

Revista de Neuro-Psiquiatría, 62: 183-188, 1999

LA INFLAMACION EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Por LUIS TRELLES MONTERO

RESUMEN

Una serie de argumentos inducen a pensar que el fenómeno fisiopatológico inicial en la enfermedad de Alzheimer (EA) consiste en el depósito de $\beta A4$ globular originando las llamadas placas difusas. Sin embargo la mayoría de autores piensa que el solo depósito de amiloide globular no basta para explicar todas las lesiones de la enfermedad. En realidad se asume que entre el depósito de $\beta A4$ y la destrucción de las neuronas intervienen una serie de estadios intermediarios a los que se ha convenido en llamar la cascada amiloidea. En los últimos tiempos se han aportado argumentos en favor que la inflamación juega un rol muy importante en esta cascada. Se señalan, entre otros: 1) En las placas seniles neuríticas se encuentra microglía activada, factores del complemento e interleukinas que pueden interactuar con el $\beta A4$, como se ha demostrado in vitro. 2) Las personas que toman antiinflamatorios crónicamente tienen menos prevalencia de EA que la población general. Será necesario someter esta hipótesis a estudios en animales transgénicos y a modelos in vitro. Puede ser que en los próximos años se desarrollen nuevas estrategias terapéuticas basadas en el control o la regulación de la respuesta inmune.

SUMMARY

The deposition in the brain of globular $\beta A4$ seems to be the first physiopathological event in Alzheimer's disease. The amyloid induces a series of intermediate steps that end in neuronal destruction. These events have been called the amyloid cascade. There are arguments to think that chronic inflammation is an important component of this cascade. Activated microglia, lymphokines and complement are found in neuritic plaques and the subjects treated with non steroidal antiinflammatory drugs have a lower prevalence of the disease. It is tempting to assume that the modulation or control of the immune response will have a therapeutic impact in Alzheimer's disease.

PALABRAS-CLAVE: Alzheimer, demencia, inflamación crónica.

KEY WORDS : Alzheimer, dementia, cronic inflammation.

El fenómeno fisiopatológico inicial en la enfermedad de Alzheimer (EA) parece ser el depósito de BA4 globular bajo la forma de placas difusas (SELKOE 1999). Aunque esta afirmación no es aceptada universalmente existen argumentos sustantivos que la sostienen. Entre ellos: 1) Las anormalidades genéticas causantes de Alzheimer aumentan la producción y el depósito de BA4. 2) El acúmulo de BA42 en forma de placas difusas es el primer cambio observable en el curso de la alzheimerización de los enfermos con Down y en la evolución de los animales transgénicos portadores de una mutación de Alzheimer familiar. 3) Los agregados del péptido BA4 activan la microglía y los astrocitos dañan las neuronas y producen cambios en la proteína tan similares a los de la EA. 4) En el ratón la expresión de la proteína precursora del amiloide (PPA) o de la presenilina 1 (PS1) portadoras de las mutaciones causantes de EA familiar produce alteraciones histopatológicas, relacionadas con la edad, similares pero no idénticas a las de la EA.

Las placas difusas formadas sólo de BA4 se transforman en placas seniles neuríticas en las que el amiloide, que ha adquirido una conformación beta fibrilar, está asociado a neuritos degenerados que presentan degeneración neurofibrilar, microglía y una serie de moléculas (complemento, interleukina 1 etc). Las placas seniles representan una de las alteraciones histopatológicas distintivas de la EA pero su presencia no correlaciona bien con el deterioro intelectual. Por el contrario las degeneraciones neurofibrilares sí correlacionan bien con los síntomas de la enfermedad. Por lo tanto se ha sugerido que entre el depósito de amiloide globular, la formación de placas seniles neuríticas, la aparición de degeneración neurofibrilar y la destrucción celular hay una serie de pasos intermediarios, iniciados por el BA4. Los diferentes y sucesivos pasos que llevan del depósito de amiloide a la degeneración

del cerebro es lo que se ha convenido en llamar la cascada amiloide (CA).

En los últimos años una serie de argumentos y evidencia experimental inducen a pensar que la inflamación juega un rol importante en la CA. En las líneas que siguen trataremos de exponerlos

LA INFLAMACION Y EL SISTEMA INMUNITARIO

Se llama inflamación al conjunto de fenómenos que atrae células y moléculas al lugar de infección o de daño tisular. Incluye un aumento de la circulación sanguínea y de la permeabilidad vascular y un aflujo de leucocitos. El concepto de inflamación no puede separarse del de sistema inmunitario que comprende al conjunto de células y moléculas que han evolucionado para protegernos de los agentes patógenos. Este sistema se activa y desencadena la respuesta inflamatoria que trata de confinar al germen en un lugar del organismo o que le impide actuar erradicándolo antes que cause daño, como en el caso de una vacunación que confiere inmunidad.

El sistema inmunológico está constituido por células y moléculas secretadas en su mayoría por estas células. Las células son: los linfocitos B y T, los polimorfonucleares, los macrófagos, las células presentadoras de antígeno; las moléculas están representadas por las linfocinas y por el complemento.

Sale de las posibilidades de este artículo detallar la respuesta inmune o extendernos sobre el llamado privilegio inmunológico del sistema nervioso central. Para los interesados en adentrarse en este apasionante tema recomendamos el excelente tratado de ROITT, BROSTOFF & MALE (1998). Recordemos solamente que la respuesta inmunológica tiene dos brazos: la estimulación por los antígenos de células específicas: los linfocitos, y la coordinación

de la respuesta inmune por los linfocitos, lo que comprende la producción de moléculas efectoras como los anticuerpos, la activación de células citotóxicas como los linfocitos CD8, las células "Killer" y los fagocitos profesionales; la activación del complemento y la producción de sustancias tóxicas como el NO y radicales libres. Esquemáticamente un antígeno extraño activa los linfocitos B directamente transformándolos en plasmocitos productores de anticuerpos y en linfocitos B de memoria. El mismo antígeno es fagocitado por células presentadoras de antígeno, las que lo digieren y presentan en su superficie fragmentos del antígeno ligados al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Si el fragmento está ligado al CMH-II se activa el linfocito T-CD4 y si es presentado por el CMH-I se activan los linfocitos citotóxicos. Una serie de interacciones entre los diferentes linfocitos y entre los linfocitos CD4 y los macrófagos llevan a la destrucción del antígeno extraño o supuestamente extraño. Por su lado el complemento se activa favoreciendo la fagocitosis por macrófagos y polimorfnucleares o produce la lisis de determinadas células por la inserción del complejo de ataque a la membrana (MAC).

Se ha dicho que el sistema nervioso central goza de un privilegio inmunológico, es decir se halla aislado del sistema inmune y de las consecuencias de su activación. Esta afirmación debe de atenuarse pues se ha demostrado que los linfocitos patrullan continuamente el parénquima encefálico y medular y que en su interior residen macrófagos profesionales que se comportan también como células presentadoras de antígeno. El lector avisado ya habrá detectado que nos referimos a la microglía. Por otro lado los astrocitos pueden comportarse como presentadores facultativos de antígeno.

Las células del sistema inmunológico presentes en la placa senil son la microglía

y las moléculas algunas linfocinas (interleukina-1), TNF (factor necrótico tumoral), TGF (factor transformador de crecimiento), MCSF y el complemento (C1q, C4, C3, MAC) (EIKELENBOOM 1996). Por otro lado aunque es difícil afirmarlo la proliferación astrocitaria que acompaña a la enfermedad podría tener como consecuencia que algunos astrocitos adopten su rol facultativo de presentadores de antígeno. En la placa senil neurítica existen además de estos elementos del sistema inflamatorio otras moléculas como el Apo E, la anti-quimotripsina α y fragmentos de prolongaciones celulares conteniendo filamentos helicoidales apareados (degeneración neurofibrilar).

LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA INMUNOLOGICO PRESENTES EN LA PLACA SENIL

La Microglía

Aunque DEL RÍO HORTEGA fue el gran precursor del estudio de la microglía en los años treinta, ya NISSL la había descrito bajo el nombre de células bastón ("stabchenzellen") en 1899 (MCRAE, DAHLSTROM & LING 1997). La microglía es una célula derivada del mesénquima que puebla el sistema nervioso central y cuyas funciones son dos: 1) Macrófagos profesionales y 2) Células presentadoras de antígeno.

Se presentan bajo dos formas principales en reposo y activadas. En reposo la microglía tiene una forma alargada y ramificada. En respuesta a una injuria la microglía se activa, lo que comprende cambios morfológicos y fenotípicos así como su proliferación. Experimentalmente la producción de injurias no letales produce la expresión, en la microglía, del CMH-I, de los receptores 3 (R3) y 4 (R4) del complemento, secreción de interleukina 1 (IL-1), MCSF, TNF y PPA (proteína precursora del amiloide). Cuando se

produce una injuria letal para las neuronas la activación microglial comprende además la generación de moléculas del CMH-II, la inducción de fagocitosis y la producción de NO y anión superóxido.

¿Cuál podría ser el rol de la microglía en la enfermedad de Alzheimer? Se ha afirmado que la microglía puede activarse en las placas seniles por acción del complemento, que como ya hemos visto está presente en ellas. Activada puede producir: IL-1 y otras linfocinas tóxicas, el MCSF (que induce proliferación astrocitaria). Por otro lado puede además fagocitar elementos parenquimales normales o lesionados y generar NO y radicales libres que aumentan el daño parenquimal.

Linfocinas

Las linfocinas son moléculas que vehiculan señales entre linfocitos, fagocitos y otras células. Se las puede clasificar en varios tipos:

Los interferones: alfa, beta y gama. Limitan la difusión de algunas infecciones virales. Son producidos por las células infectadas y el interferón gama por los linfocitos T CD4 h1.

Las interleukinas (1-17) son producidas por las células T y la IL-1 por las células presentadoras de antígeno. Inducen las células diana a proliferar y diferenciarse.

Los factores estimuladores de colonias (CSF) promueven la diferenciación y proliferación de las células progenitoras ("stem cells"). Vale la pena señalar que el MCSF induce la proliferación astrocitaria.

Otras como el TNF (factor necrótico tumoral).

En la enfermedad de Alzheimer se hace jugar un rol fisiopatogénico muy importante a la IL-1 (ZHU, SHENG, JONES 1999). Esta interleukina es producida por la microglía activada (que recordémoslo se halla en este estado en las placas seniles neuríticas). Favorece la síntesis de PPA

(junto con la IL-6) y puede inducir la evolución del β A4 globular hacia la forma fibrilar beta. Como abunda en áreas en que existen numerosas degeneraciones neurofibrilares se ha sugerido que es responsable de la formación de esta anormalidad.

El Complemento

Constituido por un grupo de moléculas séricas que participan en el control de la inflamación, la promoción de la fagocitosis y la lisis de membranas (células). Está representado por moléculas circulantes precursoras que se activan según una reacción en cadena y sus receptores. Sus principales funciones son: 1) La opsonización por la que el complemento cubre las células diana y activa los fagocitos que contiene receptores del complemento (la microglía activada expresa el receptor CR3 del complemento por ejemplo). 2) La activación del polimorfonucleares y fagocitos y 3) La lisis de células diana por medio del complejo de ataque de membranas (MAC).

En la EA el rol del complemento sería el siguiente: C1q favorece la evolución del β A4 globular hacia la forma fibrilar y puede ligarse al amiloide fibrilar activando la vía clásica del complemento. El complemento activado atrae a la microglía. El complemento activado puede opsonizar neuronas normales y anormales así como los astrocitos, lo que favorece su fagocitosis por la microglía activada que posee el receptor CR3 del complemento.

FENOMENOS INFLAMATORIOS AUSENTES EN LA EA

En la enfermedad de Alzheimer en general y en particular en las placas seniles neuríticas no hay una serie de elementos inflamatorios habituales. Por ejemplo no se

ha podido demostrar la presencia de linfocitos de ningún tipo así como tampoco de inmunoglobulinas. Por otro lado no se comprueba la presencia de moléculas de adhesión en las células endoteliales, como CAM-1, VCAM-1, ELAM-1. Por lo tanto la activación de la microglía y del complemento en la placa senil se produce en ausencia de los mecanismos activadores inmunitarios habituales.

ROL DE LA INFLAMACION EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los argumentos a favor de un rol de la inflamación en la EA son los siguientes:

- 1) El β A4 puede unirse al complemento y activarlo
- 2) En el cerebelo de enfermos con Alzheimer hay placas amiloideas difusas, pero no se comprueba su evolución hacia placas neuríticas. En esta estructura las placas difusas nunca se hallan asociadas a microglía activada o a complemento. Esto ha sido interpretado como un argumento a favor de la hipótesis que el paso del amiloide globular de la placa difusa a amiloide fibrilar de la placa neurítica es mediado por mecanismos inflamatorios
- 3) En el Alzheimer hay una hiperactividad de las células "Killer".
- 4) Una serie de estudios sugieren una menor incidencia de EA en sujetos que han tomado crónicamente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (EIKELNBOM 1996, BREITNER 1994).

La hipótesis inflamatoria de la cascada amiloide propone los siguientes pasos: El β A4 se deposita por anomalías en su procesamiento, aumento de producción u otro fenómeno no bien conocido todavía. El amiloide se liga al factor C1q del complemento y lo activa. El complemento activado atrae y activa la microglía, la que secreta IL-1, MCSF, NO, radicales libres,

TNF. El MCSF favorece la proliferación glial. La IL-1 favorece la fibrillogénesis (paso del amiloide globular a fibrilar), la producción de PPA y la degeneración neurofibrilar. La microglía activada fagocita neuronas y astrocitos normales y anormales. Además secreta NO y radicales libres que contribuyen a dañar neuronas y astrocitos. Los astrocitos dañados no pueden remover el glutamato producido lo que aumenta el daño tisular por un mecanismo de excitotoxicidad.

Los pasos mencionados arriba son sólo una hipótesis que tiene que corroborarse con estudios *in vivo* e *in vitro*.

IMPLICANCIAS TERAPEUTICAS

Si realmente la inflamación, como parece, juega un rol importante en la cascada amiloide, una serie de ensayos terapéuticos pueden iniciarse. Por ejemplo el uso de los inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 COX-2 y otros AINE. Así como el de la propentofilina a la que se atribuye un rol inhibitor de la microglía (SCHUBERT & RUDOLPHI 1998). Sin embargo la posibilidad más atractiva es la vacunación con β A4. SHENK *et al* (1999) generaron ratones transgénicos portadores de la mutación 717 en que una valina es reemplazada por una fenilalanina. En estos ratones se producen fenómenos de alzheimerización como el depósito de placas seniles. Un grupo de estos ratones es vacunado con β A4 desde edad temprana, otro a los 12 meses y otro no es vacunado. Se demostró que había una disminución del depósito de amiloide inversamente proporcional a la edad a la que se había comenzado la vacunación. Los ratones más protegidos eran aquellos que habían comenzado a ser vacunados en una época temprana. Estos hallazgos podrían deberse a una modulación de la respuesta inmune. Sea como fuere merecen un estudio más profundo.

En conclusión se puede proponer que modelos *in vitro* e *in vivo* (animales transgénicos) puedan generarse para poner a prueba la hipótesis que la inflamación juega un rol importante en la cascada amiloidea. Se puede además evaluar el rol de los medicamentos AINE en la protección

contra la enfermedad de Alzheimer. Por último existe un experimento atractivo sobre la posibilidad de vacunar con β A4 para proteger del desarrollo de la enfermedad. Pudiese ser que nos hallemos en el umbral de nuevos descubrimientos terapéuticos.

RÉSUMÉ

Les lésions de la maladie d'Alzheimer paraissent produites par les dépôts de β A4. Cependant entre la déposition de β A4 globulaire et les lésions neuronales une série de pas intermédiaires sont nécessaires. C'est ce qu'on appelle la cascade amyloïde. L'inflammation paraît jouer un rôle important dans cette cascade. En effet dans les plaques neuritiques on retrouve de la microglie activée, des lymphokines et du complément. Par ailleurs les sujets traités par des anti-inflammatoires non stéroïdes ont une moindre prévalence de la maladie. Pour ces raisons il est possible que la modulation de la réponse inflammatoire puisse être une méthode de prévention de la maladie. Des modèles *in vitro* et animaux *in vivo*, ainsi que des nouveaux essais thérapeutiques pourront apporter des nouveaux arguments à cette attirante hypothèse.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser behauptet, dass nach fisiopatologischen Phänomenen, die Alzheimer Krankheit ein Legen des β A4 bei den Zellen sein kann. Trotzdem Die Mehrheit der Forscher denken, dass dieses Legen nicht für eine Erklärung sei. Die Verfasser sagen dass es so viele Zwischen Phänomene gibt, dass besser der Name "amiloide cascade" existiert. Die Untersuchung der Entzündung hatte: 1) die "aktivierte mikroglie" sehr häufig gefunden, und 2) die Leute, die Antientzündung mittel nehmen, haben weniger Alzheimer Krankheit als der Rest der Bevölkerung. Die immunologische Antwort wird erst in den in den nächsten Jahren bekannt.

BIBLIOGRAFIA

1. BREITNER JCS, BA GAU, KA WELSH *et al* (1994): "Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease". *Neurol* 44:227. - 2. EIKELBOOM, P. (1996) "Inflammation et maladie d'Alzheimer". *Alzheimer Actualités*, 107:8.- 3. McRAE A. A. DAHLSTROM & EA LING (1997): "Microglial in neurodegenerative disorders: emphasis on Alzheimer's disease". *Gerontology*, 43:95.- 4. ROHT I, J BROSTOFF Y D MALE (1998): *Immunology*. (Quinta ed). Mosby, London, Philadelphia.- 5. SELKOE DJ. (1999): "Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer disease". *Nature*, 399 (sup): A23.- 6. SHENK D, R BARBOUR, W DUNN *et al* (1999): "Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse". *Nature*, 400:173.- 7. SCHUBERT P & K RUDOLPHI (1998): "Interfering with the pathologic activation of microglial cells and astrocytes in dementia". *Alzheimer Disease and Associates Disorders*, 12: S21.- 8. ZHU SG, JG SHENG, RA JONES *et al.* (1999): "Increased interleukin-1 β converting enzyme expression and activity in Alzheimer disease". *J Neuropath Exp Neurol*, 58:582.