicas en la sustancia negra no está acompañada de neuroinflamación reactiva en estos ratones. Además, el estudio no reportó comparaciones específicas entre machos y hembras, por lo que no se evaluaron posibles diferencias sexo-específicas.

ARTÍCULO 29. Chronic mild stress accelerates the progression of Parkinson's disease in A53T α -synuclein transgenic mice (Wu et al., 2016).

Experimental Neurology 285 (2016) 61–71



Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yexnr



Research Paper

Chronic mild stress accelerates the progression of Parkinson's disease in A53T α -synuclein transgenic mice



Qimei Wu ¹, Xiaoyu Yang ¹, Yu Zhang, Lei Zhang, Linyin Feng ^{*}

Resumen: se estudian los efectos del estrés crónico leve en la activación de la microglía y la expresión de citoquinas en el cerebro de ratones transgénicos A53T que sobreexpresan la proteína α -sin. Los cuales fueron sometidos a un protocolo de estrés crónico leve durante 31 días. Los estresores variados fueron: la privación de agua y alimento, exposición a cama húmeda, iluminación nocturna, rotación de jaula, restricción en frío y pinchazo en la cola. Los resultados mostraron diferencias significativas entre sexos. En los machos, el estrés crónico leve exacerbó los déficits motores, la acumulación de α -sin, la activación microglial y la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 e IFN- γ) en el mesencéfalo. En contraste, las hembras mostraron una mayor resistencia a los efectos del estrés crónico leve, con menores niveles de neuroinflamación y mejor conservación de las neuronas dopaminérgicas. Estos resultados muestran un claro dimorfismo sexual en la respuesta al estrés crónico.