

La teoría de la neuroinmunomodulación en enfermedades neurodegenerativas: nuevas evidencias científicas

Neuroimmunomodulation in neurodegenerative diseases: new scientific evidence

Inelia Morales^{1,2}, Loredana Arata^{1,2} y Ricardo B. Maccioni^{1,2,3}

Microglial cells play a major role in the innate immunity of the central nervous system. Alterations in the normal cross-talks between microglia and brain neuronal cells may lead to serious disturbances and neurodegenerative diseases. We have postulated that neuroinflammatory processes are a critical factor triggering the pathological cascade leading to neuronal degeneration. In our neuroimmunomodulation theory, external or internal damage signals activate microglial cells, producing cytotoxic factors that induce neuronal degeneration. These factors activate protein-kinases, that lead to tau hyperphosphorylation, and its consequent oligomerization. The tau aggregates released into the extracellular medium favor a positive feedback mechanism that determines neurodegeneration. Nowadays, natural components with a strong anti-inflammatory activity and that cross the blood brain barrier appears as candidates for prevention and treatment of degenerative brain disorders such as Alzheimers' disease.

Key words: Neurodegenerative diseases, neuroimmunomodulation, glial cells, proinflammatory cytokines, tau protein, neuronal cells.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2015; 53 (1): 53-58

Nuevas evidencias científicas

Las células de microglia juegan un papel importante en el sistema inmune a nivel cerebral. La función saludable y apropiadamente regulada de estas células es esencial para la homeostasis del sistema nervioso central (SNC), ya sea en las condiciones normales o en presencia de una enfermedad. Numerosas señales que representan un peligro para la homeostasis del SNC, tales como las

estructuras y/o residuos de bacterias, virus, hongos, proteínas endógenas anormales, factores de complemento, anticuerpos, citoquinas, quimioquinas, entre otros, se unen a determinados receptores de la microglia, entre ellos los *toll-like receptors* (TLR), receptores RAGE, los que inducen su activación¹. Bajo estas condiciones, estas células regulan la expresión de diferentes marcadores de superficie, tales como el complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH-II)² receptores de reconocimiento

Recibido: 07/01/2015

Aceptado: 02/04/2015

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Laboratorio de Biología celular, molecular y neurociencia, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Centro Internacional de Biomedicina (ICC), Santiago, Chile.

³ Departamento de Ciencias Neurológicas, Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

de patrones moleculares (PPRs), produciendo así citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 1 beta (IL-1 β), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 12 (IL-12), interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y también sintetizan y liberan factores citotóxicos de corta vida media como son los radicales superóxido (O $_2^-$), el óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígeno (ROS)^{3,4}. De acuerdo con esto, claramente las células microgliales tienen un papel importante en la inmunidad innata y son la principal fuente de factores proinflamatorios en el cerebro humano.

El proceso de activación microglial es fenotípica y funcionalmente diverso, ya que la respuesta depende del tipo, intensidad y contexto del estímulo, y sobre la base a estos factores puede generarse un efecto neuroprotector o también un posible efecto proinflamatorio. Precisamente, el delicado equilibrio entre los efectos neurotóxicos y neuroprotectores, así como, las acciones pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, determinan la actividad de la microglia en una enfermedad neurológica o en una condición específica.

Sobre la base de la investigación actual, no debemos considerar la activación microglial como un evento de todo o nada, o un solo proceso, sino más bien considerar que las respuestas a los eventos patológicos dependen del contexto celular, y adaptarse mientras se producen los cambios del microambiente. Evidencias importantes sobre la función crítica de la neuroinflamación en enfermedades neurodegenerativas provienen de varios tipos de resultados experimentales: 1) La epidemiología muestra una notable mejoría en la capacidad cognitiva de los pacientes con EA, que han sido expuestos a tratamientos con drogas anti-inflamatorias. Esta evidencia epidemiológica proviene de estudios con pacientes que reciben fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) para sus tratamientos crónicos, a veces por largos períodos de tiempo. Los resultados mostraron una disminución en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA), lo que sugiere que la atenuación de la respuesta inflamatoria ayudaría a prevenir o reducir la posibilidad de desarrollar EA⁵⁻⁷; 2) Los estudios en animales transgénicos demostraron

el efecto neuroprotector de inhibidores contra la enzima ciclooxigenasa (COX-1), la inhibición de estos factores proinflamatorios, en tanto en animales no tratados, se evidenció la neuropatología de cerebros del tipo EA que demuestran la presencia de células gliales activadas; 3) Los estudios en sistemas celulares^{8,9}.

Así, una vez detonada la sobre-activación de las células microgliales, con la consecuente producción de factores citotóxicos y las citoquinas pro-inflamatorias, las que constituyen la causa del fenómeno neuroinflamatorio. Este fenómeno está directamente relacionado con la degeneración neuronal, principalmente por efecto de moléculas⁸ pro-inflamatorias, y la relevancia de la microglia, y de las citoquinas como agentes claves en el desarrollo de trastornos neurodegenerativos del tipo EA⁹.

Sobre la base de estos antecedentes, se llega a la hipótesis de la función de neuroinmunomodulación en la patogénesis de la EA. Hemos postulado que, manifestaciones persistentes de varios signos de daños innatos, de manera prolongada, podría causar la activación microglial de manera estable y permanente, provocando así el status de sobre-activación¹⁰⁻¹³. Un estado de activación incesante desencadenaría el daño neuronal, resultando en una muerte creciente de neuronas, y la liberación de tau patológica hacia el medio extracelular. Sobre la base de esta hipótesis, realizamos estudios que mostraron que los agregados de tau patológicos que inducen la activación microglial, desencadenaron los eventos que llevan a la cascada neuroinflamatoria. Es decir, con el inicio de la muerte neuronal, agregados de la proteína tau patológica se liberan hacia el medio extracelular, lo que causaría la activación de la microglia, favoreciendo un mecanismo de retroalimentación positiva y generando una cascada constante de daño celular¹³ (Figura 1).

Específicamente en la EA, se ha demostrado una alta expresión de mediadores inflamatorios en las proximidades del β -amiloide (A β), de los depósitos de péptidos y filamentos helicoidales apareados (PHF), marcadores clásicos de la EA, que se asocian con zonas de alta neurodegeneración¹⁴. Estudios realizados por el grupo de Kitazawa, mostraron que las células microgliales se activan

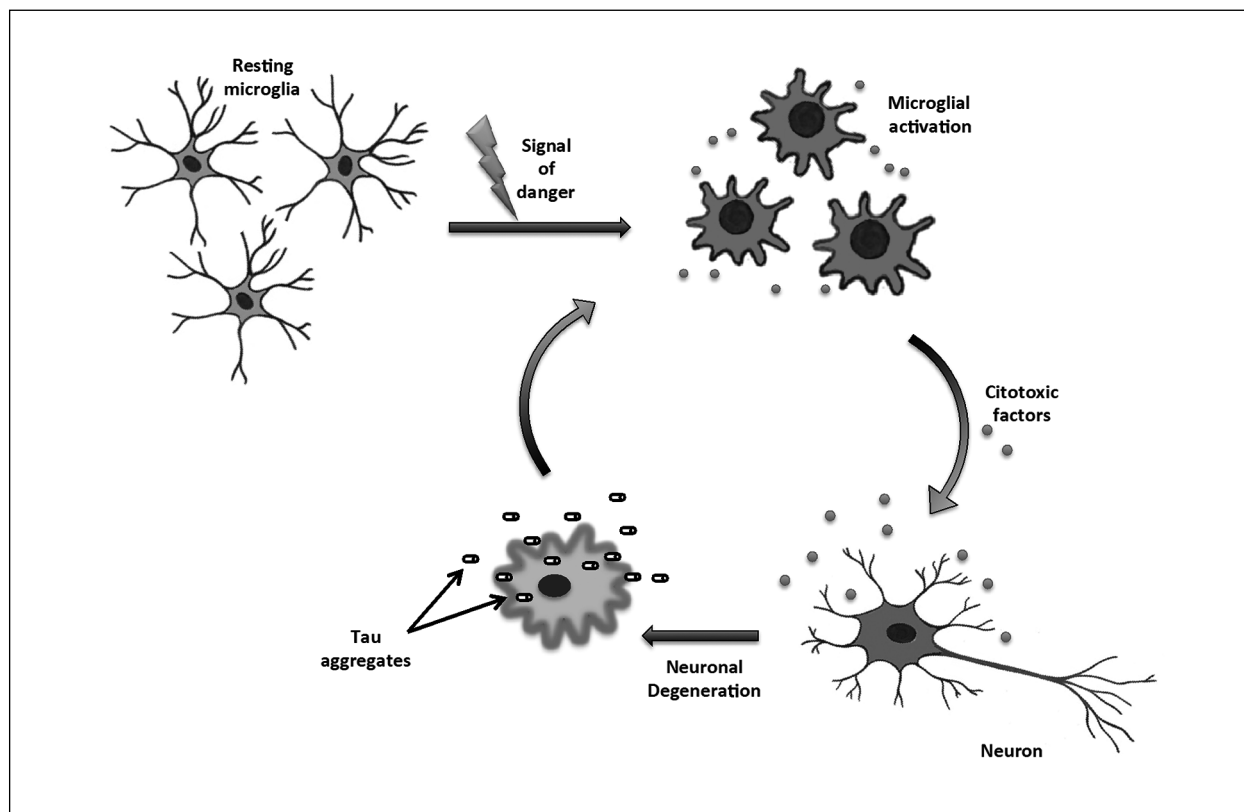


Figura 1. Agregados de tau promueven el proceso de degeneración neuronal mediante la activación de la microglia por efecto de las denominadas *señales de peligro* (entre ellas, la tau patológica), a través de un mecanismo de retroalimentación positiva. La activación microglial por señales que representan un peligro para la homeostasis del SNC, tales como, bacterias, virus, hongos, proteínas endógenas anormales, factores de complemento, anticuerpos, citoquinas, quimioquinas, moléculas pro-oxidantes, entre otros, representan las señales de peligro a la homeostasis del SNC. Todo lo cual parece desencadenar la cascada que conduce a un fenotipo neurodegenerativo. Estos factores actuarían mediante la activación de las células microgliales, lo que a su vez induce la liberación de factores citotóxicos (IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- α , TNF- α , O $_2^-$, NO, ROS), que estimulan la cascada neuroinflamatoria que conduce a la degeneración neuronal. Como consecuencia, neuronas muertas liberan agregados patológicos de tau y oligómeros hacia el medio extracelular, los que promueven una “sobre-activación” de la microglia, generando así una cascada continua de daño celular.

gradualmente y en forma dependiente de la edad, y al mismo tiempo, esta activación se correlaciona con el inicio de la acumulación de péptidos A β fibrilares y la hiperfosforilación de tau.

Al mismo tiempo, los experimentos en ratones transgénicos jóvenes, la exposición a lipopolisacárido (LPS), un conocido inductor de la inflamación del SNC, demostraron que la activación microglial podría exacerbar esta patología, aunque no se observaron alteraciones en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide. Además, LPS indujo significativamente la hiperfosforilación de

tau en sitios específicos, lo que demuestra que la activación microglial fortalece la aparición de marcadores neuropatológicos tales como la formación de ovillos neurofibrilares¹⁵. Por lo tanto, las ideas presentadas anteriormente están estrechamente relacionadas, donde la inflamación y la formación de ovillos neurofibrilares están relacionados de forma secuencial en el desarrollo de EA.

Como se recoge de la información acumulada, las células microgliales se convierten en uno de los puntos de convergencia en el desarrollo del proceso neuroinflamatorio, ya que no sólo el proceso de

activación y los cambios que ocurren determinan esta condición, pero también se demostró que una activación permanente puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y promover un aumento de la infiltración de macrófagos periféricos. Estas alteraciones pueden complicar las proximidades de la zona dañada y contribuir a la disfunción neuronal, acelerando así el proceso neurodegenerativo¹⁶.

Hasta al fecha, los tratamientos para la EA se han establecido sobre la base de la naturaleza de la EA sintomática, y en la mayoría de los casos tratan de contrarrestar la perturbación producida en el nivel de los neurotransmisores implicados en esta enfermedad.

Las terapias basadas en la proteína tau, sugieren que esta proteína es un blanco interesante, debido a que la formación de los PHFs constituyen un evento crítico en el proceso neurodegenerativo. Actualmente, nuestro laboratorio está investigando la actividad antiinflamatoria de una fórmula natural que contiene el Compuesto Andino, un producto natural endémico del norte de Chile, y vitaminas del complejo B (es decir, B6, B9 y B12), que fue llamado BrainUp-10®. Curiosamente, de acuerdo con estudios realizados por el Doctor Cornejo y colaboradores (2011), el principio activo de este compuesto, ácido fúlvico, es capaz de bloquear la auto-agregación de tau *in vitro* que afecta a la longitud y la morfología de los PHFs generados¹⁷. Además, este compuesto tiene la capacidad de desensamblar los PHFs preformados y oligómeros y especies de tau, liberados al medio extracelular. Este compuesto natural es una sustancia anti-inflamatoria potente, y un compuesto nutracéutico¹⁸ biológicamente muy seguro. En un ensayo clínico piloto, los pacientes con EA que se sometieron a tratamiento con este compuesto mostraron una menor tendencia hacia el deterioro cognitivo, sumado a una reducción de los síntomas neuropsicológicos y menor estrés neuropsiquiátrico para los

cuidadores de los pacientes. El Compuesto Andino es una mezcla compleja de sustancias húmicas generadas por la descomposición en el propio suelo de material vegetal a través de cientos o miles de años. Se genera así, un producto natural endémico de la Cordillera de Los Andes. Su principio activo son los ácidos fúlvicos y esta formulación emerge como un nuevo potencial nutracéutico contra desórdenes cerebrales neurodegenerativos¹⁹.

En la actualidad, existen enfoques terapéuticos basados en el uso de antioxidantes, los que se han encontrado, serían capaces de contribuir a una mejor salud y calidad de vida de los pacientes con EA. Los estudios basados en este tipo de compuestos naturales, han ido creciendo, así como la búsqueda de compuestos antioxidantes naturales con una fuerte actividad anti-inflamatoria y que crucen la barrera de sangre a nivel cerebral. Estos aparecen como una alternativa al tratamiento de esta enfermedad. Por lo tanto, una estrategia importante, para prevenir el daño cerebral se basa en los cambios en la dieta y los suplementos alimentarios, alimentos funcionales y nutracéuticos, entre otros múltiples factores, incluyendo ejercicios, vida social activa y actividad intelectual sostenida. Sin embargo, aún queda mucho por investigar, con el fin de validar médicamente este tipo de alternativas naturales, pero su aplicación como un enfoque preventivo es un punto importante a considerar en la búsqueda de nuevas vías para el tratamiento de la EA.

Agradecimientos

La investigación fue apoyada por el subsidio de Fondecyt 1110373, e Innova Corfo proyecta 12IDL2-18218 y Tecnología Avanzada proyecto 14IEAT-28658. Agradecemos la generosa cooperación de Tatiana Ponce, en el desarrollo de este trabajo.

Resumen

Las células microgliales juegan un papel importante en la inmunidad innata del sistema nervioso central. Las alteraciones en la normal diafonía celular, entre microglías y células neuronales cerebrales, pueden conducir a graves disturbios y enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, hemos postulado que los procesos neuroinflamatorios son un factor crítico a desencadenar la cascada patológica que conduce a la degeneración neuronal. En nuestra teoría Neuroinmunomoduladora, señales de daños externos o internos activan las células microgliales, favoreciendo la producción de factores citotóxicos que inducen la degeneración neuronal. Estos factores activan la proteína-quinasa, que conducen a la hiperfosforilación de la proteína tau, y su consecuente oligomerización. Estos agregados de tau liberados al medio extracelular, al activar a la célula microglial, provocarían un mecanismo de retroalimentación positiva favoreciendo la neurodegeneración. Hoy en día, compuestos de origen natural con una fuerte actividad anti-inflamatoria, capaces de cruzar la barrera hematoencefálica del cerebro, aparecen como candidatos para la prevención y el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: *Enfermedades neurodegenerativas, neuroinmunomodulación, células gliales, citoquinas proinflamatorias, proteína tau, células neuronales.*

Referencias bibliográficas

- Venneti S, Wiley CA, Kofler J. Imaging microglial activation during neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4 (2): 227-43.
- Streit WJ, Miller KR, Lopes KO, Njie E. Microglial degeneration in the aging brain-bad news for neurons?. *Front Biosci* 2008; 13: 3423-38.
- Meda L, Baron P, Scarlato G. Glial activation in Alzheimer's disease: the role of Abeta and its associated proteins. *Neurobiol Aging* 2001; 22 (6): 885-93.
- Colton CA, Wilcock DM. Assessing activation states in microglia. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 2010; 9: 174-91.
- McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425-32.
- McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 271-6.
- Town T. Inflammation, immunity, and Alzheimer's disease. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 2010; 9: 129-31.
- Morales I, Farías G, Maccioni RB. Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17 (3): 202-4.
- Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Farías GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci* 2014; 22 (8): 112.
- Fernández JA, Rojo L, Kuljis RO, Maccioni RB. The damage signals hypothesis of Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 329-33.
- Maccioni RB, Farías GA, Rojo LE, Sekler MA, Kuljis RO. What have we learned from the tau hypothesis? *Current Hypotheses and Research Milestones in Alzheimer's Disease* Springer 2009; 2: 49-62.
- Maccioni RB, Rojo LE, Fernández JA, Kuljis RO. The role of neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1153: 240-6.

13. Morales I, Jiménez JM, Mancilla M, Maccioni RB. Tau oligomers and fibrils induce activation of microglial cells. *J Alzheimers Dis* 2013; 37 (4): 849-56.
14. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (3): 383-421.
15. Kitazawa M, Oddo S, Yamasaki TR, Green KN, LaFerla FM. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005; 25 (39): 8843-53.
16. Schmid CD, Melchior B, Masek K, Puntambekar SS, Danielson PE, Lo DD, Sutcliffe JG, Carson MJ. Differential gene expression in LPS/ IFN γ -activated microglia and macrophages: in vitro versus in vivo. *J Neurochem* 2009; 1: 117-25.
17. Cornejo A, Jiménez JM, Caballero L, Melo F, Maccioni RB. Fulvic acid inhibits aggregation and promotes disassembly of tau fibrils associated with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 27 (1): 143-53.
18. Carrasco-Gallardo C, Guzmán L, Maccioni RB. Shilajit: a natural phytocomplex with potential procognitive activity. *Int J Alzheimers Dis* 2012; (2012): 674142.
19. Carrasco-Gallardo C, Farías GA, Fuentes P, Crespo F, Maccioni RB. Can nutraceuticals prevent Alzheimer's disease? Potential therapeutic role of a formulation containing shilajit and complex B vitamins. *Arch Med Res* 2012; 43 (8): 699-704.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Benjamin Maccioni
International Center for Biomedicine.
Avda. Vitacura 3568, of. 513, Vitacura.
Santiago, Chile.
E-mail: rmaccion@manquehue.net