



**Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza**

## TRABAJO FIN DE GRADO

Papel de la inmunidad innata en el Sistema Nervioso  
Central: Enfermedad de Alzheimer.

Role of innate immunity in the Central Nervous System:  
Alzheimer's disease.

Autor/es: Ana Lydia Sánchez Aso

Director/es:

Dra. Eva María Monleón Moscardó

Dra. M<sup>a</sup> Carmen Garza García

Facultad de Medicina de Zaragoza

Curso 2016-2017

## ÍNDICE

1.- RESUMEN	3
2.- MATERIAL Y MÉTODOS	5
3.- INTRODUCCIÓN	
3.1. ¿QUÉ SON LOS TLR?	5
3.2. TIPO DE RECEPTORES TOLL-LIKE Y LOCALIZACIÓN	7
3.3. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN	10
4.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SISTEMA INMUNE	12
4.1.- MICROGLÍA	13
4.2.- ASTROCITOS	15
5.- IMUNIDAD INNATA Y NEURODEGENERACIÓN	16
6.- LA INMUNIDAD INNATA (TLR) EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	18
6.1.- INMUNIDAD INNATA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	20
6.2.-TRATAMIENTO ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS	22
7.- CONCLUSIONES	26
8.- BIBLIOGRAFÍA	27
9.- ABREVIATURAS	30

## 1. RESUMEN

El descubrimiento de los receptores tipo Toll o TLR, identificados por primera vez en los años 90 supuso un punto de inflexión en la comprensión de cómo el sistema inmune innato reconoce y responde a diversos patógenos microbianos. La inmunidad innata es capaz de diferenciar patrones de estructuras microbianas denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), activando así diferentes mecanismos intracelulares que van a condicionar u orientar la respuesta adaptativa. También tiene la capacidad de reconocer señales endógenas de daño celular llamados patrones moleculares asociados a daños (DAMP). Los DAMP y los PAMP son reconocidos por receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), siendo los principales los TLR.

Estudios recientes indican que la respuesta inmune innata no es un mero espectador en la neurodegeneración, sino que es un potente factor patogénico en el proceso. Tras la estimulación, la señalización de TLR provoca la producción de citocinas y otros mediadores inflamatorios que pueden tener un impacto en aspectos de la homeostasis y patología del sistema nervioso central. En la enfermedad de Alzheimer (EA), los TLRs juegan un papel clave en la patogénesis, ya que la depuración neuronal y microglial de amiloide beta ( $A\beta$ ) y las proteínas neurotóxicas tau, se produce a través de la activación principalmente microglial de los TLRs, de forma que en la fase temprana de la EA, la microglía activada y los astrocitos reactivos ejercen neuroprotección contra la neurotoxicidad inducida por  $A\beta$ , mediada a través de fagocitosis, mientras que a medida que la enfermedad avanza, su fallo en la degradación de  $A\beta$  conduce a la acumulación de agregados de este péptido así como de ovillos neurofibrilares de tau. Dichos agregados junto con la instauración de un proceso inflamatorio crónico conducen a la degeneración neuronal.

En la actualidad, los TLRs representan un objetivo terapéutico para numerosos trastornos del SNC y enfermedades infecciosas. Está claro que los TLR pueden ejercer efectos beneficiosos o perjudiciales en el SNC, que probablemente dependen del contexto de homeostasis o patología tisular. Por lo tanto, cualquier manipulación

terapéutica potencial de los TLR requerirá una comprensión de las señales que rigen trastornos del SNC para lograr una terapia.

**PALABRAS CLAVE:** TLR, INMUNIDAD INNATA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, TERAPIA

**ABSTRACT:**

The discovery of Toll-like receptors or TLRs, first identified in the 1990s, was a turning point in understanding how the innate immune system recognizes and responds to various microbial pathogens. The innate immune system is able to differentiate patterns of microbial structures called pathogen-associated molecular patterns (PAMP), besides to activate different intracellular mechanisms that will condition or guide the adaptive response. It also has the ability to recognize endogenous signals of cellular damage called molecular patterns associated with damage (DAMP). DAMP and PAMP are recognized by pathogen recognition receptors (PRRs), the main ones being TLRs.

Recent studies indicate that the innate immune response is not a mere spectator in neurodegeneration, but is a potent pathogenic factor in the process. After stimulation, TLR signaling causes the production of cytokines and other inflammatory mediators that may have an impact on homeostasis and central nervous system (CNS) pathology. TLRs play a key role in pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), since neuronal and microglial clearance of beta amyloid ( $A\beta$ ) and neurotoxic Tau proteins occurs through the primarily microglial activation of TLRs. Therefore, activated microglia and reactive astrocytes exert neuroprotection against  $A\beta$ -induced neurotoxicity, mediated through phagocytosis, at the early stage of AD. In contrast, disease progression causes failure in  $A\beta$  degradation, which leads to the accumulation of aggregates of this peptide as well as of Tau's neurofibrillary tangles. These aggregates, together with the establishment of a chronic inflammatory process, lead to neuronal degeneration.

At present, TLRs represent a therapeutic target for numerous CNS disorders and infectious diseases. It is well known that TLRs may exert beneficial or deleterious effects on the CNS, which probably depends on the context of homeostasis or tissue

pathology. Therefore, any potential therapeutic manipulation of TLRs will require an understanding of the signals that govern CNS disorders to achieve therapy.

**KEY WORDS:** TLR, INNATE IMMUNITY, ALZHEIMER'S DISEASE, THERAPY.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para conocer los datos existentes a cerca de la inmunidad innata, en concreto de los receptores tipo Toll, su fisiología y su fisiopatología en el sistema nervioso central (SNC); la enfermedad de Alzheimer (EA) y cómo influyen los TLR en ella, se realizó una búsqueda de revisiones bibliográfica en las bases de datos electrónicas SciELO, ScienceDirect, Pubmed/Medline y se acudió a la exposición de una tesis doctoral que versaba sobre el tema.

Esta revisión bibliográfica y documental se hizo hasta mayo de 2017 en las bases de datos electrónicas SciELO, ScienceDirect, Pubmed/Medline y en la página web de la Biblioteca de la Facultad de Medicina utilizando los siguientes términos sobre receptores tipo Toll: "TLR", "Toll like receptors", "Innate system", "Central Nervous System", "Microglía", "Astrocytes", "Neurogeneration", "TLR1", "TLR2", "TLR3", "TLR5", "TLR6", "TLR7", "TLR8", "TLR9", "TLR10", "TLR11", "TLR12", "TLR13", "Alzheimer's disease", "epidemiology", "clinical manifestation", "clinical symptoms", "treatment", "Therapy" y el operador booleanos "and".

## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1. ¿QUÉ SON LOS TLR?

El sistema inmunitario es el encargado de proteger al individuo de las agresiones tanto del medio interno como del medio externo, así como de aprender a tolerar los agentes no patogénicos. Está compuesto por la inmunidad innata o inespecífica y la adaptativa o específica.

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped contra patógenos. Sus componentes fagocitos (incluyendo macrófagos y células dendríticas) se encuentran siempre presentes y dispuestos a actuar inmediatamente sin requerir tiempo de latencia. Sin embargo, no es completamente inespecífica como se pensó originalmente, sino que es capaz de discriminar entre lo propio y una gran variedad de patógenos.

Antes del descubrimiento de los receptores tipo Toll (Toll-like, TLRs), la inmunidad innata era vista como una parte poco “sofisticada” del sistema inmunológico, no se conocía su base molecular, y su principal objetivo fue considerado por los inmunólogos como la iniciación de la respuesta inmune adaptativa. Desde que esta familia de receptores de reconocimiento de patógenos (PPR) se describió por primera vez en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, se ha descubierto que los TLRs son un componente importante en la inmunidad innata y han provocado un gran interés por el manejo terapéutico de la misma (1).

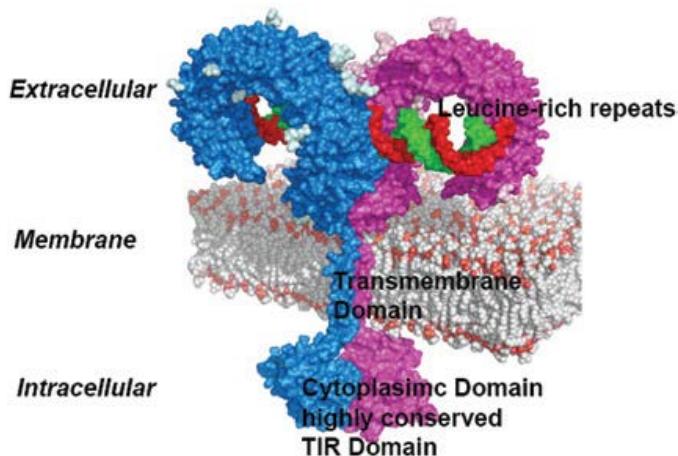
La inmunidad innata aunque no es específica de antígeno, sí es capaz de diferenciar patrones de estructuras microbianas conservadas o pertenecientes a grandes grupos de microorganismos (LPS, ADN viral, ADN bacteriano, etc.) denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), activando así diferentes mecanismos de activación intracelular que van a condicionar u orientar la respuesta adaptativa. También tiene la capacidad de reconocer señales endógenas de daño celular, llamados en su conjunto patrones moleculares asociados a daños (DAMP). Los DAMP y los PAMP son reconocidos por receptores de células de la inmunidad innata que poseen PPRs, siendo los principales los TLR. Por tanto, los TLRs representan una familia de receptores conservados evolutivamente e involucrados en el reconocimiento de patógenos o daño celular y la defensa del huésped (1,2).

La familia TLRs comparte una estructura básica, son glicoproteínas transmembrana de tipo 1 con dominio extracelular, intracelular y transmembrana (Figura 1).

- El dominio extracelular está formado por una repetición rica en leucina N-terminal (LRR) que experimenta homodimerización o heterodimerización

para el reconocimiento de ligandos detectando una amplia gama de PAMPs o DAMPs.

- El dominio citoplásmico C-terminal es esencial para la transducción de la señal del receptor Toll / interleucina IL-1 (TIR) como dominio efector que media las interacciones que facilitan la señalización (2,3), consta de aproximadamente 200 aminoácidos y contiene secuencias altamente conservadas entre los miembros de la familia (4).
- El dominio transmembrana central combina el LRR y el TIR.



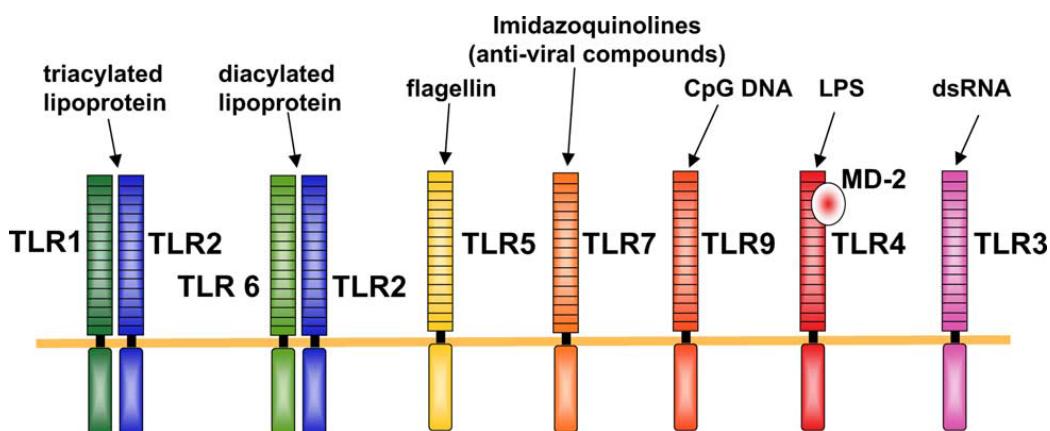
---

**Figura 1:** Estructura de los TLRs.(2)

### **3.2. TIPO DE RECEPTORES TOLL-LIKE Y LOCALIZACIÓN.**

Hasta el momento, se han identificado 13 TLR en ratas y 10 en seres humanos, con diferente distribución celular. Sólo los TLRs 1 al 9 están conservados tanto en humanos como en ratas, TLR10 se presenta solo en humanos y TLR11 exclusivamente en ratas (5). Por último, TLR 12 y 13 hasta el momento sólo se han descubierto en ratas. Los TLR se expresan en varias células inmunitarias, incluyendo macrófagos, células dendríticas, células B y tipos específicos de células T (6); además se encuentran en células no relacionadas con el sistema inmune como son los fibroblastos, células epiteliales y queratinocitos (7).

Se ha demostrado que cada TLR reconoce componentes específicos de patógenos, algunos de forma individual y otros en forma de heterodímero (TLR2+TLR1 o TLR2+TLR6) (Figura 2) (8).



**Figura 2.** TLRs y sus ligandos (8).

Los TLRs se pueden dividir en dos grandes grupos según su ubicación celular para el reconocimiento de los ligandos:

- Los TLRs 1, 2, 4, 5, y 6 se expresan en la superficie celular y reconocen principalmente componentes microbianos (lipoproteínas, lípidos y proteínas) localizados en la superficie o membranas externas/internas de varias bacterias.
- Los TLRs 3, 7, 8, y 9, se encuentran casi exclusivamente en los compartimentos intracelulares en los endosomas de células inmunes específicas, y son capaces de reconocer patrones de ADN o ARN de patógenos intracelulares; en su mayoría, detectan ácidos nucleicos de patógenos (2,6–8).

Cada TLR reconoce patrones específicos de componentes microbianos (Tabla 1) (7,9):

- **TLR1:** se encuentra funcionalmente asociado a TLR2.
- **TLR2:** es esencial para el reconocimiento de los lipopéptidos microbianos, por lo que reconoce un amplio rango de PAMPs. El mecanismo por el que TLR2 reconoce una amplia variedad de componentes microbianos se explica por el hecho de que forma dímeros con TLR1 y TLR6, como se ha comentado anteriormente.

- **TLR3:** juega un papel central en la activación de la respuesta inmune del huésped a infecciones virales y modula efectos protectores o perjudiciales contra diversas infecciones virales (9). La activación de TLR3 activa la defensa inmunológica antiviral (protectora), mientras que la activación excesiva desencadena una respuesta inmunorreguladora (perjudicial).
- **TLR4:** Es esencial para el reconocimiento del lipopolisacáridos bacteriano (LPS), componente mayoritario de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas, con una potente actividad inmunoestimulatoria.
- **TLR5:** reconoce un monómero de flagelina, proteína estructural de los flagelos de las bacterias. Este receptor se expresa en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales y en las superficies luminales de las células que recubren la tráquea, bronquios y alveolos, lo que indica el papel tan importante que tiene en el reconocimiento microbiano a nivel de las superficies de las mucosas.
- **TLR6:** como en el caso de TLR1, este receptor se encuentra asociado funcionalmente con TLR2. La co-expresión de ambos receptores es un requisito indispensable para el reconocimiento de diacillipopéptidos derivados de micoplasma.
- **TLR7:** se expresa en las membranas endosomales. Se ha observado que puede reconocer ARN de cadena sencilla (ARNss) procedente de virus como el VIH, virus de la estomatitis vesicular y virus influenza.
- **TLR8:** el gen que codifica para este receptor presenta mucha homología con el gen del TLR7, ambos localizados en el cromosoma X.
- **TLR9:** es esencial para el reconocimiento de ADN procedente de bacterias y virus. De forma similar a TLR7, TLR9 está involucrado en la patogénesis de enfermedades autoinmunes.
- **TLR10:** este receptor se ha identificado como una molécula estrechamente relacionada a TLR1 y TLR6 aunque su ligando por el momento es desconocido.

- **TLR11:** es una molécula no funcional en humanos, ya que presenta un codón stop en el gen TLR11.

**Tabla 1.** Ligandos endógenos y exógenos de los receptores *Toll-like*. (7)

<b>TLR</b>	<b>Microorganismos</b>	<b>Ligandos endógenos</b>	<b>Fuente natural</b>
<b>TLR1</b>	Mycobacterias	no determinado	
<b>TLR2</b>	Bacterias Gram +	HSP60,70	Daño celular
	Mycobacterias	HMGB1	Daño/muerte celular
	Levaduras y otros hongos	Acido hialurónico	Matriz extracelular
<b>TLR3</b>	Virus	ARNds	Células necróticas
<b>TLR 4</b>	Bacterias Gram -	HSP60,70	Daño celular
	Virus respiratorio sincitial	HMGB1	Daño/muerte celular
<b>TLR 5</b>	Bacterias	no determinado	
<b>TLR 6</b>	Mycobacterias	no determinado	
<b>TLR 7</b>	Virus	ARN ss	Muerte celular
<b>TLR 8</b>	Virus	ARN ss	Muerte celular
<b>TLR 9</b>	ADN bacteriano	ADN	Muerte celular

### 3.3. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN.

Desde el descubrimiento del primer TLR humano en los años noventa, este campo de investigación ha avanzado rápidamente; se han descubierto nuevos receptores, muchos de sus ligandos y también se han identificado sus vías de señalización asociadas.

La señalización se inicia por la unión de los PAMPs a los TLR en la membrana plasmática (TLRs 1-6) o dentro de la membrana de compartimientos endosomales (TLRs 7-9). La dimerización de los TLR activa la cascada de señalización que se origina

en el dominio intracelular TIR, donde se encuentran los lugares de unión para proteínas intracelulares adaptadoras (4,6,7).

Las respuestas diferentes mediadas por ligandos TLR distintos pueden explicarse en parte por el uso selectivo de estas moléculas adaptadoras, las principales son: MyD88, MAL, TRIF, TRAM y SARM (10–12):

1. La proteína de respuesta primaria 88 (MYD88) de diferenciación mieloide. MyD88 es un adaptador común a la señalización de todos los TLR, excepto TLR3, y es imprescindible para la inducción de citoquinas inflamatorias, TNF-alfa e IL-12.
2. La proteína similar al adaptador MYD88 (MAL).
3. El adaptador que contiene dominio TIR, proteína que induce interferón beta (TRIF).
4. La molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM).
5. Quinto adaptador, SARM, que regula negativamente el TRIF.

En 1997, se demostró que la MYD88, una proteína que inicialmente estaba implicada en la diferenciación de células mieloides, se unía a IL1R1 para conducir la señalización a través de la vía NF-κB.

MyD88 posee el dominio TIR en la porción C-terminal, y un dominio de muerte en la porción N-terminal. MyD88 se asocia con el dominio TIR de TLRs. Por tanto, los adaptadores que contienen dominio TIR proporcionan especificidad de señalización TLR y es esencial para la inducción de citocinas inflamatorias desencadenadas por todos los TLR.

En el caso de la señalización de las vías TLR 1, 2, 5, 6, 7 y 9 estas se llevan a cabo exclusivamente por medio de la intervención del adaptador MyD88. Por otro lado, el receptor TLR3 utiliza de manera exclusiva el adaptador TRIF para su señalización, mientras que el receptor TLR4 utiliza las vías mediadas por TRIF y MyD88. La cascada prosigue mediante el reclutamiento de una serie de adaptadores proteicos (IRAK-1, IRAK-4, RIP1, TRAF5, IRF7, TAK1 y otros dependiendo de la vía) que terminan finalmente con la transcripción de factores como NF-κB, IRF-3, 7, 5 y AP-1, lo que finalmente converge en la producción de citocinas proinflamatorias e interferones tipo I (Figura 3) (8,10,11).

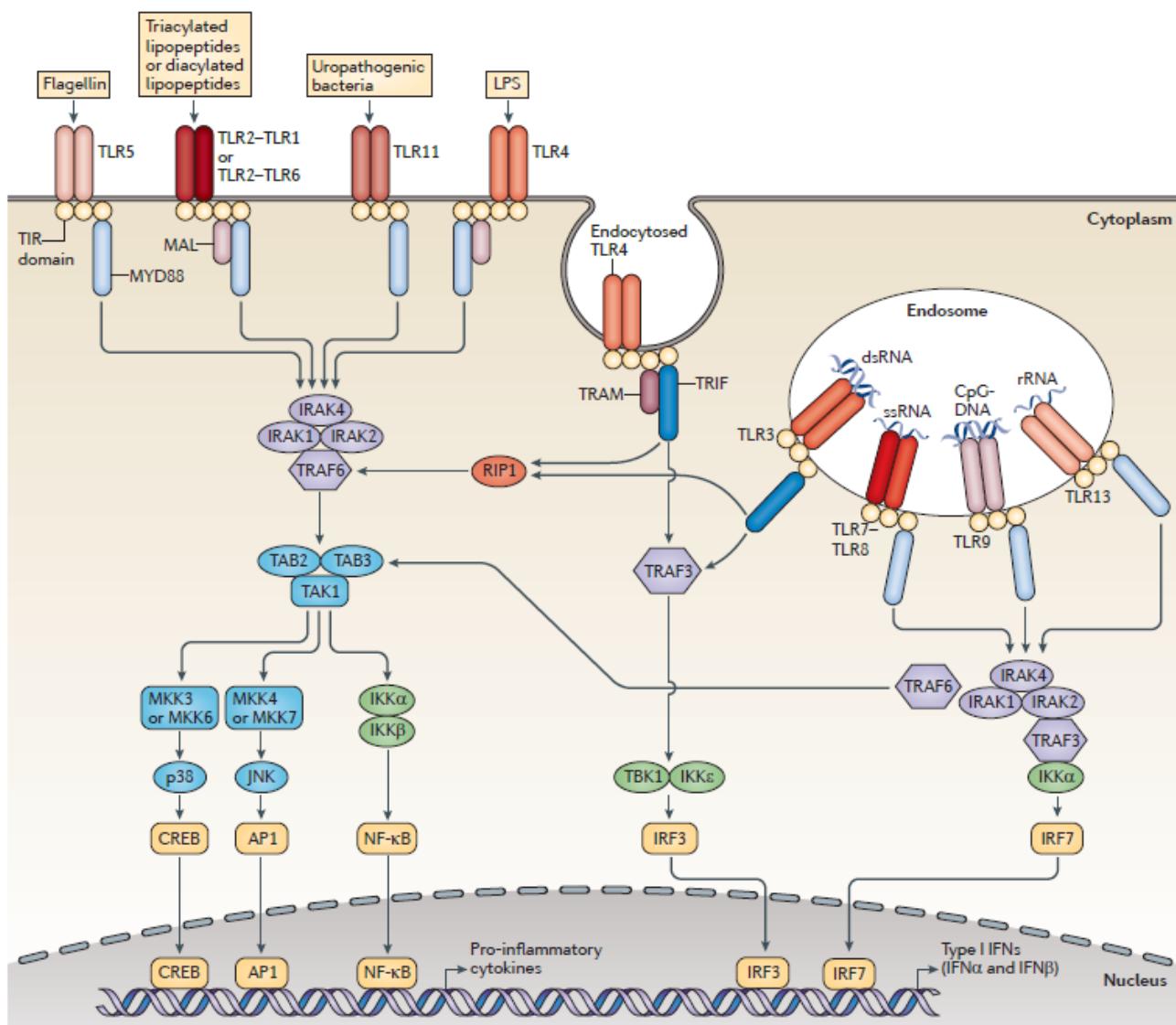


Figura 3 | Vías de señalización TLR de mamíferos (11).

#### 4.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL E INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata en el SNC depende principalmente de las funciones de las células gliales, especialmente los astrocitos y la microglía, que son importantes para el control temprano de la replicación del patógeno, el reclutamiento y la activación del sistema inmune adaptativo requerido para el reconocimiento y la eliminación del patógeno (4). La mayoría de los estudios sobre las respuestas inmunes innatas en el SNC se han centrado en microglía, sin embargo, recientemente se ha sugerido que los astrocitos

tienen un papel complejo y dual en la regulación local de la reactividad inmune (16). Por otro lado, la activación de la microglía induce la proliferación de astrocitos (17).

Además de la glía, otros tipos celulares en SNC - neuronas y células endoteliales - están equipados con receptores inmunes innatos y pueden responder directamente a DAMPs o PAMPs. Por lo tanto, estas células también pueden contribuir a las respuestas inflamatorias en el SNC.

Durante décadas, el SNC ha sido visto como un sistema inmune-privilegiado, donde la inflamación sólo podía ocurrir a través de la infección directa o después de la ruptura de la barrera hematoencefálica y la posterior infiltración de las células inmunes periféricas. Actualmente se sabe que diferentes tipos celulares del SNC expresan receptores especializados de reconocimiento de patrones –PRRs- que pueden desencadenar vías de señalización inflamatoria. La activación de TLRs y sus co-receptores por DAMPs y PAMPs inicia una respuesta inmune que está orientada a proteger el SNC contra patógenos invasores y agentes dañinos. Además, existe evidencia de que los ligandos PRR derivados del huésped -DAMPs- pueden encontrarse en encéfalos enfermos en forma de proteínas plegadas erróneamente, péptidos agregados o ácidos nucleicos mal localizados (13,14).

#### **4.1 . MICROGLÍA**

La microglía representa el componente celular principal del sistema inmune innato del SNC. En el adulto sano comprende aproximadamente el 10%-15% de las células totales y se distribuye por el parénquima neural, proporcionando una cobertura completa de todo el encéfalo y la médula espinal (Figura 4). La microglía proviene de precursores que expresan la actividad estimulante de colonias de macrófagos y se encuentran en el saco vitelino mesodérmico entre el día embrionario 8,5 y 9,5, en un momento en que la barrera hematoencefálica se cierra y restringe la migración celular al cerebro (13,17,18).

Anatómicamente, la microglía se expresa más en el telencéfalo o el diencéfalo que en el mesencéfalo. Su repartición varía también entre la sustancia gris y blanca y de

acuerdo con la mielinización de los axones, ya que las partes mielinizadas del encéfalo tienen una mayor densidad de células microgliales que las áreas no mielinizadas en la misma región.

Las funciones fisiológicas de la microglía son importantes para mantener la homeostasis tisular, la integridad neuronal y el funcionamiento de la red nerviosa (13). Dado su origen y sus capacidades (motilidad, proliferación, fagocitosis, secreción de moléculas solubles, etc.), muy cercanas a las de los macrófagos, las células microgliales son a menudo llamadas "macrófagos cerebrales" (18,19). La microglía busca constantemente las sinapsis disfuncionales, que son capaces de eliminar por fagocitosis. La pérdida, desviación o perturbación funcional de la microglía puede ocurrir en respuesta a la neurodegeneración y puede contribuir a la patogénesis ya la progresión de la enfermedad.

La superficie de la célula microglial está compuesta por numerosos transportadores, canales y receptores. Estos incluyen receptores para neurotransmisores, neurohormonas, neuromoduladores, citocinas y quimiocinas, así como PRRs (13,18).

Al igual que otras células similares a los macrófagos, la microglía puede expresar esencialmente todos los miembros de la familia TLR (expresa ARN mensajero para TLRs 1-9) (20,21). Mientras que la expresión de TLR es difícilmente detectable en microglía en reposo en un SNC sano, múltiples TLR aparecen rápidamente al activar estas células (4).

Los TLRs microgliales son cruciales en la primera línea de defensa contra la infección bacteriana o viral, cuya activación inicia procesos de señalización para producir una gran variedad de mediadores inflamatorios. Las células microgliales fagocitan las neuronas apoptóticas y secretan factores inflamatorios para atraer otras células inmunitarias al sitio de la lesión (18). El resultado funcional de la activación inducida por TLR de la microglía en el SNC depende de un sutil equilibrio entre los efectos protectores y nocivos (20).

#### **4.2.- ASTROCITOS**

Los astrocitos son células macrogliales de origen neuroectodérmico descritas por primera vez por Santiago Ramón y Cajal. Los astrocitos son la población de células gliales más abundante ya que comprenden entre el 20% y 50% del volumen celular del SNC.

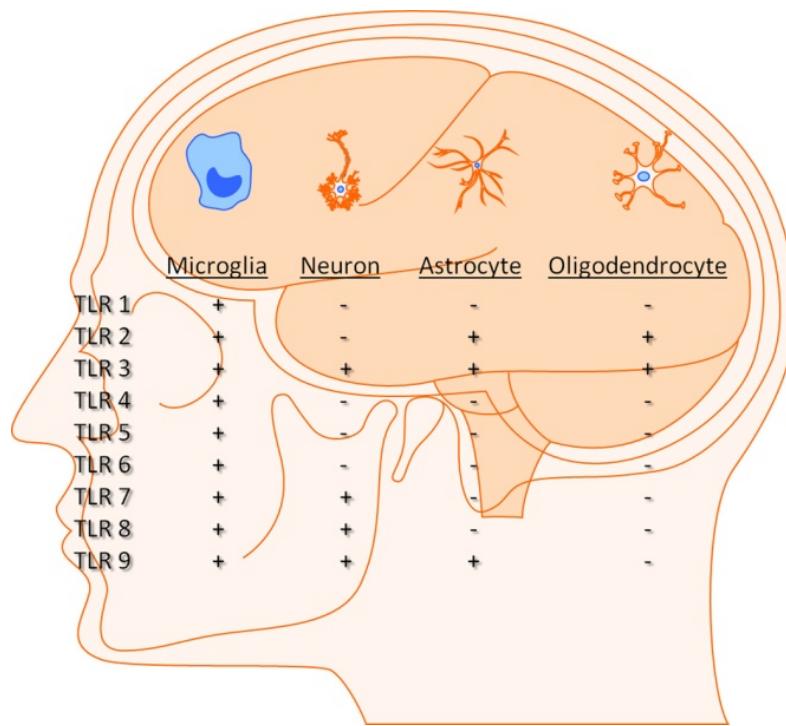
Anatómicamente, los encontramos recubriendo la superficie externa del encéfalo y médula espinal, formando una capa limítrofe que aísla a las neuronas de las membranas meníngeas, denominada genéricamente como "membrana glial limitante" o "glía limitans". Las prolongaciones gliales también recubren a las células ependimarias que forman las paredes de los ventrículos y del canal central. Además, envuelven a los capilares formando parte de la denominada barrera hematoencefálica.

Los astrocitos ejercen funciones esenciales que aseguran la homeostasis neuronal, actuando como tampón del contenido iónico del medio extracelular cerebral; también participan en el mantenimiento la función neuronal produciendo citocinas que actúan como coordinadoras de la comunicación neurona-glía.

Además los astrocitos pueden comportarse como células fagocíticas y pueden transformarse en neuronas cuando el cerebro necesita reconstruir redes neuronales funcionales dañadas (22). Por tanto, participan en procesos de reparación dentro del SNC produciendo factores neurotróficos y neuroprotectores (16).

Los astrocitos expresan una amplia variedad de TLRs, pero en concentraciones más bajas que la microglía (4); expresan ARN mensajero especialmente para TLR3, y en menor cantidad TLR 1, 4, 5 y 9, y de forma casi indetectable para 2, 6, 7, 8 y 10 (20,21).

La señalización TLR en los astrocitos puede activar directamente la producción de una amplia gama de mediadores neuroprotectores y antiinflamatorios. Al igual que la microglía, en el SNC humano sano los astrocitos apenas expresan TLRs (23), pero tardan mucho más tiempo que la microglía para incrementar la expresión de TLR o para producir citoquinas y factores de crecimiento en respuesta a la activación de TLR (4).



**Figura 4.** Expresión de los miembros de la familia TLR en las células del SNC: La microglía expresa todos los TLR identificados hasta la fecha, mientras que los astrocitos, oligodendrocitos y neuronas expresan un repertorio de TLR más limitado.

## 5. IMUNIDAD INNATA Y NEURODEGENERACIÓN.

La respuesta inmune adaptativa juega un papel importante en la resolución de la inflamación y en la mediación de la neuroprotección y la reparación como se ha comentado, pero también está implicada en enfermedades neurodegenerativas. La inflamación aguda en el cerebro es protectora, ya que elimina patógenos y desechos celulares y conduce a la reparación del tejido. Sin embargo, en las enfermedades neurodegenerativas se ha observado una inflamación prolongada en el cerebro, que provoca neurotoxicidad progresiva que conduce a una pérdida neuronal irreversible. Por lo tanto, esta inflamación prolongada debe estar estrictamente regulada.

En el SNC, los procesos degenerativos se caracterizan por cambios morfológicos, anatómicos y funcionales que conducen a una pérdida neuronal precoz, crónica y progresiva. La neurodegeneración y la pérdida de neuronas es la principal causa de disfunción cognitiva y motora. Aunque la degeneración neuronal es bien conocida en

las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, también se observa en las infecciones neurotróficas, lesiones traumáticas del cerebro y médula espinal, accidentes cerebrovasculares, trastornos neoplásicos, enfermedades priónicas, enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, miastenia gravis, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, así como trastornos neuropsiquiátricos y trastornos genéticos.

Un vínculo común entre estas enfermedades es la activación crónica de las respuestas inmunitarias innatas (14), la microglía y los astrocitos no solo actúan como células presentadoras de antígenos, sino que son células potencialmente reactivas que causan lesiones a la barrera hematoencefálica, que se vuelve más permeable para las células inmunes de la periferia. La liberación de citocinas, quimiocinas, especies reactivas de oxígeno y mediadores proinflamatorios por células gliales reactivas conduce a neurotoxicidad y puede acelerar la neurodegeneración (16,24). Es posible que en determinadas condiciones, la microglía se inhiba para evitar daños prolongados, mientras que en otras situaciones, la restricción de la respuesta inmune innata puede perjudicar los procesos regenerativos y la protección contra patógenos invasores (25).

En el SNC, la microglía explora siempre el microambiente produciendo factores que influyen en astrocitos y neuronas adyacentes, particularmente en respuesta a la infección o lesión de células neuronales. Esto conduce a la activación de una respuesta inflamatoria que además compromete una respuesta transitoria y autolimitada a través del sistema inmunitario e inicia la reparación tisular. Bajo condiciones patológicas, cuando los mecanismos normales de resolución fallan, hay una activación anormal y la producción de factores inflamatorios, lo que conduce al estado neuroinflamatorio crónico y la progresión de los cambios neurodegenerativos.

Existe evidencia de que esta activación permanente de la microglía inducida por TLR y la liberación de moléculas proinflamatorias (tales como citocinas, enzimas, moléculas de adhesión y radicales libres (20) son responsables de procesos neurotóxicos en el curso de diversas enfermedades del SNC.

Por lo tanto, el papel de TLRs en la mediación de la respuesta celular a las condiciones de estrés puede desempeñar un papel crucial en la progresión de una enfermedad neurológica (4).

La actual evidencia del papel patogénico y la activación de vías de inflamación que se deben a la activación de la microglía, nos lleva a profundizar en la descripción y análisis de un proceso neurodegenerativo muy prevalente en nuestro siglo, tanto así que llega a denominarse la “epidemia del siglo XXI” y que actualmente carece de una cura como es la enfermedad de Alzheimer.

## **6. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, caracterizada por déficits de memoria progresivos, alteraciones cognitivas y cambios de personalidad. Morfológicamente se observa deposición en el SNC de placas seniles con contenido de  $\beta$ -amiloide extracelular y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos de proteína tau hiperfosforilada (4).

La EA fue descrita por primera vez por el Dr. Alois Alzheimer en 1907 y actualmente es la forma de demencia más prevalente en todo el mundo, correspondiendo aproximadamente al 50-60% de todas las demencias. Constituye la tercera enfermedad en coste social y económico superada sólo por la cardiopatía isquémica y el cáncer, y la cuarta causa de muerte en los países industrializados.

En los últimos 20 años los investigadores han hecho grandes progresos en los ámbitos de la EA, con respecto a la etiología, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo, la etiología exacta sigue siendo un misterio, el diagnóstico definitivo puede hacerse únicamente después de la muerte y los tratamientos actuales solo pueden retrasar la progresión de la enfermedad de forma temporal (26).

La edad es el principal factor de riesgo para la EA; existe una correlación positiva entre el aumento de la edad y la incidencia de EA. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, un pequeño número de casos son heredados y están vinculados a mutaciones autosómicas dominantes en genes cuyos productos participan en el

procesamiento y la producción de A $\beta$ . También se ha demostrado que los factores vasculares, ambientales y sociales, además de los hábitos de vida y la medicación, están asociados con un aumento o disminución del riesgo de EA (19). En particular, la infección por el virus del herpes simple (HSV), también se sugiere que esté implicada en la patogénesis de la EA (27).

Las placas de  $\beta$ -amiloide son agregados extracelulares formados por un péptido fundamentalmente 40-42 aminoácidos, que se sintetizan a partir de la proteína precursora de amiloide (APP) (16). En condiciones fisiológicas, la actividad de la APP conlleva mayoritariamente a la producción del péptido A $\beta$ 40, mientras que los pacientes con la EA tienen una elevada producción de A $\beta$ 42. La actividad normal de A $\beta$  incluye la activación de quinasas, la protección contra el estrés oxidativo, la regulación del transporte de colesterol actuando como un factor de transcripción y usan acción antimicrobiana (especialmente asociado con su actividad pro-inflamatoria). La mutación del gen que codifica para la APP da lugar al desarrollo de formas autosómicas dominantes de aparición temprana de la EA que conducen a un aumento de la relación A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 que se correlaciona con el inicio de la enfermedad.

El A $\beta$  se acumula lentamente durante décadas de forma asintomática. De acuerdo con la "hipótesis amiloide", la EA surge como consecuencia de un desequilibrio entre la producción de A $\beta$  y su eliminación. Esto conduce a una acumulación anormal en el SNC de A $\beta$  en diversas formas, incluyendo los péptidos A $\beta$ 42, que forman agregados de fibrillas insolubles con un alto contenido en conformación de hojas  $\beta$  característico de proteínas amiloides. Estos agregados forman depósitos focales extracelulares a modo de placas en las regiones cerebrales del aprendizaje y la memoria, y en la pared de los vasos sanguíneos. Las placas A $\beta$  y los ovillos neurofibrilares intraneuronales parecen inducir una activación de la glía (microglía activada y astrocitos reactivos) que estimula una respuesta inflamatoria crónica en la EA (28).

Por lo tanto, el desencadenante más importante para EA es la acumulación tóxica del péptido A $\beta$  anormalmente plegado. El fallo en la eliminación de las placas A $\beta$  genera respuestas neuroinflamatorias y neurodegenerativas que provoca la muerte por apoptosis de las neuronas afectadas.

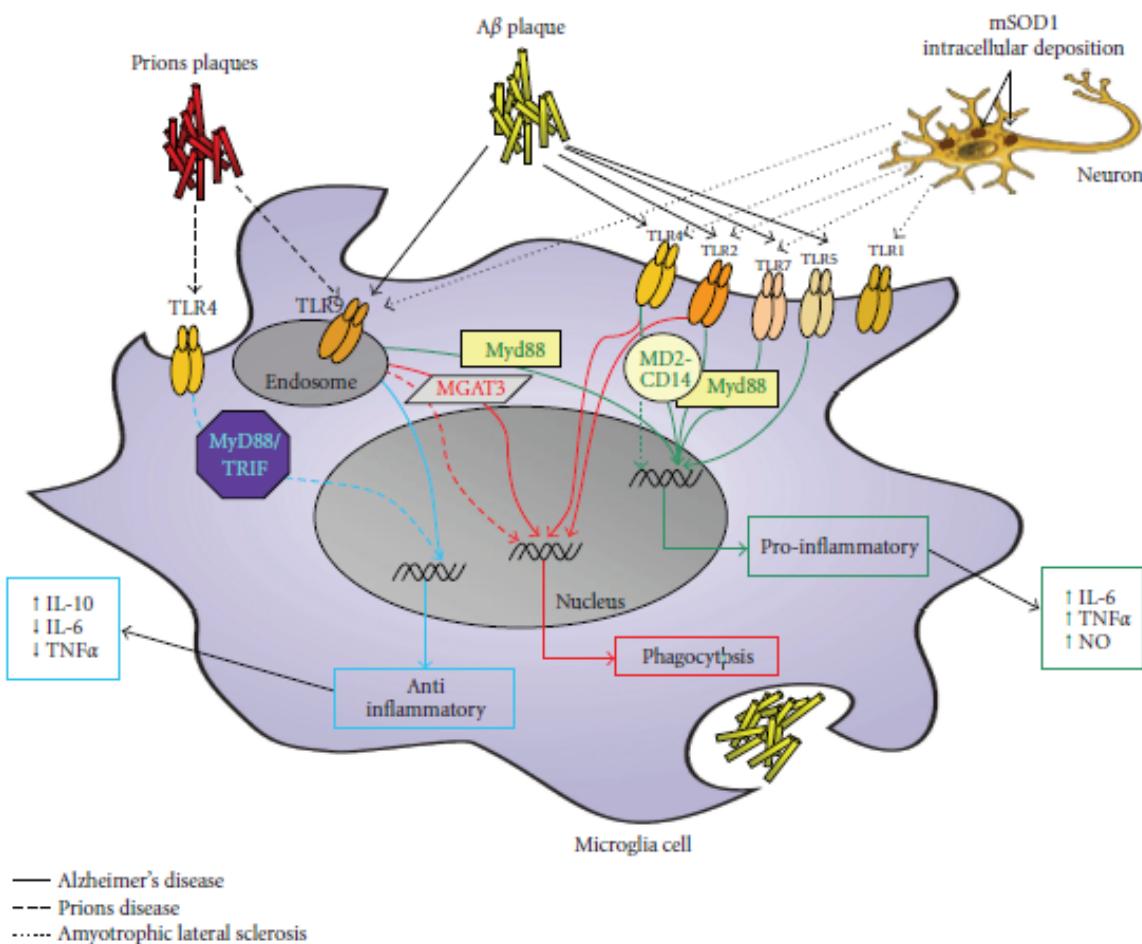
### **6.1.- INMUNIDAD INNATA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Estudios recientes indican que la respuesta inmune inflamatoria innata no es simplemente un espectador en la EA, sino que es un potente factor patogénico en el proceso de la neurodegeneración. El papel inflamatorio en la progresión de la enfermedad en la EA no se conoce completamente, aunque existen hallazgos que sugieren que los depósitos de A $\beta$  y ovillos neurofibrilares intracelulares de proteínas tau activan una respuesta inmune innata potencialmente patológica (29).

La microglía y los astrocitos juegan un papel central en la patogénesis de la EA. (Figura 5).

- En la fase temprana de la enfermedad, la microglía activada y los astrocitos reactivos ejercen una neuroprotección contra la toxicidad inducida por A $\beta$ , mediada a través de fagocitosis. Los TLRs juegan un papel clave en la depuración microglial del A $\beta$ , las proteínas neurotóxicas y las células apoptóticas, contribuyendo a la defensa del SNC y a prevenir la muerte celular indiscriminada y el daño tisular no controlado.
- A medida que la enfermedad avanza, el fallo en la eliminación de A $\beta$  conduce a la acumulación de agregados amiloideos que inducen una respuesta inflamatoria local, la cual persiste y evoluciona a crónica que a su vez ocasiona una degeneración neuronal y un aumento de los depósitos de A $\beta$ . Los TLRs específicos activan la cascada inflamatoria que produce mediadores proinflamatorios implicados en los efectos deletéreos de A $\beta$ .

Por lo tanto existe un doble papel de las vías de señalización de los TLRs en la EA que pueden tanto mediar la captación de A $\beta$  y desempeñar un papel beneficioso, como inducir la producción persistente de citoquinas proinflamatorias, desempeñando un papel perjudicial (Figura 5). Se han encontrado células de microglía y astrocitos activados estratégicamente localizados en las proximidades de las placas seniles.



**Figura 5.** Señalización TLR de la microglía en las enfermedades neurodegenerativas. La deposición anormal de proteínas en diferentes enfermedades neurodegenerativas puede activar las células microgliales a través de TLRs. La activación microglial puede conducir a daño neuronal adicional a través de la secreción de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6 y TNF- $\alpha$ , o a neuroprotección por secreción de citoquinas antiinflamatorias, tales como IL-10, que pueden prevenir la muerte neuronal. TLRs 2, 4 y 9 modulan la fagocitosis (rojo) y el aclaramiento de amiloide (4).

La activación en las células de la microglía de los TLR2, TLR4 y TLR9 puede mejorar la eliminación de A<sub>β</sub> en las primeras etapas de la enfermedad ya que estos receptores modulan la fagocitosis. También, la activación microglial de TLR9 puede dar lugar a una neuroprotección por la secreción de citoquinas antiinflamatorias, tales como IL-10, que pueden prevenir la muerte neuronal (4).

Sin embargo, con el tiempo la activación microglial puede conducir a daño neuronal. TLR2 y TLR4 están involucrados tanto en la eliminación de A<sub>β</sub> como en la respuesta neuroinflamatoria inducida por A<sub>β</sub> a través de la secreción de citoquinas

proinflamatorias, tales como IL-6 y TNF- $\alpha$  (30). Estudios recientes han demostrado que el reconocimiento mediado por CD36 junto con el heterodímero TLR4 y TLR6 conduce a la inducción de mediadores proinflamatorios implicados en los efectos deletéreos de A $\beta$  (29,31). TLR7 y TLR8 están relacionados filogenéticamente y estructuralmente, pero de momento sólo TLR7 (que se localiza en las neuronas, astrocitos y microglía) parece que está involucrado en la secreción de citoquinas proinflamatorias (4). La activación de la caspasa-3 y el adaptador MyD88 están implicados en el daño y muerte celular neuronal mediado por dicho TLR7. Pero se necesitan más investigaciones para establecer el impacto clínico de la lesión neuronal provocada por ligandos de ARN a través de TLR7 en trastornos específicos de la EA en el SNC.

En el caso de TLR3, una señal temprana mediada por este receptor mejora la autofagia de A $\beta$  neuronal, pero en la fase tardía aumenta la apoptosis neuronal. Por lo tanto, también podemos añadir la activación de TLR3 a la lista de receptores de reconocimiento de patrones susceptibles de ser capaces de exacerbar esta enfermedad neurodegenerativa (9,32).

La expresión de TLR8 y TLR9, dos receptores que se activan por los subproductos de replicación viral, es significativamente mayor en los individuos con un deterioro cognitivo leve que no ha alcanzado aún a la EA. Esto se correlaciona con volúmenes de hipocampo mejor conservados, lo que sugiere que la capacidad de activar respuestas antivirales más fuertes se asocia con la protección contra la EA. Sin embargo, la producción reducida de citocinas proinflamatorias detectadas en pacientes con EA está en contraste aparente con los resultados de TLR y necesita ser analizado más a fondo (27).

## **6.2.-TRATAMIENTO ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS.**

El tratamiento de la EA sigue siendo un gran desafío debido en gran medida al desconocimiento que existe aún de la patogénesis de la enfermedad. La EA es una enfermedad de múltiples componentes y muchas etapas biológicas y fisiológicas que

afecta a una población cada vez más envejecida, por lo que existe una necesidad urgente de enfoques terapéuticos nuevos y más eficaces (33).

Hasta el momento no se dispone de un fármaco o la combinación de ellos con elevado porcentaje de seguridad y eficacia para tratar la EA. Durante las últimas décadas se han hecho muchos esfuerzos para encontrar el tratamiento definitivo para la EA. El tratamiento actual proporciona sólo alivio sintomático por tanto consiste en una terapia paliativa temporal que disminuye la tasa de deterioro cognitivo asociado con la EA. En este tratamiento se utilizan, entre otros, fármacos, como son los inhibidores de la colinesterasa - la rivastigmina, la galantamina y el donepezil- que incrementan las concentraciones de acetilcolina, un neurotransmisor que está involucrado en el aprendizaje y provocan una mejora temporal de la cognición, los síntomas conductuales y las tareas rutinarias (34).

Los antioxidantes y la dieta mediterránea parece que pueden prevenir la degeneración neuronal eliminando especies reactivas de oxígeno o previniendo su formación, la vitamina E es el antioxidante más comúnmente utilizado (26).

Algunos estudios clínicos han sugerido que los antiinflamatorios no esteroides pueden ser usados para prevenir la EA. El mecanismo de acción de este grupo farmacológico puede ser la inhibición de la inflamación asociada con la generación de las placas seniles (26).

Como se ha indicado anteriormente, existe una amplia evidencia que sugiere que no sólo las células microgliales sino también otros tipos celulares en el cerebro -como astrocitos, neuronas y células endoteliales- son inmunocompetentes y expresan receptores inmunes innatos que son capaces de reconocer las señales de peligro. Existe una unanimidad en la necesidad de una mayor comprensión de estos procesos para desarrollar y probar con seguridad nuevas intervenciones terapéuticas dirigidas a las vías inflamatorias en el contexto de la enfermedad neurodegenerativa.

Desde el descubrimiento de TLR, muchas empresas internacionales han centrado sus esfuerzos en el desarrollo de fármacos altamente específicos dirigidos a dichos receptores para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, inflamatorias e

infecciosas. Se han desarrollado versiones sintéticas de reguladores positivos (agonistas) y negativos (antagonistas) de la señalización de TLR con propiedades farmacológicas optimizadas para uso terapéutico, y muchos de ellos han demostrado ser agentes efectivos para la regulación de la inmunidad innata, pero todavía no en la EA.

La manipulación de la señalización de los TLR posee una inmensa posibilidad terapéutica, pero al mismo tiempo también existe un riesgo considerable. La evidencia actual hasta la fecha sugiere que las respuestas mediadas por TLR pueden ejercer efectos beneficiosos vs perjudiciales, dependiendo de la fuerza y el tiempo de la señal activadora. Por ejemplo, la capacidad de los ligandos de TLR para desencadenar respuestas inmunes adaptativas puede identificar nuevos adyuvantes y el potencial para el diseño y la manipulación de vacunas, aunque a la inversa puede exacerbar trastornos inflamatorios subyacentes tales como aterosclerosis y enfermedades autoinmunes (35).

La combinación de ligandos de TLR podría usarse en diferentes etapas de la EA para aumentar o suprimir la inmunidad innata. En la etapa temprana es cuando es crucial para aumentar las capacidades fagocíticas y neuronales autofágicas de la glía, pueden usarse agonistas específicos de TLRs. En cambio, en la fase tardía, caracterizada por una mayor neuroinflamación y células microgliales sobre activadas asociadas con depósitos de A $\beta$  fibrilar, antagonistas específicos de TLRs podrían ser útiles para reducir la producción de citoquinas proinflamatorias. Además, se pueden usar agonistas de TLRs seleccionados como coadyuvantes de vacunas en la inmunización con A $\beta$  para potenciar aún más las respuestas inmunes y la eficacia de la inmunización (35).

Como se ha dicho anteriormente los TLR 2, 4, 5, 7 y 9 están implicados en la respuesta pro-inflamatoria de la microglía hacia A $\beta$ , que puede estar relacionada con la neurotoxicidad. Sin embargo, la activación de los TLR 2, 4 y 9 también está relacionada tanto con la fagocitosis del A $\beta$  neurotóxico, como con una respuesta antiinflamatoria (TLR9), que puede conducir a neuroprotección. Por lo tanto, los niveles elevados de expresión de los TLR 2, 4 y 9, a través de la modificación genética o hacia agonistas

específicos, pueden ser una aplicación terapéutica en la EA. De hecho, una publicación reciente sugiere el uso de TLRs 2 y 4 agonista como un activador de macrófagos específicos para aumentar la eliminación de A<sub>β</sub> en un modelo de ratón de EA (4).

Además de los anteriores receptores, los agonistas de TLR3 específicos también pueden ofrecer efectos beneficiosos en el tratamiento de EA (9).

Un candidato prometedor dirigido a TLR3 podría estar representado por Rintatolimod (nombre comercial Ampligen®), un ácido ribonucleico bicanalario sintético (dsRNA) que actúa como modificador de respuesta biológica antiviral capaz de activar selectivamente la vía mediada por TLR3-TRIF, sin activar otros TLRs y sin inducir inflamación (29). Dado que la neuroinflamación participa en la EA de la pérdida de la función cerebral, los TLR-3-agonistas podrían inducir un efecto protector en la etapa media / tardía de la enfermedad. El principal punto beneficioso de estos fármacos es que muestran menos efectos secundarios y menor o ninguna toxicidad, en comparación con la de los fármacos de uso común en el tratamiento de la EA. Se necesitan más investigaciones para alcanzar finalmente el objetivo de bloquear la neuroinflamación y la progresión de la enfermedad. En la actualidad, Ampligen® ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de otras enfermedades como cáncer, el VIH, la influenza, la infección por hepatitis B y C y el síndrome de fatiga crónica / encefalomielitis miálgica (21,22).

La experiencia reciente en la utilización de abordajes inmunoterapéuticos en pacientes con EA sugiere que para obtener beneficios clínicos, es fundamental reducir también la patología relacionada a la proteína tau. Además, los estudios previos en los modelos de EA han demostrado que algunas formas de estimulación de TLR puede promover un aumento de la patología asociada a la tau (36).

La proteína Tau es una proteína altamente asociada a los microtúbulos (MAP). A través de sus isoformas y fosforilación, la proteína tau interactúa con la tubulina para estabilizar el montaje de los microtúbulos. Las proteínas tau constituyen una familia de seis isoformas en el rango de 352-441 aminoácidos. Las mutaciones que alteran la función y la expresión de isoformas de tau conducen a su hiperfosforilación. Esta estructura insoluble (tau hiperfosforilada) daña las funciones citoplasmáticas e

interfiere con el transporte axonal, que puede conducir a la muerte celular. Todas las isoformas de tau están presentes en un estado a menudo hiperfosforilado en los filamentos helicoidales emparejados en la EA (37).

## 7.- CONCLUSIONES

- El descubrimiento de TLRs de mamíferos y su papel crítico en la detección y respuesta ante patrones moleculares asociados a patógenos ha ampliado enormemente nuestra comprensión de la respuesta inmune innata a la infección y daño celular.
- La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una prolongada respuesta inflamatoria en la que las células de la glía desarrollan un papel crucial. Los mecanismos moleculares que subyacen a las condiciones inflamatorias siguen siendo poco comprendidos.
- Numerosas evidencias apoyan la hipótesis de que la microglía activada, principal responsable de la respuesta inmune innata en el SNC, juega un papel fundamental en la progresión de la enfermedad: ya sea mediante la depuración de los depósitos de A<sub>β</sub> por la actividad fagocítica o por la liberación de sustancias citotóxicas y citocinas pro-inflamatorias.
- En la actualidad, no hay cura para la EA, aunque hay formas de frenar su progresión y ayudar a atenuar algunos síntomas en los pacientes afectados. Por otra parte, la terapéutica actual muestran sólo una eficacia limitada en la mejora de los síntomas y en la mejora de la capacidad cognitiva. En consecuencia, el desarrollo de terapias más seguras y eficaces es un desafío inmediato e importante.

## 8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Neill LAJO, Golenbock D, Bowie AG. redefining innate immunity. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2013;13(6):453–60.
2. Xiang W, Chao ZY, Feng DY. Role of Toll-like receptor/MYD88 signaling in neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci*. 2015;26(4):407–14.
3. Bell JK, Botos I, Hall PR, Askins J, Shiloach J, Segal DM, et al. The molecular structure of the Toll-like receptor 3 ligand-binding domain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):10976–80.
4. Trudler D, Farfara D, Frenkel D. Toll-Like Receptors Expression and Signaling in Glia Cells in Neuro-Amyloidogenic Diseases: Towards Future Therapeutic Application. *Mediators Inflamm [Internet]*. 2010;2010:1–12.
5. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature*. 2004;430(6996):257–63.
6. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell [Internet]*. 2006;124(4):783–801.
7. Herrero MJ. ABC de los receptores Toll-like: Relación con el desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes. *Semin la Fund Esp Reumatol*. 2010;11(4):135–43.
8. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. 2004;16:3–9.
9. Verma R, Bharti K. Toll like receptor 3 and viral infections of nervous system. *J Neurol Sci [Internet]*. 2017;372:40–8.
10. Gay NJ, Gangloff M. Structure and Function of Toll Receptors and Their Ligands. *Annu Rev Biochem [Internet]*. 2007;76(1):141–65.
11. O'Neill L a J, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol [Internet]*. 2007;7(5):353–64.
12. Warner N, Nunez G. MyD88: A Critical Adaptor Protein in Innate Immunity Signal Transduction. *J Immunol [Internet]*. 2013;190(1):3–4.
13. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol [Internet]*. 2014;14(7):463–77.
14. Amor S, Peferoen LAN, Vogel DYS, Breur M, van der Valk P, Baker D, et al. Inflammation in neurodegenerative diseases - an update. *Immunology*.

- 2014;142(2):151–66.
15. Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol.* 2007;28(3):138–45.
  16. Lopategui Cabezas I, Herrera Batista A, Pentón Rol G. Papel de la glía en la enfermedad de Alzheimer. Futuras implicaciones terapéuticas. *Neurologia [Internet]*. 2014;29(5):305–9.
  17. Nissen J. Microglial Function across the Spectrum of Age and Gender. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2017;18(3):561.
  18. Tronel C, Largeau B, Santiago Ribeiro M, Guilloteau D, Dupont A-C, Arlicot N. Molecular Targets for PET Imaging of Activated Microglia: The Current Situation and Future Expectations. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2017;18(4):802.
  19. Cameron B, Landreth GE. Inflammation, microglia, and alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):503–9.
  20. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: The role of microglia in toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia.* 2010;58(3):253–63.
  21. Antel Vivianne Montgrain JP, Blain M, McCrea E, Carolyn Jack AS, Arbour N, Manusow J, et al. Astrocytes Responses in Human Microglia and TLR Signaling Tailors Innate Immune TLR Signaling Tailors Innate Immune Responses in Human Microglia and Astrocytes. *J Immunol Ref [Internet]*. 2016;175:4320–30.
  22. Sica RE, Caccuri R, Quarracino C, Capani F. Are astrocytes executive cells within the central nervous system? *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2016;74(8):671–8.
  23. Bsibsi, Bsibsi, M, Ravid, R, Gveric, D, & van Noort, JM M, Ravid, R, Gveric, D, & van Noort J. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *ournal Neuropathol Exp Neurol [serial Internet]*. 61(11):1013–21.
  24. Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? *Mol Neurobiol [Internet]*. 2016;(November):1–19.
  25. Glezer I, Simard AR, Rivest S. Neuroprotective role of the innate immune system by microglia. *Neuroscience [Internet]*. 2007;147(4):867–83.
  26. Cabrera MJA, Rocío I, Pérez M, Ravelo AG, Dayleen I, Rodríguez H. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer Pathogenesis and current

- treatment of Alzheimer's disease. Rev Cuba Farm [Internet]. 2014;48(2):508–18.
27. La Rosa F, Saresella M, Piancone F, Marventano I, Calabrese E, Nemni R, et al. Increased Tlr8 and 9 Expression Correlates With Preserved Hippocampal Volumes and Lack of Progression To Alzheimer'S Disease in Individuals With a Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. Alzheimer's Dement [Internet]. 2016;12(7):P463.
28. Ye IY, Bassit B, Zhu L, Yang X, Wang C, Li YM. gamma secretase substrate concentration modulates the Abeta42/Abeta40 ratio: Implications for Alzheimer disease. J Biol Chem. 2007;282(32):23639–44.
29. Gambuzza ME, Sofo V, Salmeri FM, Soraci L, Marino S, Bramanti P. Toll-Like Receptors in Alzheimer ' s Disease : A Therapeutic Perspective. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(9):1542–58.
30. LPS receptor (CD14): a receptor for phagocytosis of Alzheimer's amyloid peptide. BRAIN a J os Neurol. 2005;128(8):1778–89.
31. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, van Gils JM, Deng J, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. Nat Immunol [Internet]. 2010;11(2):155–61.
32. Field R, Campion S, Warren C, Murray C, Cunningham C. Systemic challenge with the TLR3 agonist poly I: C induces amplified IFN $\alpha$ / $\beta$  and IL-1 $\beta$  responses in the diseased brain and exacerbates chronic neurodegeneration. Brain Behav Immun [Internet]. 2010;24(6):996–1007.
33. Cashman JR, Ghirmai S, Abel KJ, Fiala M. Immune defects in Alzheimer's disease: new medications development. BMC Neurosci [Internet]. 2008;9(Suppl 2):S13.
34. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? Colomb medica (Cali, Colomb [Internet]. 2016;47(4):203–12.
35. Mark L. Hanke TK. Mechanisms and Therapeutic Potential. 2014;121(9):367–87.
36. Scholtzova H, Chianchiano P, Pan J, Sun Y, Goñi F, Mehta PD, et al. Amyloid  $\beta$  and Tau Alzheimer's disease related pathology is reduced by Toll-like receptor 9 stimulation. Acta Neuropathol Commun [Internet]. 2014;2(1):101.
37. Mohandas E, Rajmohan V RB. Neurobiology of Alzheimer's disease. Indian J Psychiatry [Internet]. 2009;51(1):55–61. Available from: Alzheimer's disease, amyloid cascade, tau hyperphosphorylation, vascular hypothesis, cholinergic

deficit.

## 9.- ABREVIATURAS

- A $\beta$ : Beta amiloide.
- ADN: Ácido desoxirribonucleíco.
- AP 1: Proteína activadora 1.
- ARN: Ácido ribonucleico.
- ARN ss: ARN monocatenario.
- DAMP: Daño asociado a microorganismos patógenos.
- EA: Enfermedad de Alzheimer.
- IL: Interleucina.
- IRAK: Quinasas asociadas a IL-1R.
- IRF: Factores reguladores de interferón.
- LPS: Lipopolisacáridos.
- LRR: repetición rica en leucina N-terminal.
- MAL: Como el adaptador MYD88.
- MAP: Proteína precursora amiloide.
- MyD88: Proteína de respuesta primaria 88.
- NF-KB: Factor nuclear KB.
- PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos.
- PPR: Receptores de reconocimiento de patógenos.
- Proteína  $\tau$ : Proteína tau.
- RIP: Proteína de interacción con el receptor 1.
- SARM: Proteína 1 que contiene un elemento estéril- $\alpha$  y armadillo.
- SNC: Sistema nervioso central.
- TAK: Quinasa activada con TGF $\beta$
- TIR: receptor Toll / interleucina IL-1.
- TLR: Receptores tipo Toll.
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- TRAF: Factores asociados al receptor de TNF.
- TRAM: Molécula adaptadora relacionada con TRIF.
- TRIF: TIR que contiene el dominio de la proteína que induce IFN  $\beta$ .