

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Trabajo Final de Graduación:

*Demencia de Tipo Alzheimer Desde la Perspectiva de la Inmunidad Innata en el Proceso
Neurodegenerativo.*

ESPECIALIDAD EN INMUNOLOGÍA CLÍNICA

SOFÍA GABRIELA HERRERA ZÚÑIGA

B23291

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO

COSTA RICA, 2021



SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

ACTA-57-2021

Acta presentación de Requisito Trabajo Final de Graduación de Investigación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el viernes 25 de junio de 2021 con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante Sofia Gabriela Herrera Zúñiga carné # B23291, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de Especialista en Inmunología Clínica. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Clas Une, PhD., quien preside y lector, Laura Barzuna Venegas, MSc. lectora y Lucía Figueroa Protti, Esp., tutora.

ARTICULO 1

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: "Demencia de tipo Alzheimer desde la perspectiva de la inmunidad innata en el proceso neurodegenerativo"

ARTICULO 2

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

ARTICULO 3

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado [X] Reprobado []

ARTICULO 4

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y el Postulante, a las 18:14 horas.

Table with 3 columns: Nombre, Firma, No. Cédula. Rows include Clas Une, PhD., Lucía Figueroa Protti, Esp., Laura Barzuna Venegas, MSc., and Sofia G. Herrera Zúñiga (Estudiante).

Observaciones: _____

Nota: Solamente firmar en el acta los responsables de la actividad descrita Si el trabajo es merecedor de mención de honor anotar en observaciones

Tabla de contenidos

1. Justificación	12
2. Objetivos	
2.1. Objetivo general	13
2.2. Objetivos específicos	13
3. Metodología	14
4. Resumen	15
5. Antecedentes	16
6. Marco teórico	
6.1. Formación de ovillos neurofibrilares (NFTs)	21
6.2. Formación de placas de β -amiloide	23
6.3. Hipótesis de la cascada de β -amiloide.....	25
6.4. Pérdida de la sinapsis.....	26
6.5. Disfunción mitocondrial.....	28
7. Capítulo I. Inmunidad innata en el microambiente neurológico	
7.1. Fisiología de las meninges y parénquima cerebral.....	30
7.2. Microglía.....	31
7.3. Astroцитos.....	39
7.4. Otras células.....	40
8. Capítulo II. Neuroinflamación en adultos mayores	
8.1. Características del envejecimiento.....	42
8.2. Senescencia celular.....	44
8.3. Inflamación de bajo grado.....	47
8.4. Permeabilidad de la BHE y el envejecimiento.....	51
9. Capítulo III.	
9.1. Microglía asociada a la enfermedad (DAM).....	54
9.2. Astroglíosis reactiva.....	55
9.3. TREM2.....	57
9.4. Moléculas que intervienen en la neurodegeneración	
9.4.1. Receptores TLR.....	60

9.4.2. CD36.....	63
9.4.3. CD33.....	63
9.4.4. Quimiocina CX3CL1.....	64
9.4.5. Sistema del complemento.....	65
9.4.6. Vía P2X7-NLRP3.....	66
9.4.7. TNF- α	69
10. Conclusiones	71
11. Referencias	75

Índice de figuras

Figura 1. Formación de NFTs.....	22
Figura 2 Vía amiloidogénica y no amiloidogénica	24
Figura 3. Pérdida de la sinapsis.....	28
Figura 4. Estructura y organización de las meninges	30
Figura 5. Modelo de inflamación en el envejecimiento.....	47
Figura 6. DAM	55
Figura 7. Astrogliosis reactiva	57
Figura 8. Activación del inflamasoma NLRP3 ante la fagocitosis de A β	68
Figura 9. Esquema resumen de la neurodegeneración.....	73

Lista de abreviaturas

A β : β -amiloides

AA: Alzheimer's Association

ACE: enzima convertidora de angiotensina

ACh: acetilcolina

ADGRE: receptor E1 de adhesión acoplado a proteína G.

ADRDA: Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AIS: segmento inicial del axón.

ALS: sistema de autofagia-lisosoma

ALS: sistema de autofagia-lisosoma.

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxa-zolepropiónico

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

APOE: apolipoproteína E

APP: proteína precursora amiloide

AQP4: acuaporina 4

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ASC: apoptosis-associated speck-like protein

ATP: Trifosfato de adenosina

BACE: enzima de corte de APP del sitio beta de β -secretasa-1

BAMs: macrófagos asociados al borde del SNC.

BDNF: el factor neurotrófico derivado del cerebro.

BER: reparación por la escisión de bases.

BHE: barrera hematoencefálica

c-Kit: receptor tirosina quinasa

CCL2: ligando de quimiocina 2, o MCP-1.

CCL20: quimiocina ligando 20, o quimiocina regulada por activación hepática, o proteína inflamatoria macrófaga-3.

CD: células dendríticas

CFB: factor del complemento B

CIE- 10: Clasificación Internacional de Enfermedades, decima edición.

CMA: autofagia mediada por chaperona.

CR3: receptor del complemento 3.

CREB: proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc

CSF1R: receptor del factor 1 estimulante de colonias

CX3CL1: ligando 1 de la quimiocina CX3C.

CXCL12: factor 1 derivado de células estromales, o quimiocina 12 con motivo C-X-C

CXCL2: ligando 2 de quimiocina con motivo C-X-C, o MIP-2 α , o proteína beta de crecimiento regulado.

DAM: microglía asociada a la enfermedad.

DAMPs: patrones moleculares asociados al daño.

DCE-MRI: resonancia magnética con contraste dinámico mejorado.

DCL: deterioro cognitivo leve

DSM-III: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

EA: enfermedad de Alzheimer.

EAAT2: transportador excitador de aminoácidos.

ECE1: enzima convertidora de endotelina 1

ECE2: enzima convertidora de endotelina 2

Egr1: la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1

fA β : fibrilares A β .

Fc: fragmentos cristalizables

FDG: fluorodesoxiglucosa.

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos.

FPRL1: receptor tipo 1 del péptido formilo.

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GAT3: transportador de GABA tipo 3.

GAT4: transportador de GABA tipo 4.

GFAP: proteína ácida fibrilar glial

GLT-1/3/4: transportador de glutamato-1/3/4

Gpr34: receptor 34 acoplado a proteína G
GSK3: glucógeno sintasa quinasa-3.
GWAS: secuenciación de genoma completo
HexB: subunidad beta de la hexosaminidasa
HMGB1: proteínas de alta movilidad del grupo 1
HSP: las proteínas de choque térmico
IBA1: molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1.
IDE: enzima degradante de la insulina.
IFN-1: interferón tipo 1.
IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina 1.
IL-1 β : interleucina-1 beta
IL-6: interleucina-6
IL: interleucina
iNOS: óxido nítrico sintasa inducible.
IP3: inositol trifosfato
IRF8: factor regulador de interferón 8
IRM: imagen por resonancia magnética.
ITAM: motivo de activación basada en tirosina inmunorreceptora.
LCR: líquido cefalorraquídeo
LDLox: lipoproteína de baja densidad oxidada
LPS: lipopolisacárido.
LRP-1: proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad
LRR: dominio de repetición rica en leucina
LTD: depresión a largo plazo
LTP: potenciación a largo plazo
M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos.
MAC: complejo de ataque a la membrana
MAPK: proteína quinasas activadas por mitógenos
MAPT: proteína Tau asociada a microtúbulos
MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1

MECP2: proteína de unión a metil-CpG 2
MEF2a: factor potenciador de miocitos 2a
MEF2c: factor potenciador de miocitos 2c
MerTK: proto-oncogén tirosina quinasa C-MER
MGnD: microglía neurodegenerativa
MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MIP-1 α : proteína inflamatoria de macrófagos 1 α .
MIP-1 β : proteína inflamatoria de macrófagos 1 β
MMP-9: metaloproteínasa de matriz-9.
MPL: monofosforil lípido A
MyD88: factor de diferenciación mielóide 88.
nAChR: receptor nicotínico de acetilcolina
NEP: neprilisina
NF κ B: factor nuclear kappa-B
NFTs: ovillos neurofibrilares
NGF: factor de crecimiento nervioso.
NIA: National Institute of Aging.
NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke.
NLRP3: receptor con dominio de oligomerización y unión a nucleótido P3
NMDA: N-metil-D-aspartato
NO: óxido nítrico
NRF2: factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2.
NT3: neurotrofina 3.
OIS: senescencia inducida por oncogenes.
Olfml3: proteína 3 similar a la olfactomedina
P2ry12: receptor purinérgico P2Y acoplado a proteína G12.
PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos.
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas.
PET: tomografía por emisión de positrones.
PFKFB: 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6 bifosfatasa

PGN: peptidoglicano
PHF: filamentos helicoidales emparejados
PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa.
PPAR γ : receptor γ activado por proliferadores de peroxisomas
PRR: receptors de reconocimientos de patrones
PS: senescencia programada .
PSEN1: presenilina 1
PSEN2: presenilina 2
RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada.
ROS: especies reactivas de oxígeno
RUNX1: factor de transcripción Runt-related 1.
S100A8: proteína de unión al calcio S100A8
S100A9: proteína de unión al calcio S100A9
SALL1: factor de transcripción tipo Spalt 1.
sAPP β : proteína precursora amiloide soluble β
sAPP α : proteína precursora amiloide soluble α
SASP: fenotipo secretor asociado a senescencia.
sA β : A β soluble.
SIGIRR: receptor relacionado con la IL-1 de Ig simple.
SiglecH: lectina H similar a la Ig que se une al ácido siálico.
SIPS: senescencia prematura inducida por estrés.
SNC: sistema nervioso central
SNP: polimorfismo de nucleótido único
SR: scavenger receptor
STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3.
SV: vesículas sinápticas
Syk: tirosina quinasa del bazo.
T-tau: Tau total.
TCA: ácido tricarbóxico.
TERT: transcriptasa inversa de la telomerasa.

TGF- β : factor de crecimiento transformante beta

THIK1: canal de potasio 1 inhibido por halotano con dominio de poros en tándem.

TIR: dominio homólogo Toll/receptor de interleucina-1.

TIS: senescencia inducida por terapia.

TLR: receptores tipo Toll

TMEM119: proteína transmembrana 119

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TOLLIP: proteína de interacción Toll.

TREM2: receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2.

UPS: sistema de ubiquitina-proteasoma

VIM: vimentina

1. Justificación

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más frecuente, con un gran número de casos a nivel mundial y se estima que continuará aumentando por el envejecimiento de la población.

El impacto de la enfermedad no solo abarca al paciente. La pérdida de la memoria y otros síntomas cognitivos provocan una total dependencia del paciente hacia otras personas, ya sean familiares o cuidadores. Por lo tanto, el costo económico va más allá del tratamiento farmacológico, también se incluye desde la estancia en un hogar de ancianos con el cuidado de personal profesional hasta la atención dada por los cuidadores familiares no remunerados que pierden la oportunidad de generar otros ingresos. De manera que, el impacto que tiene esta enfermedad en la vida de un paciente, de sus familiares y desde el punto de vista económico, refleja la trascendencia que tiene esta enfermedad a nivel de salud pública.

Se han descrito varios mecanismos para el desarrollo de la patología, dentro de ellos las anormalidades proteicas que causan placas amiloides y ovillos neurofibrilares, pérdida de la sinapsis, disfunción mitocondrial con daño oxidativo, neuroinflamación, entre otros. Sin embargo, cada vez se respalda más la idea de que esta enfermedad tiene un origen multifactorial.

Son muchos estudios que reflejan la expresión elevada de marcadores de la inmunidad innata y células inflamatorias activas en pacientes con la EA, tales como astrocitos, células de la microglía y niveles alterados de citoquinas y quimiocinas pro-inflamatorias, lo cual pone en evidencia la importancia que tiene el proceso de neuroinflamación en el desarrollo de las lesiones de EA.

Conocer mejor sobre los mecanismos que influyen en el desarrollo y establecimiento de la enfermedad contribuye para futuros estudios que permitan la búsqueda de una mejor calidad de vida para los pacientes, así como posibles futuras terapias. Esta revisión pretende describir lo que se ha descrito sobre el papel de la inmunidad innata y los mecanismos neuroinflamatorios asociados a la presentación de la EA.

2. Objetivos

Objetivo general

Analizar el efecto de la neuroinflamación en el desarrollo de la EA para entender su proceso neurodegenerativo.

Objetivos específicos

1. Analizar la interacción de los mediadores celulares y moleculares de la inmunidad innata en el microambiente neurológico.
2. Investigar el origen y las causas que conllevan a la neuroinflamación en adultos mayores.
3. Correlacionar los mecanismos patogénicos de la EA con los procesos de neuroinflamación.

3. Metodología

Este escrito consiste en una revisión sistemática con la EA como unidad de muestreo.

3.1.La instrumentación y técnicas de recolección de información

La información se obtuvo a través de la base de datos PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), utilizando las palabras claves: Alzheimer's disease, neuroimmune, neuroinflammation, neurodegenerative, microglial cells, amyloid- β (A β) peptide, tau, aging.

3.2.Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión del estudio son las publicaciones indexadas, sean en idioma inglés o español, abarcando los tipos de estudios de revisiones, meta-análisis, ensayos controlados aleatorios. Por su parte, los criterios de exclusión son las publicaciones de un periodo de antes del 2010.

3.3.Procedimiento metodológico

Primero, se realizó la búsqueda en las fuentes mencionadas utilizando las palabras claves, luego, para el proceso de selección de la información, las publicaciones adquiridas se filtraron por el título y lectura del resumen. Las variables en estudio son: mediadores moleculares y celulares inmunes del sistema nervioso central (SNC), neuroinflamación, y los mecanismos patogénicos en la EA.

La sistematización de la información se logró con la ayuda del programa Mendeley para organizar las publicaciones, se ordenaron en grupos: características generales de la EA, células en la neuroinflamación, factores asociados a la edad, neurodegeneración, y otros (información adicional). Posteriormente, se realizó la lectura, análisis de la información y la redacción del trabajo.

4. Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo, progresivo e irreversible que afecta a nivel mundial aproximadamente a 44 millones de personas según datos del 2016, mientras que para ese mismo año en Costa Rica se reportaron 31 865 casos. El deterioro cognitivo expone los signos y manifestaciones de la enfermedad que son fallas en la memoria, la atención, las funciones ejecutivas como el juicio y el razonamiento, las habilidades visuoespaciales, el lenguaje, y el entorno social. Está definida por dos características neuropatológicas: la hiperfosforilación de la proteína axonal Tau que produce ovillos neurofibrilares (NFTs) y los depósitos de péptidos A β que causa placas seniles. Se han estudiado diferentes eventos asociados a la enfermedad como la pérdida de la sinapsis, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y otros que concluyen en la neurodegeneración. Además, el sistema inmune en el SNC está representado por las células de la microglía, las cuales ejercen un papel significativo en la enfermedad. De manera que, la EA es de origen multifactorial, son varias las características que envuelven el desarrollo de la enfermedad. En esta revisión, se realizó una búsqueda de información en la base de datos PubMed sobre la neuroinflamación en la EA.

5. Antecedentes

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo, progresivo e irreversible. Esta demencia se caracteriza por depósitos extracelulares de péptidos β -amiloides ($A\beta$) que forman placas seniles y por la agregación de la proteína Tau hiperfosforilada formando ovillos neurofibrilares (NFTs) junto con la pérdida de la sinapsis. EA no es la única causa de la demencia, pero sí la más común (Y. Shi & Holtzman, 2018).

En el año 2016, a nivel mundial aproximadamente 44 millones de personas padecían de la enfermedad, mientras que para ese mismo año en Costa Rica se reportaron 31 865 casos (Nichols et al., 2019). Según el comportamiento de la población, junto con el aumento de esperanza de vida se estima que para el año 2050 alcance un total de 230 000 de personas con EA en Costa Rica (Ministerio de Salud Costa Rica, 2016).

A partir de 1822, la demencia ya se atribuía a lesiones en el SNC y, alrededor de 1900, se definió como un síndrome. En los siguientes años las investigaciones y trabajos publicados continuaron para comprender mejor el concepto de la demencia (Custodio, Montesinos, & Alarcón, 2018).

En el año 1907, la EA fue descrita por primera vez por el doctor alemán Alois Alzheimer en una paciente de 51 años. Él observó síntomas cognitivos, deterioro de la memoria y anormalidades, además, en el cerebro de la paciente cuando falleció, observó placas amiloides y NFTs en preparaciones histológicas (Bondi et al., 2018).

Se planteó la necesidad de definir los criterios diagnósticos para un consenso, de tal modo que, en la tercera edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III) se describe el síndrome de la demencia y sus posibles causas, publicado en 1980. Adicionalmente, en 1984, el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) definen criterios para el diagnóstico de la EA. Por otro lado, se encuentra la Clasificación Internacional de Enfermedades, decima edición (CIE- 10), que es parte de la

clasificación internacional de enfermedades publicada por la OMS para la demencia (Custodio et al., 2018).

Basándose en lo establecido por NINCDS-ADRDA, se plantean los criterios NIA-AA de Bruno Dubois y colaboradores, en conjunto con el National Institute of Aging (NIA) estadounidense y con la Alzheimer's Association (AA) en el 2011. Las últimas modificaciones de los criterios NIA-AA se publicaron en el 2018, donde se propone que el diagnóstico de EA es por la presencia de biomarcadores y no solamente por los síntomas y signos cognitivos, ya que estos no son exclusivos de esta demencia (Clifford R. Jack Jr. et al., 2018; Custodio et al., 2018).

Los biomarcadores se conocen como el sistema AT(N). La A por las placas de A β detectado por bajas concentraciones de A β ₄₂ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o por marcadores que se unen al péptido A β cortical por tomografía por emisión de positrones (PET). La T por la proteína Tau patológica, es decir hiperfosforilada, al igual que el anterior se puede observar con PET, o con altas concentraciones de Tau hiperfosforilada en LCR. Por último, la N por la neurodegeneración, no es específico de la EA como estos anteriores, se miden a través del hipometabolismo de fluorodesoxiglucosa (FDG) con PET o altas concentraciones de Tau total (T-tau) en LCR o atrofia observada en imágenes del cerebro por resonancia magnética (IRM) (Clifford R. Jack Jr. et al., 2018; Custodio et al., 2018).

El deterioro cognitivo de los pacientes con EA afecta la memoria, la atención, las funciones ejecutivas como el juicio y el razonamiento, las habilidades visoespaciales, el lenguaje, y el entorno social (Barragán Martínez, García Soldevilla, Parra Santiago, & Tejeiro Martínez, 2019). El deterioro de la memoria de manera episódica es el evento más temprano, y con ello la incapacidad de almacenar información nueva (Bondi et al., 2018).

La evolución de la enfermedad puede tardar años. Se han descrito tres etapas de la EA: preclínico, deterioro cognitivo leve (DCL), y demencia de Alzheimer. En la primera etapa ocurren cambios cerebrales, pero sin síntomas evidentes. En el DCL inician los síntomas, pero puede o no progresar a la demencia. Por último, la demencia es la etapa más avanzada

de la enfermedad, el paciente puede estar debilitado y con una gran dependencia de otros para realizar sus actividades (dos Santos Picanço et al., 2018).

La enfermedad se puede clasificar en inicio temprano (antes de los 65 años) o tardío (después de los 65 años). También se conoce la forma hereditaria, que es autosómica dominante, y se le llama Alzheimer Familiar, que se asocia al inicio temprano. En ésta se dan mutaciones en los genes que codifican por las proteínas precursora amiloide (APP), la presenilina 1 (PSEN1) y la presenilina 2 (PSEN2), que se encuentran en los cromosomas 21, 14 y 1, respectivamente. EA de inicio tardío está parcialmente relacionado con la genética, pero con los genes que codifican la apolipoproteína E (APOE) principalmente, o del receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2 (TREM2) y entre otros (Kunkle et al., 2019; Y. Shi & Holtzman, 2018; Steele et al., 2017).

Una de las primeras hipótesis que comprende la patogénesis de la enfermedad es la disfunción colinérgica. Se ha descrito en estudios *post mortem* de pacientes con EA una actividad de la colina acetiltransferasa y de acetilcolinesterasa disminuida a nivel de la corteza cerebral. Este hallazgo se asocia a otras investigaciones en donde describen una reducción en el número de receptores de acetilcolina (ACh) junto con la afectación de las capacidades cognitivas (Barage & Sonawane, 2015).

Por muchos años, se ha transmitido la idea de que el SNC es un sitio inmuno-privilegiado. En resumen, se creía que debido a la barrera hematoencefálica (BHE) las células inmunológicas no tenían acceso al SNC para generar una respuesta ante estímulos a nivel local; sin embargo, este concepto ha sido ampliamente refutado, ya que sí son posibles los cuadros de neuroinflamación. Además, en la actualidad se conoce que en las meninges hay vasos linfáticos, lo que se sugiere que si existe una comunicación entre el SNC y la respuesta inmune (Nutma, Willison, Martino, & Amor, 2019).

Es a partir de 1991 que se comienza a considerar e investigar la neuroinflamación como un factor asociado al desarrollo de la enfermedad. En estas últimas décadas, los conceptos de neuroinmunología y neuroinflamación han sido observados con evidencia directa del cerebro *post mortem* y apoyado con el avance de las herramientas para la investigación, como el uso

de ratones mutantes y transgénicos en el estudio de muchas enfermedades, células madre, PET, IRM, entre otros (Hensley, 2010; Nutma et al., 2019).

Se han estudiado las lesiones de las placas A β y los NFTs en relación con el microambiente neuronal y el alcance que pueden llegar a desempeñar las células de la glía como las microglías y los astrocitos. Se ha demostrado que alrededor de estas lesiones histológicas (placas amiloides y NFTs) y asociadas al parénquima cerebral se encuentran moléculas inmunes como componentes del complemento, citoquinas inflamatorias, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), entre otros (Hensley, 2010).

Se ha observado que pacientes medicados años antes con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por otras patologías diferentes al Alzheimer, tenían menor riesgo de sufrir la enfermedad (Hensley, 2010). En un estudio de meta-análisis, basado en 16 estudios de cohorte, con 236.022 participantes en total, observaron que los AINES tienen un efecto protector de forma moderada contra la EA. No encontraron asociación en el tipo de AINE individual (tipo aspirina o tipo no aspirina), sin embargo los datos eran heterogéneos en cuanto a la población, dosis, tiempo de exposición a los AINES y diseño del estudio (Zhang, Wang, Wang, Zhang, & Zhang, 2018).

La neuroinflamación no debe considerarse como un proceso negativo en la totalidad de los casos. Como en el resto de los tejidos del cuerpo, la inflamación es un proceso del sistema inmunológico para la defensa ante posibles daños como patógenos, células malignas, etc. En el contexto neurológico no es la excepción, es un hecho que las microglías fagocitan los péptidos A β por medio de receptores tipo Toll (TLR), en contraste a lo que se sugiere que ocurre durante la EA (Hensley, 2010).

El factor de riesgo más importante para desencadenar la enfermedad de tipo Alzheimer es la edad y, adicionalmente, la genética. Se han desarrollado estudios de secuenciación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), en donde más del 50% de las variantes genéticas están implicadas en la función de las células del sistema inmune innato del SNC:

la microglía. Esto apoya los hallazgos de la neuroinmunomodulación, específicamente la neuroinflamación en la enfermedad (Y. Shi & Holtzman, 2018).

Algunos autores afirman que la neuroinflamación se asocia con el proceso neurodegenerativo, sin embargo manifiestan que aún falta por esclarecer si ocurre como consecuencia del trastorno o si influye directamente para su desarrollo (Rea et al., 2018). Por otra parte, otros autores afirman que la neuroinflamación es responsable de los trastornos degenerativos, producto de la señalización de citoquinas proinflamatorias que le acompañan, así como de desencadenar la hiperfosforilación de la proteína tau (Guzman-Martinez et al., 2019).

6. Marco teórico

Se han descrito varios mecanismos para el desarrollo de la EA, y se considera que este depende de múltiples eventos; sin embargo, aún hay datos desconocidos acerca de la fisiopatología de la enfermedad. Se han observado anormalidades en regiones cerebrales como la corteza frontal, parietal, temporal y sistema límbico que se relacionan directamente con la memoria y las habilidades adquiridas (Calsolaro & Edison, 2016).

El hipocampo ejerce un papel central en el aprendizaje y la memoria episódica a largo plazo. En particular, el CA1 del hipocampo se ha propuesto como una región notable para la consolidación de la memoria, ya que representa una puerta de entrada de información entre el hipocampo y las áreas cortico/subcortical. En la EA, la región CA1 suele presentar atrofia en comparación con los cerebros que no padecen de la enfermedad, además se observa una reducción en el número de neuronas y sinapsis, que se correlaciona con el deterioro cognitivo (Regalado-Reyes et al., 2019).

6.1. Formación de ovillos neurofibrilares (NFTs)

La proteína Tau se encuentra en los axones en gran cantidad, favorece la polimerización y la estabilidad de los microtúbulos por el ensamblaje de tubulina y el transporte de vesículas. La forma monomérica de la proteína Tau desempeña un papel crucial en el mantenimiento del citoesqueleto. En condiciones normales es soluble, pero se ha descrito que en pacientes con EA forma estructuras insolubles. (Congdon & Sigurdsson, 2018; Lee, Han, Nam, Oh, & Hong, 2010). Esto se debe a que, en la EA, la proteína Tau sufre modificaciones postraduccionales resultando en una hiperfosforilación de la misma (ver figura 1). Esta proteína Tau hiperfosforilada e insoluble forma varias estructuras de monómeros, filamentos helicoidales emparejados (PHF) o se pliega y forma NFTs (Kolarova, García Sierra, Bartos, Ricny, & Ripova, 2012; Querfurth & LaFerla, 2010). Estas estructuras se redistribuyen en el compartimento somatodendrítico y en las neuronas afectadas. Además, la hiperfosforilación no permite la asociación de Tau con los microtúbulos, y por ello la pérdida de la estabilización de estos conlleva a una alteración estructural del citoesqueleto, se compromete el transporte axonal seguido de una disfunción sináptica y neurodegeneración (Lee et al.,

2010). En la EA, la fosforilación anómala de Tau aparece por primera vez en las cortezas transentorrinal y entorrinal; luego se extiende al hipocampo y, finalmente, se extiende al neocórtex (Regalado-Reyes et al., 2019).

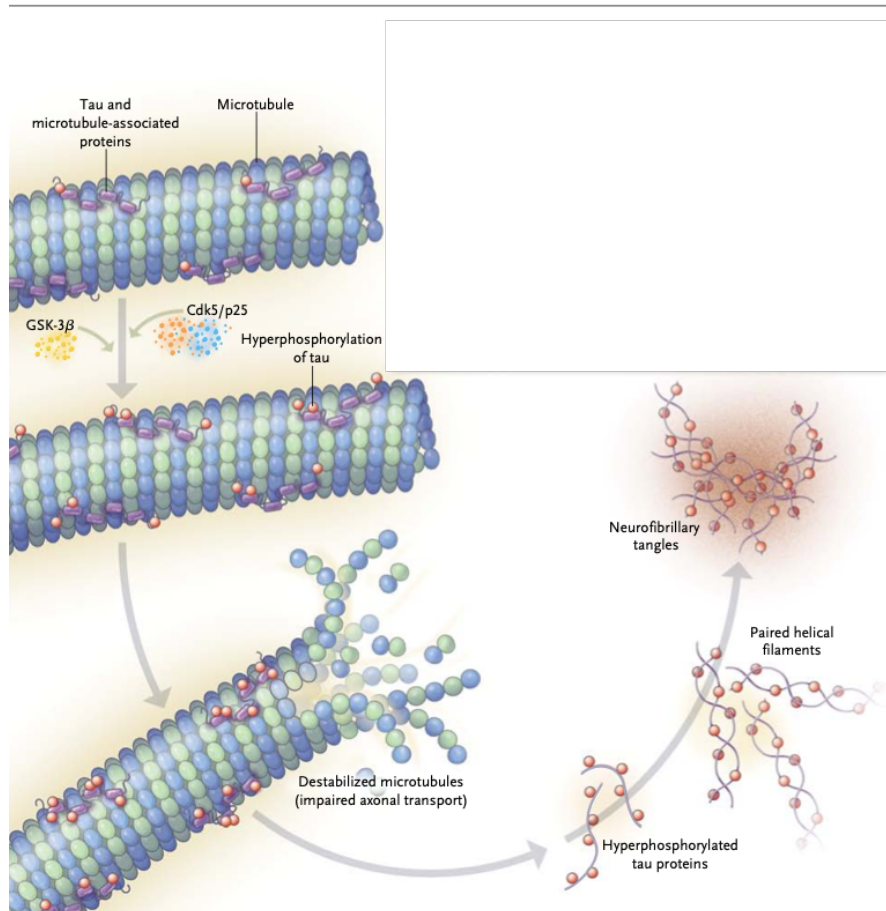


Figura 1. Formación de NFTs (Querfurth & LaFerla, 2010).

La proteína Tau contiene más de 80 sitios potenciales de fosforilación que pueden modificar la estructura de la proteína y hacer cambios conformacionales que faciliten su agregación. Se ha estudiado mediante el uso de anticuerpos como el AT100 que los epítomos Thr212 y Ser214 de la región rica en prolina en la proteína Tau son residuos de fosforilación que disminuyen la interacción con los microtúbulos. También, se ha estudiado con el anticuerpo pS396 que reconoce la proteína Tau fosforilada en el residuo de serina 396 en la región C-terminal, que este residuo es fundamental para el ensamblaje de PHF. En la EA, diferentes

sitios se fosforilan antes que otros, por lo que se exponen diferentes epítomos (Guzman-Martinez et al., 2019).

La secuencia en la que se fosforila la proteína Tau puede afectar su estructura tridimensional. La transición de la fosforilación de Thr212/Ser214 a Ser396 promueve el plegamiento incorrecto de la proteína Tau, por lo que disminuyen los sitios de reconocimiento para el anticuerpo AT100. Es por eso, que Regalado y colaboradores proponen como marcador la relación AT100/pS396 que disminuye de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, plantean que se necesitan más estudios que apoyen la utilidad de dicho marcador (Regalado-Reyes et al., 2019).

6.2. Formación de placas de β -amiloide ($A\beta$)

Los péptidos $A\beta$ son de 39-43 amino ácidos, se originan de la proteólisis de una glucoproteína transmembrana que se expresa en varias células, incluyendo las neuronas, llamada APP (dos Santos Picanço et al., 2018; Querfurth & LaFerla, 2010). En una vía no amiloidogénica, (ver figura 2) la APP es escindida por una α -secretasa dejando un fragmento carboxiterminal de 83 aminoácidos y otra porción llamada proteína precursora amiloide soluble α (sAPP α). El fragmento C83 es luego escindido por una γ -secretasa y se libera P3 de forma extracelular y un dominio intracelular amiloide (AICD) de 50aa que se dirige al núcleo. Por otro lado, la vía amiloidogénica escinde la APP a través de BACE-1 (enzima de corte de APP del sitio beta de β -secretasa-1) liberando una porción conocida como proteína precursora amiloide soluble β (sAPP β) y otra llamada C99. Luego, continúa la γ -secretasa dando como resultado el $A\beta$. El exceso de $A\beta$ conforman láminas que se polimerizan formando fibrillas, protofibrillas y oligómeros polimórficos. La forma $A\beta$ 42 es la más propensa a la formación de fibrillas y también la más hidrofóbica (Barage & Sonawane, 2015; Querfurth & LaFerla, 2010).

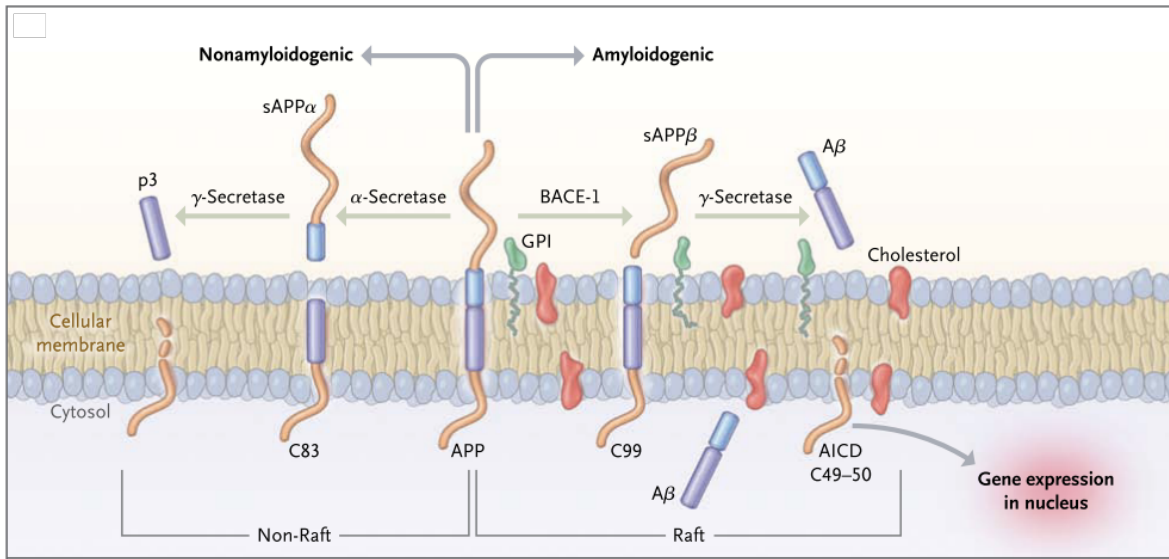


Figura 2. Vía amiloidogénica y no amiloidogénica (Querfurth & LaFerla, 2010).

Los péptidos $A\beta$ resultan tóxicos y están presentes en el fluido intersticial extracelular. Estos pueden eliminarse en condiciones fisiológicas por diferentes rutas, una de ellas es por transcitosis mediada por receptor en la BHE; también, pueden ser internalizados y degradados por fagocitos cerebrales, es decir, por microglías. Otra manera es por la vía glifática (paravascular) del LCR, que depende de la Acuaporina 4 (AQP4) (Da Mesquita, Fu, & Kipnis, 2018).

La falta de depuración del $A\beta$ puede deberse a una disfunción del transportador de BHE y una disminución de las enzimas degradantes de $A\beta$. Puede haber una disfunción del transportador BHE por alta expresión de LRP-1 (proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad) y baja expresión del nivel de RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada). Las enzimas NEP (neprilisina), IDE (enzima degradante de la insulina), ECE1 (enzima convertidora de endotelina 1), ACE (enzima convertidora de angiotensina) y ECE2 juegan un papel importante en la degradación de $A\beta$ (Tarasoff-Conway et al., 2015).

La acumulación de estos péptidos, ya sea por una disfunción en la eliminación o en el procesamiento del APP, favorece la producción de las placas en diferentes regiones del cerebro y puede afectar adversamente la función sináptica mediante la regulación a la baja

de CREB (proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc) y una disminución en la captación de glucosa. Además, puede causar neurodegeneración y disminución del deterioro cognitivo (Heppner, Ransohoff, & Becher, 2015; Thawkar & Kaur, 2019).

6.3. Hipótesis de la cascada de β -amiloide.

La hipótesis de la cascada $A\beta$ describe la neurodegeneración de la EA como producto de la formación de las placas de $A\beta$, siendo este el evento primario que desencadena y potencia el daño neuronal. La presencia anormal de $A\beta$ favorece la hiperfosforilación de la proteína Tau y, por ende, la formación de NFTs causando una falla en la sinapsis (neurotransmisión colinérgica), disfunción mitocondrial, daño oxidativo, y un déficit del transporte axonal. Se generan cambios bioquímicos y estructurales en los axones y dendritas, que permiten la activación de las microglías y liberación de citoquinas, con astrocitos reactivos, y todo concluye en la pérdida funcional y muerte neuronal con atrofia cerebral (Barage & Sonawane, 2015).

Uno de los aspectos que apoyan la hipótesis es el desarrollo de la enfermedad en personas con las mutaciones autosómicas dominantes de la EA familiar, que corresponden a los genes de *App*, *Psen1*, *Psen2*. Otro aspecto es que pacientes con síndrome de Down presentan manifestaciones clínicas de EA temprana, por la modificación del gen que codifica la APP que se encuentra en el cromosoma 21 (Ricciarelli & Fedele, 2017).

La acumulación de $A\beta$ no se correlaciona con el grado de pérdida neuronal ni la disfunción cognitiva. Se ha observado que población sana de personas adultas mayores puede tener cantidades de agregaciones $A\beta$ sin desarrollar fallas cognitivas (Herrup, 2015). Estos datos son contraparte de la hipótesis al notar que las placas de $A\beta$ no son suficientes para causar enfermedad. Por otro lado, existe evidencia de que sí se aumenta el riesgo de desarrollar el DCL y demencia al observarse las placas de $A\beta$ *in vivo* a través de PET (Barage & Sonawane, 2015).

En estudios genéticos con ratones a los que se les ha introducido en su genoma una variedad de construcciones de APP o PSEN1 de humano (modelos transgénicos APP y APP/PS1), por lo que son productores de placas A β , se ha observado que tienen falta de memoria espacial y pérdida sináptica, pero no desarrollan NFTs y la neurodegeneración es escasa o en algunos casos no se observa (Herrup, 2015).

La neurotoxicidad de los péptidos A β ha sido demostrada en los modelos con ratones cuando la proteína Tau está presente en las neuronas, por el contrario, cuando la proteína tau está reducida, estas resisten al daño por A β (Ricciarelli & Fedele, 2017).

Por otra parte, modelos de ratones con EA a los que se les han eliminado las placas A β por inmunización contra péptidos A β y tratamientos que reducen la inflamación, han mejorado sus rendimientos a un nivel semejante a los ratones sin EA. Sin embargo, este evento de eliminar las placas A β en humanos no ha tenido éxito (Herrup, 2015).

6.4. Pérdida de la sinapsis

Las sinapsis son los sitios de contacto de las neuronas donde ocurre la propagación de señales eléctricas o químicas entre estas, que se conoce como neurotransmisión. Las comunicaciones entre las neuronas del SNC dependen predominantemente de la función de la sinapsis química, en la que los neurotransmisores como glutamato, acetilcolina (ACh), dopamina y otras se liberan de las zonas activas de una neurona presináptica y se dirigen a los receptores postsinápticos para inducir el flujo de señales, mientras que la sinapsis eléctrica es dada por el paso de iones a través de uniones gap. El proceso de transmisión sináptica, donde ocurre la exocitosis de vesículas sinápticas (SV) se inicia con la entrada de calcio en la presinapsis a través de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que desencadena la despolarización de la membrana plasmática (Guoa, Tiana, & Du, 2017; Tönnies & Trushina, 2017).

Los cambios en la actividad neuronal de la plasticidad sináptica como la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD), representan el mecanismo fundamental del aprendizaje y la memoria. Las sinapsis del hipocampo comienzan a declinar incluso en pacientes con DCL, y se considera que es un mecanismo temprano que precede a la pérdida neuronal. Se han asociado los déficits sinápticos con el grado de pérdida de memoria en la EA, ya que en la EA ocurre inhibición de la LTP y aumento de la LTD en el hipocampo, por acción de los péptidos A β (Querfurth & LaFerla, 2010; Tönnies & Trushina, 2017).

Los receptores de superficie de N-metil-D-aspartato (NMDA) pertenecen a la familia ionotrópica de los receptores de glutamato, que en coordinación con los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxa-zolepropiónico (AMPA) regulan la transmisión sináptica excitadora y la plasticidad en el cerebro. La activación de los receptores NMDA permite que el Ca²⁺ + ingrese a las células postsinápticas. La endocitosis de estos receptores causa interrupciones de la liberación de neurotransmisores presinápticos y de las corrientes de iones del receptor de glutamato postsináptico, por tanto fallas en la plasticidad de la sinapsis (Querfurth & LaFerla, 2010). Se menciona que la función de los receptores NMDA disminuye con la edad. También, se ha asociado que los péptidos A β facilitan la endocitosis de NMDA y AMPA por diferentes mecanismos, con lo que se reduce la expresión de dichos receptores. En ambos casos, se afecta la plasticidad sináptica induciendo disfunción sináptica y pérdida de espinas dendríticas (Guoa et al., 2017; Tönnies & Trushina, 2017).

Los neurotransmisores de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tienen capacidad inhibitoria en el SNC, estos, así como la expresión de sus receptores GABAérgicos se sabe que disminuyen conforme progresa la EA (Tönnies & Trushina, 2017).

Las células colinérgicas, que corresponden a neuronas que utilizan como neurotransmisor la ACh ubicadas principalmente en el núcleo basal de Meynert del prosencéfalo basal que se proyecta directamente a la corteza y al hipocampo, están implicadas en el funcionamiento cognitivo, especialmente en la atención, la memoria y la emoción. Se ha demostrado que en la EA hay un deterioro en el sistema colinérgico. El A β altera la señalización entre la ACh y

su receptor nicotínico de acetilcolina (nAChr), ya que $A\beta$ se une a los receptores por lo que bloquea la liberación de ACh desde la terminal presináptica, y deteriora la plasticidad sináptica al alterar el equilibrio entre LTP y LTD (ver figura 3) (Guoa et al., 2017; Querfurth & LaFerla, 2010)

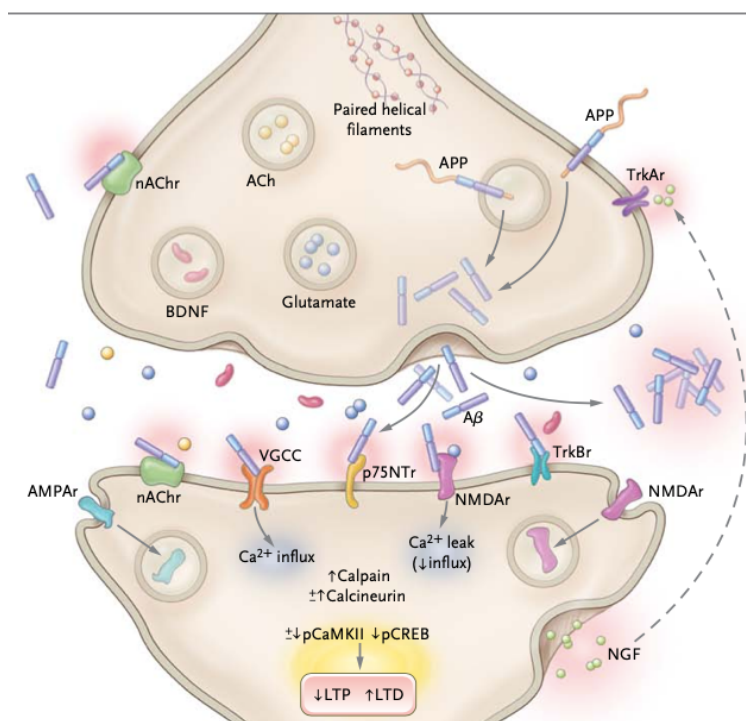


Figura 3. Pérdida de la sinapsis (Querfurth & LaFerla, 2010).

6.5. Disfunción mitocondrial

Las mitocondrias están involucradas en la neurotransmisión, por varios mecanismos como: la síntesis y el almacenamiento de neurotransmisores, el tráfico y reciclaje de SV y la liberación de neurotransmisores de las presinapsis, el mantenimiento de la homeostasis del calcio, la propagación de energía y la regulación de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), entre otros (Q. Cai & Tammineni, 2017; Guoa et al., 2017).

La coordinación de la entrada y la eliminación rápida de calcio implica la función mitocondrial por la activación de las Ca^{2+} -ATPasas formadoras de canales de calcio dependientes de voltaje que dependen de ATP mitocondrial, además las mitocondrias son la principal unidad secuestradora de calcio en las sinapsis (Guoa et al., 2017).

La exposición a $\text{A}\beta$ inhibe enzimas mitocondriales como por ejemplo la citocromo c oxidasa, por tanto el transporte de electrones, la producción de ATP, el consumo de oxígeno y el potencial de la membrana mitocondrial se ven afectados, además daña el ADN mitocondrial (Querfurth & LaFerla, 2010).

Se ha demostrado que en cerebros *post mortem* de personas con EA se presenta el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, por el aumento de la producción de radicales libres, peroxidación de lípidos, y disminución de la producción de ATP. Otras enzimas disminuidas en EA son la piruvato deshidrogenasa y α -cetodeshidrogenasa (Q. Cai & Tammineni, 2017).

Es claro que las mitocondrias son la fuente principal de ROS, se ha encontrado que la oxidación de lípidos en la membrana del citoplasma presináptico causa un bloqueo en la apertura del poro de fusión, por lo que impide la exocitosis de SV. Además, el estrés oxidativo induce la hiperfosforilación de Tau a través de la inactivación de la proteína fosfatasa 1 y 2A, lo que provoca una agregación anormal de Tau (Guoa et al., 2017).

7. Capítulo I.

Inmunidad innata en el microambiente neurológico.

7.1. Fisiología de las meninges y parénquima cerebral

El cerebro está protegido por láminas de tejido conectivo que corresponden a las meninges, estas constan de dos capas: la duramadre, adyacente al cráneo, y las leptomeninges, que comprenden la aracnoides y la piamadre, ésta última se encuentra próxima al parénquima cerebral y la médula espinal (ver figura 4). En la duramadre hay gran vascularización incluyendo vasos linfáticos. Entre la aracnoides y la piamadre está el espacio subaracnoideo donde fluye el LCR (Prinz & Priller, 2017; Rua & McGavern, 2018).

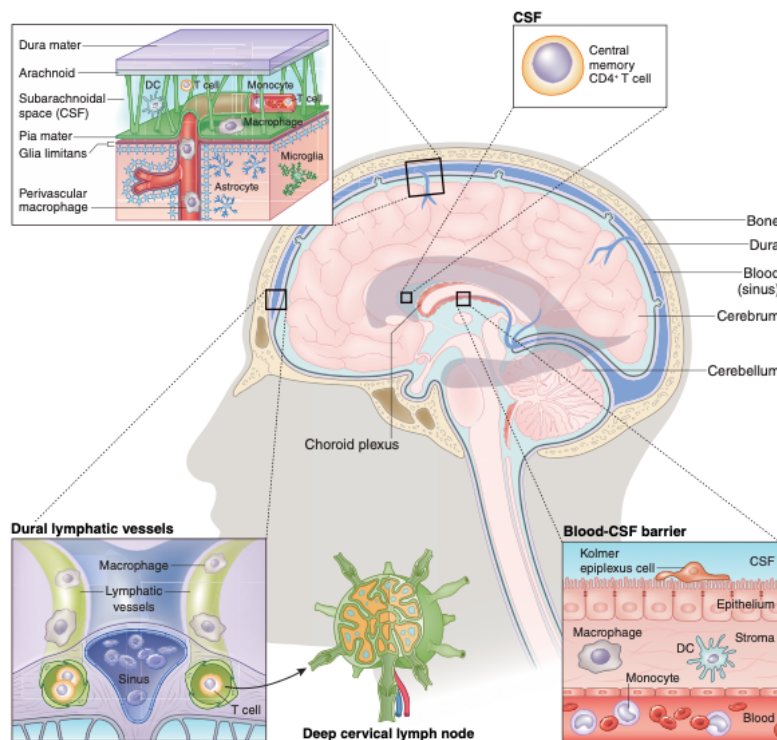


Figura 4. Estructura y organización de las meninges (Prinz & Priller, 2017).

El LCR se obtiene de las células epiteliales del plexo coroideo dentro de los ventrículos cerebrales, y se drena al espacio subaracnoideo (Louveau et al., 2017). También, se encuentran linfocitos T CD4⁺ (en su mayoría son de memoria, no vírgenes), monocitos, y células presentadoras de antígeno de forma escasa. Estas células, junto con otras proteínas, se pueden drenar a través de meninges linfáticos y llegar a ganglios linfáticos secundarios. La mayoría permanecen en los vasos sanguíneos, pero pueden aumentar su concentración en el LCR ante situaciones patológicas (Prinz & Priller, 2017).

La fisiología del SNC depende del mantenimiento de las funciones del LCR como, por ejemplo, el equilibrio de la presión intracraneal y la eliminación de desechos que provienen de metabolitos celulares. Cambios en la composición del LCR afecta directamente las células neuronales contribuyendo al deterioro de sus funciones y a la neuroinflamación. Estos cambios pueden ser por una disminución en la producción o aclaramiento del LCR y se pueden asociar con el envejecimiento (Da Mesquita et al., 2018; Prinz & Priller, 2017).

En relación con la respuesta inmunitaria del cerebro, se incluyen células inmunes infiltrantes y residentes que se encuentran en el parénquima y en estructuras no parenquimatosas, como los espacios perivasculares, las meninges subdurales y el plexo coroideo. En el parénquima cerebral en estado homeostático solo se encuentran las células de microglía, mientras que en los sitios no parénquimales se ubican, además de las microglías, células dendríticas y macrófagos asociados al borde del SNC (BAMs por sus siglas en inglés, border-associated macrophages) los cuales son CD38⁺ CD11b⁺ CD45^{low} (Korin et al., 2017; Mrdjen et al., 2018; H. Yeh & Ikezu, 2019)

Existe una relación estrechamente ligada entre las neuronas y las células mieloides, la cual, es necesaria para el buen funcionamiento cerebral. Se ha observado en ratones que al interrumpir estas interacciones entre neurona-células mieloides se afectan los dominios conductuales y la memoria (Herz, Filiano, Smith, Yogev, & Kipnis, 2017).

7.2. Microglía

Las células de la microglía son macrófagos residentes del parénquima cerebral. Se derivan de progenitores eritromieloides del saco vitelino extraembrionario, que expresan el factor de transcripción Runt-related 1 (RUNX1) y el receptor tirosina quinasa c-Kit, también conocido como CD117, pero no expresan el marcador panleucocitario CD45. Estos progenitores circulan por el torrente sanguíneo hasta que ocurre la formación de la barrera hematoencefálica, ubicándose en el tejido neural durante la embriogénesis para llegar a la microglía adulta (Bennett et al., 2018; Herz et al., 2017; Prinz, Jung, & Priller, 2019; Salter & Stevens, 2017).

El origen de las microglías se da por la autorrenovación constante a partir de pools locales que surgieron del saco vitelino y que persisten durante largos períodos, y no depende del reclutamiento de progenitores de la circulación sanguínea, ni de los monocitos periféricos. Además, las microglías se someten a un proceso de maduración distinto, sin contribución del hígado fetal ni hematopoyesis definitiva (Salter & Stevens, 2017; Spittau, 2017). La IL-34 es importante para la población de la microglía en el parénquima, así como en la migración durante la etapa embrionaria al SNC. Además, el receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF1R) junto con la IL-34 como ligando adicional, promueven la vía de señalización específica de tejido para la diferenciación de la microglía, por lo que interviene en el mantenimiento de la microglía adulta (Butovsky & Weiner, 2018; Hickman, Izzy, Sen, Morsett, & El Khoury, 2018).

Las microglías representan entre un 5 a 12% de las células del SNC. Son consideradas dentro del grupo de los macrófagos tisulares, a pesar de que se derivan del saco vitelino embrionario y tienen un linaje distinto de las células mieloides derivadas de la médula ósea, las microglías y los macrófagos tienen algunos marcadores en común como: el receptor E1 de adhesión acoplado a proteína G (ADGRE; también conocido como glucoproteína de superficie celular F4/80), receptores de fragmentos cristalizables (Fc) y CD11b (Butovsky & Weiner, 2018).

En el cerebro sano adulto las microglías expresan CD45^{bajo}, CX3CR1, CD11b, molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1 (IBA1), CD64, TGF- β 1 y TREM2. Además, con estudios transcriptómicos con secuenciaciones de ARN de células individuales se

identificaron marcadores en estado de homeostasis, que expresan una "firma" homeostática molecular única, que consiste en un perfil transcripcional específico y un patrón de expresión de proteínas de superficie, que difiere del de los macrófagos tisulares. Estos incluyen: proteína 3 similar a la olfatomedina (Olfml3), que participa en el patrón de desarrollo temprano; la lectina H similar a la Ig que se une al ácido siálico (Siglech), que participa en la diferenciación de las células inmunitarias innatas; el receptor purinérgico P2Y acoplado a proteína G 12 (P2ryl2); proteína transmembrana 119 (Tmem119); proteínas de unión al calcio (S100A8 y S100A9); subunidad beta de la hexosaminidasa (HexB); y entre otros. (Benmamar-Badel, Owens, & Wlodarczyk, 2020; Hickman et al., 2018). Otros autores también incluyen en esta firma de transcripción la alta expresión de CD115, CCR5, CD32, CD172a y CD91, y la baja o nula expresión de CD44, CCR2, CD206, CD163 y CD274 (PD-L1), aunque CD206 se encuentra en un subtipo de microglía que se localiza en el lóbulo frontal y temporal (Böttcher et al., 2019)

Las microglías responden a factores de transcripción como el PU.1, IRF8, SALL1, MEF2, MECP2 y MAFB. El IRF8 (factor regulador de interferón 8) es crucial para el desarrollo embrionario, regula la maduración temprana de las células precursoras de la microglía y la supervivencia de la microglía en una etapa temprana. El PU.1 es un factor de transcripción del dominio ETS codificado por el gen *sp1* en humanos. Este factor activa la expresión génica durante el desarrollo de las células inmunitarias y es importante para la supervivencia microglial y es sensible a señales microambientales (Butovsky & Weiner, 2018; H. Yeh & Ikezu, 2019).

El MECP2 (proteína de unión a metil-CpG 2) regula la capacidad de respuesta de la microglía a los estímulos ambientales. La deficiencia de este factor disminuye la cantidad de microglía, macrófagos meníngeos perivasculares, macrófagos intestinales y monocitos circulantes. El factor potenciador de miocitos 2a y 2c (MEF2a, MEF2c) ambos responden a estímulos de TGF- β , el MEF2a mantiene el fenotipo de la microglía adulta, mientras que MEF2c interviene en el fenotipo de microglía envejecido con mayor secreción de citocinas proinflamatorias, y regula la plasticidad sináptica neuronal, éste se reduce ante el interferón tipo 1 (IFN-1). El MAFB se encuentra en la microglía adulta y aumenta en el envejecimiento,

al igual que los anteriores responde al TGF- β , y disminuye cuando aumenta la GM-CSF. Este interviene en las repuestas de la microglía durante condiciones de estrés o patológicas, que regula la autorrenovación (en descenso) y la morfología (H. Yeh & Ikezu, 2019).

El factor de transcripción tipo Spalt 1 (SALL1), codificado por el gen *sall1*, se encuentra altamente expresado en la microglía y es parte de la "firma" homeostática que permite identificar la microglía SALL1+ de las células BAM y macrófagos periféricos infiltrados. Su función influye en la organogénesis. Este es un factor de transcripción de dedos de zinc que se expresa durante la embriogénesis en el SNC, corazón, extremidades y riñones (Buttgereit et al., 2016).

Se han identificado diferencias en los marcadores moleculares de la microglía de acuerdo con la edad, clasificando en tres etapas (a) microglía temprana asociada con la proliferación y diferenciación que corresponde a la microglía temprana que abarca hasta el día 14 embrionario, (b) pre-microglía relacionada con el desarrollo neuronal, desde el día 14 embrionario hasta unas pocas semanas después del nacimiento y (c) la microglía adulta después del nacimiento en adelante (H. Yeh & Ikezu, 2019). En un estudio de Kierdorf y colaboradores, demuestran que la microglía se desarrolla de forma diferente a los macrófagos. Para esto, cuantificaron en macrófagos del saco vitelino, microglía embrionaria (14 días post-concepción) y en microglía adulta (60 días postnatal) la expresión de genes asociados a diferentes procesos: la transición del mesodermo a la hematopoyesis (*gata2*, *tall*), la mielopoyesis (*maf*, *mafb*, *lyz2*, *sfpi*), la activación de macrófagos y microglía (*tlr2*, *tlr4*, *mmp2*, *mmp9*, *mmp14*), la polarización M2 (*il10*, *tgfb1*) y la diferenciación de células dendríticas (*relb*). Se observó que los genes *lyz2*, *sfpi*, *tlr2*, *tlr4*, *mmp2*, *mmp9*, *mmp14*, *gata2* y *tall* se expresan mayormente en la microglía embrionaria en comparación con la microglía adulta y los macrófagos del saco vitelino. Además, la expresión de los genes *maf* e *il10* tanto en la microglía embrionaria como en los macrófagos del saco vitelino era mayor (Kierdorf et al., 2013).

La microglía posee una morfología ramificada con la que continuamente escanean el microambiente neuronal en búsqueda de patógenos o señales de daño a través de sus

Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR). Debido a su microambiente, puede verse modificada la morfología, por ejemplo cambian hacia una forma ameboide durante los procesos de inflamación (Butovsky & Weiner, 2018).

Las células microglías son centinelas de primera línea de la respuesta inmune a nivel del SNC. Intervienen en las funciones fisiológicas no inflamatorias del SNC como la homeostasis de mielina, la migración a sitios de lesión focal, la poda y la remodelación sináptica incluyendo la neurodegeneración y la neurogénesis, y la plasticidad neuronal (Benmamar-Badel et al., 2020; Herz et al., 2017).

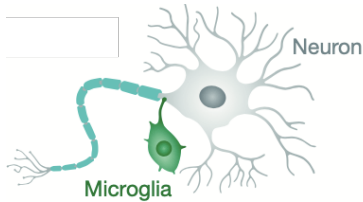
La poda sináptica hace referencia a la eliminación de axones y espinas dendríticas de las neuronas. Entre las moléculas que intervienen en el proceso están las proteínas del complemento por la vía clásica; las microglías expresan el receptor C3 por lo que son capaces de fagocitar estas conexiones sinápticas a través de la misma vía de señalización C3-CR3. Además, impulsa la apoptosis neuronal por la liberación de iones de superóxido (Prinz et al., 2019; Salter & Stevens, 2017).


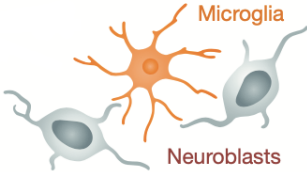
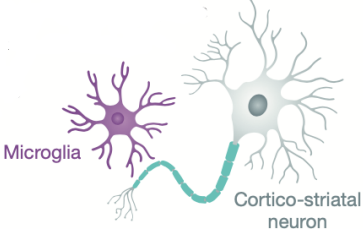
Además, las microglías secretan factores que promueven la supervivencia de los progenitores neuronales, expresan y liberan moléculas reguladoras a lo largo del desarrollo según la edad, desde las etapas embrionarias hasta el envejecimiento (Yang, 2019). Se han asociado con una función en la regulación del comportamiento social, el aprendizaje y la memoria debido a que, en modelos de ratones, cuando las microglías disminuyen, se afectan estas capacidades y se recuperan una vez que sus células están en homeostasis (Benmamar-Badel et al., 2020). La microglía secreta factores neurotróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT3), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1). Asimismo, el canal de potasio 1 inhibido por halotano con dominio de poros en tándem (THIK1) promueve la ramificación microglial y la vigilancia del parénquima cerebral, que también es necesario para la liberación de interleucina 1 beta (IL-1 β) por la microglia (Butovsky & Weiner, 2018).

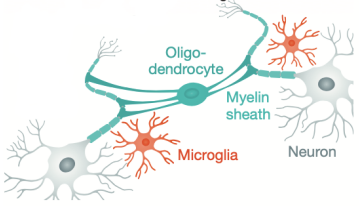
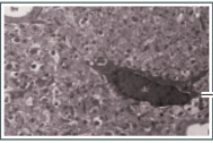
La ejecución de estas funciones va a depender de la edad, las condiciones del ambiente y la región del SNC (Cao & Zheng, 2018; Stratoulías, Venero, Tremblay, & Joseph, 2019). Las microglías han ocupado un papel central en investigación, principalmente a través de modelos en ratones, y ha aumentado el interés por discutir su rol en patologías del SNC; además, se considera que las diferencias en sus funciones no son impulsadas exclusivamente por su ambiente, sino más bien por las propiedades únicas que poseen estas células (Salter & Stevens, 2017; Stratoulías et al., 2019).

Las microglías en su estado basal pueden distinguirse por su localización, a pesar de que se encuentran dispersas de manera ubicua por todo el SNC, su distribución y cantidad varía entre regiones, incluyendo la materia blanca y la materia gris, debido a que el microambiente regional determina estrechamente la identidad microglial a nivel transcripcional. Además, se pueden distinguir por su morfología, tasas de autorrenovación y rotación en condiciones fisiológicas normales y ante estímulos, por lo que se habla de subconjuntos microgliales, lo que indica heterogeneidad fenotípica (Stratoulías et al., 2019; Tan, Yuan, & Tian, 2020). En la publicación de Stratoulías y colaboradores mencionan seis tipos de microglías:

Cuadro 1. Heterogeneidad fenotípica de microglías.

Nombre	Marcadores	Localización	Función
<p>Microglía satélite</p> 	<p>IBA1, CD11b, CX3CR1</p>	<p>Se encuentra en la corteza y el hipocampo</p>	<p>Interactuar con el segmento inicial del axón (AIS) de las neuronas en el cerebro sano.</p>
<p>Microglía KSPG</p>	<p>IBA1, CD11b, CR3,</p>	<p>Se encuentran en gran número entre el hipocampo, el</p>	<p>Contribuyen al control de la adhesión celular</p>

 <p>Microglia</p>		<p>tronco encefálico y el bulbo olfatorio (OB), solo unas pocas de ellas se detectan en el cerebelo y la corteza cerebral.</p>	<p>y el crecimiento axonal.</p>
<p>Microglía de soporte de neurogénesis</p> 	<p>CX3CR1-EGFP</p>	<p>Se encuentran principalmente en la zona subventricular neurogénica y la corriente migratoria rostral adyacente que termina en el OB.</p>	<p>Esencial para la supervivencia y migración de neuroblastos.</p>
<p>Microglía Hox8b</p> 	<p>Genes como <i>tmem119</i>, <i>sall1</i>, <i>sall3</i>, <i>gpr56</i> y <i>ms4a7</i>, y genes asociados con la ontogenia hematopoyética, incluidos</p>	<p>Se encuentran en todo el cerebro, especialmente en la corteza cerebral y el OB.</p>	<p>Influye en el circuito neuronal corticoestriatal y su ausencia conduce a problemas de ansiedad y comportamientos sociales.</p>

	<i>clel12a, klra2 y lira5.</i>		
<p>Microglía Cd11</p> 	<p>IBA1, CD11b, CD45^{bajo}, CX3CR1, CCR2^{nulo}</p>	<p>Predominan en regiones de mielinización primaria, como el cuerpo calloso y la sustancia blanca cerebelosa.</p>	<p>Promueve la mielinización y la neurogénesis en el cerebro neonatal.</p>
<p>Microglía TREM2</p>  <p>Dark microglia</p>	<p>IBA1^{bajo} CX3CR1-GFP^{bajo} CD11b, TREM2, 4D4</p>	<p>Localizadas en la corteza cingulada y la corteza entorrinal lateral, y mucho más bajo en el hipotálamo y la habénula.</p>	<p>Interactúa con los vasos sanguíneos y las sinapsis.</p>

Tomado de Stratoulis, V., Venero, J. L., Tremblay, M., & Joseph, B. (2019). Microglial subtypes: diversity within the microglial community. *The EMBO Journal*, 38(17), 1–18. <https://doi.org/10.15252/emj.2019101997>

Los marcadores de las microglías que se relacionan con enfermedad tienen el fenotipo llamado microglía neurodegenerativa (MGnD) o microglía asociada a la enfermedad (DAM). Se caracteriza por la sobreexpresión de genes que codifican factores proinflamatorios y por la supresión de genes implicados en la homeostasis neuronal (Y. Shi & Holtzman, 2018).

El TGF- β es fundamental para el mantenimiento de la microglía, en un estudio con modelos murinos, donde se trataron con tamoxifeno para eliminar el receptor de TGF- β (TGF- β R) en la microglía, se observó un cambio morfológico en estas células que incluía dendritas más cortas y gruesas e inmunorreactividad mejorada a Iba-1, regulación positiva de la expresión del CD45, F4/80 y MHC II, además, expresión intermedia de CD11c y sialoadhesina (Siglec-1) que se asocia a una microglía reactiva. Es por tanto que la señalización entre el TGF- β y la microglía no es crucial para la supervivencia de la microglía, pero si es fundamental para permanecer en estado inmuno-regulado (Buttgereit et al., 2016).

7.3. Astrocitos

Los astrocitos son células gliales especializadas del SNC y se pueden encontrar en forma protoplásmica (predominantemente en la sustancia gris) o en forma fibrosa (predominantemente en la sustancia blanca). Desempeñan funciones como la regulación del flujo sanguíneo cerebral, el mantenimiento de la homeostasis de fluidos, la secreción y el metabolismo de neurotransmisores, el apoyo metabólico y neurotrófico para las sinapsis, el procesamiento de información, entre otras (Leng & Edison, 2021; Yang, 2019).

Los astrocitos interactúan estrechamente con las microglías, al igual que estas, se acumulan al borde de las placas de A β y son responsables de generar un microambiente proinflamatorio. También, forman canales perivasculares únicos en el SNC, conocidos como sistema glifático, que eliminan los productos de desecho potencialmente neurotóxicos, incluidas las especies amiloide y Tau (Leng & Edison, 2021). Son altamente especializadas y multifuncionales expresan receptores de membrana metabotrópicos e ionotrópicos, que les permiten detectar la actividad neuronal como transportadores de glutamato, GABA y glicina (Osborn, Kamphuis, Wadman, & Hol, 2016).

La comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas marca un papel activo de los astrocitos en la señalización cerebral y la modulación de la comunicación sináptica. Estas células influyen en la excitabilidad neuronal, regulan el ambiente iónico extracelular ya que captan el potasio extracelular liberado de las neuronas para eliminarlo a través de los pies terminales de los astrocitos hacia la circulación sanguínea, además, proporcionan metabolitos

para las neuronas como nutrientes esenciales, sustratos bioenergéticos, lactato, lactato derivado del glucógeno y, en menor medida, piruvato (Osborn et al., 2016).

Los astrocitos dan soporte estructural a las sinapsis, debido a la captación de glutamato y GABA mediante el transportador de glutamato-1 (GLT-1)/transportador excitador de aminoácidos (EAAT2) y transportador de GABA tipo 3/4 (GAT3/4), respectivamente, por lo que permite la transmisión sináptica y es esencial para reciclar estos neurotransmisores de regreso a las neuronas en forma de glutamina. Además, ejercen un efecto protector al liberar antioxidantes como el glutatión que protege a las neuronas del estrés oxidativo y, además, captan el exceso de glutamato, lo que evita la toxicidad del glutamato. Estas células gliales también absorben glucosa de la sangre a través del transportador de glucosa 1 (GLUT-1) y se almacenan en los astrocitos en forma de glucógeno o se convierte en lactato (Osborn et al., 2016).

7.4. Otras células

Los granulocitos se encuentran muy escasos en los compartimientos meníngeos. Los neutrófilos se encuentran en un estado estacionario y su función se ha delimitado a la defensa de patógenos y respuesta a daño tisular, se desconoce su función en condiciones homeostáticas. También, hay mastocitos residentes en el parénquima, el plexo coroideo, y el espacio perivascular. Estas células contribuyen a la secreción de histamina, serotonina y otros neuromoduladores (Herz et al., 2017).

En un estudio sobre la caracterización de las células inmunes dentro del compartimento cerebral en un modelo murino, se realizó un análisis de la expresión de CD45, que generalmente es mayor en células inmunes infiltrantes. Se obtuvo que las células CD45^{bajo}, identificadas como células mieloides residentes, expresaban CX3CR1 y CD11b y correspondían a un $78,79 \pm 2,93\%$ del total de células inmunitarias. Las células mieloides infiltrantes CD45^{alto} CD11b⁺ se identificaron en dos subconjuntos: uno al que llaman tipo A CD45^{alto}CD11c⁺ CD11b⁻, $0,55 \pm 0,12\%$ y el otro llamado tipo B CD45^{alto}CD11c⁺

CD11b +, $1.4 \pm 0.17\%$. Es decir, la gran mayoría de las células inmunes corresponden de un origen residente (Korin et al., 2017).

Las células dendríticas (CD) se encuentran en el parénquima cerebral de control en regiones en contacto con el LCR, a lo largo de los ventrículos y el plexo coroideo. Se caracterizan por expresar CD11c, aunque algunas microglías también lo expresan, estas poseen el marcador de linaje DNGR1 por lo que es distinto de la microglía (Ludewig et al., 2016). Se ha descrito que se pueden encontrar CD en las meninges mayormente CD2 y además CD migratorias que expresan CCR7, y en otras estructuras que interaccionan con el LCR como el plexo coroideo que predominan las CD1 (Papadopoulos, Herz, & Kipnis, 2020).

La función de los oligodendrocitos está ligada con las neuronas, ya que están involucradas en el reconocimiento del axón, la producción y el mantenimiento de la mielina, la diferenciación terminal, la envoltura del axón y, además, de forma indirecta, previene la muerte neuronal (Z. Cai & Xiao, 2015). Se ha descrito que la acumulación de péptidos A β inducen citotoxicidad a los oligodendrocitos, además que estas células son capaces de expresar ARNm de factores del complemento por lo que es posible que cumplan un papel en la respuesta inmune (Yang, 2019).

8. Capítulo II

Neuroinflamación en adultos mayores.

8.1. Características del envejecimiento

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la enfermedad de Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas (Baker & Petersen, 2018). Durante el envejecimiento fisiológico ocurren cambios que varían entre cada individuo, y que dependen de factores genéticos y ambientales. Estos cambios se caracterizan por pérdida de neuronas de manera limitada, proliferación glial en la corteza, atrofia cerebral en un 2 a 3% del peso bruto, y cambios en la plasticidad estructural de las espinas dendríticas de las neuronas (Daniele, Giacomelli, & Martini, 2018; Sikora et al., 2021).

En la etapa de la vejez hay una disminución gradual del metabolismo energético a nivel cerebral; una de las razones es la privación de glucosa hacia las neuronas por los transportadores de glucosa citosólicos sensibles a la insulina GLUT4 y GLUT3, que disminuyen su expresión y translocación a la membrana, además de una disminución neuronal del transportador de glucosa del endotelio vascular GLUT1 (Daniele et al., 2018).

Otro evento común del envejecimiento es el déficit de catálisis mitocondrial y producción de energía neuronal. Hay una menor disponibilidad de acetil-CoA para el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), una mayor transformación del piruvato en lactato y una disminución en la producción de ATP, por una inactivación dependiente de la edad del complejo piruvato deshidrogenasa (Daniele et al., 2018). Con el envejecimiento, ocurren mutaciones en los genes mitocondriales que se acumulan con la edad, comprometiendo la función mitocondrial de manera que la mitocondria es cada vez menos eficiente; esto resulta en un desequilibrio de ROS y, por ende, en una sobreproducción y desregulación de estas especies, desencadenando estrés oxidativo y daño en el ADN, que se asocia a un incremento de la inflamación (Rea et al., 2018).

A pesar de que tanto en la neurodegeneración como en el envejecimiento sucede un deterioro cognitivo, en la neurodegeneración se da una pérdida de la funcionalidad cerebral en regiones

específicas del cerebro resultando en trastornos debilitantes asociados con un rápido deterioro cognitivo, hay una disminución drástica de la sinapsis y de las neuronas, mientras que en el envejecimiento esto sucede de forma gradual (Daniele et al., 2018).

Se han descrito varios eventos asociados al envejecimiento como la inestabilidad del genoma, el desgaste de los telómeros, las alteraciones epigenéticas, las deficiencias en la reparación del ADN, la pérdida de la homeostasis de proteínas o proteostasis (que incluye un desequilibrio en la síntesis, fallas en el plegamiento, y degradación de proteínas), la señalización mitogénica y oncogénica (que desencadena la senescencia inducida por oncogén), la radiación ionizante, la disfunción mitocondrial, la alteración lisosomal, la agregación anormal de la proteína Tau, la deposición de amiloide y el daño del ADN mitocondrial (Hou et al., 2019; Saez-Atienzar & Masliah, 2020).

Las variaciones epigenéticas del envejecimiento incluyen la metilación del ADN, la remodelación de la cromatina y el patrón de expresión del ARN no codificante, que en su mayoría influyen en el deterioro cognitivo en la edad avanzada, específicamente la metilación contribuye a la plasticidad neuronal (Sikora et al., 2021).

Por otro lado, las fallas en la reparación del ADN por la escisión de bases (BER), producto de mutaciones en los genes para la vía BER, aumentan el riesgo neurodegenerativo. Estas condiciones de daño causan una inestabilidad del genoma que desencadena otras alteraciones, volviéndose persistente y progresivo (Hou et al., 2019).

La degradación de las proteínas y organelas dañadas está regulada principalmente por el sistema de ubiquitina-proteasoma (UPS) y el sistema de autofagia-lisosoma (ALS). El ALS es un proceso metabólico intracelular en el que las proteínas citoplasmáticas y las organelas secuestradas por los autofagosomas se degradan en los lisosomas de manera controlada para mantener la homeostasis celular. Se divide en tres tipos: microautofagia, macroautofagia y autofagia mediada por chaperona (CMA), según las señales de inicialización. La autofagia está regulada por más de 30 proteínas que incluye: el complejo ATG1/ULK1, ATG9, el complejo de fosfatidilinositol 3-quinasa, y dos sistemas de conjugación de tipo ubiquitina (ATG8/LC3 y ATG12). Algunos genes asociados a la autofagia como *atg-5*, *atg-7* y *becn-1*

se encuentran regulados a la baja en los cerebros humanos de edad avanzada sin EA (Daniele et al., 2018; Watanabe, Taguchi, & Tanaka, 2020). Las fallas en la función de autofagia conducen a un estado de pérdida de proteostasis y se favorece la agregación de proteínas por lo que se acumulan gradualmente, lo cual provoca el aumento de secreción de citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, IL-1 β ya que la autofagia regula directamente la activación, liberación y señalización de esta (Hou et al., 2019; Rea et al., 2018).

El sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) dependiente de ATP consiste en una proteasa multicatalítica y multimérica que se encarga de la ubiquitinación de proteínas para que sean reconocidas y degradadas por el proteosoma. Se ha notado que el proteosoma con la edad sufre de una disminución en la expresión, incluso alteraciones, reemplazo o desensamblaje de las subunidades del proteosoma, así como una inactivación al interactuar con agregados de proteínas tóxicas. Por tanto, la funcionalidad del proteosoma disminuye durante el proceso de envejecimiento y desencadena la aparición de enfermedades relacionadas con la edad y la neurodegeneración (Daniele et al., 2018; Hou et al., 2019; Rea et al., 2018).

Con la edad ocurre un estado proinflamatorio leve normal, sin embargo, esta condición puede desregularse y provocar daños. En el cerebro humano de edades avanzadas se altera la expresión de genes relacionados con la inmunidad en diferentes regiones, además de variaciones a nivel celular como por ejemplo la microglía (Newcombe et al., 2018).

Los estudios transcriptómicos también confirmaron los efectos del envejecimiento en los fenotipos microgliales humanos, que incluyen la regulación a la baja de genes que codifican proteínas asociadas al citoesqueleto, receptores de superficie celular y moléculas de adhesión y la regulación a la alza de ciertos genes, incluidos *il15*, *cxcr4*, *vegfa* (que codifican el crecimiento endotelial vascular) (Leng & Edison, 2021).

8.2. Senescencia celular

Las perturbaciones en el microambiente de una célula promueven la activación de cambios metabólicos y moleculares para asegurar la supervivencia celular. Cuando el daño es crónico o severo e irreparable la célula dañada entra al final del estado fisiológico normal, por lo que se da la inactivación de la división celular o la eliminación de las células dañadas, por apoptosis. El regulador del ciclo celular p53 tiene un papel clave en el control de la decisión de activar reguladores proapoptóticos en respuesta a un daño severo o de regular la transcripción de p21Cip1 para inducir la senescencia. Por lo tanto, cuando el daño es lo suficientemente severo, pero no letal, las células cambian a este estado permanente y no proliferativo llamado senescencia. De manera que, las células senescentes tienen una disminución irreversible de la división de la población celular, llamada específicamente como senescencia replicativa. Además del envejecimiento, la senescencia celular puede ocurrir secundaria a otras condiciones:

- Senescencia prematura inducida por estrés (SIPS).
- Senescencia inducida por oncogenes (OIS).
- Senescencia programada (PS) dada en la embriogénesis.
- Senescencia inducida por terapia (TIS) de células cancerosas (Sikora et al., 2021).

El fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) es inducido principalmente por NF- κ B en respuesta al daño del ADN, estrés oncogénico y señales de desarrollo, y se caracteriza por la expresión de proteasas, factores de crecimiento, quimiocinas, metaloproteinasas y citoquinas proinflamatorias (Cao & Zheng, 2018). La señal proinflamatoria SASP activa la respuesta inmune innata con el fin de eliminar las células senescentes. Cuando hay fallas en la eliminación de estas células, se puede conducir a una gran acumulación de células senescentes que desencadena un estado inflamatorio crónico, y por tanto, contribuyen a la condición neurodegenerativa (Baker & Petersen, 2018; Saez-Atienzar & Masliah, 2020).

La microglía del envejecimiento puede expresar varios fenotipos, dentro de estos se menciona principalmente la microglía senescente, que a su vez puede incluir la microglía distrófica. Esta última describe aquellas microglías que visualmente tienen una morfología alterada, con menos ramificaciones, con procesos acortados, nudosos y rebordes, con

fragmentación citoplasmática, con depósitos de lipofuscina (signos de degradación lisosomal incompleta y estrés y sobrecarga endolosomal) y con dilatación del retículo endoplásmico. Además, la microglía distrófica almacena hierro a través de niveles elevados de ferritina, a pesar de que la microglía no es el principal tipo de células que almacenan hierro en el cerebro (Angelova & Brown, 2019; Sikora et al., 2021).

El TGF- β induce la senescencia en condiciones normales, ya que promueve la producción de ROS en las mitocondrias en varios tipos de células, suprime las actividades de la telomerasa regulando negativamente la expresión de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) (Tominaga & Suzuki, 2019).

Se ha identificado microglía distrófica tanto en cerebros envejecidos como en cerebros de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, se ha identificado cerca de sitios de proteína Tau patológica y placas amiloides de cerebros con EA. La neuromelanina, una proteína que almacena hierro en las neuronas, puede ser fagocitada por la microglía atraída por las neuronas en degeneración, aumentando así la carga de hierro de esas células. Curiosamente, se ha demostrado que la fagocitosis de neuromelanina puede inducir una mayor liberación de citocinas proinflamatorias y ROS, impulsando así procesos inflamatorios que pueden contribuir a la degeneración neuronal aún más. La alteración de la homeostasis del hierro también se ha relacionado con una mayor secreción de citocinas proinflamatorias en la microglía *in vitro* (Angelova & Brown, 2019).

Estos cambios de la edad son característicos del estado de senescencia y de la capacidad neuroprotectora deteriorada, además, las microglías experimentan disminución en la tasa de movimiento, disminución de migración a la lesión tisular focal aguda, reducción de otras propiedades de la microglía, como la producción de factores neurotróficos, la fagocitosis y el aclaramiento de proteínas. La falla en las funciones microgliales se convierten en un entorno más tóxico para las células neurales. Si bien la descripción de la senescencia celular es una capacidad proliferativa disminuida, es probable que se produzca un debilitamiento más general de las actividades funcionales (Harry, 2016).

8.3. Inflamación de bajo grado

En el cerebro, en condiciones normales para una persona joven, ante un estímulo de alerta para el sistema inmune, la microglía y los astrocitos se activan para un evento inflamatorio, además la microglía cumple con la fagocitosis, y algunas células inmunitarias periféricas atraviesan la BHE para ayudar la fagocitosis. Después de dicho estímulo, la microglía vuelve a su estado basal de homeostasis. Sin embargo, después de toda una vida con varios estímulos, este retorno a su fenotipo basal no ocurre de la misma manera, mas bien se deteriora (ver figura 5). Es por eso, que la microglía en la vejez permanece en un estado preparado para un evento de alerta y exhibe constantemente condiciones proinflamatorias, al mismo tiempo que se hace menos eficaz la fagocitosis (Newcombe et al., 2018).

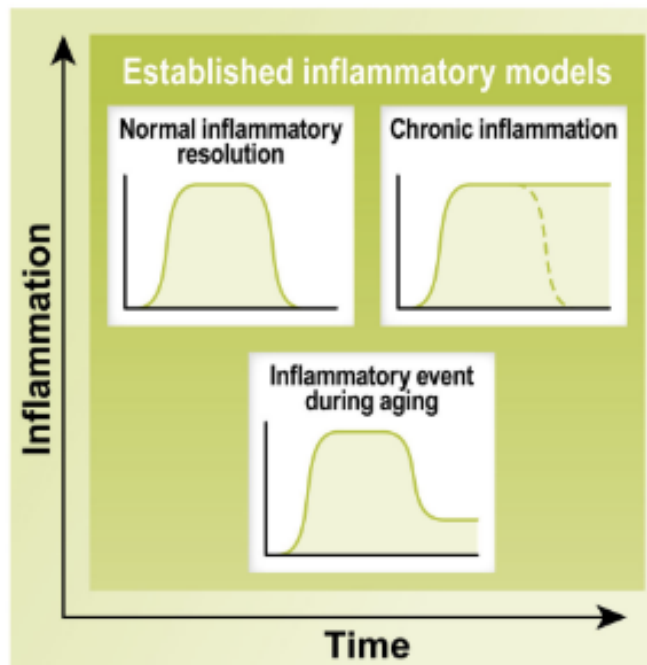


Figura 5. Modelo de inflamación en el envejecimiento (Newcombe et al., 2018).

La microglía, con estos cambios acumulativos y duraderos, genera una respuesta exagerada e ineficaz a los estímulos inflamatorios lo que también afecta su capacidad para realizar

funciones fisiológicas básicas, como por ejemplo la reducción de la motilidad, la vigilancia y la función lisosomal (Baker & Petersen, 2018; Saez-Atienzar & Masliah, 2020). Este aumento característico de la inflamación de bajo grado es típico del cerebro envejecido con niveles más altos de citocinas proinflamatorias y niveles más bajos de citocinas antiinflamatorias (Angelova & Brown, 2019; Mészáros et al., 2020).

La inflamación de bajo grado persiste en ausencia de una enfermedad específica, se menciona que podría atribuirse a la activación de inflamasomas, ya que se ha observado que varios componentes del inflamasoma NLRC4, pero en particular el inflamasoma NLRP3, que incluye Caspasa-1, Caspase-11, ASC e IL-1 β , se incrementan en el hipocampo de ratones envejecidos. La activación del inflamasoma en la microglia envejecida se relaciona con la acumulación de diversas señales de peligro metabólico endógenas en el microambiente, incluidos los metabolitos de nucleótidos como adenina y N4-acetilcitidina, ácido úrico, ATP, estrés oxidativo, colesterol, ácidos grasos lipotóxicos y ceramidas (Hu et al., 2019).

Se ha mencionado que diferentes proteínas como quinasas, fosfatasa y citocinas proinflamatorias sensibles a REDOX entran en un mecanismo de retroalimentación positiva promoviendo la señalización del NF- κ B y generando más ROS (Daniele et al., 2018).

La señalización entre CX3CL1 y su receptor CX3CR1 es fundamental para la migración de la microglía en el cerebro adulto, se ha observado que en el cerebro envejecido los niveles de expresión de cada uno están disminuidos, y esto contribuye a la activación de la microglía. Se ha demostrado que al inducir lipopolisacárido (LPS) en ratones de diferentes edades es mayor el nivel de síntesis de citocinas en ratones ancianos en comparación con los de edad joven, y se reporta una respuesta exagerada con sobreproducción de citocinas proinflamatorias (Harry, 2016).

En los cerebros de ratones envejecidos es mayor la expresión de CD11c y CD14. Además, se describen dos poblaciones microgliales: reactiva y no reactiva. La primera se caracteriza por mayor expresión de CD86, CD44, ligando de muerte programada 1 y MHC-II, además de CD11c y CD14; y niveles más bajos de micromarcadores de puntos de control homeostáticos gliales como CX3CR1, MerTK (proto-oncogén tirosina quinasa C-MER) y

Siglec-H, en comparación con la microglía no reactiva (Newcombe et al., 2018). Otro estudio agrega que se ha detectado una mayor expresión de la proteína inflamatoria de macrófagos-1 α y 1 β (MIP-1 α , MIP-1 β) en diferentes regiones del cerebro de ratones envejecidos (Harry, 2016; Spittau, 2017).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β e interleucina-6 (IL-6) se encuentran entre las citocinas proinflamatorias que se producen en exceso durante el envejecimiento, un efecto que se cree que es causado por la sobreestimulación del factor de transcripción NF- κ B cuando las microglías experimentan senescencia celular debido a la erosión de los telómeros, siendo más notorio en cerebros con EA. Se ha descubierto que la microglía envejecida no solo cambia su firma de citocinas a una proinflamatoria, sino que también exhibe una fagocitosis reducida y una mayor producción de ROS (Angelova & Brown, 2019). También, este aumento de citoquinas se asocia a la acumulación de lipofuscina y a la desregulación de las mitocondrias con mayor producción de ROS. Por otro lado, se ha observado un aumento en los niveles de expresión de los genes del complemento, como C3 y factor del complemento B (CFB), durante el envejecimiento (Newcombe et al., 2018; Sikora et al., 2021; Spittau, 2017).

Las vainas de mielina envejecidas desprenden gradualmente trozos de mielina que son eliminados mediante la microglía y se observan como inclusiones lisosomales insolubles similares a la lipofuscina en la microglía. Esto contribuye a la senescencia de la microglía y a las disfunciones inmunes en ratones envejecidos. Por otro lado, el TGF- β 1 promueve la inactividad de la microglía tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, el TGF- β 1 inhibe la activación de la microglía inducida por IFN γ y la degeneración de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, y promueve la expresión del gen *Mfge8* (que codifica por la lactadherina) por parte de las microglías para favorecer la absorción de células apoptóticas (Spittau, 2017)

Los astrocitos pueden adquirir un fenotipo a favor o en contra de la inflamación. Por un lado, previenen el paso de moléculas a través de la BHE, en caso de que las uniones de las células endoteliales alcancen a ceder, mediante la regulación del tránsito leucocitario y humoral al

formar uniones estrechas propias. Por otro lado, los astrocitos responden a la IL-1 β con una mayor producción de quimiocinas proinflamatorias como ligando de quimiocina 2 (CCL2, también se conoce como proteína quimioatrayente de monocitos 1, MCP-1), quimiocina ligando 20 (CCL20 también llamada quimiocina regulada por activación hepática o la proteína inflamatoria macrófaga-3) y ligando 2 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCL2, o proteína inflamatoria de macrófagos 2-alfa MIP-2 α , o proteína beta de crecimiento regulado) que inducen la migración de células inmunes desde la periferia y afecta la integridad de la BHE, por lo que favorecen la neuroinflamación. Los astrocitos en la vejez mantienen una regulación positiva de varios genes relacionados con la inmunidad, además de una desregulación de genes asociados con el citoesqueleto, la proliferación, la apoptosis y la proteólisis mediada por ubiquitina que ocurre en el cerebro envejecido (Newcombe et al., 2018; Sikora et al., 2021).

Ante un evento de lesión aguda, los astrocitos se vuelven reactivos, por lo que se observan con aspecto hipertrófico, con aumento de la proliferación y expresión de una proteína citoesquelética llamada proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y otras como la vimentina (VIM), este proceso se conoce como astrogliosis. En el envejecimiento, también se ha descrito que aumentan estas proteínas, aun sin un evento de alarma. Otra diferencia de los astrocitos de la vejez es el nivel de glutamato debido a una reducción en el nivel de transportadores de glutamato (Sikora et al., 2021).

Se ha planteado la pregunta de si la disfunción de los astrocitos podría contribuir al deterioro cognitivo en el envejecimiento. En un estudio se observa que los astrocitos tienen identidades transcripcionales específicas que cambian con la edad de una manera dependiente de la región. Los astrocitos del hipocampo y del estriado regulan positivamente un mayor número de genes de astrocitos reactivos en comparación con los astrocitos corticales. Además, los cerebros envejecidos formaron muchos más astrocitos reactivos en respuesta al LPS como inductor de neuroinflamación. Se menciona que la regulación positiva inducida por el envejecimiento de los genes de astrocitos reactivos se redujo significativamente en ratones que carecen de las citocinas secretadas por la microglía, lo que indica que la microglía influye en la activación de los astrocitos. Por tanto, los astrocitos pierden la capacidad de llevar a

cabo sus funciones normales, aumentan factores del complemento y se liberan factores tóxicos para las neuronas y los oligodendrocitos. Es así como la regulación positiva de los genes de astrocitos reactivos inducida por el envejecimiento podría contribuir al deterioro cognitivo (Clarke et al., 2018).

Los pericitos también son afectados con la edad, un marcador establecido de lesión de los pericitos *in vivo* es el receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Se ha observado en modelos de ratón un aumento de los niveles de estos receptores que depende de la edad (Montagne et al., 2015; Newcombe et al., 2018).

8.4. Permeabilidad de la BHE y el envejecimiento.

Con la edad, la BHE se vuelve más permisiva al paso de células y demás moléculas. En el SNC de personas jóvenes sanas, las células neurovasculares como células endoteliales, pericitos y astrocitos forman uniones estrechas con las células endoteliales de la BHE para prevenir el paso de células periféricas en respuesta ante señales proinflamatorias. Un mecanismo protector secundario, si se cruzan estas uniones estrechas endoteliales, es dado por los astrocitos al regular el tránsito leucocitario y humoral formando uniones estrechas propias en la glía limitante de la BHE (Newcombe et al., 2018).

Los componentes de la BHE son propensos al envejecimiento y la estimulación crónica por mediadores inflamatorios. Se ha notado que en ratones envejecidos, las células endoteliales de la BHE expresan mayores niveles de TNF- α y menores niveles de las proteínas de unión llamadas occludina-1 y zonula occludens-1 (Newcombe et al., 2018).

La pérdida de la integridad de la BHE es un riesgo importante ya que puede progresar a atrofia del hipocampo y a deterioro cognitivo (Newcombe et al., 2018). En un estudio desarrollado por Montagne y colaboradores, realizan una resonancia magnética con contraste dinámico mejorado (DCE-MRI) y un análisis de post-procesamiento con resoluciones espaciales y temporales para cuantificar la constante de permeabilidad K_{trans} (un parámetro

de la farmacocinética que mide la relación entre el aporte de flujo sanguíneo al tejido, la superficie endotelial y la permeabilidad capilar) en el cerebro humano vivo de personas sin deterioro cognitivo y deterioro cognitivo leve de diferentes rangos de edades. En dicho estudio, las personas sin deterioro cognitivo tenían una pérdida progresiva de la integridad de la BHE que aumentaba con la edad en diferentes regiones. También, se observó que en el envejecimiento se da un mayor K_{trans} en todo el hipocampo, la región CA1 y la circunvolución dentada de la corteza, sin afectar la región CA3. Además, las regiones que tuvieron cambios significativos con la edad fueron en el núcleo caudado, sin notar cambios en la región cortical (como la corteza frontal y la corteza temporal) o subcortical (como el tálamo y el cuerpo estriado), ni en las fibras subcorticales de la materia blanca, el cuerpo calloso y la cápsula interna (Montagne et al., 2015).

La BHE con daño crónico facilita la acumulación de moléculas neurotóxicas derivadas de la sangre en el SNC, incluidas la fibrina, la trombina, la hemoglobina, la hemosiderina, el hierro libre, incluso la plasmina (una enzima que degrada la matriz extracelular), toda esta filtración contribuye a la toxicidad neuronal directa, estrés oxidante y al desprendimiento de neuronas de su matriz extracelular de soporte, que concluye en neurodegeneración progresiva (Montagne et al., 2015).

La inflamación que se puede presentar en la mediana edad se ha asociado con el volumen cerebral en la vejez. Particularmente, se ha observado que los individuos más jóvenes (alrededor de 40 años) con niveles elevados de inflamación sistémica son más propensos a mostrar atrofia cerebral décadas después (Walker et al., 2017).

Capítulo III

Señales inmunológicas de la neurodegeneración en la enfermedad Alzheimer

La EA, como ya se ha mencionado, tiene dos características neuropatológicas: la hiperfosforilación de la proteína axonal Tau que produce NFTs y los depósitos de péptidos A β que causa placas seniles. Asimismo, una característica histológica de la EA es la presencia y la acumulación de astrocitos y microglías reactivas (F. L. Yeh, Hansen, & Sheng, 2017).

Se ha descrito la neuroinflamación como un factor importante en el inicio y el progreso de la enfermedad, donde interviene principalmente la inmunidad innata, a considerar las microglías y los astrocitos. La neuroinflamación de manera crónica como resultado de una serie de eventos que en conjunto pueden inducir lesiones y muerte neuronal conducen a la neurodegeneración. El estrés inflamatorio y las agresiones patológicas inducen a las neuronas estresadas pero viables a exponer señales reversibles que causan estimulación al sistema inmune como la fosfatidilserina o la calreticulina, lo que hace que las neuronas sean fagocitadas por las microglías. Por otra parte, la activación del sistema del complemento promueve la formación de complejos de ataque a la membrana (MAC), creando poros en las membranas celulares para inducir la lisis celular. Otro evento importante es la producción de sustancias tóxicas como ROS y óxido nítrico (NO) que pueden dañar o matar directamente las neuronas en el microambiente del SNC (Y. Shi & Holtzman, 2018).

Estos procesos de neuroinflamación conducen al daño neuronal y, por tanto, a la neurodegeneración que condiciona la EA. En detalle, causa síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias que puede causar disfunción sináptica, inhibición de la neurogénesis, afectación de los receptores neuronales con una sobreactivación de las proteínas quinasas que desencadenan vías de señalización que activan la hiperfosforilación de Tau cerebral en residuos que no se modifican en condiciones fisiológicas normales (Guzman-Martinez et al., 2019).

Hay señales de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que pueden inducir la activación inmunológica, como traumas, residuos de bacterias, virus, hongos, proteínas endógenas anormales, sobrecarga de hierro, agentes oxidantes, factores del complemento, etc., a través de receptores inmunes innatos PRR como los TLR, los receptores scavenger (SR) y los receptores RAGE, que comprenden una gran cantidad de señales, que representan un peligro para la homeostasis del SNC (Guzman-Martinez et al., 2019; Leng & Edison, 2021).

9.1. Microglía asociada a la enfermedad (DAM)

El papel de la microglía en los procesos neurodegenerativos es dual, ya que permite disminuir la acumulación de A β al estimular la fagocitosis, el aclaramiento y la degradación, pero por otro lado, la activación microglial crónica conduce a la secreción de citocinas proinflamatorias, lo que contribuye a la pérdida neuronal (ver figura 6) (Thawkar & Kaur, 2019).

La DAM se asocia a la supresión de genes homeostáticos microgliales como, por ejemplo, *Mef2a*, *Mafb*, *Sall1* y *Egr1*, éste último codifica por la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1. Además, se asocia a la inducción de genes relacionados con la señalización de APOE, que activa el TREM2 y la proteína de unión a la proteína tirosina quinasa TYRO (TYROBP), y también es característico la supresión de la señalización de TGF β en la microglía (Y. Shi & Holtzman, 2017).

Se ha demostrado que al administrar neuronas en apoptosis en el cerebro de ratones se suprime la firma homeostática de la microglia. El cambio de fenotipo microglial está regulado por la activación de la señalización de TREM2-APOE a través de la fosfatidilserina expuesta en las neuronas apoptóticas. Por tanto, las DAMs se activan para fagocitar neuronas apoptóticas (Butovsky & Weiner, 2018).

Las placas A β se encuentran rodeadas de microglías donde interactúan y es considerada una característica importante de los pacientes con EA. Los agregados de A β son capaces de inducir la activación de las microglías que una vez activadas modifican la expresión de diferentes marcadores de superficie, como los PPR y el MHC-II, y liberan IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α , quimiocinas como el MCP-1 y MIP-1. También sintetizan y liberan factores citotóxicos de vida corta, como superóxido (O $_2^-$), NO y ROS. Además, su capacidad funcional, específicamente la fagocitosis, se ve deteriorada. También, ocurre una acumulación de monocitos y microglía alrededor de los vasos sanguíneos, debido a la proteína quimioatrayente CCL2 y su receptor de afinidad CCR2 (Guzman-Martinez et al., 2019).

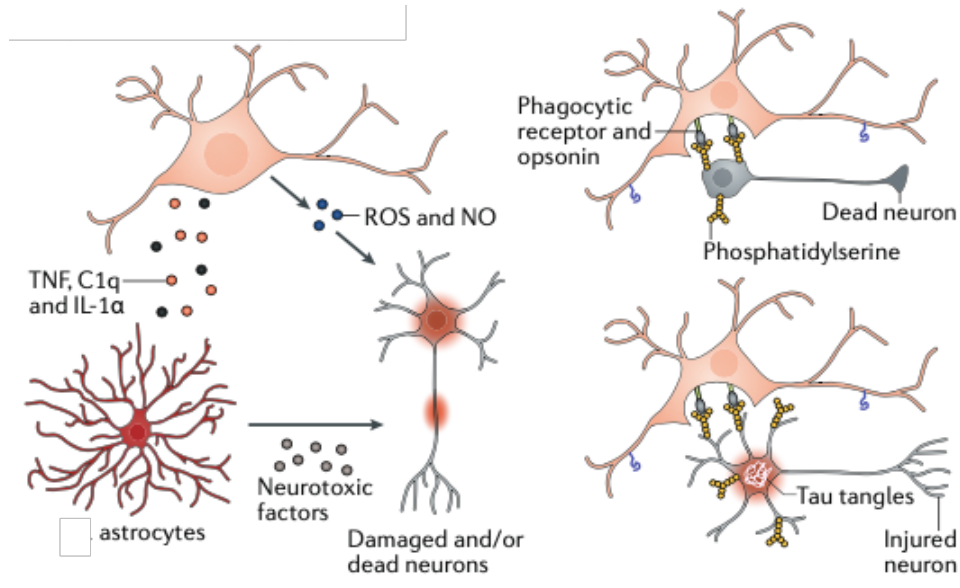


Figura 6. DAM (Y. Shi & Holtzman, 2017).

9.2. Astroglisis reactiva

EL estado de astroglisis reactiva, definido como alteraciones morfológicas (hipertrofia) y funcionales de los astrocitos, se observa en las enfermedades neurodegenerativas y en lesiones cerebrales (Osborn et al., 2016). Se caracteriza por la regulación aumentada de

proteínas de filamentos intermedios como la GFAP, VIM, sinemina y nestina (Acosta, Anderson, & Anderson, 2017).

Los estímulos de la astrogliosis incluyen el trifosfato de adenosina (ATP), mediadores secretados como la endotelina-1 y citocinas proinflamatorias como la IL-1 y el TNF- α , entre otros, que muchos de estos son provenientes de las microglías o de los mismos astrocitos, ya que pueden actuar de forma autocrina y paracrina. La razón de la astrogliosis en sí, es la regeneración, la inmunomodulación y la neuroprotección al limitar el daño con la formación de cicatrices, reparar la BHE, remodelar el tejido y proporcionar sustratos energéticos cuando el suministro es bajo o se necesita un suministro alternativo de sustratos. Sin embargo, en algunos casos esta respuesta es severa o excesiva, y puede causar procesos neuropatológicos que incluyen liberación de glutamato excitotóxico, producción de citocinas inflamatorias, edema debido a la regulación positiva de los canales de agua de la AQP4, generación de ROS y ruptura de la BHE (Acosta et al., 2017; Frost & Li, 2017; Osborn et al., 2016).

Los astrocitos se encuentran hipertrofiados alrededor de las placas A β y pueden servir como barreras protectoras para las neuronas, pero por otro lado, conforme aumenta la astrogliosis, aumenta también el deterioro cognitivo ya que la placa senil se estabiliza. Además, se asocia a una regulación a la baja de transcripción de genes de la estructura celular, como la familia de la miosina y los genes relacionados con la actina y la adhesión, y aquellos involucrados en las vías de señalización intracelular (Osborn et al., 2016). Los procesos astrocíticos (que se refieren a la ramificación de su morfología) proliferan y se hipertrofian, convirtiéndose en un componente de placas, mientras que los astrocitos distales a las placas amiloides sufren atrofia (Acosta et al., 2017).

Las citocinas que secretan los astrocitos capaces de inducir inflamación son en particular interferón gamma (IFN- γ), interleucina 1b (IL-1b), TNF- α , y IL-6; además factores como el C1q, y se encuentran en mayor cantidad en cerebros humanos con EA. Se ha observado que el A β activa la vía NF- κ B en los astrocitos, lo que resulta en una mayor liberación del complemento C3, que a su vez actúa sobre los receptores C3a de las neuronas y la microglía,

lo cual causa disfunción neuronal y activación microglial (Frost & Li, 2017; Leng & Edison, 2021).

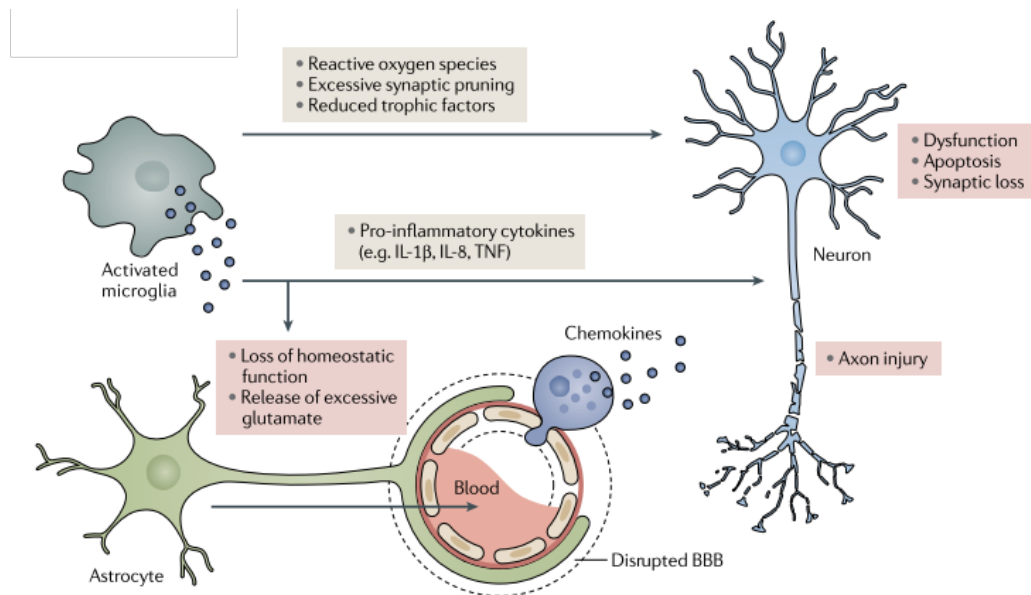


Figura 7. Astroglisis reactiva (Leng & Edison, 2021).

El factor de transcripción llamado transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) influye en la vía de señalización que induce la astroglisis. Se ha observado que en modelos murinos donde se bloquea el STAT3 hay niveles reducidos de A β y de placas seniles, además las microglías cercanas a la placa tenían una morfología más compleja, con mayor capacidad de fagocitosis de A β , y los astrocitos mostraron una menor activación de citocinas proinflamatorias (Reichenbach et al., 2019).

Otras células involucradas en la neuroinflamación son las células endoteliales capilares y las células sanguíneas infiltrantes, especialmente cuando la BHE sufre daño bioquímico o mecánico (Leng & Edison, 2021).

9.3. TREM2

El receptor TREM2 es una proteína transmembrana que contiene un dominio de inmunoglobulina (Ig) de tipo V que se expresa en fagocitos mononucleares como microglía, osteoclastos y macrófagos alveolares (Ulrich, Ulland, Colonna, & Holtzman, 2017). Se codifica por un grupo de genes *trem* relacionados (*trem1*, *trem2*, *trem4* y *trem5*) en el cromosoma 6p21.1. Se une a lipoproteínas como APOE que es la principal apolipoproteína en el SNC, y a otros ligandos polianiónicos. Reconoce la forma de APOE lipidada como la APOE no lipidada, aunque esta última con menor afinidad. Por tanto, responde ante los cambios en el microambiente lipídico que pueden ocurrir durante la acumulación de A β y la degeneración neuronal en la EA (Wang et al., 2016).

El TREM2 se une a nivel transmembrana con la proteína adaptadora de señalización llamada DAP12 (también conocida como TYROBP) a través de una interacción electrostática entre una lisina conservada en TREM2 y ácido aspártico en DAP12 (Ulrich et al., 2017). Dicha unión permite la fosforilación de residuos de tirosina dentro de la región del motivo de activación basada en tirosina inmunorreceptora (ITAM), por lo que activa la tirosina quinasa del bazo (Syk) y genera cascadas de señalización, que causa la activación de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), junto con la elevación de Ca²⁺ intracelular a través de la liberación de reservas de Ca²⁺ reguladas por inositol trifosfato (IP3) (Carmona et al., 2018; Griciuc et al., 2020).

La activación de TREM2 promueve la supervivencia celular, proliferación, regula la fagocitosis y secreción de citocinas y quimiocinas. Además, aumenta la activación de las integrinas, facilitando así la adhesión y la remodelación del citoesqueleto de actina. La deficiencia de TREM2 evita el agrupamiento de la microglía alrededor de las placas amiloides provocando déficits en la barrera que limita la lesión neuronal (Parhizkar et al., 2019; Wang et al., 2016; F. L. Yeh et al., 2017).

La expresión de TREM2 en el SNC está regulada durante todo el desarrollo y su patrón de expresión varía en las diferentes regiones, siendo expresada principalmente en la materia blanca, el hipocampo y la médula espinal. Además, se ha demostrado que la expresión de

TREM2 depende del microambiente neurológico asociado a la inflamación, lesión y enfermedad. Esto se ha observado no solo a nivel del SNC, sino también en pulmón donde los estímulos que inducen una respuesta inflamatoria en el pulmón aumentan la expresión de TREM2 en los macrófagos alveolares, también una dieta alta en grasas aumenta la inflamación y la expresión de TREM2 en el tejido adiposo, el hígado y el cerebro (Jay, Von Saucken, & Landreth, 2017).

La expresión y señalización de TREM2 influye en el número de células mieloides, se ha descrito que la deficiencia de TREM2 previene aumentos en las poblaciones de células mieloides cerebrales en respuesta a una lesión cerebral traumática, isquemia, envejecimiento, y en la respuesta inicial a la desmielinización, pero no así en eventos de sepsis en los que, al contrario, aumenta el número de células mieloides. Asimismo, la deficiencia de TREM2 y de DAP12 también evita aumentos locales en las células mieloides alrededor de las placas A β en la EA (Jay et al., 2017). Continuo a esto, el número de microglías asociadas a las placas A β se reducen significativamente en ratones deficientes en TREM2, y se acumula un mayor número de neuritas (prolongaciones de las neuronas) distróficas alrededor de dichas placas. Se considera que la interacción microglia-placa mediada por TREM2 puede ser crítica para compactar fibrillas de amiloide (Zhou, Ulland, & Colonna, 2018).

A pesar de que el receptor TREM2 se ha asociado a microgliosis, no es claro su papel en los cambios de la fosforilación o agregación de la proteína Tau, se reconoce que TREM2 solo aumenta mucho después del desarrollo de la red neurofibrilar en modelos con ratones transgénicos P301S de la línea PS19, que consiste en un modelo ampliamente usado en el estudio de la taupatía en la EA, por su agregación de la proteína Tau hiperfosforilada (Jay et al., 2017).

Los estudio con GWAS han permitido observar variantes raras de TREM2 que conducen a un mayor riesgo de desarrollar EA (Griciuc et al., 2020; Wang et al., 2016). La variante más común estudiada que se asocia a riesgo es la rs75932628, que corresponde a un polimorfismo de nucleótido único (SNP) dado por un cambio de Arg a His en el aminoácido 47 (R47H) (F.

L. Yeh et al., 2017). Otra variante asociada a mayor riesgo de EA es rs6910730G en TREM1 que pertenece a otro grupo de genes *trem*. Por el contrario, una variante sin sentido en TREML2 (S144G) puede proteger contra el desarrollo de EA (Ulrich et al., 2017).

R47H es una mutación con pérdida de función que afecta la expresión y disminuye la afinidad de TREM2 por los ligandos lipídicos y la activación de TREM2 inducida por lípidos (Ulrich et al., 2017).

9.4. Moléculas que intervienen en la neurodegeneración

9.4.1. Receptores TLR

Los TLR son una familia de PRR. Tienen un dominio de repetición rica en leucina (LRR) amino-terminal y una cola intracelular carboxi-terminal que contiene un dominio homólogo Toll/receptor de interleucina-1 (TIR). Los TLR contienen un número variable de dominios LRR extracelulares, que son los dominios implicados en la unión del ligando y la dimerización de TLR. Se da un reclutamiento de las proteínas adaptadoras citoplasmáticas como el factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y proteína de interacción Toll (TOLLIP) y la activación de genes dependientes de NF- κ B, como TNF- α , IL-1 e IL-6 (Dansokho & Heneka, 2018).

En EA son particularmente importantes TLR2 y TLR4. Dichos receptores detectan y responden a la presencia de diferentes especies de A β .

El TLR4 responde a estímulos de formas fibrilares y oligoméricas de A β . La activación de la microglía causa liberación de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, TNF α , quimiocina ligando 5 (CCL5), MIP-1 α , MCP1 y estimula el receptor TLR4 de manera similar al LPS. Asimismo, en ratones APP/PS1 la estimulación leve de TLR4 con MPL (monofosforil lípido A), un lípido derivado del LPS, mejora la fagocitosis por parte de la microglía y los monocitos de A β *in vitro* e *in vivo*, lo que resulta en una menor deposición de amiloide y menos daño neuronal (Dansokho & Heneka, 2018).

En la EA, se han observado efectos diferentes, por un lado el TLR4 participa en la eliminación de péptidos A β y también en la liberación de factores neurotóxicos durante los procesos neuroinflamatorios de la EA (Su, Bai, Zhou, & Zhang, 2016). Por otro lado, el TLR4 responde a estímulos de proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1) y las proteínas de choque térmico (HSP) que se han identificado como DAMPs en la EA, que desencadenan una vía inflamatoria. Las HSP provienen de las células apoptóticas y necróticas, causan daño axonal extenso, muerte neuronal y pérdida de oligodendrocitos (Su et al., 2016). La HMGB1 es una proteína de unión a ADN localizada en el núcleo que se libera por la activación celular y la apoptosis, causa producción de citocinas a través del TLR4 e induce quimiotaxis a través de su interacción con el factor 1 derivado de células estromales, (también conocido como quimiocina 12 con motivo C-X-C, CXCL12). La HMGB1 se encuentra aumentada en cerebros con EA, y se ha observado que provoca degeneración neuronal junto con la cascada amiloide (Paudel et al., 2020).

El TLR2 responde a la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL ox) y a los péptidos oligoméricos y fibrilares A β (fA β). La estimulación de la microglía a través del TLR2 induce la producción de moléculas proinflamatorias (iNOS, TNF α , IL-1 β , IL-6) y la regulación positiva de las integrinas de la superficie celular (CD11a, CD11b, CD11c, CD68). Se ha demostrado que las microglías deficientes de TLR2 producen niveles menores de moléculas proinflamatorias, mejoran la fagocitosis de A β y, con ello, hay una reducción de la acumulación de placas con mejora de las funciones cognitivas; también, se asocia a un aumento de moléculas antiinflamatorias como IL-10, arginasa 1, quitinasa similar-3 (Dansokho & Heneka, 2018).

En el cerebro tanto de pacientes como en modelos animales con EA se han observado niveles aumentados de expresión de TLR2. La activación de TLR2 con peptidoglicano (PGN) puede promover la fagocitosis de A β por parte de la microglía. Por otro lado, se menciona que en ratones deficientes de TLR2 el A β 42 no induce la expresión de la iNOS y, además, las neuronas y las sinapsis tienen protección contra la neurotoxicidad inducida por A β (Su et al., 2016). Asimismo, el bloqueo de la función de TLR2 inducido por anticuerpos neutraliza la

liberación de citocinas proinflamatorias inducidas por A β y la lesión de las células neurales. El tratamiento a modelos murinos con anticuerpos anti-TLR2 de la microglía estimulada con LPS y A β aumenta la captación fagocítica de A β a través de la atenuación del LPS y la activación del inflammasoma inducida por A β . Además, se observó que disminuye la expresión de 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6 bifosfatasa (PFKFB) 3 y, por lo tanto, disminuye el aumento de la glucólisis en microglía tratada con LPS y A β (Kumar, 2019)

Contrario a lo anterior, también se ha publicado que la deficiencia genética en TLR2 contribuye a deterioros más graves de la memoria espacial y contextual en modelos murinos APP/PS1, y la reintroducción del gen TLR2 restaura este daño cognitivo y un aumento de los niveles de A β 1-42 tóxico (Dansokho & Heneka, 2018; Su et al., 2016).

La activación de TLR2 influye en otros componentes funcionales que han sido implicados en la EA. Por ejemplo, promueve la actividad del receptor tipo 1 del péptido formilo (FPR1) y la metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9), estos desempeñan un papel en el aclaramiento de A β y la neuroinflamación en la EA. Además, influye en la regulación positiva del receptor relacionado con la IL-1 de Ig simple (SIGIRR) y el receptor γ activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) por la vía PI3/AKT (Su et al., 2016).

Se han descrito complejos por asociación con otros TLR y receptores de superficie celular como TLR4-TLR6 y CD36 (mencionado más adelante), TLR2-TLR4 y CD14. La deficiencia de CD14, TLR2 o TLR4, en células de la microglía y macrófagos, provoca una deficiente capacidad para unirse y fagocitar fA β y reduce la producción de ROS (Dansokho & Heneka, 2018).

En un estudio de Shmuel-Galia y colaboradores se observa que el bloqueo de la activación de TLR4-TLR6 puede prevenir la neurodegeneración al evitar neuronas dañadas. En dicho estudio se observa que interferir con la dimerización de TLR4-TLR6 con la ayuda de un péptido derivado de TLR4 causa una reducción de la inflamación por una secreción reducida

de mediadores proinflamatorios, y un aumento de la fagocitosis A β , lo que se traduce en el mantenimiento de las neuronas (Shmuel-Galia et al., 2017).

9.4.2. CD36

El CD36 se encuentra en macrófagos, microglías y astrocitos, está involucrado en el reconocimiento de ligandos endógenos modificados, incluyendo LDLox, fA β y A β soluble (sA β). Presenta funciones duales en la EA, por un lado, induce la activación de la microglía y la liberación de mediadores inflamatorios cuando se une a A β ; en contra parte, induce la fagocitosis y el aclaramiento de A β . La microglía y los macrófagos deficientes en CD36 muestran una secreción reducida de MCP-1, ROS, TNF α e IL-1 β (Yu & Ye, 2015).

El fA β induce un aumento en la expresión de ARNm de CD36 en células de la microglía. El reconocimiento de fA β por CD36 genera producción de ROS a través de la formación de un complejo receptor con CD47 y la α 6 β 1-integrina que, a su vez, impulsa una cascada de señalización basada en tirosina quinasa que conduce a la estimulación de la actividad fagocítica (Yu & Ye, 2015).

El complejo TLR4-TLR6-CD36, mencionado anteriormente, estimula el reclutamiento de la microglía e induce la producción de mediadores inflamatorios en el cerebro. En modelos murinos con EA, el aumento de la expresión de CD36, a través de la administración del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (NRF2) o IL-4/IL-13 en el cerebro, mejora la fagocitosis y el aclaramiento de A β (Yu & Ye, 2015).

9.4.3. CD33

El CD33 pertenece al grupo de SIGLEC y es un receptor de células mieloides que se expresa exclusivamente por microglía y macrófagos en el cerebro. Se ha estudiado su papel en la EA a través de GWAS, donde se presentan dos principales variantes de riesgo para EA:

rs3865444 y rs12459419 (Zhao, 2019). El alelo rs3865444C se ha asociado con un mayor riesgo de EA, este alelo también se ha relacionado con un deterioro cognitivo más severo en la EA. Por el contrario, el alelo rs3865444A confiere protección contra tal enfermedad (Estus et al., 2019).

La expresión de CD33 aumenta en el cerebro de los pacientes con EA. Una mayor expresión de CD33 en el lóbulo parietal se asocia con un deterioro cognitivo más severo de la EA, su papel en la enfermedad está ligado a A β y no en relación con la proteína Tau. Se ha observado que la reducción de CD33 permite una fagocitosis más eficaz de A β patógeno por parte de la microglía (Zhao, 2019).

9.4.4. Quimiocina CX3CL1

El ligando 1 de la quimiocina CX3C (CX3CL1) es una quimiocina que se encuentra transmembrana o en forma secretada, caracterizada por el dominio C-XXX-C. Es una molécula de adhesión celular producida por neuronas que está altamente expresada en regiones principales de cambios patológicos en la EA, como el hipocampo y la corteza cerebral (Fan et al., 2019).

CX3CL1 desempeña un papel neuroprotector en el SNC ya que reduce la neurotoxicidad y la activación microglial, y tiene un efecto sobre el aclaramiento de A β y la acumulación de Tau hiperfosforilada en la EA. La forma unida a la membrana se puede escindir en catepsina S, ADAM-10 y ADAM-17. La fracción soluble funciona como una molécula de señalización entre las interacciones neurales y microgliales a través del CX3CR1. Dicho receptor se encuentra principalmente en la microglía y parcialmente en los astrocitos (Chen, Zhao, Guo, Xu, & Yin, 2016). La interacción de CX3CL1 con su receptor CX3CR1, genera una transducción de señales entre las células para regular las respuestas neuroinflamatorias, la infiltración de leucocitos, la modulación de la activación glial en el SNC y otras funciones (Chen et al., 2016; Fan et al., 2019).

Durante el desarrollo posnatal la señalización de CX3CL1 puede actuar como un agente quimiotrópico para atraer células microgliales dentro del cerebro, ya que en ratones *Cx3cr1*^{-/-} en la región CA1 del hipocampo se ha observado un número reducido de microglías. CX3CL1 también inhibe la migración de células neuronales (Mecca, Giambanco, Donato, & Arcuri, 2018).

La quimiocina CX3CL1 inhibe la producción de TNF- α , NO y superóxido en cultivos de células neuronales-gliales, es modulador neuronal endógeno y puede limitar la activación de las microglías en la EA al reducir la inflamación, la activación de las células microgliales se produce cuando los niveles de CX3CL1 disminuyen (Pawelec, Ziemka-nalecz, Sypecka, & Zalewska, 2020).

9.4.5. Sistema del complemento

El sistema del complemento es conocido por su capacidad de defender al cuerpo ante estímulos de peligro, pero además por causar daño a lo propio, tanto indirectamente a través del reclutamiento y activación de células inmunes, como directamente a través de su efector citotóxico, el MAC. La activación sostenida de forma crónica, como falla en la regulación de la activación o bloqueo de señales inhibitorias, provoca inflamación y daño tisular.

El SNC no es la excepción a estos eventos, sino que es susceptible al daño causado por la desregulación del complemento porque sus células residentes, neuronas y glía están pobremente protegidas de los productos de la activación del complemento (Morgan, 2018). Se menciona que las neuronas de los pacientes con EA expresan proteínas del complemento de la vía clásica en un grado mayor en comparación con las neuronas del cerebro que están afectadas por la EA (Azizi et al., 2015).

El A β puede activar las vías clásicas y alternativas del complemento en áreas del cerebro asociadas a la patología de la EA, incluso en ausencia de anticuerpos. De igual manera la proteína Tau es un activador independiente de anticuerpos de la vía clásica del complemento

y así puede conducir a un aumento de la fosforilación de las proteínas Tau y a la formación de NFTs, que dan como resultado niveles elevados de MAC en los cerebros con EA (Azizi et al., 2015).

Durante el desarrollo, C1q y C3 median la vía de poda sináptica del desarrollo normal por la eliminación de la sinapsis por la microglía fagocítica. El C1q, la proteína iniciadora de la cascada del complemento clásica, aumenta antes de la deposición notoria de placas A β . La inhibición de C1q, C3 o del receptor del complemento 3 (CR3) en las células microglías reduce su función fagocítica (Hong et al., 2016).

El C1q se une a las placas fA β , cuando se asocia con C1r y C1s y se forma el complejo C1, activa la cascada del complemento, donde se genera por un lado el daño a través de la producción del factor quimiotáctico C5a y después del reclutamiento y activación de células microgliales en el sitio de la lesión; pero por otro lado tiene un efecto protector al aumentar el aclaramiento de A β a través de la opsonización dependiente de C1q y C3 (Azizi et al., 2015).

Se ha observado que la proteína 1B relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad inducida por C1q y el receptor 6 acoplado a proteína G, generan protección mediada por C1q contra la neurotoxicidad A β y se expresan temprano en modelos de ratón con EA (Azizi et al., 2015). El factor del complemento C3 está elevado en la EA y se localiza junto a las placas A β de las neuronas afectadas, al igual que el C1q. En modelos animales, se ha observado un efecto protector de la deficiencia de C3 a la pérdida de sinapsis del hipocampo, dependiente de la edad de una manera específica de la región, y contra el deterioro cognitivo en el envejecimiento normal. El bloqueo del complemento y la señalización de iC3b/CR3 previene la pérdida de la sinapsis inducida por A β en las primeras etapas en ratones jóvenes con EA, antes de que se acumulen las placas A β (Q. Shi et al., 2016).

9.4.6. Vía P2X7-NLRP3

El receptor P2X7 es un canal catiónico trimérico controlado por ATP en altas concentraciones, su activación provoca un influjo selectivo de pequeños cationes (Na⁺, Ca²⁺) y el eflujo de K⁺ de las células. Se encuentra en células inmunes, como macrófagos, mastocitos y células microgliales, y también se puede encontrar en oligodendrocitos, pero en menor grado en astrocitos y neuronas. Pertenece a los miembros de la familia P2X, la subunidad P2X7 tiene dos dominios transmembrana unidos por un gran dominio extracelular (Francistiová et al., 2020; Thawkar & Kaur, 2019).

Diferentes mediadores intracelulares se han asociado con la activación de P2X7R como la calmodulina quinasa II de calcio, el NFκB, la formación de ROS o NOS, el glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3), fosfolipasa D, y el inflammasoma NLRP3. Además, se ha relacionado con varios eventos fisiológicos, entre estos la diferenciación neuronal, el crecimiento axonal, la regulación presináptica, la liberación de neurotransmisores y la activación, migración y proliferación microglial (Francistiová et al., 2020).

La activación sostenida de P2X7 provoca una serie de eventos posteriores, incluida la liberación de mediadores proinflamatorios, hiperexcitabilidad, cambios en la liberación de neurotransmisores y neurogénesis, la apoptosis o necrosis en algunos linajes celulares y la proliferación celular en otros (Francistiová et al., 2020; Jimenez-Mateos, Smith, Nicke, & Engel, 2019).

Se ha observado que el receptor P2X7 está sobreexpresado en las células microgliales que rodean las placas amiloides de los cerebros *post mortem* de pacientes con EA. Se ha confirmado que la regulación positiva de P2X7R en la microglía activada favorece la progresión de la EA. El Aβ forma poros que permiten el flujo de ATP, por lo que aumenta la concentración extracelular de ATP y activa los receptores P2X7 potenciando la actividad sináptica excitadora, y desencadena la liberación de IL-1β (Thawkar & Kaur, 2019).

La inhibición de P2X7R aumenta la actividad de la α -secretasa e induce la escisión de la APP, es decir, favorece la vía no amiloidogénica, por lo que se ha reportado que bloquear dicho receptor reduce el tamaño y el número de placas amiloides del hipocampo en modelos animales, aunque no causa cambios en la microgliosis ni en la liberación de citocinas como IL-1 β (Francistiová et al., 2020; Jimenez-Mateos et al., 2019).

El inflammasoma NLRP3 es un complejo multiproteico compuesto por NLRP3 (ver figura 8), proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y procaspasa-1. Su reclutamiento depende de dos señales:

Señal 1: regulación positiva de NLRP3 inducida por NF- κ B.

La estimulación del receptor TLR4 por LPS induce la transcripción mediada por NF- κ B de pro-IL-1 β y pro-IL-18, y estímulos como el flujo de salida de potasio (K⁺) facilitado por el receptor P2X7 desencadenan la activación del inflammasoma NLRP3. En la EA, diferentes eventos generan moléculas asociadas que pueden activar el inflammasoma, por ejemplo: la fagocitosis del A β provoca la activación del inflammasoma NLRP3 a través del daño lisosómico y la liberación de cathepsina B; A β también se une a las partículas de ASC liberadas durante la activación del inflammasoma, por lo que aumenta la formación de oligómeros de A β (Holbrook et al., 2021). La proteína Tau en forma de monómeros y oligómeros también activa el inflammasoma NLRP3 que, a su vez, afecta la hiperfosforilación y su agregación de una manera dependiente de IL-1 β a través de Tau-quinasas (Ising et al., 2020). Tanto los A β como la proteína Tau son reconocidos por el sistema inmune como DAMPs (Feng, Tan, Wu, Dong, & Zhang, 2020).

Señal 2: ensamblaje del inflammasoma.

Un estímulo adicional que causa un cambio conformacional en NLRP3 conduce al ensamblaje del inflammasoma, el cual, una vez el NLRP3 activado recluta la proteína ASC y se oligomeriza para activar la caspasa-1, escinde la pro-IL-1 β y la pro-IL-18 en sus formas activas, todo esto ocurre en las microglías activadas (Holbrook et al., 2021).

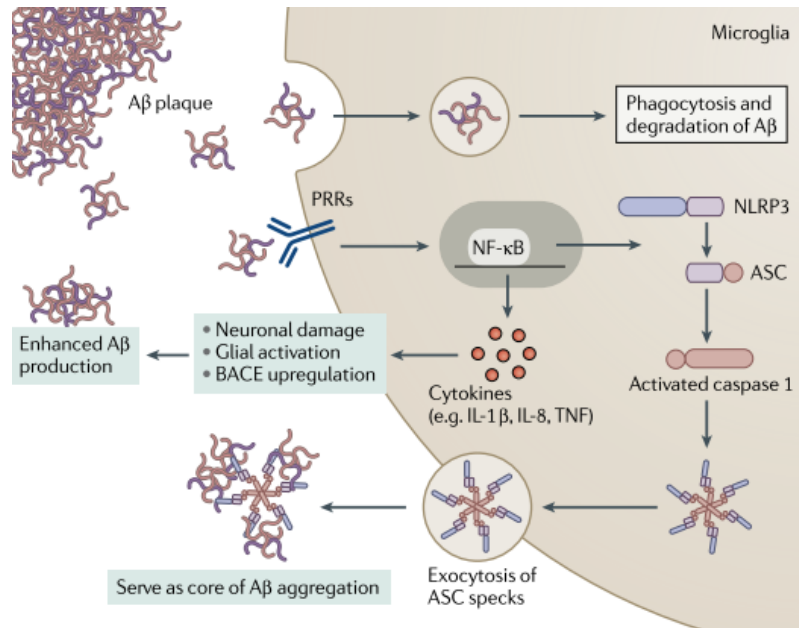


Figura 8. Activación del inflammasoma NLRP3 ante la fagocitosis de Aβ (Leng & Edison, 2021).

Por lo tanto, la sobreactivación de los receptores P2X7 en la microglía por el ATP extracelular provocado por los péptidos Aβ, puede contribuir a la EA inducida por neuroinflamación, a través de la vía del inflammasoma P2X7/NLRP3 que conduce a la liberación de una familia IL-1 de citocinas proinflamatorias IL-1β, IL-18 e IL-33, y así las elevaciones constantes del ATP extracelular y las citocinas proinflamatorias favorecerán la neuroinflamación y la neurodegeneración (Holbrook et al., 2021; Thawkar & Kaur, 2019).

9.4.7. TNF-α

Además de la función ampliamente reconocida como proinflamatorio y potente estímulo para la expresión y actividad de iNOS en el cerebro, el TNF-α es responsable de causar muerte neuronal al activar el receptor 1 de TNF (TNFR1) y reclutar caspasa-8 cuando se inhibe la vía del NF-κB. Además, se puede activar el sistema del complemento, promoviendo la función fagocítica de la microglía, lo que podría resultar en una poda inapropiada de las

sinapsis (Leng & Edison, 2021). Por esto, se ha asociado el TNF- α con la disfunción neuronal; también, interviene en la alteración inducida por A β de los mecanismos moleculares implicados en la función de la memoria y puede estimular la acumulación de proteínas Tau en neuritas mediante la inducción de ROS (Azizi et al., 2015).

10. Conclusiones

El origen de la microglía es claramente distinto a los macrófagos tisulares. Su mantenimiento en el SNC depende de sus características propias de autorrenovación constante a partir de “pooles” locales que surgieron del saco vitelino y persistencia durante largos períodos. No dependen del reclutamiento de progenitores de la circulación sanguínea; aunque las células de la circulación pueden atravesar la BHE y son capaces de realizar algunas funciones inmunológicas de las microglías, no llegan a manifestar un fenotipo propio de éstas.

Las microglías son centinelas de primera línea de la respuesta inmune a nivel del SNC, pero además tienen una serie de funciones fisiológicas no inflamatorias, y se describen como una firma transcripcional única para la microglía homeostática. La ejecución de estas funciones va a depender de la edad, las condiciones del ambiente y la región del SNC.

El principal factor de riesgo para desarrollar EA es la edad. Son varias las características que se han definido de la vejez en asociación con el deterioro cognitivo. Y es que con la edad ocurre un estado proinflamatorio leve normal, sin embargo, aún no es claro el momento donde esta condición puede desregularse y provocar daños. Es razonable pensar que el tiempo es un factor clave ya que la acumulación de daños es progresiva, y que después de toda una vida con varios estímulos, la microglía (principalmente) no logra un retorno a su fenotipo basal de la misma manera. La microglía, con estos cambios acumulativos y duraderos, genera una respuesta exagerada e ineficaz a los estímulos inflamatorios lo que también afecta su capacidad para realizar funciones fisiológicas básicas.

La microglía en estados fisiológicos normales favorece la depuración de péptidos A β por medio de la fagocitosis. Sin embargo, una serie de cambios en el fenotipo de transcripción, que no se pueden atribuir a una razón única, donde uno de los más destacados es la regulación en la señalización de TREM2-APOE, causan neuroinflamación. A su vez, se genera distorsión de la BHE, daño de los astrocitos, y disminuyen las enzimas degradantes de A β como NEP, IDE, ECE1/2, y ACE, también se da una alta expresión de LRP-1 y baja

expresión de RAGE, que en conjunto afectan la degradación de A β , permitiendo que se acumule, y por ello, la formación de placas A β , dañando la respuesta sináptica por la proteína CREB que conduce al deterioro cognitivo, desarrollando de forma progresiva las tres etapas de la EA siendo la demencia la etapa final.

La expresión de TREM2 depende del microambiente neurológico asociado a la inflamación, lesión y enfermedad. La variante más común estudiada que se asocia a riesgo es la rs75932628, que corresponde a un polimorfismo de nucleótido único (SNP) dado por un cambio de Arg a His en el aminoácido 47 (R47H).

Muchas moléculas intervienen de manera dual en el desarrollo de la enfermedad como el CD36, el complemento, los TLR. Tal es el caso de TLR4 que responde a estímulos de formas fibrilares y oligoméricas de A β en la microglía, así como a proteínas HMGB1 y HSP que se han identificado como DAMPs en la EA, que desencadenan una vía inflamatoria, y por otro lado se favorece el reconocimiento para la fagocitosis de la microglía. Del complemento, se pueden activar las vías clásicas y alternativas incluso en ausencia de anticuerpos, por los péptidos A β . Se genera por un lado el daño a través de la producción del factor quimiotáctico C5a y después del reclutamiento y activación de células microgliales en el sitio de la lesión; pero por otro lado tiene un efecto protector al aumentar el aclaramiento de A β a través de la opsonización dependiente de C1q y C3.

Otra característica es el alelo de CD33 rs3865444C que se ha asociado con un mayor riesgo de EA, este alelo también se ha relacionado con un deterioro cognitivo más severo en la EA. Por el contrario, el alelo rs3865444A confiere protección contra tal enfermedad. El CX3CL1 desempeña un papel neuroprotector en el SNC ya que reduce la neurotoxicidad y la activación microglial, y tiene un efecto sobre el aclaramiento de A β y la acumulación de Tau hiperfosforilada en la EA.

Un evento clave de la inflamación es la sobreactivación de los receptores P2X7 en la microglía por el ATP extracelular provocado por los péptidos A β , que activa la vía del

inflammasoma NLRP3 y lleva a la liberación de la familia IL-1 de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-18 e IL-33, además de ASC, ésta última que ayuda como núcleos de unión para la agregación de A β .

La neuroinflamación además de la edad, se asocia al estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, por el aumento de la producción de radicales libres, peroxidación de lípidos, y disminución de la producción de ATP, y menor disponibilidad de la glucosa.

A pesar de que la neuroinflamación se encuentra en estrecha relación con el proceso neurodegenerativo, aún falta por esclarecer si ocurre como consecuencia del trastorno o si influye directamente para su desarrollo. Sin embargo, lo que es claro es que un solo evento no es capaz de causar enfermedad, como es el ejemplo de las placas seniles que se han encontrado en el cerebro de personas con envejecimiento fisiológico. Por tanto, el desarrollo y progreso de la enfermedad es causada por una serie de acontecimientos que se interrelacionan entre sí con el fin de generar fallo neuronal, pérdida de la sinapsis y con esto neurodegeneración. En la Figura 9, se resumen los eventos que se han asociado al desarrollo de neurodegeneración en la EA.

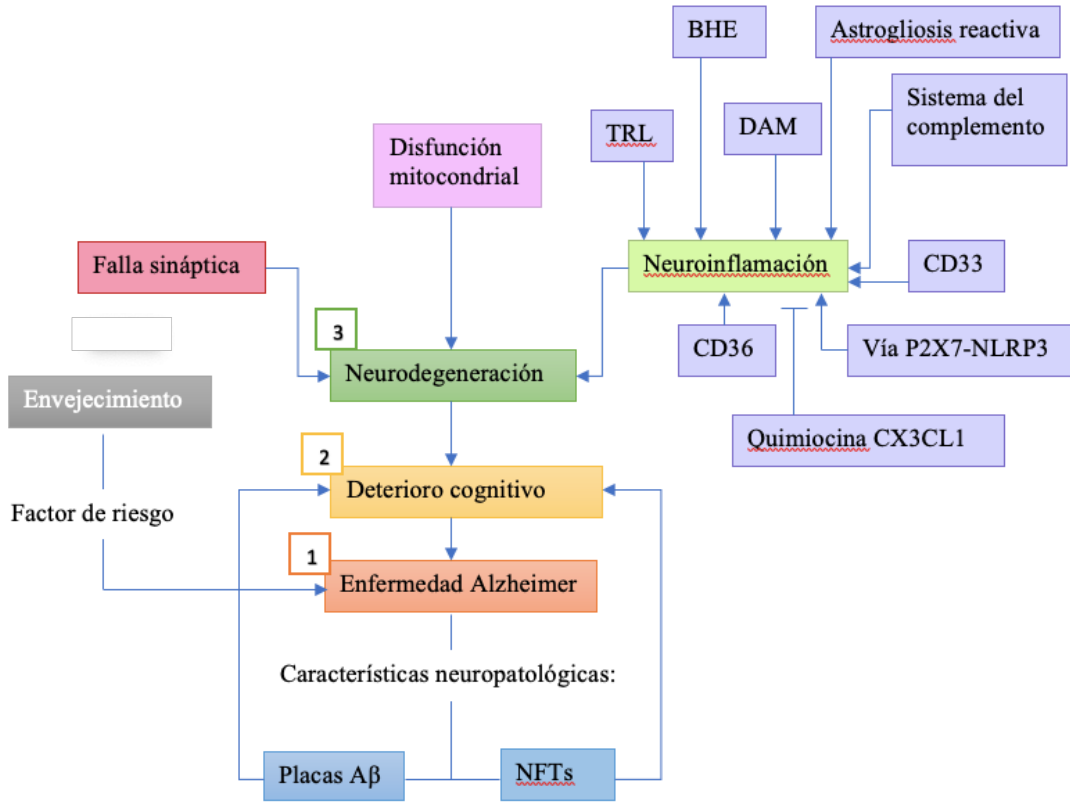


Figura 9. Esquema resumen de la neurodegeneración.

11. Referencias

- Acosta, C., Anderson, H. D., & Anderson, C. M. (2017). Astrocyte dysfunction in Alzheimer disease. *Journal of Neuroscience Research*, *95*(12), 2430–2447. <https://doi.org/10.1002/jnr.24075>
- Angelova, D. M., & Brown, D. R. (2019). Microglia and the aging brain: are senescent microglia the key to neurodegeneration? *Journal of Neurochemistry*, *151*(6), 676–688. <https://doi.org/10.1111/jnc.14860>
- Azizi, G., Navabi, S. S., Al-Shukaili, A., Seyedzadeh, M. H., Yazdani, R., & Mirshafiey, A. (2015). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, *15*(3), e305–e316. <https://doi.org/10.18295/squmj.2015.15.03.002>
- Baker, D. J., & Petersen, R. C. (2018). Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: Evidence and perspectives. *Journal of Clinical Investigation*, *128*(4), 1208–1216. <https://doi.org/10.1172/JCI95145>
- Barage, S. H., & Sonawane, K. D. (2015). Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, *52*, 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.06.008>
- Barragán Martínez, D., García Soldevilla, M. A., Parra Santiago, A., & Tejeiro Martínez, J. (2019). Alzheimer's disease. *Medicine (Spain)*, *12*(74), 4338–4346. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- Benmamar-Badel, A., Owens, T., & Wlodarczyk, A. (2020). Protective Microglial Subset in Development, Aging, and Disease: Lessons From Transcriptomic Studies. *Frontiers in Immunology*, *11*(April). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00430>
- Bennett, F. C., Bennett, M. L., Yaqoob, F., Mulinyawe, S. B., Grant, G. A., Gephart, M. H., ... Barres, B. A. (2018). A combination of ontogeny and CNS environment establishes microglial identity. *Neuron*, *98*(6), 1170–1183.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.014.A>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Salmon, D. P., Jolla, L., Diego, S., & Jolla, L. (2018). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*(9–10), 818–831.

- <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>.Alzheimer
- Böttcher, C., Schlickeiser, S., Sneeboer, M. A. M., Kunkel, D., Knop, A., Paza, E., ... Priller, J. (2019). Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nature Neuroscience*, 22(1), 78–90.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0290-2>
- Butovsky, O., & Weiner, H. L. (2018). Microglial signatures and their role in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19, pages622–635.
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0057-5>.Microglial
- Buttgereit, A., Lelios, I., Yu, X., Vrohling, M., Krakoski, N. R., Gautier, E. L., ... Greter, M. (2016). Sall1 is a transcriptional regulator defining microglia identity and function. *Nature Immunology*, 17(12), 1397–1406. <https://doi.org/10.1038/ni.3585>
- Cai, Q., & Tammineni, P. (2017). Mitochondrial Aspects of Synaptic Dysfunction in Alzheimer’s Disease. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148.
<https://doi.org/10.3233/JAD-160726>.Mitochondrial
- Cai, Z., & Xiao, M. (2015). Oligodendrocytes and Alzheimer’s disease. *International Journal of Neuroscience*, 126(2), 97–104.
<https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1025778>
- Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer’s disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer’s and Dementia*, 12(6), 719–732.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
- Cao, W., & Zheng, H. (2018). Correction to: Peripheral immune system in aging and Alzheimer’s disease. *Molecular Neurodegeneration*, 13(1), 1–17.
<https://doi.org/10.1186/s13024-018-0290-4>
- Carmona, S., Zahs, K., Wu, E., Dakin, K., Bras, J., & Guerreiro, R. (2018). The role of TREM2 in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*, 17(8), 721–730. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30232-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30232-1)
- Chen, P., Zhao, W., Guo, Y., Xu, J., & Yin, M. (2016). CX3CL1/CX3CR1 in Alzheimer’s Disease: A Target for Neuroprotection. *BioMed Research International*, 2016.
<https://doi.org/10.1155/2016/8090918>
- Clarke, L. E., Liddelow, S. A., Chakraborty, C., Münch, A. E., Heiman, M., & Barres, B.

- A. (2018). Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(8), E1896–E1905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800165115>
- Clifford R. Jack Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Physiology & Behavior*, *14*(4), 535–562. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- Congdon, E. E., & Sigurdsson, E. M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *14*(7), 399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
- Custodio, N., Montesinos, R., & Alarcón, J. O. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. Historical evolution of the concept and new diagnostic criteria for Dementia. *Rev Neuropsiquiatr*, *81*(4), 235–250. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
- Da Mesquita, S., Fu, Z., & Kipnis, J. (2018). The Meningeal Lymphatic System: A New Player in Neurophysiology. *Neuron*, *100*(2), 375–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.022>
- Daniele, S., Giacomelli, C., & Martini, C. (2018). Brain ageing and neurodegenerative disease: The role of cellular waste management. *Biochemical Pharmacology*, *158*, 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.10.030>
- Dansokho, C., & Heneka, M. T. (2018). Neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, *125*(5), 771–779. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1831-7>
- dos Santos Picanço, L. C., Ozela, P. F., de Brito Brito, M. de F., Pinheiro, A. A., Padilha, E. C., Braga, F. S., ... da Silva Hage-Melim, L. I. (2018). Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Current Medicinal Chemistry*, *25*, 3141–3159. <https://doi.org/10.2174/09298673236661612131>
- Estus, S., Shaw, B. C., Devanney, N., Katsumata, Y., Press, E. E., & Fardo, D. W. (2019). Evaluation of CD33 as a genetic risk factor for Alzheimer's disease. *Acta*

- Neuropathologica*, 138(2), 187–199. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02000-4>
- Fan, Q., Gayen, M., Singh, N., Gao, F., He, W., Hu, X., ... Yan, R. (2019). The intracellular domain of CX3CL1 regulates adult neurogenesis and Alzheimer's amyloid pathology. *Journal of Experimental Medicine*, 216(8), 1891–1903. <https://doi.org/10.1084/jem.20182238>
- Feng, Y. S., Tan, Z. X., Wu, L. Y., Dong, F., & Zhang, F. (2020). The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 64, 101192. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101192>
- Francistiová, L., Bianchi, C., Di Lauro, C., Sebastián-Serrano, Á., de Diego-García, L., Kobolák, J., ... Díaz-Hernández, M. (2020). The Role of P2X7 Receptor in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13(June), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00094>
- Frost, G. R., & Li, Y. M. (2017). The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. *Open Biology*, 7(12), 1–14. <https://doi.org/10.1098/rsob.170228>
- Griciuc, A., Patel, S., Federico, A. N., Choi, S. H., Innes, B. J., Oram, K., ... Tanzi, R. E. (2020). TREM2 Acts Downstream of CD33 in Modulating Microglial Pathology in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 103(5), 820–835. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.010>.TREM2
- Guoa, L., Tiana, J., & Du, H. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Synaptic Transmission Failure in Alzheimer's Disease. *Physiology & Behavior*, 57(4), 1071–1086. <https://doi.org/10.3233/JAD-160702>.Mitochondrial
- Guzman-Martinez, L., Maccioni, R. B., Andrade, V., Navarrete, L. P., Pastor, M. G., & Ramos-Escobar, N. (2019). Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 10(SEP), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01008>
- Harry, G. J. (2016). *Microglia During Development and Aging*. 139(3), 313–326. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.013>.Microglia
- Hensley, K. (2010). Neuroinflammation in AD:-mechanism, pathologic consequences, and potential for therapeutic manipulation. *Journal of Alzheimers Disease*, 21(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>.Secreted

- Heppner, F. L., Ransohoff, R. M., & Becher, B. (2015). Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(6), 358–372. <https://doi.org/10.1038/nrn3880>
- Herrup, K. (2015). The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nature Neuroscience*, *18*(6), 794–799. <https://doi.org/10.1038/nn.4017>
- Herz, J., Filiano, A. J., Smith, A., Yogev, N., & Kipnis, J. (2017). Myeloid Cells in the Central Nervous System. *Immunity*, *46*(6), 943–956. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.007>
- Hickman, S., Izzy, S., Sen, P., Morsett, L., & El Khoury, J. (2018). Microglia in neurodegeneration. *Nature Neuroscience*, *21*(10), 1359–1369. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0242-x>
- Holbrook, J. A., Jarosz-Griffiths, H. H., Caseley, E., Lara-Reyna, S., Poulter, J. A., Williams-Gray, C. H., ... McDermott, M. F. (2021). Neurodegenerative Disease and the NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in Pharmacology*, *12*(March), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643254>
- Hong, S., Beja-glasser, V. F., Nfonoyim, B. M., Frouin, A., Ramakrishnan, S., Merry, K. M., ... Stevens, B. (2016). Complement and Microglia Mediate Early Synapse Loss in Alzheimer Mouse Models. *Science*, *352*(6286), 712–716. <https://doi.org/10.1126/science.aad8373.Complement>
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, *15*(10), 565–581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- Hu, M. yan, Lin, Y. yao, Zhang, B. jun, Lu, D. li, Lu, Z. qi, & Cai, W. (2019). Update of inflammasome activation in microglia/macrophage in aging and aging-related disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *25*(12), 1299–1307. <https://doi.org/10.1111/cns.13262>
- Ising, C., Venegas, C., Zhang, S., Scheiblich, H., Schmidt, S. V, Vieira-saecker, A., ... Heneka, M. T. (2020). NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature*, *575*(7784), 669–673. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1769-z.NLRP3>
- Jay, T. R., Von Saucken, V. E., & Landreth, G. E. (2017). TREM2 in Neurodegenerative

- Diseases. In *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 12). <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0197-5>
- Jimenez-Mateos, E. M., Smith, J., Nicke, A., & Engel, T. (2019). Regulation of P2X7 receptor expression and function in the brain. *Brain Research Bulletin*, *151*(September 2018), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.12.008>
- Kierdorf, K., Erny, D., Goldmann, T., Sander, V., Schulz, C., Perdiguero, E. G., ... Prinz, M. (2013). Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1-and Irf8-dependent pathways. *Nature Neuroscience*, *16*(3), 273–280. <https://doi.org/10.1038/nn.3318>
- Kolarova, M., García Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J., & Ripova, D. (2012). Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, *2012*(731526). <https://doi.org/10.1155/2012/731526>
- Korin, B., Ben-Shaan, T. L., Schiller, M., Dubovik, T., Azulay-Debby, H., Boshnak, N. T., ... Rolls, A. (2017). High-dimensional, single-cell characterization of the brain's immune compartment. *Nature Neuroscience*, *20*(9), 1300–1309. <https://doi.org/10.1038/nn.4610>
- Kumar, V. (2019). Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *Journal of Neuroimmunology*, *332*(March), 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.03.012>
- Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., ... Pericak-Vance, M. A. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*, *51*(3), 414–430. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0358-2>
- Lee, Y., Han, S. B., Nam, S., Oh, K., & Hong, J. T. (2010). Inflammation and Alzheimer's Disease. *Archives of Pharmacal Research*, *33*(10), 1539–1556. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-1006-7>
- Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, *17*(3), 157–172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- Louveau, A., Plog, B. A., Antila, S., Alitalo, K., Nedergaard, M., & Kipnis, J. (2017).

- Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *Journal of Clinical Investigation*, 127(9), 3210–3219. <https://doi.org/10.1172/JCI90603>
- Ludewig, P., Gallizioli, M., Urra, X., Behr, S., Brait, V. H., Gelderblom, M., ... Planas, A. M. (2016). Dendritic cells in brain diseases. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1862(3), 352–367. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.003>
- Mecca, C., Giambanco, I., Donato, R., & Arcuri, C. (2018). Microglia and aging: The role of the TREM2–DAP12 and CX3CL1–CX3CR1 Axes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 1–27. <https://doi.org/10.3390/ijms19010318>
- Mészáros, Á., Molnár, K., Nógrádi, B., Hernádi, Z., Nyúl-Tóth, Á., Wilhelm, I., & Krizbai, I. A. (2020). Neurovascular Inflammation in Health and Disease. *Cells*, 9(7), 1–23. <https://doi.org/10.3390/cells9071614>
- Ministerio de Salud Costa Rica. (2016). *Norma nacional de atención a personas adultas con deterioro cognitivo y demencia*.
- Montagne, A., Barnes, S. R., Sweeney, M. D., Halliday, M. R., Sagare, A. P., Zhao, Z., ... Zlokovic, B. V. (2015). Blood-Brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, 85(2), 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.032>
- Morgan, B. P. (2018). Complement in the pathogenesis of Alzheimer’s disease. *Seminars in Immunopathology*, 40(1), 113–124. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0662-9>
- Mrdjen, D., Pavlovic, A., Hartmann, F. J., Schreiner, B., Utz, S. G., Leung, B. P., ... Becher, B. (2018). High-Dimensional Single-Cell Mapping of Central Nervous System Immune Cells Reveals Distinct Myeloid Subsets in Health, Aging, and Disease. *Immunity*, 48(2), 380–395.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.011>
- Newcombe, E. A., Camats-Perna, J., Silva, M. L., Valmas, N., Huat, T. J., & Medeiros, R. (2018). Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer’s disease. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>
- Nichols, E., Szoek, C. E. I., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer’s disease

- and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(1), 88–106.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
- Nutma, E., Willison, H., Martino, G., & Amor, S. (2019). Neuroimmunology – the past, present and future. *Clinical and Experimental Immunology*, *197*(3), 278–293.
<https://doi.org/10.1111/cei.13279>
- Osborn, L. M., Kamphuis, W., Wadman, W. J., & Hol, E. M. (2016). Astrogliosis: An integral player in the pathogenesis of Alzheimer’s disease. *Progress in Neurobiology*, *144*, 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.01.001>
- Papadopoulos, Z., Herz, J., & Kipnis, J. (2020). Meningeal Lymphatics: From Anatomy to Central Nervous System Immune Surveillance. *The Journal of Immunology*, *204*(2), 286–293. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900838>
- Parhizkar, S., Arzberger, T., Brendel, M., Kleinberger, G., Deussing, M., Focke, C., ... Ertürk, A. (2019). Loss of TREM2 function increases amyloid seeding but reduces plaque associated ApoE. *22*(2), 191–204. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0296-9>. Loss
- Paudel, Y. N., Angelopoulou, E., Piperi, C., Othman, I., Aamir, K., & Shaikh, M. F. (2020). Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer’s Disease (AD): From Risk Factors to Therapeutic Targeting. *Cells*, *9*(2), 1–26.
<https://doi.org/10.3390/cells9020383>
- Pawelec, P., Ziemka-nalecz, M., Sypecka, J., & Zalewska, T. (2020). The Impact of the CX3CL1/CX3CR1 Axis in Neurological Disorders. *Cells*, *9*(10), 1–17. Retrieved from [doi:10.3390/cells9102277](https://doi.org/10.3390/cells9102277)
- Prinz, M., Jung, S., & Priller, J. (2019). Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*, *179*(2), 292–311. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>
- Prinz, M., & Priller, J. (2017). The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 136–144.
<https://doi.org/10.1038/nn.4475>
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer’s Disease. *The New England Journal of Medicine*, *362*(4), 329–344. Retrieved from [doi: 10.1056/NEJMra0909142](https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142)

- Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Denis Alexander, H., & Ross, O. A. (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in Immunology*, *9*(APR), 1–28.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>
- Regalado-Reyes, M., Furcila, D., Hernández, F., Ávila, J., Defelipe, J., & León-Espinosa, G. (2019). Phospho-tau changes in the human CA1 during Alzheimer's disease progression. *Journal of Alzheimer's Disease*, *69*(1), 277–288.
<https://doi.org/10.3233/JAD-181263>
- Reichenbach, N., Delekate, A., Plescher, M., Schmitt, F., Krauss, S., Blank, N., ... Petzold, G. C. (2019). Inhibition of Stat3-mediated astrogliosis ameliorates pathology in an Alzheimer's disease model. *EMBO Molecular Medicine*, *11*(2), 1–16.
<https://doi.org/10.15252/emmm.201809665>
- Ricciarelli, R., & Fedele, E. (2017). The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Current Neuropharmacology*, *15*(6), 926–935. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170116143743>
- Rua, R., & McGavern, D. B. (2018). Advances in Meningeal Immunity. *Trends in Molecular Medicine*, *24*(6), 542–559. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.04.003>
- Saez-Atienzar, S., & Masliah, E. (2020). Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario. *Nature Reviews Neuroscience*, *21*(8), 433–444.
<https://doi.org/10.1038/s41583-020-0325-z>
- Salter, M. W., & Stevens, B. (2017). Microglia emerge as central players in brain disease. *Nature Medicine*, *23*(9), 1018–1027. <https://doi.org/10.1038/nm.4397>
- Shi, Q., Chowdhury, S., Ma, R., Le, K. X., Hong, S., Caldarone, B. J., ... Lemere, C. A. (2016). Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Sci Transl Med*, *176*(12), 139–148.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6295>.Complement
- Shi, Y., & Holtzman, D. M. (2017). Interplay between innate immunity and Alzheimer's disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nat Rev Immunol.*, *18*(12), 759–772.
<https://doi.org/10.1038/s41577-018-0051-1>.Interplay
- Shi, Y., & Holtzman, D. M. (2018). Interplay between innate immunity and Alzheimer

- disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nature Reviews Immunology*, 18(12), 759–772. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0051-1>
- Shmuel-Galia, L., Klug, Y., Porat, Z., Charni, M., Zarmi, B., & Shai, Y. (2017). Intramembrane attenuation of the TLR4-TLR6 dimer impairs receptor assembly and reduces microglia-mediated neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry*, 292(32), 13415–13427. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.784983>
- Sikora, E., Bielak-Zmijewska, A., Dudkowska, M., Krzystyniak, A., Mosieniak, G., Wesierska, M., & Wlodarczyk, J. (2021). Cellular Senescence in Brain Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13(February), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.646924>
- Spittau, B. (2017). Aging microglia-phenotypes, functions and implications for age-related neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(JUN), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00194>
- Steele, N. Z. R., Carr, J. S., Bonham, L. W., Geier, E. G., Damotte, V., Miller, Z. A., ... Yokoyama, J. S. (2017). Fine-mapping of the human leukocyte antigen locus as a risk factor for Alzheimer disease: A case–control study. *PLoS Medicine*, 14(3), 1–25. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002272>
- Stratoulis, V., Venero, J. L., Tremblay, M., & Joseph, B. (2019). Microglial subtypes: diversity within the microglial community. *The EMBO Journal*, 38(17), 1–18. <https://doi.org/10.15252/emj.2019101997>
- Su, F., Bai, F., Zhou, H., & Zhang, Z. (2016). Microglial toll-like receptors and Alzheimer’s disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 52, 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.010>
- Tan, Y. L., Yuan, Y., & Tian, L. (2020). Microglial regional heterogeneity and its role in the brain. *Molecular Psychiatry*, 25(2), 351–367. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0609-8>
- Tarasoff-Conway, J. M., Carare, R. O., Osorio, R. S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., ... De Leon, M. J. (2015). Clearance systems in the brain - Implications for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 11(8), 457–470. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119>

- Thawkar, B. S., & Kaur, G. (2019). Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 326(August 2018), 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.11.010>
- Tominaga, K., & Suzuki, H. I. (2019). TGF- β signaling in cellular senescence and aging-related pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20). <https://doi.org/10.3390/ijms20205002>
- Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1105–1121. <https://doi.org/10.3233/JAD-161088>
- Ulrich, J. D., Ulland, T. K., Colonna, M., & Holtzman, D. M. (2017). Elucidating the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 94(2), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.042>
- Walker, K. A., Hoogeveen, R. C., Folsom, A. R., Ballantyne, C. M., Knopman, D. S., Windham, B. G., ... Gottesman, R. F. (2017). Midlife systemic inflammatory markers are associated with late-life brain volume: The ARIC study. *Neurology*, 89(22), 2262–2270. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004688>
- Wang, Y., Ulland, T. K., Ulrich, J. D., Song, W., Tzaferis, J. A., Hole, J. T., ... Colonna, M. (2016). TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *Journal of Experimental Medicine*, 213(5), 667–675. <https://doi.org/10.1084/jem.20151948>
- Watanabe, Y., Taguchi, K., & Tanaka, M. (2020). Ubiquitin, Autophagy and Neurodegenerative Diseases. *Cells*, 9(9), 1–15. <https://doi.org/10.3390/cells9092022>
- Yang, S.-H. (2019). Cellular and Molecular Mediators of Neuroinflammation in Alzheimer Disease. *International Neurology Journal*, 23(Suppl 2), S51–S52. <https://doi.org/doi.org/10.5213/inj.1938184.092>
- Yeh, F. L., Hansen, D. V., & Sheng, M. (2017). TREM2, Microglia, and Neurodegenerative Diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 23(6), 512–533. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.03.008>
- Yeh, H., & Ikezu, T. (2019). Transcriptional and epigenetic regulation of microglia in

- health and disease. *Trends Mol Med.*, 25(2), 96–111.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.004>. Transcriptional
- Yu, Y., & Ye, R. D. (2015). Microglial A β Receptors in Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 35(1), 71–83. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0101-6>
- Zhang, C., Wang, Y., Wang, D., Zhang, J., & Zhang, F. (2018). NSAID exposure and risk of Alzheimer's disease: An updated meta-analysis from cohort studies. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(MAR), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00083>
- Zhao, L. (2019). CD33 in Alzheimer's disease - Biology, pathogenesis, and therapeutics: A mini-review. *Gerontology*, 65(4), 323–331. <https://doi.org/10.1159/000492596>
- Zhou, Y., Ulland, T. K., & Colonna, M. (2018). TREM2-dependent effects on microglia in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(JUL), 1–7.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00202>