

Función neuroinmunológica de la glía en los procesos desmielinizantes

RESUMEN

La concepción del cerebro como un sitio inmunológicamente privilegiado ha cambiado, a la fecha se conoce que la respuesta neuroinmunológica es fundamental en el proceso de neurodegeneración, ya que puede promoverlo o inhibirlo, además de contribuir con la muerte neuronal. Las células gliales (microglía y astrocitos) son los principales efectores de la respuesta neuroinmunológica en las enfermedades desmielinizantes, mediante su activación y liberación de moléculas neurotóxicas como citocinas y quimiocinas, que originalmente son dirigidas a incrementar el proceso neurorregenerativo mediante la expresión de factores de crecimiento que promoverán una remielinización. Así, el conocimiento de los mecanismos de regulación de la activación de las células gliales, como la expresión de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento permitirán el diseño y desarrollo de terapias específicas de neurorregeneración para las patologías desmielinizantes.

Palabras clave: desmielinización, glía activada, neuroinmunología.

Guadalupe Soto-Rodríguez¹
Víctor Manuel Blanco-Álvarez²
Juan Antonio González-Barrios³
Daniel Martínez-Fong⁴
Bertha Alicia León-Chávez⁵

^{1,2,5} Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, 14 sur y Av. San Claudio, Edif. 138, San Claudio, 72570 Puebla, Pue., México.

³ Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ave. IPN No. 1669, C. P. 06670, México D.F.

⁴ Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV, Apdo. Postal 14-740, 07000 México, D.F., México.

Neuroimmunologic function of glia in demyelinating processes

ABSTRACT

The brain conception as an immunologically privileged tissue has changed, up to date is known that neuroimmunological response is fundamental in the neurodegeneration process, as it can promote or inhibit it, and contribute to neuronal death. Glial cells (Microglia and Astrocytes) are the main effectors of neuroimmunological response in the demyelinating pathologies by glial activation and releasing of neurotoxic molecules as cytokines and chemokines, which originally are aimed at increasing neurorregenerative process by expressing growth factors which will promote remyelination. Thus knowledge of the mechanisms of regulation of the activation of glial cells, such as the expression of cytokines, chemokines and growth factors can help to design and development of specific neurorregeneration therapeutic for the demyelinating pathologies.

Keywords: Demyelination, Activated Glia, Neuroimmunology.

Recibido: 6 junio 2014

Aceptado: 18 agosto 2014

Correspondencia: Dra. Bertha Alicia León Chávez
Posgrado de Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
S14 sur y Av. San Claudio, Edif. 138
San Claudio, 72570 Puebla, Pue., México
alileon04@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Soto-Rodríguez G, Blanco-Álvarez VM, González-Barrios JA, Martínez-Fong D, León-Chávez BA. Función neuroinmunológica de la glía en los procesos desmielinizantes. Rev Esp Med Quir 2014;19:336-346.

INTRODUCCIÓN

Hace más de sesenta años se estableció que el cerebro no puede generar una respuesta inmunológica ante un trasplante heterólogo, y que se requiere de la linfa para que se pueda generar respuesta.¹ Por ello se estableció que el cerebro y el sistema inmunológico coexistían como dos sistemas separados y esto fue generalmente aceptado y sólo en casos excepcionales se relacionó la colaboración entre ambos.² Por lo tanto, el cerebro fue considerado como un sistema inmunológicamente “privilegiado”, lo cual resulta indispensable para disminuir el daño ante un proceso inflamatorio en este órgano tan susceptible, pero con baja capacidad regenerativa;³ así, la pérdida de una respuesta inmunológica adaptativa proporcionaba una ventaja en la sobrevivencia.⁴ En las últimas décadas se ha mostrado que el cerebro no tiene una ausencia absoluta de componentes inmunológicos, sino más bien una elaborada regulación de los mismos.⁵ En la actualidad se conoce que el cerebro tiene su propia respuesta inmunológica que es fundamental en el proceso de neurodegeneración, ya que puede promoverlo o inhibirlo, puesto que una respuesta adecuada favorecerá una regeneración mientras que una falla en esta respuesta incrementará la muerte neuronal.⁶ En las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central existe una pérdida de las vainas de mielina, daño y degeneración axonal⁷ que se caracteriza por la infiltración de leucocitos con escasas células T, abundantes células mononucleares y acompañados de una severa respuesta glial en el sistema nervioso central.⁸ Estas enfermedades presentan procesos intermitentes de desmielinización seguidos de periodos de remielinización, los cuales se encuentran determinados por ciclos de activación de procesos neuroinflamatorios.

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más importante del sistema nervioso

central en el ser humano; es causada por un ataque autoinmunitario contra la mielina en el sistema nervioso central, estas células bajo determinadas circunstancias cruzan la barrera hematoencefálica, llegan al parénquima y activan una cascada de eventos que culmina en una lesión inflamatoria (Figura 1). Los principales participantes de este ataque al sistema nervioso central son las células T CD4+ glía presentadoras de antígenos (microglía y astrocitos), macrófagos y células B.⁹

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica regula la entrada de las células y biomoléculas como anticuerpos, factores del sistema de complemento y citocinas hacia el sistema nervioso central.^{10,11,12} Las bases anatómicas de la selectividad de la barrera radican en las uniones estrechas establecidas entre las células endoteliales y su baja actividad pinocitótica, así como del microambiente que la rodea;^{10,13} su integridad puede comprometerse en condiciones patológicas; la inflamación del endotelio cerebral promueve la migración de leucocitos hacia el sistema nervioso central.¹¹ En el cerebro de un individuo sano existe una vigilancia inmunológica mínima; sin embargo, cuando el sistema inmunológico periférico es activado por un estímulo antigénico específico sus componentes celulares tienen la capacidad de ingresar al parénquima cerebral.^{12,13}

Microglía

La microglía representa entre 10 y 20% de la población celular no neuronal, son monocitos que migraron en etapas tempranas del desarrollo hacia el sistema nervioso central;^{3,14} estas células están en constante movimiento y realizan la vigilancia inmunológica, cuando existe un daño a nivel neuronal o cuando hay cambios en el ambiente local en donde existe la liberación de ATP, neurotransmisores, factores de crecimiento,

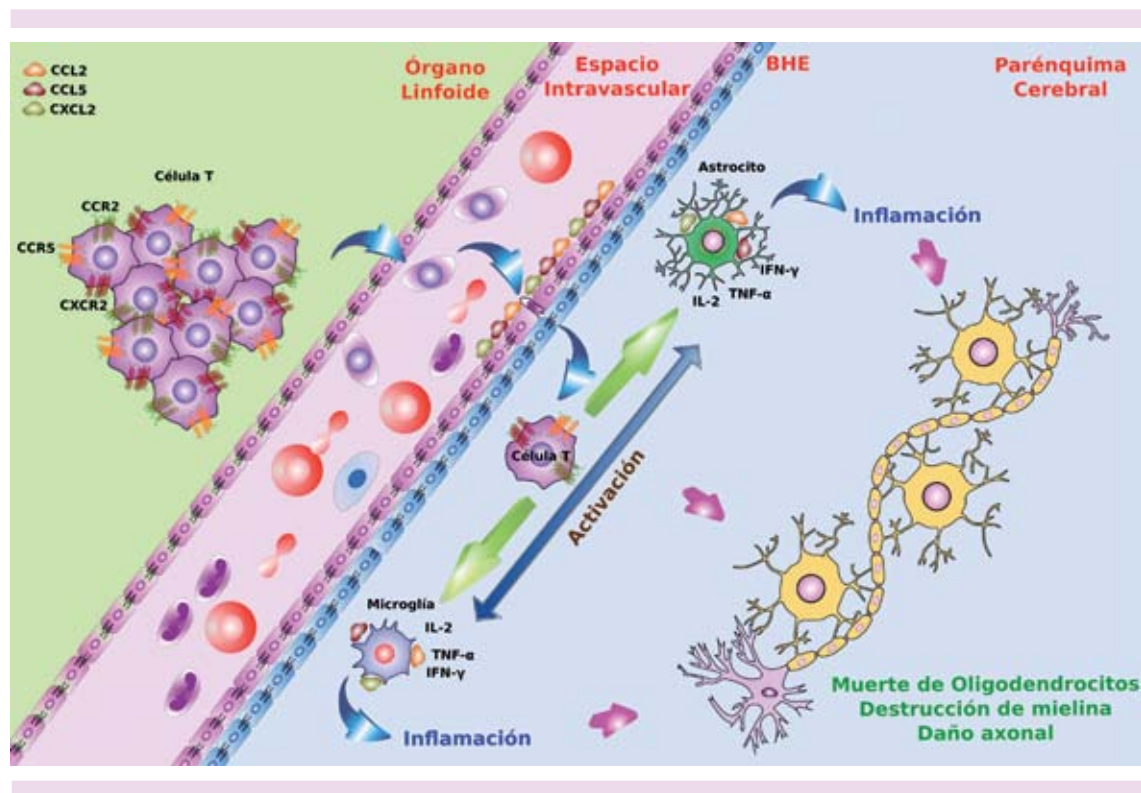


Figura 1. Eventos que participan en un evento desmielinizante. Células autoinmunes como macrófagos, linfocitos T CD4+ migran al sistema nervioso central a través de la expresión de quimiocinas y sus receptores, liberando citocinas (IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-12) que conllevan a la desmielinización progresiva.

citocinas y quimiocinas se produce la activación de la microglía que inicia y dirige una respuesta neuroinflamatoria coordinada (Cuadro 1).^{2,3}

En el cerebro, la microglía se caracteriza por una morfología ramificada, a lo que se conoce como "microglía en reposo", cada una de las células microgliales ocupa un territorio definido sin contacto físico con otra célula microglial, cuando se activa su morfología celular cambia a una hiperramificada y finalmente a una morfología ameboidea^{2,15,16} que facilita su migración a través del parénquima hacia el sitio de la lesión. En condiciones de estrés la microglía secreta citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento, mientras que en condiciones infecciosas se induce una sobreactivación, la microglía responde

con la liberación de óxido nítrico, radicales superóxido, citocinas proinflamatorias como interleucina 1 β , factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y quimiocinas con la finalidad de amplificar la respuesta inflamatoria y eliminar al patógeno, lo cual contribuye a la muerte neuronal.^{2,16-18} Esta activación altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo la entrada de mediadores inmunológicos, células asesinas naturales (NK) y linfocitos.¹⁸ La respuesta inmunológica ante el daño al sistema nervioso central promueve tanto el daño celular como la regeneración tisular.²

La activación microglial se ha observado tanto en lesiones desmielinizantes activas como en áreas de inflamación no desmielinizante en el cerebro

Cuadro 1. Funciones de la microglía activada durante el desarrollo de encefalitis alérgica experimental y esclerosis múltiple

Función	Mediador	Expresión	Nivel de expresión		Resultado
Presentación de antígenos	Activación	CMH clase I CMH clase II	Todas las etapas (iniciación, pico y recuperación)	Incrementado significativamente	Presentación de antígenos, induce la activación de células T, induce apoptosis sin moléculas coestimuladoras
	Inhibitoria	B1-H7	No determinado	incremento	Inhibición de la activación de células T
Liberación de citosinas, quimiocinas	Proinflamatorias (M1)	IL-1 β , TNF- α , IL-6, ON, IL-12	Alto al inicio, se sostiene en todas las etapas	Incremento remarkable, dominante	Induce déficit sináptico, muerte neuronal y de oligodendrocitos, induce diferenciación de Th1 y Th17m induce disfunción de NSC/OPC
	Antiinflamatorias (M2)	IL-4, IL-10 TGF- β	Bajo al inicio, incrementa en etapas posteriores	Incrementada, pero menor que M1	Promueven crecimiento de dendritas, induce diferenciación de Th2 y Threg, incrementa la proliferación y diferenciación de NSC y OPC
	Quimiocinas	CCL2, CXCL3, CCL12, CCL4, CCL5	Variable	Incremento	Regula migración de las células T, NSC y OPC
Fagocitosis	Activación	CR3, SRA, TREM2	No determinada	Incremento	Facilita el reconocimiento de la mielina, y la remoción de sus restos
	Inhibición	SIRP α	No determinada	Disminuida	Fagocitosis disminuida, induce autotolerancia

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; IL: interleucina; NSC: células madre neuronales; OPC: células precursoras de oligodendrocitos.⁵²

de pacientes con esclerosis múltiple y unida a las vainas de mielina dañadas; sin embargo, su contribución al desarrollo de la enfermedad es controvertida, ya que puede también estimular la neurorregeneración en las zonas de daño durante los periodos de recidiva de la esclerosis múltiple.¹⁹

Astroцитos

Los astroцитos son las células más abundantes en el sistema nervioso central, sobrepasando a las neuronas en una proporción de 10:1. Este tipo de células gliales están implicadas en la homeostasis del sistema nervioso central, regulan la función neuronal mediante la liberación de factores neurotróficos, guían el desarrollo neuronal, expresan receptores para neurotransmisores como:

AMPA, GABA, NMDA y glutamato, entre otros, y contribuyen a su metabolismo, regulan el pH extracelular y la concentración de iones de potasio, además participan en la integridad funcional y estructural de la barrera hematoencefálica.²⁰⁻²³

Los astroцитos responden intensamente a las infecciones del sistema nervioso central y a las patologías inflamatorias desmielinizantes inducidas por células inmunológicas autorreactivas, a lo que se conoce como astroцитosis o astroцитos reactivos, que se caracteriza por un incremento en el tamaño y número de células que expresan GFAP;²⁴ lo cual refleja de manera predominante un cambio fenotípico en los astroцитos e involucra la expresión de nuevas moléculas que no son detectables en la astroglía en reposo.²⁵

La astrocitosis es una característica común en muchas de las patologías neurodegenerativas y, dependiendo de su contexto, puede favorecer la sobrevivencia neuronal o la formación de una cicatriz glial que evita el proceso regenerativo; así, los astrocitos son los iniciadores, reguladores y amplificadores de los mecanismos inmunológicos involucrados en la fisiopatología de diferentes enfermedades humanas (Figura 1).^{25,26} Los astrocitos reactivos producen óxido nítrico como un mediador autocrino de apoptosis dependiente de caspasa, lo cual constituye un mecanismo para la autorregulación de su activación.²³

De manera adicional, los astrocitos se consideran como células inmunocompetentes²⁷ debido a su capacidad de expresar el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, así como moléculas coestimuladoras (B7 y CD40) que son críticas para la presentación de antígenos y la activación de las células T, promueven la respuesta inmunológica de tipo Th2 y producen una amplia cantidad de citocinas y quimiocinas, lo cual favorece su papel como células involucradas en la respuesta inmunológica en el cerebro participando en la desmielinización (Cuadro 2).^{21,28}

La acumulación de la microglía activa y de los astrocitos reactivos es una característica común en las enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias, las cuales pueden tener una función neurotóxica o neuroprotectora, efectos mediados principalmente a través de citocinas y quimiocinas, ambas pueden participar de manera sinérgica en la degeneración neuronal pero también favorecen la regeneración al inducir la secreción de factores neurotróficos y factores de crecimiento.²⁹

Citocinas

Las citocinas son moléculas pleiotrópicas que coordinan la respuesta innata y adaptativa, pueden ser proteínas secretadas o glicoproteínas, aunque también se presentan como proteínas integrales transmembranales sobre la superficie celular. Son producidas principalmente por linfocitos, macrófagos y leucocitos. El balance de su secreción tanto por células inmunológicas como no inmunológicas constituye la principal condición homeostática que determina la respuesta celular, ya que ante un daño los linfocitos CD4/CD8, T y B secretan citocinas inflamatorias

Cuadro 2. Participación de los astrocitos en la patogénesis de las enfermedades desmielinizantes

Función	Mecanismo
Reclutamiento de células inmunológicas	Producción de quimiocinas Modulación de la expresión de moléculas de adhesión Modulación de la integridad de la barrera hematoencefálica
Modulación de la respuesta inmunológica	Citocinas, quimiocinas, CMH, moléculas coestimuladoras, proteínas secretadas (como matriz metaloproteinasas), óxido nítrico e interacciones ligando-receptor
Terminación de la respuesta inmunológica	Inducción de apoptosis
Afección de la fisiología neuronal y del oligodendrocito	Viabilidad (citotoxicidad o supervivencia) Regulación del crecimiento axonal Degradación de la mielina y eliminación (fagocitosis)
Modulación del papel de NSC/OPC en la remielinización	Atracción de NSC/OPC hacia el sitio de lesión Regulación de la migración de NSC/OPC (por ejemplo con la cicatriz glial) Modulación de la sobrevivencia, proliferación y diferenciación de NSC/OPC hacia oligodendrocitos

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; NSC: células madre neuronales; OPC: células precursoras de oligodendrocitos.⁵³

como IFN- γ o interleucinas que afectan tanto directa como indirectamente a la mielina al activar a los macrófagos que producen y liberan óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno, metaloproteinasas de matriz, TNF- α y, junto con la activación de la glía, afectan la fisiología e inducen patología en los oligodendrocitos.³⁰

Quimiocinas

Las quimiocinas o citocinas quimiotácticas son una familia de proteínas extracelulares de bajo peso molecular (8-30 kDa) que promueven la migración dirigida de leucocitos, células endoteliales y epiteliales. Se clasifican en 4 familias con base en la posición de los residuos conservados de cisteína: CXC, CC, CX3C y C, donde la familia CXC tienen un aminoácido entre los dos primeros residuos de cisteína, la familia CC no tienen el aminoácido intermedio, la familia CX3C contiene tres aminoácidos y las quimiocinas C sólo tienen una cisteína del primer par de los residuos de cisteína.^{31,32} Las quimiocinas comparten una estructura terciaria característica denominada "plegamiento de quimiocina"; se conocen al menos 50 genes de quimiocinas contenidos en las familias CC (CCL1-CCL28), CXC (CXCL1-CXCL16), C (XCL1-XCL2) y CX3C (CX3CL1).³³ Las quimiocinas se unen a receptores acoplados a proteína G (GPCRs) de clase A, hasta el momento se han descrito 10 miembros de la familia CCR, 7 de la familia CXCR, y los receptores XCR1 y CX3CR1, aunque se conocen también receptores que no generan señalización y algunos virus han utilizado receptores de quimiocinas para la infección de las células y análogos de estos receptores para evadir la respuesta inmunológica (Figura 2). Las quimiocinas una vez expuestas sobre la capa endotelial se unen a su receptor presente en los leucocitos circulantes iniciando las cascadas de señalización intracelular que culminan en la activación de las integrinas, arresto, adhesión y extravasación leucocitaria. La exposición de las

quimiocinas homeostáticas o inflamatorias guía los movimientos de los leucocitos y determina qué tipo de leucocitos pasa a través de los tejidos periféricos durante la vigilancia inmunológica o la inflamación (Figura 3).³⁴

Si bien la función principal de las quimiocinas se refiere a su participación en el reclutamiento de células de la respuesta inmunológica y su contribución a los procesos neurodegenerativos, al incrementar la muerte neuronal y la pérdida de mielina también se ha establecido que pueden favorecer el proceso neurorregenerativo al inducir el reclutamiento de células madre y la expresión de factores de crecimiento.³⁵ Estas proteínas definen la composición celular de los infiltrados inflamatorios a través de la expresión de receptores ya sea en el sitio de la lesión, en el líquido cefalorraquídeo o en sangre periférica y que pueden contribuir a la desmielinización; su papel más importante en las enfermedades desmielinizantes es la quimiotaxis de células T y leucocitos hacia el parénquima y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con esclerosis múltiple³⁶ (Cuadro 3). La señalización de las quimiocinas está mediada por receptores acoplados a proteínas G de 7 segmentos transmembranales; una vez que se une el ligando al receptor el complejo formado es internalizado de la superficie celular conllevando a la activación de tres vías principales de señalización: Rho/GTPasa, fosfatidilinositol-3-cinasa y fosfolipasa C,³⁷ aunque también se activan las vías celulares proteína cinasa mitógeno-activada, proteína cinasa C, adenilato-ciclase y fosfolipasa³⁸⁻⁴⁰ (Figura 3). De manera general, la activación de la vía Rho/GTPasa activa RhoA y conduce a la desfosforilación de la cofilina y a cambios en la polimerización de la actina, mediando también la endocitosis vía CDC42; la vía fosfoinositol-3-cinasa media la quimiotaxis a través de la activación de las cinasas reguladas por la proteína de señal extracelular 1 y 2 (Erk 1/2) y las cinasas c-Jun,

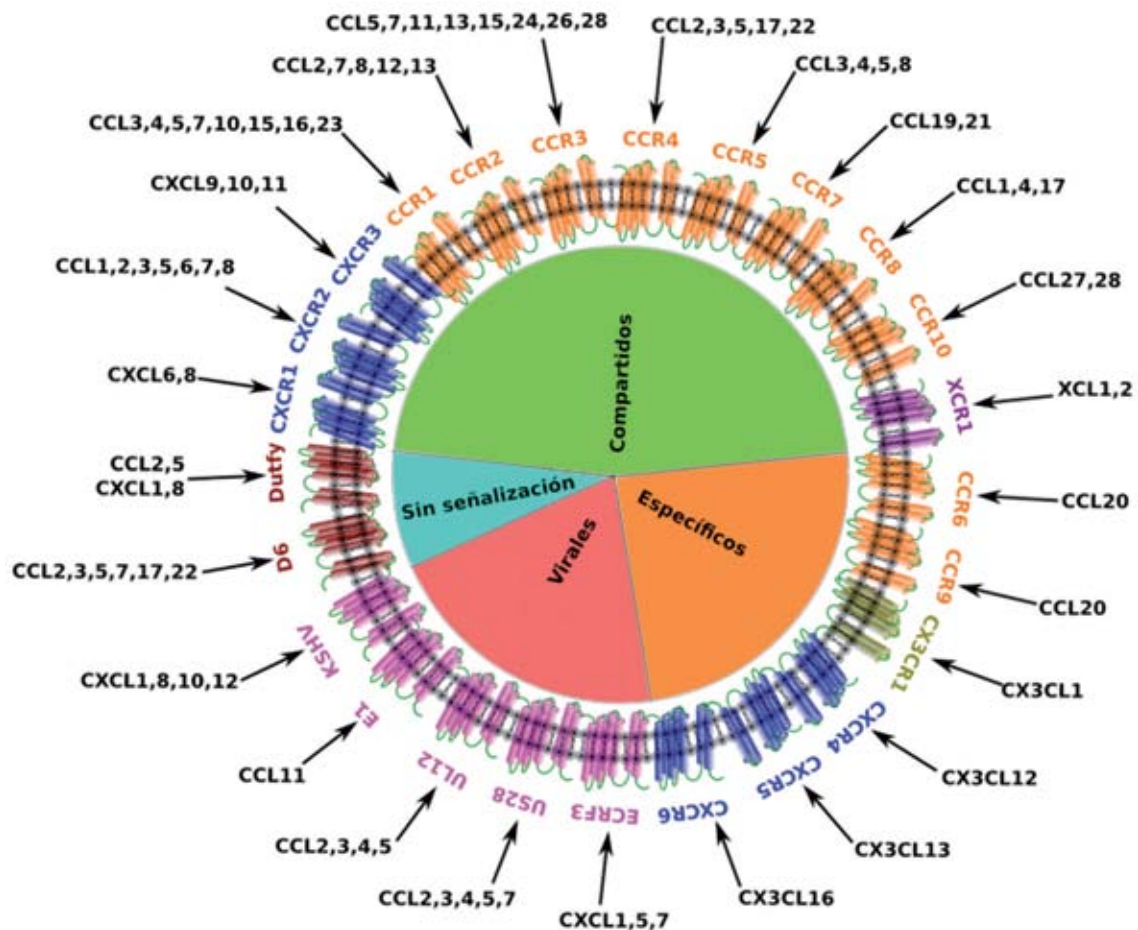


Figura 2. Interrelación de las quimiocinas con sus diferentes receptores; en la figura se muestra la redundancia del efecto de las quimiocinas al activar receptores específicos y no específicos, dicha interacción es dependiente de las quimiocinas y del tejido en que éstas se produzcan.

también promueve la sobrevivencia celular a través de la activación de NFκB.^{37,39-41} Actualmente se postula que el receptor CX3CR1 es el principal enlace de comunicación entre la neurona y la microglía a través de su activación por parte de CXCL1 o fractalcina; se sabe que en condiciones inflamatorias el astrocito incrementa la transcripción y traducción de fractalcina, lo cual le permite establecer comunicación con la microglía y neuronas a través de la activación del receptor CX3CR1

confiriendo efectos antiinflamatorios tanto en condiciones neuroinflamatorias como ante una enfermedad cerebrovascular. Por lo tanto, CX3CR1 representa un blanco neuroterapéutico que se debe de explorar en las patologías neurodegenerativas mediadas por la pérdida de mielina y oligodendrocitos. Al igual que con todas las citocinas y quimiocinas; sin embargo, la concentración, tiempo y vía de administración será crucial para maximizar la neuroprotección y evitar la neurotoxicidad.

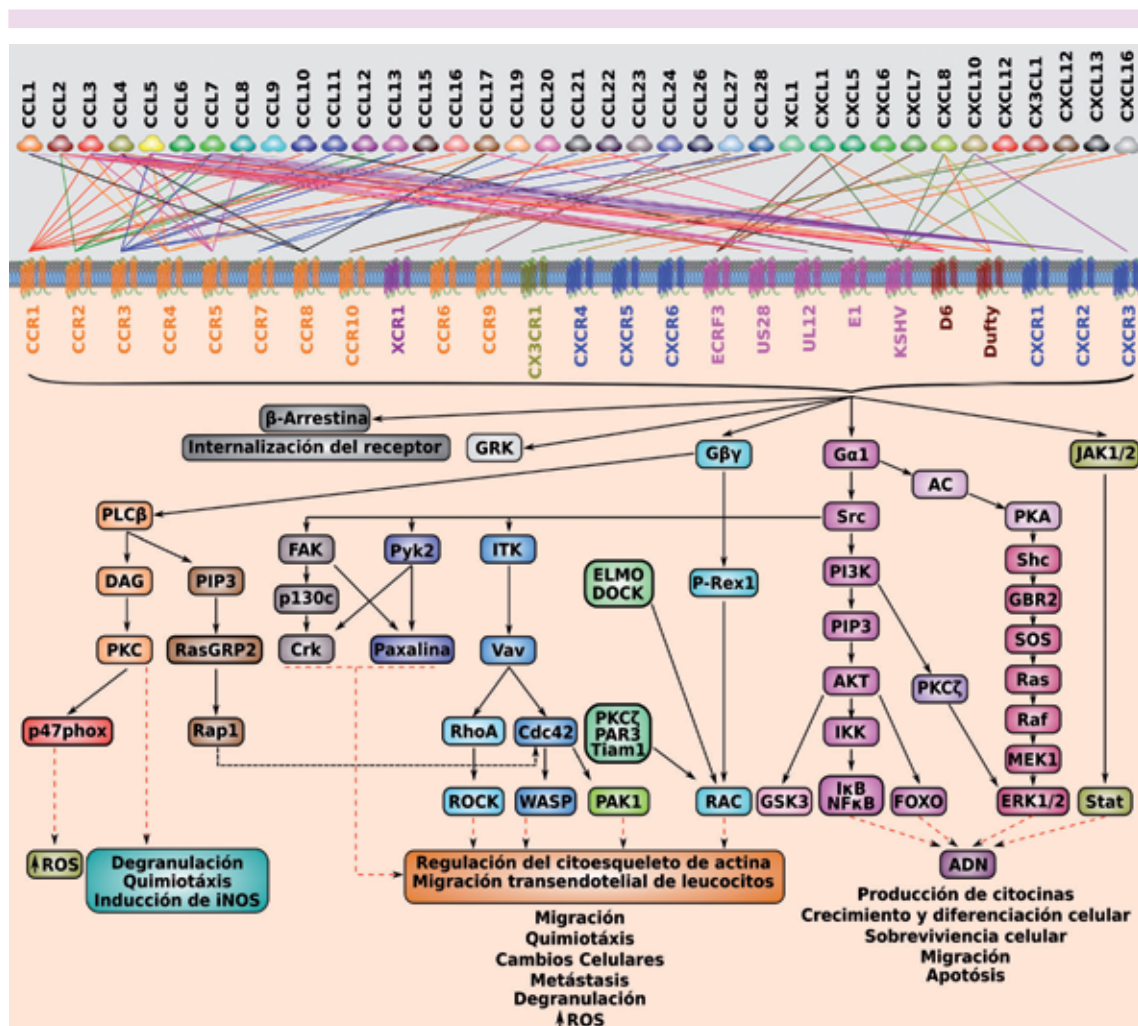


Figura 3. Cascadas de señalización inducidas por quimiocinas que median el efecto desmielinizante, citoprotector, proinflamatorio y antiinflamatorio por activación de receptores acoplados a proteínas G.

Factores de crecimiento

El término *factor de crecimiento* corresponde a una familia de proteínas de secreción capaces de inducir proliferación y diferenciación en diversos tipos celulares: activan vías de señalización de manera paracrina o autocrina, la mayoría de estos factores se unen a receptores específicos en la superficie celular blanco e inician diversos procesos como la expresión de genes específicos

responsables de la proliferación y migración, a menudo promueven diferenciación celular y maduración cuya especificidad varía entre los diferentes factores de crecimiento.^{42,43}

En las enfermedades desmielinizantes tanto las neurotrofinas, citocinas neuropoiéticas y otros factores de crecimiento mantienen la migración, proliferación y diferenciación de células gliales; también regulan la síntesis de mielina por los

Cuadro 3. Expresión de quimiocinas en pacientes con esclerosis múltiple

Quimiocina	Receptor	Células blanco	Nivel		Lesión cerebral
			LCR	Sérico	
CCL2	CCR2	Monocitos, células T, asesinas, B y dendríticas	↓	↓	Expresada por astrocitos y macrófagos en lesión crónica y aguda
CCL3	CCR5	Monocitos, células T y B, neutrófilos, eosinófilos	↓		Expresada por macrófagos y microglía, detectada en placas desmielinizantes activas
CCL4	CCR5	Cd8 ⁺			Expresada por macrófagos y microglía, detectada en placas desmielinizantes activas
CCL5	CCR3, CCR5	Células T y dendríticas, monocitos, eosinófilos,	↑	↑	Expresada por macrófagos, microglía y células perivasculares, detectada en placas desmielinizantes activas
CCL7	CCR2, CCR3, CCR5	Monocitos, eosinófilos, células dendríticas, B, T y asesinas			Sobre astrocitos y células inflamatorias, expresada en lesiones crónicas y agudas
CCL8	CCR2, CCR3, CCR5	Monocitos, eosinófilos, células T y dendríticas			Sobre astrocitos y células inflamatorias, expresada en lesiones crónicas y agudas
CCL17	CCR4	Células T	↑	↓	
CCL19	CCR7	Células dendríticas, T y B activadas	↑		
CCL21	CCR7	Células dendríticas, T, B activadas y asesinas	↑		
CXCL1	CXCR2	Neutrófilos, monocitos			Detectada en altos niveles en astrocitos hipertroficados rodeando las lesiones activas
CXCL8	CXCR3	Células T y asesinas	↑		Expresada por astrocitos en lesiones desmielinizantes activas
CXCL10	CXCR3	Células T y asesinas	↑	↓/-	Expresada por astrocitos en lesiones desmielinizantes activas
CXCL12	CXCR4	Células plasmáticas, B, T, dendríticas y monocitos	↑		Expresada por astrocitos y vasos sanguíneos en lesiones activas y crónicas inactivas
CX3CL1	CX3CR1	Monocitos, células T, asesinas y microglía	↑	↑	

↑= sobreexpresión; ↓= regulación negativa.³⁶

oligodendrocitos. Una alteración en el balance de estos factores de crecimiento que regulan la diferenciación de oligodendrocitos y el inicio de la mielinización pueden contribuir a una limitada remielinización. Estudios tanto *in vivo* como *in vitro* señalan al factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 (FGF-2) y al factor alfa derivado de plaquetas (PDGF-A) para promover la proliferación e inhibir la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos. Por el contrario, el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), el factor neurotrófico ciliar (CNTF) y el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-β1) se consideran como reguladores de la diferenciación del oligoden-

drocito y de la mielinización.⁴⁴ El factor inhibitor de la leucemia y el factor neurotrófico ciliar promueven la supervivencia de los oligodendrocitos, mientras que el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 regula la generación de oligodendrocitos durante el desarrollo posnatal y la remielinización, inhibe la diferenciación terminal e induce la proliferación de las células precursoras de oligodendrocitos.^{45,46} También regula otras respuestas de las células precursoras de oligodendrocitos como la migración y la diferenciación hacia oligodendrocitos maduros; potencia el mecanismo endógeno de reparación de la mielina,⁴⁷ tiene un efecto neuroprotector regenerativo sobre la oligodendroglía;⁴⁸ aunque

en altas concentraciones el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 induce una severa disrupción de los oligodendrocitos maduros y una marcada pérdida de mielina, mientras que la administración de el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 conduce a una acumulación aberrante de oligodendrocitos inmaduros con un fenotipo premielinizante,⁴⁹ por otra parte la delección de este gen produce una mejora en la remielinización.⁵⁰ El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 promueve desarrollo, excitabilidad neuronal, síntesis de la mielina, sobrevivencia neuronal, proliferación, diferenciación y sinaptogénesis; se le considera un citoprotector universal ya que protege a una gran variedad de tipos celulares contra el daño por radicales libres y apoptosis.⁵¹

CONCLUSIÓN

Una de las funciones principales de la glía es la regulación del tráfico de células T hacia el parénquima cerebral, lo cual está empezando a ser tomado en cuenta para el tratamiento de la patología neurodegenerativa y neuroinfecciosa. La importancia relativa de las células T activadas, así como de otras células del sistema inmunológico que participan en la defensa del cerebro, ha sido recientemente considerada. Además de la importancia biológica y fisiopatológica su distribución heterogénea dentro del sistema nervioso central aún permanece desconocida. Los estudios *in vitro* de cultivos de glía han contribuido al conocimiento de las interacciones establecidas entre los componentes de la glía con las células neuronales y el mantenimiento de la homeostasia cerebral. Es probable que en el futuro el estudio de la fisiología de la glía en enfermedades infecciosas del sistema nervioso central también arroje luz sobre la patogénesis de enfermedades neuroinflamatorias y trastornos neurodegenerativos, dolor crónico, drogadicción y trastornos neuropsiquiátricos que día a día afectan a un número creciente de seres humanos. Por otro lado, el conocimiento de

los mecanismos de regulación de la activación de las células gliales, así como la expresión de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento puede permitir encontrar estrategias terapéuticas en tratamientos regenerativos específicos para las enfermedades desmielinizantes.

REFERENCIAS

1. MEDAWAR, P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br. J. Exp. Pathol.* 29, 58-69 (1948).
2. Lucin, K.M. & Wyss-Coray, T. Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron* 64, 110-122 (2009).
3. Palmer, A.M. The role of the blood-CNS barrier in CNS disorders and their treatment. *Neurobiol. Dis.* 37, 3-12 (2010).
4. Ransohoff, R.M. & Brown, M.A. Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest* 122, 1164-1171 (2012).
5. Galea, I., Bechmann, I., & Perry, V.H. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol.* 28, 12-18 (2007).
6. Czirr, E. & Wyss-Coray, T. The immunology of neurodegeneration. *J. Clin. Invest* 122, 1156-1163 (2012).
7. Sabo, J.K. & Cate, H.S. Signalling Pathways that Inhibit the Capacity of Precursor Cells for Myelin Repair. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 1031-1049 (2013).
8. Furlan, R. et al. Activation of invariant NKT cells by alphaGalCer administration protects mice from MOG35-55-induced EAE: critical roles for administration route and IFN-gamma. *Eur. J. Immunol.* 33, 1830-1838 (2003).
9. Rinaldi, L. & Gallo, P. Immunological markers in multiple sclerosis: tackling the missing elements. *Neurol. Sci.* 26 Suppl 4, S215-S217 (2005).
10. Muldoon, L.L. et al. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 33, 13-21 (2013).
11. Pachter, J.S., de Vries, H.E., & Fabry, Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 593-604 (2003).
12. Rezai-Zadeh, K., Gate, D., & Town, T. CNS infiltration of peripheral immune cells: D-Day for neurodegenerative disease? *J. Neuroimmune. Pharmacol.* 4, 462-475 (2009).
13. Neumann, H. Control of glial immune function by neurons. *Glia* 36, 191-199 (2001).
14. Farber, K. & Kettenmann, H. Physiology of microglial cells. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 48, 133-143 (2005).
15. Mantovani, A. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 25, 677-686 (2004).

16. Walter, S. et al. Role of the toll-like receptor 4 in neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Cell Physiol Biochem*. 20, 947-956 (2007).
17. Aloisi, F. Immune function of microglia. *Glia* 36, 165-179 (2001).
18. Yang, L., Han, S.J., Kaur, G., Crane, C., & Parsa, A.T. The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. *J. Clin. Neurosci.* 17, 6-10 (2010).
19. Gao, Y.J. & Ji, R.R. Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol. Ther.* 126, 56-68 (2010).
20. Clarke, L.E. & Barres, B.A. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 311-321 (2013).
21. Dong, Y. & Benveniste, E.N. Immune function of astrocytes. *Glia* 36, 180-190 (2001).
22. Gee, J.R. & Keller, J.N. Astrocytes: regulation of brain homeostasis via apolipoprotein E. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37, 1145-1150 (2005).
23. Suk, K. et al. Activation-induced cell death of rat astrocytes. *Brain Res.* 900, 342-347 (2001).
24. Leon Chavez, B.A. et al. Regional and temporal progression of reactive astrocytosis in the brain of the myelin mutant taiep rat. *Brain Res.* 900, 152-155 (2001).
25. Mucke, L. & Eddleston, M. Astrocytes in infectious and immune-mediated diseases of the central nervous system. *FASEB J.* 7, 1226-1232 (1993).
26. Aronica, E., Ravizza, T., Zurolo, E., & Vezzani, A. Astrocyte immune responses in epilepsy. *Glia* 60, 1258-1268 (2012).
27. Frohman, E.M., van den Noort, S., & Gupta, S. Astrocytes and intracerebral immune responses. *J. Clin. Immunol.* 9, 1-9 (1989).
28. Aschner, M. Immune and inflammatory responses in the CNS: modulation by astrocytes. *Toxicol. Lett.* 102-103, 283-287 (1998).
29. Suzumura, A., Takeuchi, H., Zhang, G., Kuno, R., & Mizuno, T. Roles of glia-derived cytokines on neuronal degeneration and regeneration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1088, 219-229 (2006).
30. Schmitz, T. & Chew, L.J. Cytokines and myelination in the central nervous system. *ScientificWorldJournal*. 8, 1119-1147 (2008).
31. Raman, D., Sobolik-Delmaire, T., & Richmond, A. Chemokines in health and disease. *Exp. Cell Res.* 317, 575-589 (2011).
32. Richmond, A., Yang, J., & Su, Y. The good and the bad of chemokines/chemokine receptors in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 22, 175-186 (2009).
33. Takeshita, Y. & Ransohoff, R.M. Inflammatory cell trafficking across the blood-brain barrier: chemokine regulation and in vitro models. *Immunol. Rev.* 248, 228-239 (2012).
34. Holman, D.W., Klein, R.S., & Ransohoff, R.M. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* 1812, 220-230 (2011).
35. Ransohoff, R.M. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 31, 711-721 (2009).
36. Szczucinski, A. & Losy, J. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Potential targets for new therapies. *Acta Neurol. Scand.* 115, 137-146 (2007).
37. Evans, V.A., Khoury, G., Saleh, S., Cameron, P.U., & Lewin, S.R. HIV persistence: chemokines and their signalling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev.* 23, 151-157 (2012).
38. Neves, S.R., Ram, P.T., & Iyengar, R. G protein pathways. *Science* 296, 1636-1639 (2002).
39. Stamatovic, S.M. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 25, 593-606 (2005).
40. Wain, J.H., Kirby, J.A., & Ali, S. Leucocyte chemotaxis: Examination of mitogen-activated protein kinase and phosphoinositide 3-kinase activation by Monocyte Chemoattractant Proteins-1, -2, -3 and -4. *Clin. Exp. Immunol.* 127, 436-444 (2002).
41. Olson, T.S. & Ley, K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol* 283, R7-28 (2002).
42. Guzeloglu-Kayisli, O., Kayisli, U.A., & Taylor, H.S. The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin. Reprod. Med.* 27, 62-79 (2009).
43. Kalluri, H.S. & Dempsey, R.J. Growth factors, stem cells, and stroke. *Neurosurg. Focus.* 24, E14 (2008).
44. Torres-Aleman, I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I. *Dev. Neurobiol.* 70, 384-396 (2010).
45. Butt, A.M. & Dinsdale, J. Opposing actions of fibroblast growth factor-2 on early and late oligodendrocyte lineage cells in vivo. *J. Neuroimmunol.* 166, 75-87 (2005).
46. McKinnon, R.D., Matsui, T., Dubois-Dalcq, M., & Aaronson, S.A. FGF modulates the PDGF-driven pathway of oligodendrocyte development. *Neuron* 5, 603-614 (1990).
47. Clemente, D., Ortega, M.C., Arenzana, F.J., & de, C.F. FGF-2 and Anosmin-1 are selectively expressed in different types of multiple sclerosis lesions. *J. Neurosci.* 31, 14899-14909 (2011).
48. Rottlaender, A., Villwock, H., Addicks, K., & Kuerten, S. Neuroprotective role of fibroblast growth factor-2 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunology* 133, 370-378 (2011).
49. Sarchielli, P. et al. Fibroblast growth factor-2 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neurosci. Lett.* 435, 223-228 (2008).
50. Armstrong, R.C., Le, T.Q., Flint, N.C., Vana, A.C., & Zhou, Y.X. Endogenous cell repair of chronic demyelination. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 245-256 (2006).
51. Adamis, D. & Meagher, D. Insulin-like growth factor I and the pathogenesis of delirium: a review of current evidence. *J. Aging Res.* 2011, 951403 (2011).
52. Gao, Z. & Tsirka, S.E. Animal Models of MS Reveal Multiple Roles of Microglia in Disease Pathogenesis. *Neurol. Res. Int.* 2011, 383087 (2011).
53. Mayo, L., Quintana, F.J., & Weiner, H.L. The innate immune system in demyelinating disease. *Immunol. Rev.* 248, 170-187 (2012).