

Aspectos inmunológicos en la enfermedad de Parkinson

Laura Clementina González-Torres¹, Juan Armendáriz-Borunda^{1,2}

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a 50 de cada 100,000 habitantes en México y se caracteriza por una disminución en la producción de dopamina debido a la pérdida masiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Se ha postulado que la causa de la enfermedad es una combinación de procesos que incluyen: **1.** la deficiencia de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento nervioso y el factor neurotrófico derivado del cerebro, en citocinas que previenen y protegen del daño neuronal, median las funciones de la glia, los linfocitos T y B y favorecen las señales de supervivencia celular; **2.** los defectos del sistema ubiquitina- proteasoma relacionados con la histopatología de la enfermedad; y **3.** los mecanismos excitotóxicos que favorecen la formación de radicales libres y los procesos neuroinflamatorios que conducen a una respuesta inmune inadecuada.

Palabras clave: Parkinson, neuroinflamación, inmunidad, neurotrofinas.

IMMUNOLOGIC ASPECTS IN THE PARKINSON DISEASE

ABSTRACT

Parkinson disease is a neurodegenerative disorder that affects 50/100,000 individuals in Mexico. Parkinson disease is characterized by reduction in dopamine content of the substantia nigra pars compacta resulting in 1055 of dopamine-containing neurons. The postulated cause of the disease includes several processes: **1.** a growth factor deficiency, such as nerve growth factor

and brain-derived neurotrophic factor, cytokines which can prevent and protect neuronal cell death; which may regulate glial phenotype, T lymphocytes and B lymphocytes functions, and the surviving pathway signals; **2.** dysfunction of the ubiquitin-proteasome system related to the histopathology of this disease; and **3.** excitotoxic mechanisms, resulting in information of free radicals and the neuroinflammatory processes leading to autoimmunity or a failing immune response.

Key words: Parkinson, neuroinflammation, immunity, neurotrophins.

Epidemiología

Las enfermedades neurodegenerativas (ENG) en conjunto, causan más del 50% de las consultas en el área de neurología. Pero su trascendencia va más allá, pues causan también cambios importantes en el ámbito económico, laboral y social. Las ENG provocan la muerte del 50% de las personas que las padecen y causan secuelas graves, incapacitantes para realizar las tareas más sencillas y vitales en el 25% de ellos. Entre las ENG, las enfermedades cerebrovasculares (ECV), originadas por un daño en los vasos sanguíneos del cerebro y por cambios en el flu-

Recibido: 29 noviembre 2005. Aceptado: 19 enero 2005.

¹Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. ²OPD Hospital Civil de Guadalajara. Correspondencia: Laura Clementina González-Torres. Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Edificio "Q" tercer piso. Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada # 950. Col. Independencia. 44340 Guadalajara, Jalisco, México E-mail: laurac74@hotmail.com

jo, ocupan la tercera causa de muerte en adultos y el 50% de las hospitalizaciones en el área de neurología^{1,2}.

Otra patología que forma parte de las ENG es la enfermedad de Parkinson que afecta del 1 al 2% de las personas mayores de 60 años cursando con una evolución prolongada que va de 10 a 20 años³. Ocupa el tercer lugar dentro de las enfermedades neurológicas y en México 50 de cada 100,000 habitantes la padecerán⁴.

Fisiopatología

La enfermedad de Parkinson (EP) es una alteración relacionada con cambios degenerativos en la sustancia negra y *locus ceruleus*. Los cambios ocurren en la sustancia negra a nivel de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al estriado y se caracterizan por una disminución de dopamina en el núcleo caudado y putamen. La disminución de dopamina causa múltiples alteraciones en la actividad de las neuronas. El paciente con EP desarrolla acinesia, rigidez, temblor e inestabilidad (figura 1). La acinesia se manifiesta como dificultad para iniciar el movimiento y para realizar movimientos voluntarios como caminar y escribir. Las líneas de la cara son lisas, con expresión fija fenómeno llamado "cara de máscara" y la respuesta emocional espontánea es escasa. El paciente se pone de pie con la cabeza y los hombros inclinados y camina con pasos cortos, los brazos no se balan-

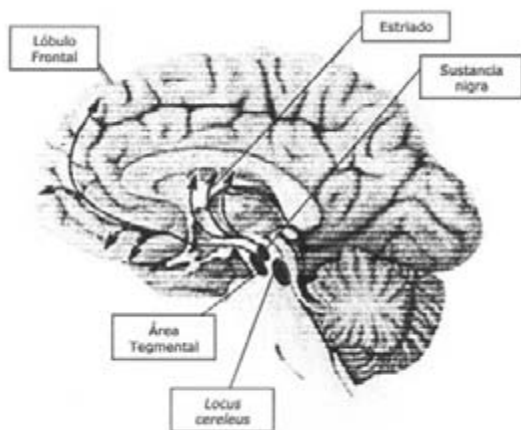


Figura 1. Localización de las lesiones en la enfermedad de Parkinson (EP). La EP está relacionada con cambios en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y *locus ceruleus* que proyectan al estriado (flechas). La sustancia negra forma parte de un sistema funcional mayor llamado *ganglios basales* (constituido por sustancia negra, subtálamo y cuerpo estriado). La lesión en cualesquiera de estas estructuras puede ocasionar alteraciones en el control de los movimientos (acinesia, inestabilidad, rigidez, temblor, etcétera).

cean y aunque tiene dificultad para iniciar la marcha una vez iniciada no puede detenerse (marcha festinante)^{5,6}.

Estas alteraciones en el movimiento hipocinéticos lo hacen depender de otros para algunas tareas vitales y dado que el periodo de la enfermedad va de entre 10 y 20 años los costos emocionales, económicos y sociales son realmente elevados^{5,6}.

El eje cardinal de la neuropatología en la EP está caracterizado por una pérdida masiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y aunque no se conoce la causa y los mecanismos exactos de cómo se lleva a cabo este proceso de degeneración se ha postulado la existencia de genes mutados los cuales han sido identificados en algunos casos de EP familiar que son sólo el 10%. Otra hipótesis postula que existe una combinación de procesos que incluyen: deficiencia de factores de crecimiento, disfunción del sistema de degradación de proteínas, específicamente, del sistema ubiquitina-proteasoma y mecanismos excitotóxicos^{7,8}.

Factores de crecimiento

Las neurotrofinas consideradas las citocinas del sistema nervioso son un eslabón que conecta de forma importante al SN con el sistema inmunitario; hay evidencias claras de que participan en la comunicación entre ambos sistemas⁹, debido a que promueven la supervivencia neuronal y el mantenimiento de éstas, durante y después del daño. Además, han sido postuladas como posibles alternativas de tratamiento en enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias^{9,10,11}.

En general, las neurotrofinas pueden actuar en neuronas maduras después de un daño o después de un proceso degenerativo¹²⁻¹⁴. En modelos animales de daño isquémico agudo, axotomía cervical y en modelos de daño en neuronas motoras, se ha demostrado como las neurotrofinas previenen y disminuyen la muerte neuronal y los procesos neurodegenerativos al mediar los cambios en la plasticidad neuronal¹²⁻¹⁵. El factor de crecimiento nervioso (NGF) fue la primera neurotrofina caracterizada, tiene importantes funciones en la supervivencia de las neuronas y funciona como agente anti-apoptótico¹⁶. El BDNF o factor neurotrófico derivado del cerebro actúa sobre las neuronas en desarrollo con importantes funciones neurotróficas.

Durante la activación antigénica aumenta de forma clara la secreción de neurotrofinas⁹. NGF es expresado en linfocitos T y B, macrófagos y mastocitos, los linfocitos B expresan dos receptores para NGF (TrkA y p75^{NTR}) por lo que se piensa que puede

participar de forma importante en procesos como la proliferación de células B, producción de inmunoglobulinas y supervivencia celular¹⁷⁻¹⁹. Los linfocitos B de memoria sobreviven gracias a que la proteína B se mantiene íntegra, fenómeno regulado por NGF en un circuito autocrino²⁰⁻²².

El BDNF es primeramente expresado en las células nerviosas pero puede producirse en prácticamente todas las células del sistema inmune periférico, incluyendo a los linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B y monocitos¹⁶. Es posible que las células inmunes sean blanco de acciones paracrinas y autocrinas de las neurotrofinas ya que estas expresan receptores para ellas²¹.

Estudios del NGF Y BDNF realizados han demostrado en diferentes modelos de daño neurodegenerativo que estos factores protegen y previenen la muerte neuronal; además inmunomodula la interacción de la microglia local con las células inmunes infiltradas, evitan el proceso inflamatorio, la migración de monitos a través de la barrera hematoencefálica y regulan la liberación de citocinas proinflamatorias^{23,24}.

Algunos investigadores sustentan que la causa de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la zona nigroestriatal se debe a altos niveles de citocinas y a la disminución de algunas neurotrofinas (figura 2). Las citocinas con altos niveles reportadas en la EP son: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucinas (IL-1,-2,-4,-6), el factor de crecimiento transformante beta (TGF-alfa, TGF-beta 1 y beta 2). neurotrofinas que se encuentran bajas, según diversos reportes son: BDNF y NGF en líquido cefalorraquídeo de pacientes con la EP. Se encuentran elevadas: TNF-alfa-R1 (TNF-R1, p55), bcl-2, Fas soluble (sFas) y caspasa 1 y 3²⁵⁻²⁸.

Otras neurotrofinas como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) no sufre modificaciones en este tipo de procesos por lo que se piensa no participa en la patogénesis de la EP^{28,29}.

Finalmente, dado que la producción de citocinas esta confinada al sitio de daño, quizá las células gliales cercanas a las neuronas dopaminérgicas liberen estas citocinas, lo que perpetúa el daño y muerte neuronal en la EP.

Sistema ubiquitina-proteasoma

Se han encontrado defectos en el sistema ubiquitina-proteasoma en forma hereditaria o esporádica, lo que sugiere que este sistema puede ser un candidato para la producción de sustancias tóxicas

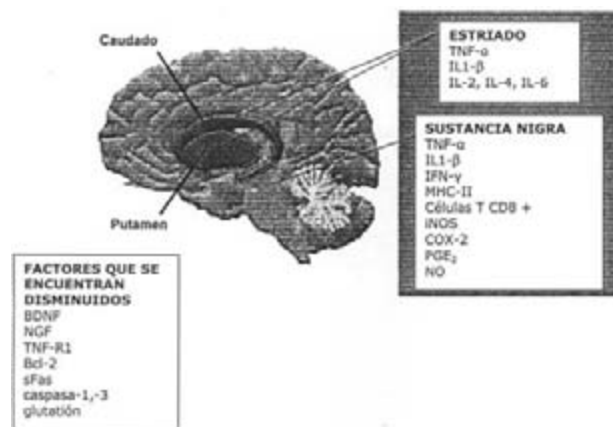


Figura 2. Mediadores inflamatorios en la enfermedad de Parkinson (EP). En el estriado (principalmente putamen y caudado) se han encontrado altos niveles de citocinas como: el factor necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucinas (IL-1,-2,-4,-6). En la *pars compacta* de la sustancia negra, se han reportado altos niveles en TNF-α, interleucina-1 beta (IL1-β), interferón gamma (IFN-γ), complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II), células T CD8+ citotóxicas, óxido nítrico (NO), óxido nítrico sintasa (iNOS), ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) y prostaglandina E2 (PGE2). Se asocian con la enfermedad los bajos niveles de: el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el receptor-1 de TNF-α (TNF-R1), Fas soluble (sFas), bcl-2, glutación y caspasa-1 y -3.

liberadas durante el transcurso de la enfermedad³⁰. Los defectos en la estructura y función del proteasoma 26/20S ocurren en la sustancia negra y puede conducir a la acumulación de la proteína alfa-sinucleína que forma cuerpos de inclusión³¹.

En estudios *pos mortem* de pacientes con alteraciones en el proteasoma, se observó muerte por apoptosis de neuronas dopaminérgicas y como consecuencia, ausencia de neuronas e inflamación en la *pars compacta* de la sustancia negra. El análisis cuidadoso de los defectos en este sistema podrían responder a algunas interrogantes sobre la patogénesis de la EP³⁰.

Mecanismos excitotóxicos

La muerte neuronal dopaminérgica en la *pars compacta* de la sustancia negra se ha visto acompañada de disminución en los niveles de glutación e inhibición de la actividad del complejo I en cultivos de células normales o activadas. La relación entre muerte neuronal y alteración de la función glial no se conoce con exactitud, pero puede involucrar la liberación de mediadores tóxicos para microglia y astrocitos. La inhibición o activación de las células gliales solo o en combinación con la depleción de glutación resulta en la acumulación extracelular de glutamato y en la formación de óxido nítrico (NO) y

peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que pueden formar a su vez peroxinitritos y radicales hidróxilo (figura 2). La falla en la función glial conduce a estrés oxidativo y excitotoxicidad que contribuye al inicio o progresión de la muerte neuronal en la EP³².

Se ha observado en cultivos de células gliales fallas en su función que puede conducir a la liberación de sustancias tóxicas que causan la muerte de las neuronas dopaminérgicas o incrementan su vulnerabilidad a neurotoxinas, por lo que el mal funcionamiento de la glia puede promover la liberación de radicales libres y glutamato³³.

Otra molécula involucrada en el estrés oxidativo durante la EP³⁵ pudiera ser COX-2 (ciclo-oxigenasa 2), indispensable para que MPTP cause la muerte de las neuronas dopaminérgicas, esto se ha visto en modelos animales de Parkinson. JNK-2 y JNK-3 (c-Jun N cinasa terminal -2 y -3 respectivamente) inducidas por COX-2 participan en la vía de neurodegeneración³⁴, así que tanto el incremento en COX-2 y prostaglandina E₂ (PGE₂) pueden estar relacionadas en la patogenia de la Ep³⁵ (figura 2). De aquí, la idea reciente de tratar este tipo de padecimientos con medicamentos anti-inflamatorios.

Los mecanismos neuroinflamatorios pueden estar relacionados con la progresión de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la EP, dado que las células gliales son uno de los mayores sustratos para los mecanismos citotóxicos llevados a cabo en la EP¹⁶.

Neuroinflamación. La inflamación es tradicionalmente definida por cuatro parámetros: calor, dolor, rubor y tumor, como resultado de los efectos de mediadores solubles sobre los vasos sanguíneos locales. Otra definición refiere que incluye: acumulación de fluidos, proteínas plasmáticas y células blancas. Existen dos tipos de inflamación: **a.** la aguda, que por lo general, es un episodio transitorio y, **b.** la inflamación crónica, que ocurre en aquellos procesos en donde se requiere eliminar un agente infeccioso o cuando existe desconocimiento a lo propio, fenómeno llamado autoinmunidad, en este caso el proceso inflamatorio es letal⁵.

La inflamación en el cerebro puede ser neuroprotectora ya que en ocasiones es benéfica al promover la homeostasis y la reparación, por otro lado, puede ser neurodestructiva al favorecer la acción de mediadores inflamatorios²².

La primera falla asociada a neuroinflamación es la sobre-expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)^{36,37}, como ocurre con la mayoría de las células microgliales, estas expresan MHC clase II (HLA-DR). Otras anomalías inmunes

incluyen: la formación de autoanticuerpos contra estructuras neuronales y cambios en las características de las respuesta inmune humoral y celular y en algunas proteínas pro-apoptóticas³⁸.

El MHC juega un papel primordial en la presentación antigénica de las células T, para dar inicio a la respuesta inmune y su propagación. El aumento en la expresión de MHC refleja la actividad de las células gliales y el aumento de la expresión de MHC clase I y II e infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+ sugiere que existe una comunicación entre los linfocitos y las células gliales y como consecuencia una amplificación de la respuesta inmune pro-inflamatoria, esto fue observado en modelos de ratones sometidos a tratamiento con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) droga asociada a EP en jóvenes. Definitivamente no se puede negar la participación activa de la respuesta inmune específica en la patogénesis de la EP³⁸.

El origen de la neuroinflamación y la amplificación de la respuesta inmune innata y adaptativa dentro del parénquima cerebral sugiere que la posible etiología de la EP pueda ser viral o autoinmune.

Causas de la EP. La observación en los años 20's de que la enfermedad de von Economo cursaba con parkinsonismo, condujo a la idea de que una infección viral pudiera ser la causa de la EP³⁹, pero la búsqueda de partículas virales en el cerebro o anticuerpos en el suero y líquido cefalorraquídeo de estos pacientes no fue exitosa³⁶. Existen modelos de enfermedad de Parkinson en ratas, causada por la administración del virus de la encefalitis⁴⁰, pero estos hallazgos deben ser considerados con precaución ya que ningún antígeno viral o genoma viral ha sido identificado en sistema nervioso o corteza cerebral de estos animales. Otros investigadores, trataron de demostrar que los pacientes con EP tienen mayor posibilidad de presentar moléculas IgG contra *Bordetella pertussis*, pero no encontraron diferencias significativas⁴¹.

A diferencia de los que sustentan que la etiología de la EP es viral, la posibilidad de que el origen de la EP sea autoinmune ha sido ampliamente documentada por los hallazgos sobre la presencia de inmunoglobulinas que actúan en contra de tejidos catecolaminérgicos y autoanticuerpos contra neuronas dopaminérgicas en líquido cefalorraquídeo y suero de pacientes con Ep⁴²⁻⁴⁴. Defazio *et al*, reportaron en un estudio de 17 pacientes con EP que existe una modificación covalente de las proteínas de oxidación de dopamina que puede dar un determinante antigénico específico, que inicia y amplifica una respuesta inmune contra las neuronas dopaminérgicas⁴⁵. Además, se ha reportado aumento en los niveles oxidados y nitra-

dos de 4-hidroxinonenal modificado, aumento del anticuerpo dependiente de citotoxicidad mediada por células (ADCC) que destruye células blanco unidas a anticuerpos o células NK. Estas últimas están presentes en la *pars compacta* de la sustancia negra en la EP y por sí solas pueden destruir células. Todas estas anomalías sugieren la existencia de un proceso de autoinmunidad, aunque la autoinmunidad requiere de la clonación y expansión de linfocitos. Respecto a esta parte no se ha demostrado la participación de linfocitos T y B^{46,47}. Pero se ha observado, que el someter a la célula hospedera a un “estrés” constante activa poblaciones de linfocitos T $\gamma\delta$.

Estos linfocitos son CD25 + y han sido encontrados en el líquido cefalorraquídeo, pero no en sangre periférica de pacientes con EP; sin embargo, estos hallazgos sugieren que están relacionados con procesos degenerativos^{48,49}.

Privilegio inmunológico. Aún cuando al sistema nervioso, se le ha considerado como un sitio de privilegio inmunológico por sus propiedades de barrera (barrera hematoencefálica-BHE) que no permite el paso a todas las moléculas, se ha demostrado que en ciertas circunstancias patológicas se aumenta o pierde la permeabilidad de la BHE. La presencia de CD8+ en la *pars compacta* de la sustancia negra indica que existe, o existió una modificación en la permeabilidad de la BHE en los pacientes con EP. Se han encontrado otras alteraciones en la EP como cambios en la estructura capilar, incremento en la permeabilidad de los vasos y vacuolización, aumento en el tamaño del núcleo de las células endoteliales, aumento en el número y densidad de los vasos sanguíneos, cambios en el grosor vascular, acumulación de colágena y degeneración de pericitos. Estos hallazgos sugieren que existen modificaciones en el microambiente vascular de las neuronas dopaminérgicas que las hacen accesibles a las células de la respuesta inmune a través de la circulación^{49,50}.

Por último, desde la década de los 80's se sabe que el SNC y el sistema inmune se comunican regularmente, para mantener una constante vigilancia, infiltración masiva de células T al SNC. En procesos neurodegenerativos y neuroinflamatorios, se ha observado las acciones celulares que caracterizan a tales procesos aún desconocidos y complejos y su estudio podría abrir las puertas del conocimiento de la causa de la EP^{50,51}.

CONCLUSIÓN

Gracias a los análisis *pos mortem* y al uso de modelos animales de la enfermedad, se conocen algunos de los mecanismos por los cuales se inicia y perpetúa la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la EP. En general, es aceptado que el estrés oxidativo juega uno de los principales papeles en el proceso de neurodegeneración⁵, aunque no se pueden sustentar todas las observaciones en este parámetro. La deficiencia de factores de crecimiento, las fallas en el sistema ubiquitina-proteasoma, el aumento en las citocinas proinflamatorias y la neuroinflamación, entre otras alteraciones, son también parte de la complejidad de la EP.

Sin duda alguna, una de las alternativas más viables en la búsqueda de la causa o causas de la EP es el mejor entendimiento y estudio de la comunicación que existe entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario.

Agradecimientos

Damos las gracias a los doctores Jesús García-Bañuelos y Adriana Salazar-Montes, por sus atinados comentarios a este artículo de revisión. Gracias por ser compañeros y parte importante en nuestro Instituto de Investigación.

REFERENCIAS

1. Ratchenson RA, Kiefer SP, Selman WR. Pathophysiology and clinical evaluation of ischemic cerebrovascular disease. En Ratchenson RA, Kiefer SP Y Selman WR, Eds. *Neurological Surgery*. USA: WB Saunders, 1999.
2. <http://www.ssa.gop.mx/> 19 de octubre de 2004.
3. McNaught KSP, Olanow CW. Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53(suppl3):S73-S86.
4. <http://www.innn.edu.mx> 19 de octubre de 2004.
5. Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53 (suppl 3):549-60.
6. Gilman S, Winans NS. Ganglios basales. En: Sid Gilman y Sarah Winans Newman. *Neuroanatomía y neurofisiología clínicas de Manter y Gatz*. México: Editorial El Manual Moderno 1998.
7. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 123-44.
8. McNaught KS, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(8):589-94.
9. Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, et al. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *Autoimmun* 2000; 15(3):331-45.
10. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med* 1999; 5:49-55.

11. Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E, Velan GJ, Yoles E, Fraidakis M, et al. Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. *Nat Med* 1998; 4:814-21.
12. Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elmer E, Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci* 1994; 17:490-6.
13. Mitsumoto H, Ikeda K, Klinkosz B, Cedarbaum JM, Wong V, Lindsay RM. Arrest of motor neuron disease in wobbler mice cotreated con CNTF and BDNF. *Science* 1994; 265: 1107-10.
14. Kobayashi NR, Fan DP, Giehl KM, Bedard AM, Wiegand SJ, Tetzlaff W. BDNF and NT-4/5 prevent atrophy of rat rubrospinal neurons after cervical axotomy stimulate GAP-43 and T alpha 1-tubulin mRNA expression, and promote axonal regeneration. *J Neurosci* 1997; 17:9583-95.
15. Kerschenteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann Neurol* 2003; 53:292-304.
16. Cowan WM, Hamburger V, Levi-Montalcino R. The path to the discovery of nerve growth factor. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:551-600.
17. Torcia M, Bracci-Laudiero L, Lucibello M, Nencioni L, Labardi D, Rubartelli A, et al. Nerve growth factor is an autocrine survival for memory B lymphocytes. *Cell* 1996; 85:345-56.
18. Otten U, Ehrhard P, Peck R. Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 10059-63.
19. Brodie C, Oshiba A, Renz H, Bradley K, Gelfand EW. Nerve growth-factor and anti-CD40 provide apposite signals for the production of IgE in interleukin-4-treated lymphocytes. *Eur J Immunol* 1996; 26: 171-8.
20. Torcia M, De Chiara G, Nencioni L, Ammendola S, Labardi D, Lucibell M, et al. Nerve growth factor .inhibits apoptosis in memory B lymphocytes via inactivation of p38 MAPK, prevention of Bcl-2 phosphorylation and cytochrome crelease. *J Biol Chem* 2001;276(42): 39027-37.
21. Neumann H, Misgeld T, Matsumuro K, Wekerle H. Neurotrophins inhibit major histocompatibility class 11 inducibility of microglia: involvement of the p75 neurotrophin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:5779-84.
22. Villoslada P, Genain CP. Role of nerve growth factor and other trophic factors in brain inflammation. *Prog Brain Res* 2004; 146:403-14.
23. Flügel A, Matsumuro K, Newmann H, Kinkert WE, Bimbacher R, Lassmann H, et al. Anti-inflammatory activity of nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis: inhibition of monocyte transendothelial migration. *Eur J Immunol* 2001; 31: 11-22.
24. Villoslada P, Hauser SL, Bartke J, Unger J, Heald N, Rosenberg D, et al. Human nerve growth factor protects common marmosets against autoimmune encephalomyelitis by switching the balance of T helper cell type 1 and 2 cytokines within the central nervous system. *J Exp Med* 2000; 191: 1799-806.
25. Boka G, Anglade P, Wallach D, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch EC. Immunohistochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1994; 172:151-4.
26. Hunot S, Dugas N, Faucheux B, Hartmann A, Tardieu M, Debre P, et al. FcαRIII/Cp23 is expressed in Parkinson's rdisease and induces, *in vitro*, production of nitric oxide and tumor necrosis factor-α in glial cells. *J Neurosci* 1999; 19:3440-7.
27. Nagatsu T, Mogi M, Ichinose H, Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2000;60:277-90.
28. McNaught KS, Jenner P. Dysfunction of rat forebrain astrocytes in culture alters cytokine and neurotrophic factor release. *Neurosci Lett* 2000;285(1): 61-5.
29. Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Kogure O, Kuno S, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor in the substantia nigra from control and parkinsonian brains. *Neurosci Lett* 2001;300(3):179-81.
30. McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progress model of Parkinson' s disease. *Ann Neurol* 2004; 56(1): 149-62.
31. McNaught KS, Bjorklund LM, Belizaire R, Isacson O, Jenner P, Olanow CW. Proteasome inhibition causes nigral degeneration ith inclusion bodies in rats. *Neuroreport* 2002; 13(11): 1437-41.
32. McNaught KS, Jenner P. Extracellular accumulation of nitric oxide, hydrogen peroxide and glutamate in astrocytic cultures following glutathione depletion, complex I inhibition, and/or lipopolysaccharide-induced activation. *Biochem Pharmacol* 2000; 60(7):979-88.
33. McNaught KS, Jenner P. Altered glial function causes neuronal death and increases neuronal susceptibility to 1-methyl-4-phenylpyridinium-and 6-hyd roxydopa mine-induced toxicity in astrocytic/ventral mesencephalic co-cultures. *J Neurochem* 1999; 73(6): 2469-76.
34. Hunot S, Vila M, Teismann P, Davis RJ, Hirsch EC, Przedborski S, et al. JNK-mediated induction of cyclooxygenase 2 is required for neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(2):665-70.
35. Teismann P, Tieu K, Choi DK, Wu DC, Naini A, Hunot S, et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson ' s disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(9): 5473-8.
36. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson' s and Alzheimer' s disease brains. *Neurology* 1998; 38: 1285-91.
37. Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Nagatsu T. Brain beta 2-microglobulin levels are elevated 'in the striatum in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995; 9:87-92.
38. Fiszer U. Does Parkinson' s disease have an immunological basis? The evidence and its therapeutic implications. *Bio Drugs* 2001; 15(6): 351-5.
39. Casals J, Elizan TS, Yahr MD. Postencephalitic parkinsonism-a review. *J Neural Transm* 1998; 105:645-76.
40. Takahashi M, Yamada T. A possible role of influenza A virus infection for Parkinson' s disease. *Adv Neurol* 2001; 86:91-104.
41. Ogata A, Tashiro K, Nakuzuma S, Nagashima K, Hall WW. A rat model of Parkinson' s disease induced by Japanese encephalitis virus. *J Neurovirol* 1997; 3:141-7.
42. Fiszer U, Tomik S, Grzesiowski P, Krygowska-Wajs A, Walory J, Michalowska M, et al. The antibodies against Sordetella pertussis in sera of patients with Parkinson's disease and other non-neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 2004;110(2):113-7.
43. McRae Degueurce A, Gottfries CG, Karlsson I, Svennerholm L, Dahlstrom A. Antibodies in the CSF of a Parkinson' s patient recognizes neurons in rat mesencephalic regions. *Acta Physiol Scand* 1986;126:313-5.
44. Carvey PM, McRae A, Lint TF, Ptak LR, Lo ES, Goetz CG, et al. The potential use of a dopamine neuron antibody and a striatal-derived neurotrophic factor as diagnostic markers in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41:53-8.
45. Defazio G, Dal Toso R, Senvegnu D, Minozzi MC, Cananzi AR, Leon A. Parkinsonian serum carries complement-dependent toxicity for rat mesencephalic dopaminergic neurons in culture. *Brain Res* 1994;633:206-12.
46. Rowe DB, Le W, Smith RG, Appel SH. Antibodies from patients with Parkinson' s disease react with protein modified by dopamine oxidation. *J Neurosci Res* 1998; 53: 551-8.
47. Farkas E, De Jong GI, de Vos RA, Jansen Steur EN, Luiten PG.

- Pathological features of cerebral cortical capillaries are double in Alzheimer' s disease and Parkinson' s disease. *Acta Neuropathol* 2000; 100(4):395-402.
48. Hayday AC. Rs cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:975-1026.
49. Fiszer U, Mix E, Fredrikson S, Kostolas V, Olsson T, Link H. Gamma delta + T cells are increased in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1994; 121:39-45.
50. Flugel A, Bradl M. New tools to trace populations of inflammatory cells in the CNS. *Glia* 2001;36(2): 125-36.
51. Hirsch EC, Breidert T, Rousselet E, Hunot S, Hartmann A, Michel PP. The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2003;991:214-28.