

Els processos neuroinflamatoris associats a les malalties neurodegeneratives. Si se m'inflama el cervell, se m'oblida el teu nom?

FRANCISCO ROS BERNAL (fros@uji.es)
Universitat Jaume I

1. Introducció

Els éssers vius són exploradors innats de l'univers, i cerquen sempre aquells nínxols o sistemes ecològics en els quals la seua espècie es pugua perpetuar durant el màxim temps possible. Aquest afany explorador es basa en la utilització del seu moviment corporal com una eina diferenciadora per a adaptar-se a l'entorn. Associada íntimament amb aquest comportament motor, sorgeix l'aparició del sistema nerviós com un conjunt d'elements cel·lulars encarregat del maneig de la informació sensoriomotora, això és, de la capacitat de canviar de posició en l'espai i de visitar contínuament el món en el qual es desenvolupa cada espècie.

Si hi ha cap espècie que no ha posat límit a aquesta capacitat exploratòria ha estat l'espècie humana i, curiosament, és precisament aquesta la que, a les acaballes del segle xx, ha començat a qüestionar-se que els límits no es troben a l'exterior, sinó que l'última frontera es troba precisament al seu interior, en el seu propi cervell. De la mateixa manera que s'accepta com a principi bàsic que el nostre comportament i la nostra activitat mental és el resultat de l'activitat cerebral, hem de reconèixer que, si a hores d'ara d'alguna cosa en sabem poc és de com funciona, envelleix i degenera el sistema nerviós. Ja en la filosofia presocràtica el «coneix-te tu mateix» era una de les grans màximes. Posats a conèixer-nos, potser hi ha alguna manera millor de fer-ho que intentar desentranyar el que ens fa ser com som, el nostre sistema nerviós?

En aquest sistema nerviós la neurona és l'element cel·lular bàsic, tant en vertebrats com en invertebrats. Una dada que dóna una idea de l'extraordinària complexitat del nostre sistema nerviós és l'elevat nombre dels seus components. El cervell humà conté de l'ordre de 10^{12} neurones. Els nombres de vegades no donen idea de les magnituds fins que no són desgranats, així que suposem que cada neurona té una grandària d'un gra d'arena (aproximadament un mil·límetre de llarg, ample i alt). Si fem els càlculs corresponents, en un metre cúbic (una tona) ens caben $10^3 \times 10^3 \times 10^3 = 10^9$ grans d'arena. Per a arribar a 10^{12} elements necessitaríem 10^3 metres cúbics de grans d'arena, això és, mil tones. Mil tones serien l'equivalent a necessitar un tren amb 50 vagons per a transportar aqueixa càrrega. Però aquesta càrrega no és estàtica, per al processament de la informació sensorial que realitza el sistema nerviós i l'elaboració d'ordres motores requereix, a més, la comunicació entre les neurones.

Si volguérem establir la connexió dels grans d'arena mitjançant cables de 0,1 mil·límetres de diàmetre, les connexions farien la volta a la Terra! Òbviament, les neurones

són extraordinàriament més petites que el símil que hem utilitzat, de fet, quasi un milió (10⁶) de neurones del cerebel caben en un gra d'arena. Més enllà de les diferències morfològiques, les neurones es caracteritzen per la seua diferent capacitat funcional, per aquest motiu els mateixos processos neuroinflamatoris no desencadenen els idèntics trastorns neurodegeneratius.

2. El sistema nerviós, quelcom més que neurones

Durant la història de la neurociència, en el circ que seria el sistema nerviós central (SNC), les neurones sempre han estat considerades les estrelles. No obstant això, al seu costat, quasi de manera imperceptible, altres actors i actrius exercien un paper clau, recentment descrit, perquè «el xou continuara». Aquestes figures clau són les cèl·lules glials. El terme «glia» (del grec antic «pega»), encunyat per Rudolf Virchow en la segona meitat del segle XIX, posseïa tant connotacions literals com figurades. Virchow va pensar inicialment en la glia com a cèl·lules de suport, una espècie d'argamassa de les neurones. No obstant això, en l'època de Virchow la pega era una substància bastant innoble obtinguda dels cascos de cavalls inservibles. Aquesta visió distorsionada ha canviat notablement en els últims vint anys i la funció nerviosa, dominada pel punt de vista neuronal, s'ha ampliat a un altre en el qual, tant el desenvolupament neural com l'activitat nerviosa, el seu manteniment i les seues manifestacions patològiques, s'examinen des de la perspectiva conjunta de la unitat funcional neurona-glia. Hi ha avui consens en el fet que la funció normal del teixit nerviós només pot comprendre's tenint en compte les altres cèl·lules presents en aquest teixit, les cèl·lules glials. Els tipus fonamentals de glies en el SNC són els astròcits, l'oligodendròglia i la micròglia. D'ells, els astròcits i la micròglia són probablement les classes de glia més directament relacionades amb la resposta a les lesions neurodegeneratives i les que s'activen en la resposta neuroinflamatòria (Jha, 2015), i per tant són les que discutirem a continuació.

Les cèl·lules micròglies es reconeixen com els components principals del sistema immune a escala cerebral i, com a tals, s'han convertit en una de les principals dianes dels estudis en neuroimmunologia cel·lular i, per tant, en les alteracions del sistema nerviós. En els cervells sans, les cèl·lules micròglies es caracteritzen per posseir un cos petit i una sèrie de processos ramificats. Quan es troben en l'estat vigilant de «patrullar», contribueixen a l'homeòstasi cerebral, mitjançant la fagocitosi i la secreció de factors homeostàtics per a afavorir l'equilibri cerebral. Quan es produeix una infecció o davant la presència de zones danyades del teixit, la micròglia altera ràpidament la seua morfologia cap a una aparença «ameboide», per a augmentar la seua activitat fagocítica i iniciar una resposta immune innata, mitjançant la secreció de diverses molècules inflamatores.

Els astròcits són cèl·lules associades, d'una banda, a les neurones i d'una altra a la resta de l'organisme. A més d'envoltar les sinapsis centrals, els cossos astrocítics i, més freqüentment, la terminació de les seues prolongacions (els anomenats 'peus astrocitaris') recobreixen la superfície del cervell, la medul·la i els vasos sanguinis que irriguen el SNC. La principal funció dels astròcits és limitar el lliure accés al SNC de les cèl·lules i molècules provinents de la resta de l'organisme, per tant, formen part de la barrera hematoencefàlica, la frontera entre el SNC i la resta de l'organisme. La comunicació

astrocitària es basa en la producció d'“ones” de Ca^{2+} que afecten la concentració de Ca^{2+} intracel·lular de les neurones que estan en contacte amb elles. D'igual manera, són capaces de modular l'activitat neuronal mitjançant la generació d'un neurotransmissor excitador, tal com el glutamat, per alliberament no vesicular i un neuromodulador altament difusible, l'òxid nítric. Totes aquestes propietats confereixen als astròcits la capacitat de monitorar (detectar, rebre i interpretar) contínuament l'activitat de les neurones, la qual cosa els permet modificar-la de forma directa i indirecta.

Tots aquests avanços en la caracterització de la resposta glial han permès determinar que, davant els danys en el teixit nerviós, la glia presenta una complexa varietat de citocines i accions inflamatòries que influenciaran el decurs de les diferents malalties neurodegeneratives.

3. Neuroinflamació i cervell inflammat

La *neuroinflamació* és un terme relativament nou, com ho demostra el que una cerca d'articles científics usant aquest terme no mostre cap resultat previ a 1995.

El concepte de neuroinflamació es va utilitzar originalment per a descriure la configuració inflamatòria del SNC, caracteritzat per la infiltració de cèl·lules immunitàries perifèriques, tals com la infecció viral i bacteriana, l'accident cerebrovascular isquèmic, l'encefalopatia pel virus de la immunodeficiència humana i l'esclerosi múltiple. En l'actualitat, el mateix terme s'ha ampliat per a incloure-hi malalties neurodegeneratives que no atrauen cèl·lules inflamatòries de la sang. Aquestes malalties es caracteritzen per compartir respostes cel·lulars i característiques semblants a les de la inflamació sistèmica, com l'expressió de citocines, però manquen dels signes de neuroinflamació clàssica, tals com la infiltració de cèl·lules immunes des del torrent sanguini (Graeber, 2011). Nogensmenys, l'absència de cèl·lules immunes infiltrades des de la perifèria no descarta la possibilitat que aquestes cèl·lules puguin contribuir al procés neuroinflamatori a través de l'increment crònic de la producció sistèmica de citocines. D'altra banda, si la inflamació és la resposta de les cèl·lules que envolten aquelles neurones que degeneren o si és deguda a una activació immunològica que inicia la degeneració, és un paradigma que genera gran controvèrsia.

Com hem dit, la neuroinflamació representa la resposta cel·lular coordinada al dany tissular i es caracteritza per l'alliberament de factors microglials proinflamatoris tals com les citocines, proteases i radicals lliures tòxics (O'Callaghan, 2008). El procés associat a la neuroinflamació pot ser agut o crònic, mentre que la regulació adequada d'aquest procés, en general, facilitaria la recuperació; la neuroinflamació incontrolada pot induir una lesió secundària. El propòsit principal d'una neuroinflamació aguda és eliminar la font de dany amb la finalitat de restaurar el cervell, tot retornant-lo a un estat saludable. Tanmateix, una neuroinflamació crònica, entesa com una condició perllongada oportuna, pot induir una disfunció neuronal i la mort (McGeer i altres, 2003). S'ha demostrat que tal neuroinflamació està estretament relacionada amb la patogènesi de diverses malalties neurodegeneratives, com ara la malaltia de Parkinson, la d'Alzheimer o Huntington, i malalties psiquiàtriques, com són el trastorn bipolar o l'esquizofrènia. La rellevància de la neuroinflamació en trastorns neurodegeneratius es deriva de l'evidència que el dany és detectable fins i tot abans que es produísca una pèrdua significativa de neurones, per la qual

cosa el tractament a llarg termini amb antiinflamatoris podria tenir un efecte preventiu en malalties neurodegeneratives com les anteriorment esmentades.

La mort cel·lular induïda per la neuroinflamació es deriva de l'impacte a llarg termini causat per l'increment d'espècies reactives de l'oxigen i del nitrogen, que exerceixen una funció fonamental en desencadenar la mort cel·lular apoptòtica a través dels elements oxidatius que indueixen el dany irreversible neuronal. El cervell és altament susceptible a l'estrès oxidatiu a causa del desequilibri entre un sistema antioxidant eficient i la seua capacitat per a generar espècies oxidatives. Igualment, hi ha una íntima relació entre l'activació glial i la neuroinflamació en el cervell humà. La presència de micròglia activada va ser considerada inicialment com un marcador sensible per a identificar llocs potencials de destrucció o dany tissular. Més encara, la implicació dels astròcits, l'observada activació microglial i la seua implicació en els processos neuroinflamatoris ha estat àmpliament estudiada i relacionada amb l'afectació de la viabilitat neuronal derivada de la generació persistent d'espècies oxidatives. Entre totes les molècules que intervenen en els processos neuroinflamatoris, s'ha demostrat el paper fonamental de l'òxid nítric

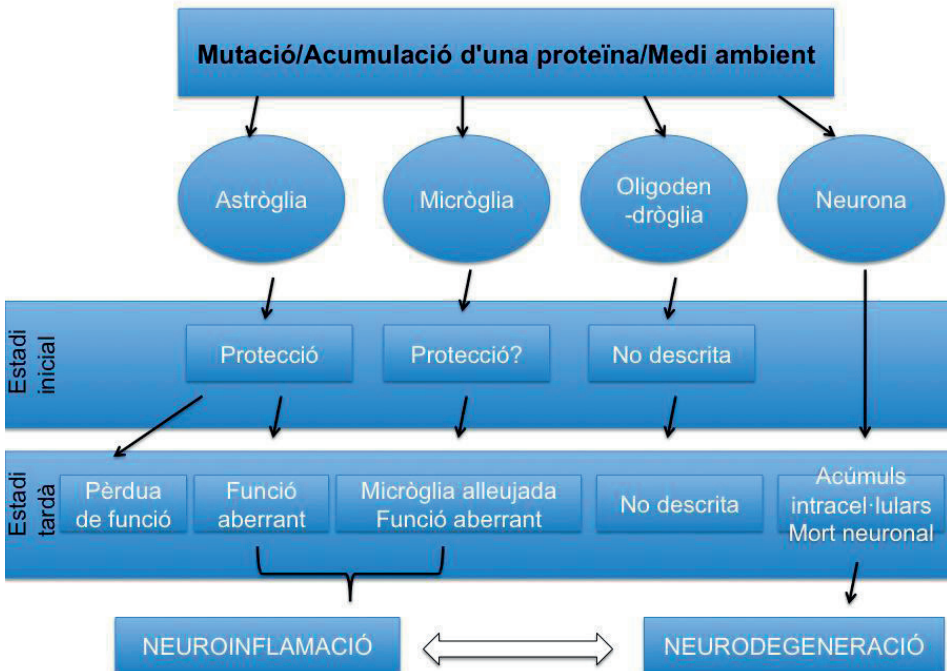


Figura 1. Els astròcits responen ràpidament al dany neuronal, eviten que degeneren les neurones, les protegeixen i eviten un procés neurodegeneratiu global. En un estadi més avançat, aquests astròcits activats poden perdre les seues propietats protectores o poden ser aberrantment activats, la qual cosa comporta l'inici d'un procés neuroinflamatori. Per contrast, la micròglia pot ser protectora durant l'etapa inicial de la neurodegeneració i, en els estadis finals, desenvolupar-hi una funció aberrant que desencadenarà el procés neuroinflamatori. Ambdós tipus cel·lulars —l'oligodendròglia no ha presentat cap contribució descrita— determinaran en l'estadi final una neuroinflamació que serà la causa o la conseqüència del procés neurodegeneratiu.

en models animals associat amb l'excitotoxicitat induïda per l'acumulació de glutamat i l'activació microglial. L'alliberament d'òxid nítric des de la microglia activada actua sobre la fenedura presinàptica, bloqueja la recaptació de glutamat i indueix la mort neuronal.

No obstant això, no solament són les cèl·lules micròglies les que estan implicades en els processos neuroinflamatoris. Històricament, la funció dels astròcits en els danys del SNC es va reduir a mantenir l'homeòstasi i participar en la formació de les cicatrius glijals, limitant la neuroinflamació i promovent la reparació tissular en secretar factors de creixement. No obstant això, ja que tant l'òxid nítric com altres substàncies proinflamàtores les secreten els astròcits, estudis recents afirmen que els astròcits duen a terme un paper actiu en els processos neuroinflamatoris associats a les malalties neurodegeneratives (Ben Haim, 2015) (Figural, pàgina anterior).

4. Les malalties neurodegeneratives i la neuroinflamació

Les malalties neurodegeneratives són condicions familiars i esporàdiques caracteritzades per la disfunció progressiva del sistema nerviós. En alguns casos, els orígens d'aquestes malalties poden estar relacionats amb mutacions desestabilitzants en les proteïnes, les quals esdevenen menys estables i més propenses a l'agregació o a interactuar amb lligands no adequats. La principal característica en el cas de malalties neurodegeneratives amb un component genètic heretable és que els pacients la desenvolupen en una edat més primerenca. Un dels casos més estudiats és la malaltia d'Alzheimer (MA), en què les mutacions en la proteïna precursora amiloide poden conduir a l'agregació del pèptid beta-amiloide i la generació de plaques característiques al cervell. A més, en l'esclerosi lateral amiotròfia i en la malaltia de Parkinson (MP), les mutacions en la superòxid-dismutasa i una sinucleïna respectivament, poden causar l'agregació d'aquestes proteïnes i afectar la funció de neurones motores, així com originar tremolors i paràlisi muscular.

Tanmateix, la majoria dels pacients de malalties neurodegeneratives manquen d'una predisposició genètica predefinida de fons i presenten un inici tardà d'aquesta. De fet, es reconeix àmpliament que aquests trastorns sense una preponderància genètica són multifactorials i associats tant amb el seu genoma com amb les condicions ambientals. Encara que les molècules i les vies de senyalització involucrades en la resposta inflamatòria han estat àmpliament caracteritzades, encara no està clar com influeixen en el desenvolupament de malalties neurodegeneratives i la vinculació que tenen amb les condicions mediambientals (Bernhardi, 2015). Aquesta reacció neuroinflamatòria no només englobaria l'activació de cèl·lules glijals, sinó també la infiltració de cèl·lules perifèriques del sistema immune (Schwartz, 2013).

4.1. La neuroinflamació en la malaltia de Parkinson

La malaltia de Parkinson (MP), anomenada així en honor a la primera persona que la va descriure, el metge anglès James Parkinson l'any 1817, és un trastorn neurodegeneratiu associat a l'edat i caracteritzat clínicament per la presència d'una tètada de símptomes, un tremolor en repòs, lentitud de moviments, rigidesa i inestabilitat postural. Sota el microscopi s'observa la pèrdua progressiva de les neurones dopaminèrgiques en una

àrea molt específica del cervell (la substància negra pars compacta, SNpc) i una sèrie d'acumulacions d'una proteïna, l'alfa-sinucleïna, denominades cossos de Lewy, evidents en múltiples regions del cervell de pacients en els últims estadis de la MP (Przedborski, 2010).

La causa principal de la MP és un enigma a hores d'ara per a la comunitat científica, encara que se n'han proposat diversos possibles mecanismes al llarg dels anys, com ara l'acumulació de radicals lliures, el deteriorament mitocondrial, l'alteració en les concentracions de calci i l'aparició de processos neuroinflamatoris. Encara que les últimes evidències indiquen que són les respostes inflamatòries sostingudes, la infiltració de cèl·lules T i l'activació de cèl·lules glials, característiques comunes tant de pacients amb MP com de models de parkinsonisme, les quals exerceixen un paper fonamental en l'específica degeneració neuronal dopaminèrgica, fins avui no s'ha dilucidat el paper precís de la inflamació en la MP (Hirsch i altres, 2012).

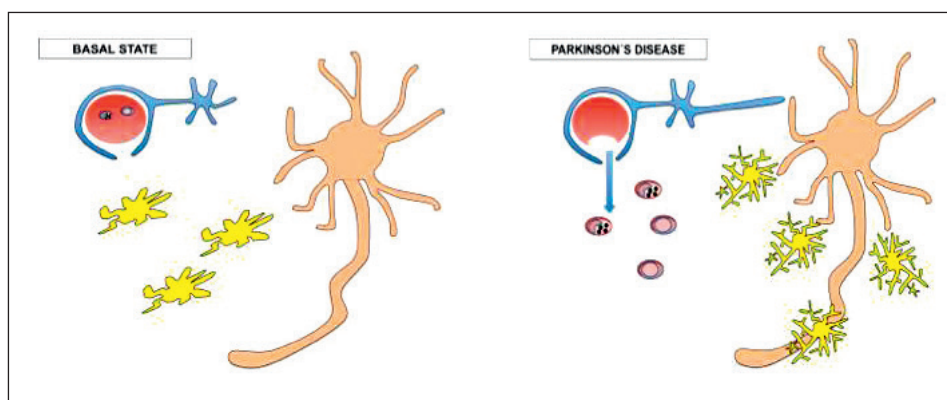


Figura 2. Estat basal de vigilància microglial i neuroinflamació en la MP, caracteritzada per l'activació microglial i infiltració de limfòcits.

D'altra banda, se sap que les respostes inflamatòries en la MP abasten tant l'activació glial com la infiltració específica de cèl·lules immunes perifèriques, com les cèl·lules T (Figura 2); no obstant això, no s'ha descobert fins avui la manera en què interrelacionen ambdues vies inflamatòries, la qual cosa obstaculitza significativament el desenvolupament de teràpies d'abordatge de les vies inflamatòries en la MP. De la mateixa manera, les diverses maneres d'activació de les principals cèl·lules que es mobilitzen en la resposta neuroinflamatòria, les cèl·lules micròglies, augmenten exponencialment la dificultat i la complexitat per a trobar dianes prometedores en aquesta malaltia. Un estudi més sistemàtic de com els fenotips activadors de micròglia contribueixen a la progressió de la MP pot proporcionar una bona base per al desenvolupament de nous fàrmacs. Si bé és cert que han estat molts els fàrmacs triats i testats com a possibles candidats per a intervenir en la cascada inflamatòria descrita en la MP, aquests només mostren efectes moderats.

En un gran estudi prospectiu sobre els consumidors a llarg termini de medicaments antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), es va demostrar que l'ús regular d'alguns d'aquests medicaments podria prevenir o retardar l'aparició de la MP. Dins d'aquest grup no es considerava a l'aspirina, la qual va mostrar resultats poc esperançadors. Estudis posteriors

han mostrat efectes poc concrets d'aquests AINE com a agents modificadors de la MP. Tant en relació amb la neuroprotecció primària (és a dir, si a llarg termini podrien prevenir l'aparició de la MP) com amb la neuroprotecció secundària (és a dir, si els AINE podrien reduir la progressió de la MP), es va concloure que actualment no hi ha suficient informació sobre la dosi, la durada i la població objectiu per a recomanar l'ús d'AINE com a mesura neuroprotectora de prevenció primària i tampoc hi ha evidències que suporten la seua utilització com a neuroprotecció secundària.

Els estudis futurs haurien de focalitzar-se en la identificació de dianes més específiques per als fàrmacs desenvolupats i això només s'aconsegueix mitjançant una millor comprensió dels processos fonamentals de la inflamació en les diferents etapes de progressió de la malaltia.

4.2. La neuroinflamació en la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer (MA), la causa més comuna de demència en la població anciana, és una malaltia neurodegenerativa irreversible i progressiva que mina gradualment les funcions cognitives, la memòria i la capacitat de dur a terme la major part de les tasques diàries més simples. Amb l'exponencial augment de l'edat poblacional als països desenvolupats i en vies de desenvolupament, la MA s'ha convertit en una possible epidèmia mundial. Les dues principals característiques anatomopatològiques són la presència d'acumulacions fora (plaques de beta-amiloide) i dins de la cèl·lula (cabdells neurofibril·lars). La hipòtesi de la cascada del beta-amiloide ha dominat la major part dels estudis sobre la MA. Aquesta hipòtesi es basa en el fet que els pèptids beta-amiloides, generats a partir de la proteïna precursora de l'amiloide, són la causa principal d'aquesta malaltia. Basats en aquesta hipòtesi, s'han proposat diversos mecanismes i vies de la generació i deposició de beta-amiloide, entre els quals cal destacar la producció de radicals lliures, l'estrès oxidatiu, la disfunció mitocondrial, els processos inflamatoris, factors genètics, l'apoptosi i l'envelliment.

La neuroinflamació és una característica majoritària en la patologia de la MA i una diana potencial per a la teràpia i prevenció d'aquesta malaltia (Steardo, 2015). Nombrosos estudis han establert que la neuroinflamació lliga la deposició de beta-amiloide amb el dany neuronal i les manifestacions clíniques. La neuroinflamació a escala microglial estaria implicada a escala molecular en la cascada amiloide, de manera que la micròglia activada desencadenaria la producció anormal de citocines proinflamàtòries, les proteïnes del complement i les espècies reactives de l'oxigen i del nitrogen. Especialment les cèl·lules micròglies tenen una funció principal en els esdeveniments inflamatoris en la MA (Mosher, 2015). Se sap que la micròglia activada induïx la pèrdua de l'homeòstasi cerebral, i inicia el dany i la mort neuronal en la MA a través de l'alliberament de factors citotòxics, incloent-hi citocines inflamàtòries alliberades per les cèl·lules micròglies. Encara que tots els mediadors inflamatoris poden actuar com la causa de la patogènesi de la MA, la producció de beta-amiloide i la fallada en la seua eliminació són els factors claus en el desenvolupament de la MA. S'ha comprovat que hi ha un bloqueig total en l'eliminació del beta-amiloide en el cervell del pacient amb MA. Encara que el reclutament primerenc de la micròglia pot promoure l'eliminació del beta-amiloide i limitar la progressió patològica de la MA, una

acumulació persistent de cèl·lules microglies pot igualment alliberar molècules citotòxiques, les quals poden augmentar la producció del beta-amiloide i disminuir la seua eliminació a través dels mecanismes funcionals anormals tant de la microglia com dels astròcits, la ruptura de la barrera hematoencefàlica i la baixa expressió d'enzims degradadors del beta-amiloide.

D'altra banda, nombrosos estudis evidencien la implicació dels processos neuroinflamatoris en la MA, de manera que s'ha confirmat que l'acumulació de pèptid beta-amiloide incrementaria l'activació microglial i, per tant, desencadenaria un procés neuroinflamatori (Heneka, 2015). És per això pel que els fàrmacs usats per a inhibir la inflamació, tals com l'ibuprofèn, podrien ser útils per a frenar la MA per l'acumulació de beta-amiloide en el cervell. No obstant això, els dos principals assajos clínics en els quals s'ha intentat estudiar un efecte protector de fàrmacs antiinflamatoris en aquesta malaltia han tingut resultats negatius, sense que s'hi haja trobat cap explicació a aquells. A més, es desconeix si la inhibició de l'activació microglial pot ser emprada com una estratègia per al tractament de la MA. En qualsevol cas, fins avui no se n'ha dissenyat o trobat cap agent específic per a dur a terme aquesta inhibició. En definitiva, es requereix una major recerca sobre el tractament antiinflamatori per a la MA, la qual cosa aportaria una visió més àmplia sobre els processos neuroinflamatoris com a diana per a vèncer la MA.

4.3. La neuroinflamació en la malaltia de Huntington

A diferència del que ocorre en la MP i MA, les quals són patologies multifactorials complexes, relacionades amb un ampli espectre de mutacions genètiques i factors ambientals, la malaltia o corea de Huntington (MH), antigament coneguda com a ball de Sant Vito és un trastorn neurodegeneratiu causat per una única mutació en la proteïna huntingtina. En els últims anys s'han realitzat diversos estudis per a determinar si l'expressió de la huntingtina mutant podria desencadenar l'activació de cèl·lules immunes, tant del cervell com de la perifèria i si aquesta activació podria influir negativament en la patogènesi de la MH, establint-se una dinàmica d'activació neuroinflamatòria en aquesta malaltia (Crotti, 2015).

S'ha observat l'acumulació de cèl·lules reactives gials, microglia i astròcits, en els cervells dels pacients amb MH, i s'ha demostrat que l'activació de la microglia es correlaciona amb la patologia d'aquests pacients. Aquesta activació microglial és fins i tot evident en portadors presintomàtics del gen de la MH, i pot ser detectada fins quinze anys abans de l'inici de la malaltia, correlacionant-se amb l'augment dels nivells de la interleucina IL-6 en el plasma sanguini. L'activació microglial es caracteritza típicament per l'augment en el nombre de cèl·lules microglies i canvis morfològics en els quals les extenses ramificacions citoplasmàtiques característiques de l'estat de repòs es retrauen, i en resulta un aspecte ameboide de la microglia. Aquests canvis morfològics s'associen amb un augment de la producció de citocines, tals com IL-6 que igualment es correlacionen amb la gravetat de la malaltia sobre la base d'una escala de capacitat funcional. Aquesta microglia reactiva es pot detectar clarament en el cervell de pacients amb MH, la qual cosa suggeriria una resposta microglial primerenca als canvis neuronals. Aquesta significativa activació microglial en regions relacionades amb la funció cognitiva en pacients amb MH s'ha suggerit com una prova predictiva de la malaltia.

No només s'han associat canvis en les cèl·lules micròglies amb la malaltia, sinó que també els pacients amb MH mostren múltiples canvis sistèmics, incloent-hi les alteracions en la funció del sistema immune perifèric. Si aquestes alteracions contribueixen a la severitat de la malaltia, és una dada que es desconeix fins avui, però els nivells serològics de les citocines podrien potencialment servir com a biomarcadors per a establir-hi l'eficàcia dels tractaments antiinflamatoris. El biomarcador més interessant associat amb la inflamació en la MH seria la mateixa huntingtina mutant. En monòcits i cèl·lules T els nivells d'aquesta proteïna mutant s'han associat significativament amb les taxes de la malaltia en pacients amb MH. No obstant això, no s'ha descrit cap infiltració de cèl·lules circulants immunitàries innates o adaptatives en mostres cerebrals de cervells *post mortem* de la MH.

En l'actualitat hi ha substancials evidències que l'expressió de la proteïna huntingtina indueix un estat proinflamatori d'activació de la micròglia i, en certa mesura, dels astròcits (Crotti, 2014). D'altra banda, els astròcits, la funció principal dels quals és donar suport i proveir de nutrients a les neurones, semblen ser defectuosos en la MH. Pel que fa als monòcits i macròfags, entren en un estat d'hiperactivitat després de l'estimulació pro inflamàtoria externa. Encara més, els macròfags de models murins de la MH, així com els monòcits de pacients amb aquesta patologia, exhibeixen unes capacitats migratòries defectuoses. En la MH tots els estudis apunten cap a una contribució deletèria de la neuroinflamació al desenvolupament de la malaltia en totes seues les etapes i un empitjorament clínic, associat a l'envelliment.

En definitiva, la neuroinflamació és un fort component de la patogènesi de la MH. L'expressió de la huntingtina mutant altera els processos específics de les cèl·lules glijals tals com la transcripció, la senyalització cel·lular, l'alliberament de citocines i la migració. Aquesta alteració funcional de la micròglia i els astròcits poden conduir a una resposta inflamàtoria crònica patògena, la qual contribueix a la mort de les neurones addicionals i, com a conseqüència, a un augment del procés neuroinflamatori en un mecanisme de retroalimentació positiva. A més, les activitats de micròglia estan influenciades per astròcits i neurones i viceversa a través de les interaccions cèl·lula-cèl·lula, citocines, i l'alliberament de neurotransmissors respectivament. Un repte per al futur és intentar dilucidar la complexa interacció entre neurones, micròglia i astròcits, la qual cosa podria definir-se com la «coreografia de neuroinflamació». Completar l'estudi de la cada vegada millor establida funció de cadascun dels «ballarins individuals» en la patogènesi de la MH també pot resultar instructiva per a comprendre les funcions de la micròglia i els astròcits en altres trastorns neurodegeneratius, com els anteriorment esmentats MP i MA.

5. Estratègies per a evitar la neurodegeneració

Així doncs, com hem vist, el paper de la micròglia en la majoria de les malalties neurodegeneratives està ben establert i s'ha demostrat clarament que les cèl·lules de micròglia pateixen modificacions fenotípiques en les diferents fases de la neurodegeneració. De fet, en les fases primerenques de les malalties neurodegeneratives, la micròglia activada exerceix un paper neuroprotector per a, en les etapes més avançades, adoptar un paper proinflamatori i participar en els processos neurodegeneratius. Aquest canvi de funció es correspon amb una transformació en el fenotip microglial, caracteritzat per les diferències en l'expressió

gènica i en l'alliberament de citocines. Per tant, un enfocament antiinflamatori dirigit a bloquejar completament l'activació microglial no induiria neuroprotecció, com han mostrat els estudis desenvolupats fins avui, mentre que una immunomodulació per a evitar el canvi del fenotip microglial de neuroprotector a proinflamatori sembla més apropiada per a contrarestar la neurodegeneració. De fet, s'han provat en models *in vitro* i *in vivo* de malalties neurodegeneratives tals com la MA amb resultats encoratjadors (Marciani, 2015). Actualment s'han identificat moltes dianes potencials interessants, tant cel·lulars com moleculars, per la qual cosa se suggereix com una estratègia idònia oferir un alt suport al desenvolupament de fàrmacs immunomoduladors amb perfils modificats dependents de cada malaltia (Peña-Altamira, 2015).

En qualsevol cas, està comprovat clínicament que per a millorar la qualitat de vida, les persones han de ser actives físicament i intel·lectualment. Si així ho fem, serem més independents, tindrem més iniciativa i serem capaces de relacionar-nos millor amb els nostres congèneres, la qual cosa és extremadament important, ja que una vida social activa ajuda a minimitzar els efectes posteriors al dany neuronal. De manera semblant al que ocorre amb un múscul del nostre braç, el cervell també s'atrofia fruit de la seua inactivitat. Si incloem en els nostres deures diaris exercitar el nostre cos, mai més d'actualitat com ara, quan els carrers s'omplien diàriament de corredors àvids de quilòmetres, també hauríem d'exercitar el nostre cervell. Des del metge de capçalera fins als neuròlegs més prestigiosos del món, tots recomanen la lectura permanent, assistir activament a conferències, obres de teatre, exposicions, el plaer d'aprendre per aprendre i acudir a una classe encara que no es tinga edat universitària, sinó simplement per l'interès que té una persona de continuar formant-se i, si la desgràcia neurodegenerativa ens aguaita, tenir un cervell preparat per a presentar-li batalla. Afegim vida cerebral als nostres anys i no anys al nostre cervell.

BIBLIOGRAFIA

- BASSANI, T.B. i altres (2015): «Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs», *Archivos de Neuropsiquiatria*, 73(7), 616-623.
- BEN HAIM, L. i altres (2015): «Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases», *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 278.
- COTTI, A. i altres (2014): «Mutant Huntingtin promotes autonomous microglia activation via myeloid lineage-determining factors», *Nature Neuroscience*, 17(4), 513-21.
- CROTTI, A. i altres (2015): «The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease» *Trends in Immunology*, 36 (6), 364-373.
- GRAEBER, M.B. i altres (2011): «Role of microglia in CNS inflammation», *FEBS Letter*, 585(23), 3798-805.
- HENEKA, M.T. i altres (2015): «Neuroinflammation in Alzheimer's disease», *Lancet Neurology*, 14(4), 388-405.
- HIRSCH, E.C. i altres (2012): «Neuroinflammation in Parkinson's disease», *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(1), 210-2.
- JHA, M.K. i altres (2015): «Functional polarization of neuroglia: Implications in neuroinflammation and neurological disorders», *Biochemical Pharmacology* (en premsa).
- MARCIANI, D.J. (2015): «Alzheimer's disease vaccine development: A new strategy focusing on immune modulation», *Journal of Neuroimmunology*, 287, 54-63.
- MCGEER, P.L. i altres (2003): «Presence of reactive microglia in monkey substantia nigra years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration», *Annals of Neurology*, 54(5), 599-604.

- MOSHER, K.I. i altres (2015): «Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease», *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 594-604.
- O'CALLAGHAN, J.P. i altres (2008): «Defining "neuroinflammation"», *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1139, 318-30.
- PEÑA-ALTAMIRA, E. i altres (2015): «Changing paradigm to target microglia in neurodegenerative diseases: from anti-inflammatory strategy to active immunomodulation», *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (en premsa).
- PRZEDBORSKI, S. (2010): «Inflammation and Parkinson's disease pathogenesis», *Movement Disorders*, 25(1), 55-57.
- SCHWARTZ, M. i altres (2013): «The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus», *EMBO Journal*, 33(1), 7-22.
- STEARDO, L.J.R. i altres (2015): «Does neuroinflammation turn on the flame in Alzheimer's disease? Focus on astrocytes», *Frontiers in Neuroscience*, 9, 259.
- VON BERNHARDI, R. i altres (2015) «Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration», *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 124.
- WANG, Q. i altres (2015): «Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target», *Translational Neurodegeneration*, 12(4), 19.

BIONOTA

Francisco Ros Bernal

PhD. Professor d'Anatomia i Secretari de la Unitat Predepartamental de Medicina de la UJI. Doctor per la Universitat de Múrcia, amb estades en centres internacionals de prestigi com el *Centre National de la Recherche Scientifique* de Paris. La seua recerca s'ha adreçat a entendre les causes de la mort neuronal en els processos neurodegeneratius com ara la malaltia de Parkinson.