

Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología

Ricardo Jesús Martínez-Tapia^{a,b}, Francisco Estrada-Rojo^a, Alonso Alejandro Hernández-Chávez^c, Antonio Barajas-Martínez^{a,b}, Santiago Islas Escoto^a, Luz Navarro^a, Anahí Chavarría^{a,*}



Resumen

El área de la neuroinmunología es un campo que se encuentra en gran desarrollo y que tiene como objetivo el entender las interacciones fisiológicas entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmune periférico, llegándose a encontrar que estas relaciones son más importantes de lo que se creía y que por lo tanto son 2 sistemas íntimamente conectados y con una gran dinámica. Por otro lado, la neuroinflamación es activada después de cualquier reto inmunológico, tanto dentro como fuera del SNC, y que puede llevar a generar tanto respuestas enfocadas a la limitación del daño y la restauración del tejido, como a ser un riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas en el caso de que este estímulo permanezca de manera crónica.

Palabras clave: Neuroinmunología, neuroinflamación, neurodegeneración, microglia.

Neuroinflammation: the ying-yang of neuroimmunology

Abstract

The field of neuroimmunology has recently had a development, and its primary goal is to understand the physiological interactions between the central nervous system (CNS) and the peripheral immune system. Various data has found that these relations are more important than what was previously thought. Also, that both systems are highly dynamic and are intimately connected. On the other hand, neuroinflammation is activated after any immune challenge, both inside and outside the CNS, leading to responses focused on limiting tissue damage and restoration; as well as being a risk for developing neurodegenerative diseases when this stimulus remains chronic.

Key words: Neuroimmunology, neuroinflammation, neurodegeneration, microglia.

^aLaboratorio Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

^bPrograma de Doctorado en Ciencias Biomédicas. UNAM. Ciudad de México, México.

^cCentro de Ciencias de la Complejidad (C3). UNAM. Ciudad de México, México.

^dUnidad de Investigación en Medicina Experimental. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Anahí Chavarría.

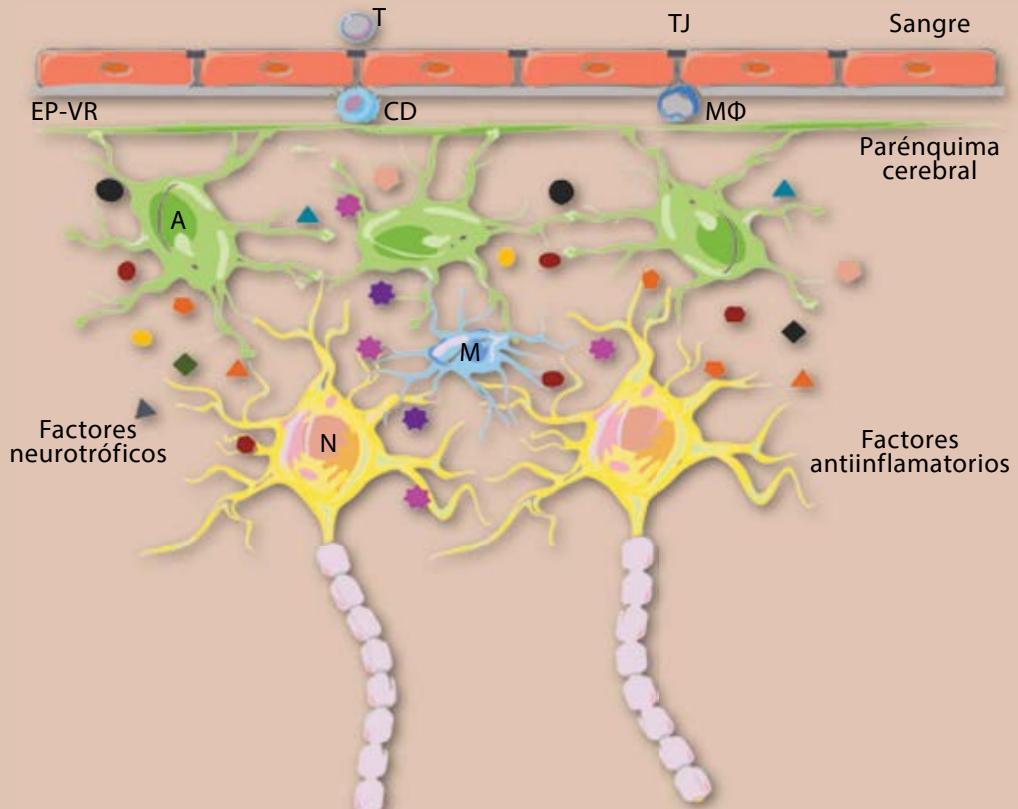
Correo electrónico: anahi.chavarría@gmail.com

Recibido: 27-noviembre-2017. Aprobado: 11-diciembre-2017.

INTRODUCCIÓN

El campo de la neuroinmunología ha tenido un gran auge durante los últimos años debido al cuestionamiento del concepto del sistema nervioso central (SNC) como un sitio “inmunológicamente privilegiado”. Este concepto era sustentado en gran medida por la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE), que se consideraba completamente

Figura 1. Estructura y organización del SNC y la BHE. En estado fisiológico tanto el astrocito como la neurona expresan marcadores (CD200, CD22, CD95L, CX3CL1) y secretan tanto factores inmunes (CD95L, CX3CL1, IL-10, TGF β) como neurotróficos (NGF, BDNF, NT-3, GABA, dopamina, NE) con el fin de mantener en estado quiescente a la microglia, evitando su activación y el inicio de la cascada neuroinflamatoria.



A: astrocito; CD: célula dendrítica; E: endotelio; EP-VR: espacio perivascular de Virchow-Robin; GL: glía limitante; M: microglia; MΦ: macrófago; N: neurona; T: linfocito T; TJ: unión estrecha.

impermeable, y a la ausencia de un sistema de drenaje linfático. Hoy en día se sabe que esta aparente “impermeabilidad” es debida a la alta selectividad que presenta el endotelio del SNC y, por lo tanto, para que una célula del sistema inmune periférico pueda migrar necesita de condiciones específicas para poder lograrlo¹. Por otro lado, se ha descrito la presencia de vasos linfáticos meníngeos en la duramadre² y el sistema glinfático³ que pueden ser consideradas vías de drenaje tanto de antígenos como de células presentadoras de antígenos (CPA), que están íntimamente ligados a los ganglios linfáticos cervicales profundos, en donde se puede

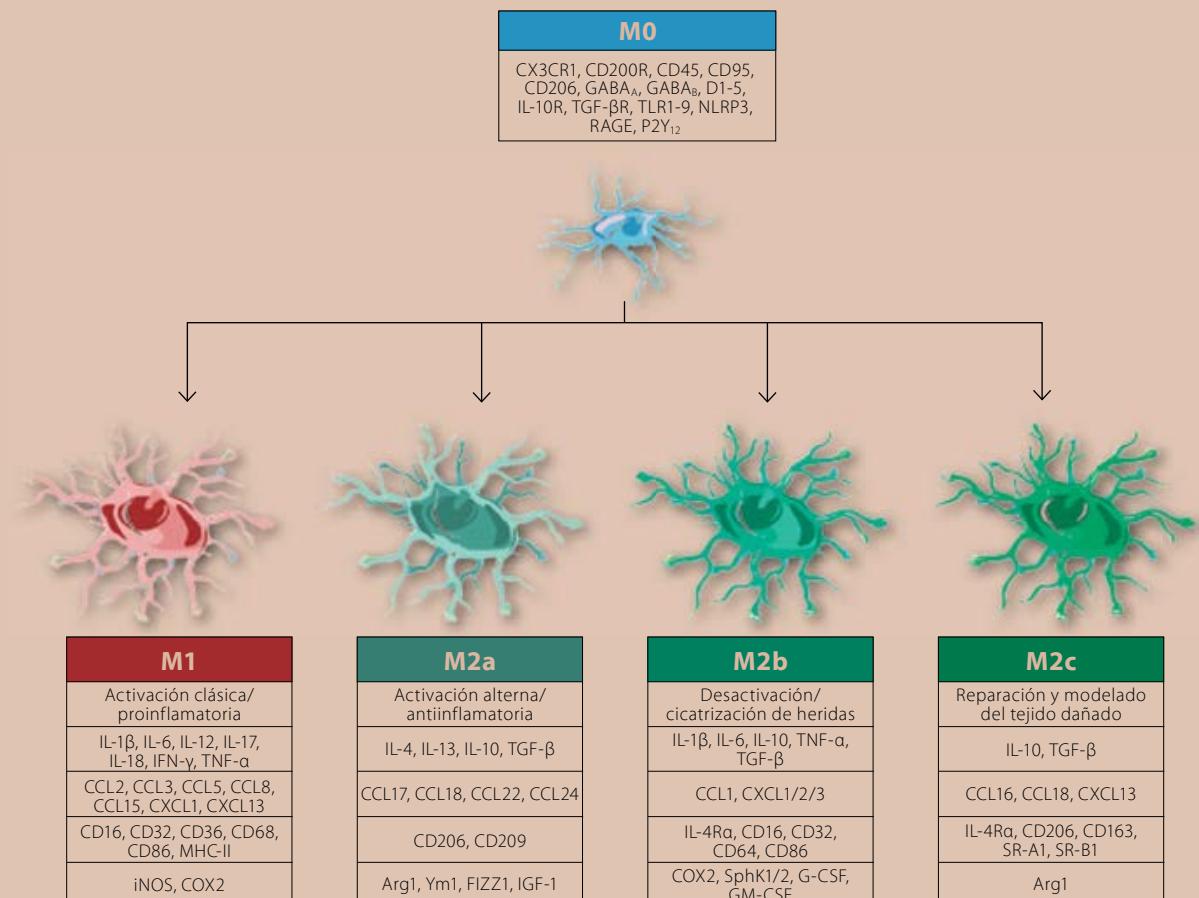
llevar a cabo la presentación antigenica proveniente directamente del SNC⁴.

¿QUÉ CELULAS INMUNES HAY EN UN SNC SANO?

Células residentes del SNC como células inmunes

Las células del SNC se encuentran en un balance de señalización de factores inmunes y neurotróficos que están enfocados en mantener la homeostasis del tejido (**figura 1**), principalmente estos estímulos tienen la finalidad de inhibir la respuesta inmune proinflamatoria de la microglia.

Figura 2. Perfiles de activación de la microglia. En estado quiescente (también conocido como M0) la microglia expresa en su membrana receptores encargados de censar el microambiente del SNC, con el fin de detectar señales y en su caso comenzar la respuesta requerida. Dependiendo del estímulo la microglia puede adquirir diferentes tipos de activación y por lo tanto tendrá diversas funciones. El perfil M1 es proinflamatorio y es el principal responsable del daño ocasionado por su activación crónica en enfermedades neurodegenerativas. El otro perfil que se puede encontrar es el denominado M2, que se subdivide en el perfil M2a o de activación alterna, M2b o de desactivación y M2c de reparación y remodelado del tejido dañado. Aunque los 3 cumplen con funciones antiinflamatorias, se puede remarcar que por ejemplo, el perfil M2b se caracteriza por secretar citocinas tanto pro- (IL-1 β , IL-6 o TNF- α) como antiinflamatorias (IL-4, IL-10 y TGF- β) lo que resalta el papel inmunomodulador de este perfil.



Microglia: el macrófago del SNC

La microglia son las células fagocíticas mononucleares residentes en el SNC que comprenden 5-20% del total de la población glial. En estado quiescente o de reposo, llevan a cabo diversas funciones relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis del SNC. Sin embargo, ante un estímulo patógeno o de daño cambian a un estado activado o ameboide, de

tipo proinflamatorio (activación clásica o M1) debido a que presentan en su membrana receptores de reconocimiento de patrón (PRRs) como los receptores tipo toll (TLR), los receptores NOD, entre otros. Estos receptores están encargados de promover una respuesta inmune innata llevando a un aumento en la producción y expresión de diversas citocinas, quimicinas, receptores de superficie, enzimas me-

tabólicas, etc. (**figura 2**). También la microglia se puede activar hacia un perfil antiinflamatorio (activación alterna o M2), por lo que se encarga de promover la cicatrización, la regeneración del tejido y la angiogénesis. Asimismo, se caracteriza por la secreción de diversas citocinas y quimiocinas, y que a su vez se ha subdividido en diferentes subtipos M2 dependiendo de la expresión de los marcadores específicos y las citocinas secretadas^{5,6} (**figura 2**).

Astrocitos: células de soporte neuronal

Estas células representan la mayor población de células gliales en el SNC, inclusive son más abundantes que las neuronas. Los astrocitos se encargan de proveer soporte metabólico a la neurona, de generar el acoplamiento neurovascular y de controlar la permeabilidad de la BHE. También son esenciales en la recaptura de diversos neurotransmisores, la amortiguación de K⁺, entre otras funciones. Asimismo, son responsables de expresar una gran variedad de receptores tanto de citocinas como de PRRs, que al ser expuestos a estímulos inflamatorios son capaces de regular a la alza una gran cantidad de citocinas, quimiocinas y diversos factores tanto pro como antiinflamatorios, generando un estado que es conocido como “astrocitos reactivos”. En caso de lesiones graves pueden formar la cicatriz glial, esencial en la reparación del tejido dañado en el SNC, ya que funciona como barrera de migración celular alrededor de las zonas donde se necesita una intensa inflamación, restringiendo la propagación de células inflamatorias y agentes nocivos en tejido sano adyacente^{7,8}.

Oligodendrocitos: células mielinizantes

Por mucho tiempo se consideró a esta célula encargada de la mielinización en SNC como el blanco de respuestas autoinmunes. Sin embargo, este punto de vista ha cambiado debido al hecho de que se ha reportado que producen activamente una amplia gama de factores inmunoreguladores, cuentan con receptores a diversas citocinas como interleucina-4 (IL-4), IL-6, IL-10, IL-12, entre otras, y marcadores como la CD200 implicada en la regulación por contacto de la microglia. Por otro lado, en estudios *in vitro* el estímulo con IFN-γ induce la expresión

del MHC-I, haciéndolos susceptibles a la muerte celular ocasionada por los linfocitos T CD8⁺⁹.

Neuronas: la unidad funcional del SNC

Por último, varios estudios en neuronas han mostrado que éstas ejercen una esencial regulación y detección de su medio a través de mediadores tanto contacto dependiente como independientes, a través de mediadores solubles como neurotransmisores, neuropéptidos y neuromoduladores que pueden reducir o incrementar cualquier respuesta inflamatoria y mantener la microglia en estado quiescente¹⁰.

El sistema inmune periférico en el SNC

Células presentadoras de antígeno profesionales

Diversos trabajos han mostrado la participación del sistema inmune en la homeostasis del SNC, siendo los macrófagos perivasculares y las células dendríticas (CD) las principales células mieloídes en jugar un papel importante. Por un lado, los macrófagos pueden residir en el espacio perivascular de Virchow-Robin, plexos coroideos (PC), cavidades ventriculares y meninges. Los macrófagos del SNC tienen funciones de CPA, realizan fagocitosis y responden a la inflamación del SNC, neurodegeneración e inflamación periférica¹¹. Por otro lado, las CD, que comparten las mismas localizaciones que los macrófagos, sirven como punto crucial entre las señales provenientes de la microglia con el sistema inmune adaptativo, presentando antígenos tanto extraños como propios a las células T naïve, que a su vez llevan a cabo funciones efectoras de protección o de destrucción en el SNC¹².

Linfocitos T

El papel que tiene el sistema inmune adaptativo, y en especial los linfocitos T CD4+ en las funciones fisiológicas del SNC ya ha sido reportado. Por ejemplo, se sabe que los linfocitos tienen un papel regulador en la renovación celular del cerebro, en el comportamiento, el aprendizaje y la memoria y su deficiencia ha sido relacionada con alteraciones en la plasticidad cerebral¹³. Esta conexión se ha propuesto que pudiera estar relacionada con la presentación antigénica en el estroma de los PC, en donde la

Tabla 1. Cuadro de comparación entre las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson

Características	Alzheimer	Parkinson
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 70 años • Género > mujeres • Obesidad • Tabaquismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 1% > 60 años; 4% > 80 años • Género > hombres • Exposición a toxinas como herbicidas y pesticidas • Trauma craneoencefálico
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del sueño • Dificultad para el lenguaje • Déficit visuoespacial • Demencia • Depresión • Alteraciones autonómicas • Pérdida de la autonomía • Pérdida progresiva de la memoria • Psicosis • Desinhibición • Agresividad • Apatía 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del sueño • Dificultad para el lenguaje • Déficit visuoespacial • Demencia • Depresión • Alteraciones autonómicas • Pérdida de la autonomía • Temblor • Rigidez • Bradicinesia • Alteraciones de los movimientos posturales y de la marcha • Disfagia • Hiposmia
Regiones con muerte neuronal	<ul style="list-style-type: none"> • Lóbulo temporo-medial (corteza entorrinal/perirrinal e hipocampo) • Corteza temporo-lateral • Lóbulo parietal • Núcleo basal de Meynert 	<ul style="list-style-type: none"> • SNC y pérdida subsecuente de dopamina estriatal • Locus cerúleo • Núcleo motor dorsal del vago • Núcleo basal de Meynert
Histopatología	<ul style="list-style-type: none"> • Placas neuríticas (depósito de A_β → extracelular) • Ovillos neurofibrilares (depósito de tau fosforilada). 	<ul style="list-style-type: none"> • Despigmentación de la SNC • Cuerpos de Lewy (depósito de α-sinucleína)
Neurotransmisores afectados	<ul style="list-style-type: none"> • Acetilcolina • Serotonina • Noradrenalina • Glutamato • GABA 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopamina • Serotonina • Acetilcolina • Glutamato • GABA
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • APP / PSEN1/2 → EA temprana de origen familiar (5-10%) • APOE-4 → EA de inicio temprano (< 60 años) • APOE-3 → EA de inicio tardío 	<ul style="list-style-type: none"> • SNCA / PARK1/4 → EA (20-85a) • LRRK2 / PARK8 → EA (32-79a) • GRN / FTDP-17 → EA (45-83a)
Mecanismos fisiopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroinflamación • Estrés oxidante • Sistema ubiquitina/proteasoma alterado • Disfunción mitocondrial • Excitotoxicidad 	

EA: enfermedad de Alzheimer; SNC: pars compacta de la sustancia nigra.

presentación de un autoantígeno y la adquisición de un perfil Th2 por linfocitos T CD4⁺ de memoria, estimularía la secreción de IL-4. A su vez, IL-4 promovería la secreción de factores neurotróficos por el epitelio de los PC hacia el líquido cefalo-

rraquídeo (LCR), en donde al estar en contacto directo con nichos activos de neurogénesis como la zona subventricular (ZSV) o la zona subgranular (ZSG), promovería la supervivencia neuronal y la neurogénesis¹⁴.

NEUROINFLAMACIÓN

El término neuroinflamación ha sido utilizado para describir diversos fenómenos patológicos, que abarcan desde la alteración en la morfología de las células de la glía hasta la invasión y destrucción de tejidos por leucocitos que migran desde la periferia. Las alteraciones en la homeostasis de los tejidos y el daño neuronal provocado por diferentes factores (microorganismos, lesión, isquemia, agregación proteica, etc.) inician una respuesta tisular por células residentes del SNC, mediada principalmente por microglia y astrocitos, que involucra una gran producción de factores inmunológicos como son citocinas o quimiocinas¹⁵. Al mismo tiempo, también son producidas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN), las cuales llevan a un aumento del estrés oxidante del microambiente y que, de no controlarse mediante los mecanismos antioxidantes del organismo, terminan por promover el daño neuronal y el mantenimiento de los procesos inflamatorios¹⁶.

Es de gran importancia resaltar que no todo estímulo inflamatorio es benéfico, pudiendo llevar al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, ni todo estímulo inflamatorio es malo, ya que puede conducir a la limitación del daño y reparación del tejido.

Inflamación periférica y su repercusión en el SNC

El síndrome metabólico (SM) es un aglomerado de factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)¹⁷. Este conjunto comprende al menos 4 alteraciones/disfunciones metabólicas: 1) resistencia a la insulina, 2) adiposidad visceral, 3) dislipidemia aterogénica y 4) disfunción endotelial, que pueden progresar a intolerancia a la glucosa, obesidad abdominal, atherosclerosis y presión arterial elevada. Estos componentes se asocian al compartir mediadores, vías de señalización y mecanismos fisiopatológicos¹⁸.

En el SM el sobrepeso y la obesidad producen el desarrollo de inflamación sistémica de bajo grado, estrés oxidante y disfunción mitocondrial tanto en órganos periféricos, particularmente en tejido adiposo e hígado, como en sangre. Estos procesos terminan por repercutir en la BHE, provocando un incremento

en su permeabilidad, y llevando al tejido cerebral, a un estado de neuroinflamación¹⁹. Por lo tanto, la alta adiposidad es un factor de riesgo para el desarrollo de varias enfermedades como Parkinson (EP) o Alzheimer (EA), enfermedades neurodegenerativas que, aunque tienen diferencias significativas en cuanto a su clínica y edad de presentación, presentan mecanismos fisiopatológicos comunes (**tabla 1**).

Enfermedad de Parkinson

Se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, genera signos motores característicos como temblor, rigidez, bradicinesia y alteración de los movimientos posturales; es la segunda causa más frecuente de demencia²⁰. Diversos trabajos sobre esta enfermedad han reportado que en áreas como ganglios basales o substancia *nigra* se expresan receptores a insulina (RI), esenciales para la supervivencia y crecimiento neuronal, la transmisión dopaminérgica y las sinapsis. La resistencia a la insulina periférica puede provocar una pérdida de la señalización por insulina y contribuir al desarrollo de esta enfermedad. Por ejemplo, la vía de señalización RI/IP3/AKT es un importante efecto del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) en la microglia, lo que lleva a su activación y secreción de factores proinflamatorios. Por otro lado, la alteración crónica del metabolismo de la glucosa, como resultado de la resistencia a la insulina puede llevar a la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su posterior interacción con el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE). Esta interacción desencadena múltiples vías de señalización intracelular como la activación del factor de transcripción NF- κ B, conduciendo a un aumento de secreción de citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6, la generación de estrés oxidante y la subsecuente muerte neuronal. También, el aumento en los niveles de AGEs y RAGE en corteza frontal de pacientes con EP promueve la agregación de alfa-sinucleína y la formación de cuerpos de Lewy^{21,22}.

Enfermedad de Alzheimer

Se caracteriza por alteración de la conducta, delirio y pérdida progresiva de la memoria, es la enfermedad

neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial. Diversos estudios apoyan el hecho de que la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica son mediadores de la EA. La resistencia a la insulina altera la funcionalidad del cerebro debido a deficiencias en las vías de factor de crecimiento insulínico (IGF-1/2), provocando disminución en la supervivencia neuronal, la producción de energía, la expresión génica y la plasticidad. La neuroinflamación se manifiesta principalmente por la regulación positiva de citocinas proinflamatorias y la infiltración de la microglia, que contribuyen a la fisiopatología de la EA promoviendo la acumulación de la proteína precursora del beta amiloide, la hiperfosforilación de la proteína tau, el aumento del estrés oxidante y la alteración de la plasticidad neuronal debido a la resistencia a la insulina y a IGF que regulan a la baja los genes para la homeostasis colinérgica y el compromiso de los sistemas que median la plasticidad neuronal, la memoria y la cognición. Además, la inflamación exacerbía la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad llevando a la muerte neuronal y perpetuando la inflamación^{23,20}.

La neuroinflamación en el contexto de la neurodegeneración desempeña un papel prominente en la progresión de estas enfermedades, siendo responsable de la degeneración en regiones cerebrales vulnerables como el hipocampo, la corteza o la substancia nigra. El aumento de las citocinas proinflamatorias y la infiltración de leucocitos, que están implicados en procesos inflamatorios y que se producen en la obesidad, pueden aumentar la producción del estrés oxidante y conducir a apoptosis y/o necrosis neuronal. Debido a esto, un estado neuroinflamatorio crónico es deletéreo para la función cerebral y conlleva al riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas.

La neuroinflamación como mecanismo reparador

Como ya observamos, los procesos neuroinflamatorios crónicos son perjudiciales para las funciones neuronales, sin embargo, la neuroinflamación promueve una reparación adecuada del tejido ante un estímulo agudo, como sucede en el traumatismo craneoencefálico (TCE) y en la enfermedad vascular cerebral (EVC), que aunque presentan vías fisi-

patológicas en común, la incidencia en los grupos de edad es completamente diferente, y por lo tanto desde el punto de vista neuroinmune representa 2 ambientes cerebrales sustancialmente opuestos.

Traumatismo craneoencefálico

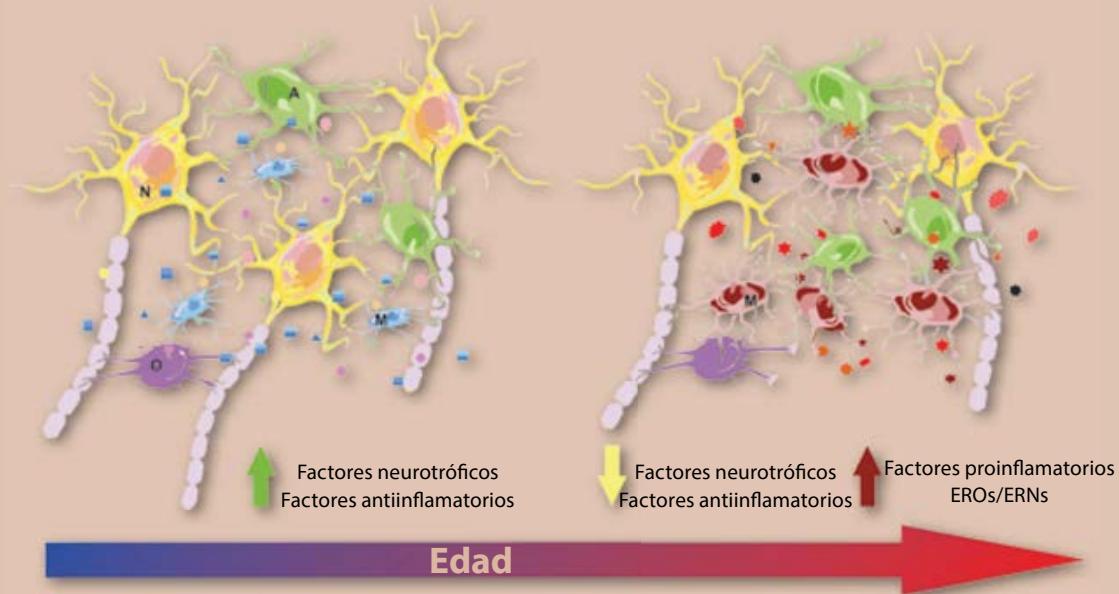
Definido como cualquier alteración de la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral, siempre y cuando sea ocasionada por una fuerza externa²⁴. Epidemiológicamente el grupo más afectado es el de 15 a 25 años, principalmente por accidentes de tránsito. Desde el punto de vista neuroinmune, en este grupo de edad, el tejido cerebral presenta un balance fisiológico entre los factores pro y antiinflamatorios y por lo tanto la respuesta inmune generada será en un microambiente en donde la microglia puede adquirir tanto un perfil pro como antiinflamatorio desde el estado de reposo.

De manera similar al modelo de EVC se distinguen 2 tipos de daño: el primario (foco necrótico e irreversible) y el secundario, en donde ocurren todos los procesos fisiopatológicos que pueden llevar a la muerte neuronal, pero que potencialmente es reversible. En esta zona es donde ocurre el proceso de neuroinflamación mediada por la liberación de moléculas o proteínas que son reconocidos como patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y que activan la microglia en esta zona, llevándola a la adquisición del perfil proinflamatorio M1. Posteriormente, aproximadamente a los 5 días de ocurrido el TCE, alcanza su pico el perfil M2 o antiinflamatorio que, junto con la respuesta de los astrocitos, se encargarán de modular la respuesta proinflamatoria y de comenzar la cicatrización glial, sirviendo como una barrera física entre la zona de necrosis y el tejido sano²⁵.

Enfermedad vascular cerebral

Las enfermedades vasculares cerebrales (EVC) comprenden cualquier tipo de infarto del SNC, que incluya al cerebro, médula espinal o retina, debido a isquemia o hemorragia²⁶. Según datos reportados por Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, la edad es un factor de riesgo no controlable y la probabilidad de sufrir una EVC aumenta con la misma²⁷.

Figura 3. Cambios asociados a la edad en el SNC. Posterior al desarrollo, el tejido cerebral entra en un estado fisiológico caracterizado por la secreción de factores neuroinmunes como neurotróficos que mantienen el estado quiescente de la microglia. Con la edad, este balance se rompe, promoviendo la disminución de éstos, llevando al aumento tanto de factores proinflamatorios como de EROs y ERNs promoviendo un estado activado de la microglia, generando estrés oxidante y neuroinflamación crónica, facilitando así la muerte neuronal.



A: astrocito; M: microglia; N: neurona; O: oligodendrocito; EROs: especies reactivas de oxígeno; ERNs: especies reactivas de nitrógeno.

Como resultado de la privación de O_2 y glucosa al disminuir la perfusión del tejido se producen 2 zonas: un núcleo isquémico y una zona periférica de daño periférico o de penumbra. En la respuesta inflamatoria a la EVC participan tanto células intrínsecas del tejido cerebral, principalmente microglia y astrocitos, y células provenientes de la circulación periférica que acceden al SNC por activación del endotelio o disruptión de la BHE²⁸. Sin embargo, en el contexto neuroinmune a pesar de tener una fisiopatología parecida al TCE, el microambiente es completamente diferente debido principalmente a la edad, en donde se desarrolla la inmunosenescencia del sistema inmune, la microglia adquiere un estado activado por lo que: aumenta su actividad fagocítica y la secreción de citocinas proinflamatorias, disminuyen las antiinflamatorias, así como los factores neurotróficos, volviéndola mucho más

sensible a pequeños estímulos que, por el contrario, en un cerebro joven no se detectarían²⁹ (figura 3).

En el núcleo isquémico la falta de perfusión resulta en muerte celular y la liberación subsecuente de especies reactivas de oxígeno, y DAMPs que activan a la microglia, en la zona de penumbra, donde prolifera y adquiere un perfil proinflamatorio, generalmente a lo largo de la primera semana tras el evento³⁰. Tras el EVC, los astrocitos también liberan factores proinflamatorios, generan una gliosis reactiva, y posteriormente progresan a la formación de la cicatriz glial que actúa como barrera que previene procesos de reinervación del tejido dañado, aislando del tejido viable³¹.

Los leucocitos provenientes de la sangre se adhieren al endotelio de los vasos afectados y producen citocinas proinflamatorias y otras moléculas inmunes en el área de penumbra donde comienzan

Ni todo estímulo inflamatorio es benéfico, y puede llevar al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, ni todo estímulo inflamatorio es malo, ya que puede conducir a la limitación del daño y reparación del tejido. Los procesos neuroinflamatorios crónicos son perjudiciales para las funciones neuronales, sin embargo, la neuroinflamación promueve una reparación adecuada del tejido ante un estímulo agudo, como sucede en el traumatismo craneoencefálico (TCE) y en la enfermedad vascular cerebral (EVC), que aunque presentan vías fisiopatológicas en común, la incidencia en los grupos de edad es completamente diferente, y por lo tanto desde el punto de vista neuroinmune representa 2 ambientes cerebrales sustancialmente opuestos.

a infiltrar el tejido. Primero llegan los neutrófilos, que contribuyen al daño inmune al producir mediadores inflamatorios, posteriormente los linfocitos, particularmente tipo T, cuyo subtipo determina la participación que tendrán en el proceso inflamatorio, ya sea promoviendo el daño por inflamación, o modulándolo²⁸.

En contraste con el detimento producto de la respuesta inflamatoria aguda, otras respuestas inmunes resultan benéficas a través de la secreción de factores neurotróficos o la fagocitosis de los residuos necróticos. Estas respuestas reparativas son especialmente relevantes en las fases crónicas de la EVC³¹.

En ambos casos la respuesta neuroinmune mediada tanto por microglia y astrocitos está enfocada a la delimitación del núcleo de daño (zona de necrosis) a partir de la modulación de la secreción de factores inflamatorios, de crecimiento y de matriz extracelular en la zona de penumbra (daño secundario). Sin embargo, hay evidencia creciente, por lo menos en el caso de TCE, que es gran factor de riesgo para desarrollar diversas enfermedades neurológicas como EA, EP, encefalopatía traumática crónica, entre otras, por lo que se ha propues-

to que el estado neuroinflamatorio crónico sea el componente principal de la fisiopatología de estas enfermedades neurodegenerativas³².

CONCLUSIONES

La neuroinmunología es un campo de estudio aún muy joven y queda mucho por aprender de los procesos neuroinmunes fisiológicos para una mayor comprensión integral de la interconexión entre los sistemas nervioso e inmune, que durante mucho tiempo se consideraron totalmente separados. Las repercusiones a largo plazo de los hallazgos en los que se ha demostrado que el sistema inmune es vital para el adecuado funcionamiento del SNC tanto en el área de la investigación básica como en la clínica son enormes.

Por otro lado, el entendimiento de los procesos neuroinflamatorios posteriores a un evento lesivo, permitirá conocer más a fondo el papel que juega y por lo tanto permitir la búsqueda de blancos terapéuticos que ayuden a disminuir las respuestas crónicas y así poder modular el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

PERSPECTIVAS

Conocer los diferentes aspectos de la neuroinflamación permitirá entender con mayor claridad a las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson y su vinculación con el síndrome metabólico y el envejecimiento; así como contar con mayor conocimiento sobre las neuropatologías como: la EVC y el TCE. Cabe resaltar que la neuroinflamación puede ser benéfica en procesos agudos como la EVC y el TCE, pero que de mantenerse crónicamente es deletérea para la función cerebral y la supervivencia de la glía y las neuronas. Por lo tanto, conocer esta dualidad permitirá un tratamiento más integral, y así considerarla al momento de la atención de los pacientes diagnosticados con estos padecimientos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realiza gracias al programa UNAM-DGAPA-PAPIIT (IN222215 e IN223417). Agradecemos el apoyo técnico en las ilustraciones a Bernardo Pohlenz Tavernier.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para esta revisión. ●

REFERENCIAS

1. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol.* 2007;28(1):12-8.
2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523(7560):337-41.
3. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583-99.
4. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017;18(2):123-31.
5. Franco R, Fernández-Suárez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 2015;131:65-86.
6. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol.* 2016;173(4):649-65.
7. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive astrogliosis. *Neurosci Lett.* 2014;17(565):30-8.
8. Sofroniew MV. Multiple roles for astrocytes as effectors of cytokines and inflammatory mediators. *Neuroscientist.* 2014;20(2):160-72.
9. Peferoen L, Kipp M, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology.* 2014;141(3):302-13.
10. Chavarría A, Cárdenas G. Neuronal influence behind the central nervous system regulation of the immune cells. *Front Integr Neurosci.* 2013;7:64.
11. Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol.* 2017;18(4): 385-92.
12. Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat Neurosci.* 2017;20(2):136-44.
13. Ziv Y, Ron N, Butovsky O, Landa G, Sudai E, Greenberg N, et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci.* 2006;9(2):268-75.
14. Baruch K, Schwartz M. CNS-specific T cells shape brain function via the choroid plexus. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2013;34:11-6.
15. Becher B, Spath S, Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(1):49-59.
16. Aguilera G, Colín-González AL, Rangel-López E, Chavarría A, Santamaría A. Redox signaling neuroinflammation and neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Jun 6. doi: 10.1089/ars.2017.7099.
17. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Obesity And Metabolism.* 2005;(3):47.
18. Huang P. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms.* 2009;2(5-6): 231-7.
19. Guillemot-Legrí O, Muccioli GC. Obesity-Induced neuroinflammation: Beyond the hypothalamus. *Trends Neurosci.* 2017;40(4):237-53.
20. Mazon JN, de Mello AH, Ferreira GK, Rezin GT. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sci.* 2017;1(182):22-8.
21. Zhang P and Tian B. Metabolic syndrome: an important risk factor for Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;729194:1-7.
22. Athauda D, Foltyne T. Insulin resistance and Parkinson's disease: A new target for disease modification? *Prog Neurobiol.* 2016;145-146:98-120.
23. De la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):548-59.
24. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: Definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(11):1637-40.
25. Simon DW, McGeachy MJ, Bayır H, Clark RS, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat. Rev Neurol.* 2017;13(3):171-91.
26. Sacco R, Kasner S, Broderick J, Caplan L, Connors J, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Stroke Facts". Stroke Varies by Age. [Internet]. [Actualizado: 06 septiembre 2017; citado: 16 noviembre 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>
28. Kawabori M, Yenari M. Inflammatory Responses in Brain Ischemia. *Current Medicinal Chemistry.* 2015; 22(10); 1258-77.
29. Lou XG, Ding JQ, Chen SD. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. *Mol Neurodegener.* 2010;5(12):1-9.
30. Taylor R, Sansing L. Microglial Responses after Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage. *Clin Dev Immunol.* 2013; 746068:1-10.
31. Kim J, Park J, Chang J, Kim S, Lee J. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Experimental Neurobiology.* 2016;25(5):241-51.
32. Jassam Y, Izzy S, Whalen M, McGavern D, El Khoury J. Neuroinmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift. *Neuron.* 2017;95(6):1246-65.