



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en ▼ Veterinaria ▼

Neuroinflamación en la ELA: mecanismos involucrados en la degeneración de la motoneurona

Neuroinflammation in ALS: mechanisms involved in motoneuron degeneration

Autor/es

Irene Eguiara Salazar

Director/es

Laura Moreno Martínez / Rosario Osta Pinzolas

Facultad de Veterinaria

2018/2019

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	4
4. METODOLOGÍA.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1. LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.....	5
5.1.1. Definición	5
5.1.2. Etiología.....	6
5.1.3. Epidemiología.....	7
5.1.4. Patogenia.....	8
5.1.5. Diagnóstico.....	10
5.1.6. Sintomatología	11
5.1.7. Tratamiento.....	12
5.2. NEUROINFLAMACIÓN	13
5.2.1. Neuroinflamación en ELA.....	13
5.2.1.1. Fase neuroprotectora.....	14
5.2.1.2 Fase neurotóxica	14
5.2.2 Células implicadas en la neuroinflamación en la ELA	15
5.2.2.1. Astrogliá	16
5.2.2.2. Microglía.....	17
5.2.2.3. Oligodendroglía	19
5.2.2.4. Linfocitos T	19
5.2.2.5. Contribuciones inmunes periféricas adicionales	20
5.2.2.6. Diálogo inmune celular	21
5.2.3. Biomarcadores basados en neuroinflamación.....	22
5.2.4 Estrategias terapéuticas relacionadas con la neuroinflamación	22
6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	25
7. VALORACIÓN PERSONAL	27
8. BIBLIOGRAFÍA	28

1.RESUMEN

1.1 RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad humana neurodegenerativa provocada por daño en la motoneurona. Se presenta a una edad tardía de entre 40 y 60 y presenta una media de supervivencia de 3-5 años desde la aparición de los primeros síntomas. Hasta el momento no hay ninguna terapia que revierta la enfermedad y su transcurso es irremediablemente mortal, generalmente a causa de una disfunción respiratoria. Existen estudios que parecen indicar el mecanismo de neuroinflamación como uno de los responsables del daño en la motoneurona, en el cuál están involucradas numerosas células del sistema nervioso, así como células inmunitarias que desempeñan papeles beneficiosos o dañinos en el sistema nervioso, sobre las que se pretende actuar para modular el transcurso de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo es elaborar una revisión bibliográfica sobre el proceso de neuroinflamación como mecanismo patogenético implicado en el desarrollo de la ELA., en particular mediante la búsqueda de información en fuentes de información de diversos tipos, y la síntesis de la información encontrada relativa al tema de estudio.

La metodología que he llevado a cabo para elaborar esta memoria ha sido principalmente la búsqueda de información relativa a mi tema de estudio mediante el uso de palabras clave en buscadores de artículos publicados preferentemente en revistas científicas, pero también la búsqueda de información en diversos textos publicados como tesis y páginas web de ámbito médico y universitario.

Como resultado de la búsqueda y síntesis de esta información se puede concluir que aún queda mucho por descubrir sobre los detonantes o precursores de la neuroinflamación como responsable del desarrollo de la enfermedad y sobre terapias que puedan por lo menos aumentar la esperanza de vida de los pacientes, ya que se trata de una enfermedad fatal con graves repercusiones sociales derivadas de este hecho.

1.2 ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease caused by damage to the motor neuron. It occurs at a late age of between 40 and 60 and has an average survival of 3-5 years from the onset of the first symptoms. There is no therapy that reverses the disease and its course is fatal, usually due to respiratory dysfunction. There are studies that seem to indicate the mechanism of neuroinflammation as one of those

responsible for damage to the motor neuron, in which numerous cells of the nervous system are involved, as well as immune cells, that play beneficial or harmful roles in the nervous system, on which aims to act to modulate the course of the disease.

The aim of this work is to conduct a bibliographic review on the process of neuroinflammation as a pathogenetic mechanism involved in the development of ALS, in particular through the search for information in sources of information of various types, and the synthesis of the found information related to the subject of study.

The methodology that I have used to carry out this review has been mainly the search of information related to my subject of study using keywords in search engines of published articles, preferably in scientific magazines, but also the search of information in diverse published texts like thesis and web pages of medical scope.

As a result of the search and synthesis of this information it can be concluded that there is still much to be discovered about the triggers of neuroinflammation as responsible role for the development of the disease and therapies that can at least increase the life expectancy of patients, since it is a fatal disease with serious social repercussions derived from this fact.

2. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa de fatal pronóstico que afecta a personas de una edad comprendida entre los 40-60 años y con una esperanza de vida de 3 a 5 años de media desde el inicio de los primeros síntomas. Se trata de una enfermedad de la que no se conoce cura hasta el momento y lleva a la muerte del sujeto generalmente por una incapacidad respiratoria por fallo en los músculos involucrados en la respiración.

Se produce una alteración de la neurona motora superior e inferior que lleva a una progresiva pérdida de la función de los músculos voluntarios, con atrofia, presentándose debilidad muscular, cansancio general, dificultad para caminar, subir escaleras, levantarse, o movimientos de la vida cotidiana, y problemas para hablar, tragar o respirar, causa de la muerte de los pacientes. Es la enfermedad que implica la degeneración de la motoneurona más diagnosticada en adultos.

La ELA es una enfermedad con un componente genético, heredable en un 5-10% de los casos, con mutaciones en diversos genes. El 90-95% restante de los casos de ELA se corresponde a la forma esporádica, en los cuales no se conoce la causa exacta, aunque se sabe que se debe probablemente a un conjunto de causas genéticas y ambientales.

El principal avance en investigación sobre la ELA fue hecho a través de estudios con pacientes con ELA de tipo familiar ligado al cromosoma 21. Alrededor de un 10-20% de los pacientes con ELA de tipo familiar tienen mutaciones en los genes codificantes para la enzima Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD1). La SOD1 funciona protegiendo a las células del daño oxidativo convirtiendo el superóxido en peróxido de hidrógeno. Estudios posteriores han mostrado que el daño que se produce en la motoneurona es más por un exceso de daño que por una falta de actividad de esta enzima (1).

Debido a que la ELA familiar tiene una patogénesis similar a la ELA esporádica, la investigación utiliza modelos de ELA familiar mediante el uso de diferentes líneas de ratones transgénicos para la SOD1 humana, y una línea de ratas transgénicas G93A que desarrollan un fenotipo más variable con formas de presentación bulbar y común superior e inferior.

La patogenia implicada en el desarrollo de la ELA es compleja y se han sugerido numerosos mecanismos patogénéticos, tales como la toxicidad por glutamato, el estrés oxidativo, la acumulación de neurofilamentos, factores exógenos (toxinas, virus) y la neuroinflamación (2).

El mecanismo de la neuroinflamación es uno de los responsables de la progresión de la enfermedad. En este proceso intervienen numerosos agentes y células contenidos en el sistema nervioso e inmune, que se tratarán más adelante.

Actualmente, el tratamiento que se está aplicando en la mayoría de los pacientes, es principalmente Riluzol, el cual consigue disminuir los síntomas y retrasar levemente el agravamiento de la enfermedad, pero no previene la progresión de la enfermedad ni la muerte (3).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El hecho de que la esclerosis lateral amiotrófica sea una enfermedad de pronóstico fatal le otorga un grado de gravedad mayor que junto con el hecho de que no existe ninguna terapia notoriamente efectiva que pueda frenar el progreso de la enfermedad ni mucho menos curarla, hace que el estudio e investigación de los

mecanismos que llevan a su aparición y progreso resulten de interés para buscar tratamientos que resulten efectivos de cara a mejorar la vida de los pacientes con ELA y su círculo de apoyo.

Dado que se ha visto que la neuroinflamación juega un papel esencial en la progresión de la enfermedad, el objetivo de este trabajo es conocer y exponer a modo de revisión bibliográfica la implicación de este mecanismo en la aparición y el desarrollo de la ELA.

4. METODOLOGÍA

La metodología se basó en el uso de buscadores informáticos de artículos de investigación científica publicados hasta el momento, principalmente de PubMed. Posteriormente se sintetizó la información obtenida sobre todo lo relacionado con la enfermedad haciendo hincapié en el mecanismo de la neuroinflamación. Como palabras clave se usaron en todas las búsquedas 'Neuroinflammation ALS', de cuyos resultados se seleccionaron las revisiones bibliográficas y los artículos científicos más recientes. Para la realización de la bibliografía se usó la aplicación 'EndNote'.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

5.1.1. Definición

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (o en inglés 'Amyotrophic Lateral Sclerosis' (ALS)) define a una enfermedad neurodegenerativa crónica en la que se produce un daño en las neuronas motoras de los músculos esqueléticos lo que lleva a la pérdida progresiva de su funcionalidad (4).

Aparece debilidad y atrofia progresiva de los músculos, impidiendo su correcta movilidad, incluidos los músculos que intervienen en la respiración, lo que conlleva a la muerte por complicaciones respiratorias en el 80% de los casos (5).

Forma parte del grupo de “Enfermedades de la motoneurona”. También se le conoce con otras denominaciones, la más común “Enfermedad de Lou Gehrig”, o “Enfermedad de Stephen Hawking” por ser la dolencia por la que era afectado el científico (6).

5.1.2. Etiología

La ELA es una enfermedad multifactorial en la que influyen tanto factores genéticos como factores ambientales. Las mutaciones en genes susceptibles podrían contribuir potencialmente al desarrollo de la enfermedad solo ante la exposición a otros factores genéticos y ambientales.

Existen dos grupos de ELA con características similares pero de origen distinto: ELA esporádica (ELAe), a la que pertenecen alrededor del 90% de los casos, en la cual intervienen componentes genéticos y ambientales; y ELA familiar (ELAf), a la que pertenecen el restante 10%, en la mayoría de veces con una herencia de tipo autosómica dominante. Hasta el momento, con más de 20 genes responsables identificados, incluyendo el gen responsable de la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1), la repetición hexanucleotídica del “open reading frame” 72 del cromosoma 9 (C9orf72), responsable del 40% de los casos de ELAf (7) y del 5%-10% de los casos de ELAe (8); la proteína de unión del ADN TAR 43 (TAR DNA-binding protein 43, TDP43), o la proteína FUS (9) (Figura 1).

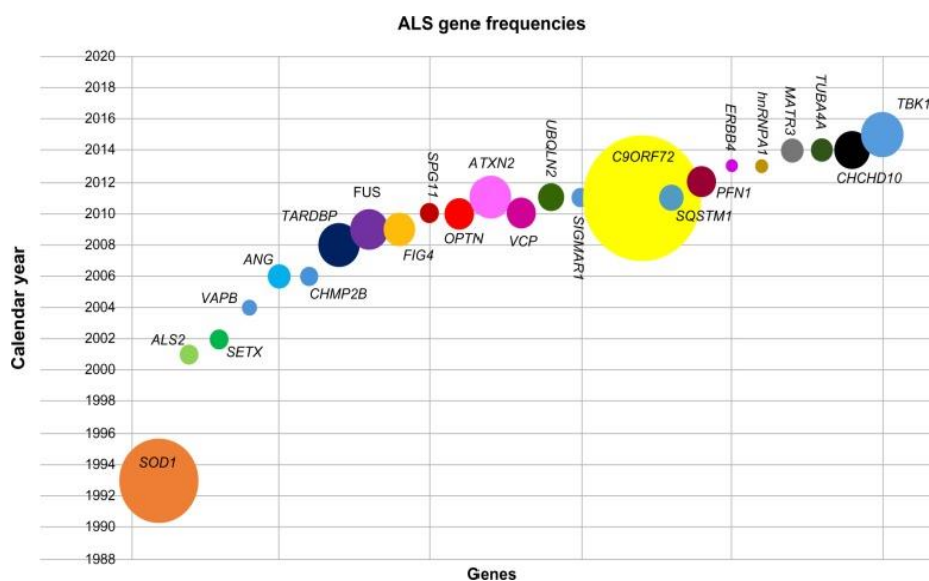


Figura 1. Representación gráfica de la frecuencia de los genes vinculados a la ELA y el año en que fueron descubiertos: El tamaño de los círculos significa la frecuencia de cada mutación, en los genes en los que no se disponía de frecuencias genéticas, está asignado un tamaño de círculo equivalente al 1% con fines ilustrativos. Cada gen está posicionado en el año en el que fue descubierto (10).

En las poblaciones europeas, las mutaciones más comunes son las expansiones de repetición C9orf72, SOD1, TARDBP y mutaciones FUS (11), Lo cual no es de igual manera en otros orígenes étnicos.

Entre las causas ambientales como factores de riesgo para los casos de la ELAe se encuentra la edad avanzada en primer lugar. Está asociado a una disminución de la perfusión sanguínea en el sistema nervioso central (SNC) debido a la degeneración de la pared vascular y disfunción de la unión neurovascular. Otros factores de riesgo sugeridos incluyen fumar, traumas en el SNC, especialmente en el córtex motor, embolizaciones y malformaciones arteriovenosas, ataque isquémico transitorio, e infarto. La actividad física extenuante también se ha sugerido que pueda incrementar el riesgo de la ELA. Una característica común a todos estos factores de riesgo podría ser una reducida perfusión sanguínea que deriva en una transitoria o crónica hipoxia local del SNC (12).

5.1.3. Epidemiología

La ELA es una enfermedad que afecta a adultos, con una media de edad de aparición de 58-60 años (13). Hay una ligera mayor prevalencia en hombres que en mujeres, con un ratio de 1,5:1 (14), aunque la incidencia es la misma en ambos cuando es ELA de tipo familiar (15). La incidencia de la enfermedad es de aproximadamente 1 a 2,6 casos por cada 100000 personas al año, mientras que la prevalencia es de aproximadamente 6 casos por 100000 personas al año (13).

La media de supervivencia desde la aparición de los primeros síntomas es de 3-5 años (14), aunque un 10% sobreviven más de 10 años desde el inicio de la enfermedad (15).

Los pacientes con ELAf suelen presentar una aparición más temprana en edad que los con ELAe, y el tipo de genes causantes provoca una variabilidad en la severidad, progresión y duración de la enfermedad (16).

Cuanto más avanzada es la edad y si el inicio es de tipo bulbar parece tener peor pronóstico. Los factores psicosociales, y la función cognitiva alterada se relacionan de manera negativa con el desarrollo de ELA; y el estado nutricional también se relaciona con el pronóstico de ELA (17).

Aproximadamente, un tercio de las personas con la ELA también desarrollan Demencia frontotemporal (FTD), otra enfermedad neurodegenerativa (18).

5.1.4. Patogenia

La patogenia de la ELA es complicada y aún no está totalmente definida, pudiendo tratarse de una proteinopatía, una ribonucleinopatía, una axonopatía o una enfermedad del microambiente neuronal (2).

A parte del origen genético, los mecanismos patogenéticos implicados son la disfunción mitocondrial, la acumulación de neurofilamentos, la excitotoxicidad por glutamato, el estrés oxidativo y agregados de proteínas (19), como viene ilustrado en la figura 2.

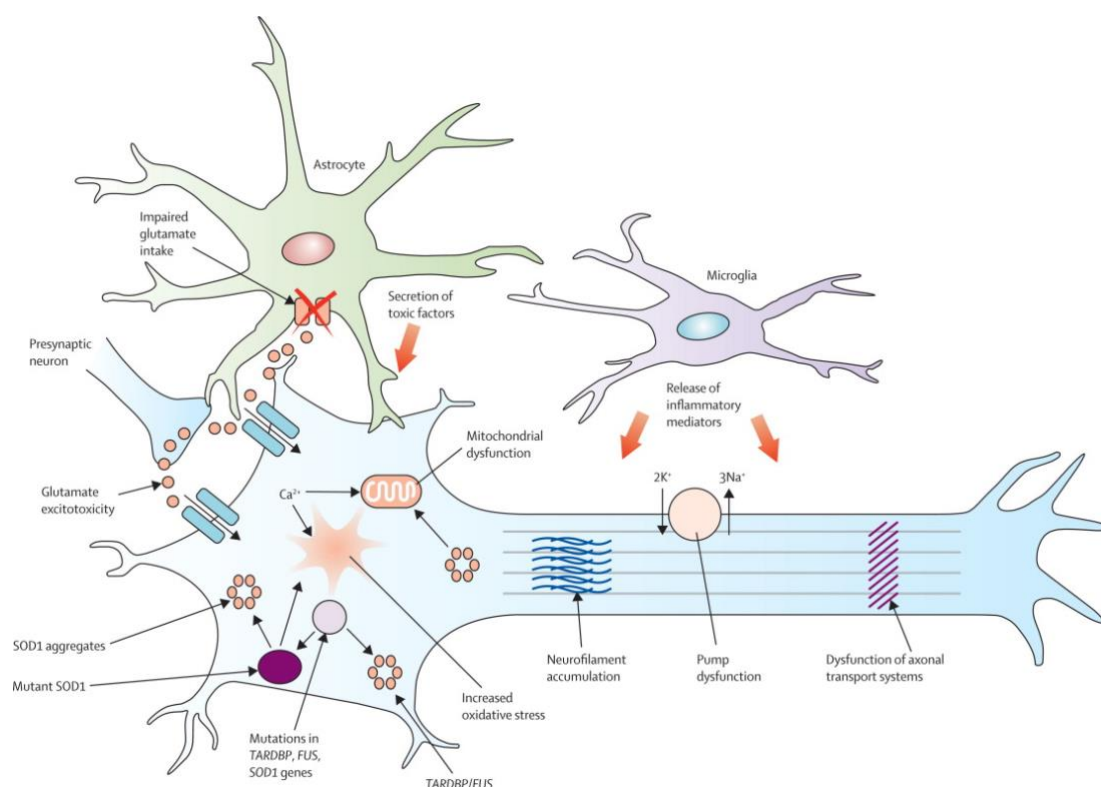


Figura 2. Procesos celulares y moleculares que median la neurodegeneración en la ELA.

Los mecanismos subyacentes a la neurodegeneración en la ELA son multifactoriales y operan a través de vías moleculares y genéticas interrelacionadas. Específicamente, la neurodegeneración en la ELA puede resultar de una interacción compleja de la excitotoxicidad del glutamato, la generación de radicales libres, agregados de proteínas citoplásmicas, enzimas SOD1, combinadas con disfunción mitocondrial, y la interrupción de los procesos de transporte axonal a través de la acumulación de neurofilamento en agregados intracelulares. Las mutaciones en TARDBP y FUS dan como resultado la formación de agregados intracelulares, que son perjudiciales para las neuronas. La activación de la microglia da como resultado la secreción de citoquinas proinflamatorias, lo que resulta en una mayor toxicidad. En última instancia, la degeneración de las neuronas motoras se produce a través de la activación de vías enzimáticas dependientes de calcio (20).

Además, uno de los mecanismos fisiopatológicos más estudiados como responsables de la enfermedad es el proceso de la neuroinflamación, que termina ocasionando la degeneración de la motoneurona, en el que están involucradas las diferentes células y elementos del sistema nervioso y del sistema inmunitario.

Disfunción mitocondrial: Ciertas alteraciones en las mitocondrias, han sido observadas en motoneuronas espinales y músculo esquelético de pacientes con ELAe y ELAf y en el modelo de ratón transgénico SOD1G93A (1), entre los cuales la producción anormal de ATP y especies reactivas de oxígeno (ROS), la disfunción en la homeostasis energética y homeostasis del calcio, la alteración de la apoptosis y el transporte mitocondrial alterado a lo largo de los axones se han notificado en ratones y pacientes con ELA (21). Un depósito de SOD1 mutante mal plegada en las mitocondrias puede alterar su función fisiológica, o reducir la captación de Ca del citoplasma (22). También se ha visto una expresión alterada de las proteínas en mitocondrias mutantes (23).

Acumulación de neurofilamentos: Los neurofilamentos (NFs) son los principales filamentos intermedios que se encuentran en el citoplasma de la neurona, intervienen en el mantenimiento estructural y en el transporte axonal (24). La fosforilación anormal de los NFs podría alterar el transporte axonal, determinando su acumulación (25). Su acumulación y/o agregación en los cuerpos celulares y los axones, y la ubicación anormal de los NF fosforilados en el cuerpo de la célula son típicas de la ELA (25).

Excitotoxicidad por glutamato: El glutamato, el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central (SNC). La eliminación del glutamato de la hendidura sináptica es necesaria para prevenir la toxicidad y degeneración neuronal. La isoforma 2 del transportador astroglial de glutamato (EAAT2), una proteína transportadora de células gliales y neuronales, está involucrada en mantener la cantidad de glutamato por debajo del nivel excitotóxico en el sistema nervioso (26). Se encontró que pacientes con la ELA y modelos de ratones mutantes SOD1G93A tenían un nivel de EAAT2 reducido (27).

Estrés oxidativo: El estrés oxidativo se da cuando la producción de radicales libres o ROS (especies reactivas de oxígeno), es mayor que la capacidad de las células para eliminarlos. La acumulación de ROS causa daños irreversibles a las estructuras celulares y macromoléculas. La SOD1 es la principal enzima para reducir la salida de superóxido de las mitocondrias. Las mutaciones en el gen responsable pueden causar alteraciones o una pérdida completa en su actividad (28).

Agregados de proteínas: Los agregados de proteínas se derivan de la acumulación aberrante de proteínas mal plegadas, que se agregan, adquiriendo propiedades tóxicas (29). Se han encontrado inclusiones ricas en proteínas SOD1 mutadas en tejidos de pacientes con ELA, así como en ratones mutantes SOD1G93A (1).

Se han observado también inclusiones de proteínas aberrantes TDP43 en el 80% de los casos de ELA (30), TDP43, una proteína de unión a ARN, es necesaria para la prevención del daño en el ADN (31). También se presentan agregados de otras proteínas mutadas como FUS; ambos casos probablemente se deba a un impedimento de su traslado al núcleo (32). Las inclusiones de proteínas también contienen otros componentes, como chaperonas, proteínas mitocondriales, ubiquitina y neurofilamentos (NF).

5.1.5. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos revisados de El Escorial (rEEC) fueron diseñados para ser altamente específicos para la ELA, aunque su sensibilidad es limitada, particularmente en las primeras etapas de la enfermedad, para lo que se propusieron los criterios de Awaji (33, 34).

Criterios revisados de El Escorial (rEEC)

Según los rEEC, el diagnóstico de ELA requiere:

La presencia de:

- Evidencia de degeneración de la neurona motora inferior (LMN) por examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico
- Evidencia de la degeneración de la neurona motora superior (UMN) por examen clínico.
- La propagación progresiva de los síntomas o signos dentro de una región u otras regiones, según lo determine la historia o el examen.

Junto con la ausencia de:

- Evidencia electrofisiológica y patológica de otros procesos patológicos que podrían explicar los signos de LMN y / o la degeneración UMN.
- Evidencia de otra enfermedad a través de técnicas de neuroimagen.
- Procesos que podrían explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados (33).

El diagnóstico de ELA basado solamente en la clínica, puede clasificarse en varios niveles de certeza:

- ELA Clínicamente definitivo.
- ELA Clínicamente probable.
- ELA Clínicamente probable respaldada por laboratorio.
- ELA Clínicamente posible.
- La categoría de sospecha clínica de ELA no se incluye en los Criterios revisados de El Escorial (33).

Estudios que se emplean para llevar a cabo el diagnóstico de ELA según los Criterios revisados de El Escorial:

Estudios electrofisiológicos para:

- Confirmar la disfunción LMN en regiones clínicamente afectadas.
- Detectar evidencia electrofisiológica de disfunción LMN en regiones clínicamente no involucradas.
- Excluir otros procesos fisiopatológicos.

Estudios de neuroimagen para excluir otras afecciones.

Estudios de laboratorio clínico repetidos en el tiempo para excluir otros trastornos o apoyar el diagnóstico de síndromes de ELA (se dan en concomitancia a la ELA o bien son síndromes que la imitan clínicamente).

Estudios de músculo y/o biopsia, o exámenes de autopsia (34).

A través de los criterios de Awaji revisados, existe un aumento en la sensibilidad diagnóstica en pacientes con ELA de inicio bulbar; sin embargo, en la ELA con inicio en extremidades, es menos sensible cuando se elimina de la clasificación la categoría "clínicamente probable respaldada por laboratorio" (34).

5.1.6. Sintomatología

No se presenta de la misma forma en todos los pacientes y los primeros síntomas suelen pasar inadvertidos. Si se tiene en cuenta la ubicación de las motoneuronas afectadas al inicio de la enfermedad, se manifiesta en dos tipos (35):

- ELA de inicio espinal, afectando a las motoneuronas de la médula espinal (75% de los casos), manifestando problemas de motricidad de los miembros superiores (inicio espinal común) o inferiores (pseudopolineurítico) con contracciones musculares, debilidad y cansancio general, adormecimiento de un brazo o una pierna, ataxia y dificultades en los movimientos. Los síntomas más acusados aparecen en manos y pies (20).
- ELA de inicio bulbar (25% de los casos), los casos más graves (20), a una edad más tardía, aparece disfasia (alteraciones de la fonación), y más tardíamente disnea y disfagia, con riesgo de atragantamiento y neumonías por aspiración(36 sialorrea, y aumento de las mucosidades, evolucionando con rapidez (7, 35) (figura 3).

La ELA no afecta a las capacidades intelectuales y mentales, a excepción de los casos que coexisten con DFT, ni a las capacidades sensoriales (vista, oído, olfato o gusto), y no provoca dolor, si no es el provocado por las contracciones musculares y los calambres (36).

En las etapas finales el paciente no puede moverse, hablar ni respirar, necesitando en muchos casos un respirador artificial (20).

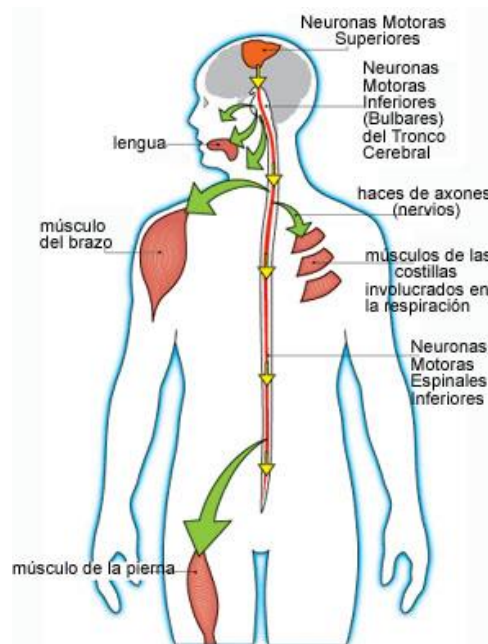


Figura 3. Imagen que muestra los principales músculos afectados y los elementos del sistema nervioso implicados en un afectado de ELA (37).

5.1.7. Tratamiento

Existen opciones de tratamiento limitadas. Sólo existen dos fármacos modificadores de la enfermedad de eficacia moderada (Riluzol y Edaravona).

El riluzol es un fármaco que bloquea ciertos neurotransmisores y durante años ha sido el fármaco utilizado para los pacientes con ELA. Su mayor beneficio de efecto se observa en las etapas tempranas de la enfermedad, con ligeras mejoras funcionales en la función bulbar y las extremidades (22). Proporciona un beneficio de supervivencia de 2 a 3 meses.

Edaravona, comercializado como Radicava y Radicut, se piensa que actúa mitigando los daños oxidativos en las neuronas, retrasando la progresión de la enfermedad clínicamente en los estadios tempranos (23).

Además, se suelen administrar baclofeno o diazepam para controlar la espasticidad muscular y trihexifenidil o amitripilina para ayudar a deglutir (24). El tirasemtiv, en fase de estudio es el único que serviría de ayuda en la respiración (23).

La fisioterapia y rehabilitación también son recomendables para mejorar la funcionalidad de los músculos, y a medida que progresa la enfermedad, el uso de respiradores automáticos que mejoran la supervivencia (16).

5.2. NEUROINFLAMACIÓN

5.2.1. Neuroinflamación en ELA

La neuroinflamación es el mecanismo de inflamación del SNC que se produce en respuesta a traumas, infecciones o enfermedades neurodegenerativas. En la neuroinflamación participan los componentes inmunes celulares y moleculares, como los macrófagos especializados (microglía), los astrocitos, los oligodendrocitos, los linfocitos T, el sistema del complemento, y moléculas proinflamatorias solubles como citoquinas, prostaglandinas y óxido nítrico. Estos mediadores proinflamatorios se producen localmente dentro del SNC o se reclutan periféricamente después de la perturbación de la barrera hematoencefálica. Esto a su vez conduce a la activación de las células gliales, como microglía y astrogliá (37).

El efecto de la neuroinflamación se considera neuroprotector cuando la actividad inflamatoria es por un período corto de tiempo, mientras que la neuroinflamación crónica se asocia con consecuencias dañinas para el SNC (37).

La neuroinflamación en la ELA, está por tanto dividida en dos etapas: una etapa neuroprotectora temprana y una etapa neurotóxica tardía. En las primeras fases de la enfermedad el sistema inmune protege del daño contra las neuronas, mientras que en las fases tardías se produce una acción perjudicial para la motoneurona.

En la ELA, la neuroinflamación está mediada por la microglía, la astrogliá, y las neuronas. Los astrocitos son la fuente de neuroinflamación, los cuales estimulados por mediadores liberados por microglía disminuyen la expresión de factores neurotróficos y liberan mediadores inflamatorios adicionales. Las subpoblaciones de linfocitos T que infiltran el sistema nervioso central modulan la reacción neuroinflamatoria de manera diferente, dependiendo en que estadio de la progresión de la enfermedad (38).

5.2.1.1. Fase neuroprotectora

La creencia inicial con respecto a la neuroinflamación en la ELA era que toda la respuesta inflamatoria representaba un estado neurotóxico. Esta idea fue cuestionada después de que la transferencia de la microglía de tipo salvaje en ratones transgénicos redujo la progresión de la enfermedad en el modelo SOD1G93A. Los linfocitos Th2, CD4 + y linfocitos T reguladores (Tregs) pueden expresar altos niveles del factor antiinflamatorio IL-4. Además, estas células T neuroprotectoras pueden influir en el comportamiento astroglial al aumentar su producción de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado de células gliales (figura 4).

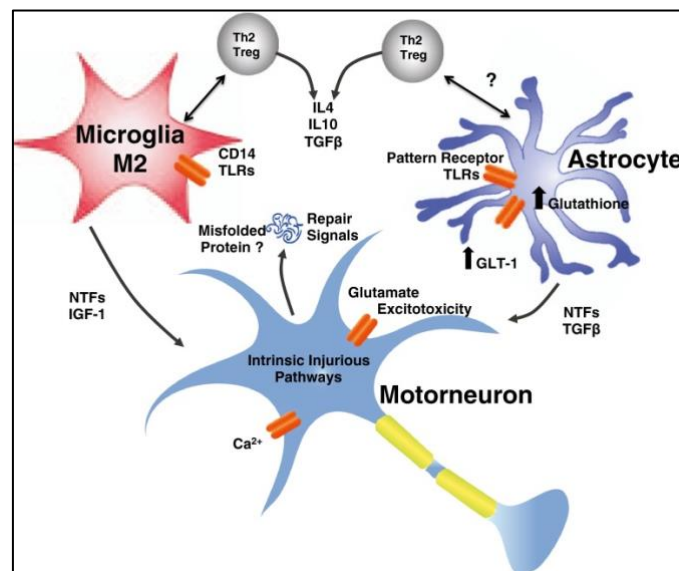


Figura 4. Fase neuroprotectora de la neuroinflamación. Inicialmente, existe una respuesta compensatoria antiinflamatoria o neuroprotectora temprana de la glía circundante y las células inmunes. Esta respuesta temprana se rige por las células T helper 2 (Th2) / linfocitos T reguladores (Tregs), M2 y los astrocitos de alrededor que secretan factores neurotróficos y disminuyen el estrés neuronal. (GLT-1 = transportador de glutamato; NTFs = factores neurotróficos; TGFβ = factor de crecimiento tumoral beta; TLRs = receptores tipo Toll; IL4 = interleuquina 4; IL10 = interleuquina 10; CD14 = “cluster of differentiation”, una glucoproteína de membrana en monocitos; IGF-1=factor de crecimiento insulínico 1) (39).

5.2.1.2 Fase neurotóxica

Durante la fase rápida de la enfermedad, aparece la respuesta de los factores neurotóxicos Th1 y microglía M1 y la supresión de los linfocitos T reguladores (Tregs). En esta fase predominan las células T

proinflamatorias y citotóxicas, lo que contribuye al entorno proinflamatorio neurotóxico junto con la producción de varias citoquinas, como interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ). En general, a medida que avanza la enfermedad, se observan más células Th1 que producen niveles elevados de IFN- γ , lo que promueve la activación microglial M1. Además, la microglía M1 puede promover la proliferación y la función de las células Th1 / Th17. (figura 5). Se cree que este círculo vicioso es una fuerza impulsora importante para la aceleración del curso de la enfermedad durante la fase rápida (39).

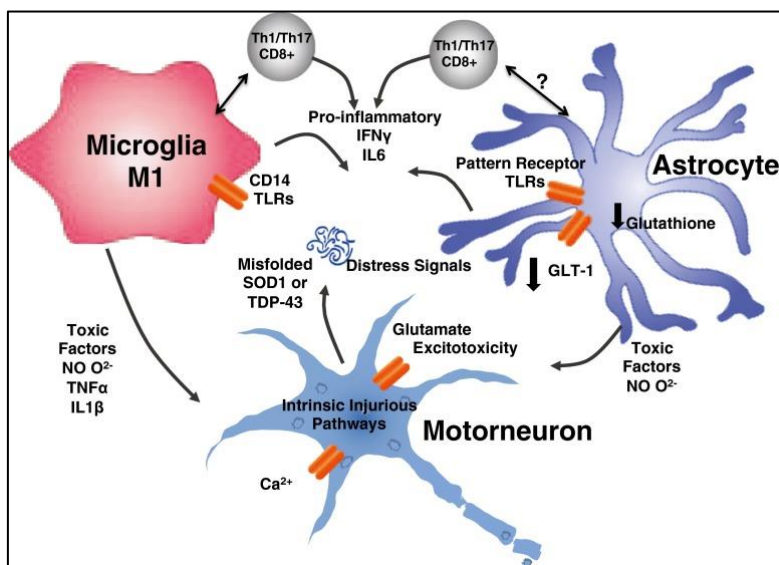


Figura 5. Fase citotóxica de la neuroinflamación. Al final del curso de la enfermedad, a medida que la neurona motora se daña, se produce una transición de una respuesta neuroprotectora a una respuesta perjudicial por parte de la glía circundante y las células inmunitarias. Se trata de un círculo vicioso que comienza cuando se produce la muerte de las neuronas motoras provocando una mayor inflamación y liberación de factores tóxicos (39).

5.2.2 Células implicadas en la neuroinflamación en la ELA

El sistema nervioso está formado por neuronas que son la unidad funcional del sistema nervioso, y por las células gliales o glía, cuya función es la de proporcionar soporte estructural y metabólico a las neuronas. Están presentes en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Los tipos de células que intervienen en el proceso de neuroinflamación en la ELA son: astroglia, microglía, oligodendroglía, linfocitos T, además de otros elementos que participan en la respuesta inmune periférica.

5.2.2.1. Astroglía

Los astrocitos, conocidos genéricamente como astroglía, son células ectodérmicas y son las células más abundantes de la glía, son probablemente diez veces más numerosas que las neuronas y se denominan así por su forma estrellada. Las células astrogliales dan soporte a las neuronas y tienen muchas funciones complejas en el sistema nervioso, como captar y almacenar neurotransmisores extracelulares, o emplear funciones homeostáticas iónicas o metabólicas. Además, como se encuentran entre el sistema circulatorio y las neuronas, intervienen en el soporte trófico para las neuronas. Los astrocitos pueden contribuir a la respuesta inmune en condiciones específicas. Cuando se produce un daño en el sistema nervioso, proliferan y emiten prolongaciones fagocitando los restos de las neuronas dañadas (38, 40).

Actúan mediante la fagocitosis y la presentación de antígenos para atraer células inmunitarias adicionales. Aparte, expresan muchas moléculas de adhesión que pueden facilitar las interacciones entre linfocitos y astrocitos y ayudar al reclutamiento de células inmunitarias en el SNC (38).

Sus efectos complejos sobre la función sináptica sugieren que los astrocitos son claves en enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas (40).

La astroglía interviene cuando se produce un daño neuronal, como puede verse resumidamente representado en la Figura 6, tanto a través de mecanismos inmunes, como no inmunitarios. Se ha visto tanto en pacientes con ELA como en modelos animales, que la astroglia disminuye la expresión del transportador de glutamato-1 (39), lo que lleva a la excitotoxicidad del glutamato, una de las vías implicadas en la neurodegeneración. Después de su activación, los astrocitos pueden segregar factores neurotóxicos y citoquinas (39).

En los pacientes con la ELA, la astrogliosis ocurre de manera más difusa que la microgliosis, que se produce en la médula espinal, la materia gris y la materia blanca subcortical. En el ratón transgénico SOD1G93A, la activación de los astrocitos se produce concomitantemente con una disminución de las neuronas motoras. Aunque aumentan en número con la progresión de la enfermedad, no proliferan como la microglía, pero pueden derivarse de células endoteliales que recubren el canal central de la médula espinal o células precursoras de oligodendrocitos (39).

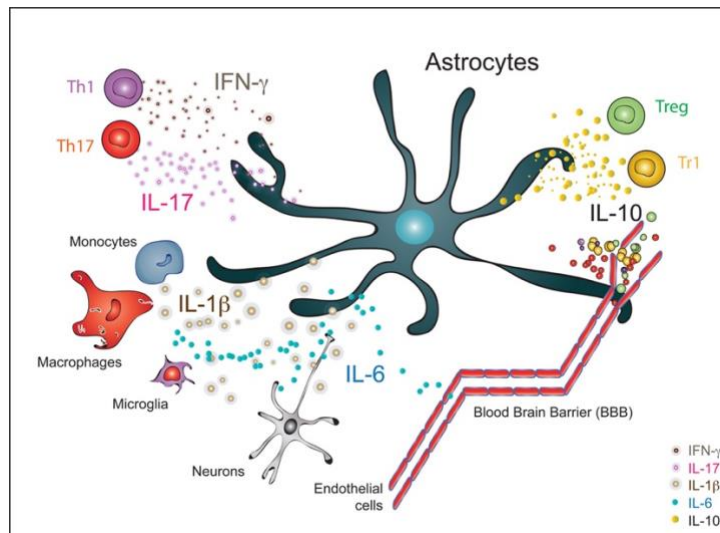


Figura 6. Las citoquinas y los subconjuntos de células T que se infiltran en el SNC, incluidas las células Th1, Th17, y Tregs, influyen en la biología de los astrocitos y dirigen su comportamiento. Además, los monocitos, los macrófagos, así como la microglía residente secretan IL-1 β y la IL-6, entre otros, e influyen en el entorno de las citoquinas locales, la integridad de la barrera hematoencefálica y la función de los astrocitos y las neuronas (41).

5.2.2.2. Microglía

La microglía tiene un origen mesenquimal y es la principal encargada de la defensa inmunitaria en el sistema nervioso. Forma parte de la inmunidad innata en el sistema nervioso, mediante la fagocitosis y la presentación de antígenos. Durante el desarrollo embrionario neuronal se infiltra como macrófagos. Es estimulada por el ambiente y las citoquinas circulantes, y presenta receptores de inmunidad como toll-like receptors y CD4. Estos receptores se cree que son los responsables de varias enfermedades neurodegenerativas (39).

Son células que regulan el desarrollo del cerebro y la reparación de las lesiones. Se diferencia del resto de macrófagos en que se regula estrictamente por su microentorno en el sistema nervioso central. Son responsables de la eliminación de microbios, células muertas, sinapsis redundantes, agregados de proteínas y otros antígenos que pueden poner en peligro al SNC.

Aunque responde de diverso modo, generalmente, tras la activación, la microglía adquiere una apariencia ameboides y secreta moléculas proinflamatorias como el TNF- α , IFN- γ e IL-1 β las cuales aumentan moléculas oxidantes como óxido nítrico (NO) y oxígeno (O_2), que pueden proteger contra organismos invasores.

Además, como fuente principal de citoquinas proinflamatorias, es un mediador fundamental de la neuroinflamación y las alteraciones en su funcionalidad están relacionadas con la neurodegeneración (42).

La microglía puede presentar dos formas, la microglía neurotóxica o M1, y la neuroprotectora o M2, como viene mostrado en la figura 7 (39). La microglía puede así emplear una función deletérea (M1) y una benigna (M2), dependiendo de sus propiedades intrínsecas, de la interacción con el microentorno celular y de la presencia de factores patógenos (38).

Los factores tróficos y antiinflamatorios como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1), la interleukina 4 (IL-4) y la interleukina 10 (IL-10), también liberados por la microglía M2, contribuyen a la reparación y limitación de la inflamación. Durante el transcurso de la enfermedad, la microglía junto con las células dendríticas y los linfocitos T contribuyen en la respuesta inflamatoria local (39).

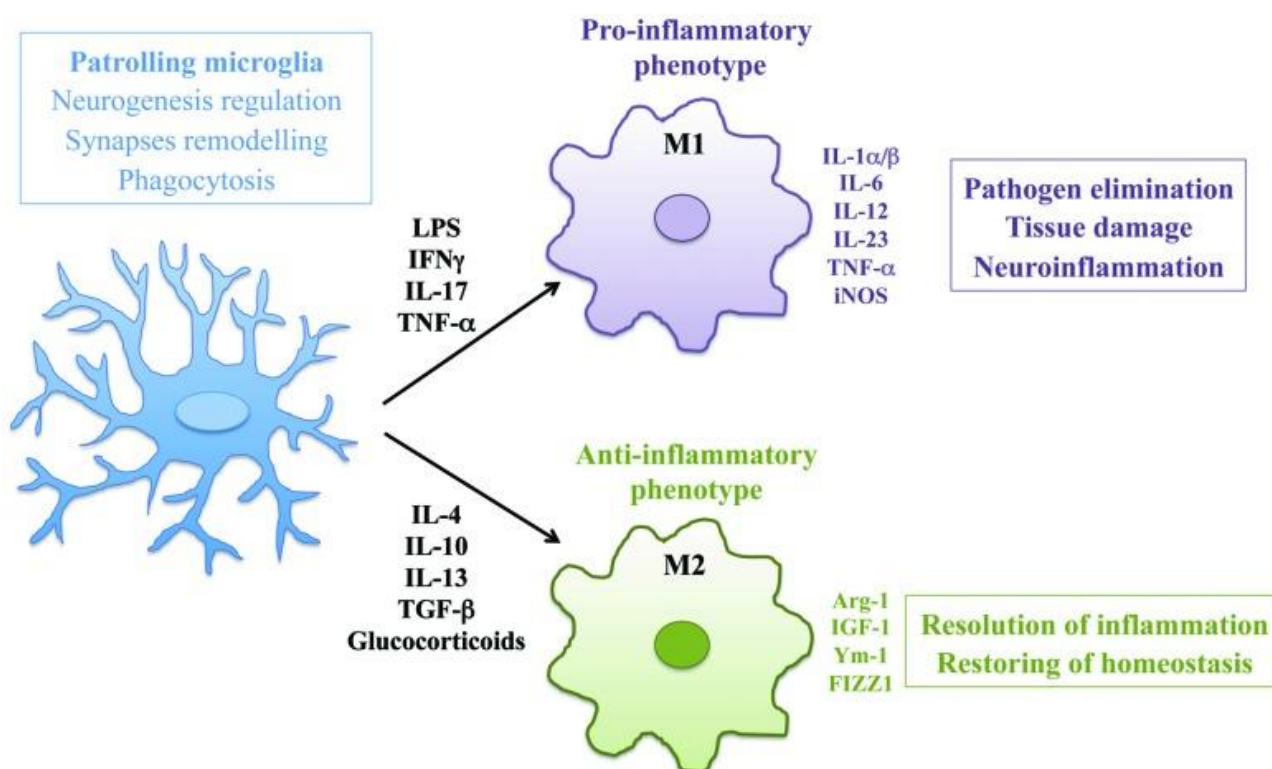


Figura 7. Activación y polarización de la microglía en condiciones de reposo y durante la neuroinflamación. Se representan la morfología y el fenotipo asociado con diferentes estados funcionales de microglía. En condiciones fisiológicas, la microglía regula la homeostasis del sistema nervioso central (SNC). En la neuroinflamación, la microglía asume una morfología ameboide y adquiere un fenotipo M1 clásico o M2 alternativo según la naturaleza del medio local (43).

5.2.2.3. Oligodendroglía

Los oligodendrocitos (OLG) son las células mielinizantes del sistema nervioso central. Medían la conducción del potencial de acción rápido y proporcionan un soporte trófico para el mantenimiento axonal y neuronal (44).

Los oligodendrocitos y la población de células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) están ampliamente distribuidos por el cerebro adulto, y a través de sus vainas de mielina, se ponen en contacto y se comunican íntimamente con los axones, manteniendo su integridad y regulando la funcionalidad axonal y neuronal. Además, los oligodendrocitos son el único fenotipo celular maduro dentro del SNC adulto con una población de células progenitoras existente, extendida y proliferativa. Estas células progenitoras no solo están implicadas en el reemplazo de oligodendrocitos y en la remodelación de la mielina, sino que también pueden servir como una fuente para el reemplazo neuronal (44).

El soporte metabólico de las neuronas por los OLG se encuentra alterado en la ELA, observándose un aumento en el número de OPC en la corteza motora y la médula espinal de los pacientes con ELA. Además, en el modelo animal SOD1G93A se ha visto una proliferación de OPC reactiva tras una gran pérdida de OLG y desmielinización incluso antes del inicio de los síntomas motores. Los OLG recién generados son dismórficos, presentan alteraciones y por lo tanto, no pueden formar mielina funcional generándose desmielinización, y se acumulan con la progresión de la enfermedad (44, 45).

Estos hallazgos indican una participación temprana de oligodendroglía en la patología de la ELA al aumentar la vulnerabilidad neuronal. Además, en un estudio se observó que la eliminación selectiva de SOD1 mutante de la oligodendroglía retrasó sustancialmente el inicio de la enfermedad y la supervivencia resultó ser mayor. En conjunto, estos estudios muestran la contribución de la disfunción de la mielina a la neurodegeneración (45).

5.2.2.4. Linfocitos T

Hay subpoblaciones específicas de células T que se infiltran en el SNC durante la progresión del ELA y contribuyen a la reacción neuroinflamatoria. En tejidos del SNC de pacientes y modelos animales de la ELA, se observan linfocitos T CD4+ en asociación con la activación microglial, y se observan CD8+ citotóxicos en

estos tejidos en etapas posteriores de la enfermedad. Se han descritos varios subconjuntos de CD4+, pero la mayoría se centra en 4 subconjuntos: Th1, Th2, Th17 y Tregs. Cada subpoblación tiene funciones especializadas para controlar las respuestas inmunes. Las células TCD4+ pueden clasificarse en dos clases: las que son neuroprotectoras (linfocitos Th2 y Tregs) y las que son proinflamatorias y neurotóxicas (linfocitos Th1 y Th17) (39).

Varios estudios han demostrado en los ratones transgénicos SOD1G93A que los linfocitos T reguladores (Tregs) son neuroprotectores, lo que retrasa la progresión de la enfermedad (46). De forma similar, los Tregs se encontraron reducidos en pacientes con la ELA que avanzaba rápidamente, y se correlacionaron inversamente con las tasas de progresión (46).

5.2.2.5. Contribuciones inmunes periféricas adicionales

Aparte de la intervención de las células de la glía, intervienen otros mediadores y células que se encuentran fuera del sistema nervioso, como el sistema de complemento de proteínas, y los monocitos/macrófagos periféricos.

Los factores del complemento son un conjunto de 30 glucoproteínas que se encuentran en el suero sanguíneo y otros líquidos orgánicos, y se activan de forma secuenciada y regulada a través de cascadas enzimáticas que potencian la respuesta inmunitaria (47). Las células cerebrales pueden producir proteínas del complemento y receptores. Después de una lesión cerebral aguda, la activación rápida e incontrolada del complemento conduce a la liberación masiva de anafilatoxinas inflamatorias, el reclutamiento de células al sitio de la lesión, la fagocitosis y la inducción de daños en la barrera hematoencefálica. Durante los trastornos neurodegenerativos, los factores del complemento desempeñan diferentes funciones según la etapa y el grado de la neuropatología (48).

Un estudio que quiso comprobar la expresión de los componentes del complemento en ratones transgénicos SOD193A indicó que la activación del complemento local y el aumento de la expresión del factor del complemento CD88 pueden contribuir a la muerte de las neuronas motoras y la patología de la ELA (49).

Sobre el papel de los monocitos periféricos en la ELA, varios autores sugieren que se infiltran en la médula espinal de los afectados y contribuyen a la pérdida de las neuronas motoras (39). Otros estudios vieron que no había infiltración en el SNC a menos que se rompiera la barrera hematoencefálica (39). Sí que se ha

demostrado que los macrófagos/monocitos ayudan en la respuesta inflamatoria de los axones periféricos (39). Se ha comprobado también que al inicio de la enfermedad disminuyen los monocitos CD14+ y que se activan los monocitos en la sangre (39).

5.2.2.6. Diálogo inmune celular

Durante la neuroinflamación, la microglía adquiere propiedades de las células presentadoras de antígenos, lo que sugiere que la microglía interactúa estrechamente con los linfocitos T (Figura 8). Los estudios in vitro demuestran que la microglía M2 tiene la capacidad de inducir Tregs CD4+ con una fuerte función antiinflamatoria supresora. Los linfocitos T CD4+ cultivadas con macrófagos M1 pueden inducir una respuesta de IFN- γ . Los linfocitos T también pueden polarizar la microglía hacia un fenotipo M2 neuroprotector o M1 citotóxico, dependiendo del tipo de linfocitos T y el medio de citoquinas. Además, todos los tipos celulares productores de citoquinas liberan factores que pueden influir en los estados de activación del resto de células. El ligando 2 de la quimocina y el factor estimulante de colonias de macrófagos se encuentran entre otros factores secretados por los astrocitos y la microglía en la ELA. Se cree que las neuronas motoras dañadas inician la respuesta inflamatoria, aunque se desconoce el mecanismo exacto. Se ha demostrado que la enzima SOD1 mutada (mSOD1) transforma y activa la microglía a un estado proinflamatorio M1, pero mSOD1 también puede inducir un estado neuroprotector en ciertas condiciones. Ambos estados pueden estar presentes durante el transcurso de la enfermedad (39).

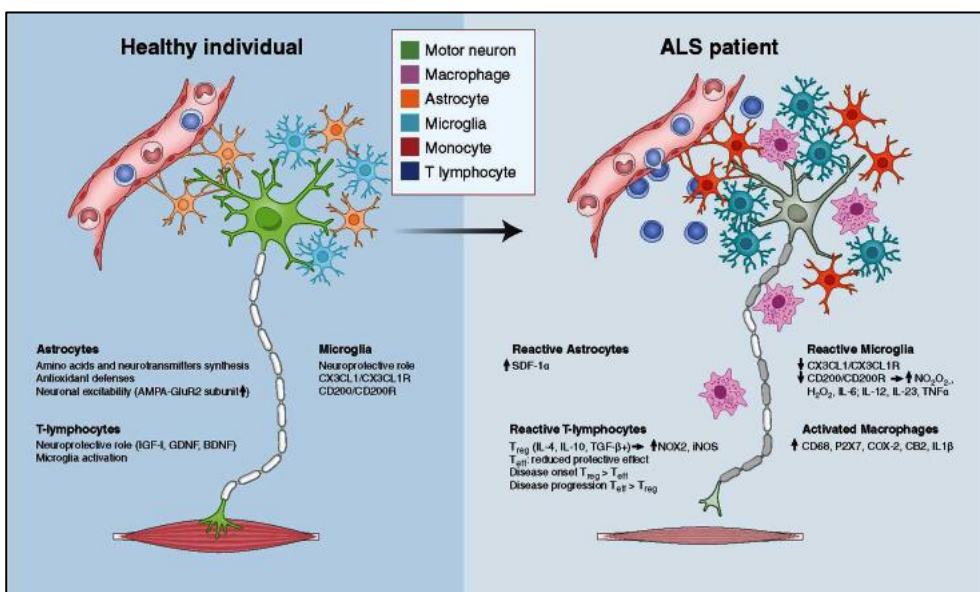


Figura 8. Conversación cruzada entre neuronas motoras, astrocitos y células inmunes (incluidas microglía, linfocitos T y macrófagos) en un individuo sano (izqu.) y un paciente con ELA (dcha.) (50).

5.2.3. Biomarcadores basados en neuroinflamación

Los biomarcadores moleculares tienen gran utilidad para ayudar en el diagnóstico, pronóstico, seguimiento de la efectividad terapéutica, y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, la mayoría de posibles biomarcadores en la ELA se encuentran en fase de estudio. Entre varios tipos de biomarcadores, los mediadores inflamatorios tienen un complejo papel en la patogenia de la ELA. Como medios para localizar y medir los posibles biomarcadores inflamatorios se ha utilizado sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) (51).

En LCR, la diferencia más significativa observada entre pacientes con ELA y controles es en las citoquinas IL-10, IL-6, GM-CSF, IL-2 e IL-15 (52). Se ha estimado también la duración de la enfermedad, viéndose como predictores negativos las citoquinas IL-9, IL-5 e IL-12, y como predictores positivos MIP-1 β y G-CSF (53). Se ha demostrado que IFN- γ se correlaciona con la progresión de la enfermedad (54).

En sangre algunos marcadores muestran una correlación con los marcadores de LCR, ya que se produce una transferencia entre el LCR y la sangre. En pacientes más jóvenes, con la ELA familiar, se han observado niveles elevados de leucocitos totales y células mononucleares, así como células T CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD4 + CD28 +, CD3 + CD56 +, y CD8. Un estudio encontró que los niveles de Tregs CD4 + se redujeron en pacientes con ELA, y que el número de Tregs se correlacionó inversamente con la tasa de progresión de la enfermedad (47). Los niveles sanguíneos de citoquinas se han estudiado ampliamente, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e IL-13 que se observó que aumentaron, mientras que el interferón- γ (IFN- γ) disminuyó en pacientes con la ELA (55). Sin embargo, los niveles de citoquinas no cambiaron a lo largo de la enfermedad (55). Los productos de activación del complemento también se incrementan en las muestras de sangre de pacientes con la ELA (56).

5.2.4 Estrategias terapéuticas relacionadas con la neuroinflamación

El concepto de neuroinflamación como un importante contribuyente a la progresión de la enfermedad en la ELA ya ha llevado a una serie de ensayos en animales que han probado la eficacia de las terapias inmunomoduladoras en la ELA.

Ya que el proceso de neuroinflamación es tan significativo en el proceso de la enfermedad, si se quiere utilizar un tratamiento que actúe modulando la respuesta inmune, hay que conocer bien las interacciones entre las respuestas inmunes periféricas y centrales.

Hasta la fecha, ninguna terapia probada en ratones transgénicos modulando la respuesta inflamatoria neuronal ha dado los mismos resultados en pacientes humanos ya que el fenotipo de la enfermedad en personas es mucho más variable que en ratones. Debido a que es una enfermedad tan heterogénea, sería mejor usar terapias mas personalizadas a cada caso.

Los compuestos antiinflamatorios más prometedores y más ampliamente estudiados hasta la fecha son la minociclina y el celecoxib (38, 57).

Compuestos antiinflamatorios e inmunomoduladores

- La minociclina, un antibiótico de tetraciclina semisintético de segunda generación, también es un inhibidor de la activación microglial. Se ha demostrado que es neuroprotector en modelos de isquemia, enfermedad de parkinson y lesión de la médula espinal, muy probablemente a través de la inhibición de la activación microglial. En ratones SOD1G93A, la minociclina redujo significativamente la aparición y progresión de la enfermedad y redujo la activación microglial. Los mecanismos moleculares que subyacen a estos efectos aún no están claros. Las acciones propuestas son la inhibición de la map quinasa p38 y la inhibición de la liberación de citocromo C mitocondrial (38).
- Celecoxib (celebrex) es un fármaco que inhibe la cox 2, un mediador inflamatorio precursor de las prostaglandinas, las cuales están elevadas en el SNC de pacientes con la ELA. En ratones SOD1G93A su uso prolongó la supervivencia y redujo la activación microglial (38).
- El masitinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa que disminuye las células gliales aberrantes, la microgliosis y la degeneración de motoneurona de la médula espinal de ratones SOD1G93A y aumenta la supervivencia (54).
- Ibudilast es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa 4, modula la producción de agentes proinflamatorios de las células inmunes, y también interviene en su supervivencia y activación (54).

- Fingolimod, es un modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato, fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple porque reduce el número de linfocitos circulantes en la sangre periférica al secuestrarlos en órganos linfoides secundarios (58).
- Inmunomoduladores: Algunas pruebas se han basado en modular un mediador inflamatorio, pero debido a la numerosidad en mediadores inflamatorios que intervienen en la neuroinflamación, el hecho de actuar sobre uno sólo no da un beneficio terapéutico significativo.
- Inmunosupresores: Otra terapia probable era el uso de glucocorticoides, ciclofosfamida, la azatioprina, o la ciclosporina, pero no han resultado tampoco eficaces.

Los fármacos dirigidos a la neuroinflamación, como celecoxib, ceftriaxona, talidomida y minociclina, aumentan la supervivencia en ratones transgénicos, pero ninguno fue efectivo en ensayos de ELA en humanos (38). Ningún compuesto con propiedades antiinflamatorias ha demostrado ser efectivo para pacientes con ELA.

La minociclina en un ensayo en fase 3 ha revelado efectos dañinos tras la administración continuada (58).

El hecho de que la terapia inmunomoduladora no de resultados significativos puede ser debido a diversos motivos; entre ellos el tiempo de inicio del tratamiento, ya que en ratones el tratamiento se administra antes de que aparezcan los primeros síntomas y en personas cuando ya han aparecido los primeros síntomas; el hecho de que el fenotipo de la enfermedad en pacientes humanos sea tan variable y no pueda ser útil el mismo tratamiento para todos los pacientes, o que simplemente no se ha dado con un mecanismo realmente efectivo.

Linfocitos T reguladores o Tregs

La transferencia pasiva de Tregs se ha convertido en una terapia clínica eficaz en ratones transgénicos. Para aumentar Tregs se ha visto que son eficaces la IL-2, el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos o el IGF1. El único riesgo que se ve con este método es que los Tregs se podrían convertir en Th17 si aumentan los mediadores proinflamatorios (39).

6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

El análisis de la información obtenida a partir de esta revisión bibliográfica nos permite extraer las siguientes conclusiones:

- El proceso de la neuroinflamación es una de las vías más recientemente investigadas, y podría ser uno de los mecanismos principales que intervienen en la fisiopatogenia de la enfermedad.
- Dentro de la respuesta inflamatoria del sistema nervioso, están implicadas células del sistema nervioso y células inmunitarias sistémicas y locales.
- Aparecen dos fases en el transcurso de la enfermedad, una primera fase temprana en la que se presenta una respuesta inflamatoria neuroprotectora de progresión lenta, y una fase tardía, en la que se presenta una respuesta inflamatoria neurotóxica de rápida progresión.
- La microglía presenta dos fenotipos en función de sus propiedades intrínsecas, de la interacción con el microentorno celular y de la presencia de factores patógenos, que son microglía M1 con un papel proinflamatorio neurotóxico, y microglía M2 con un papel neuroprotector.
- El soporte metabólico de las neuronas por los oligodendrocitos (OLG) se encuentra alterado en la ELA, en el modelo animal SOD1G93A hay proliferación desmielinización incluso antes del inicio de los síntomas motores.
- Hay subpoblaciones específicas de células T que se infiltran en el SNC durante la progresión del ELA y contribuyen a la reacción neuroinflamatoria, son especialmente Th1, Th2, Th17 y Tregs. En tejidos del SNC de pacientes y modelos animales de ELA, se observan linfocitos T CD4+ en asociación con la activación microglial, y se observan CD8+ citotóxicos en estos tejidos en etapas posteriores de la enfermedad.
- Las células TCD4+ pueden clasificarse en dos clases: las que son neuroprotectoras (linfocitos Th2 y Tregs, y se correlacionaron inversamente con las tasas de progresión) y las que son proinflamatorias y neurotóxicas (linfocitos Th1 y Th17).
- Los Tregs se han propuesto como neuroprotectores, su incremento retrasaría la progresión de la enfermedad.
- El desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos que puedan actuar sobre la inflamación es un objetivo de gran importancia, ya que no existen tratamientos efectivos hasta el momento que retrasen o impidan el desarrollo de la enfermedad.

The analysis of the information obtained from this bibliographic review allows us to draw the following conclusions:

- The neuroinflammatory process is one of the most recently investigated pathways, and could be one of the main mechanisms involved in the pathophysiology of the disease.
- Within the inflammatory response of the nervous system, cells of the nervous system and systemic and local immune cells are involved.
- Two stages appear during the course of the disease, a first early stage in which a slow-acting neuroprotective inflammatory response is presented, and a late stage, which presents a neurotoxic inflammatory response.
- The microglia shows two phenotypes based on their intrinsic properties, the interaction with the cellular microenvironment and the presence of pathogenic factors, which are the M1 microglia with a neurotoxic proinflammatory role, and the M2 microglia with a neuroprotective role.
- The metabolic support of neurons by oligodendrocytes (OLG) is altered in the ALS, in the animal model SOD1G93A there is a proliferation of demyelination even before the onset of motor symptoms.
- There are specific subpopulations of cells that infiltrate the CNS during periods of ALS and that occur in the neuroinflammatory reaction, especially Th1, Th2, Th17 and Tregs. In CNS tissues of patients and animal models of ALS, CD4 + T lymphocytes are observed in association with microglial activation, and cytotoxic CD8 + are observed in these tissues in later stages of the disease.
- TCD4 + cells can be classified into two types: those that are neuroprotective cells (Th2 and Tregs lymphocytes, which are inversely proportional with response rates), and those that are proinflammatory and neurotoxic cells (Th1 and Th17 lymphocytes).
- The Tregs have been proposed as neuroprotective, their increase would delay the progression of the disease.
- The development of new pharmacological treatments based in neuroinflammation is a goal of great importance, because at the present time there are no effective treatments that delay or prevent the development of the disease.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La elaboración de este trabajo ha supuesto la primera revisión bibliográfica que realizo en profundidad por medio de bases de datos de artículos de investigación científica.

Esto ha supuesto que haya adquirido la capacidad de buscar información valiosa, para en el momento en que necesite informarme sobre temas relacionados con cualquier materia de ámbito científico, sepa como realizarlo.

Además, me ha permitido tener una visión simplificada de lo que supone en parte el trabajo de investigación científica, y quitar peso a la idea que había recibido de algunas opiniones negativas a lo que supone la vida laboral dedicada a la investigación científica; teniendo claramente en cuenta, que este tipo de trabajo supone una mínima parte de todo lo que supone llevar a cabo un proyecto de investigación.

En general, la realización de este trabajo, me ha dado herramientas positivas para llevar a cabo cualquier tipo de trabajo, como son el uso de buscadores de información útiles y fiables, la estructuración y contrastación de la información encontrada, o la gestión eficaz del tiempo. Aparte, me ha permitido comprobar la importancia de contar con un adecuado nivel de inglés para poder hacer un uso fácil de la bibliografía científica, que es en su mayoría en este idioma.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. S, B.; C, V. V.; DW, C., ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006, 52(1):39-59.
2. Riancho, J.; Gonzalo, I.; Ruiz-Soto, M.; Berciano, J., Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurología* 2016, 34(1):27-37.
3. Oeckl, P.; Weydt, P.; Steinacker, P.; Andler-Straub, S.; Nordin, F.; E Volk, A.; Janine, D.-S.; Peter, M. A.; Johannes, K.; Adrian, D.; Klaus, F.; Klaus, F., Different neuroinflammatory profile in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia is linked to the clinical phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 90(1):4-10.
4. Association, T. A. ¿Qué es la ELA? <http://www.alsa.org/en-espanol/qu-es-la-ela.html> (accessed 19/06/2019).
5. Esclerosis lateral amiotrófica. https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_lateral_amiotrofica.htm (accessed 03/02/2019).
6. ELA, A. E. d. La Enfermedad. <https://adelaweb.org/la-ela/la-enfermedad/> (accessed 21/12/2018).
7. Zufiría, M. G.; Bea, F.; Fernández-Torrón, R.; Poza, J.; Muñoz-Blanco, J.; Rojas-García, R.; Riancho, J.; López de Munain, A., ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Progress in Neurobiology* 2016, 142:104-129.
8. Beers, D.; Appel, S., Immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and emerging therapies. *The Lancet Neurology* 2019, 18(2):211-220.
9. Kaur, S.; McKeown, S.; Rashid, S., Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene Magazine* 2015, 577(2):109-18.
10. AA, A.; R, W.; PR, H.; J, K., The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degenerative Neurological and Neuromuscular diseases* 2016, 6:49-64.
11. ZY, Z.; ZR, Z.; CH, C.; CY, L.; RL, H.; HP, H., Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2017, 88(7):540-549.
12. Keskin, I.; Forsgren, E.; Lehmann, M.; Andersen, P.; Brännström, T.; Lange, D.; Synofzik, M.; Nordström, U.; Zetterström, P.; Marklund, S.; Giltthorpe, J., The molecular pathogenesis of superoxide dismutase 1-linked ALS is promoted by low oxygen tension. *Acta Neuropathologica* 2019, 138(1):85-101.
13. Talbott, E.; Malek, A.; Lacomis, D., The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology* 2016, 138:225-38.
14. Wijesekera, L.; Leigh, P., Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of Rare diseases* 2009, 4:3.
15. Bonafede, R.; Mariotti, R., ALS Pathogenesis and Therapeutic Approaches: The Role of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles. *Frontiers of Cellular Neuroscience* 2017, 11:80.

16. Chen , S.; Sayana, P.; Zhang, X.; Le, W., Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Molecular Neurodegeneration* 2013, 8:28.
17. Couratier, P.; Corcia, P.; Lautrette, G.; Nicol, M.; Preux, P.; Marin, B., Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *La revue du Practicien* 2016, 66(5):556-558.
18. infosalus.com Investigadores identifican un posible nuevo enfoque para luchar contra la ELA y la demencia frontotemporal<div data-google-query-id="CPzOvN679-ICFYs44AodRDQFMw" id="div-gpt-id-CH00667-banner_650x50" style="margin: 0.5em 0px; text-align: center;">
<https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-investigadores-identifican-posible-nuevo-enfoque-luchar-contra-ela-demencia-frontotemporal-20190424185629.html> (accessed 21/12/2018).
19. McCauley, M. B., RH, Inflammation in ALS/FTD pathogenesis. *Acta Neuropathologica* 2018, 137(5):715-730.
20. Kiernan, M.; Vucic, S.; Cheah, B.; Turner, M.; Eisen, A.; Hardiman, O.; Burrell, J.; Zoing, M., Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 2011
21. Pasinelli, P.; Belford, M.; Lennon, N.; Bacskai, B.; Hyman, B.; Trotti, D.; Brown, R. J., Amyotrophic lateral sclerosis-associated SOD1 mutant proteins bind and aggregate with Bcl-2 in spinal cord mitochondria. *Neuron* 2004,43(1):19-30.
22. Bernard-Marissal, N.; Sunyach, C.; Marissal, T.; Raoul, C.; Pettmann, B., Calreticulin levels determine onset of early muscle denervation by fast motoneurons of ALS model mice *Neurobiology of Disease* 2014, 73:130-6.
23. Fukada, K.; Zhan, g. F.; Vien, A.; Cashman, N.; Zhu, H., Mitochondrial proteomic analysis of a cell line model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular & Cellular Proteomics* 2004, 3(12):1211-23.
24. www.cun.es Diccionario Médico Neurofilamento. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/neurofilamento> (accessed 14/06/2019).
25. Xiao, S.; McLean, J.; Robertson, J., Neuronal intermediate filaments and ALS : a new look at an old question. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2006, 1762(11-12):1001-12.
26. Shaw, P.; Eggett, C., Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 2000, 247 suppl 1:17-27.
27. Zarei, S.; Carr, K.; Reiley, L.; Diaz, K.; Guerra, O.; Altamirano, P.; Pagani, W.; Lodin, D.; Orozco, G.; China, A., A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical Neurology International* 2015, 6:171.
28. Deng, H.; Hentati, A.; Tainer, J.; Iqbal, Z.; Cayabyab, A.; Hung, W.; Getzoff, E.; Hu, P.; Herzfeldt, B.; Roos RP, e. a., Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science* 1993, 261(5124):1047-51.
29. JP, J., Amyotrophic lateral sclerosis. unfolding the toxicity of the misfolded. *Cell* 2011, 104(4):581-91.

30. Coan, G. M., CS, An Assessment of Possible Neuropathology and Clinical Relationships in 46 Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Autopsies. *Neurodegenerative Diseases* 2015, 15(5):301-12.
31. Hill, S.; Mordes, D.; Cameron, L.; Neuberger, D.; Landini, S.; Eggan, K.; Livingston, D., Two familial ALS proteins function in prevention/repair of transcription-associated DNA damage. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America (PNAS)* 2016, 113(48):E7701-E7709.
32. Dormann, D.; Haass, C., TDP-43 and FUS: a nuclear affair. *Trends in Neurosciences* 2011, 34(7):339-48.
33. Brooks, B.; Miller, R.; Swash, M.; Munsat, T.; ., W. F. o. N. R. G. o. M. N. D., El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other motor neuron diseases* 2000, 1(5):293-9.
34. Geevasinga, N.; Loy, C.; Menon, P.; de Carvalho, M.; Swash, M.; Schrooten, M.; Van Damme, P.; Gawel, M.; Sonoo, M.; Higashihara, M.; Noto, Y.; Kuwabara, S.; Kiernan, M.; Macaskill, P.; Vucic, S., Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. *Clinical Neurophysiology* 2016, 127(7):2684-91.
35. Muñoz, A. M. Esclerosis lateral amiotrófica. https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_lateral_amiotrofica.htm (accessed 03/02/2019).
36. www.ela-principado.es La ELA también afecta a la mente. <https://www.ela-principado.es/investigacion/la-ela-tambien-afecta-mente-.html> (accessed 23/05/2019).
37. Shastri, A.; Bonifati, D.; Kishore, U., Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators of Inflammation* 2013, 2013:342931.
38. Weydt, P.; Möller, T., Neuroinflammation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. In *Neuroreport*, 27 January ed.; 2005, 16(6):527-31.
39. Kristopher, G. H.; Beers, D. R.; Weihua, Z.; Stanley, H. A., Protective and Toxic Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. In *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc*, 8 January 2015 ed.; Springer: 2015; pp 12: 364-375.
40. Liddel, S.; Hoyer, D., Astrocytes: Adhesion Molecules and Immunomodulation. *Current Drug Targets* 2016, 17(16):1871-1881.
41. Rothhammer, V.; Quintana, F., Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. *Seminars in Immunopathology* 2015, 37(6):625-38.
42. Colonna, M.; Butovsky, O., Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology* 2017, 35:441-468.
43. Salvi, V.; Sozio, F.; Sozzani, S.; Del Prete, A., Role of Atypical Chemokine Receptors in Microglial Activation and Polarization. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2017, 9:148.
44. Etle, B.; Schlachetzki, J.; Winkler, J., Oligodendroglia and Myelin in Neurodegenerative Diseases: More Than Just Bystanders? *Molecular Neurobiology* 2015, 53(5):3046-3062.

45. Kang, S.; Li, Y.; Fukaya, M.; Lorenzini, I.; Cleveland, D.; Ostrow, L.; Rothstein, J.; Bergles, D., Degeneration and impaired regeneration of gray matter oligodendrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. 2013, 16(5):571-9.
46. Henkel, J.; Beers, D.; Wen, S.; Rivera, A.; Toennis, K.; Appel, J.; Zhao, W.; Moore, D.; Powell, S.; Appel, S., Regulatory T-lymphocytes mediate amyotrophic lateral sclerosis progression and survival. *EMBO Molecular Medicine* 2012, 5(1):64-79.
47. www.msmanuals.com Sistema del Complemento. <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/sistema-del-complemento#resourcesInArticle> (accessed 16/06/2019).
48. Orsini, F.; De Blasio, D.; Zangari, R.; Zanier, E.; De Simoni, M., Versatility of the complement system in neuroinflammation, neurodegeneration and brain homeostasis. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2014, 8:380.
49. Lee, J.; Kamaruzaman, N.; Fung, J.; Taylor, S.; Turner, B.; Atkin, J.; Woodruff, T.; Noakes, P., Dysregulation of the complement cascade in the hSOD1G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroinflammation* 2013, 10:119.
50. Rizzo, F.; Riboldi, G.; Salani, S.; Nizzardo, M.; Simone, C.; Corti, S.; Hedlund, E., Cellular therapy to target neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2013, 71(6):999-1015.
51. Robelin, L.; Gonzalez De Aguilar, J., Blood biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: myth or reality? *BioMed Research International* 2014, 2014:525097.
52. Mitchell, R.; Freeman, W.; Randazzo, W.; Stephens, H.; Beard, J.; Simmons, Z.; Connor, J., A CSF biomarker panel for identification of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008, 72(1):14-9.
53. Su, X.; Clardy, S.; Stephens, H.; Simmons, Z.; Connor, J., Serum ferritin is elevated in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2014, 16(1-2):102-7.
54. Liu, J.; Gao, L.; Zang, D., Elevated Levels of IFN- γ in CSF and Serum of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLOS ONE* 2015, 10(9):e0136937.
55. Lu, C.; Allen, K.; Oei, F.; Leoni, E.; Kuhle, J.; Tree, T.; Fratta, P.; Sharma, N.; Sidle, K.; Howard, R.; Orrell, R.; Fish, M.; Greensmith, L.; Pearce, N.; Gallo, V.; Malaspina, A., Systemic inflammatory response and neuromuscular involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2016, 3(4):e244.
56. Xu, Z.; Lee, A.; Nouwens, A.; Henderson, R.; McCombe, P., Mass spectrometry analysis of plasma from amyotrophic lateral sclerosis and control subjects. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2018, 19(5-6):362-376.

57. Scott, A., Drug therapy: On the treatment trail for ALS. *Nature* 2017, 550(7676):5120-5121.
58. Ransohoff, R., How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 2017, 353(6301):777-83.