

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Biotecnología

NEUROINFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EMERGENTES

Autor: Rebeca Beltrami Rodríguez

Villaviciosa de Odón, Junio 2026

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 Contexto general de la enfermedad de Parkinson.....	3
1.2 Neuroinflamación en la EP: mecanismos celulares y moleculares.....	5
1.2.1 Activación de la microglía y astrocitos.....	5
1.2.2 Producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6)	7
1.2.3 Estrés oxidativo y daño mitocondrial	8
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1 Evidencias experimentales y clínicas	14
4.1.1 Estudios en modelos animales	14
4.1.2 Biomarcadores inflamatorios en pacientes con EP	15
4.2 Relación entre neuroinflamación y progresión de la enfermedad	17
4.2.1 Retroalimentación entre inflamación y muerte neuronal.....	17
4.2.2 Posible rol de la inflamación en la propagación de α -sinucleína.....	18
4.3 Estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la neuroinflamación	19
4.3.1 Uso de antiinflamatorios en la EP	19
4.3.2 Terapias experimentales.....	21
4.3.3 Terapias génicas y edición génica como estrategias emergentes	24
4.3.4 Estilo de vida y estrategias neuroprotectoras	25
4.4 Enfoque de sostenibilidad en la investigación sobre la EP	28
5. CONCLUSIÓN	29
6. BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa compleja, definida por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas y la acumulación de α -sinucleína mal plegada. En este contexto, la neuroinflamación ha emergido como un componente clave no solo en la progresión de la enfermedad, sino también en su inicio. Este trabajo revisa el papel de la microglía y los astrocitos reactivos, así como de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β e IL-6 en el entorno neurotóxico de la EP. Además, se exploran mecanismos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la activación del inflamasoma NLRP3 como factores interconectados que refuerzan el daño neuronal.

El estudio analiza modelos animales y biomarcadores clínicos que respaldan esta relación entre inflamación y neurodegeneración, destacando el ciclo de retroalimentación entre la muerte celular y la respuesta inmune glial. Se discuten también las principales estrategias terapéuticas dirigidas a modular esta inflamación: desde antiinflamatorios clásicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los corticoides, hasta terapias experimentales como anticuerpos monoclonales, inhibidores gliales e intervenciones sobre la dieta o el ejercicio físico.

Asimismo, se incorpora un enfoque de sostenibilidad sanitaria, enfatizando la necesidad de estrategias seguras, accesibles y personalizadas. Se concluye que un abordaje terapéutico específico y multimodal de la neuroinflamación podría no solo ralentizar la progresión de la enfermedad, sino también redefinir su manejo clínico. El trabajo aboga por avanzar hacia una medicina traslacional más eficaz, basada en biomarcadores inflamatorios y subtipos de pacientes, como paso crucial hacia terapias neuroprotectoras personalizadas.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, neuroinflamación, microglía, astrocitos reactivos, citoquinas proinflamatorias, inflamasoma NLRP3, estrés oxidativo, estrategias terapéuticas.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto general de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra *pars compacta* (SNpc), dando lugar a síntomas motores como lentitud en los movimientos voluntarios (bradicinesia), rigidez muscular, problemas de equilibrio o temblor en reposo así como a una variedad de síntomas no motores que pueden preceder a los primeros signos clínicos (Tolosa *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2023; Ben-Shlomo *et al.*, 2024).

A nivel global, constituye la segunda causa más común de neurodegeneración, precedida únicamente por la enfermedad de Alzheimer. Se estima que más de seis millones de personas conviven con esta enfermedad, y su incidencia continúa aumentando drásticamente, en gran parte debido al aumento global de la esperanza de vida (Tolosa *et al.*, 2021), pero también a factores ambientales (Simon *et al.*, 2020; Ben-Shlomo *et al.*, 2024) y mejoras diagnósticas.

En los últimos años, su prevalencia se ha incrementado notablemente, hasta el punto de ser descrita por algunos autores como una “pandemia silenciosa” (Dorsey *et al.*, 2018; Ben-Shlomo *et al.*, 2024).

Desde el punto de vista neuropatológico, se caracteriza por una degeneración progresiva de las neuronas en la SNpc, acompañada por la acumulación anómala de la proteína α -sinucleína en el interior de las células nerviosas. Esta proteína, que en condiciones normales participa en la regulación de la neurotransmisión sináptica, sufre alteraciones estructurales que favorecen su agregación y la formación de inclusiones citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy (Baba *et al.*, 1998; Schulz-Schaeffer, 2010; Tolosa *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2023). Estos cuerpos de Lewy representan una de las principales señales distintivas de la enfermedad y están estrechamente relacionados con el deterioro funcional de las neuronas, ya que interfieren con procesos celulares clave y contribuyen de manera progresiva a la disfunción y muerte neuronal (Ye *et al.*, 2023).

Una de las hipótesis más influyentes sobre el origen y la progresión de la EP es la propuesta por Braak *et al.* (2003), quienes plantearon que la acumulación patológica de α -sinucleína comienza en estructuras periféricas del sistema nervioso, como el bulbo

olfatorio y el nervio vago, y se propaga de forma ascendente hacia el tronco encefálico, los ganglios basales y finalmente la corteza cerebral. Este patrón de progresión explicaría la aparición precoz de síntomas no motores y ha sido respaldado por diversos estudios histopatológicos y experimentales.

La etiología de la EP es multifactorial, resultado de la interacción entre factores genéticos, como mutaciones en los genes *SNCA*, *LRRK2* y *PRKN* (Jia *et al.*, 2022), y ambientales, como la exposición a pesticidas, metales pesados o contaminantes atmosféricos (Simon *et al.*, 2020; Tolosa *et al.*, 2021; Jia *et al.*, 2022; Ben-Shlomo *et al.*, 2024). También se han identificado factores protectores como el tabaquismo, el consumo de café o el ejercicio físico (Tolosa *et al.*, 2021; Ben-Shlomo *et al.*, 2024). Estos elementos interactúan entre sí de forma compleja contribuyendo a la heterogeneidad clínica de la enfermedad (Ye *et al.*, 2023).

Desde una perspectiva fisiopatológica, destacan procesos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la alteración de la homeostasis del calcio y la neuroinflamación (Trist *et al.*, 2019; Teleanu *et al.*, 2022; Flores-Ponce & Velasco, 2024). En particular, esta última ha adquirido especial relevancia por su papel no solo como consecuencia del daño neuronal, sino como agente activo en la progresión de la enfermedad. La activación crónica de la microglía y de los astrocitos reactivos genera un entorno proinflamatorio que contribuye a la muerte celular (Mortada *et al.*, 2021). Este fenómeno ha sido documentado tanto en estudios *post mortem* como en modelos animales, y se ha relacionado con la liberación de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Marogianni *et al.*, 2020; Rauf *et al.*, 2022; Abadin *et al.*, 2024).

Entre los múltiples mecanismos implicados en la progresión de la EP, la neuroinflamación ha emergido como un factor clave.

1.2 Neuroinflamación en la EP: mecanismos celulares y moleculares

1.2.1 Activación de la microglía y astrocitos

En esta patología, la activación crónica de células gliales, en particular de la microglía y los astrocitos, constituye un proceso central en la neuroinflamación y la progresión del daño neuronal. Bajo condiciones fisiológicas, ambas poblaciones celulares ejercen funciones clave en la homeostasis del sistema nervioso central (SNC), pero en situaciones patológicas adoptan fenotipos reactivos que pueden exacerbar la degeneración neuronal (Isik *et al.*, 2023).

La microglía, principal célula inmunitaria del cerebro, se activa en respuesta a estímulos como agregados de α -sinucleína, toxinas ambientales y señales de daño endógeno. Una vez activada, puede adoptar un perfil proinflamatorio (fenotipo M1), caracterizado por la liberación de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, así como especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS), que contribuyen al entorno neurotóxico observado en la EP (Tofaris, 2022; Isik *et al.*, 2023) (**Figura 1**).

Esta activación ha sido confirmada tanto en modelos animales como en cerebros humanos, donde se observa microglía altamente reactiva en la SNpc incluso antes de la pérdida neuronal (Subramaniam & Federoff, 2017).

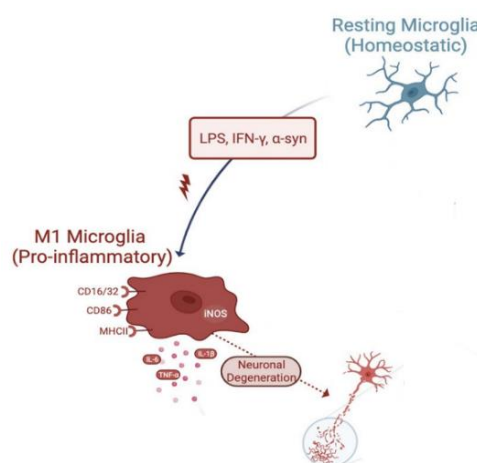


Figura 1. Representación esquemática de la activación microglial hacia un perfil proinflamatorio (fenotipo M1) en la EP. Fuente: Adaptado de Isik *et al.* (2023)

La α -sinucleína mal plegada, puede ser liberada por neuronas dañadas y reconocida por receptores de tipo Toll como TLR2 y TLR4 en la microglía, desencadenando una respuesta inflamatoria sostenida (Kwon & Koh, 2020). Esta activación no solo promueve la muerte neuronal, sino que también tiene un efecto en los astrocitos, induciendo su

transformación hacia un fenotipo reactivo A1 mediante la liberación de IL-1 α , TNF- α y C1q. Los astrocitos A1 pierden funciones tróficas y comienzan a secretar factores tóxicos que contribuyen a la muerte de neuronas sanas, especialmente dopaminérgicas (Liddel *et al.*, 2017; Kwon & Koh, 2020).

A nivel molecular, se han identificado rutas como la del inflamasoma NLRP3 en microglía, que se activa en respuesta a α -sinucleína y promueve la liberación de IL-1 β , exacerbando el estado inflamatorio (Liu *et al.*, 2022). Por su parte, la vía de señalización JAK/STAT3 en astrocitos regula su reactividad y puede tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales, dependiendo del contexto (Kwon & Koh, 2020).

Una característica relevante de esta respuesta glial es su capacidad para mantener la inflamación de forma prolongada, incluso en ausencia de los estímulos iniciales, debido a un fenómeno conocido como *priming* o memoria inflamatoria (Isik *et al.*, 2023). Esta activación persistente compromete procesos clave como la fagocitosis de α -sinucleína, la regulación del glutamato extracelular, la función mitocondrial y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica (BHE). Adicionalmente, los genes asociados a la EP no solo afectan a las neuronas, sino también a la función glial. Por ejemplo, mutaciones en *ATP13A2* se han relacionado con la disfunción lisosomal y con un aumento en la activación inflamatoria tanto de microglía como de astrocitos, lo que indica que los defectos genéticos también modulan la respuesta neuroinmune (Vrijssen *et al.*, 2025).

De forma integrada, se establece un bucle patológico en el que la microglía activa promueve la transformación de astrocitos en células neurotóxicas, y estos a su vez perpetúan la activación microglial, creando un círculo vicioso de inflamación crónica y degeneración neuronal. Este eje microglía-astrocito se ve agravado por la liberación de exosomas con α -sinucleína patológica, lo que facilita su propagación por el cerebro (Kwon & Koh, 2020). Por consiguiente, la activación de microglía y astrocitos en la EP no es una consecuencia pasiva de la neurodegeneración, sino un factor activo y temprano en su progresión.

Esta evidencia posiciona a las células gliales como posibles dianas terapéuticas, tanto para frenar el avance de la enfermedad como para prevenir el inicio de procesos inflamatorios crónicos que comprometen la viabilidad neuronal (Liu *et al.*, 2022).

1.2.2 Producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6)

La producción y liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 representa un eje central del proceso neuroinflamatorio que caracteriza a esta patología. Estas citocinas son liberadas principalmente por microglía y astrocitos activados en respuesta a señales como la α -sinucleína mal plegada, actuando no solo como marcadores de inflamación, sino también como agentes causantes directos de neurodegeneración (Rauf *et al.*, 2022). Se ha documentado su presencia elevada en modelos animales y en pacientes con EP, tanto en tejido cerebral como en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero (Mayo *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2022; Raghunathan *et al.*, 2022; Rauf *et al.*, 2022).

La TNF- α , producida especialmente por microglía activada, tiene múltiples efectos nocivos sobre las neuronas dopaminérgicas, como la activación de vías apoptóticas, disfunción mitocondrial, incremento del estrés oxidativo y alteración de la BHE (Rauf *et al.*, 2022). Su persistente expresión ha sido asociada con gliosis, pérdida sináptica y toxicidad glutamatergica. Además, promueve la producción de otras citocinas y quimiocinas, amplificando la inflamación y favoreciendo la progresión de la enfermedad (Zhang *et al.*, 2020; Rauf *et al.*, 2022).

IL-1 β , por su parte, desempeña un papel esencial en la activación del inflammasoma, especialmente del complejo NLRP3. Esta citocina también contribuye a la disfunción sináptica, al reclutamiento de células inmunitarias periféricas y a la facilitación de la agregación de α -sinucleína. Su liberación induce una respuesta proinflamatoria aguda en astrocitos, promoviendo la expresión de moléculas de adhesión, metaloproteinasas y otras citocinas, así como la producción de óxido nítrico inducible (iNOS) (Rauf *et al.*, 2022).

En cuanto a IL-6, aunque su función puede ser dual (proinflamatoria e inmunomoduladora), en el contexto de la EP predomina su papel proinflamatorio. Sus niveles se encuentran aumentados en regiones afectadas como la SNpc, y su expresión prolongada contribuye a la inflamación crónica, activación glial y mecanismos de excitotoxicidad. IL-6 también participa en la estimulación de proteínas de fase aguda y ha demostrado efectos deletéreos sobre la viabilidad neuronal cuando se sobreexpresa experimentalmente (Zhang *et al.*, 2020; Rauf *et al.*, 2022).

Cabe destacar, además, que estudios en tejido periférico como el nervio sural han demostrado que la neuroinflamación en la EP no se limita al SNC. Se han hallado niveles elevados de TNF- α , IL-1 β e IL-6 en células de Schwann activadas, lo que sugiere un

estado inflamatorio sistémico. Si bien no se observó correlación directa entre estas citocinas y síntomas sensoriales específicos, su persistencia apunta a un perfil inflamatorio basal que podría representar un objetivo terapéutico y de biomarcadores (Zhang *et al.*, 2020).

En conjunto, la persistente y desregulada producción de TNF- α , IL-1 β e IL-6 no solo refleja una respuesta inmunitaria ante el daño neuronal, sino que también constituye un mecanismo clave en la perpetuación de la neurodegeneración en la EP (Rauf *et al.*, 2022).

1.2.3 Estrés oxidativo y daño mitocondrial

La degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la SNpc se ha relacionado estrechamente con el desequilibrio entre el estrés oxidativo y la funcionalidad mitocondrial. En condiciones normales, las mitocondrias producen ATP mediante fosforilación oxidativa, generando como subproducto ROS, que son neutralizadas por sistemas antioxidantes endógenos. No obstante, en la EP este sistema de defensa se ve sobrepasado, lo que conduce a un entorno celular prooxidante y al daño de macromoléculas esenciales como lípidos, proteínas y ADN, incluyendo el ADN mitocondrial (ADNmt) (Picca *et al.*, 2020; Choong & Mochizuki, 2023).

Uno de los hallazgos más consistentes es la disfunción del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, tanto en tejido cerebral *post mortem* como en muestras periféricas de pacientes con EP. Este defecto reduce la eficiencia energética celular y aumenta la generación de ROS, comprometiendo especialmente a las neuronas dopaminérgicas por su elevada dependencia del metabolismo oxidativo (Bose & Beal, 2016; Choong & Mochizuki, 2023).

Asimismo, la dopamina no almacenada correctamente en vesículas sinápticas puede oxidarse en el citosol, generando productos tóxicos como DOPAL y DA-quinonas. Estas moléculas son altamente reactivas y capaces de alterar proteínas clave, entre ellas la α -sinucleína, favoreciendo su agregación. A su vez, esta proteína mal plegada interfiere con el complejo I mitocondrial y promueve la fragmentación mitocondrial, generando un circuito de retroalimentación en el que el daño oxidativo y la disfunción mitocondrial se refuerzan mutuamente (Henrich *et al.*, 2023).

Desde el punto de vista genético, existen mutaciones en genes asociados a formas hereditarias de la EP, como *PINK1*, *PRKN*, *DJ-1*, *SNCA* y *LRRK2*, que afectan

directamente a los mecanismos de control de calidad mitocondrial, mitofagia y respuesta al estrés oxidativo. Su disfunción facilita la acumulación de mitocondrias deterioradas y eleva los niveles intracelulares de ROS, activando cascadas inflamatorias y apoptóticas (Picca *et al.*, 2020; Choong & Mochizuki, 2023; Henrich *et al.*, 2023).

Además, se ha demostrado que la disfunción mitocondrial contribuye a la activación de respuestas inflamatorias. En este sentido, el ADNmt oxidado puede liberarse al citoplasma o al espacio extracelular, donde actúa como un patrón molecular asociado a daño (DAMP), capaz de activar rutas inmunes como TLR9, NLRP3 y cGAS-STING (Picca *et al.*, 2020) (**Figura 2**).

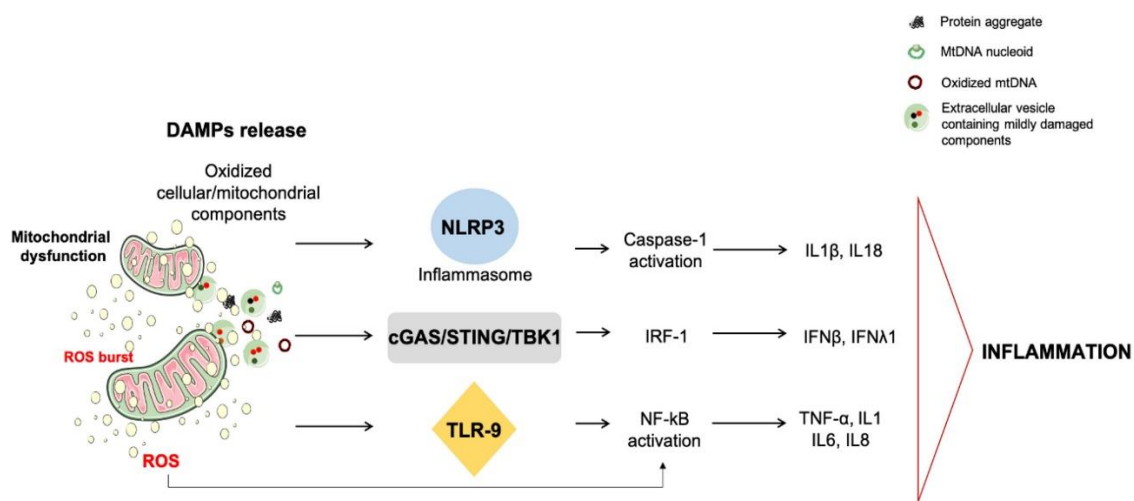


Figura 2. Respuestas inflamatorias inducidas por disfunción mitocondrial en la EP. Fuente: Picca *et al.* (2020)

Modelos animales con deficiencias en *PINK1* o Parkin han mostrado que, tras estímulos como el ejercicio físico, se activa una respuesta inflamatoria mediada por la vía STING, la cual puede ser suprimida farmacológicamente, lo que apoya el vínculo entre disfunción mitocondrial e inflamación en la EP (Picca *et al.*, 2020; Choong & Mochizuki, 2023).

También se han detectado deleciones en el ADNmt de neuronas dopaminérgicas envejecidas, lo que sugiere una alteración progresiva de la homeostasis mitocondrial. Ante este tipo de daño, la célula activa una respuesta conocida como UPRmt (respuesta mitocondrial al plegamiento de proteínas), que busca restablecer el equilibrio; sin embargo, esta puede resultar insuficiente en etapas avanzadas de la enfermedad (Bose & Beal, 2016; Picca *et al.*, 2020).

Recientemente, se ha observado que las mitocondrias disfuncionales pueden originar vesículas extracelulares que contienen señales proinflamatorias, con potencial para

contribuir a la neurodegeneración (Picca *et al.*, 2020). En este contexto, una de las estrategias terapéuticas emergentes es el trasplante mitocondrial, el cual ha demostrado beneficios en modelos experimentales, mejorando el metabolismo energético y reduciendo el estrés oxidativo. No obstante, su implementación clínica aún se encuentra en fases iniciales de desarrollo (Choong & Mochizuki, 2023).

Todos estos mecanismos, que incluyen la activación sostenida de la microglía y los astrocitos, la producción exacerbada de citocinas proinflamatorias y la disfunción mitocondrial acompañada de un intenso estrés oxidativo, configuran un entorno patológico en el que la neuroinflamación no solo es consecuencia, sino también motor activo del proceso neurodegenerativo en la EP (Liu *et al.*, 2022).

Esta comprensión más detallada de los mecanismos celulares y moleculares implicados ha impulsado en los últimos años el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a modular estas vías patológicas. Desde intervenciones farmacológicas como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los corticoides, los anticuerpos monoclonales anti-citocinas o los inhibidores del inflamasoma NLRP3 (Tansey *et al.*, 2022; Kurowska *et al.*, 2023; Mitchell *et al.*, 2024; Kim & Lee, 2025), hasta terapias no farmacológicas basadas en el estilo de vida como la dieta antiinflamatoria o el ejercicio físico (Ellis *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2022; Bisaglia, 2023; Ernst *et al.*, 2023; Mitchell *et al.*, 2024), todas ellas orientadas a interferir en estos procesos claves de inflamación crónica, disfunción energética y muerte neuronal.

La identificación precisa de estos mecanismos no solo permite comprender mejor la fisiopatología de la EP, sino también orientar el diseño de futuras terapias más eficaces y personalizadas que permitan, potencialmente, modificar el curso natural de la enfermedad.

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar el papel de la neuroinflamación en la fisiopatología de la EP y explorar las principales estrategias terapéuticas propuestas para modular este proceso con fines neuroprotectores.

Objetivos específicos:

1. Describir los mecanismos celulares y moleculares implicados en la activación inflamatoria, con especial atención a la microglía, los astrocitos reactivos y las citoquinas proinflamatorias.
2. Examinar la relación entre inflamación crónica y degeneración dopaminérgica, en conexión con el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial.
3. Revisar críticamente la evidencia científica sobre estrategias farmacológicas antiinflamatorias (AINEs, corticoides, anticuerpos monoclonales, moduladores gliales).
4. Analizar intervenciones no farmacológicas, como la dieta y el ejercicio físico, por su capacidad para modular rutas fisiopatológicas implicadas en la EP.
5. Identificar las limitaciones actuales de estas estrategias y proponer posibles líneas futuras de investigación.

3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica centrada en el papel de la neuroinflamación en la EP y en las estrategias terapéuticas propuestas para modular este proceso. La revisión se realizó siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), empleadas para garantizar una selección rigurosa y transparente de la bibliografía científica.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre los meses de octubre de 2024 y mayo de 2025 utilizando como principales bases de datos: PubMed, Scopus y Google Scholar. Estas

plataformas fueron seleccionadas por su amplio alcance en publicaciones biomédicas y por permitir el acceso a literatura científica revisada por pares.

Inicialmente, se efectuó una búsqueda preliminar con el objetivo de obtener una visión general de la temática y valorar el volumen de publicaciones disponibles acerca de la neuroinflamación en la EP. Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda sistemática mediante combinaciones de palabras clave en inglés utilizando operadores booleanos, como: "Parkinson's disease" OR "Parkinson disease", "Parkinson's disease" AND "neuroinflammation", "microglia" AND "alpha-synuclein", "anti-inflammatory therapy" AND "Parkinson", "NSAIDs", "glial cells", "corticosteroids", "monoclonal antibodies", "NLRP3 inflammasome", "GLP-1 receptor agonists", "Mediterranean diet", "ketogenic diet", "exercise" AND "exerkines", entre otras.

Las búsquedas realizadas permitieron recopilar un elevado número de publicaciones relacionadas con el tema de estudio, muchas de ellas repetidas o con escasa relevancia para los objetivos planteados. No obstante, esta primera aproximación permitió delimitar con mayor precisión el enfoque de la revisión y establecer los criterios de selección bibliográfica.

Se incluyeron aquellos artículos que cumplieran los siguientes criterios: artículos publicados entre 2015 y 2025 (a excepción de alguno más antiguo para contrastar información) escritos en inglés o español, disponibles en texto completo y que abordaran explícitamente el vínculo entre neuroinflamación y EP, o bien evaluaran estrategias farmacológicas o no farmacológicas con potencial neuroprotector. Se dio prioridad a estudios experimentales en modelos animales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. También se incluyeron revisiones narrativas relevantes para contextualizar aspectos fisiopatológicos y mecanismos moleculares.

Se excluyeron aquellos artículos que no abordaban la EP como temática principal, que presentaban escasa relación con los objetivos del trabajo o que correspondían a comunicaciones breves, editoriales y opiniones sin suficiente evidencia científica. Asimismo, se descartaron aquellas publicaciones que contenían información redundante o duplicada respecto a otros estudios previamente seleccionados.

En total, se identificaron un total de 170 publicaciones científicas procedentes de las diferentes bases de datos consultadas. Posteriormente, se realizó un proceso de cribado

mediante la lectura del título y resumen de los artículos, excluyéndose aquellos que no cumplieran los criterios establecidos o no se ajustaban a la temática del trabajo.

Posteriormente, se evaluaron a texto completo 94 publicaciones, descartándose aquellas que presentaban escasa relevancia temática, evidencia insuficiente o formatos no adecuados para la revisión. Finalmente, se seleccionaron 51 artículos científicos para su análisis en profundidad y elaboración del presente trabajo.

El proceso completo de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios se representa en el correspondiente diagrama de flujo PRISMA (**Figura 3**).

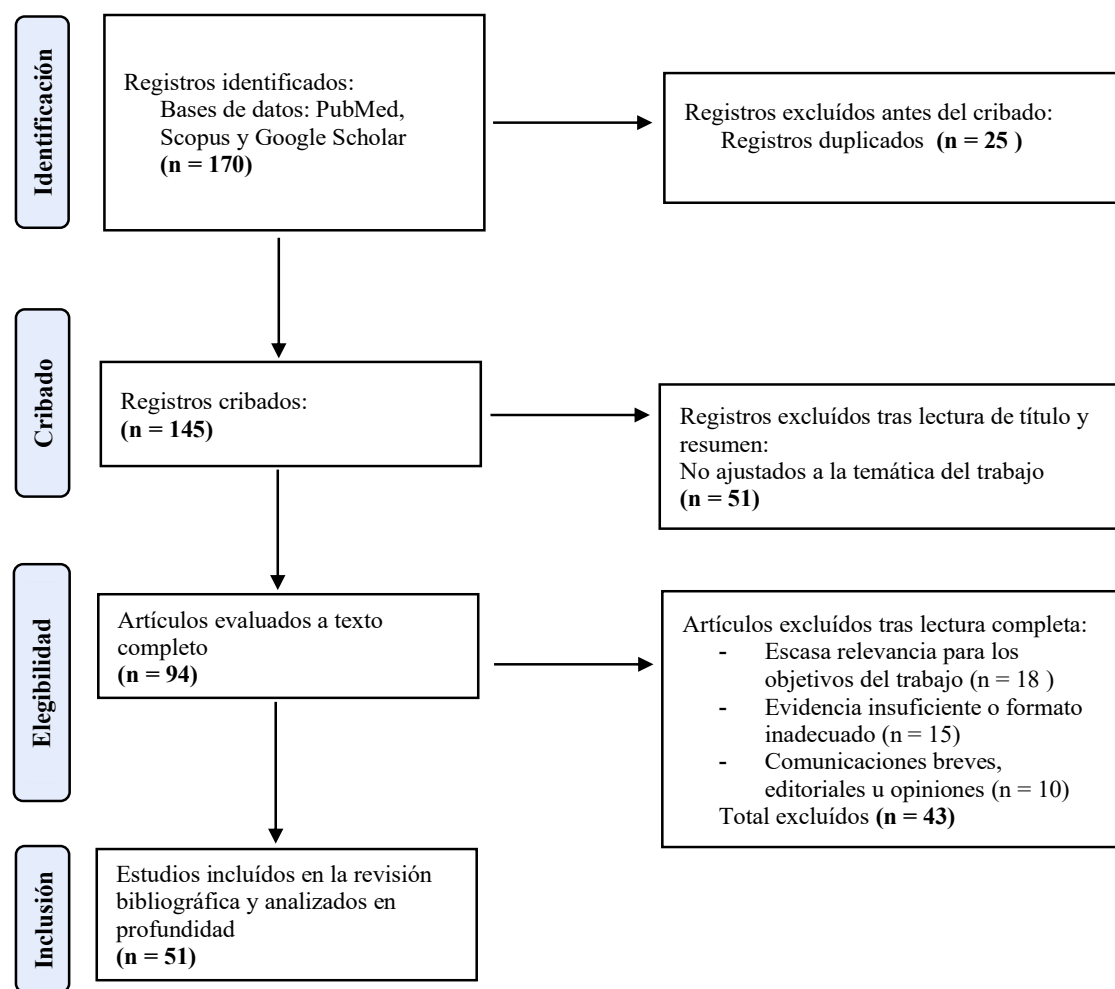


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección bibliográfica de los estudios incluidos en la revisión.

Durante la elaboración del trabajo se utilizaron herramientas de inteligencia artificial como apoyo complementario para la mejora de la redacción y organización del contenido, manteniéndose en todo momento la supervisión crítica y la autoría intelectual del trabajo por parte de la autora.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Evidencias experimentales y clínicas

4.1.1 Estudios en modelos animales

Los modelos animales han permitido abordar de forma experimental la complejidad de la EP, facilitando el estudio controlado de mecanismos celulares y moleculares. En función de su diseño, estos modelos pueden dividirse en neurotóxicos, inflamatorios, genéticos o prodrómicos (Lama *et al.*, 2021) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tipos de modelos animales empleados para el estudio de la EP.

Modelo	Tipo	Especie	Intervención	Aspectos estudiados	Referencia
MPTP	Neurotóxico	Ratón (C57BL/6)	Administración de MPTP	Pérdida dopaminérgica, inflamación, estrés oxidativo	(Y. Wang <i>et al.</i> , 2023)
6-OHDA	Neurotóxico	Rata	Lesión con 6-OHDA + ejercicio	Neurogénesis, plasticidad sináptica, daño oxidativo	(Kasanga <i>et al.</i> , 2024)
LPS	Inflamatorio	Ratón	Inyección sistémica de LPS	Activación microglial, TNF- α , IL-1 β , inhibición de NLRP3	(A. Wang <i>et al.</i> , 2024)
LRRK2-G2019S	Genético	Ratón transgénico	Mutación en gen LRRK2	Inflamación astrocítica, vía NF- κ B, predisposición genética	(He <i>et al.</i> , 2023)
PFFs (α -sinucleína)	Prodrómico	Rata	Inoculación en tracto gastrointestinal	Propagación por nervio vago, hipótesis de Braak	(Holmqvist <i>et al.</i> , 2014)

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; 6-OHDA: 6-hidroxidopamina; LPS: Lipopolisacárido; PFFs: fibrillas preformadas.

Estas estrategias preclínicas han permitido caracterizar con mayor precisión los distintos aspectos clave de la EP, desde la degeneración dopaminérgica (Y. Wang *et al.*, 2023) hasta los mecanismos inflamatorios y genéticos implicados en su progresión (He *et al.*, 2023). De forma complementaria, han servido como plataforma experimental para evaluar distintas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, así como para validar hipótesis sobre el origen periférico y la progresión ascendente de la patología (Holmqvist *et al.*, 2014). No obstante, sus limitaciones deben tenerse en cuenta, ya que reproducir de forma completa la complejidad clínica de la EP aún es un desafío, lo que exige una interpretación crítica de los resultados y la combinación de varios enfoques experimentales.

4.1.2 Biomarcadores inflamatorios en pacientes con EP

La inflamación crónica de bajo grado constituye un componente clave en la fisiopatología de la EP. Los datos actuales respaldan el papel del sistema inmune, tanto central como periférico, en la progresión neurodegenerativa de la enfermedad (Raghunathan *et al.*, 2022). Bajo esta perspectiva, los biomarcadores inflamatorios destacan como herramientas para el diagnóstico, el seguimiento clínico y la estratificación de pacientes.

Los resultados presentados en la **Tabla 2** revelan un patrón inflamatorio complejo y multifactorial en la EP, con implicaciones tanto periféricas como centrales. Más allá del aumento de citoquinas, se evidencian alteraciones en múltiples rutas inmunológicas en diversas matrices biológicas lo que respalda una interacción dinámica entre el sistema inmune y el sistema nervioso. La convergencia de estos hallazgos sugiere que los biomarcadores inflamatorios podrían no solo reflejar la progresión clínica, sino también permitir la identificación de subtipos inflamatorios de la EP, con potencial utilidad en estrategias de medicina personalizada (Mayo *et al.*, 2020; Raghunathan *et al.*, 2022).

Sin embargo, aunque estos biomarcadores muestran un alto valor diagnóstico y pronóstico (Mayo *et al.*, 2020; Raghunathan *et al.*, 2022), su utilidad clínica aún está limitada por la variabilidad entre estudios y su especificidad en relación con otras enfermedades neurodegenerativas. Por ello, es esencial continuar con estudios longitudinales que permitan validar estos marcadores y establecer perfiles inflamatorios específicos para la EP (Mayo *et al.*, 2020).

Tabla 2. Biomarcadores inflamatorios descritos en pacientes con EP y su relevancia clínica.

Biomarcador	Tipo de muestra	Alteración observada	Implicación clínica o patológica	Referencia
TNF-α	Plasma, LCR	Aumentado	Severa, síntomas motores y cognitivos	(Mayo <i>et al.</i> , 2020)
IL-6	Plasma, suero	Aumentada	Depresión, fatiga, progresión clínica	(Raghunathan <i>et al.</i> , 2022)
IL-1β	Plasma	Aumentada	Activación inmune periférica	(Liu <i>et al.</i> , 2022)
IL-10	Plasma	Disminuida (relativa a IL-6)	Desequilibrio pro/antiinflamatorio	(Liu <i>et al.</i> , 2022)
PCR	Suero	Aumentada	Inflamación sistémica	(Mayo <i>et al.</i> , 2020)
CCL2 (MCP-1)	LCR	Aumentado	Inflamación en SNC	(Mayo <i>et al.</i> , 2020)
C3, C4A, C4B, CD59	Tejido cerebral (<i>post mortem</i>)	Alteraciones	Activación del complemento en EP	(Raghunathan <i>et al.</i> , 2022)
Clusterina	Plasma	Aumentada	Asociada a inflamación crónica	(Raghunathan <i>et al.</i> , 2022)
Proteína de unión a vitamina D	Plasma	Aumentada	Indicador de activación inflamatoria	(Raghunathan <i>et al.</i> , 2022)
α-sinucleína fosforilada (pSer129)	Exosomas neuronales circulantes	Aumentada	Relacionada con progresión de EP y activación microglial	(Raghunathan <i>et al.</i> , 2022)
TLR4	Células mononucleares periféricas	Aumentado	Activación del sistema inmune innato	(Mayo <i>et al.</i> , 2020)

PCR: proteína C reactiva

4.2 Relación entre neuroinflamación y progresión de la enfermedad

4.2.1 Retroalimentación entre inflamación y muerte neuronal

Numerosas investigaciones han demostrado que la inflamación crónica desempeña un papel fundamental en la progresión de esta enfermedad, operando en un ciclo de retroalimentación patológica con la muerte neuronal (Badanjak *et al.*, 2021). Este ciclo se caracteriza por la activación persistente de la microglía en respuesta a DAMPs y agregados de α -sinucleína. La microglía activada adopta un fenotipo proinflamatorio que libera las citoquinas TNF- α , IL-1 β e IL-6, así como ROS y RNS lo que contribuye directamente a la disfunción mitocondrial y la degeneración de neuronas dopaminérgicas (Marogianni *et al.*, 2020; Tofaris, 2022; Isik *et al.*, 2023; Abadin *et al.*, 2024).

A medida que estas neuronas mueren, liberan señales de daño como ATP, ADN mitocondrial y α -sinucleína mal plegada, las cuales son reconocidas por receptores de tipo Toll (Kwon & Koh, 2020) y activan el inflamasoma NLRP3. Este, a su vez, promueve la maduración de IL-1 β e IL-18, amplificando la inflamación y perpetuando el daño neuronal (Liu *et al.*, 2022). Este bucle patológico entre inflamación y muerte celular ha sido ampliamente documentado tanto en estudios *post mortem* como en modelos animales y de células madre inducidas (Marogianni *et al.*, 2020; Badanjak *et al.*, 2021).

Asimismo, se ha demostrado que las neuronas dopaminérgicas dañadas pueden expresar MHC-II, lo que permite la presentación de antígenos a células T CD4⁺, facilitando la participación de la inmunidad adaptativa en este proceso degenerativo. La infiltración de linfocitos desde la periferia al SNC, debido a una disrupción de la BHE, contribuye a una inflamación aún más intensa y sostenida (Marogianni *et al.*, 2020).

La evidencia descrita muestra que la α -sinucleína mal plegada, además de actuar como desencadenante inicial, también amplifica el ciclo inflamatorio al inducir una intensa activación inmunitaria y la liberación continua de citoquinas proinflamatorias (Badanjak *et al.*, 2021), contribuyendo así a la progresión de la neurodegeneración. Además, se ha demostrado que ciertas mutaciones genéticas asociadas a la EP, como las presentes en los genes *LRRK2*, *PRKN* y *DJ-1*, exacerban esta cascada inflamatoria al interferir con mecanismos clave de regulación inmunitaria y degradación mitocondrial, facilitando un entorno celular más propenso a la inflamación crónica (Marogianni *et al.*, 2020; Picca *et al.*, 2020; Choong & Mochizuki, 2023; Henrich *et al.*, 2023).

Este ciclo de retroalimentación no debe entenderse únicamente como una consecuencia de la neurodegeneración, sino como un mecanismo activo que podría iniciarla y perpetuarla. Esta perspectiva cambia el enfoque terapéutico: interrumpir esta cascada de inflamación, mediante estrategias como la inhibición del inflamasoma NLRP3, el bloqueo de receptores TLRs o la reprogramación del fenotipo microglial hacia un estado antiinflamatorio, podría representar una oportunidad para modificar el curso de la enfermedad (Badanjak *et al.*, 2021; Abadín *et al.*, 2024). Sin embargo, a pesar del potencial que estas estrategias muestran en modelos animales, su traslación al contexto clínico sigue siendo limitada. La complejidad del cerebro humano, junto con la variabilidad individual en los perfiles inflamatorios, dificulta la aplicación uniforme de estas terapias. A su vez, muchas de las dianas propuestas participan en funciones fisiológicas esenciales, por lo que su inhibición podría implicar riesgos significativos, lo que subraya la necesidad de enfoques más específicos y seguros (Leal *et al.*, 2013).

4.2.2 Posible rol de la inflamación en la propagación de α -sinucleína

La inflamación no solo actúa como un acompañante pasivo de la neurodegeneración sino que desempeña un papel activo en la propagación patológica de la α -sinucleína, especialmente en su forma mal plegada u oligomérica, generando un ambiente neurotóxico que favorece el daño neuronal y la liberación de más α -sinucleína, perpetuando un ciclo patológico de retroalimentación (Badanjak *et al.*, 2021; Takahashi *et al.*, 2025).

Uno de los mecanismos clave identificados es la liberación de vesículas extracelulares, como exosomas, cargadas con α -sinucleína patológica, proceso que se ve facilitado por la inflamación. Estas vesículas permiten la diseminación de esta proteína entre células conectadas neuronalmente (Du *et al.*, 2020). Además, la inflamación puede aumentar la permeabilidad de membranas celulares y de la BHE, facilitando la entrada de α -sinucleína en nuevas regiones del sistema nervioso (Tofaris, 2022).

El eje intestino-cerebro se ha establecido como un posible origen periférico de la EP. Alteraciones en la microbiota intestinal inducen inflamación local, lo que favorece el mal plegamiento de α -sinucleína en el sistema nervioso entérico (SNE). Desde ahí, se ha observado su propagación hacia el SNC, principalmente a través del nervio vago, siguiendo un patrón caudo-rostral compatible con la hipótesis de Braak *et al.* (2003). En

este contexto, la inflamación no solo inicia la formación de agregados en el intestino, sino que también potencia su propagación a nivel sistémico (Takahashi *et al.*, 2025).

Estos oligómeros de α -sinucleína, particularmente tóxicos, son capaces de activar receptores inmunitarios en células gliales, desencadenando inflamación persistente (Kwon & Koh, 2020). Por otra parte, también muestran propiedades "prionoides" (Du *et al.*, 2020; Tolosa *et al.*, 2021), propagándose entre células mediante exosomas o incluso mediante uniones tipo gap, y se ha demostrado que su liberación se intensifica en presencia de inflamación (Du *et al.*, 2020).

Además, se ha observado que la inflamación crónica compromete los mecanismos celulares de degradación proteica, como la autofagia y la vía lisosomal, lo cual favorece la acumulación de α -sinucleína patológica y amplifica la neuroinflamación. En modelos experimentales, se ha demostrado que la inflamación facilita tanto la formación como la liberación y captación de esta proteína, actuando como un amplificador crítico de su propagación en la EP (Du *et al.*, 2020; Tofaris, 2022).

4.3 Estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la neuroinflamación

4.3.1 Uso de antiinflamatorios en la EP

Dado el creciente reconocimiento del papel activo que desempeña la inflamación en la progresión de la EP, se han explorado distintas estrategias farmacológicas dirigidas a modular este proceso. Entre ellas destacan los AINEs y los corticoides, dos clases de fármacos con mecanismos de acción distintos pero con potencial regulador sobre el entorno neuroinmune.

Aunque los AINEs presentan un perfil más favorable y han mostrado indicios de eficacia en fases tempranas (Kim & Lee, 2025), su impacto clínico sigue siendo modesto y limitado por barreras farmacocinéticas y efectos secundarios (Tansey *et al.*, 2022). Los corticoides, por su parte, presentan un potente efecto inmunosupresor (Kim & Lee, 2025), pero su escasa especificidad para el SNC y su perfil adverso severo los descartan como opción terapéutica viable a largo plazo (Kim & Lee, 2025; Tansey *et al.*, 2022) (**Tabla 3**).

Estas limitaciones han impulsado la búsqueda de fármacos más específicos y seguros, capaces de modular de forma dirigida la neuroinflamación sin comprometer la homeostasis sistémica. En este sentido, la comprensión de los mecanismos celulares implicados, como la activación microglial y las vías intracelulares (NF-κB, NLRP3), es clave para desarrollar terapias más selectivas y eficaces en el futuro.

Tabla 3. Comparativa entre AINEs y corticoides como estrategias farmacológicas dirigidas a la modulación de la neuroinflamación en la EP.

Tipo de fármaco	AINEs	Corticoides
Mecanismo de acción	Inhibición de COX-1 y COX-2 → bloqueo de prostaglandinas proinflamatorias	Inhibición de la vía NF-κB y de genes proinflamatorios
Dianas terapéuticas implicadas	Microglía activada, citocinas (TNF-α, IL-1β)	Microglía activada, citocinas proinflamatorias
Evidencia preclínica	Reducción de neuroinflamación y daño dopaminérgico en modelos animales	Teóricamente útiles por su efecto sobre inflamación microglial
Evidencia clínica	Asociación epidemiológica entre ibuprofeno y menor riesgo de EP (no observado con naproxeno o paracetamol)	Sin aplicación clínica en EP; eficacia observada solo en inflamación aguda del SNC
Limitaciones	Eficacia no validada clínicamente, baja penetración en SNC, efectos adversos GI, CV y renales	Inmunosupresión sistémica, efectos adversos severos (osteoporosis, hiperglucemia, atrofia muscular, etc.), baja penetración SNC, riesgo de rebote
Perspectivas futuras	Potencial uso como complemento a terapias convencionales; eficaz en fases tempranas	Necesidad de inmunomoduladores más específicos, con acción cerebral localizada y mejor perfil de seguridad
Referencias	(Church, 2021; Tansey <i>et al.</i> , 2022; Kim & Lee, 2025)	(Tansey <i>et al.</i> , 2022; Kim & Lee, 2025)

COX-1 y COX-2: ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2; GI: gastrointestinales CV: cardiovasculares

4.3.2 Terapias experimentales

Anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas

Las citocinas proinflamatorias, producidas principalmente por microglía y astrocitos activados, intervienen en la disfunción dopaminérgica, el estrés oxidativo y la muerte neuronal en la SNpc (Rauf *et al.*, 2022; Zheng & Luo, 2025). Dentro de este enfoque, el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes dirigidos contra dichas citocinas representa una de las estrategias terapéuticas experimentales más prometedoras (Leal *et al.*, 2013; Mortada *et al.*, 2021; Zheng & Luo, 2025).

Los anticuerpos monoclonales anti-citocinas actúan bloqueando la señalización inflamatoria mediada por citocinas específicas. Por ejemplo, anticuerpos como infliximab, etanercept y adalimumab inhiben TNF- α y han demostrado, en modelos animales de EP (MPTP, 6-OHDA), reducir la activación microglial, disminuir la liberación de ROS y preservar neuronas dopaminérgicas (Mortada *et al.*, 2021; Zheng & Luo, 2025). Asimismo, canakinumab, dirigido contra IL-1 β , ha logrado disminuir la inflamación en regiones dopaminérgicas vulnerables, mientras que tocilizumab, antagonista del receptor de IL-6, está siendo evaluado por su potencial antiinflamatorio en el SNC (Mortada *et al.*, 2021).

Desde un planteamiento mas preciso, (Leal *et al.*, 2013) sostienen que los efectos de TNF- α e IL-1 β no son exclusivamente perjudiciales: en determinadas condiciones, estas citocinas pueden tener funciones neuroprotectoras. Por ello, proponen estrategias más específicas, como la inhibición de TNF- α soluble (sTNF) sin afectar su forma anclada a membrana (memTNF), implicada en la homeostasis inmunitaria. De forma similar, el uso de antagonistas de receptores como TNFR1, asociado a muerte celular, podría permitir preservar la actividad neuroprotectora mediada por TNFR2.

Limitaciones clínicas

Uno de los principales desafíos de esta aproximación terapéutica es la BHE, que limita la penetración de anticuerpos al tejido cerebral. Aunque se están desarrollando modificaciones estructurales para mejorar su biodisponibilidad o estrategias de administración alternativas (como vías intranasal o intracerebral), estas aún se encuentran en fases experimentales (Mortada *et al.*, 2021; Zheng & Luo, 2025).

Otro aspecto a considerar es el perfil de seguridad. El uso prolongado de anticuerpos monoclonales conlleva riesgos de inmunosupresión, infecciones oportunistas y reacciones adversas sistémicas, particularmente en poblaciones envejecidas como la de pacientes con EP. Además, la inhibición inespecífica de citocinas puede interferir con sus funciones fisiológicas beneficiosas, tal como se ha observado en ensayos clínicos fallidos con anti-TNF en otras enfermedades neurológicas (Leal *et al.*, 2013).

Perspectivas futuras

Aunque los estudios preclínicos sugieren potenciales efectos beneficiosos, los ensayos clínicos en humanos aún son escasos y preliminares, centrados más en biomarcadores inflamatorios que en resultados clínicos funcionales. La posibilidad de aplicar estas terapias en fases iniciales de la enfermedad resulta especialmente interesante, dado que la inflamación puede ser aún reversible o modulable (Zheng & Luo, 2025). La investigación actual apunta a la necesidad de desarrollar inmunoterapias más selectivas, capaces de modular específicamente las rutas patológicas sin interferir con la función inmunológica basal del SNC.

Inhibidores de microglía y astrocitos reactivos

La microglía y los astrocitos, principales tipos de células gliales, que inicialmente cumplen funciones neuroprotectoras, adoptan un fenotipo disfuncional cuando su activación se prolonga, contribuyendo a la producción sostenida de citocinas proinflamatorias, radicales libres y alteraciones en la homeostasis sináptica y glutamatérgica (Marogianni *et al.*, 2020; Mortada *et al.*, 2021).

Una de las estrategias más avanzadas en investigación preclínica es la inhibición del inflamasoma NLRP3 (Badanjak *et al.*, 2021; Nguyen *et al.*, 2022) (**Tabla 4**), que activa caspasas inflamatorias como la caspasa-1 y promueve la liberación de IL-1 β e IL-18 en respuesta a DAMPs, así como la agregación de α -sinucleína (Liu *et al.*, 2022). Esta activación, mediada por las vías TLR2/TLR4 y NF- κ B, perpetúa la reactividad de microglía y astrocitos, estableciendo un entorno proinflamatorio persistente. Estudios *post mortem* han confirmado la sobreexpresión de componentes del NLRP3 en la SNpc de pacientes con EP (Nguyen *et al.*, 2022).

Tabla 4. Terapias experimentales dirigidas a la inhibición del inflamasoma NLRP3.

Tipo de intervención	Fármacos/Candidatos	Mecanismo de acción	Efectos observados en modelos animales	Estado actual	Referencias
Inhibidores de NLRP3	MCC950, OLT1177, CY-09, Tranilast	Inhibición directa del inflamasoma NLRP3	Disminución de inflamación; preservación de función motora y neuronal	MCC950 reduce inflamación,	(Nguyen <i>et al.</i> , 2022)
Antioxidantes con efecto indirecto sobre NLRP3	Fingolimod, Tenuigenina	Reducción de ROS; modulación glial	Inhibición de la activación glial; reducción del daño inflamatorio	Evalutados en modelos animales; efecto antiinflamatorio o secundario	(Nguyen <i>et al.</i> , 2022)
Otros moduladores de NLRP3	Antagonistas de P2X7, inhibidores de cathepsina B, melatonina, dopamina	Regulación de vías relacionadas con activación de NLRP3	Efectos antiinflamatorios indirectos; modulación epigenética o receptorial	Prometedores en investigación preclínica	(Nguyen <i>et al.</i> , 2022)

En términos generales, aunque las estrategias dirigidas a células gliales ofrecen un marco teórico sólido, el reto ahora reside en identificar qué subpoblaciones de pacientes se benefician más de estas intervenciones y cómo integrarlas dentro de un tratamiento multifactorial. En este sentido, avanzar hacia una medicina de precisión basada en perfiles inflamatorios específicos y en terapias multimodales que integren estrategias farmacológicas, génicas y no farmacológicas será clave para maximizar la eficacia terapéutica y mejorar la neuroprotección en la EP.

4.3.3 Terapias génicas y edición génica como estrategias emergentes

En los últimos años, la terapia génica ha emergido como una de las líneas de investigación más innovadoras para modular la neuroinflamación en la EP. A diferencia de las estrategias farmacológicas convencionales, estas aproximaciones permiten intervenir de forma más específica y prolongada sobre los mecanismos moleculares implicados en la activación glial y la degeneración dopaminérgica (Badanjak *et al.*, 2021; Kim & Lee, 2025).

Una de las principales dianas terapéuticas actuales es la microglía, debido a su papel central en la producción de citocinas proinflamatorias y en la perpetuación del daño neuronal (Isik *et al.*, 2023). Se ha explorado el uso de vectores virales adenoasociados (AAV) para inducir la expresión de moléculas antiinflamatorias o silenciar genes implicados en la respuesta inflamatoria. Entre las estrategias más prometedoras destaca la inhibición genética del inflamasoma NLRP3, cuya activación se ha relacionado estrechamente con la liberación de IL-1 β y la progresión de la neurodegeneración (Liu *et al.*, 2022; Nguyen *et al.*, 2022). La supresión de esta vía mediante herramientas de silenciamiento génico ha demostrado reducir la activación microglial y preservar neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP (Nguyen *et al.*, 2022).

Asimismo, se están desarrollando terapias dirigidas a disminuir la producción de citocinas como TNF- α e IL-1 β mediante vectores virales capaces de modular la expresión génica en células gliales. Estas estrategias buscan limitar la inflamación crónica sin generar una inmunosupresión sistémica tan marcada como la observada con algunos tratamientos farmacológicos convencionales (Leal *et al.*, 2013; Mortada *et al.*, 2021). Paralelamente, tecnologías de edición génica como CRISPR/Cas9 comienzan a investigarse por su potencial para corregir alteraciones genéticas asociadas a la EP o modificar rutas inflamatorias específicas implicadas en la activación glial, el estrés oxidativo y el daño mitocondrial (Picca *et al.*, 2020; Choong & Mochizuki, 2023; Henrich *et al.*, 2023).

Aunque la mayoría de estas aproximaciones se encuentran todavía en fases preclínicas, los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que podrían convertirse en herramientas neuroprotectoras de gran relevancia en el futuro. No obstante, persisten importantes desafíos relacionados con la seguridad, la especificidad celular, la biodistribución de los vectores y los posibles efectos fuera de objetivo, aspectos que

deberán resolverse antes de su aplicación clínica generalizada (Mortada *et al.*, 2021; Kim & Lee, 2025).

En perspectiva futura, es probable que estas terapias génicas no sustituyan completamente a las estrategias farmacológicas y no farmacológicas, sino que se integren dentro de enfoques terapéuticos combinados y personalizados. De este modo, la modulación genética de la inflamación podría complementarse con inmunoterapias, inhibidores gliales, dieta antiinflamatoria y ejercicio físico, permitiendo actuar simultáneamente sobre distintos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (Bisaglia, 2023; Ernst *et al.*, 2023; Mitchell *et al.*, 2024). Esta integración multimodal representa una de las perspectivas más prometedoras para avanzar hacia tratamientos neuroprotectores más eficaces y adaptados al perfil inflamatorio de cada paciente.

4.3.4 Estilo de vida y estrategias neuroprotectoras

Dieta antiinflamatoria

Ante esta comprensión más amplia de los procesos implicados en la enfermedad, ha surgido un creciente interés por enfoques terapéuticos no farmacológicos. Este reconocimiento ha motivado la investigación de intervenciones dietéticas antiinflamatorias como posibles estrategias neuroprotectoras, capaces no solo de prevenir, sino también de modular la progresión de la enfermedad (Kurowska *et al.*, 2023).

Dieta Mediterránea

Entre los patrones dietéticos más estudiados se encuentra la dieta mediterránea (MeDiet), caracterizada por un consumo elevado de frutas, verduras frescas, pescado, aceite de oliva, legumbres, cereales integrales, frutos secos, y un bajo consumo de carnes rojas y alimentos ultraprocesados. Su eficacia se basa en una combinación de propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras del microbioma intestinal (Bisaglia, 2023).

Numerosos estudios epidemiológicos y de cohorte han revelado que una mayor adherencia a la MeDiet se asocia con una reducción en el riesgo de desarrollar EP, una aparición más tardía de los síntomas y una progresión más lenta de la enfermedad. A nivel molecular, esta dieta es rica en polifenoles como el resveratrol, hidroxitirosol y oleuropeína, que activan vías antioxidantes como Nrf2 e inhiben la transcripción de citoquinas proinflamatorias mediante la vía NF- κ B. Los ácidos grasos poliinsaturados

omega-3 presentes en pescado y nueces también modulan la fluidez de membranas neuronales y reducen la neuroinflamación (Bisaglia, 2023).

Además, la MeDiet tiene un impacto positivo sobre el eje intestino-cerebro, al promover bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, como *Faecalibacterium* y *Prevotella*, que fortalecen la barrera intestinal y reducen la inflamación sistémica. Ensayos clínicos han evidenciado mejoras funcionales en pacientes con EP tras seguir la MeDiet, incluyendo mejoras en la función cognitiva, motora y síntomas no motores como el estreñimiento, la somnolencia diurna y los trastornos del sueño REM (Bisaglia, 2023; Kurowska *et al.*, 2023).

Dieta cetogénica

Otra estrategia dietética con potencial neuroprotector es la dieta cetogénica (KD), basada en una alta ingesta de grasas y una restricción severa de carbohidratos. Esta pauta induce un estado de cetosis fisiológica, en el cual los cuerpos cetónicos como el β -hidroxibutirato (BHB) actúan no solo como fuente de energía alternativa para las neuronas, sino también como moduladores epigenéticos de la inflamación glial (Zhu *et al.*, 2022; Kurowska *et al.*, 2023).

En un estudio experimental con ratas, Zhu *et al.* (2022) evaluaron los efectos de la KD administrada antes (KDp) y después (KDt) de inducir daño neuroinflamatorio con LPS. Ambos protocolos redujeron la activación microglial y la pérdida de neuronas dopaminérgicas, pero la intervención preventiva (KDp) fue más eficaz. Se observó una mayor acetilación de histonas en la región promotora del gen mGluR5, lo que favoreció su expresión y la activación de rutas intracelulares neuroprotectoras como Akt/GSK-3 β /CREB. Esto sugiere que la dieta cetogénica no solo previene la activación glial, sino que modula directamente la expresión génica involucrada en la inflamación cerebral.

Además, los estudios de neuroimagen con PET revelaron una reducción de los marcadores de inflamación y una recuperación en el transporte dopaminérgico en la SNpc y el estriado, especialmente en el grupo tratado preventivamente. Estos hallazgos apuntan que la KD podría ser particularmente útil en poblaciones de alto riesgo o en etapas prodrómicas de la EP.

Recomendaciones clínicas y potencial preventivo

En definitiva, tanto la dieta mediterránea como la cetogénica han mostrado efectos beneficiosos sobre la inflamación cerebral, el estrés oxidativo y la microbiota intestinal. La MeDiet destaca por su aplicabilidad clínica, seguridad a largo plazo y amplio respaldo epidemiológico, mientras que la KD presenta un mecanismo más específico sobre la neuroinflamación glial y la epigenética cerebral. (Zhu *et al.*, 2022; Kurowska *et al.*, 2023). A pesar de ello, aún se necesitan ensayos clínicos a largo plazo que definan protocolos óptimos, poblaciones de pacientes beneficiarios y biomarcadores nutricionales que permitan personalizar la intervención dietética en el futuro (Zhu *et al.*, 2022; Bisaglia, 2023; Kurowska *et al.*, 2023).

Ejercicio físico y su impacto en la neuroinflamación

El ejercicio físico ha demostrado ser una intervención no farmacológica con un fuerte potencial neuroprotector en la EP, especialmente por su capacidad para modular la neuroinflamación (Tolosa *et al.*, 2021; Ernst *et al.*, 2023; Ben-Shlomo *et al.*, 2024).

Se ha observado recientemente que la actividad física regular induce la liberación de moléculas bioactivas denominadas exerquinas, como el BDNF, la irisina, la cathepsina B, la proteína Klotho y la IL-6 (en contexto agudo), que actúan como moduladores del entorno cerebral, promoviendo la neurogénesis, la supervivencia neuronal y la reducción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β . Estos efectos han sido validados en modelos animales, donde el ejercicio ha logrado atenuar la pérdida neuronal inducida por neurotoxinas y mejorar la función motora (Kasanga *et al.*, 2024; Mitchell *et al.*, 2024).

En humanos, múltiples ensayos han mostrado que programas de ejercicio aeróbico moderado a intenso no solo mejoran la capacidad cardiorrespiratoria y los síntomas motores y no motores, sino que también se asocian con una reducción de biomarcadores inflamatorios y una progresión más lenta de la discapacidad (Ellis *et al.*, 2021), lo que subraya el potencial del ejercicio físico para intervenir directamente en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, más allá del alivio sintomático.

Por su parte, revisiones sistemáticas han concluido que la combinación de entrenamiento aeróbico, de fuerza y de equilibrio resulta especialmente eficaz, potenciando la plasticidad sináptica y la conectividad funcional en pacientes con EP, disminuyendo la activación microglial crónica responsable del entorno proinflamatorio sostenido en el cerebro (Ernst *et al.*, 2023).

Los resultados muestran que los mayores beneficios se alcanzan con ejercicios de intensidad moderada, realizados al menos dos veces por semana, y aplicados de forma precoz y sostenida (Ellis *et al.*, 2021; Ernst *et al.*, 2023). De este modo, el ejercicio físico emerge como una herramienta terapéutica integral que no solo mejora los síntomas clínicos de la EP, sino que también puede intervenir directamente en sus mecanismos patogénicos a través de la modulación de la neuroinflamación. Sin embargo, a pesar de estos resultados alentadores, persisten algunas limitaciones: la mayoría de los estudios varía en cuanto a la duración, intensidad y tipo de ejercicio, lo que dificulta la estandarización de protocolos clínicos. Por ello, es fundamental impulsar investigaciones más amplias y homogéneas que permitan definir pautas claras y personalizadas.

4.4 Enfoque de sostenibilidad en la investigación sobre la EP

Este trabajo adopta un enfoque transversal de sostenibilidad alineado con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), en particular el ODS 3 (Salud y bienestar) y el ODS 9 (Industria, innovación e infraestructura) analizando estrategias terapéuticas no farmacológicas, como la dieta antiinflamatoria y el ejercicio físico. Estas intervenciones, además de ser seguras y accesibles, resultan sostenibles a largo plazo en los planos ambiental, social y económico: reducen la dependencia de tratamientos farmacológicos intensivos y con ello su impacto ecológico, promueven la equidad en salud al ser aplicables en distintos entornos contribuyendo a la inclusión de personas mayores o vulnerables y pueden suponer una reducción de costes sanitarios mediante la prevención o el retraso del avance de la enfermedad. En síntesis, esta investigación propone estrategias preventivas y terapéuticas seguras, rentables y alineadas con el desarrollo sostenible, que promueven la resiliencia del sistema sanitario, la equidad social y el respeto ambiental.

5. CONCLUSIÓN

Este trabajo ha permitido profundizar en el papel de la neuroinflamación en la fisiopatología de la EP y analizar las principales estrategias terapéuticas dirigidas a modular este proceso con fines neuroprotectores. En relación con los objetivos planteados, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. La neuroinflamación desempeña un papel activo en la progresión de la enfermedad de Parkinson, destacando la implicación de la microglía, los astrocitos reactivos y las citoquinas proinflamatorias en la degeneración neuronal dopaminérgica.
2. La inflamación crónica se encuentra estrechamente relacionada con otros mecanismos fisiopatológicos, como el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, contribuyendo al mantenimiento de un entorno neurodegenerativo persistente.
3. Las estrategias farmacológicas antiinflamatorias, incluyendo AINEs, corticoides, inmunoterapias y moduladores gliales, han mostrado resultados prometedores en modelos experimentales, aunque su eficacia clínica continúa siendo limitada.
4. Las intervenciones no farmacológicas, especialmente la dieta antiinflamatoria y el ejercicio físico, podrían ejercer efectos beneficiosos mediante la modulación de diversas rutas inflamatorias y neuroprotectoras implicadas en la EP, constituyendo alternativas complementarias de interés terapéutico.
5. A pesar de los avances alcanzados, persisten importantes limitaciones relacionadas con la especificidad terapéutica, la heterogeneidad de los estudios y la traslación de los resultados experimentales a la práctica clínica.
6. El desarrollo de estrategias terapéuticas más específicas y personalizadas, combinando terapias dirigidas, biomarcadores inflamatorios y modificaciones del estilo de vida representa una línea de investigación prioritaria para mejorar la calidad de vida y la atención sanitaria de las personas con EP. Este enfoque se relaciona directamente con el ODS 3 “Salud y bienestar” y con el ODS 9 “Industria, innovación e infraestructura”, al fomentar la investigación científica y el desarrollo de soluciones innovadoras aplicadas al ámbito sanitario.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abadin, X., de Dios, C., Zubillaga, M., Ivars, E., Puigròs, M., Marí, M., Morales, A., Vizuite, M., Vitorica, J., Trullas, R., Colell, A., & Roca-Agujetas, V. (2024). Neuroinflammation in Age-Related Neurodegenerative Diseases: Role of Mitochondrial Oxidative Stress. *Antioxidants*, 13(12), 1440. <https://doi.org/10.3390/antiox13121440>
- Baba, M., Nakajo, S., Tu, P.-H., Tomita, T., Nakaya, K., M-Y Lee, V., Trojanowski, J. Q., Iwatsubo, T., & M-Y Lee or John Trojanowski, V. Q. (1998). Short Communication Aggregation of α -Synuclein in Lewy Bodies of Sporadic Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. In *American Journal of Pathology* (Vol. 152, Issue 4).
- Badanjak, K., Fixemer, S., Smajić, S., Skupin, A., & Grünewald, A. (2021). The contribution of microglia to neuroinflammation in parkinson's disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22094676>
- Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., Marras, C., San Luciano, M., & Tanner, C. (2024). The epidemiology of Parkinson's disease. In *The Lancet* (Vol. 403, Issue 10423, pp. 283–292). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8)
- Bisaglia, M. (2023). Mediterranean Diet and Parkinson's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms24010042>
- Bose, A., & Beal, M. F. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. In *Journal of Neurochemistry* (pp. 216–231). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jnc.13731>

- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Choong, C. J., & Mochizuki, H. (2023). Involvement of Mitochondria in Parkinson's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 23). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms242317027>
- Church, F. C. (2021). Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. In *Biomolecules* (Vol. 11, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, D. B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 8, Issue s1, pp. S3–S8). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>
- Du, X. Y., Xie, X. X., & Liu, R. T. (2020). The role of α -synuclein oligomers in parkinson's disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 22, pp. 1–17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21228645>
- Ellis, T. D., Colón-Semenza, C., Deangelis, T. R., Thomas, C. A., Hilaire, M. H. Saint, Earhart, G. M., & Dibble, L. E. (2021). Evidence for Early and Regular Physical Therapy and Exercise in Parkinson's Disease. In *Seminars in Neurology* (Vol. 41, Issue 2, pp. 189–205). Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725133>
- Ernst, M., Folkerts, A. K., Gollan, R., Lieker, E., Caro-Valenzuela, J., Adams, A., Cryns, N., Monsef, I., Dresen, A., Roheger, M., Eggers, C., Skoetz, N., & Kalbe, E. (2023).

- Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2023, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013856.pub2>
- Flores-Ponce, X., & Velasco, I. (2024). Dopaminergic neuron metabolism: relevance for understanding Parkinson's disease. In *Metabolomics: Official journal of the Metabolomic Society* (Vol. 20, Issue 6, p. 116). <https://doi.org/10.1007/s11306-024-02181-4>
- He, K. J., Zhang, J. B., Liu, J. Y., Zhao, F. L., Yao, X. Y., Tang, Y. T., Zhang, J. R., Cheng, X. Y., Hu, L. F., Wang, F., & Liu, C. F. (2023). LRRK2 G2019S promotes astrocytic inflammation induced by oligomeric α -synuclein through NF- κ B pathway. *IScience*, 26(11). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108130>
- Henrich, M. T., Oertel, W. H., Surmeier, D. J., & Geibl, F. F. (2023). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease – a key disease hallmark with therapeutic potential. In *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00676-7>
- Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L., Aldrin-Kirk, P., Li, W., Björklund, T., Wang, Z. Y., Roybon, L., Melki, R., & Li, J. Y. (2014). Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathologica*, 128(6), 805–820. <https://doi.org/10.1007/S00401-014-1343-6/METRICS>
- Isik, S., Yeman Kiyak, B., Akbayir, R., Seyhali, R., & Arpaci, T. (2023). Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease. In *Cells* (Vol. 12, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells12071012>

- Jia, F., Fellner, A., & Kumar, K. R. (2022). Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. In *Genes* (Vol. 13, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/genes13030471>
- Kasanga, E. A., Soto, I., Centner, A., McManus, R., Shifflet, M. K., Navarrete, W., Han, Y., Lisk, J., Ehrhardt, T., Wheeler, K., Mhatre-Winters, I., Richardson, J. R., Bishop, C., Nejtek, V. A., & Salvatore, M. F. (2024). Moderate intensity aerobic exercise alleviates motor deficits in 6-OHDA lesioned rats and reduces serum levels of biomarkers of Parkinson's disease severity without recovery of striatal dopamine or tyrosine hydroxylase. *Experimental Neurology*, 379. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114875>
- Kim, M. E., & Lee, J. S. (2025). Mechanisms and Emerging Regulators of Neuroinflammation: Exploring New Therapeutic Strategies for Neurological Disorders. In *Current Issues in Molecular Biology* (Vol. 47, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cimb47010008>
- Kurowska, A., Ziemichód, W., Herbet, M., & Piątkowska-Chmiel, I. (2023). The Role of Diet as a Modulator of the Inflammatory Process in the Neurological Diseases. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15061436>
- Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 9, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>

- Lama, J., Buhidma, Y., Fletcher, E. J. R., & Duty, S. (2021). Animal models of Parkinson's disease: a guide to selecting the optimal model for your research. *Neuronal Signaling*, 5(4). <https://doi.org/10.1042/NS20210026>
- Leal, M. C., Casabona, J. C., Puntel, M., & Pitossi, F. (2013). Interleukin-1beta and TNF-alpha: Reliable targets for protective therapies in Parkinson's disease? In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Issue APR). <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00053>
- Liddelow, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Münch, A. E., Chung, W. S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., ... Barres, B. A. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541(7638), 481–487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- Liu, T. W., Chen, C. M., & Chang, K. H. (2022). Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23084148>
- Marogianni, C., Sokratous, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G. M., Bogdanos, D., & Xiomerisiou, G. (2020). Neurodegeneration and inflammation—an interesting interplay in parkinson's disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 22, pp. 1–15). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21228421>
- Mayo, S., Benito-León, J., Peña-Bautista, C., Baquero, M., & Cháfer-Pericás, C. (2020). Recent Evidence in Epigenomics and Proteomics Biomarkers for Early and Minimally Invasive Diagnosis of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Current Neuropharmacology*, 19(8), 1273–1303. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666201223154009>

- Mitchell, A. K., Bliss, R. R., & Church, F. C. (2024). Exercise, Neuroprotective Exerkines, and Parkinson's Disease: A Narrative Review. In *Biomolecules* (Vol. 14, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biom14101241>
- Mortada, I., Farah, R., Nabha, S., Ojcius, D. M., Fares, Y., Almawi, W. Y., & Sadier, N. S. (2021). Immunotherapies for Neurodegenerative Diseases. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.654739>
- Nguyen, L. T. N., Nguyen, H. D., Kim, Y. J., Nguyen, T. T., Lai, T. T., Lee, Y. K., Ma, H. Il, & Kim, Y. E. (2022). Role of NLRP3 Inflammasome in Parkinson's Disease and Therapeutic Considerations. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 12, Issue 7, pp. 2117–2133). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/JPD-223290>
- Picca, A., Calvani, R., Coelho-Júnior, H. J., Landi, F., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2020). Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation: Intertwined roads to neurodegeneration. In *Antioxidants* (Vol. 9, Issue 8, pp. 1–21). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox9080647>
- Raghunathan, R., Turajane, K., & Wong, L. C. (2022). Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Proteomics Spotlight on ALS and Parkinson's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 16). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23169299>
- Rauf, A., Badoni, H., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Rahman, M. M., Painuli, S., Semwal, P., Wilairatana, P., & Mubarak, M. S. (2022). Neuroinflammatory Markers: Key Indicators in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27103194>

- Schulz-Schaeffer, W. J. (2010). The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. In *Acta Neuropathologica* (Vol. 120, Issue 2, pp. 131–143). <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0711-0>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 36, Issue 1, pp. 1–12). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Subramaniam, S. R., & Federoff, H. J. (2017). Targeting microglial activation states as a Therapeutic Avenue in Parkinson's disease. In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 9, Issue JUN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00176>
- Takahashi, R., Yamakado, H., Uemura, N., Taguchi, T., & Ueda, J. (2025). The Gut–Brain Axis Based on α -Synuclein Propagation—Clinical, Neuropathological, and Experimental Evidence. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26093994>
- Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 22, Issue 11, pp. 657–673). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
- Teleanu, D. M., Niculescu, A. G., Lungu, I. I., Radu, C. I., Vladăcenco, O., Roza, E., Costăchescu, B., Grumezescu, A. M., & Teleanu, R. I. (2022). An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>

- Tofaris, G. K. (2022). Initiation and progression of α -synuclein pathology in Parkinson's disease. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 79, Issue 4). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04240-2>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. In *The Lancet Neurology* (Vol. 20, Issue 5, pp. 385–397). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Trist, B. G., Hare, D. J., & Double, K. L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. In *Aging Cell* (Vol. 18, Issue 6). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/accel.13031>
- Vrijzen, S., Houdou, M., Cascalho, A., Eggermont, J., & Vangheluwe, P. (2025). *Annual Review of Biochemistry Polyamines in Parkinson's Disease: Balancing Between Neurotoxicity and Neuroprotection*. 46, 22. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-071322>
- Wang, A., Zhong, G., Ying, M., Fang, Z., Chen, Y., Wang, H., Wang, C., Liu, C., & Guo, Y. (2024). Inhibition of NLRP3 inflammasome ameliorates LPS-induced neuroinflammatory injury in mice via PINK1/Parkin pathway. *Neuropharmacology*, 257, 110063. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2024.110063>
- Wang, Y., Chen, W. jie, Han, Y. yang, Xu, X., Yang, A. xia, Wei, J., Hong, D. jun, Fang, X., & Chen, T. tao. (2023). Neuroprotective effect of engineered *Clostridium butyricum*-pMTL007-GLP-1 on Parkinson's disease mice models via promoting mitophagy. *Bioengineering and Translational Medicine*, 8(3). <https://doi.org/10.1002/btm2.10505>

- Ye, H., Robak, L. A., Yu, M., Cykowski, M., & Shulman, J. M. (2023). Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (Vol. 18, pp. 95–121). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145>
- Zhang, H., Wu, J., Shen, F. F., Yuan, Y. S., Li, X., Ji, P., Zhu, L., Sun, L., Ding, J., Niu, Q., & Zhang, K. Z. (2020). Activated Schwann cells and increased inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α in patients' sural nerve are lack of tight relationship with specific sensory disturbances in Parkinson's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 26(5), 518–526. <https://doi.org/10.1111/cns.13282>
- Zheng, M. Y., & Luo, L. Z. (2025). The Role of IL-17A in Mediating Inflammatory Responses and Progression of Neurodegenerative Diseases. In *International journal of molecular sciences* (Vol. 26, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/ijms26062505>
- Zhu, Y., Tang, X., Cheng, Z., Dong, Q., & Ruan, G. (2022). The Anti-Inflammatory Effect of Preventive Intervention with Ketogenic Diet Mediated by the Histone Acetylation of mGluR5 Promotor Region in Rat Parkinson's Disease Model: A Dual-Tracer PET Study. *Parkinson's Disease*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3506213>

ANEXO IX

Título del Trabajo: NEUROINFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EMERGENTES.

Este trabajo ha sido realizado como revisión bibliográfica en el marco del Grado en Biotecnología de la Universidad Europea de Madrid.

Tutor: Beatriz Martín Sánchez