



REVISIÓN

Papel de la glía en la enfermedad de Alzheimer. Futuras implicaciones terapéuticas

I. Lopategui Cabezas^{a,*}, A. Herrera Batista^a y G. Pentón Rol^b

^a Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana, Cuba

^b Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana (CIGB), La Habana, Cuba

Recibido el 30 de agosto de 2012; aceptado el 4 de octubre de 2012

Accesible en línea el 14 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Alzheimer;
Microglía;
Astrocitos;
Degeneración;
Inflamación;
Demencia

KEYWORDS

Alzheimer's disease;
Microglia;
Astrocytes;
Degeneration;
Inflammation;
Dementia

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una compleja enfermedad neurodegenerativa caracterizada por inflamación, neurotoxicidad, estrés oxidativo y gliosis reactiva. La microglía y los astrocitos no solo actúan como células presentadoras de antígenos, sino que constituyen células efectoras, liberando moléculas proinflamatorias que promueven la excitotoxicidad y la neurodegeneración.

Objetivo: En la presente revisión bibliográfica se discute el papel de la glía, específicamente de la microglía y el astrocito en la fisiopatología de la EA y las posibles implicaciones terapéuticas.

Desarrollo: La emergente evidencia del papel patogénico y la activación de vías de inflamación a partir de la microglía y el astrocito, los factores neurotóxicos liberados por estas células cuando están activadas, y cómo estos pueden desestabilizar la homeostasis del sistema nervioso central, sostienen la idea de que la inflamación inducida por la glía amplifica la EA.

Conclusiones: La inhibición de la inflamación por inactivación de la glía, pudiera reducir la producción de factores que contribuyen con la toxicidad, resultando ser un beneficio clínico. La microglía y el astrocito constituyen blancos terapéuticos en el desarrollo de nuevos fármacos para combatir esta enfermedad. Estrategias terapéuticas diseñadas para contrarrestar el efecto perjudicial de la sobreactivación de estas poblaciones celulares deben ser investigadas.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications

Abstract

Introduction: Alzheimer (AD) disease is a complex neurodegenerative disease characterised by inflammation, neurotoxicity, oxidative stress, and reactive gliosis. Microglia and astrocytes not only act as antigen-presenting cells, but also function as effector cells releasing pro-inflammatory molecules that promote excitotoxicity and neurodegeneration.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ilopategui@infomed.sld.cu (I. Lopategui Cabezas).

Objective: In the present review we discuss the role of glia, specifically microglia and astrocytes, in the pathophysiology of AD and possible therapeutic implications.

Development: The growing body of evidence suggesting that microglia and astrocytes play a pathogenic role and activate inflammation pathways, the neurotoxic factors released by these cells when activated, and the way these factors may disrupt the homeostasis of the central nervous system all support the hypothesis that glia-induced inflammation exacerbates AD.

Conclusions: Inhibiting inflammation by deactivating glial cells may reduce the production of factors which contribute to neurotoxicity, and therefore result in clinical improvement. Microglia and astrocytes are therapeutic targets for the development of new drugs to combat this disease. Therapeutic strategies designed to counter the detrimental effects of overactivation of these cell populations should be investigated.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma de demencia más prevalente en todo el mundo, correspondiendo aproximadamente al 50-60% de todas las demencias¹. Teniendo en cuenta que el envejecimiento es un factor de riesgo principal en la aparición de la EA², y por el incremento de las expectativas de vida en algunos países, se podría estimar un incremento de la prevalencia de esta enfermedad. Hasta el momento no se dispone de un fármaco o la combinación de ellos con elevado porcentaje de seguridad y eficacia para tratarla.

Muchos son los factores involucrados en la patogenia de esta compleja enfermedad, y aunque mucho se ha avanzado en su estudio e investigación, aún quedan por resolver numerosas interrogantes. El presente trabajo tiene como objetivo discutir el papel de la glía, específicamente de la microglía y el astrocito en la fisiopatología de la EA y las posibles implicaciones terapéuticas, tomando como blanco estos tipos celulares.

Desarrollo

La EA es un desorden neurodegenerativo que se caracteriza a los niveles tisular y molecular por excesiva acumulación de agregados extracelulares formados por péptidos amiloideos de fundamentalmente 40-42 aminoácidos, que se depositan en forma de placas en el parénquima cerebral, particularmente en la zona del hipocampo y corteza cerebral. La causa primaria del procesamiento de una proteína de aproximadamente 110 kDa; la proteína precursora de amiloide (APP) en la vía amiloidogénica permanece desconocida³, en esta vía la APP es escindida primeramente por la β secretasa, obteniéndose un péptido de 99 aminoácidos anclado a la membrana: el fragmento C terminal β (CTF β) y otro que se ubica en el exterior celular, con características solubles: el APPs- β . Secuencialmente, del fragmento CTF β y por acción del complejo de la γ secretasa se obtienen el péptido A β hacia el exterior celular y el fragmento AICD (dominio intra-citosólico de APP) hacia el interior. En la vía no amiloidogénica, la cual está favorecida en los individuos sanos, la APP es escindida primeramente por la α secretasa, obteniéndose el fragmento CTF α de 83 aminoácidos (CTF α)

del que posteriormente, por acción de la propia γ secretasa, se obtendrán los péptidos AICD y p3, ambos solubles, que no tienden a formar agregados^{4,5}.

En la EA, además de los depósitos amiloideos entre las células, en el interior de las neuronas se depositan las marañas neurofibrilares⁵, que son acúmulos de proteína Tau hiperfosforilada. El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial se han establecido también como determinantes de la neurodegeneración⁶, la progresión de la enfermedad es atribuida, en parte, a respuestas inmunes locales alteradas⁷, en un ambiente caracterizado por la inflamación, los astrocitos y las microglías activadas⁸.

Las microglías y los astrocitos, poblaciones celulares vecinas de las neuronas, juegan un papel central en la patogénesis de la EA⁵.

La microglía es una célula con capacidad fagocítica, de origen hematopoyético y reside en el sistema nervioso central (SNC). Cumplen funciones relacionadas con la respuesta inmune en gran variedad de procesos neuroinflamatorios, es rápidamente activada en numerosas entidades que afectan al SNC, mostrando gran plasticidad funcional⁹. La microglía activada expresa varias moléculas en su superficie, como son: receptores Fc y barrendero (del inglés, *Scavenger*), receptores de citocinas y quimiocinas, CD11b, CD11c, CD14 y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)¹⁰.

La microglía activada posee una gran variedad de receptores de reconocimiento de la familia de los receptores tipo Toll (TLR) para detectar microbios intrusos¹¹. Trece miembros de la familia de los TLR han sido identificados en mamíferos, la microglía expresa al menos del TLR 1 al 9¹⁰.

Existen opiniones controvertidas con relación al papel de la neuroinflamación, ya que algunos autores le atribuyen a este proceso efectos protectores^{12,13}. En algunos desórdenes del SNC se ha postulado que la activación de microglías puede contrarrestar cambios patogénicos facilitando la liberación de factores inmunosupresores y neurotróficos^{14,15}.

En otras entidades como la EA, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el infarto cerebral y la esclerosis múltiple, los resultados apuntan al daño perjudicial de la activación de la microglía, produciendo moléculas neurotóxicas y como célula presentadora de antígeno (CPA)¹⁶.

En la EA, la microglía activada se ha encontrado estratégicamente localizada en las proximidades de las placas

seniles, el péptido $\alpha\beta$ por sí mismo provoca activación de microglías y astrocitos a través de los TLR 2, 4 y 9¹⁰.

Después de la estimulación, a partir de los TLR se desencadena una cascada de señalización que involucra a MyD88 y la activación de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1¹⁷.

Recientes reportes establecen una relación inversa entre la activación de la microglía y la neurogénesis^{18–20}.

La microglía una vez activada es capaz de iniciar una cascada proinflamatoria que resulta en la liberación de moléculas citotóxicas como citocinas, proteínas del complemento, proteasas y otras proteínas de fase aguda. Las microglías liberan citocinas: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, IL-23, TNF- α , TGF- β ; quimiocinas: CC (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES); CXC(CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α); CX3C(CX3CL1/fractaline); metaloproteinasas de matriz: MMP-2, MMP-3, MMP-9; eicosanoides: PGD2, leucotrieno C4, catepsinas B y L, y factores del complemento: C1, C3, C4²¹ provocando además quimiotaxis de astrocitos alrededor de las placas²².

Elevados niveles de quimiocinas y sus receptores: IL-1 α , CXCR2, CCR3, CCR5, y TGF- β , se han reportado *postmortem* en el cerebro de enfermos de EA²².

La microglía activada libera además, cantidades excesivas de glutamato, induciendo excitotoxicidad y con ello a la neurodegeneración¹⁰.

La respuesta inflamatoria en la EA incluye cambios en las características morfológicas de la microglía que van desde una célula ramificada «dormida», al aspecto ameboide «activa»^{5,22}.

Varios artículos han publicado que las células derivadas de la médula ósea pueden cruzar la barrera hematoencefálica y diferenciarse dentro del SNC en microglías, las que se ubican rodeando los depósitos amiloideos^{23,24}. A este hallazgo se le ha prestado especial atención²⁵ porque si las microglías activadas residentes son incompetentes para aclarar los depósitos amiloideos, los macrófagos provenientes de la periferia pudieran remover por fagocitosis los mismos.

Consecuentemente con ello, es críticamente importante para la determinación del papel funcional de estas células, poder diferenciar la microglía residente del macrófago, pero la capacidad de distinguir la procedencia y el linaje entre ellas es limitada.

Existen algunas diferencias; la microglía quiescente se caracteriza por un soma pequeño y numerosas ramificaciones, mientras que los monocitos/macrófagos en reposo son redondeados, ovalados o ameboides. Sin embargo, esta observación resulta poco útil porque después de la activación, la microglía acorta sus procesos celulares y engrosa su soma, asumiendo así una morfología similar a los macrófagos periféricos²⁴.

Los macrófagos en reposo se caracterizan por la expresión constitutiva de los antígenos específicos de la superficie celular, incluyendo moléculas MHC de clase II, CD45, CD64, antígeno CD68, CD86, y F4/80, pero la microglía puede ser inducida para expresar estos mismos marcadores después de su activación, aunque de manera general se acepta que la expresión de CD 45 es mayor en macrófagos periféricos que en microglías activadas²⁶.

En este sentido, resulta de valor el estudio de los niveles de marcadores específicos como CD45, Ly-6C,

Ly-6G y el receptor de quimiocinas CCR2 en fagocitos mononucleares, ya que estos marcadores supuestamente son expresados cuando estas células migran hacia el SNC²⁷.

La activación de la microglía induce la proliferación de astrocitos²⁸. Los astrocitos representan las células gliales más abundantes, en condiciones fisiológicas cumplen importantes funciones dentro del SNC: ellos proveen soporte físico y metabólico a las neuronas, participan en la formación y mantenimiento de la barrera hematoencefálica, producen factores neurotróficos y neuroprotectores y participan en procesos de reparación dentro del SNC²⁹.

El papel de la microglía como CPA está bien establecido. Sin embargo, el de los astrocitos en esta función ha sido más controvertido. Los astrocitos requieren activación, incluyendo la inducción de moléculas MHC clase I y II por IFN γ para la presentación de antígenos a células CD8+ o CD4+ respectivamente. Las microglías son CPA más eficientes cuando son pre estimuladas con IFN γ . No obstante, los astrocitos son considerados CPA no profesionales²⁹.

La astrogliosis en la EA se manifiesta por incremento en el número, talla y motilidad de los astrocitos rodeando las placas seniles²⁹.

Grathwohl et al. utilizando ganciclovir® provocan ablación completa de microglías en biomodelos transgénicos de EA y determinan que la formación de la placa amiloide y su mantenimiento no depende de la presencia de estas células gliales³⁰. Sin embargo, otros autores reportan que la vía de señalización NF- κ B en microglías está críticamente involucrada en la muerte neuronal inducida por el péptido β amiloide³¹.

Los productos derivados de la muerte celular activan no solo las microglías, sino también los astrocitos, vía RAGE (del inglés, *Receptor for Advanced Glycoxidation End-products*)¹⁰.

En el ambiente de la inflamación crónica que caracteriza la EA, al igual que la microglía, los astrocitos activados producen numerosas moléculas proinflamatorias, una de ellas es la S100 β , la cual es altamente expresada por astrocitos reactivos en estrecha proximidad a los depósitos β amiloideos. En un interesante estudio, los autores demuestran que la activación prolongada de astrocitos tiene un impacto perjudicial en la supervivencia neuronal e implican directamente a la S100 β con este efecto, sugiriendo que la inhibición de la biosíntesis de S100 β y la inhibición de la astrogliosis es una estrategia terapéutica prometedora para retrasar la progresión de la EA³².

Varios estudios epidemiológicos determinan que el uso a largo plazo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden proteger a los sujetos que llevan un alelo ϵ 4 o más de la apolipoproteína E (apoe ϵ 4) contra la aparición de la EA y se asocia el uso de AINE con una mayor protección contra esta enfermedad^{33–35}.

Algunos autores reportan que cuando el proceso de deposición de A β está en fases avanzadas, los AINE ya no son eficaces³³, cabe señalar que estos resultados no son concluyentes y la investigación en esta área debe intensificarse.

Un reciente artículo señala que la inhibición de las caspasas 3 y 7, importantes moléculas ejecutoras de apoptosis, bloquea la sobreactivación de la microglía y con ello la neurotoxicidad³⁶, estos resultados revitalizan el interés en los inhibidores de caspasas como potenciales agentes

terapéuticos en enfermedades del SNC que cursen con neuroinflamación y sobreactivación glial.

García Alloza et al. analizan los efectos directos de la activación e inhibición de la microglía sobre el aclaramiento del péptido A β , al inactivar la microglía con minociclina[®] obtienen un aclaramiento del péptido³⁷, demostrando el papel que juegan estas células en la patogénesis de la enfermedad, lo cual la convierten en posibles blancos terapéuticos.

Limitar la sobreactivación microglial utilizando minociclina[®] en los ratones biomodelos de Alzheimer, doblemente transgénicos (APP/PS1) aumenta la supervivencia de las nuevas células granulares dentadas, lo cual se acompaña con una mejora en el aprendizaje dependiente del hipocampo³⁸. Estos resultados demuestran el papel crucial de la microglía en la supervivencia de nuevas neuronas, y muestran que la modulación de la función microglial con minociclina[®] puede proteger la neurogénesis del hipocampo en la EA.

Conclusiones

La emergente evidencia del papel de las microglías y los astrocitos, y la activación a partir de ellas de vías comunes de inflamación sostienen la hipótesis de que estas células induciendo inflamación son un amplificador de la EA.

A pesar de que la inhibición de la inflamación, a partir de moléculas y células que la medien, puede no alterar las causas subyacentes de la enfermedad, pudiera reducir la proliferación de los factores que contribuyen a la neurotoxicidad, y consecuentemente resultar en un beneficio clínico. El conocimiento de todos los inductores, sensores, transductores y efectores de la neuroinflamación puede hacer este objetivo posible.

La profundización del conocimiento de los mecanismos patogénicos en esta entidad sugiere que los eventos moleculares relacionados con la microglía y el astrocito juegan un papel fundamental, de ahí la necesidad de la investigación de los mismos.

Limitar la sobreactivación de las microglías y los astrocitos puede ser un blanco en la terapia de la EA. Estrategias terapéuticas futuras diseñadas para contrarrestar el efecto perjudicial de la sobreactivación de estas poblaciones celulares deben ser investigadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Alzheimer's disease international. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112–7.
2. Acosta D, Brusco LI, Fuentes Gubliemetti P, Guerra M, Mena R, Nitrini R, editores. La enfermedad de Alzheimer desde una perspectiva latinoamericana. México: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 82.
3. Butovsky O, Kunis G, Koronyo-Hamaoui M, Schwartz M. Selective ablation of bone marrow-derived dendritic cells increases amyloid plaques in a mouse Alzheimer's disease model. *Eur J Neurosci*. 2007;26:413–6.
4. Steiner H, Haass C. Intramembrane proteolysis by presenilins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1:217–24.
5. Suh YH, Checler F. Amyloid precursor protein, presenilins, and α -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rev*. 2002;54:469–525.
6. Sompol P, Ittarat W, Tangpong J, Chen Y, Doubinskaia I, Batinic-Haberle I, et al. A neuronal model of Alzheimer's disease: an insight into the mechanisms of oxidative stress-mediated mitochondrial injury. *Neuroscience*. 2008;153:120–30.
7. Streit WJ. Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? *Trends Neurosci*. 2006;29:506–10.
8. Serretti A, Olgiati P, de Ronchi D. Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field. *J Alzheimers Dis*. 2007;12:73–92.
9. Lund S, Christensen KV, Hedtjærn M, Mortensen AL, Hagberg H, Falsig J, et al. The dynamics of the LPS triggered inflammatory response of murine microglia under different culture and in vivo conditions. *J Neuroimmunol*. 2006;180:71–87.
10. Suzumura A. Neurotoxicity by microglia: mechanisms and potential therapeutic strategy. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2009;100:243–7.
11. Jack CS, Arbour N, Manusow J, Montgrain V, Blain M, McCrea E, et al. TLR signaling tailors innate immune responses in human microglia and astrocytes. *J Immunol*. 2005;175:4320–30.
12. Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfield R. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune system: implications for neurological diseases. *Ann Neurol*. 2003;53:292–304.
13. Biber K, Neumann H, Inoue K, Hendrikus W, Boddeke M. Neuronal "On" and "Off" signals control microglia. *Trends Neurosci*. 2007;30:597–602.
14. Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature*. 2002;420:879–84.
15. Schwartz M, Moalem G. Beneficial immune activity after CNS injury: prospects for vaccination. *J Neuroimmunol*. 2001;113:185–92.
16. Ambrosini E, Aloisi F. Chemokines and glial cells: a complex network in the central nervous system. *Neurochem Res*. 2004;29:1017–38.
17. Takeuchi O, Akira S. Toll-like receptors; their physiological role and signal transduction system. *Int Immunopharmacol*. 2001;1:625–35.
18. Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100:13632–7.
19. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003;302:1760–5.
20. Marín-Teva JL, Dusart I, Colin C, Gervais A, Van Rooijen N, Mallat M. Microglia promote the death of developing Purkinje cells. *Neuron*. 2004;41:535–47.
21. Bryan RR, Gekker G, Hu S, Sheng WS, Cheeran M, Lokensgard JR, et al. Role of microglia in central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:942–64.
22. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140:918–34.
23. Malm TM, Koistinaho M, Parepalo M, Vatanen T, Ooka A, Karlsson S, et al. Bone-marrow-derived cells contribute to the recruitment of microglial cells in response to beta-amyloid deposition in APP/PS1 double transgenic Alzheimer mice. *Neurobiol Dis*. 2005;18:134–42.

24. Simard AR, Soulet D, Gowing G, Julien JP, Rivest S. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2006;49:489–502.
25. Gate D, Rezaei-Zadeh K, Jodry D, Rentsendorj A, Town T. Macrophages in Alzheimer's disease: the blood-borne identity. *J Neural Transm*. 2010;117:961–70.
26. Juedes AE, Ruddle NH. Resident and infiltrating central nervous system APCs regulate the emergence and resolution of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2001;166:5168–75.
27. King IL, Dickendesher TL, Segal BM. Circulating Ly-6C myeloid precursors migrate to the CNS and play a pathogenic role during autoimmune demyelinating disease. *Blood*. 2009;113:3190–7.
28. Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. 2007;184:69–91.
29. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, Ownby R, Heyes M, Eisdorfer C. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2002;202:13–23.
30. Grathwohl S, Kälin R, Bolmont T, Prokop S, Winkelmann G, Kaesler S, et al. Formation and maintenance of Alzheimer's disease beta-amyloid plaques in the absence of microglia. *Nat Neurosci*. 2009;12:1361–3.
31. Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, Chen LF, Kwon H, Saili Y, et al. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-kappaB signaling. *J Biol Chem*. 2005;280:40364–74.
32. Mori T, Koyama N, Arendash G, Horikoshisakuraba Y, Tan Y, Town T. Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*. 2010;58:300–14.
33. Imbimbo B, Solfrizzi V, Panza F. Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? *Front Aging Neurosci*. 2010;2:19.
34. In't Veld B, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer L, van Duijn C, Stijnen T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1515–21.
35. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;70:1672–7.
36. Burguillos M, Deierborg T, Kavanagh E, Persson A, Hajji N, García-Quintanilla A, et al. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity. *Nature*. 2011;472:319–24.
37. García-Alloza M., Ferrara BJ, Dodwell SA, Hickey GA, Hyman BT, Bacskai BJ. A limited role for microglia in antibody mediated plaque clearance in APP mice. *Neurobiol Dis*. 2007;28:286–92.
38. Biscaro B, Lindvall O, Tesco G, Ekdahl CT, Nitsch RM. Inhibition of microglial activation protects hippocampal neurogenesis and improves cognitive deficits in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2012;9:187–98.