



Universitat
Oberta
de Catalunya

El rol de la neuroinflamación mediada por activación microglial en la enfermedad de Alzheimer

Claudia Ríos Cuadrado

[\(crios1@uoc.edu\)](mailto:crios1@uoc.edu)

Tutor: David Bartrés Faz

Trabajo Final de Grado

Grado de Psicología - Ámbito de Psicobiología y Neurociencia Cognitiva

Junio 2023

Resumen

La demencia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, siendo la enfermedad de Alzheimer una de las causas principales de la misma. Esta enfermedad se caracteriza por una pérdida progresiva de las capacidades cognitivas, con especial deterioro en las habilidades mnésicas, que provocan un declive sustancial en la calidad de vida de pacientes y allegados.

A lo largo de este trabajo, se han recogido las distintas evidencias disponibles sobre los mecanismos celulares y moleculares implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, reflexionando con especial atención sobre el papel que parece tener la microglía, células inmunes del cerebro, en el desarrollo y avance de esta enfermedad. Para ello, se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible mediante la búsqueda en distintas bases de datos.

Los resultados obtenidos han posicionado la amiloidosis y la taupatía como elementos clave en la enfermedad de Alzheimer, al mismo tiempo que confirman el papel crucial que tiene la neuroinflamación mediada por la activación microglial en la patogénesis de esta demencia. La hipótesis de la cascada amiloide-inflamatoria se postula como una teoría extremadamente aceptada entre la comunidad científica, dando lugar a numerosos estudios cuyos resultados apuntan a la existencia de potencial terapéutico en la modulación de la respuesta inmune cerebral en la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer; microglía; neuroinflamación; β -amiloide; taupatía

Abstract

Dementia affects over 50 million people worldwide, with Alzheimer's disease being one of its leading causes. This disease is characterized by a progressive loss of cognitive abilities and is particularly associated with memory loss and a decline in the quality of life for patients and caretaker relatives.

This work gathers available evidence on the cellular and molecular mechanisms involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease, with special attention given to the potential role of microglia, the immune cells of the brain, in the progression of the disease. To achieve this, an exhaustive review of literature regarding this topic has been conducted by searching various scientific databases.

Obtained results have identified amyloidosis and tauopathy as key hallmarks of Alzheimer's disease while also confirming the crucial role of microglia mediated-neuroinflammation in its pathogenesis. The amyloid-inflammatory cascade hypothesis has been widely accepted within the scientific community, leading to numerous studies that highlight the therapeutic potential of modulating the immune response in the brain to battle this type of dementia.

Keywords

Alzheimer's disease; microglia; neuroinflammation; β -amyloid; tauopathy

Índice

1. Introducción	5
1.1 Presentación	5
1.2. Justificación	5
1.3. Objetivos	6
1.4. Hipótesis	6
2. Metodología	6
3. Resultados	7
3.1. Enfermedad de Alzheimer	7
3.1.1 Prevalencia, cuadro clínico y características macroscópicas	7
3.1.2. Características moleculares y celulares distintivas	8
3.1.3 Hipótesis de la cascada amiloide	11
3.2. Células microgliales	12
3.2.1. Origen y funciones	12
3.2.2. Polarización microglial y estados de activación	12
3.2.3. Inmunosenescencia	15
3.3. Células microgliales en la enfermedad de Alzheimer	15
3.3.1. Activación microglial en la patogénesis de la amiloidosis y la taupatía	15
3.3.2. Factores de riesgo genéticos asociados con células mieloides	17
3.3.3. Hipótesis de la cascada amiloide-inflamatoria	20
3.4. Células microgliales como diana terapéutica	21
3.4.1. Resultados de la depleción de microglía	21
3.4.2. Resultados de la modulación de la activación microglial	23
4. Conclusión	24
5. Referencias	26

1. Introducció

1.1. Presentació

Las mejoras en la calidad de vida y atención sanitaria globales han producido un aumento en la esperanza de vida generalizado, dando lugar a un envejecimiento sostenido de la población en la gran mayoría de países. Se estima que, en el año 2050, más de 2.000 millones de personas tendrán más de 60 años.

Según el reporte de la *World Health Organization* (2021), la enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los trastornos neurológicos más comunes y la séptima causa de muerte en todo el mundo. Existen varios factores de riesgo asociados a esta enfermedad, pero el envejecimiento es uno de los más característicos, observándose un aumento de la incidencia cuanto mayor es la edad.

Ante estos datos, resulta necesario plantearse qué herramientas y conocimientos tiene la sociedad a su disposición para combatir esta enfermedad. La investigación científica dirigida a comprender mejor la patogénesis y desarrollo de la EA ha ofrecido algo de luz sobre los diferentes mecanismos que entran en juego, pero aún quedan muchos aspectos abiertos a debate. En los últimos años, el rol de las células inmunes del sistema nervioso central (SNC), las células microgliales, ha adquirido un interés particular debido a la neuroinflamación observable en los pacientes con EA y a las recientes evidencias que apuntan a la implicación clave de estas células en el proceso de neurodegeneración propio de la EA.

Debido a esto, este trabajo pretende recoger toda la información disponible acerca de los mecanismos moleculares y celulares implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, así como todas las evidencias que ponen en relieve la importancia cada vez más cardinal que parece tener la neuroinflamación mediada por la activación de las células microgliales en estos procesos, haciendo también una recolección de aquellos estudios que hayan tratado de modular dicha activación.

1.2. Justificación

Una comprensión clara sobre qué ocurre en el cerebro desde la etapa preclínica hasta estadios más avanzados de la enfermedad y, sobre todo, un entendimiento exhaustivo de por qué podría ocurrir es la clave para hacer frente a una enfermedad que, considerando la tendencia poblacional, no parece tener intención de desaparecer pronto.

Los conocimientos recogidos en este trabajo permitirán resumir qué se sabe hasta el momento sobre una línea de investigación prometedora y, al mismo tiempo, ofrecer posibles direcciones futuras teniendo en cuenta esta información. Esto, a su vez, tendrá implicaciones a nivel social en la medida en la que permite dirigir la atención hacia nuevas dianas terapéuticas que puedan frenar o ralentizar el avance de la demencia asociada a la EA, mejorando la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

1.3. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es explorar los avances realizados en el estudio de la enfermedad de Alzheimer y, sobre todo, determinar el potencial de la activación microglial como aspecto clave en este tipo de demencia. De este modo, los objetivos específicos son:

1. Recoger información sobre las bases moleculares y celulares conocidas hasta el momento en relación con la EA.
2. Describir las características y funciones de las células microgliales.
3. Esclarecer la relación existente entre la activación microglial y la patogénesis y avance de la EA.
4. Destacar los resultados obtenidos a nivel tanto neuronal como cognitivo de la modulación de la activación microglial en la EA.

1.4. Hipótesis

Este trabajo plantea dos hipótesis fundamentales. En primer lugar, se propone que existe una asociación cada vez más evidente entre la desregulación de la activación microglial y el avance de la enfermedad de Alzheimer.

En segundo lugar, se plantea que, debido a esta asociación, los intentos de regular esta activación mediante diferentes técnicas ofrecerán resultados prometedores en cuanto a la ralentización de la neurodegeneración.

2. Metodología

Para la realización de este trabajo de revisión se ha llevado a cabo una búsqueda en varias bases de datos, como PubMed, Google Scholar, Elsevier, Springer o SciELO, entre febrero y mayo de 2023. Se ha realizado una búsqueda exclusivamente en lengua inglesa, debido tanto al

volumen de resultados de calidad científica en este idioma como a lo novedoso de la temática, que garantiza resultados en inglés, pero no tanto en otros idiomas.

Se realizó una búsqueda inicial que permitiese orientar las posteriores, utilizando las palabras clave “*microglia*” y “*alzheimer*”. Tras una revisión inicial de los resultados, se añaden otros conceptos clave, como “*tau*”, “*beta-amyloid*”, “*amyloid cascade*”, “*neurodegeneration*”, “*neuroinflammation*”, “*DAM*”, “*disease-associated microglia*”, “*dark microglia*” y “*polarization*”.

De la documentación obtenida, se han seleccionado aquellos estudios comprendidos entre los años 2010 y 2023, pese a que se ha dado especial prioridad a los más recientes, los cuales han sido numerosos debido al recién adquirido interés científico por el tema que ocupa a este trabajo. Además de esto, se han incluido en la revisión algunos documentos referenciados en las obras seleccionadas cuando la calidad y relevancia de la información aportada lo justificaba, independientemente del año concreto de publicación.

Por último, se han seleccionado los documentos a revisar teniendo en cuenta, únicamente, aquellos que hayan sido revisados por pares y que procediesen de fuentes científicas fiables y de renombre.

3. Resultados

3.1. Enfermedad de Alzheimer

3.1.1. Prevalencia, cuadro clínico y características macroscópicas

Según informes de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2021), se estima que hay más de 55 millones de casos de demencia en todo el mundo, de los cuales un 60-70% corresponde a pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer o demencias relacionadas a la misma. Estos mismos informes reportan que la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, con un mayor número de casos en países de bajos y medianos ingresos por encima de los países más ricos.

En cuanto a la presentación clínica, la enfermedad de Alzheimer es un tipo de trastorno neurodegenerativo cuya característica principal es la pérdida progresiva de conexiones neuronales en diferentes zonas del cerebro que producen como resultado déficits importantes en distintas capacidades cognitivas, emocionales y motoras a medida que avanza la enfermedad

(Serrano-Pozo et al., 2011). Entre las afectaciones más relevantes se encuentran la pérdida progresiva de memoria, déficits en las funciones ejecutivas y en el lenguaje y desorientación espaciotemporal, entre otros (WHO, 2021). Al mismo tiempo, es habitual en los pacientes de EA presentar cuadros depresivos y cambios de humor, así como también se dan casos en los que experimentan alucinaciones (El Haj et al., 2017; WHO, 2021).

En cuanto a los daños observables mediante imagen cerebral, los pacientes de EA acostumbran a presentar atrofia y afinamiento cortical, con especial afectación de los lóbulos temporales mediales, dilatación de los ventrículos laterales y, frecuentemente, suele darse una enfermedad cardiovascular concomitante, particularmente en forma de enfermedad cerebral de pequeños vasos (Chen & Mobley, 2019; Serrano-Pozo, 2011)

3.1.2. Características moleculares y celulares distintivas

Más allá de las características clínicas y sociales de la EA, la literatura científica ha aportado gran cantidad de información acerca de los procesos moleculares y celulares que definen este tipo de demencia y que, por tanto, parecen estar relacionados con su patogénesis, pese a que los mecanismos concretos siguen abiertos a debate. Entre los signos característicos de la enfermedad de Alzheimer a nivel cerebral se encuentran: (a) placas amiloides; (b) ovillos neurofibrilares formados por la acumulación de tau (τ); (c) presencia de neuroinflamación y (d) pérdida neuronal y sináptica en diferentes regiones cerebrales (Guo et al., 2020; Hansen et al., 2018; McFarland & Chakrabarty, 2022; Serrano-Pozo et al., 2011; Vinters, 2015).

Placas de β -amiloide

Una de las características principales de la EA es la acumulación de proteína β -amiloide ($A\beta$) que forma placas entre las neuronas y resulta neurotóxica (O'Brien & Wong, 2011). La proteína $A\beta$ es un subproducto del procesamiento enzimático de la proteína precursora amiloidea (APP, de sus siglas en inglés) mediante α -, β - y γ -secretasa, un proceso que se da de forma natural en cerebros sanos (Chen & Mobley, 2019; Guo et al., 2020; O'Brien & Wong, 2011). En éstos, existe un equilibrio entre el ritmo de síntesis de $A\beta$ y el de su eliminación, por lo que no llega a acumularse y se mantiene la homeostasis (Yoon & Jo, 2012; Baranello et al., 2015).

En pacientes con EA, se ha teorizado que este equilibrio se encuentra alterado, ya sea por un exceso de APP que da lugar a mayor producción de $A\beta$, o bien por un fallo en el mecanismo de eliminación que provoca que no sea posible deshacerse de esta proteína al ritmo deseable (Yoon & Jo, 2012). En ambos casos, el resultado es la acumulación de $A\beta$ y su posterior agrupamiento

en placas, proceso que tiene inicio hasta 30 años antes de la aparición de las primeras manifestaciones clínicas de EA (Hampel et al., 2021).

Con respecto a la evolución de la β -amiloidosis, se han descrito cinco fases en función de las regiones cerebrales involucradas y su asociación con el avance de la enfermedad (Bartels et al., 2020; Thal et al., 2002): (a) una primera fase que se caracteriza por depósitos amiloides localizados, principalmente, en las cortezas de asociación del neocórtex (Fig. 1); (b) una segunda fase donde se produce una extensión de las placas amiloides a la región entorrinal, al

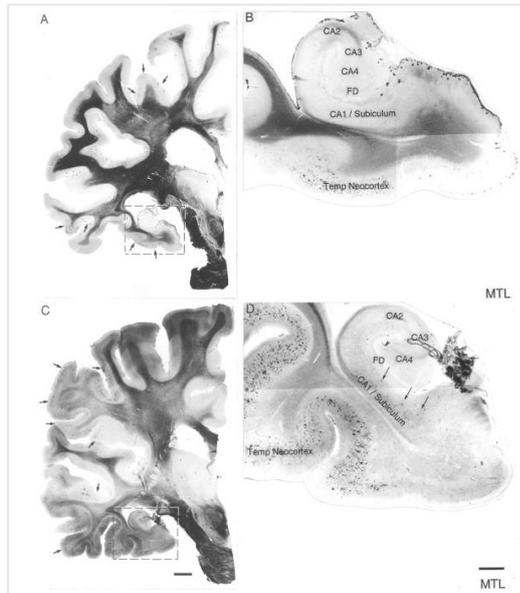


Figura 1. Secciones coronales de las fases 1 (A, B) y 2 (C, D) de la amiloidosis (Thal et al., 2002).

córtex insular, la amígdala y el giro cingular (Fig. 1); (c) una tercera fase en la que las placas se extienden al núcleo caudado, putamen, núcleos basales, tálamo, hipotálamo y materia blanca; (d) una cuarta fase caracterizada por depósitos adicionales en la formación reticular, el núcleo olivar y la sustancia negra, además de los colículos superiores e inferiores; (e) una quinta fase en la que se observan las placas amiloides en el cerebelo y núcleos del tronco encefálico.

Dicho esto, cabe destacar que esta acumulación de $A\beta$ se ha observado en cerebros de personas de edad avanzada que no sufren ningún déficit cognitivo (Bartels et al., 2020) y, al mismo tiempo, no se han observado correlaciones entre estas placas amiloides y la progresión de la demencia (Giannakopoulos et al., 2003), por lo que la amiloidosis, por sí sola, no explicaría la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Taupatía y ovillos neurofibrilares

El concepto de taupatía hace referencia a la disfunción de la función neuronal provocada por la fosforilación aberrante de la proteína tau (Giannakopoulos et al., 2003; Guo et al., 2020; Noble et al., 2013). En condiciones fisiológicas, esta proteína es altamente soluble y la encargada de estabilizar los microtúbulos de los axones y dendritas neuronales, tratándose de un elemento relevante en la regulación del transporte axonal y en la función sináptica (Avila et al., 2004; Guo et al., 2020).

En cambio, se ha observado que la fosforilación aberrante de esta proteína da lugar a la formación de oligómeros, fibras y filamentos insolubles que, finalmente, se agregan en forma de ovillos neurofibrilares (NFTs, de sus siglas en inglés) y se acumulan en el interior de las neuronas, entorpeciendo la comunicación y funcionamiento adecuado de las mismas. Estos NFTs son característicos de muchas enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA, de la que se considera un biomarcador especialmente relevante (Chen & Mobley, 2019; Guo et al., 2020; Noble et al., 2013).

Pese a que la conformación de NFTs se da temporalmente más adelante en la EA, al contrario que las placas amiloides, la severidad de la acumulación de agregados de tau sí correlaciona con la progresión del deterioro cognitivo, pudiendo diferenciarse distintas etapas (Fig. 2): en un primer momento, los NFTs aparecen en la región transentorrinal y, a medida que progresa la enfermedad, avanzan hacia el hipocampo y el neocórtex (Braak et al., 2006).

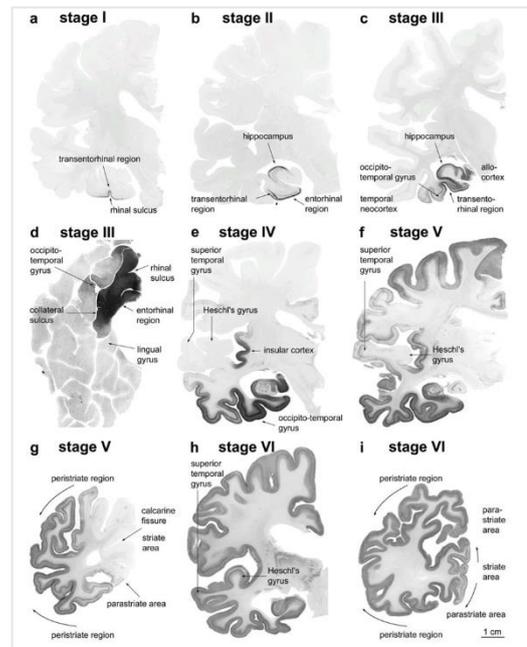


Figura 2. Fases I-VI de la patología neurofibrilar de la enfermedad de Alzheimer (Braak et al., 2006).

Neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta natural del SNC ante cualquier agresión, sea ésta infecciosa, traumática, isquémica o tóxica (Leng & Edison, 2021). La respuesta inflamatoria cerebral está mediada, en su mayor parte, por la activación de las células microgliales, las cuales serán descritas en mayor detalle en apartados posteriores, y por la activación de los astrocitos (DiSabato et al., 2016; Kwon & Koh, 2020). Se caracteriza por la liberación de citoquinas pro- y antiinflamatorias, quimioquinas, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno (ROS, en inglés). Todo ello provoca disfunción sináptica, muerte neuronal e inhibición de la neurogénesis (Leng & Edison, 2021; Lyman et al., 2014)

En estudios recientes de pacientes de EA, se ha detectado la presencia de neuroinflamación persistente debido a una proliferación y activación desregulada de las mencionadas células gliales, microglía y astrocitos, con una especial implicación de las primeras (Guo et al., 2020). Estos hallazgos han captado la atención de muchos laboratorios que, ahora, tratan de estudiar

la conexión entre esta neuroinflamación y la progresión de la EA, con resultados prometedores que serán detallados más adelante en este trabajo.

Pérdida neuronal y sináptica

Como último sello característico de la enfermedad de Alzheimer encontramos la pérdida de neuronas y sinapsis. En cuanto a los motivos subyacentes a esta merma neuronal, se ha sugerido que está causada por la acumulación de los eventos anteriormente mencionados, ya que ponen en riesgo la supervivencia de las neuronas. Además de la ya mencionada relación entre la neuroinflamación y la pérdida neuronal, la conformación de placas de A β en el espacio extraneuronal, por ejemplo, se ha correlacionado con la aparición de neuritas distróficas (Peters et al., 2018; Subramanian et al., 2020). Asimismo, también se ha relacionado la presencia de tau fosforilado con una reducción de la densidad dendrítica (Jackson et al., 2017).

En última instancia, es precisamente esta reducción de neuronas y sinapsis la que se ha detectado como causa principal del declive cognitivo característico de la EA (Subramanian et al., 2020).

3.1.3. Hipótesis de la cascada amiloide

Considerando los rasgos definitorios anteriormente expuestos, se han propuesto diversas hipótesis para tratar de explicar cómo se relacionan entre sí para dar lugar a la patogénesis de la EA. Una de las teorías con mayor aceptación es la hipótesis de la cascada amiloide, la cual postula una anomalía en el procesamiento de APP como fenómeno catalizador de la patogénesis de EA, de tal manera que se produce un desequilibrio entre la síntesis-eliminación de A β que provoca su acumulación y, posteriormente, esto provoca los NFTs y la pérdida neuronal subsecuente, dando lugar a la aparición de la demencia (McFarland & Chakrabarty, 2022; Lee & Landreth, 2010; Sanabria-Castro et al., 2017).

No obstante, es importante tener en cuenta que la acumulación de A β en el cerebro se produce décadas antes de la aparición de síntomas, sin correlacionarse con los mismos, y puede coexistir con el tau durante años en el parénquima cerebral antes de que se formen los NFTs asociados al declive cognitivo (McFarland & Chakrabarty, 2022). Debido a esto, se ha sugerido que existen otros procesos que interactúan con las placas amiloides y los NFTs de tal manera que producen la patogénesis de la EA, entre los que se encuentra la activación microglial como propuesta estrella (d'Errico et al., 2022; DiBenedetto et al., 2022; Fakhouri, 2017; Hansen et al., 2018; Kwon & Koh, 2020; McFarland & Chakrabarty, 2022).

3.2. Células microgliales

3.2.1. Origen y funciones

Las células microgliales son las células inmunes residentes del SNC, las cuales se estima que suponen entre el 5 y el 20% de la población celular total del cerebro (Aguzzi et al., 2012; Bachiller et al., 2018; Colonna & Butovsky, 2017; Ginhoux et al., 2013). Se originan en el saco vitelino a partir de células progenitoras mieloides y migran al cerebro durante el desarrollo embrionario antes de que se desarrolle por completo la barrera hematoencefálica (BHE), donde propagan a lo largo del parénquima cerebral, mostrando densidades diversas en función del área cerebral (Colonna & Butovsky, 2017; Ginhoux et al., 2013; Lawson et al., 1990; Tejera & Heneka, 2016). En general, la proliferación microglial, así como su mantenimiento y supervivencia, depende de factores como el receptor CSF1R (*colony stimulating factor 1 receptor*) o el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (Colonna & Butovsky, 2017; Ginhoux et al., 2013).

A grandes rasgos, la función principal de la microglía adulta es el mantenimiento de la homeostasis cerebral, siendo considerada como la primera línea de defensa ante distintos patógenos y activándose y migrando a la zona de daño cuando detecta alteraciones en su entorno (Colonna & Butovsky, 2017; Ginhoux et al., 2013; Thompson & Tsirka, 2017). Además, estas células contribuyen a la formación de redes neuronales maduras a lo largo del desarrollo postnatal a través de su participación en la poda sináptica, la fagocitosis y la inducción de apoptosis de neuronas, la mielinización y la promoción de brote axonal (Harry, 2013; Lenz & Nelson, 2018; Sierra et al., 2014).

3.2.2. Polarización microglial y estados de activación

Se conocen diversos fenotipos microgliales en función de su estado de activación. En estados de reposo y, por tanto, de homeostasis cerebral, estas células monitorizan su entorno de forma constante para detectar posibles agresiones. Este fenotipo concreto (“*resting microglia*”), pese a mantenerse en la misma localización, presenta una morfología ramificada dinámica que se expande y contrae grandes distancias con el objetivo de detectar señales de amenaza y, en caso necesario, promover la eliminación de estructuras neuronales defectuosas, entre las que se encuentran tanto sinapsis como axones (Colonna & Butovsky, 2017; Ginhoux et al., 2013; Leng & Edison, 2021; Thompson & Tsirka, 2017). Cabe notar, no obstante, que este dinamismo en la monitorización del entorno microglial se ve reducido con el envejecimiento, hecho que podría reducir las funciones homeostáticas de estas células (Davies et al., 2017; Leng & Edison, 2021)

Ante la detección de patógenos, la microglía experimenta cambios morfológicos, metabólicos y funcionales que les permiten responder a la amenaza y, una vez eliminado el patógeno, regresan al estado de reposo (Chen et al., 2021). Tradicionalmente, se han diferenciado dos fenotipos principales, referidos a estados de liberación de factores proinflamatorios (M1) o antiinflamatorios (M2) (Guo et al., 2022). Pese a que esta clasificación resulta útil desde un punto de vista simplificado, ya que permite dar cuenta de la posibilidad de que las respuestas microgliales resulten tanto beneficiosas como perjudiciales, esta dicotomía no informa de la complejidad y especificidad real con la que las células microgliales parecen responder a diferentes estímulos. En el contexto de la neurodegeneración propia del Alzheimer, se han identificado otros fenotipos característicos, como la “*disease-associated microglia*” (DAM) o la denominada “*dark microglia*” (Hansen et al., 2018; Leng & Edison, 2021; McFarland & Chakrabarty, 2022).

M1 (proinflamatorio) y M2 (antiinflamatorio)

Siguiendo la clasificación clásica, la microglía tiene dos estados de activación principales, que podrían ser considerados como los extremos de un continuo y que se caracterizan por una morfología ameboides (Fig.3). Por un lado, el fenotipo M1 suele ser inducido por interferón- γ (IFN- γ) o inducción de lipopolisacáridos (LPS) y se asocia con la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina (IL)-6, IL-1 β o IL-12 (Guo et al., 2022), factores neurotóxicos como el óxido nítrico (NO) y ROS, todo ello asociado a la destrucción de patógenos y,

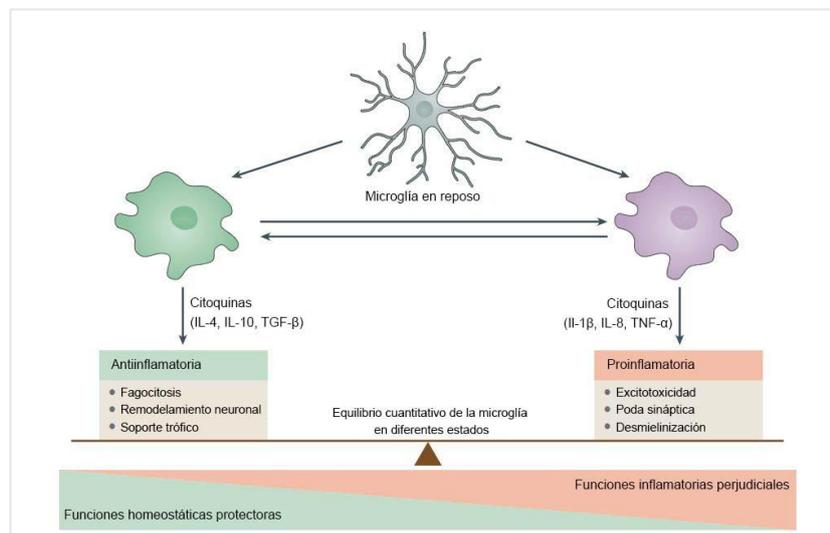


Figura 3. Estados clásicos de activación microglial y algunas citoquinas asociadas, traducido de Leng & Edison (2021).

también, a la inhibición del crecimiento neuronal, la neuroinflamación y la muerte neuronal (Colonna & Butovsky, 2017; Fakhoury, 2018; Guo et al., 2022; Leng & Edison, 2021; Wang et al., 2021).

Por otro lado, el fenotipo M2 se puede inducir a través de la detección de células apoptóticas, así como a través de IL-4, IL-13, IL-10 y, también, de la activación del receptor gamma activado

por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) (Colonna & Butovsky, 2017). Activado, este fenotipo expresa citoquinas antiinflamatorias promotoras de la reparación neuronal, como IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Colonna & Butovsky, 2017). Además de ser fundamental para suprimir la inflamación producida por su contraparte, la microglía de fenotipo M2 promueve la angiogénesis, la regeneración y reparación celular y fomenta la supervivencia neuronal (Guo et al., 2022; Wang et al., 2021).

Disease-associated microglia (DAM)

Como se ha mencionado, la dicotomía M1-M2 resulta insuficiente para describir los posibles estados de activación de la microglía. La DAM corresponde a un fenotipo microglial con características transcripcionales y funcionales propias, diferentes de los fenotipos M1 y M2, que parece activarse mediante un proceso en dos fases, una primera fase independiente del receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2 (TREM2) y una segunda fase dependiente de este receptor (Deczkowska et al., 2018). Este fenotipo se relaciona, particularmente, con la regulación a la baja de genes homeostáticos y un aumento de genes asociados con enfermedades neurodegenerativas como la EA, como la apolipoproteína E (ApoE), el TREM2, o la proteína de unión a tirosina quinasa de la proteína TYRO (TYROBP) (Deczkowska et al., 2018; McFarland & Chakrabarty, 2022; Leng & Edison, 2021).

Este fenotipo tiene la función principal de contener y fagocitar el daño cerebral propio de las enfermedades neurodegenerativas

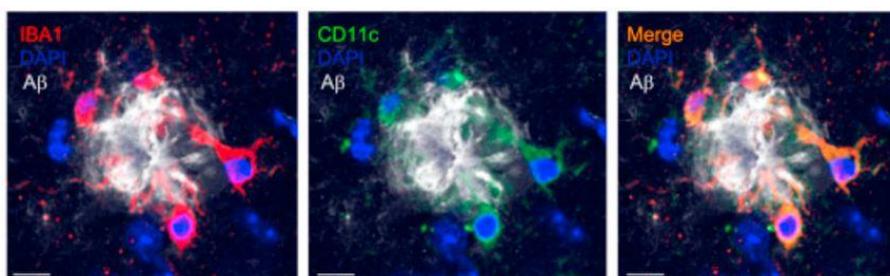


Figura 4. DAM encapsulando una placa de β -amiloide (Keren-Shaul et al., 2017).

en general (Fig. 4), siendo habitual que la microglía en reposo haga una transición a DAM en presencia de cuerpos neuronales apoptóticos y de residuos mielínicos, característicos de muchas enfermedades neurodegenerativas (Deczkowska et al., 2018). En modelos de EA murinos, es relevante mencionar su localización asociada a las zonas con presencia de placas A β y ovillos neurofibrilares (Deczkowska et al., 2018).

Dark microglia

La microglía oscura, o *dark microglia*, se refiere a un tipo de expresión microglial distrófica que precede al desarrollo de los NFTs y que se relaciona, mayormente, con el remodelamiento de sinapsis en estados patológicos (Bisht et al., 2016; Leng & Edison, 2021; St-Pierre et al.,

2022). Este fenotipo se caracteriza por mostrar signos de estrés oxidativo y una morfología distintiva que le da su nombre, ya que cuenta con un citoplasma y nucleoplasma electrodensos que hace que tenga un aspecto tan oscuro como la mitocondria (Bisht et al., 2016). Además, tiene una actividad mayor a otros estados de activación y están asociadas en mayor medida a procesos vasculares (Bisht et al., 2016; St-Pierre et al., 2022).

La *dark microglia* muestra mayor expresión en el envejecimiento y ha sido asociada con las deposiciones de placas amiloides, cerca de las cuales parece rodear las neuritas distróficas, cosa que sugiere que pueden tener un papel relevante en la disfunción sináptica característica de la EA (Bisht et al., 2016; St-Pierre et al., 2022).

3.2.3. Inmunosenescencia

La inmunosenescencia hace referencia a los cambios que experimentan las células inmunes con el envejecimiento. La microglía senescente presenta unas características morfológicas únicas, como protuberancias esferoidales, y aparece en un envejecimiento normal (McFarland & Chakrabarty, 2022). Se ha observado que estas células senescentes pierden movilidad y capacidad de fagocitosis y, sin embargo, también presentan un aumento en su capacidad de proliferación y de la respuesta proinflamatoria (Harry, 2013; Rawji et al., 2016), aspecto especialmente relevante en el contexto de neurodegeneración debido al daño potencial que puede ocasionar la neuroinflamación crónica. De hecho, tal como se ha comentado anteriormente, la neuroinflamación es uno de los marcadores distintivos de la EA, por lo que se ha hipotetizado que la senescencia microglial está estrechamente relacionada con la progresión de esta enfermedad debido a su pérdida en la capacidad de eliminar patógenos y residuos del SNC, como lo serían las placas amiloides y los NFTs (McFarland & Chakrabarty, 2022).

En cuanto a esto último, se ha observado que los cambios senescentes en la microglía preceden a la formación de ovillos neurofibrilares, pudiendo ser posible que sea esta disfunción microglial parte de la responsable de la incapacidad de responder adecuadamente a este evento neurotóxico (McFarland & Chakrabarty, 2022).

3.3. Células microgliales en la enfermedad de Alzheimer

3.3.1. Activación microglial en la patogénesis de la amiloidosis y la taupatía

Todos los estudios sobre el comportamiento de las células microgliales en la enfermedad de Alzheimer parecen indicar una fuerte relación entre sus estados de activación, así como su

disfunción, y la progresión de la EA. Sin embargo, si la actividad microglial resulta beneficiosa o perjudicial en la patogénesis y avance de esta enfermedad parece depender del estadio de la enfermedad y del fenotipo concreto que se active (Guo et al., 2020; Guo et al., 2022; McFarland & Chakrabarty, 2022).

A grandes rasgos, la microglía parece aumentar en número de forma estable en las fases iniciales de la EA para, posteriormente, disminuir en fases más avanzadas de la enfermedad (McFarland & Chakrabarty, 2022). Esto podría deberse a una respuesta inicial beneficiosa ante la deposición de placas de A β que se vería disminuida debido a la cronicidad de la condición, produciendo una disfunción de la respuesta inmune. En relación con esto, se ha observado que la microglía parece responder con un fenotipo protector -principalmente, fenotipos antiinflamatorios y DAM- a los depósitos de A β , movilizándose a las áreas en las que se encuentran y degradando dichos depósitos mediante procesos enzimáticos (Fakhoury, 2018; Guo et al., 2022; Leng & Edison, 2021). En este contexto, esta activación microglial podría, además, contribuir a la reparación neuronal mediante la secreción de factores neurotróficos (Guo et al., 2020). Esto sugiere que, al menos en etapas iniciales, la activación microglial tiene un rol protector contra la EA, evitando la acumulación de placas amiloides y regenerando las neuronas dañadas.

No obstante, esta protección no es permanente y, de hecho, se ha observado una tendencia a la desregulación de las rutas proinflamatorias de la respuesta inmune en la EA (Fakhoury, 2018), así como se han detectado cambios morfológicos y electrofisiológicos importantes en la microglía activada cerca de las placas amiloides y, por otro lado, que la *dark microglia* precede a la aparición de la taupatía (Guo et al., 2020). De este modo, la activación inflamatoria desregulada y crónica parece estar asociada a una actividad perjudicial, dando lugar a neurotoxicidad, neurodegeneración y a círculos patológicos en relación con la amiloidosis y la taupatía, promoviendo la patogénesis y posterior avance de la enfermedad (Guo et al., 2020).

Interacciones entre neuronas, glía y agregados de A β y tau

La evidencia apunta a que existe una estrecha relación entre los depósitos de placas de A β , la patogénesis de tau y la activación de las células gliales, dando lugar a círculos viciosos en los que se exacerban entre sí y dan lugar a un empeoramiento de la EA. En primer lugar, pese a que la respuesta inicial pueda ser beneficiosa, la microglía activada de forma crónica puede ver reducida su capacidad fagocitaria, empeorando la acumulación de A β (Guo et al., 2020). Al mismo tiempo, estas células pueden degradar el tau patológico (Guo et al., 2020). No obstante,

estos eventos activan también la ruta inflamatoria NF- κ B, que, debido a la liberación de citoquinas como IL-1 α , TNF- α o C1q puede inducir estados de astrogliosis (Guo et al., 2020). La secreción de factores inflamatorios microgliales activaría el subtipo A1 de los astrocitos, que presentan una capacidad fagocitaria y de neuroprotección reducida, además de ser capaces de inducir muerte neuronal (Guo et al., 2020). Esta misma inflamación, además, agrava los depósitos de A β y de tau, empeorando el deterioro cognitivo fruto de una mayor extensión de los NFTs.

Además de esto, el tau hiperfosforilado parece provocar un cambio fenotípico en la microglía hacia estados distróficos y disfuncionales, de tal manera que estas células ven reducida su capacidad de monitorización, facilitando la progresión de la EA debido a la formación eventual de los ovillos neurofibrilares (Leng & Edison, 2021).

Como idea general, estas evidencias sugieren que los depósitos patogénicos de A β y tau actúan conjuntamente provocando la gliosis y la neuroinflamación que, a su vez, exacerba la acumulación de placas amiloides y provoca y empeora la conformación de los NFTs, induciendo la neurodegeneración y, por tanto, agravando el avance de los déficits cognitivos propios de la EA (Guo et al., 2020).

3.3.2. Factores de riesgo genéticos de la EA asociados con células mieloides

Existen varios factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, entre los cuales se encuentran factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Algunos de ellos, al mismo tiempo, están relacionados en mayor o menor medida con la activación microglial, ya sea directa o indirectamente. Por ejemplo, un estilo de vida en el que predominan altos niveles de estrés puede tener un efecto de *priming* en la microglía, provocando que responda de manera exagerada a estímulos, exacerbando la respuesta inflamatoria y, por tanto, agravando la patología de EA (Bisht et al., 2018).

No obstante, los factores más predictores de esta enfermedad son los genéticos, que dan cuenta de un 60-80% de los casos de EA (Gatz et al., 2006; Guo et al., 2020). Entre dichos factores de riesgo genéticos, hay un número no negligible de ellos que se expresan de forma preferente o, en algunos casos, exclusiva, en las células mieloides, como son TREM2, ApoE, CD33, INPP5D o PU.1 (Guo et al., 2020; Guo et al., 2022). En concreto, las variantes genéticas asociadas al TREM2 y al ApoE parecen tener una relevancia particular en el modo en el que se desarrolla la interacción microglía-EA (Guo et al., 2022).

TREM2

El TREM2 es un receptor celular altamente expresado por las células microgliales que se ha relacionado con la promoción de la proliferación microglial, la fagocitosis de depósitos amiloides (Fig.5), la secreción de citoquinas y que, además, se ha postulado como un elemento esencial para la detección de señales neurodegenerativas y su posterior respuesta (Guo et al., 2020; Leng & Edison, 2021; Qin et al., 2021). En relación con esto, se ha observado que el fenotipo DAM, muy asociado a la EA, se activa gracias a la interacción con el receptor TREM2 en una segunda fase (Deczkowska et al., 2018; Guo et al., 2020). Pese a no ser el único, uno de

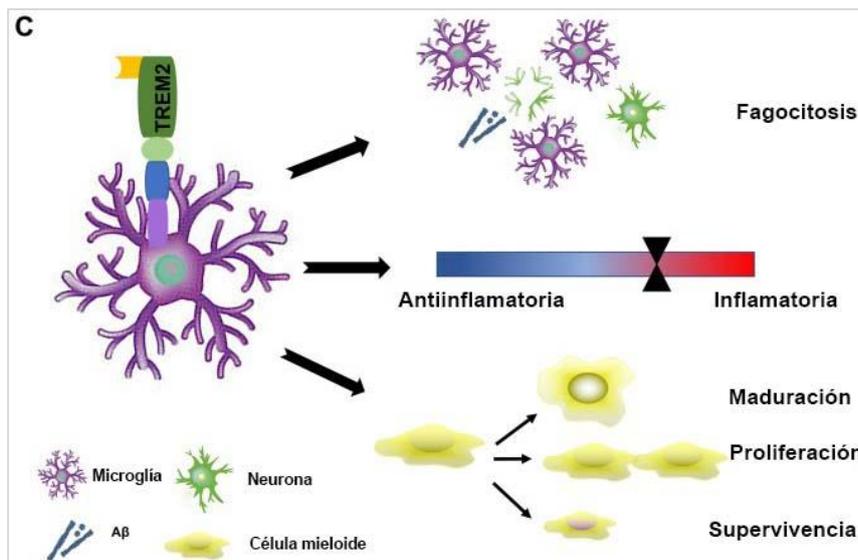


Figura 5. Posibles funciones de TREM2, traducido de Qin et al. (2021).

aumento del riesgo de desarrollar EA, todas ellas se relacionan con una pérdida de función de dicho receptor y, por tanto, reducción de la actividad microglial (Guo et al., 2020; McFarland & Chakrabarty, 2022). De este modo, la expresión de TREM2 está asociada con la fagocitosis de placas amiloides, de tal manera que una mayor expresión del receptor reduce dichas placas y mejora el deterioro cognitivo y, en cambio, una pérdida de su función o una depleción de dicho receptor provoca un empeoramiento de la amiloidosis y agrava la taupatía (Guo et al., 2020; Qin et al., 2021).

No obstante, pese a que la activación mediante TREM2 de la microglía parece estar asociada a la disminución de placas amiloides, se ha observado que esta actividad beneficiosa no se da a los mismos niveles en sujetos murinos de más avanzada edad, por lo que la senescencia de las células microgliales podría jugar un papel importante en la disfunción de todos los mecanismos que protegen de la EA en etapas iniciales, volviéndolos ineficaces o, en algunos casos, directamente perjudiciales (McFarland & Chakrabarty, 2022; Parhizkar et al., 2019).

los ligandos de TREM2 más relevantes en el contexto de la enfermedad de Alzheimer es la ApoE, que será descrita a continuación (Qin et al., 2021).

En cuanto a las variantes genéticas de TREM2 que se han asociado con un

ApoE

El ApoE es un aminoácido altamente expresado en el cerebro por las células microgliales que puede presentar tres variantes alélicas (Guo et al., 2020): ApoE2 ($\epsilon 2$), ApoE3 ($\epsilon 3$) o ApoE4 ($\epsilon 4$). Esta última parece estar fuertemente asociada con el riesgo de EA, aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad hasta 15 veces, postulándose como el factor de riesgo genético más relevante de la enfermedad de Alzheimer (Guo et al., 2020; Lee et al., 2023). Sin embargo, la variante ApoE2 podría reducir el riesgo de EA debido a que reduce la acumulación de A β (Guo et al., 2020; McFarland & Chakrabarty, 2022).

La expresión de la variante genética ApoE4 se ha relacionado con la disfunción metabólica y la respuesta proinflamatoria microglial, así como con la promoción y aceleración de deposiciones de A β en el cerebro y con una mayor tasa de pérdida de memoria y mayores dificultades

cognitivas (Fig. 6) (Chen et al., 2021; Guo et al., 2020; Lee et al., 2023). En este sentido, el ApoE4 se ha postulado como un regulador clave en la eliminación de

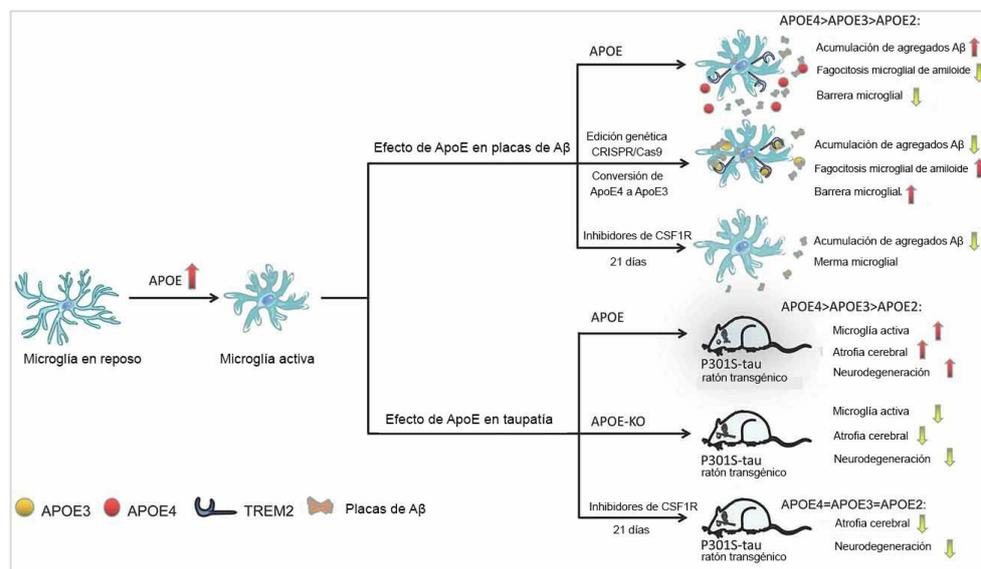


Figura 6. Activación del rol de ApoE en la microglía bajo distintas condiciones patológicas, traducido de Chen et al. (2021).

A β y como un factor asociado a la disfunción neurotóxica de las células microgliales en el contexto de la EA (Chen et al., 2021; Guo et al., 2020). Así, algunos investigadores sugieren que, pese a que el ApoE, en momentos iniciales de la enfermedad, podría contribuir en la eliminación de placas amiloides, provocaría la emergencia de fenotipos microgliales neurotóxicos en edades más avanzadas que, eventualmente, darían lugar a una mayor neurodegeneración (McFarland & Chakrabarty, 2022).

En referencia a esto, se ha observado que la presencia de ApoE microglial es uno de los factores principales en la transición de estados homeostáticos a disfuncionales en estas células y que la microglía que expresa ApoE4 en los alrededores de las placas amiloides agravan la deposición de estas e inducen la aparición de la taupatía, empeorando, también, la neurodegeneración

asociada a la misma (Chen et al., 2021; McFarland & Chakrabarty, 2022). Esto parece ser especialmente cierto en el hipocampo, donde las células microgliales parecen especialmente vulnerables a la reprogramación metabólica asociada al ApoE4 (Lee et al., 2023). Este hecho resulta especialmente interesante si se considera la relevancia de esta estructura cerebral en los procesos mnésicos y la pérdida sináptica que se ha determinado que conlleva todo este ciclo disfuncional.

3.3.3. Hipótesis de la cascada amiloide-inflamatoria

Considerando lo expuesto hasta el momento, se hace necesario revisar ligeramente la hipótesis de la cascada amiloide para dar cuenta de la gran relevancia que parece tener la neuroinflamación mediada por la activación microglial en la patogénesis y avance de la enfermedad de Alzheimer. Debido a esto, algunos autores hablan de la *hipótesis de la cascada amiloide-inflamatoria* (Bivona et al., 2023; Leng & Edison, 2021). Pese a que, en esencia, no es más que un ligero matiz sobre la hipótesis de la cascada amiloide, éste parece lo suficientemente relevante para el presente trabajo como para hacer una mención específica.

A grandes rasgos, esta hipótesis sugiere que la activación microglial actuaría como puente fundamental entre la acumulación inicial de placas de A β y la posterior aparición de los ovillos neurofibrilares que provocan la neurodegeneración (Bivona et al., 2023; Leng & Edison, 2021). Se contemplan varias evidencias para proponer esto. Por un lado, se da una aparición secuencial de placas amiloides, activación microglial, ovillos neurofibrilares y neurodegeneración. Por otro lado, las placas de A β están presentes en cerebros sanos envejecidos sin que llegue a desencadenarse ningún evento posterior que provoque neurodegeneración patológica. Por último, dichas placas conviven durante años con la deposición de tau antes de llegar a darse la taupatía. Todo esto hace razonable pensar que existe algún elemento clave que desencadena todo el proceso; esto sería la neuroinflamación.

Lo que propone esta hipótesis es, pues, que la acumulación de placas amiloides actúa como un estresor de la respuesta inmune que, al mantenerse durante un periodo prolongado y sumarse al deterioro de la respuesta inmune normal debido a la propia senescencia de las células microgliales, da lugar a fenotipos disfuncionales caracterizados por una inflamación crónica y una pérdida de su potencial neuroprotector (Fig. 7) (Bivona et al., 2023; Leng & Edison, 2021; McFarland & Chakrabarty, 2022). Esto, según esta hipótesis, es lo que acabaría provocando la aparición de la taupatía y un agravamiento y extensión del daño y muerte neuronal (Bivona et al., 2023).

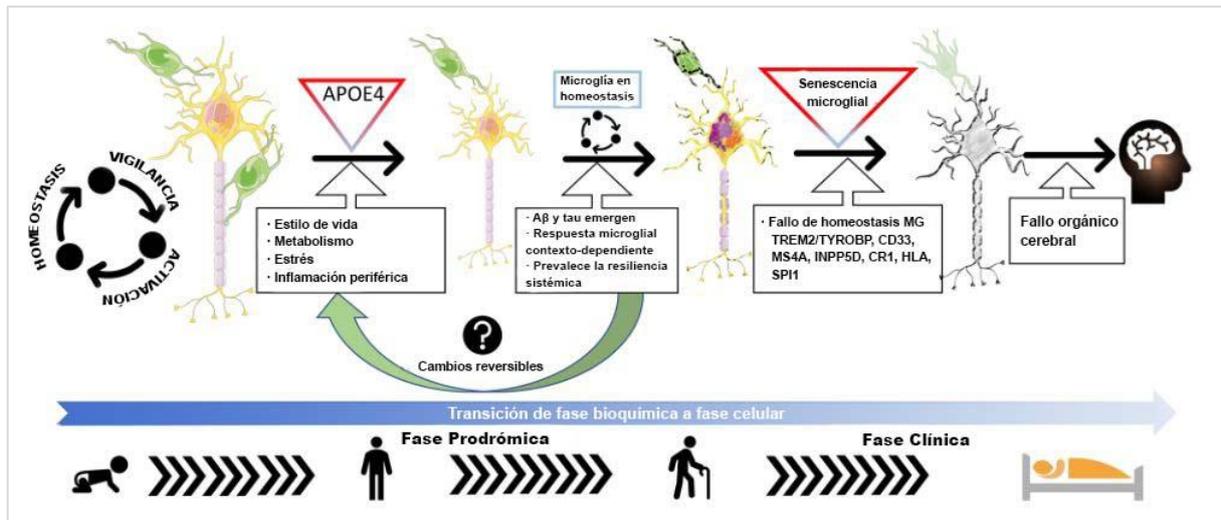


Figura 7. Representación hipotética del papel de la activación y senescencia microglial en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y en la eventual neurodegeneración; traducido de McFarland & Chakrabarty (2022).

3.4. Células microgliales como diana terapéutica

Hasta ahora, los hallazgos han identificado el rol crucial que parece tener la microglía en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, así como su aparente arma de doble filo, ya que parece ser tanto beneficiosa para la eliminación de marcadores típicos de la EA como perjudicial para la regeneración neuronal una vez se vuelve disfuncional. En este sentido, aún quedan por aclarar los factores y mecanismos concretos que provocan una transición de una función neuroprotectora contra esta enfermedad hacia fenotipos neurotóxicos que aceleran y promueven la neurodegeneración y el deterioro cognitivo. Aun así, la clave parece encontrarse en una respuesta inflamatoria exagerada, por lo que la modulación de la respuesta microglial y, por tanto, de la neuroinflamación asociada, es actualmente un objeto de estudio altamente extendido. A continuación, se revisarán algunas investigaciones en las que se ha recurrido a la depleción, elicitación o inhibición de la activación microglial con el objetivo de determinar su efecto sobre el deterioro neuronal y cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (Tabla 1).

3.4.1. Resultados de la depleción de la microglía

Varios estudios han experimentado con la reducción de la cantidad total disponible de microglía para reaccionar ante la enfermedad de Alzheimer, recurriendo, sobre todo, a inhibidores (Spangenberg et al., 2016), antagonistas (Casali et al., 2020) o mutaciones hipomórficas de CSF1R (Kiani Shabestari et al., 2022) en modelos animales de EA. Este receptor, como se ha indicado en apartados anteriores, resulta crucial para la proliferación de las células microgliales, por lo que su incapacitación evitaría que estas células se propaguen, reduciéndose en número.

En el estudio de Kiani Shabestari y colaboradores (2022), se utilizaron ratones FIRE, caracterizados por deficiencia de microglía debido a una mutación hipomórfica en CSF1R, y un modelo murino de EA, cruzándolos y comparando la evolución de diferentes biomarcadores relativos a la enfermedad de Alzheimer. Los resultados mostraron una reducción en la intensidad de las placas de A β en el parénquima cerebral y, sin embargo, también una mayor tasa de letalidad, de hemorragias intracerebrales y de calcificación cerebral, además de una tendencia a la promoción de angiopatía amiloide. Este equipo observó que un trasplante de microglía adulta en el cerebro de estos animales previene los cambios mencionados, evidenciando el rol de este tipo de células en los mismos.

Fuente	Métodos	Impacto en la activación microglial	Resultados
Biscaro et al., 2012	Administración de minociclina	↓ MG	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ supervivencia neuronal en el giro dentado • ↑ rendimiento en tareas de aprendizaje • ⇔ niveles de Aβ
Casali et al., 2020	Antagonista de CSF1R	Ø MG	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ gravedad amiloidosis • Cambios en morfología y propiedades de las placas • ↓ microgliosis • ↑ distrofia neurítica
Cui et al., 2020	Inhibición TLR4	↓ MG M1 ↑ MG M2	<ul style="list-style-type: none"> • Transición de fenotipo pro a antiinflamatorio • ↓ depósitos Aβ • ↓ déficits de aprendizaje y memoria • ↓ apoptosis neuronal
Kiani Shabestari et al., 2022	Mutación hipomórfica de CSF1R	Ø MG	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ placas amiloides • ↑ angiopatía amiloide • ↑ letalidad, hemorragias y calcificación
Maezawa et al., 2017	Inhibición del canal Kv1.3	↓ MG M1	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ neuroinflamación • ↓ niveles proteína Aβ cerebrales • ↓ plasticidad neuronal hipocampal • ↓ déficits conductuales
Pereira et al., 2022	Concentración TREM2 en LCR	↑ MG	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor concentración de TREM2 ralentiza acumulación de Aβ y tau y deterioro cognitivo
Spangenberg et al., 2016	Inhibidor de CSF1R	Ø MG	<ul style="list-style-type: none"> • ⇔ niveles de Aβ • ↓ pérdida neuronal y dendrítica • ↓ Neuroinflamación • ↑ memoria contextual
Tao et al., 2021	Fotobiomodulación de 1070 nm	↑ MG	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ niveles Aβ • ↓ MG perivascular • ↑ angiogénesis

Tabla 1. Estudios revisados que se concentran en la activación microglial como diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer. MG: microglía; Ø: eliminación / ausencia; ↓: reducción; ↑: aumento; ⇔: sin alteración.

El estudio de Spangenberg y colaboradores (2016) recurrió a la eliminación de alrededor del 80% de la microglía en un modelo animal de EA a través de la administración de un inhibidor selectivo de CSF1R durante un mes para determinar los efectos de la activación crónica de las células microgliales en la patogénesis de la EA. En cuanto a los resultados obtenidos, observaron que esta eliminación de la microglía no parecía alterar los niveles de proteína β -amiloide ni la cantidad de placas. Sin embargo, sí que se detectó una reducción en la pérdida neuronal y dendrítica, además de una disminución notable de la neuroinflamación y mejoras en la memoria contextual de los animales.

Por último, en el estudio de Casali y colaboradores (2020) se administró PLX5622, un antagonista de CSF1R, a un modelo animal de EA durante un mes aproximadamente, tras lo cual se observó una reducción de la gravedad de la amiloidosis y de los marcadores de microgliosis y, en cambio, un aumento de los marcadores asociados con la distrofia neurítica, evidenciando un mayor daño neuronal.

Los resultados de estas investigaciones ofrecen conclusiones dispares, aunque no necesariamente contradictorias, ya que evidencian el doble rol beneficioso-perjudicial que parece tener la activación microglial en el contexto de la EA. En general, la depleción de la microglía parece ser un método poco estable para el tratamiento de la enfermedad, ya que, pese a asociarse a cierta neuroprotección en algunos momentos, también parece asociarse a la pérdida neuronal y a los déficits mnésicos.

3.4.2. Resultados de la modulación de la activación microglial

Debido a los resultados variables en cuanto a la bondad o maldad de la microglía en la EA, algunas investigaciones han recurrido a la modulación de la activación microglial como mecanismo de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En algunos casos, se ha podido dar la combinación de la potenciación de fenotipos antiinflamatorios junto a la inhibición de fenotipos proinflamatorios (Cui et al., 2020), obteniendo resultados prometedores.

Los estudios que han potenciado la activación microglial (Pereira et al., 2022; Tao et al., 2021) han obtenido resultados similares en cuanto a la ralentización y reducción de acumulación de placas A β cerebrales. Pereira y colaboradores (2022), que utilizan medidas de TREM2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), observan que, a mayores concentraciones, mayor es la reducción de A β y, asimismo, mayor es la ralentización del deterioro cognitivo. Por su parte, en la investigación de Tao y colaboradores (2021) se recurre a la fotobiomodulación para potenciar la activación microglial, observándose una reducción de microglía cerca de los vasos sanguíneos y una promoción de la angiogénesis, además de la ya mencionada reducción de A β . Esta mejora en el sistema vascular, además, parece promover una mejora en la memoria de los sujetos.

Por otro lado, los estudios que inhiben la activación microglial (Biscaro et al., 2012; Cui et al., 2020; Maezawa et al., 2017) tienen resultados dispares en cuanto a su efecto sobre las deposiciones amiloides, pero todos ellos obtienen mejoras cognitivas y neuronales. En el estudio de Biscaro y colaboradores (2012), se administró minociclina para inhibir la respuesta

microglial en un modelo animal de EA, observando un aumento en la supervivencia neuronal del giro dentado y una mejora del rendimiento en tareas de aprendizaje dependientes del hipocampo, pese a que no se detectaron cambios en los niveles cerebrales de A β . En cambio, Cui y colaboradores (2020) y Maezawa y colaboradores (2017) sí detectaron una reducción de la deposición de A β fruto de la inhibición de la respuesta microglial. Además de esto, Maezawa y su equipo (2017) observaron que la inhibición de la activación microglial reducía la neuroinflamación, mejoraba la plasticidad neuronal en el hipocampo y reducía los déficits conductuales.

La investigación de Cui y colaboradores (2020) merece una mención especial, ya que consigue una transición del fenotipo inflamatorio a uno antiinflamatorio, hecho especialmente relevante dado que puede ser la clave en el rol que ejerce la microglía sobre la EA. En este estudio, además de una reducción de A β , se observó una inhibición de la apoptosis neuronal que podría estar relacionada con la también observada atenuación de los déficits en el aprendizaje y la memoria.

4. Conclusión

La enfermedad de Alzheimer es una de las causas de demencia y muerte más importantes en todo el mundo y, debido al envejecimiento de la población, la comprensión de los mecanismos involucrados en su patogénesis se hace cada vez más relevante para desarrollar estrategias terapéuticas que permitan la prevención y ralentización de una enfermedad cada vez más común.

Gracias a los avances científicos, se han podido establecer los rasgos distintivos más característicos de esta enfermedad: acumulación de placas de proteína β -amiloide, neuroinflamación crónica, formación de ovillos neurofibrilares y, finalmente, la muerte neuronal que correlaciona con los déficits cognitivos más graves.

Por su parte, las células microgliales son la primera línea de defensa ante cualquier insulto al SNC y resultan de cardinal importancia en el mantenimiento de la homeostasis cerebral. Por norma general, se activan ante la detección de algún patógeno y experimentan una serie de reacciones químico-metabólicas, entre ellas la neuroinflamación, que tienen como objetivo la eliminación del elemento agresor, tras lo cual regresan a un estado homeostático de reposo. Asimismo, estas células parecen expresar un número considerable de factores genéticos de

riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, por lo que su relación con la misma resulta difícil de ignorar.

De este modo, en la enfermedad de Alzheimer se da un contexto cerebral en el que se combinan algunos factores que impiden el regreso a la homeostasis de las células microgliales, como son la acumulación constante de placas amiloides y el propio envejecimiento. La neuroinflamación mantenida que produce la estimulación constante de la acumulación de A β , sumado a la senescencia de las células microgliales, provoca que sean cada vez menos capaces de fagocitar estos patógenos y que, finalmente, entren en un estado de disfunción permanente que resulta neurotóxico, provocando y exacerbando los eventos posteriores que más se asocian con la aparición de los déficits cognitivos. Esto es lo que propone la hipótesis de la cascada amiloide-inflamatoria, una teoría que pretende dar cuenta de todos los hallazgos descritos hasta el momento y darles sentido en el contexto de esta enfermedad.

Siguiendo esta premisa, una parte de la comunidad científica ha volcado sus esfuerzos en la experimentación con diferentes metodologías que permiten modular la respuesta inflamatoria microglial en modelos animales de EA. Esta línea de investigación no sólo reafirma el rol crucial de las células microgliales en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, sino que parecen tener resultados prometedores en cuanto a la neuroprotección y la reducción de los déficits cognitivos propios de este tipo de demencia. Aun así, la complejidad y especificidad de la respuesta microglial, así como su interacción con el resto de los elementos que juegan un papel en la enfermedad de Alzheimer, dificultan establecer afirmaciones categóricas sobre cuándo, cómo y qué se debe modular.

Para finalizar, se sugieren dos propuestas para el futuro. Por un lado, parece especialmente relevante tratar de identificar y caracterizar de forma más exacta los posibles estados de activación de las células microgliales para, así, conseguir objetivos terapéuticos cada vez más afinados. Por último, pero no menos importante, resultará interesante explorar la potenciación antiinflamatoria por encima de la inhibición microglial general, dada la potencialidad homeostática de este enfoque.

5. Referencias

- Aguzzi, A., Barres, B. A., & Bennett, M. L. (2013). Microglia: Scapegoat, Saboteur, or Something Else? *Science*, 339(6116), 156–161. <https://doi.org/10.1126/science.1227901>
- Avila, J., Lucas, J. J., Pérez, M., & HERNÁNDEZ, F. (2004). Role of Tau Protein in Both Physiological and Pathological Conditions. *Physiological Reviews*, 84(2), 361–384. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2003>
- Bachiller, S., Jiménez-Ferrer, I., Paulus, A., Yang, Y., Swanberg, M., Deierborg, T., & Boza-Serrano, A. (2018). Microglia in neurological diseases: A road map to brain-disease dependent-inflammatory response. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 488. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2018.00488/BIBTEX>
- Baranello, R., Bharani, K., Padmaraju, V., Chopra, N., Lahiri, D., Greig, N., Pappolla, M., & Sambamurti, K. (2015). Amyloid-Beta Protein Clearance and Degradation (ABCD) Pathways and their Role in Alzheimer’s Disease. *Current Alzheimer Research*, 12(1), 32–46. <https://doi.org/10.2174/1567205012666141218140953>
- Bartels, T., de Schepper, S., & Hong, S. (2020). Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Science*, 370(6512). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABB8587>
- Biscaro, B., Lindvall, O., Tesco, G., Ekdahl, C. T., & Nitsch, R. M. (2012). Inhibition of Microglial Activation Protects Hippocampal Neurogenesis and Improves Cognitive Deficits in a Transgenic Mouse Model for Alzheimer’s Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 9(4), 187–198. <https://doi.org/10.1159/000330363>
- Bisht, K., Sharma, K. P., Lecours, C., Gabriela Sánchez, M., el Hajj, H., Milior, G., Olmos-Alonso, A., Gómez-Nicola, D., Luheshi, G., Vallières, L., Branchi, I., Maggi, L., Limatola, C., Butovsky, O., & Tremblay, M. È. (2016). Dark microglia: A new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia*, 64(5), 826. <https://doi.org/10.1002/GLIA.22966>
- Bisht, K., Sharma, K., & Tremblay, M.-È. (2018). Chronic stress as a risk factor for Alzheimer’s disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress*, 9, 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.05.003>
- Bivona, G., Iemmolo, M., Agnello, L., lo Sasso, B., Gambino, C. M., Giglio, R. V., Scazzone, C., Gherzi, G., & Ciaccio, M. (2023). Microglial Activation and Priming in Alzheimer’s Disease: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/IJMS24010884>
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretzschmar, H., & Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112(4), 389. <https://doi.org/10.1007/S00401-006-0127-Z>
- Casali, B. T., MacPherson, K. P., Reed-Geaghan, E. G., & Landreth, G. E. (2020). Microglia depletion rapidly and reversibly alters amyloid pathology by modification of plaque compaction and morphologies. *Neurobiology of Disease*, 142, 104956. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104956>
- Chen, X.-Q., & Mobley, W. C. (2019). Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric A β and Tau Species. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00659>
- Chen, Y., Hong, T., Chen, F., Sun, Y., Wang, Y., & Cui, L. (2021). Interplay Between Microglia and Alzheimer’s Disease—Focus on the Most Relevant Risks: APOE Genotype, Sex and Age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.631827>

- Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, 35(1), 441–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>
- Cui, W., Sun, C., Ma, Y., Wang, S., Wang, X., & Zhang, Y. (2020). Inhibition of TLR4 Induces M2 Microglial Polarization and Provides Neuroprotection via the NLRP3 Inflammasome in Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00444>
- d’Errico, P., Ziegler-Waldkirch, S., Aires, V., Hoffmann, P., Mezö, C., Erny, D., Monasor, L. S., Liebscher, S., Ravi, V. M., Joseph, K., Schnell, O., Kierdorf, K., Staszewski, O., Tahirovic, S., Prinz, M., & Meyer-Luehmann, M. (2022). Microglia contribute to the propagation of A β into unaffected brain tissue. *Nature Neuroscience*, 25(1), 20–25. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00951-0>
- Davies, D. S., Ma, J., Jegathees, T., & Goldsbury, C. (2017). Microglia show altered morphology and reduced arborization in human brain during aging and Alzheimer’s disease. *Brain Pathology*, 27(6), 795. <https://doi.org/10.1111/BPA.12456>
- Deczkowska, A., Keren-Shaul, H., Weiner, A., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2018). Disease-Associated Microglia: A Universal Immune Sensor of Neurodegeneration. *Cell*, 173(5), 1073–1081. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2018.05.003>
- di Benedetto, G., Burgaletto, C., Bellanca, C. M., Munafò, A., Bernardini, R., & Cantarella, G. (2022). Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer’s Disease: From Neuroinflammation to Ca²⁺ Homeostasis Dysregulation. *Cells*, 11(17), 2728. <https://doi.org/10.3390/cells11172728>
- DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139(Suppl 2), 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- el Haj, M., Roche, J., Jardri, R., Kapogiannis, D., Gallouj, K., & Antoine, P. (2017). Clinical and neurocognitive aspects of hallucinations in Alzheimer’s disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 713–720. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.021>
- Fakhoury, M. (2017). Microglia and astrocytes in Alzheimer’s disease: implications for therapy. *Current Neuropharmacology*, 15. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170720095240>
- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N. L. (2006). Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 168. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bussiere, T., Bouras, C., Kovari, E., Perl, D. P., Morrison, J. H., Gold, G., & Hof, P. R. (2003). Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer’s disease. *Neurology*, 60(9), 1495–1500. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000063311.58879.01>
- Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D., & Huber, T. (2013). Origin and differentiation of microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(MAR). <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00045>
- Guo, S., Wang, H., & Yin, Y. (2022). Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.815347/FULL>
- Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y., Xu, H., & Zhao, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer’s disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
- Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., Villemagne, V. L., Aisen, P., Vendruscolo, M., Iwatsubo, T., Masters, C. L., Cho, M., Lannfelt, L.,

- Cummings, J. L., & Vergallo, A. (2021). The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*, 26(10), 5481–5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>
- Hansen, D. v., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2018). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of Cell Biology*, 217(2), 459. <https://doi.org/10.1083/JCB.201709069>
- Harry, G. J. (2013). Microglia during development and aging. *Pharmacology & Therapeutics*, 139(3), 313–326. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.013>
- World Health Organization (2021). *Global status report on the public health response to dementia*.
- Jackson, J. S., Witton, J., Johnson, J. D., Ahmed, Z., Ward, M., Randall, A. D., Hutton, M. L., Isaac, J. T., O'Neill, M. J., & Ashby, M. C. (2017). Altered Synapse Stability in the Early Stages of Tauopathy. *Cell Reports*, 18(13), 3063–3068. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.013>
- Keren-Shaul, H., Spinrad, A., Weiner, A., Matcovitch-Natan, O., Dvir-Szternfeld, R., Ulland, T. K., David, E., Baruch, K., Lara-Astaiso, D., Toth, B., Itzkovitz, S., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2017). A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*, 169(7), 1276-1290.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.018>
- Kiani Shabestari, S., Morabito, S., Danhash, E. P., McQuade, A., Sanchez, J. R., Miyoshi, E., Chadarevian, J. P., Claes, C., Coburn, M. A., Hasselmann, J., Hidalgo, J., Tran, K. N., Martini, A. C., Chang Rothermich, W., Pascual, J., Head, E., Hume, D. A., Pridans, C., Davtayan, H., ... Blurton-Jones, M. (2022). Absence of microglia promotes diverse pathologies and early lethality in Alzheimer's disease mice. *Cell Reports*, 39(11). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110961>
- Kwon, H. S., & Koh, S.-H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, 9(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
- Lawson, L. J., Perry, V. H., Dri, P., & Gordon, S. (1990). Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*, 39(1), 151–170. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90229-W](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90229-W)
- Lee, C. Y. D., & Landreth, G. E. (2010). The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *Journal of Neural Transmission*, 117(8), 949–960. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0433-4>
- 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>
- Lenz, K. M., & Nelson, L. H. (2018). Microglia and Beyond: Innate Immune Cells As Regulators of Brain Development and Behavioral Function. *Frontiers in Immunology*, 9(APR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00698>
- Lyman, M., Lloyd, D. G., Ji, X., Vizcaychipi, M. P., & Ma, D. (2014). Neuroinflammation: The role and consequences. *Neuroscience Research*, 79(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.10.004>
- Maezawa, I., Nguyen, H. M., di Lucente, J., Jenkins, D. P., Singh, V., Hilt, S., Kim, K., Rangaraju, S., Levey, A. I., Wulff, H., & Jin, L. W. (2018). K v 1.3 inhibition as a potential microglia-Targeted therapy for Alzheimer's disease: Preclinical proof of concept. *Brain*, 141(2), 596–612. <https://doi.org/10.1093/brain/awx346>
- McFarland, K. N., & Chakrabarty, P. (2022). Microglia in Alzheimer's Disease: a Key Player in the Transition Between Homeostasis and Pathogenesis. *Neurotherapeutics*, 19(1), 186–208. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01179-3>

- Noble, W., Hanger, D. P., Miller, C. C. J., & Lovestone, S. (2013). The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. In *Frontiers in Neurology: Vol. 4 JUL*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00083>
- O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience*, *34*, 185–204. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>
- Parhizkar, S., Arzberger, T., Brendel, M., Kleinberger, G., Deussing, M., Focke, C., Nuscher, B., Xiong, M., Ghasemigharagoz, A., Katzmarski, N., Krasemann, S., Lichtenthaler, S. F., Müller, S. A., Colombo, A., Monasor, L. S., Tahirovic, S., Herms, J., Willem, M., Pettkus, N., ... Haass, C. (2019). Loss of TREM2 function increases amyloid seeding but reduces plaque-associated ApoE. *Nature Neuroscience*, *22*(2), 191–204. <https://doi.org/10.1038/S41593-018-0296-9>
- Pereira, J. B., Janelidze, S., Strandberg, O., Whelan, C. D., Zetterberg, H., Blennow, K., Palmqvist, S., Stomrud, E., Mattsson-Carlsson, N., & Hansson, O. (2022). Microglial activation protects against accumulation of tau aggregates in nondemented individuals with underlying Alzheimer's disease pathology. *Nature Aging*, *2*(12), 1138–1144. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00310-z>
- Peters, F., Salihoglu, H., Rodrigues, E., Herzog, E., Blume, T., Filser, S., Dorostkar, M., Shimshek, D. R., Brose, N., Neumann, U., & Herms, J. (2018). BACE1 inhibition more effectively suppresses initiation than progression of β -amyloid pathology. *Acta Neuropathologica*, *135*(5), 695–710. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1804-9>
- Qin, Q., Teng, Z., Liu, C., Li, Q., Yin, Y., & Tang, Y. (2021). TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, *195*, 111438. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111438>
- Rawji, K. S., Mishra, M. K., Michaels, N. J., Rivest, S., Stys, P. K., & Yong, V. W. (2016). Immunosenescence of microglia and macrophages: impact on the ageing central nervous system. *Brain*, *139*(3), 653. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWV395>
- Sanabria-Castro, A., Alvarado-Echeverría, I., & Monge-Bonilla, C. (2017). Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Annals of Neurosciences*, *24*(1), 46–54. <https://doi.org/10.1159/000464422>
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
- Sierra, A., Encinas, J. M., Deudero, J. J. P., Chancey, J. H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L. S., Tsirka, S. E., & Maletic-Savatic, M. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*, *7*(4), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.08.014>
- Spangenberg, E. E., Lee, R. J., Najafi, A. R., Rice, R. A., Elmore, M. R. P., Blurton-Jones, M., West, B. L., & Green, K. N. (2016). Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology. *Brain*, *139*(4), 1265–1281. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWW016>
- St-Pierre, M.-K., Carrier, M., González Ibáñez, F., Šimončičová, E., Wallman, M.-J., Vallières, L., Parent, M., & Tremblay, M.-È. (2022). Ultrastructural characterization of dark microglia during aging in a mouse model of Alzheimer's disease pathology and in human post-mortem brain samples. *Journal of Neuroinflammation*, *19*(1), 235. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02595-8>
- Subramanian, J., Savage, J. C., & Tremblay, M.-È. (2020). Synaptic Loss in Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights Provided by Two-Photon in vivo Imaging of Transgenic Mouse Models. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.592607>

- Tao, L., Liu, Q., Zhang, F., Fu, Y., Zhu, X., Weng, X., Han, H., Huang, Y., Suo, Y., Chen, L., Gao, X., & Wei, X. (2021). Microglia modulation with 1070-nm light attenuates A β burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Light: Science & Applications*, 10(1), 179. <https://doi.org/10.1038/s41377-021-00617-3>
- Tejera, D., & T. Heneka, M. (2016). Microglia in Alzheimer's disease: the good, the bad and the ugly. *Current Alzheimer Research*, 13(4), 370–380. <https://doi.org/10.2174/1567205013666151116125012>
- Tejera, D., & T. Heneka, M. (2016). Microglia in Alzheimer's disease: the good, the bad and the ugly. *Current Alzheimer Research*, 13(4), 370–380. <https://doi.org/10.2174/1567205013666151116125012>
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>
- Thompson, K., & Tsirka, S. (2017). The Diverse Roles of Microglia in the Neurodegenerative Aspects of Central Nervous System (CNS) Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 504. <https://doi.org/10.3390/ijms18030504>
- Vinters, H. v. (2015). Emerging Concepts in Alzheimer's Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10(1), 291–319. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163927>
- Wang, Q., Yao, H., Liu, W., Ya, B., Cheng, H., Xing, Z., & Wu, Y. (2021). Microglia Polarization in Alzheimer's Disease: Mechanisms and a Potential Therapeutic Target. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.772717>
- Yoon, S.-S., & AhnJo, S.-M. (2012). Mechanisms of Amyloid- β Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Biomolecules and Therapeutics*, 20(3), 245–255. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.245>