

# **DIFERENCIAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON ENTRE MUJERES Y HOMBRES**

**Trabajo de Fin de Grado. Junio 2023**

**Mar Villamil Herrero**

**Tutor: Antonio José Herrera Carmona**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular**

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	3
2.1 Generalidades de la enfermedad de Parkinson .....	3
2.1.1 Patogenia .....	4
2.1.2 Etiología: incidencia y prevalencia .....	5
2.1.3 Sintomatología .....	6
2.1.4 Tratamientos .....	9
3. OBJETIVOS .....	9
4. METODOLOGÍA .....	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	10
5.1 El sexo biológico como factor diferencial en la enfermedad de Parkinson .....	10
5.1.1 Genes asociados a la enfermedad de Parkinson .....	10
5.1.1.1 <i>SNCA</i> .....	11
5.1.1.2 <i>PARK8</i> (LRRK2) .....	11
5.1.1.3 <i>PARK6</i> (PINK1) .....	13
5.1.1.4 <i>GBA</i> (GCasa) .....	14
5.1.1.5 Receptores de dopamina: D1 y D2 .....	15
5.1.2 Implicación de las hormonas sexuales: estrógenos y testosterona .....	17
5.1.2.1 Hipótesis de los transportadores de dopamina (DATs) .....	17
5.1.2.2 Participación de los receptores de estrógenos en la neuroprotección .....	18
5.1.2.3 Interacción del estrógeno con la glía .....	19
5.1.2.3.1 Microglía .....	20
5.1.2.3.2 Astrocitos .....	21
5.1.2.3 Efectos de la testosterona en la enfermedad de Parkinson .....	22
5.1.3 Participación de la microbiota intestinal .....	23
5.1.4 Papel de la mitocondria .....	24
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS .....	26
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## 1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo que afecta principalmente al movimiento. Los mecanismos moleculares subyacentes responsables de la afección siguen siendo desconocidos. En las últimas dos décadas, la incidencia y la prevalencia han aumentado exponencialmente, existiendo un sesgo predominante hacia el sexo biológico masculino. La sintomatología también difiere, siendo más frecuente en las mujeres signos como el estreñimiento o la pérdida del olfato mientras que en los hombres predominan síntomas como la bradicinesia o el trastorno del comportamiento del sueño REM. Esto pone en evidencia que el sexo tiene una función clave en el desarrollo y patología de la enfermedad de Parkinson. Dilucidar los factores de riesgo dependientes del dimorfismo sexual que afectan a la patogénesis de la enfermedad podría contribuir al esclarecimiento de su etiología y al desarrollo de nuevas estrategias que permitan un diagnóstico y tratamiento más preciso y efectivo dependiendo del género.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, diferencias, sexo, factores de riesgo.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**AD:** Autosómico dominante; **AR:** Autosómico recesivo; **BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro; **CL:** Cuerpos de Lewy; **COMT:** Catecol-O-metiltransferasa; **D1R:** Receptor D1; **D2R:** Receptor D2; **DA:** Dopamina; **DAT:** Transportador de dopamina; **DBS:** Estimulación cerebral profunda; **DHED:** 17 $\beta$ -dihidroxiestra-1,2-dien-3-ona; **DHT:** Dihidrotestosterona; **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EG:** Enfermedad de Gaucher; **EM:** Esclerosis múltiple; **EP:** Enfermedad de Parkinson; **ER:** Receptor de estrógeno; **GCasa:** Glucocerebrosidasa; **Gi:** Proteína G inhibidora; **Gpe:** Globo pálido externo; **GP1R:** Receptor de estrógeno acoplado a proteína G1; **Gpi:** Globo pálido interno; **Gs:** Proteína G estimuladora; **LCR1:** Factor estimulante de colonias 1; **L-DOPA:** Levodopa; **LRRK2:** Quinasa rica en repeticiones de leucina 2; **MAO:** Monoamino oxidasa; **MSN:** Neuronas espinosas medias; **NIH:** Institutos Nacionales de Salud; **NT:** Neurotransmisor; **RBD:** Trastorno de la conducta del sueño REM; **RE:** Retículo endoplásmico; **ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno; **SNC:** Sistema nervioso central; **SNpc:** Substantia Nigra pars compacta; **SNpr:** Substantia Nigra pars reticularis; **TIM:** Translocasa de la membrana interna; **TOM:** Translocasa de la membrana externa

## **2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez como entidad clínica en 1817 por el cirujano británico James Parkinson en su monografía “*An Essay on the Shaking Palsy*”, donde se definió originalmente como “parálisis agitante” (Parkinson, 1817).

Casi cinco décadas después, en 1872, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot rebautizó la enfermedad en honor a las descripciones originales de Parkinson y realizó algunas aportaciones importantes, como indicar que el temblor no era una condición exclusiva de la enfermedad y que iba acompañada de cierto deterioro cognitivo (Przedborski, 2017).

### **2.1 Generalidades de la enfermedad de Parkinson**

La EP es un trastorno crónico que cursa progresivamente y afecta al sistema nervioso central (SNC). Comprende una variedad de manifestaciones clínicas, siendo las más distintivas el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinesia y las alteraciones de la postura. Además de la disfunción motora incluye anomalías cognitivas y deficiencias no motoras como el dolor, la depresión, el estreñimiento y el trastorno de la conducta del sueño REM (RBD) entre otras, que afectan a las actividades diarias disminuyendo la autonomía del paciente (Miller and Cronin-Golomb, 2010; Georgiev et al., 2017; Cerri and Blandini, 2019).

En la EP distinguimos dos variantes, una familiar cuya causa está ligada a mutaciones en 19 genes distintos, y otra denominada esporádica o idiopática de etiología desconocida que representa la gran mayoría de los casos (Gillies et al., 2014; Deng et al., 2018).

Entre los factores de riesgo se incluyen la edad, la genética y los agentes ambientales, destacando el sexo biológico como un componente crucial implicado en la gravedad de la enfermedad como analizaremos en los siguientes apartados (Cerri and Blandini, 2019). La EP es más usual en hombres que en mujeres, aproximadamente en una proporción de 2:1. Por otro lado, el índice de mortalidad en mujeres es superior con una internalización en estancias hospitalarias más temprana. Además, se observan diferencias entre ambos sexos en la sintomatología y la respuesta frente a las terapias (Jurado-Coronel et al., 2018).

Actualmente se debate la importancia del sexo biológico en la EP, y desde el año 2015 los Institutos Nacionales de Salud (NIH) han enfatizado su importancia como una variable

crítica para una investigación rigurosa, dado su papel en la variación interindividual de la enfermedad (Philippe De Souza et al., 2022).

### 2.1.1 Patogenia

Las principales características fisiopatológicas de la EP son la degeneración de la vía nigroestriatal dopaminérgica por la pérdida de neuronas productoras de dopamina (DA) en la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) del mesencéfalo y la existencia de inclusiones intraneuronales de  $\alpha$ -sinucleína conocidas como cuerpos de Lewy (CL) (Cerri and Blandini, 2019). La fisiopatología de la EP se considera el resultado de una interacción compleja que incluye, además de lo anterior, anomalías funcionales de las mitocondrias, de los lisosomas y del transporte vesicular, así como dificultades durante la sinapsis y la aparición de neuroinflamación que acelera la muerte de las neuronas (Bloem et al., 2021).

Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la degeneración de las células dopaminérgicas se incluye la acumulación de DA en el citoplasma y los terminales nigroestriatales, por lo que el metabolismo de la DA parece desempeñar cierto papel en los cambios neurodegenerativos de la EP. En la biotransformación de la DA se producen una serie de moléculas neurotóxicas como la dopamina-quinona, los radicales superóxido ( $O_2^-$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), exponiendo así a las células a estrés oxidativo. Cabe destacar que la concentración de hierro en la SNpc es elevada en comparación con otras zonas del cerebro, fomentando la reacción de este con el  $H_2O_2$  para dar lugar a compuestos altamente citotóxicos (reacción de Fenton). Además, las especies reactivas de oxígeno (ROS) resultantes interactúan con proteínas, con el ADN y con lípidos de membrana, alterando así sus funciones y propiciando la neurotoxicidad debido a una función deficiente de los mecanismos antioxidantes en esta región cerebral (Gómez et al., 2012). Como resultado se produce el agotamiento de la DA estriatal, provocando un desequilibrio entre las vías directas (facilitadoras) e indirectas (inhibidoras) de los ganglios basales (Bloem et al., 2021). Esta descompensación da lugar a una anomalía en la señal de salida desde los ganglios basales hacia la corteza, la cual es responsable de los síntomas motores de la EP (Vaidya et al., 2021).

Por otro lado, los cuerpos de Lewy son agregados proteicos eosinófilos que se pueden encontrar en la SNpc además de en otras áreas del cerebro durante el proceso de envejecimiento común y en pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) (Gómez et al., 2012). Estos se componen principalmente de  $\alpha$ -sinucleína y más de 90 moléculas distintas, entre las que se encuentra

la ubiquitina. La  $\alpha$ -sinucleína presenta predisposición a un plegamiento erróneo, formando protofibrillas que, finalmente, dan lugar a agregados amiloides. Los intermediarios generados en este proceso son las sustancias realmente citotóxicas para las neuronas, ya que perturban la función sináptica y causan su degeneración por diferentes vías (Balestrino and Schapira, 2020). Estas inclusiones se han propuesto como un mecanismo de defensa celular, aunque al aumentar su concentración en la neurona podrían contribuir a la pérdida de función (Gómez et al., 2012). Todos estos procesos muestran diferencias en las distintas etapas de la EP (Bloem et al., 2021) y en función del sexo biológico (Vaidya et al., 2021).

### **2.1.2 Etiología: incidencia y prevalencia**

El origen de la EP es, a día de hoy, desconocido. Alrededor del 10% de los pacientes son portadores de mutaciones genéticas asociadas a esta condición neurológica, mientras que en la gran mayoría de los casos se trata de una enfermedad multifactorial esporádica causada por una combinación de factores de riesgo (Cerri and Blandini, 2019).

Tanto la incidencia como la prevalencia de la EP han aumentado con gran rapidez a nivel mundial, pudiendo ser el trastorno neurológico de crecimiento más acelerado en los últimos años. Este incremento puede asociarse a la edad, ya que se trata del factor de riesgo más importante en la EP. Se estima que el número de personas afectadas por EP seguirá creciendo como consecuencia de factores como una longevidad prolongada y la contaminación del medio ambiente, que puede deberse a una industrialización creciente. De este modo, la mejora de la economía acarrearía una mayor incidencia de la EP (Bloem et al., 2021).

Esta enfermedad tiene un gran impacto en la sociedad puesto que en las últimas dos décadas el número de casos de EP han aumentado exponencialmente, alcanzando de 7 a 10 millones en 2020. Durante este periodo de tiempo se ha reafirmado una mayor prevalencia de la EP en los hombres y una tasa de mortalidad superior en mujeres en base al número de casos que se dan según el género. Debido a la mayor incidencia que presenta la enfermedad en los últimos tiempos, la tasa de mortalidad también aumentó significativamente; el ratio en mujeres es de 4,81 por cada 100.000 habitantes y de 7,88 por cada 100.000 habitantes en hombres (Lampropoulos et al., 2022), lo que podría explicarse por la mayor esperanza de vida que tienen las mujeres (Vaidya et al., 2020). Estas diferencias en el sexo biológico también se observan en marcadores prodrómicos

de la EP, siendo necesaria su consideración para obtener un diagnóstico preciso (Cerri and Blandini, 2019).

### **2.1.3 Sintomatología**

La EP se desarrolla progresivamente y su cuadro clínico se agrava con el transcurso del tiempo. Hay que distinguir entre síntomas motores y no motores, que van a diferir según el sexo biológico.

Esta enfermedad se diagnostica esencialmente por la aparición de los síntomas motores, los cuales parecen comenzar cuando se ha producido una pérdida cercana al 80% de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc (Sveinbjorndottir, 2016). Los síntomas cardinales propios de la EP se describen a continuación:

- Bradicinesia: engloba a los términos hipocinesia y acinesia clínicamente y en investigación. Se define por tiempos de reacción más pausados y disminución gradual en la velocidad y amplitud de movimientos repetitivos. Además, también aparece una pérdida de expresión facial, una disminución del parpadeo y dificultad para tragar (Cerri and Blandini, 2019; Bologna et al., 2020; Váradi, 2020).
- Temblor: se da un temblor en reposo especialmente en las extremidades superiores, pudiendo extenderse a las extremidades inferiores, la barbilla, la mandíbula y los labios. Afecta al 75% de los pacientes y, con frecuencia, ocurre al inicio de la EP. Existe un temblor postural, más destacado en la EP, y un temblor esencial, el cual constituye un factor de riesgo para el desarrollo de EP a edades tempranas (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020; Dirx and Bologna, 2022).
- Rigidez: se refiere a la limitación del movimiento por incapacidad de relajación muscular, provocando la inflexibilidad de las extremidades, el cuello o el tronco. Generalmente conlleva dolor en los hombros (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Inestabilidad postural: característica que aparece en etapas intermedias de la enfermedad; implica una pérdida de reflejos posturales que dificultan el mantenimiento del equilibrio y aumentan la frecuencia de caídas, impidiendo finalmente el movimiento autónomo del enfermo. Los pacientes, especialmente los varones, sufren camptocormia (postura curvada pronunciadamente hacia delante) (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).

La identificación de los síntomas no motores de la EP no llegó hasta que se consiguió la mejora de los síntomas motores en los enfermos (Váradi, 2020). Estos signos pueden aparecer incluso décadas antes que los motores y tienen un reconocimiento complicado a pesar de la pérdida de calidad de vida de los pacientes, retrasando así el diagnóstico de la enfermedad (Georgiev et al., 2017; Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020). Algunos de los síntomas no motores son:

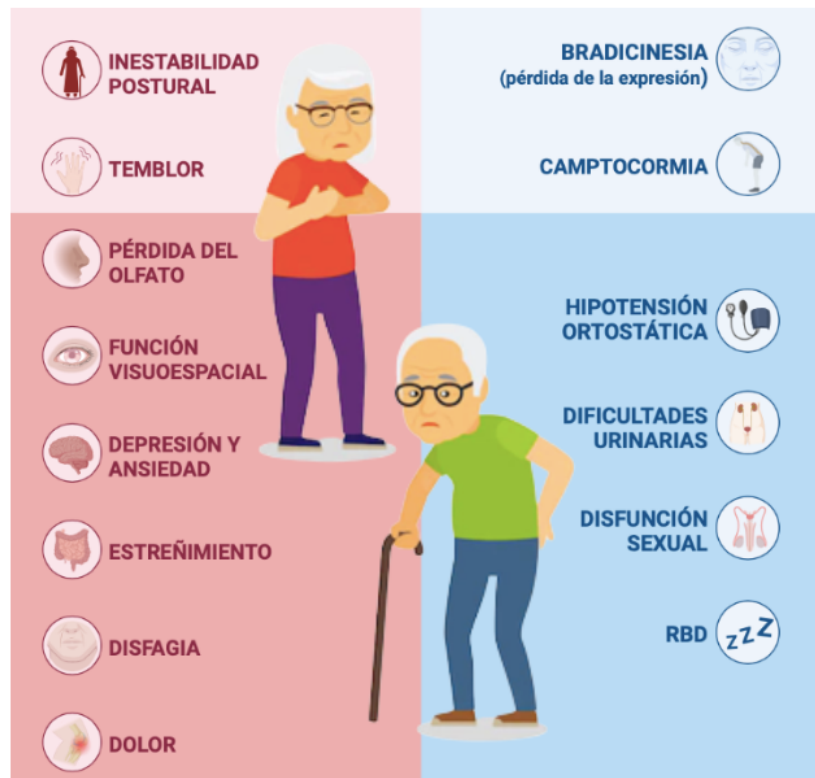
- Depresión y ansiedad: presenta una difícil detección temprana al superponerse sus síntomas somáticos con los motores de la EP. El 17% de los pacientes presentan una depresión mayor y en un tercio de los casos es clínicamente significativa. Tanto la ansiedad como la depresión empeoran con el transcurso de la enfermedad. La fatiga suele preceder a estos síntomas, siendo más habitual en el sexo femenino (Cerri and Blandini, 2019; Ray and Agarwal, 2020; Váradi, 2020).
- Función visuoespacial: las alucinaciones y trastornos visuales, independiente del efecto de los medicamentos usados para el tratamiento de la EP, están presentes entre un tercio y el 40% de los sujetos (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Pérdida del gusto u olfato: previo a los síntomas motores, se da una pérdida o reducción del sentido del olfato en el 80% de los enfermos (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Dolor: se han definido cinco tipos de dolor siendo el más común en la EP el musculoesquelético, aunque no siempre está asociado a la enfermedad. Del 40 al 85% de los sujetos informan de este síntoma, especialmente en las extremidades (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Trastorno del comportamiento REM (RBD): las estructuras anatómicas y los neurotransmisores (NT) implicados están dañados en la EP. Durante el sueño, los pacientes golpean y patean (27% al 32% de los casos). Es el síntoma prodrómico más común en las sinucleinopatías neurodegenerativas (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Difusión gastrointestinal (estreñimiento): el peristaltismo del tracto gastrointestinal se ralentiza apareciendo algunos síntomas, siendo el más común el estreñimiento con una incidencia del 70-80%. También pueden presentar dificultad para vaciar el recto por disfunción del esfínter rectal (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Hipotensión ortostática: es una caída de la presión arterial que afecta al 30-40% de los pacientes. Provoca una hipoperfusión en el cerebro que puede conllevar a la



pérdida de conciencia tras sufrir mareos, alteraciones visuales y deterioro cognitivo (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).

- Disfunción sexual: disfunción eréctil o impotencia frecuente en varones (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Dificultades urinarias: hay un aumento en la frecuencia urinaria y la incontinencia. Además, la hiperactividad del detrusor en el 60% de los casos causa nicturia (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).
- Disfagia: definida como dificultad para tragar. Los varones presentan una salivación excesiva, especialmente en la enfermedad progresiva (Cerri and Blandini, 2019; Váradi, 2020).

Los síntomas descritos son comunes para ambos sexos; sin embargo, existen divergencias en cuanto a la frecuencia con la que se dan o la gravedad de estos. En la figura 1 se recopilan estos signos según el sexo biológico que presente mayor predisposición o donde su daño sea más severo. Además de estos, cabe destacar que las habilidades cognitivas generales, así como la memoria y la atención de los enfermos, suelen estar menos afectadas en el sexo femenino (Cerri and Blandini, 2019).



**Figura 1. Síntomas motores y no motores: distribución según el sexo biológico.** A la izquierda se indican los síntomas predominantes en el sexo femenino y a la derecha en el sexo masculino. A su vez, se ha realizado una división entre los síntomas motores (parte superior de la imagen) y los no motores (parte inferior de la imagen) dependiendo del sexo biológico. RBD, trastorno del comportamiento del sueño REM (Realizado con BioRender.com).

### **2.1.4 Tratamientos**

Hoy en día, la EP carece de cura y los tratamientos son sintomáticos. Los factores que fomentan el desarrollo de la EP son complejos y heterogéneos, por lo que serán necesarias múltiples intervenciones y programas terapéuticos personalizados para ralentizar la progresión de la EP. En estudios con humanos y roedores se ha observado la efectividad de un plan de tratamiento usando la terapia farmacológica clásica basada en la combinación de la terapia dopaminérgica por reemplazo de DA (L-DOPA) y agonistas de DA con el uso de inhibidores de las enzimas MAO (monoamina oxidasa) y COMT (catecol-O-metiltransferasa), las cuales preservan la DA y su precursor levodopa, así como de compuestos anticolinérgicos y de amantadina (Váradi, 2020; Church, 2021). Además del tratamiento de los síntomas motores, se usan fármacos comunes para tratar la depresión, la ansiedad, la excesiva producción de saliva y los problemas gastrointestinales que son síntomas no motores de la EP. El proyecto también engloba a la medicina integrativa y cambios en el estilo de vida de los pacientes, complementados con una rehabilitación inicial para manejar ciertos síntomas motores y la cirugía por estimulación cerebral profunda (DBS) en algunos pacientes. Actualmente, existen ensayos clínicos con varios fármacos en distintas fases destinados a ralentizar, detener o incluso revertir la enfermedad y se está comenzando a ensayar otras terapias como el trasplante de células neuronales (Church, 2021).

## **3. OBJETIVOS**

Dada la creciente incidencia y prevalencia de la EP a nivel global y las evidencias sobre las diferencias entre los sexos biológico en las enfermedades neurodegenerativas, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de las diferencias relacionadas con el sexo biológico como factor de riesgo en el desarrollo de la EP. Para alcanzar este objetivo general, se desarrollarán los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar los mecanismos genéticos y hormonales que intervienen en la EP y la divergencia según el sexo biológico.
2. Estudiar el papel de la microbiota intestinal y la función de la mitocondria en la EP dependiente del sexo biológico.
3. Examinar la respuesta a los tratamientos de la EP de acuerdo con el sexo biológico.

## **4. METODOLOGÍA**

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de publicaciones científicas procedentes de diversas bases de datos y portales científicos como PubMed y Google Scholar, entre otras. De todos los resultados obtenidos, se escogieron aquellos que cumplían los siguientes criterios:

- Publicaciones realizadas en los últimos 10 años para disponer de información actualizada. En ocasiones se han utilizado referencias más antiguas cuando eran relevantes.
- Artículos esencialmente en inglés, publicados en revistas de prestigio indexadas en el JCR y accesibles mediante la biblioteca de la Universidad de Sevilla.

Para elaborar una búsqueda amplia sobre el tema se han utilizado palabras claves como “Parkinson’s Disease”, “Sex differences”, “Physiopathology”, “Risk factors”, “Genetic” y “Estrogen”, que se han ampliado con otros conceptos surgidos a lo largo de la revisión.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1 El sexo biológico como factor diferencial en la enfermedad de Parkinson**

Desde la primera descripción de James Parkinson en 1817 en la que describía la enfermedad como “parálisis agitante”, son muchas las evidencias que señalan al sexo biológico como un factor esencial para el desarrollo de este trastorno neurológico. Sin embargo, no se ha profundizado suficientemente en el papel que este desempeña en la heterogeneidad de la EP. Determinar la función de los mecanismos moleculares subyacentes a las diferencias del sexo biológico en esta y otras enfermedades neurodegenerativas es crucial para desarrollar una medicina de precisión (Nicoletti et al., 2023).

#### **5.1.1 Genes asociados a la enfermedad de Parkinson**

De los casos de EP, aproximadamente el 15% se consideran de herencia familiar, debidos a mutaciones en 19 genes y 23 loci; entre un 30-60% de estos últimos se deben a formas monogénicas de herencia mendeliana claramente identificables. Este número aumenta a 90 locis de riesgo para desarrollar EP y también se incrementan las variantes asociadas al fenotipo esporádico. En las últimas dos décadas, con la llegada de la era genómica, la comprensión de la base genética de la EP ha avanzado significativamente (Deng et al., 2018; Tolosa et al., 2021). Cabe destacar el papel que ejerce el sexo biológico

sobre la expresión génica en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc y la influencia que esto tiene en la forma en que estas neuronas se afectan en la EP (Cantuti-Castelvetri et al., 2007).

#### **5.1.1.1 SNCA**

La  $\alpha$ -sinucleína es una pequeña proteína neuronal codificada por el gen *SNCA* (*PARK1/PARK4*), cuya expresión es muy abundante en las terminales nerviosas presinápticas. Se han descrito distintas localizaciones para esta proteína, desde el núcleo hasta las mitocondrias, además de en las terminales presinápticas donde desempeña varios papeles. Del mismo modo, se ha observado que formas aberrantes de la  $\alpha$ -sinucleína tienden a agregarse, llegando a formar los CL, en lo que parece ser un mecanismo neuroprotector que influye en la proteostasis de la misma. Además, la  $\alpha$ -sinucleína mal plegada se propaga entre neuronas (Burré et al., 2018; Chia et al., 2020) de una forma que Prusiner llega a definir como priónica en la atrofia multisistémica (Prusiner et al., 2015).

El gen *SNCA* presenta mutaciones del tipo autosómico dominante (AD) en la EP de inicio temprano, con mutaciones sin sentido (*PARK1*), duplicaciones (*PARK4*) con un cuadro clínico similar a la EP esporádica y triplicaciones (*PARK4*) asociadas a casos de inicio temprano con rápida progresión y abundancia de CL, aunque estas últimas son raras en la EP (Tolosa et al., 2021). Se han descubierto 8 mutaciones sin sentido con características diferenciales entre algunas de ellas, entre las que se pueden destacar A30G, A30P, E46K y A53T, siendo esta última la más frecuente y la primera que se asoció a la EP. Mutaciones como A30P y A53T fomentan la formación de protofibrillas y agregados de  $\alpha$ -sinucleína de mayor tamaño (Jia et al., 2022).

En el sexo biológico masculino, los genes que se encuentran regulados en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc son esencialmente aquellos asociados a la patogénesis de la EP (Cantuti-Castelvetri et al., 2007). Además, genes como *SNCA* están regulados al alza en los hombres, lo que justificaría la mayor frecuencia de EP en estos (Jurado-Coronel et al., 2018).

#### **5.1.1.2 PARK8 (LRRK2)**

La quinasa rica en repeticiones de leucina 2 (LRRK2) está codificada por el gen *PARK8*. Está constituida por siete dominios estructurales que le aportan la capacidad de unirse a otras proteínas, además de tener actividad quinasa y GTPasa. Las vías de señalización de LRRK2 involucradas en la EP son complejas debido a la interacción que

establece con las proteínas presentes en las vesículas sinápticas, en la membrana lisosomal, la mitocondria y el citoesqueleto.

Las mutaciones en LRRK2 siguen un patrón de herencia AD y son una de las causas más frecuentes de EP familiar, además de ser un factor de riesgo clave en la EP idiopática. Las consecuencias adversas asociadas a la presencia de LRRK2 mutada se deben esencialmente a una actividad quinasa aumentada, además de a un desequilibrio en su homeostasis y a su influencia en la agregación y propagación de la  $\alpha$ -sinucleína modificada. En el mantenimiento de la homeostasis de LRRK2 están implicados el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), la macroautofagia y la autofagia mediada por chaperonas (CMA) (Pérez-Carrión et al., 2022).

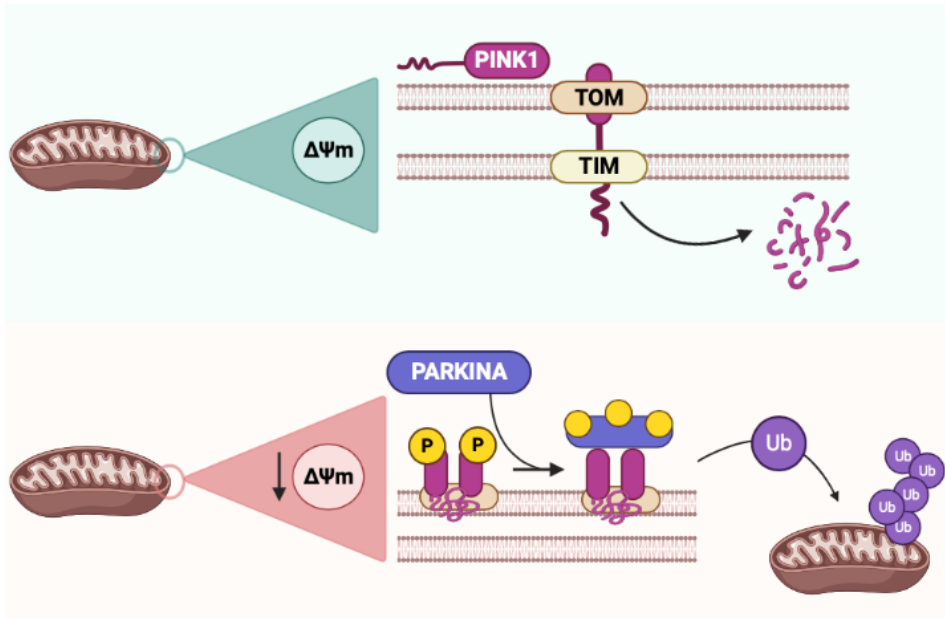
Estas mutaciones suelen ser esencialmente sin sentido, de las que se han identificado siete como causa de la EP, cuyo cuadro clínico presenta diferencias imperceptibles en comparación con la EP esporádica, incluyendo la menor frecuencia de síntomas no motores como la pérdida de olfato o la aparición de RBD en los portadores de LRRK2 mutada. Las mutaciones afectan sobre todo al dominio catalítico de LRRK2, dando lugar a una hiperactivación. Debido a la gran variedad de procesos celulares en los que participa esta proteína, el organismo se ve afectado a distintos niveles. La mutación G2019S, la más común en la EP esporádica, está condicionada por la edad, los antecedentes genéticos y el entorno. Es decir, las mutaciones tienen una penetrancia variable en distintas poblaciones. Por el contrario, algunos estudios recientes concluyen que una insuficiencia en la función de este gen no tiene un efecto ni positivo ni perjudicial para el paciente con EP (Jia et al., 2022).

El sexo biológico parece influir en los pacientes con EP idiopática portadores de variantes de LRRK2 y a los portadores de la mutación G2019S. En el caso esporádico de la enfermedad, los hombres manifestaron síntomas más graves acompañados por la incapacidad para llevar a cabo tareas simultáneas, mientras que las mujeres padecieron síntomas no motores con mayor frecuencia y un mayor número de efectos secundarios del tratamiento farmacológico. Adicionalmente, el número de mujeres portadoras de la mutación G2019S es superior al de los hombres.

Como las variantes de LRRK2 constituyen un factor de riesgo para la EP, esta proteína se ha propuesto como diana terapéutica y se están investigando moléculas que controlen su actividad quinasa o que disminuyan su expresión para obtener un efecto neuroprotector (Pérez-Carrión et al., 2022).

### 5.1.1.3 *PARK6* (PINK1)

La quinasa 1 inducida por Pten (PINK1) es una serina/treonina quinasa, codificada por el gen *PARK6*, que desempeña una función neuroprotectora en condiciones normales. Fisiológicamente, los niveles de PINK1 son bajos debido a la rápida degradación que sufre. Junto a la proteína parkina (Ubiquitina E3 ligasa) tiene un papel principal en la vía de control de las mitocondrias por mitofagia que da lugar a la degradación específica de mitocondrias dañadas, y está vinculada a procesos inflamatorios. PINK1 interactúa con la membrana mitocondrial externa mediante el complejo TOM (translocasa de la membrana externa) y con la interna a través del complejo TIM (translocasa de la membrana interna). Su translocación se ve favorecida por el potencial eléctrico de membrana de la mitocondria ( $\Delta\Psi_m$ ). Cuando el  $\Delta\Psi_m$  disminuye por pérdida de funcionalidad de la mitocondria, PINK1 se acumula en la membrana externa formando un macrocomplejo con TOM con la consiguiente autofosforilación de PINK1. Esto permitirá que se reclute y se fosforile a parkina, etiquetando así a las mitocondrias disfuncionales por ubiquitinación. Junto con la acción de proteínas adaptadoras, se lleva a cabo la aglomeración y degradación lisosomal de las mitocondrias dañadas (Barazzuol et al., 2020). Este proceso se representa en la figura 2.



**Figura 2. Papel de PINK1 y parkina en el proceso de mitofagia.** En la parte superior de la imagen se representa la condición fisiológica, donde PINK1 interactúa con TOM y TIM para ser translocado y proteolizado en el interior de la mitocondria. En la parte inferior se observa la disfunción mitocondrial, donde PINK1 no interactúa con TIM (aunque no se representa se encuentra en la membrana interna de la mitocondria) y se acumula en la superficie mitocondrial. En consecuencia, forma un macrocomplejo con TOM y se autofosforila, favoreciendo el reclutamiento y fosforilación de parkina. Esta etiqueta a las mitocondrias disfuncionales mediante ubiquitinación para ser degradadas por el proteosoma. TOM, translocasa de la membrana externa; TIM, translocasa de la membrana interna;  $\Delta\Psi_m$ , potencial eléctrico de membrana mitocondrial (Adaptada de Barazzuol et al., 2020 y realizado con BioRender.com)

Por otra parte, tanto PINK1 como parkina están involucrados en otros procesos mitocondriales, como la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  que está directamente relacionada con las enfermedades neurodegenerativas. Aunque el mecanismo no se ha esclarecido, parece ser que la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  es dependiente de PINK1, que modula la salida de  $\text{Ca}^{2+}$  a través del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial (NCLX) (Gandhi et al., 2009).

Las mutaciones en PINK1 asociadas a la EP son de herencia autosómica recesiva (AR) y son las más comunes en la EP después de las de parkina. Además de mutaciones sin sentido con pérdida de función aparecen duplicaciones y deleciones. Esto daría lugar a una disfunción mitocondrial que comentaremos más adelante, o a la pérdida de homeostasis de  $\text{Ca}^{2+}$ , así como a una desregulación de otros procesos mitocondriales cuya asociación con la EP es evidente. En estos casos, el inicio de la enfermedad es temprano, con una progresión lenta que se caracteriza por la aparición de distonía al inicio, discinesia frecuente y una afectación temprana de las piernas (Barazzuol et al., 2020; Tolosa et al., 2021).

Al igual que en el caso del gen *SNCA*, PINK1 tiene una regulación al alza en los varones, lo que les confiere una mayor vulnerabilidad en caso de mutación (Jurado-Coronel et al., 2018).

#### **5.1.1.4 *GBA* (Gcasa)**

La enzima lisosomal glucocerebrosidasa (Gcasa) está codificada por el gen *GBA* y su misión es el mantenimiento de la homeostasis de los glicoesfingolípidos mediante su función hidrolasa (Smith and Schapira, 2022). La Gcasa es transportada hasta el lisosoma donde sufre una serie de modificaciones post-traduccionales y ejerce su función asociada a la membrana interna lisosomal (Gan-Or et al., 2018).

La mutación de esta enzima se encuentra presente del 5 al 15% de los enfermos con EP, afectando tanto a los casos esporádicos como a los familiares, por lo que constituye el factor de riesgo más común para la EP. Se han identificado unas 300 mutaciones perjudiciales en *GBA* que pueden acarrear una ganancia o pérdida de función de la Gcasa. La función enzimática alterada, así como la perturbación de su transporte hacia el lisosoma, van a afectar a la vía autofágica lisosomal, al estrés del retículo endoplásmico (RE) y a la agregación de la  $\alpha$ -sinucleína por varias vías, como la disfunción mitocondrial, la inflamación o el desequilibrio de la homeostasis lisosomal (Smith and Schapira, 2022). Del mismo modo, una acumulación de  $\alpha$ -sinucleína favorece una disminución de la actividad de la Gcasa (Gan-Or et al., 2018).

La relación de la EP con *GBA* se evidenció mediante la observación clínica en la enfermedad de Gaucher (EG), de herencia AR, debida a mutaciones homocigotas en *GBA* que producen una deficiencia en la actividad de Gcasa. En estos pacientes, la prevalencia de la EP aumenta con respecto a la que se da en la población normal, lo que sugiere que es un factor de riesgo. El cuadro clínico que presenta la EG es indistinguible de la EP esporádica, salvo por un inicio precoz y un mayor deterioro cognitivo. También se ha observado una correlación inversa entre el grado de agregación de la  $\alpha$ -sinucleína y la actividad de la Gcasa. El vínculo entre la EP y *GBA* apunta a la Gcasa como objetivo para tratar de evitar la neurodegeneración en estas dos enfermedades (Smith and Schapira, 2022).

Existe una divergencia en la expresión de GBA, así como en sus variantes, asociada al sexo biológico. Hay una preponderancia masculina en la EP vinculada a GBA, mientras que las variantes más graves de GBA se dan con mayor frecuencia en las mujeres. En consecuencia, es esencial tener en cuenta el sexo biológico en el desarrollo de los ensayos clínicos (Ortega et al., 2022).

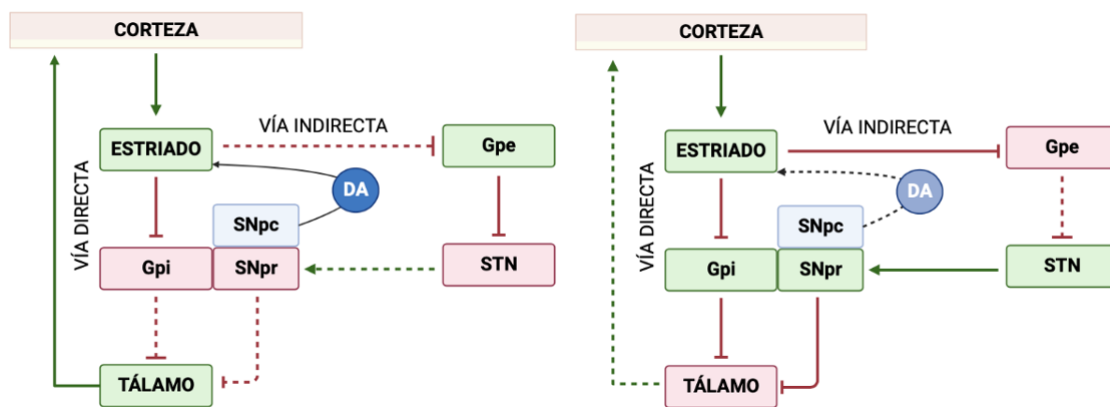
#### **5.1.1.5 Receptores de dopamina: D1 y D2**

Como ya se mencionó, en la EP se produce la muerte de las neuronas productoras de DA de la SNpc. Este neurotransmisor tiene cinco subtipos de receptores que se agrupan en dos familias de receptores acoplados a proteínas G, los receptores tipo D1 (D1 y D5) y los tipo D2 (D2, D3 y D4). Existen cuatro vías cerebrales dopaminérgicas en las que participan estos receptores, aunque nos centramos en la vía nigroestriatal que es la afectada en la EP (Latif et al., 2021).

Los receptores tipo D1 se acoplan en su mayoría a proteínas G estimuladoras (Gs) y los tipo D2 a proteínas G esencialmente inhibitoras (Gi). El receptor D1 (D1R) y el receptor D2 (D2R) son los más abundantes de las cinco variantes, localizados principalmente en los ganglios basales y la corteza prefrontal (Zhuang et al., 2021). Los ganglios basales son núcleos subcorticales que participan en el control del movimiento voluntario al llevar a cabo un refinamiento de la orden producida en la corteza. La facilitación o el impedimento del movimiento en un momento concreto están regulados por la organización que presentan las neuronas espinosas medias (MSN) (Obeso et al., 2008). En las MSN del estriado, la distribución de estos receptores va a dar lugar a la activación de dos vías de señalización opuestas, las denominadas vía directa e indirecta (Boccalaro et al., 2020). Las MSN que expresan fundamentalmente D1R son neuronas



estriatales GABAérgicas (inhibitorias) que van a señalar al globo pálido interno (Gpi) y la *substantia nigra pars reticularis* (SNpr) potenciando la vía directa (facilitadora del movimiento), en tanto que las que expresan fundamentalmente D2R proyectan al globo pálido externo (Gpe), frenando la vía indirecta (reductora del movimiento). En la vía directa, tanto el Gpi como la SNpr son GABAérgicas y constituyen los núcleos de salida nigroestriatal, que inhiben al tálamo impidiendo que envíe señales eferentes a la corteza. Sin embargo, en presencia de DA el tálamo se encuentra desinhibido, dando lugar a la activación motora. Por otro lado, en la vía indirecta el Gpe proyecta al núcleo subtalámico (STN) que favorece la activación de los núcleos de salida mediante señales glutamatérgicas. Tras la unión de la DA a los D2R, se impide la señalización GABAérgica de las MSN sobre el Gpe y, en consecuencia, el STN estará activo y el tálamo se inhibirá, disminuyendo el movimiento (Calabresi et al., 2014). En condiciones normales, ambas vías se encuentran equilibradas; sin embargo, cuando se reduce la producción de DA que caracteriza a la EP, tiene lugar una sobreactivación de los núcleos de salida que inhiben al tálamo, dando como resultado los síntomas motores observados en la enfermedad (Boccalaro et al., 2020; Zhuang et al., 2021). La figura 3 explica simplificada las vías, tanto en la situación fisiológica como en la EP.



**Figura 3. Esquema representativo de las vías directa e indirecta en situación fisiológica y en EP.** A la izquierda se visualiza la condición fisiológica y a la derecha la EP. Las flechas verdes indican liberación de glutamato (excitador) y las rojas de GABA (inhibidor), siendo discontinuas cuando no se da dicha liberación. Los recuadros verdes significan que los ganglios basales o tálamo se encuentran activos, mientras que los rojos indican que están inhibidos. Los receptores de DA, aunque no figuren, son los responsables de la acción del estriado. Gpi, globo pálido interno; Gpe, globo pálido externo; STN, núcleo subtalámico; SNpc, substantia nigra pars compacta; SNpr, substantia nigra pars reticularis; DA, dopamina. (Realizada con BioRender.com).

Se ha observado que la razón D1R:D2R es mayor en las mujeres que en los hombres, un cambio que surge durante el desarrollo de estos receptores. La preponderancia de D1R en el sexo femenino sugiere que este puede favorecer la neuroprotección, aunque aumenta

la vulnerabilidad a algunos trastornos como la ansiedad (Cerri and Blandini, 2019; Vaidya et al., 2021).

### **5.1.2 Implicación de las hormonas sexuales: estrógenos y testosterona**

Existe una desigualdad evidente en las hormonas sexuales entre géneros y esta parece ser responsable de parte del dimorfismo sexual observado en la EP, al tiempo que influye notablemente en su patogénesis (Vaidya et al., 2021).

El estrógeno incluye al estradiol, también denominado E2 o  $17\beta$ -estradiol, al estriol y a la estrona, que son hormonas sexuales femeninas esenciales cuyos niveles oscilan durante la vida de la mujer (Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020). Es de carácter lipofílica y puede atravesar la barrera hematoencefálica para llevar a cabo sus funciones en el parénquima cerebral, aunque también realizará funciones externas a él. Hay una asociación estrecha entre la EP y estas hormonas que parecen tener un papel neuroprotector en la enfermedad. Esta función la llevan a cabo mediante la activación de vías como la vía MAPK/ERK, que protegen frente a la toxicidad causada por glutamato,  $H_2O_2$  y amiloide  $\beta$ , además de bloquear la acción de proteínas pro-apoptóticas y aumentar la expresión de las anti-apoptóticas. También favorecerá la expresión de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y tiene funciones anti-agregante y anti-inflamatoria. Además, interviene en zonas que no están muy dañadas en la EP, como el hipocampo (Maioli et al., 2021; Vaidya et al., 2021). El papel protector del  $17\beta$ -estradiol ha sido ampliamente estudiado, pero existe un conflicto en cuanto al tratamiento basado en la administración de estrógenos debido a los efectos secundarios que conllevan, como el desarrollo del cáncer de mama (Thadathil et al., 2021).

Sin embargo, la información sobre el papel que desempeñan las hormonas masculinas en el cerebro es más escasa. Los andrógenos van a tener efectos beneficiosos o perjudiciales según el sistema biológico en el que se estudien (Bispo et al., 2022), como se comentará más adelante.

#### **5.1.2.1 Hipótesis de los transportadores de dopamina (DATs)**

El transportador de DA (DAT) se sitúa en el terminal presináptico de las neuronas dopaminérgicas (Shin et al., 2021). Tras su liberación al espacio sináptico, la DA es recaptada por la neurona a través de este transportador; esta DA puede ser revesiculada mediante el transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) o puede degradarse,

proceso en el que se forman ROS que perjudicarán a la célula. Además, las neurotoxinas asociadas a la EP penetran en la neurona a través de DAT. Por todo ello, los DAT parecen ser un elemento que puede contribuir al desarrollo de la EP.

La neuroprotección por estrógenos parece estar mediada por un bloqueo que ejercen estos sobre el transportador, de manera que disminuye la recaptación de DA (Jurado-Coronel, 2018), y también la posible entrada de neurotoxinas dopaminérgicas a las neuronas, que necesitan este transportador. En ratas se observó que la menor cantidad de estrógenos en la fase de diestro en comparación con la de proestro producía un bloqueo menor del DAT, lo que permitía una mayor actividad del transportador. Esto no se cumple en el sexo masculino (Gillies et al., 2014).

Los niveles de estrógeno disminuyen en el envejecimiento y pierden su efecto protector. Esto se correlaciona con una pérdida de neuronas dopaminérgicas asociada a la edad, así como la vulnerabilidad que presentan las mujeres postmenopáusicas a desarrollar EP, entre otras causas por los daños producidos a consecuencia del *pool* de DA intracitosólico generado por falta de estrógenos (Vaidya et al., 2021).

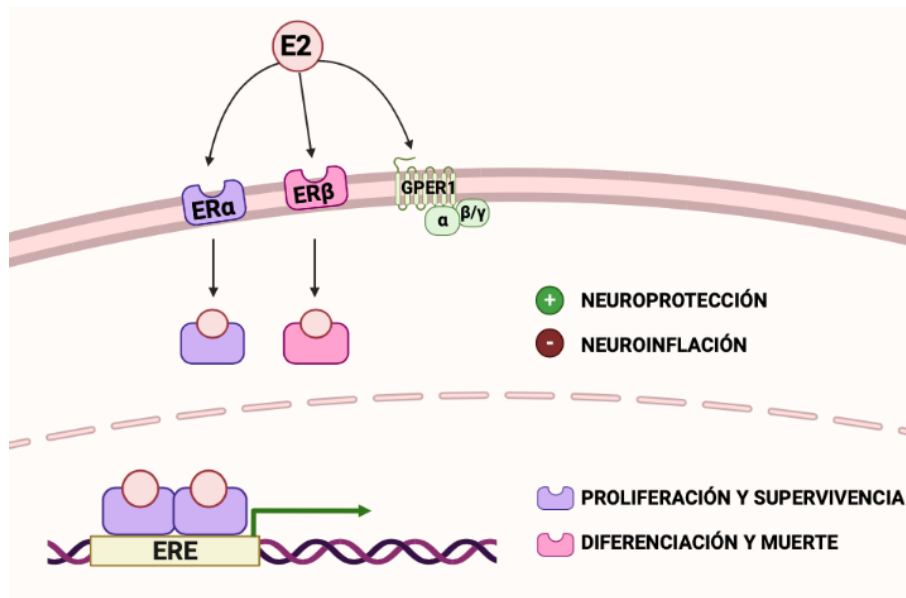
### **5.1.2.2 Participación de los receptores de estrógenos en la neuroprotección**

Los receptores de estrógenos (ER) se dividen en los subtipos  $Er\alpha$ ,  $Er\beta$  y el receptor de estrógeno acoplado a proteína G1 (GPER1). Clásicamente se han caracterizado en mayor medida  $Er\alpha$  y  $Er\beta$ , los cuales cobran importancia en la EP. En la activación clásica de la transcripción,  $Er\alpha$  y  $Er\beta$  van a dimerizar al unirse a E2, principalmente en forma de homodímeros, y así pueden asociarse a las secuencias reguladoras de ADN denominadas elementos de respuesta a estrógeno (ERE); esto significa que los ER son factores de transcripción que se activan por la unión de ligando. Finalmente, se inicia la transcripción de genes implicados en la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Esta vía de señalización se denomina genómica debido a la asociación directa entre el estrógeno y los elementos ERE del ADN. Además, van a ejercer funciones que no están asociadas a los genes transcritos. Estos receptores también pueden dar lugar a la transcripción a través de señales por otros factores de transcripción y vías de señalización, por la vía no genómica (Heldring et al., 2007; Hwang et al., 2020).

En investigaciones recientes, se observó una modulación de vías neuronales por parte del estrógeno y la progesterona. Tanto  $Er\alpha$  como  $Er\beta$  participan en ello, promoviendo  $Er\alpha$  la protección al impedir el agotamiento de DA, la pérdida de DAT en el estriado y la muerte de las neuronas dopaminérgicas, mientras que  $Er\beta$  combate la neuroinflamación.

Todo esto se corrobora con experimentos realizados en ratones knock-out de la enzima aromatasa que no están habilitados para sintetizar  $17\beta$ -estradiol y, por tanto, este estrógeno no se une al ER. En estos casos, no hubo protección frente a la toxicidad (Maioli et al., 2021).

En la figura 4 se representa la activación de estos receptores, así como algunas de sus funciones no genéticas y las reguladas transcripcionalmente.



**Figura 4. Representación esquematizada de la activación y función de los receptores de estrógeno.** En la membrana encontramos los receptores ER $\alpha$ , ER $\beta$  y GPER1 (no se profundiza en él). Cuando el E2 se une a ellos, tiene lugar la dimerización que puede ser de tipo homodimérica o heterodimérica (en el esquema figura la forma homodimérica de ER $\alpha$ , aunque pueden darse las otras formas). En consecuencia, el dímero ingresa al núcleo y se une a los ERE, activando la transcripción dependiente de estrógeno. Esta hormona sexual va a ejercer una función no génica potenciando la neuroprotección y reduciendo la neuroinflamación, y una función génica activando vías implicadas en la proliferación y la supervivencia (ER $\alpha$ ) y en la diferenciación y muerte (ER $\beta$ ). ER, receptor de estrógeno; GPER1, receptor de estrógeno acoplado a proteína G1; E2, estradiol; ERE, elemento de respuesta a estrógeno (Adaptada de Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020 y realizado con BioRender.com).

### 5.1.2.3 Interacción del estrógeno con la glía

En las enfermedades neurodegenerativas van a estar afectadas tanto las neuronas como otro tipo de células. Un ejemplo de ello es la glía, que está regulada diferencialmente según el sexo biológico. Se llegó a esta conclusión al observar los altos niveles de la enzima aromatasa en cerebro, produciendo E2 incluso a concentraciones más elevadas que las encontradas en el torrente sanguíneo. Esta enzima se expresa principalmente en las neuronas, pero tras un daño cerebral o isquemia los niveles en los astrocitos reactivos aumentan significativamente, lo que sugiere una función necesaria del estrógeno en ellos para regular los procesos inflamatorios (Lu et al., 2020).

La neuroinflamación es un proceso llevado a cabo por células especializadas del sistema inmune, como las células gliales, para reparar los daños producidos, en este caso, en el parénquima cerebral (Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020). El envejecimiento, las infecciones, la autoinmunidad o los traumas van a fomentar que se produzca neuroinflamación. Si hablamos de la EP, la neuroinflamación resultará de la activación de las células gliales en un intento por eliminar los agregados de  $\alpha$ -sinucleína (Mukhara et al., 2020). Va a tener efectos beneficiosos en caso de que se produzca una respuesta aguda al reparar el daño, o nocivos en caso de una respuesta exagerada, incorrecta o persistente, siendo en este último caso cuando se produce una neuroinflamación crónica que llega a provocar la muerte celular. Esta versión dañina de la neuroinflamación es la que está involucrada en la patogénesis de estas enfermedades, como la EP, hecho que se demostró por la observación de que en cerebros post-mortem con EP había infiltraciones microgliales activas en la SNpc, así como por la sensibilidad que presentan las neuronas dopaminérgicas a citoquinas como el  $\text{IFN}\gamma$ , provocando su degeneración (Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020; Mukhara et al., 2020; Liu et al., 2022).

#### **5.1.2.3.1 Microglía**

El origen de la microglía es mesodérmico y los niveles presentes en el cerebro aumentan por la acción del factor estimulante de colonias 1 (CSF1). Esta desempeña funciones esenciales desde el desarrollo embrionario hasta la vida adulta que se correlacionan con la morfología que presenta. De forma muy simplificada, la microglía puede encontrarse en un estado de vigilancia (microglía homeostática, “no activada”) o en uno “reactivo” con morfología ameboide inducida por la unión al receptor 1 de quimioquina con motivo CX3C (CX3C1R) del ligando liberado por las neuronas denominado fractalkina (CXC3C1L). La liberación de citoquinas atraerá a la microglía hacia zonas del parénquima cerebral donde se haya producido una lesión. Su activación también se llevará a cabo por otras señales, como la unión de ATP a los receptores purinérgicos microgliales (Paolicelli et al., 2014). El resultado de esta activación diferirá según la lesión y el sexo biológico.

La microglía presenta los ER ya mencionados, a los que se une el E2, modulando la respuesta inmune cerebral mediante su activación. Una vez que se ha generado el daño, en la expansión de la respuesta neuroinflamatoria van a participar las ROS y el NO. El E2 va a ejercer su función anti-inflamatoria disminuyendo los niveles de ROS y NO. Esto lo lleva a cabo mediante la activación de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) tras su

unión a  $Er\alpha$ , la cual inhibe al factor nuclear kappa-b (NF- $\kappa$ B) con la consiguiente reducción de la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Baker et al., 2004; Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020). El E2 también se une a  $Er\beta$  y GPER1 regulando la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que reducen la activación de la microglía. Por lo tanto, el estrógeno tiene la capacidad de atenuar la activación de la microglía (Baker et al., 2004; Zhao et al., 2016).

Las diferencias según el sexo biológico también se han observado en la microglía de otras regiones cerebrales como el hipocampo. En el caso de la microglía neonatal, el estradiol ejerce una acción pro-inflamatoria en mujeres, al contrario del efecto anti-inflamatorio en hombres. Sin embargo, en el hipocampo adulto se observa un efecto opuesto, pues en este caso el sexo femenino presenta protección mediada por estrógenos (Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020).

#### **5.1.2.3.2 Astrocitos**

Al igual que las neuronas, los astrocitos son de origen ectodérmico y son las células gliales más abundantes en el cerebro. Participan en la migración neuronal, en etapas embrionarias y adultas, además de en la sinapsis tripartita por el ciclo de glutamato-glutamina llevado a cabo junto con las neuronas, modulando los niveles de glutamato. Su principal función es la fagocitosis, pero también son fundamentales en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica, la regulación del flujo sanguíneo y el control de la absorción de nutrientes a demanda del cerebro.

Ante una situación fisiopatológica, los astrocitos proliferan (astrogliosis) tras la exposición al antígeno neural/glial 2 (NG2). Del mismo modo, la microglía es capaz de activar a los astrocitos. Se han observado niveles elevados de  $\alpha$ -sinucleína en el interior de los astrocitos, así como una astrogliosis superior alrededor de las neuronas productoras de DA, reforzando la idea de la influencia de los astrocitos en la EP (Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020; Mukhara et al., 2020).

Al igual que ocurría con la microglía, los astrocitos presentan receptores de estrógeno; la unión de E2 ejerce una acción anti-inflamatoria a través del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. Por un lado, impide la translocación de p65 al núcleo, donde forma un dímero para activar la transcripción, y por otro modera la transcripción de citoquinas dependiente de NF- $\kappa$ B a través de la activación de  $Er\alpha$ . Esta acción anti-inflamatoria también se debe a la producción por los astrocitos de factores de crecimiento, así como mediante una liberación de  $Ca^{2+}$  disminuida. El GPR1 también contribuye impidiendo que se produzca

excitotoxicidad al incrementar la expresión de transportadores de glutamato como GLT-1, consiguiendo una mayor recaptación de este neurotransmisor desde el espacio sináptico (Crespo-Castrillo and Arevalo, 2020).

Los astrocitos presentan diferencias según el sexo biológico al ser tratados con estradiol, como una mayor concentración de  $Ca^{2+}$  citosólica o una disminución de la expresión de caspasa-3, TNF- $\alpha$  y apoptosis en hombres al compararlos con las mujeres (Frago et al., 2017).

#### **5.1.2.4 Efectos de la testosterona en la enfermedad de Parkinson**

El papel que ejercen las hormonas sexuales masculinas en trastornos neurodegenerativos como la EP o la EA está ganando interés. Tanto la testosterona como su metabolito dihidrotestosterona (DHT) van a desempeñar un papel neuroprotector debido a la protección frente al estrés oxidativo y la apoptosis. También potencian la neurogénesis y aumentan los niveles de BDNF y de las enzimas implicadas en el metabolismo de la DA, como la tirosina hidroxilasa (TH), así como de los VMAT2 y DAT (Bispo et al., 2022). Sin embargo, la documentación acerca de su influencia en la neuroinflamación es escasa.

El papel de la neuroinflamación en la patogénesis de la EP es evidente, por lo que es fundamental una mayor comprensión de la asociación entre esta y los andrógenos. En un estudio con modelos animales tratados con lipopolisacárido (LPS), el cual induce la activación de la microglía a través del receptor 4 tipo Toll (TLR 4), se observó la activación de diferentes vías de señalización, entre las que destacan el factor NF- $\kappa$ B y la vía de las MAP quinasas, que resultan en la respuesta inmune innata por la microglía con la producción y liberación de citoquinas. Finalmente, el tratamiento de estos modelos con DHT ha proporcionado resultados prometedores, ya que se inhibió la activación microglial y la liberación de mediadores pro-inflamatorios, se reguló el daño ocasionado en las neuronas y se alivió tanto el deterioro cognitivo como las alteraciones motoras, lo que significa que la DHT tiene propiedades anti-inflamatorias (Yang et al., 2020).

Como ya se mencionó, los andrógenos van a tener efectos perjudiciales según las circunstancias. Estos pueden fomentar el estrés oxidativo y la alteración de la función mitocondrial, lo que resulta en la muerte de las neuronas de la SNpc que ya estaban dañadas. Esto parece sugerir que las hormonas sexuales masculinas van a tener un papel protector inicial que cambia cuando el sistema se encuentra alterado, aumentando el daño. Para profundizar en ello, se diseñó un modelo basado en la administración de reserpina,

un inhibidor de VMAT. Esta va a producir una disfunción somática progresiva similar a la EP, permitiendo el estudio del efecto del propionato de testosterona (TP) durante el desarrollo de la enfermedad. Los resultados obtenidos fueron una acción neuroprotectora del TP al administrarse paralelamente a la reserpina, dependiente de la dosis administrada y del daño inducido por la reserpina (Bispo et al., 2022). En estudios donde la administración no fue concomitante, el TP tuvo un efecto neuroprotector sobre las neuronas dopaminérgicas que no sufrían estrés oxidativo inducido por reserpina, con el alivio de los síntomas. Por el contrario, tras la administración de reserpina, el TP empeoró el daño dopaminérgico y motor. La profundización en este tipo de estudios permitirá determinar el momento exacto para tratar la EP con andrógenos y que sea beneficioso para el sistema (Cui et al., 2017).

### 5.1.3 Participación de la microbiota intestinal

El desarrollo y progresión de las enfermedades neurodegenerativas tiene influencias externas al SNC, como los neurotransmisores, las hormonas o la señalización inmune que se produce en el intestino. Hay un vínculo establecido entre la EP y las bacterias intestinales, cuya desregulación podría estar implicada en los problemas gastrointestinales que preceden a los síntomas motores y a la disfunción cognitiva de los enfermos, lo que significa que el eje intestino-cerebro podría ser uno de los mecanismos subyacentes a la patología de la EP. La microbiota del intestino es esencial para que se dé el deterioro motor, se active la microglía, se produzca neuroinflamación y tenga lugar la patología de la  $\alpha$ -sinucleína. La microbiota va a presentar diferencias según el sexo en individuos sanos y va a estar alterada en pacientes con EP. Por ejemplo, en la microbiota de estos enfermos se va a producir una disminución de *Bacteroides* y *Faecalibacterium*, y un aumento de *Christensenella*, *Catabacter* y *Lactobacillus*, entre otros (Sampson et al., 2016; Caputi and Giron, 2018; Shobeiri et al., 2022).

Al igual que ocurre a nivel genético y hormonal, las divergencias en el sexo biológico también afectan a la conexión entre el intestino y el cerebro, concepto que ha empezado a tener importancia recientemente. Aunque la influencia exacta del tracto gastrointestinal en la EP aún se desconoce, varios estudios resaltan el papel de la permeabilidad del intestino y la inflamación en el colón en la sintomatología de la enfermedad debido a alteraciones producidas en el eje. Además, la hipótesis de Braak postula que un patógeno neurotrópico es responsable de la formación de CL en el intestino y que estos llegan hasta la SNpc por el nervio vago. Esta hipótesis, que sugiere que la EP se origina en el intestino,



recibe el apoyo de un número creciente de estudios en humanos y en modelos animales, aunque sigue existiendo controversia. A pesar de la repercusión del eje intestino-cerebro sobre el estrógeno, no se ha llevado a cabo ninguna investigación para determinar si el sexo biológico interviene en la conexión existente entre la EP y dicho eje. Sin embargo, algunos investigadores plantean la idea de que la combinación del papel neuroprotector del estrógeno y la función que ejerce el eje intestino-cerebro sobre la disposición de L-DOPA propicia las divergencias sexuales observadas en la EP (Holingue et al., 2020).

#### **5.1.4 Papel de la mitocondria**

La disfunción mitocondrial es clave en la patogénesis de la EP. El vínculo entre la EP y las mitocondrias se probó, en primera instancia, por la función que ejercen las toxinas mitocondriales y, posteriormente, por las alteraciones en ciertos genes.

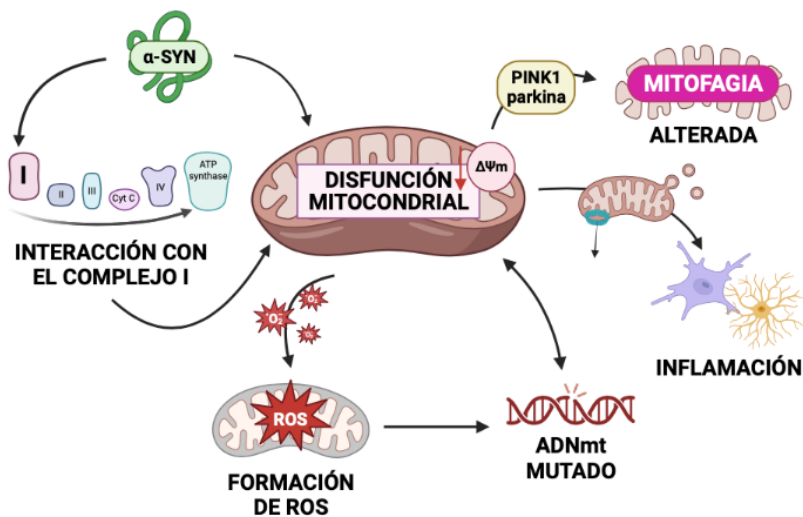
La EP hereditaria se asocia a la disfunción mitocondrial por mutaciones en genes con herencia AD como el *SNCA*, que va a dar lugar a formas aberrantes de la  $\alpha$ -sinucleína que fomentan la mitofagia e interaccionan con el complejo I de la cadena respiratoria. El resultado es una disminución de mitocondrias funcionales y una falta de energía. También participa la proteína LRRK2 mutada, cuyos portadores presentan niveles reducidos de ADN mitocondrial (ADNmt) y alteración de la mitofagia. Entre las proteínas afectadas por mutaciones con herencia AR están PINK1 y parkina, descritas en apartados anteriores. Además de su papel en la mitofagia, mutaciones en estos genes van a estar involucradas en el proceso neuroinflamatorio mediante la formación de vesículas derivadas de la mitocondria (MVD), que transportan sustancias como los patrones moleculares vinculados al daño mitocondrial (mitDAMP). Estos también pueden ser liberados por la mitocondria mediante el poro de transición de permeabilidad (PTP), formado tras la disfunción mitocondrial. Los mitDAMP se aglomeran en la membrana plasmática y el espacio extracelular cuando hay una alteración en PINK1 y/o parkina, actuando así como antígenos reconocidos por el complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC I). De esta manera desencadenan una señal inflamatoria, aunque estos mecanismos no se han investigado en seres humanos con EP. Para concluir, también se ha observado una asociación directa entre el complejo I mitocondrial y PINK1, entorpeciendo su actividad (Borsche et al., 2021).

Además de las mutaciones en genes asociados a la EP, el ADNmt alterado parece estar implicado en la patología de la EP. Varios estudios han apoyado esta hipótesis debido a los elevados niveles de ADNmt con deleciones o reordenamientos encontrados en la

SNpc de pacientes con EP, así como la reducción de los niveles de ADNmt normal. Sin embargo, existe discrepancia en los resultados obtenidos en diferentes estudios, por lo que se requiere más investigación (Monzio et al., 2020).

Una de las consecuencias de la función inadecuada de las mitocondrias es el estrés oxidativo. Además de por las alteraciones genéticas y las toxinas, el estrés se produce por la capacidad de auto-oxidación de la DA. Los radicales libres y las quinonas reactivas van a contribuir al deterioro mitocondrial mediante lesiones en el ADNmt, formándose un bucle de daño que agrava la situación. En estudios con muestras post-mortem de pacientes con EP se observó una acumulación de mutaciones, concretamente de deleciones, y un número de copias reducido de ADNmt.

Por lo tanto, la disfunción mitocondrial representa un factor implicado en la patología de la EP en el que convergen distintos procesos, como el estrés oxidativo o la neuroinflamación. Esto significa que cualquier alteración que afecte a la función mitocondrial y a los fenómenos relacionados con esta puede colaborar en el desarrollo de la enfermedad. Hasta hoy, las investigaciones dirigidas a resolver este problema no han obtenido resultados beneficiosos significativos (Borsche et al., 2021). En la figura 5 se resumen todos los procesos mencionados involucrados en el mal funcionamiento de las mitocondrias.



**Figura 5. Resumen de la disfunción mitocondrial en la EP.** La imagen muestra las vías que fomentan la disfunción mitocondrial (mutaciones en  $\alpha$ -syn, PINK, parkina y en el ADNmt), así como las que se encuentran afectadas por la misma. Aunque no se muestra, las mutaciones en LRRK2 también influyen en el deterioro de las mitocondrias. Los agregados de  $\alpha$ -syn fomentan la disfunción mitocondrial al mismo tiempo que interactúan con el complejo I de la cadena respiratoria, agravando las consecuencias. PINK1 y parkina mutados impiden que se produzca la mitofagia y favorecen la inflamación mediada por la salida de ADNmt por MVD o el PTP (azul). Las mutaciones en el ADNmt contribuyen a su disfunción, cuyo resultado es la formación de ROS que dañan aún más al ADNmt, cerrando el ciclo.  $\Delta\Psi_m$ , potencial eléctrico de la membrana mitocondrial;  $\alpha$ -syn,  $\alpha$ -sinucleína; ADNmt, ADN mitocondrial; ROS, especies reactivas de oxígeno; MVD, vesículas derivadas de mitocondrias; PTP, poro de transición de permeabilidad. (Adaptada de Monzio et al., 2020 y realizado con BioRender.com )

Además de las divergencias por las diferencias genéticas y hormonales según el sexo biológico que afectan a las mitocondrias, estas van a estar muy influidas por el género debido a la transmisión materna casi exclusiva. En muestras post-mortem de pacientes femeninos con EP se observó un daño mitocondrial menor por estrés oxidativo y una actividad superior de la cadena transportadora de electrones; es decir, el sexo femenino tiene efectos beneficiosos sobre la respiración celular y la formación de radicales libres. Por otro lado, los hombres presentan una elevada captación de calcio que altera la homeostasis celular y una mayor susceptibilidad a acumular hierro (Cerri and Blandini, 2019).

## **6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

La EP es un trastorno neurodegenerativo de etiología desconocida hasta la fecha, aunque se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la enfermedad. La EP muestra un sesgo predominante hacia el sexo biológico masculino, lo que sugiere que este factor podría estar implicado en la patología y evidencia la necesidad de desarrollar estrategias para tratar las causas y los aspectos clínicos de la enfermedad dependiendo del sexo de las personas afectadas.

La diferencia sexual basada en las hormonas es evidente. Existe una amplia documentación que corrobora la acción protectora que ejercen los estrógenos, lo que podría explicar la menor vulnerabilidad de las mujeres a padecer la EP. Sin embargo, las terapias basadas en esta hormona no tienen resultados óptimos, ya que estos difieren entre los distintos estudios dependiendo de las condiciones en las que se hayan desarrollado. En cuanto al papel que desempeñan los andrógenos, la información actual es escasa. La testosterona y la DHT también ejercen un papel protector sobre la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis, entre otros, por lo que podrían constituir una vía alternativa de tratamiento. Sin embargo, su eficacia es limitada debido a los efectos dañinos que muestran estas hormonas masculinas.

La conexión entre las bacterias del intestino y la EP parece evidente, aunque no hay conocimiento exacto ni de los mecanismos implicados en la patología ni de la relación directa con el género. Parece ser que las hormonas son clave para establecer esta asociación.

En la fisiopatología de la EP se tiene constancia del papel clave que desempeña la disfunción mitocondrial. Se sabe de la alteración de ciertas vías y de los bucles dañinos

que se generan, aunque se desconoce con exactitud los factores que inician estos procesos nocivos. Una razón para ello es que no se tienen en cuenta las diferencias entre los sexos.

El desarrollo de terapias dirigidas a la EP es un gran desafío debido principalmente al carácter multifactorial de la enfermedad. Como se ha comentado, el dimorfismo sexual podría estar implicado no solo en los mecanismos subyacentes de la enfermedad sino también en la respuesta a distintas estrategias terapéuticas para afrontar esta patología. Por ello, el estudio de los diferentes aspectos de la enfermedad en función del sexo de los pacientes está ganando importancia.

La eficiencia de las terapias basadas en estrógenos se ha cuestionado por los efectos secundarios que acarrear. Sin embargo, estudios recientes han propuesto estrategias para evitar los daños causados por esta hormona, como es el caso del profármaco 17 $\beta$ -dihidroiestra-1,2-dien-3-ona (DHED), un precursor biológico del 17 $\beta$ -estradiol dirigido específicamente al cerebro, cuya difusión por la barrera hematoencefálica está facilitada respecto a la del 17 $\beta$ -estradiol. Se ha probado su efecto neuroprotector en modelos animales, concretamente ratones, frente a distintas enfermedades neurodegenerativas. En modelos de EP inducido por MPTP, el profármaco reduce el estrés oxidativo, disminuye el daño en el ADN y bloquea la activación de la glía con la consiguiente reducción de citoquinas pro-inflamatorias, protegiendo a la neurona dopaminérgica. Esta protección abarca las alteraciones motoras, las cuales se recuperaron casi en su totalidad tras la administración de DHED. Debido a las propiedades expuestas, especialmente su orientación selectiva hacia el cerebro, el DHED abre una vía de tratamiento de la EP de gran interés (Thadathil et al., 2021).

Como se ha comentado, la neuroinflamación es un proceso clave en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas puesto que agravan su pronóstico. Por esta razón es esencial reducirla, para lo que se han propuesto distintos tratamientos, como por ejemplo la minociclina, una tetraciclina con efectos neuroprotectores y anti-inflamatorios que parecen depender del sexo biológico. En modelos animales con roedores, la minociclina bloqueó la vía de las MAP quinasas, impidiendo la expresión de mediadores inflamatorios y contribuyendo así a la protección de las neuronas dopaminérgicas. Este antibiótico también redujo los daños provocados por un accidente cerebrovascular, siendo más significativo su efecto en los machos (Mukhara et al., 2020). Otro fármaco para el tratamiento de la inflamación es la mieloperoxidasa AZD 3241, dirigida a tratar el estrés oxidativo. Tras su administración se redujo la neuroinflamación, aunque se requieren más

estudios ya que su efecto también parece depender del sexo biológico (Jucaite et al., 2015).

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baker, A. E., Brautigam, V. M., & Watters, J. J. (2004) Estrogen modulates microglial inflammatory mediator production via interactions with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, *145*(11), 5021–5032.
- Balestrino R., & Schapira A. H. V. (2020) Parkinson disease. *Eur J Neurol*, *27*(1), 27–42.
- Barazzuol L., Giamogante F., Brini M., & Cali T. (2020) PINK1/Parkin Mediated Mitophagy, Ca<sup>2+</sup> Signalling, and ER-Mitochondria Contacts in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, *21*(5), 1772.
- Bispo J. M. M., Melo J. E. C., Gois A. M., Medeiros K. A. A. L., Silva R. S., Leal P. C., Franco H. S., Souza M. F., Lins L. C. R. F., Ribeiro A. M., Silva R. H., & Santos J. R. (2022) Testosterone propionate improves motor alterations and dopaminergic damage in the reserpine-induced progressive model of Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, *187*, 162–168.
- Bloem B. R., Okun M. S., & Klein C. (2021) Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, *397*(10291), 2284–2303.
- Boccalaro I. L., Schwerdel C., Cristiá-Lara L., Fritschy J. M., & Rubi L. (2020) Dopamine depletion induces neuron-specific alterations of GABAergic transmission in the mouse striatum. *Eur J Neurosci*, *52*(5), 3353–3374.
- Bologna M., Paparella G., Fasano A., Hallett M., & Berardelli A. (2020) Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*, *143*(3), 727–750.
- Borsche M., Pereira S. L., Klein C., & Grünewald A. (2021) Mitochondria and Parkinson's Disease: Clinical, Molecular, and Translational Aspects. *J Parkinson's Dis*, *11*(1), 45–60.
- Burré J., Sharma M., & Südhof T. C. (2018) Cell Biology and Pathophysiology of  $\alpha$ -Synuclein. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *8*(3), a024091.
- Calabresi P., Picconi B., Tozzi A., Ghiglieri V., & Di Filippo M. (2014) Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci*, *17*(8), 1022–1030.
- Cantuti-Castelvetri I., Keller-McGandy C., Bouzou B., Asteris G., Clark T. W., Frosch M. P., & Standaert D. G. (2007) Effects of gender on nigral gene expression and Parkinson disease. *Neurobiol Dis*, *26*(3)
- Caputi V., & Giron M. C. (2018) Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, *19*(6), 1689.
- Cerri S., Mus L., & Blandini F. (2019) Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinson's Dis*, *9*(3), 501–515.
- Chia S. J., Tan E. K., & Chao Y. X. (2020) Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, *21*(7), 2464.
- Church F. C. (2021) Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, *11*(4), 612.
- Crespo-Castrillo A., & Arevalo M. A. (2020) Microglial and Astrocytic Function in Physiological and Pathological Conditions: Estrogenic Modulation. *Int J Mol Sci*, *21*(9), 3219.
- Cui R., Kang Y., Wang L., Li S., Ji X., Yan W., Zhang G., Cui H., & Shi G. (2017) Testosterone Propionate Exacerbates the Deficits of Nigrostriatal Dopaminergic System and Downregulates Nrf2 Expression in Reserpine-Treated Aged Male Rats. *Front Aging Neurosci*, *9*, 172.
- Deng H., Wang P., & Jankovic J. (2018) The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*, *42*, 72–85.
- Dirkx M. F., & Bologna M. (2022) The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *J Neurol Sci*, *435*, 120196.

- Frago L. M., Canelles S., Freire-Regatillo A., Argente-Arizón P., Barrios V., Argente J., Garcia-Segura L. M., & Chowen J. A. (2017) Estradiol Uses Different Mechanisms in Astrocytes from the Hippocampus of Male and Female Rats to Protect against Damage Induced by Palmitic Acid. *Front Mol Neurosci*, 10, 330.
- Gandhi S., Wood-Kaczmar A., Yao Z., Plun-Favreau H., Deas E., Klupsch K., Downward J., Latchman D.S., Tabrizi S.J., Wood N.W., Duchon M.R., & Abramov A. (2009) PINK1-associated Parkinson's disease is caused by neuronal vulnerability to calcium-induced cell death. *Mol Cell*, 33(5), 627-638.
- Gan-Or Z., Liong C., & Alcalay R. N. (2018) GBA-Associated Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 18(8), 44.
- Georgiev D., Hamberg K., Hariz M., Forsgren L., & Hariz G. M. (2017) Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand*, 136(6), 570–584.
- Gillies G. E., Pienaar I. S., Vohra S., & Qamhawi Z. (2014) Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*, 35(3), 370–384.
- Gómez Chavarín M., Roldan Roldan G., Morales Espinosa R., Pérez Soto G. & Torner Aguilar C. (2012) Mecanismos fisiopatológicos en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién (Mex)*, 17(1), 25-33.
- Heldring N., Pike A., Andersson S., Matthews J., Cheng G., Hartman J., Tujague M., Ström A., Treuter E., Warner M., & Gustafsson J. A. (2007) Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*, 87(3), 905–931.
- Holingué C., Budavari A. C., Rodríguez K. M., Zisman C. R., Windheim G., & Fallin M. D. (2020) Sex Differences in the Gut-Brain Axis: Implications for Mental Health. *Curr Psychiatry Rep*, 22(12), 83.
- Hwang W. J., Lee T. Y., Kim N. S., & Kwon J. S. (2020) The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders. *Int J Mols Sci*, 22(1), 373.
- Jia F., Fellner A., & Kumar K. R. (2022) Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel)*, 13(3), 471.
- Jucaite A., Svenningsson P., Rinne J. O., Cselényi Z., Varnäs K., Johnström P., Amini N., Kirjavainen A., Helin S., Minkwitz M., Kugler A. R., Posener J. A., Budd S., Halldin C., Varrone A., & Farde L. (2015) Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease. *Brain*, 138(Pt 9), 2687–2700.
- Jurado-Coronel J. C., Cabezas R., Ávila Rodríguez M. F., Echeverría V., García-Segura L. M., & Barreto G. E. (2018) Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Front Neuroendocrinol*, 50, 18–30.
- Latif S., Jahangeer M., Maknoon Razia D., Ashiq M., Ghaffar A., Akram M., El Allam A., Bouyahya A., Garipova L., Ali Shariati M., Thiruvengadam M., & Azam Ansari M. (2021) Dopamine in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta*, 522, 114–126.
- Lampropoulos I.C., Malli F., Sinani O., Gourgoulialis K.I., & Xiromerisiou G. (2022) Worldwide trends in mortality related to Parkinson's disease in the period of 1994-2019: Analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Front Neurol*, 13, 956440.
- Liu T. W., Chen C. M., & Chang K. H. (2022) Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 23(8), 4148.
- Lu Y., Sareddy G. R., Wang J., Zhang Q., Tang F. L., Pratap U. P., Tekmal R. R., Vadlamudi R. K., & Brann D. W. (2020) Neuron-Derived Estrogen Is Critical for Astrocyte Activation and Neuroprotection of the Ischemic Brain. *J Neurosci*, 40(38), 7355–7374.
- Maioli S., Leander K., Nilsson P., & Nalvarte I. (2021) Estrogen receptors and the aging brain. *Essays Biochem*, 65(6), 913–925.
- Miller I. N., & Cronin-Golomb A. (2010) Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Mov Disord*, 25(16), 2695–2703.

- Monzio Compagnoni G., Di Fonzo A., Corti S., Comi G. P., Bresolin N., & Masliah E. (2020) The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*, 57(7), 2959–2980.
- Mukhara D., Oh U., & Neigh G. N. (2020) Neuroinflammation. *Handb Clin Neurol*, 175, 235–259.
- Nicoletti A., Baschi R., Cicero C. E., Iacono S., Re V. L., Luca A., Schirò G., Monastero R., & Gender Neurology Study Group of the Italian Society of Neurology (2023) Sex and gender differences in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A narrative review. *Mech Ageing Dev*, 212, 111821. Advance online publication.
- Obeso J. A., Rodríguez-Oroz M. C., Benitez-Temino B., Blesa F. J., Guridi J., Marin C., & Rodríguez M. (2008) Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23 Suppl 3, S548–S559.
- Ortega R. A., Bressman S. B., Raymond D., Ozelius L. J., Katsnelson V., Leaver K., Swan M. C., Shanker V., Miravite J., Wang C., Bennett S. A. L., & Saunders-Pullman R. (2022) Differences in Sex-Specific Frequency of Glucocerebrosidase Variant Carriers and Familial Parkinsonism. *Mov Disord*, 37(11), 2217–2225.
- Paolicelli R. C., Bisht K., & Tremblay M. È. (2014) Fractalkine regulation of microglial physiology and consequences on the brain and behavior. *Front Cell Neurosci*, 8, 129.
- Parkinson J. (1817) An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, and Jones, paternoster Row.
- Pérez-Carrión M. D., Posadas I., Solera J., & Ceña V. (2022) LRRK2 and Proteostasis in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 23(12), 6808.
- Philipe de Souza Ferreira L., André da Silva R., Marques Mesquita da Costa M., Moraes de Paiva Roda V., Vizcaino S., Janisset N. R. L. L., Ramos Vieira R., Marcos Sanches J., Maria Soares Junior J., & de Jesus Simões M. (2022) Sex differences in Parkinson's Disease: An emerging health question. *Clinics (Sao Paulo)*, 77, 100121.
- Prusiner S. B., Woerman A. L., Mordes D. A., Watts J. C., Rampersaud R., Berry D. B., Patel S., Oehler A., Lowe J. K., Kravitz S. N., Geschwind D. H., Glidden D. V., Halliday G. M., Middleton L. T., Gentleman S. M., Grinberg L. T., & Giles K. (2015) Evidence for  $\alpha$ -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(38), E5308–E5317.
- Przedborski S. (2017) The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci*, 18(4), 251–259.
- Ray S., & Agarwal P. (2020) Depression and Anxiety in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*, 36(1), 93–104.
- Sampson T. R., Debelius J. W., Thron T., Janssen S., Shastri G. G., Ilhan Z. E., Challis C., Schretter C. E., Rocha S., Gradinaru V., Chesselet M. F., Keshavarzian A., Shannon K. M., Krajmalnik-Brown R., Wittung-Stafshede P., Knight R., & Mazmanian S. K. (2016) Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469–1480.e12.
- Shobeiri P., Kalantari A., Teixeira A. L., & Rezaei N. (2022) Shedding light on biological sex differences and microbiota-gut-brain axis: a comprehensive review of its roles in neuropsychiatric disorders. *Biol Sex Differ*, 13(1), 12.
- Smith L., & Schapira A. H. V. (2022) GBA Variants and Parkinson Disease: Mechanisms and Treatments. *Cells*, 11(8), 1261.
- Sveinbjorddottir S. (2016) The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 139 Suppl 1, 318–324.
- Thadathil N., Xiao J., Hori R., Always S.E., & Khan M.M. (2021) Brain Selective Estrogen Treatment Protects Dopaminergic Neurons and Preserves Behavioral Function in MPTP-induced Mouse Model of Parkinson's Disease. *J Neuroimmune Pharmacol*, 16(3), 667–678.
- Tolosa E., Garrido A., Scholz S.W., & Poewe W. (2021) Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 20(5), 385–397.
- Vaidya B., Dhamija K., Guru P., & Sharma S.S. (2021) Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. *Europ J Pharmacol*, 895, 173862.
- Váradi C. (2020) Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology (Basel)*, 9(5), 103.

- Yang L., Zhou R., Tong Y., Chen P., Shen Y., Miao S., & Liu X. (2020) Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation. *Neurobiol Dis*, *140*, 104814.
- Zhao T. Z., Ding Q., Hu J., He S. M., Shi F., & Ma L. T. (2016) GPER expressed on microglia mediates the anti-inflammatory effect of estradiol in ischemic stroke. *Brain Behav*, *6*(4), e00449.
- Zhuang Y., Xu P., Mao C., Wang L., Krumm B., Zhou X. E., Huang S., Liu H., Cheng X., Huang X. P., Shen D. D., Xu T., Liu Y. F., Wang Y., Guo J., Jiang Y., Jiang H., Melcher K., Roth B. L., Zhang Y., Xu H. E. (2021) Structural insights into the human D1 and D2 dopamine receptor signaling complexes. *Cell*, *184*(4), 931–942.e18.