

PARKİNSON HASTALIĞINDA NÖROİNFLAMASYONUN ROLÜ

THE ROLE OF NEUROINFLAMMATION IN PARKINSON'S DISEASE

Elif TAŞDEMİR

Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Cite this article as: Taşdemir E. The Role of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. Med J SDU 2019; 26(3): 348-352.

Öz

Parkinson Hastalığı (PH), substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların progresif kaybı, striatal dopamin seviyesinde azalma ve dopaminerjik liflerin kaybıyla karakterizedir. PH'ındaki nöronal dejenerasyon sürecinde; oksidatif stresin, aktive edilmiş mikroglia hücrelerinin ve nöroinflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir. Mikroglial aktivasyon; proinflamatuar sitokinler, reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi zararlı maddelerin salıverilmesine neden olarak dopaminerjik nöron dejenerasyonundan genellikle sorumlu tutulmaktadır. PH, yoğun araştırma konusu olmasına rağmen hastalığın patogenezinde yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Dolayısıyla, bu süreci tamamen önleyen bir tedavi de bulunamamıştır. Bu derlemede, PH patogenezinde yer alan nöroinflamasyon süreçleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, nöroinflamasyon, mikroglia

Abstract

Parkinson's disease (PD) is characterized by the loss of nigral dopaminergic neurons, loss of striatal dopaminergic fibers and reduction of the striatal dopamine levels. It is known that oxidative stress, activated microglial cells and neuroinflammation are in neurodegeneration process of PD. Microglial activation is most likely responsible for dopaminergic neuron degeneration through the release of harmful substances such as proinflammatory cytokines, reactive oxidative species and nitrogen species. Although a issue dense search, the mechanisms underlying patogenesis of PD have been incompletely understood. Therefore, treatment exactly prevent the duration, has not discovered. In the present review, neuroinflammation processes are located in the pathogenesis of PD, are aimed.

Keywords: Parkinson's disease, neuroinflammation, microglia

Giriş

Parkinson Hastalığı (PH), 65 yaş üzeri kişilerde en sık görülen ikinci nörodejeneratif bozukluktur (1, 2). Nigral dopaminerjik nöron kaybıyla karakterize olan (3-8) bu hastalığın tedavisi semptomlara yönelik yapılmaktadır. PH tanısındaki temel zorluk, hastaların nigrostriatal dopaminerjik nöronlarının yarısından fazlası hasara uğrayana kadar tipik motor semptomların görülmemesidir (9). Ayrıca, hastalığın patogenezinde rol alan substantia nigra (SN) nöronlarının dejenerasyonu

olmasının sebebi tam olarak anlaşılmadığı için bu süreci tamamen önleyen bir tedavi de bulunamamıştır. PH ile mücadele etmek için çok az sayıda ilaçla tedavi yöntemi vardır ki, kullanılan bu ilaçlar da maalessel ileriki aşamalarda ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu sebeple PH patogeneziyle ilgili çalışmalar yoğun olarak yapılmaktadır.

Birçok nörolojik hastalığın patogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bir derlemede, beyin hücrelerinin stres ve akut olaylar karşısında

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: eliftsdmr42@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 25.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.09.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

nöroinflamasyonu tetiklemeyle, inflamasyon yanıtını daha da alevlendirdiği belirtilmiştir (10). Bu derlemede PH'nın patogenezinde yer alan nöroinflamasyon süreçleri ve önemi açıklanmaya çalışılmaktadır.

Parkinson Hastalığında Nöroinflamasyon

Kronik hastalıklardaki çoğu semptomların enflamatuar yollardaki disregülasyonun bir sonucu olduğu belirtilmiştir (11). İnsan, hayvan çalışmaları (12,13) ve terapötik çalışmalar, PH'ında bir nöroinflamatuvar kaskadının varlığını desteklemektedir (13).

Bu hastalıkta, çevresel toksinler ve genetik faktörleri kapsayan çeşitli mekanizmaların striatum ve SN'da nöronal hasarı başlattığı ve nöroinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunun da bu nörodejeneratif süreci kötüleştirdiği bildirilmiştir (14). Ayrıca, farelerde ve dopaminerjik nöron kültüründe lipopolisakkarit (LPS) uygulaması sonucunda oluşan nöroinflamasyonun, dopaminerjik nöron ölümüyle ve α -sinükleinin çözünmeyen sitoplazmik içeriğinin nigral nöronlarda birikimiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (15).

PH bulunan kişilerin SN'larında, proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunda artışla beraber, aktive edilmiş mikroglia hücreleri (6) ve T lenfositleri tespit edilmiştir (6,16). Son zamanlardaki bulgulara göre; tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), prostaglandin E2 (PGE2), nitrik oksit (NO), serbest radikaller ve diğer aktive edilmiş immun hücrelerin ürünleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör, birçok Parkinson modelinde nigral dopamin üreten nöronların dejenerasyonunda rol oynamaktadır (16). Duke ve ark. PH ve kontrol vakalarındaki SN'nin lateral tabakasındaki gen ekspresyonu düzeylerini karşılaştırmışlar ve çalışmalarında; mitokondrial elektron transportu zincirindeki subünitleri ve proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin ekspresyonunda artış gözlemlendiğini belirtmişlerdir (17). Ayrıca deksametazon gibi antiinflamatuvar ilaçların 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ve LPS'nin indüklediği toksisiteye karşı nöroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (16). Epidemiyolojik çalışmalara göre; kronik olarak non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının hastalarda Alzheimer ve Parkinson gelişmesi riskinin daha az olduğu rapor edilmiştir (18). Buna ek olarak, bir derlemede İbuprofen kullanımının PH gelişmesi riskini azaltabileceği belirtilmiştir (9). Bununla birlikte, İbuprofenin ratlarda rotenonun indüklediği motor ve depresif davranış üzerine etkisini araştıran Zaminelli ve ark. ilacın bu bozuklukları geri çevirdiğini göstermişlerdir (19).

Normal fizyolojik şartlar altında, aktive edilmiş T ve B- lenfositler santral sinir sisteminde yüksek miktarda bulunmaktadır. Santral sinir sistemindeki enfeksiyon

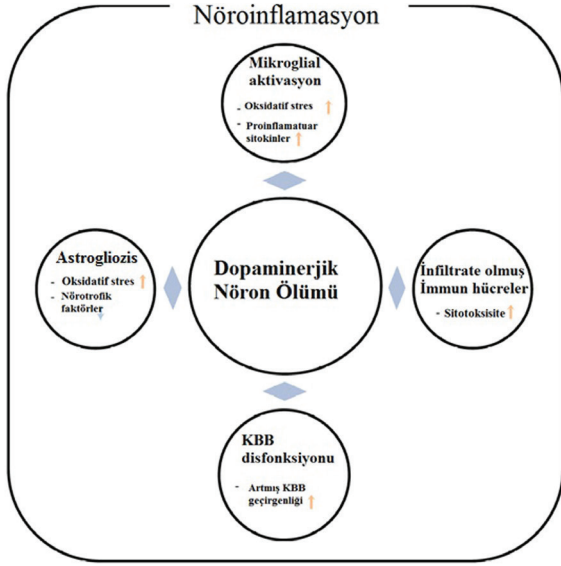
veya yaralanmanın ardından glial hücreler tarafından interlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır. Santral sinir sistemindeki bu akut nöroinflamasyonun yaralanma veya enfeksiyondan sonra gelişen homeostazi açısından yararlı olduğu düşünülmektedir. Ancak kronik nöroinflamasyonun santral sinir sistemini hasara uğrattığı ve reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir (20). Chung ve ark. (2010) yaptığı bir çalışmada; MPTP'nin indüklediği Parkinson modelinde farelerin SN'larında TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiş ve bunun dopaminerjik nöronların ölümüne sebep olabileceği bildirilmiştir (21). Bununla ilişkili olarak; TNF sinyalizasyonunu bloklamak için yapılan dominant negatif TNF aşırı ekspresyonunun, 6-hidroksi dopamin (6-OHDA) ile indüklenen hücre ölümünde nöronları etkili şekilde koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca interlökin-18'i geçersiz olan farelerde MPTP uygulamasının dopaminerjik nöron kaybını azalttığı da gösterilmiştir (7).

PH'ındaki T hücrelerinin beyin infiltrasyonunun astrogliozisten önce, mikroglial aktivasyondan sonra olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak; TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin toksik reaktif türler üreten indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) veya COX-2 enzimlerinin ekspresyonunu indükleyebilmektedir (15). Parkinsonlu bireylerden alınan beyin örneklerinin post mortem incelemelerinde, iNOS ve COX-2 gibi inflamasyonla ilişkili enzimlerin bulunduğu belirtilmiştir (9). Yapılan bir çalışmaya göre; PH'ında ventral midbrain'deki COX-2 ekspresyonunun kontrole göre 3 kat arttığı bulunmuştur. Bunun yanı sıra, post mortem çalışmalarda COX-2'nin majör enzimatik ürünü olan PGE2'nin kontrol dokusuna kıyasla Parkinson belirtisi gösteren beyin dokusunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Liberatore ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, MPTP uygulanan farelerde iNOS miktarında artma ve iNOS geni olmayan mutant farelerin MPTP'nin indüklediği dopaminerjik nöron dejenerasyonuna karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir. Diğer bir ifadeyle, iNOS'un MPTP'nin indüklediği dejenerasyonu tetiklediği rapor edilmiştir (23).

Mikroglia ve Parkinson Hastalığı

Mikroglialar, santral sinir sistemindeki yerli makrofaj olarak bilinen (24) nöroinflamatuvar hücrelerdir (22). Bu hücrelerin yüksek yoğunlukta olduğu beyin bölgelerinde midbrain dopaminerjik nöronlar bulunmaktadır (25). Enfeksiyon, doku hasarı, toksik protein birikimi gibi tetikleyici sinyaller mikroglia aktivasyonuna neden olmaktadır. Proinflamatuvar sitokinleri üreten aktive edilmiş mikroglia, aynı zamanda ROT'un ana kaynağıdır (26). Glial-aktivasyon kaynaklı oksidatif stres ve enflamatuar moleküllerin hayvan modellerindeki ve

Parkinson hastalarındaki dopaminerjik nöron ölümünde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu mekanizma; mikroglial aktivasyon, reaktif astrositler, hasarlanmış kan beyin bariyeri ve sızan periferik immun hücrelerden oluşmaktadır (Şekil-1) (27).



Şekil-1: PH'ndaki nöroinflamatuvar proseslerin şematik gösterimi. Chung YC 2010 (27)'den modifiye edilmiştir. (KBB: Kan beyin bariyeri)

İnflamasyon ve PH arasındaki ilişki ilk kez 1988 yılında McGeer ve arkadaşlarının postmortem çalışmasında PH olan kişilerdeki SN bölgesinde aktive edilmiş mikroglia varlığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır (26, 28). Ancak, Parkinson sendromlarındaki mikrogliazisi tetikleyen uyarılar tam olarak bilinmemektedir (14).

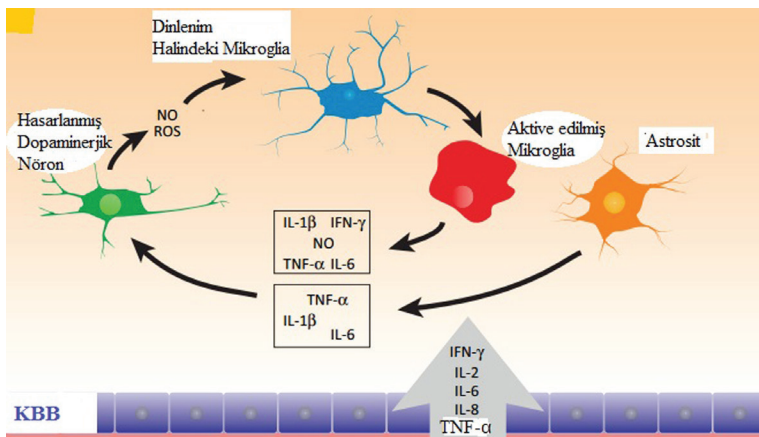
Reaktif mikrogliazis ve daha az olmak üzere astrogliazis PH'nın belirleyici özelliklerindedir (29). Klasik

mikroglia aktivasyonu; nöronları yaralanmaktan korumakta, beyindeki homeostaz (7) ve beyne yapılan akut saldırılarda nöronların hayatta kalması için gerekli görülmektedir (30). Diğer taraftan, dinlenme durumundaki mikroglia fonksiyonu ile ilgili bilgiler azdır (27). Mikroglia, aktivasyonunun resolüsyonunda dinlenme fazına yeniden dönmektedir. Fakat PH'nda, kronik mikroglia aktivasyonunun olduğu bildirilmiştir (7). Tekrarlayan kafa travması veya pestisid maruziyeti, kronik sistemik hastalıklar ve/veya uzun süren beyin enfeksiyonları, protein agregatları ile meydana gelebilen mikroglia aktivasyonunun kronikleşmesi, nöronların yaşamı ve ölümleri arasındaki dengeyi bozduğu bildirilmiştir (25). LPS ile yapılan SN'daki mikroglial aktivasyon, GABAerjik ve serotonerjik nöronları ayırarak dopaminerjik nöronlarda dejenerasyona sebep olmaktadır. Bu da dopaminerjik nöronların inflamasyona selektif hassasiyetini göstermektedir (31).

Yapılan çalışmalarda parkinsonlu hastaların beyinlerinde (20, 32) ve serebrospinal sıvılarında proinflamatuvar değişiklikler olduğu (15, 31), TNF- α , IL-1 β gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu sitokinlerin nörotoksite etkilerinin oluşmasında temelde 2 mekanizma vardır (15):

- 1- Direkt mekanizma (Dopaminerjik nöronlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak)
- 2- İndirekt mekanizma (Glial-hücre aktivasyonu ve enflamatuvar faktörlerin ekspresyonu)

Nöroinflamasyon meydana geldiğinde beyinde mikroglia aktive olmakta ve sonra sitokinler, kemokinler, ROT (30), ve reaktif nitrojen türleri (1) saliverilmektedir (Şekil-2). Bu sitokinlerin, ROT ve NO ile sonuçlanan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz ve iNOS'u aktive ettiği belirtilmiştir (31). Mikroglial aktivasyonunu baskılayan ajanların, PH'na karşı nöroproteksiyon amaçlı aday ilaç olabileceği belirtilmektedir (14).



Şekil-2: Aktive edilmiş mikroglialardan ve astrositlerden saliverilen enflamatuvar mediyatörlerin dopaminerjik nöronlar üzerine etkileri. Nolan 2013 (9)'ten modifiye edilmiştir. (KBB: Kan beyin bariyeri, NO: Nitrik oksit, ROS: Reaktif oksijen türleri)

Mikroglial aktivasyonunun, farelerde α -sinükleinin aşırı üretilmesine sebep olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden mikroglial aktivasyon; gen manuplasyonları veya nörotoksinlerle indüklenen parkinsonizmdeki hayvan modellerinin genel bir özelliği olarak nitelendirilmektedir. Ayrıca nöronal dejenerasyona sebep olan olaylarda mikroglial aktivasyonun direkt rolünün olduğu yapılan bir çalışmada desteklenmiştir (15). Minosiklin gibi mikroglia inhibitörü kullanımının, PH modellerinde nöronları koruyucu yönde etki gösterdiği bildirilmiştir (16).

Astrositler ve Parkinson Hastalığı

Astrositler, beyinde fazla miktarda bulunan hücrelerdir (33) ve beyin volümünün %20-50'sini oluşturmaktadır (27). Bu hücrelerin nöroinflamasyonda (33) ve beyindeki antioksidan savunmada rol oynadığı belirtilmiştir (27). Ayrıca, nöronların hayatta kalmasında ve gelişmesinde önemli olan glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi büyüme faktörleri astrositlerden salındığı bilinmektedir (34). Bu hücreler aktive edilmiş mikroglialın ve astrositlerin santral sinir sisteminde aktifleşmiş immun cevaptan sorumlu olduğu ve dopaminerjik nöronal ölümle ilişkili bölgelerde bulunduğu bildirilmiştir (35). Parkinsonlu hastaların SN'larındaki astroglial hücre yoğunluğunun %30 oranında arttığı bildirilmiştir. Ama bu hücrelerin patolojik süreçteki rolü tam olarak bilinmemektedir (15).

Sonuç

Yapılan çalışmalara göre; hem familial hem de sporadik PH'nın başlamasında patolojik süreçler sorumlu tutulmakta ve hastalığın ilerlemesindeki belirleyici faktörler inflamasyon ve immun cevap olarak görülmektedir (7, 36). Ayrıca, nöroinflamasyonun hücre hasarına, ölümüne ve dolayısıyla ortaya çıkan fonksiyonel yetersizliklere ve davranışsal bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir (10). PH'ndaki dopaminerjik nöron kaybı mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için nöroinflamasyon çalışmaları büyük bir öneme sahiptir. Bununla ilişkili olarak; günümüzde PH'nın tedavisi için nöroinflamasyon yolları ve bu yolların ürünleri üzerinde durulmakta ve terapötik ajan geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu derlemede PH patolojisindeki inflamasyon süreçleri, çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır.

Kaynaklar

1. Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2012;18(1):207-9.
2. Episcopo FL, Tirolo C, Testa N, Caniglia S, Morale MC, Marchetti B. Reactive astrocytes are key players in nigrostriatal do-

3. paminergic neurorepair in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: focus on endogenous neurorestoration. *Current aging science* 2013;6(1):45-55.
3. Hernandez MS, Santos GD, Cafe-Mendes CC, Lima LS, Scavone C, Munhoz CD, et al. Microglial cells are involved in the susceptibility of NADPH oxidase knockout mice to 6-hydroxy-dopamine-induced neurodegeneration. *PloS one* 2013;8(9):e75532.
4. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Bjorklund T. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Act Neuropathol* 2014;128(6):805-20.
5. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res* 2004;318(1):215-24.
6. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2012;18(1):210-2.
7. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. *BioMed research international* 2014;2014:308654.
8. Jackson-Lewis V, Smeyne RJ. MPTP and SNpc DA neuronal vulnerability: role of dopamine, superoxide and nitric oxide in neurotoxicity. *Minireview. Neurotoxicity research* 2005;7(3):193-202.
9. Nolan YM, Sullivan AM, Toulouse A. Parkinson's disease in the nuclear age of neuroinflammation. *Trends in molecular medicine* 2013;19(3):187-96.
10. Şentürk E, Esen F. Sepsiste İmmunoglobülin Tedavisi ile Kompleman İnhibisyonu ve Nöroproteksiyon. *Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi* 2012;40(4):184-92.
11. Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, Sistla R, Naidu VG, Talla V, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflammation & allergy drug targets* 2013;12(5):349-61.
12. Gao HM, Liu B, Zhang W, Hong JS. Novel anti-inflammatory therapy for Parkinson's disease. *Trends in pharmacological sciences* 2003;24(8):395-401.
13. Mosley RL, Benner EJ, Kadiu I, Thomas M, Boska MD, Hasan K, et al. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Clinical neuroscience research* 2006;6(5):261-81.
14. Wilms H, Zecca L, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Lucius R. Inflammation in Parkinson's diseases and other neurodegenerative diseases: cause and therapeutic implications. *Current pharmaceutical design* 2007;13(18):1925-8.
15. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology* 2009;8(4):382-97.
16. Qian L, Flood PM, Hong JS. Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. *J Neural Transm* 2010;117(8):971-9.
17. Duke DC, Moran LB, Pearce RK, Graeber MB. The medial and lateral substantia nigra in Parkinson's disease: mRNA profiles associated with higher brain tissue vulnerability. *Neurogenetics* 2007;8(2):83-94.
18. Lleo A, Galea E, Sastre M. Molecular targets of non-steroidal anti-inflammatory drugs in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(11):1403-18.
19. Zaminelli T, Gradowski RW, Bassani TB, Barbiero JK, Santiago RM, Maria-Ferreira D, et al. Antidepressant and antioxidative effect of Ibuprofen in the rotenone model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research* 2014;26(4):351-62.
20. Taylor JM, Main BS, Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2013;62(5):803-19.
21. Chung YC, Kim SR, Jin BK. Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative stress in an experimental model of Parkinson's disease. *J Immunol* 2010;185(2):1230-7.
22. Xing B, Liu M, Bing G. Neuroprotection with pioglitazone aga-

- inst LPS insult on dopaminergic neurons may be associated with its inhibition of NF-kappaB and JNK activation and suppression of COX-2 activity. *J Neuroimmunol* 2007;192(1-2):89-98.
23. Liberatore GT, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Mandir AS, Vila M, McAuliffe WG, et al. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nat Med* 1999;5(12):1403-9.
 24. Yang X, Lou Y, Liu G, Wang X, Qian Y, Ding J, et al. Microglia P2Y6 receptor is related to Parkinson's disease through neuroinflammatory process. *Journal of neuroinflammation* 2017;14(1):38.
 25. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis* 2010;37:510-8.
 26. Stojkowska I, Wagner BM, Morrison ME. Parkinson's disease and enhanced inflammatory response. 2015;240(11):1387-95.
 27. Chung YC, Ko HW, Bok E, Park ES, Huh SH, Nam JH, et al. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB reports* 2010;43(4):225-32.
 28. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988;38(8):1285-91.
 29. Jenner P, Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66:24-36.
 30. Ramsey CP, Tansey MG. A survey from 2012 of evidence for the role of neuroinflammation in neurotoxin animal models of Parkinson's disease and potential molecular targets. *Experimental neurology* 2014;256:126-32.
 31. Tiwari PC, Pal R. The potential role of neuroinflammation and transcription factors in Parkinson disease. *Dialogues in clinical neuroscience* 2017;19(1):71-80.
 32. Nagatsu T, Sawada M. Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines. *Current pharmaceutical design* 2005;11(8):999-1016.
 33. Rajasekar N, Dwivedi S, Nath C, Hanif K, Shukla R. Protection of streptozotocin induced insulin receptor dysfunction, neuroinflammation and amyloidogenesis in astrocytes by insulin. *Neuropharmacology* 2014;86:337-52.
 34. Joe EH, Choi DJ, An J, Eun JH, Jou I, Park S. Astrocytes, Microglia, and Parkinson's Disease. *Experimental neurobiology* 2018;27(2):77-87.
 35. Lee E, Park HR, Ji ST, Lee Y, Lee J. Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor-kappaB, ERK, and JNK. *J Neurosci Res* 2014;92(1):130-9.
 36. Halliday GM, Stevens CH. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the movement disorder society* 2011;26(1):6-17.