

Trabajo Fin de Grado

Interacción entre la microglía y los agregados proteicos en la enfermedad de Alzheimer

Grado en Bioquímica

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Facultad de Biología

Universidad de Sevilla

Autora:

María Herrera Sánchez

Tutor:

Antonio José Herrera Carmona



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Índice

1. Resumen	1
2. Introducción	2
2.1. Enfermedad de Alzheimer	2
2.1.1. Antecedentes y definición de la enfermedad.....	2
2.1.2. Etiología de la enfermedad.....	2
2.1.3. Fases de la enfermedad	3
2.1.4. Acumulaciones proteicas en la enfermedad de Alzheimer	4
2.1.4.1. Placas amiloides y ovillos neurofibrilares	4
2.1.5. Modelos animales de la enfermedad	5
2.2. La microglía.....	6
2.2.1. Características de la microglía	6
2.2.2. Neuroinflamación.....	6
2.2.3. Posible papel de la microglía en la enfermedad de Alzheimer	7
3. Objetivos	8
4. Metodología	8
5. Resultados y discusión	8
5.1. Agregación proteica en la enfermedad de Alzheimer.....	8
5.1.1. ¿Por qué se producen los agregados proteicos?	9
5.1.1.1. Mal plegamiento de proteínas.....	9
5.2. ¿Cómo interacciona la microglía con los agregados proteicos?.....	11
5.2.1. Subtipos de microglía.....	11
5.2.2. Dualidad funcional de la microglía	14
5.2.2.1. Papel neuroprotector.....	15
5.2.2.1.1. Infiltración de monocitos en el cerebro	16
5.2.2.1.2. Proteína Spleen Tyrosine Kinase (SYK)	17

5.2.2.1.3. Proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1)	17
5.2.2.2. Papel neurotóxico	18
5.2.2.2.1. Receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF1R).....	18
5.2.2.2.2. Vía IL-10R/STAT3 en la fagocitosis microglial	19
5.2.2.2.3. Inflamasoma NLRP3	19
5.2.2.2.4. Deterioro mitocondrial.....	20
5.2.2.2.5. Disfunción sináptica	20
5.2.2.2.6. Contribución de la inmunidad adaptativa	21
5.3. Estrategias terapéuticas y perspectivas futuras	21
6. Conclusiones	24
7. Bibliografía.....	25

1. Resumen

La microglía, células inmunitarias del cerebro, desempeñan un papel crucial en la respuesta inflamatoria y el mantenimiento de la homeostasis cerebral. En la enfermedad de Alzheimer (EA), la acumulación de placas amiloides, compuestas principalmente por péptidos β -amiloide, se considera una característica patológica clave de la enfermedad. En este trabajo se revisa cómo interactúa la microglía con estas placas y cómo esta interacción puede influir en la progresión de la enfermedad, analizando la capacidad fagocítica de la microglía y la eliminación de las placas amiloides, así como la respuesta inflamatoria que acompaña a este proceso. Se examinan los mecanismos moleculares y las vías de señalización, así como la expresión de factores específicos y la liberación de citoquinas, explorando las posibles alteraciones en la función fagocítica de la microglía a medida que avanza la enfermedad. Hasta el momento no se han obtenido resultados concluyentes sobre el papel preciso de la microglía en la EA y se requiere profundizar más en la investigación de estos mecanismos para comprender plenamente el papel de la microglía en la progresión y desarrollo de la EA.

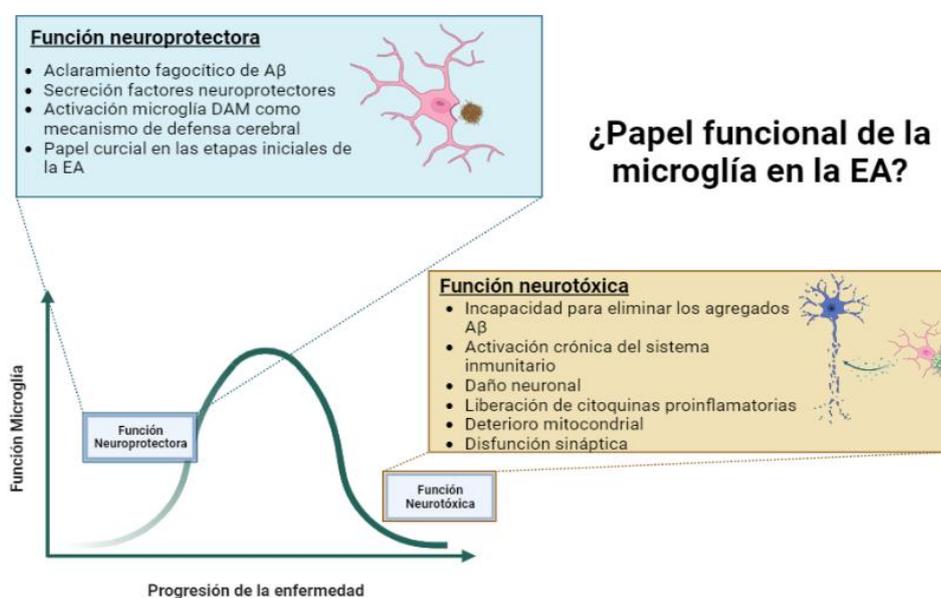


Figura 1. Resumen gráfico. Dualidad funcional de la microglía durante la progresión de la Enfermedad de Alzheimer. En las etapas tempranas de la enfermedad la microglía actúa eliminando los depósitos de A β del cerebro. Sin embargo, a medida que ésta avanza, hay un punto en el que la microglía se vuelve neurotóxica, favoreciendo el depósito de agregados y promoviendo el daño neuronal. Fuente: Elaboración propia

2. Introducción

El transcurso del tiempo hace perceptible el envejecimiento, un proceso natural que conlleva diversos cambios fisiológicos, psicológicos y sociales. El envejecimiento conduce a una disminución gradual en las habilidades y capacidades de la persona, así como a una mayor vulnerabilidad ante los cambios que ocurren en el entorno, lo que resulta en una decadencia progresiva de la salud y el bienestar. Inevitablemente, con el envejecimiento aumenta el número de personas que padecen demencia, siendo cerca del 50-75% de tipo Alzheimer (Lane et al., 2018).

2.1. Enfermedad de Alzheimer

En 1906, Alois Alzheimer describió por primera vez la enfermedad que hoy lleva su nombre basándose en el caso de Auguste Deter, una mujer de 51 años que presentaba trastornos cognitivos, desorientación, delirios y cambios de comportamiento (Möller & Graeber, 1998). Deter fue examinada por Alzheimer en 1901 y falleció 5 años después. La evaluación neuropatológica del cerebro de Deter reveló una atrofia cerebral generalizada y cambios particulares en grupos de células de la corteza cerebral (Soria Lopez et al., 2019).

2.1.1. Antecedentes y definición de la enfermedad

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo del que se desconoce a ciencia cierta cuál es su causa principal. Es una enfermedad compleja y multifactorial que necesita para su desarrollo la combinación de factores genéticos y ambientales, aunque estos pueden variar en distintos grupos poblacionales (Armstrong, 2019). Se han propuesto varias hipótesis sobre la causa de esta enfermedad, aunque se cree que la disfunción colinérgica y la alteración en la producción de proteína β -amiloide son las principales. No obstante, todavía no existe una explicación completa de su patogénesis (Breijyeh & Karaman, 2020).

2.1.2. Etiología de la enfermedad

En la búsqueda de los factores genéticos relacionados con la EA, se han identificado mutaciones en proteínas específicas, como la proteína precursora del amiloide (APP) y las presenilinas 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2), que producen versiones autosómicas dominantes de la enfermedad; además el alelo ϵ 4 de la Apolipoproteína E (APOE) se ha identificado como un factor de riesgo genético fuerte (Van Cauwenberghe et al., 2016). Existe un número elevado de genes de los que se sospecha que pueden

2.1.4. Acumulaciones proteicas en la enfermedad de Alzheimer

Las enfermedades neurodegenerativas, como la EA, se caracterizan por la presencia de plegamiento incorrecto y de agregación de proteínas que bloquean los sistemas de control de calidad de la célula, resultando en el depósito de agregados proteicos en diferentes partes de la célula, como el núcleo y el citosol, así como en el espacio extracelular (Forman et al., 2004). Estos procesos pueden tener un impacto significativo en el desarrollo de los síntomas que caracterizan a las diferentes enfermedades.

2.1.4.1. Placas amiloides y ovillos neurofibrilares

En el cerebro de los pacientes con EA se observa una acumulación de β -amiloide ($A\beta$) en forma de placas seniles y de proteína Tau hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares (Spires-Jones & Hyman, 2014). Se ha sugerido que esta acumulación podría considerarse el evento inicial que conduce a la enfermedad (Hardy & Higgins, 1992).

Las placas de $A\beta$ están compuestas principalmente por péptidos $A\beta$ de entre 39-43 aminoácidos, los cuales derivan de la acción secuencial de la β -secretasa y la γ -secretasa sobre la APP. Dentro de las placas, los péptidos $A\beta$ en conformación de lámina β se ensamblan y polimerizan en formas estructuralmente distintas, incluyendo fibras, protofibrillas y oligómeros polimórficos (Barage & Sonawane, 2015). Estas placas de β -amiloide comienzan su acumulación en el cerebro una década o más antes de que dé comienzo el deterioro cognitivo (Jorfi et al., 2023).

En 1986 se propuso que una fosforilación anormal de la proteína tau podría ser la causa de la formación de anormalidades neurofibrilares en las enfermedades cerebrales (Grundke-Iqbal et al., 1986). Hoy se sabe que la formación de los ovillos neurofibrilares característicos de la EA es el resultado de la hiperfosforilación de la proteína tau. Como parte de su función, la proteína tau alterna entre formas no fosforiladas asociados a los microtúbulos, a los que estabiliza, y formas fosforiladas que pierden su afinidad por los microtúbulos, permitiendo que estos se desensamblen. El proceso de estabilización y desestabilización de los microtúbulos mediado por tau es fundamental para el ensamblado y desensamblado dinámico de los mismos, un proceso crucial para el funcionamiento celular. Sin embargo, cuando el proceso de fosforilación y desfosforilación de tau se altera

y esta proteína se encuentra sobre todo en un estado hiperfosforilado, su función normal se pierde y se produce su agregación en ovillos neurofibrilares (Medina & Avila, 2014).

2.1.5. Modelos animales de la enfermedad

Los modelos animales ofrecen una forma de reproducir diferentes aspectos de la EA y permiten explorar la enfermedad a nivel estructural, funcional y conductual. Además, las limitaciones éticas y experimentales para la realización de estudios en seres humanos hacen de los modelos animales una alternativa útil para investigar la enfermedad (Chen & Zhang, 2022). El sistema nervioso de los ratones se asemeja bastante al de los seres humanos, por lo que se consideran el mejor modelo disponible para el estudio de la enfermedad. A pesar de esto, ninguno de los modelos logra reproducir completamente las características de la enfermedad tal y como se presenta en los humanos, por lo que es fundamental comprender tanto las ventajas como las limitaciones de cada modelo animal en particular (Colonna & Butovsky, 2017).

Uno de los primeros modelos de la EA fue el ratón PDAPP, descrito por primera vez en 1995. En cuanto a los detalles de su modificación, presenta la mutación V717F (Indiana) en el gen de la APP, la cual causa una acumulación anormal de la proteína β -amiloide (Dodart et al., 1999). Otro de los primeros modelos empleados fue el denominado Tg2576 (Hsiao et al., 1996), que presente una doble mutación en APP conocida como mutación sueca (K670N/M671L), con aumento de la producción de proteína β -amiloide. Otros modelos añaden mutaciones en la PSEN 1 a las de APP, como en el ratón PSAPP, donde también se produce proteína β -amiloide en exceso (Castranio et al., 2022).

Actualmente, el modelo más potente para el estudio de la enfermedad de Alzheimer es el 5xFAD, el cual se caracteriza por presentar simultáneamente 5 mutaciones diferentes: las mutaciones sueca (K670N/M671L), Florida (I716V) y London (V717I) en la APP, junto con las mutaciones M146L y L286V en la PSEN1. Este modelo ha permitido la elaboración de la hipótesis de la cascada amiloide, según la cual el incremento en el acúmulo de β -amiloide en el cerebro está en el origen de la enfermedad (Jawhar et al., 2012).

Como en la EA además de las placas β -amiloides aparecen también ovillos neurofibrilares formados por la proteína Tau hiperfosforilada, se han desarrollado modelos con mutaciones en esta proteína y otros con mutaciones en $A\beta$ y Tau, como el

modelo 3xTg, que contiene tres mutaciones asociadas con la enfermedad que afectan a APP, PSEN1 y MAPT (microtubule associated protein tau) (Billings et al., 2005).

2.2. La microglía

La microglía es un tipo de célula residente del cerebro que sirve como macrófagos cerebrales y que representan aproximadamente el 10-15% de las células del cerebro, siendo los fagocitos mononucleares más abundantes en el sistema nervioso central (SNC) (Colonna & Butovsky, 2017).

2.2.1. Características de la microglía

La microglía es increíblemente plástica y dinámica (Savage et al., 2019). Estas células derivan de macrófagos primitivos que se originan en el saco vitelino (Alliot et al., 1999.; Ginhoux et al., 2010). Las funciones de la microglía son muy variadas e incluyen la eliminación de microbios, células muertas, sinapsis redundantes y otros antígenos solubles que pueden ser perjudiciales. También secreta muchos factores solubles que son capaces de contribuir en la respuesta inmunitaria y a la reparación de tejidos en el SNC. La microglía ayuda a dar forma a los circuitos neuronales y a la formación de vasos sanguíneos durante el desarrollo del SNC. En la actualidad se discute su papel en la neurodegeneración y en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (Garaschuk & Verkhratsky, 2019).

2.2.2. Neuroinflamación

Cada vez hay más pruebas que indican que el desarrollo de la EA no se limita únicamente al entorno neuronal, sino que tiene una fuerte interacción con los procesos inmunológicos en el cerebro (Heneka et al., 2015).

La neuroinflamación es un mecanismo de defensa que protege al cerebro eliminando o inhibiendo diversos patógenos (Wyss-Coray & Mucke, 2002). Sin embargo, si esta respuesta inflamatoria se mantiene durante un largo período de tiempo es capaz de inhibir la regeneración y causar daño a los tejidos. La microglía, junto con los astrocitos, puede verse involucrada en este fenómeno y en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Kwon & Koh, 2020).

El aumento de las actividades inmunes e inflamatorias puede causar disfunciones en la barrera hematoencefálica que permitirían la infiltración en el cerebro de células inmunes e inflamatorias procedentes del torrente sanguíneo, las cuales liberarían

mediadores inflamatorios adicionales que contribuirían a la potenciación de la neuroinflamación y la neurodegeneración (Kempuraj et al., 2016.).

En la EA, la microglía se activa en respuesta a la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares. Esto desencadena una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos productos pueden contribuir a la neurodegeneración y muerte neuronal, dando lugar a la pérdida de funciones cognitivas. Por otro lado, la activación crónica de la microglía puede llevar a una disfunción sináptica, lo que contribuye a las alteraciones cognitivas que se producen en la EA (Subhramanyam et al., 2019).

2.2.3. Posible papel de la microglía en la enfermedad de Alzheimer

Como fagocitos residentes del SNC, la microglía lleva a cabo el aclaramiento fagocítico de A β , aunque también participan otros mecanismos de aclaramiento (Sarlus & Heneka, 2017). En un cerebro sano, la microglía elimina los péptidos A β solubles, al

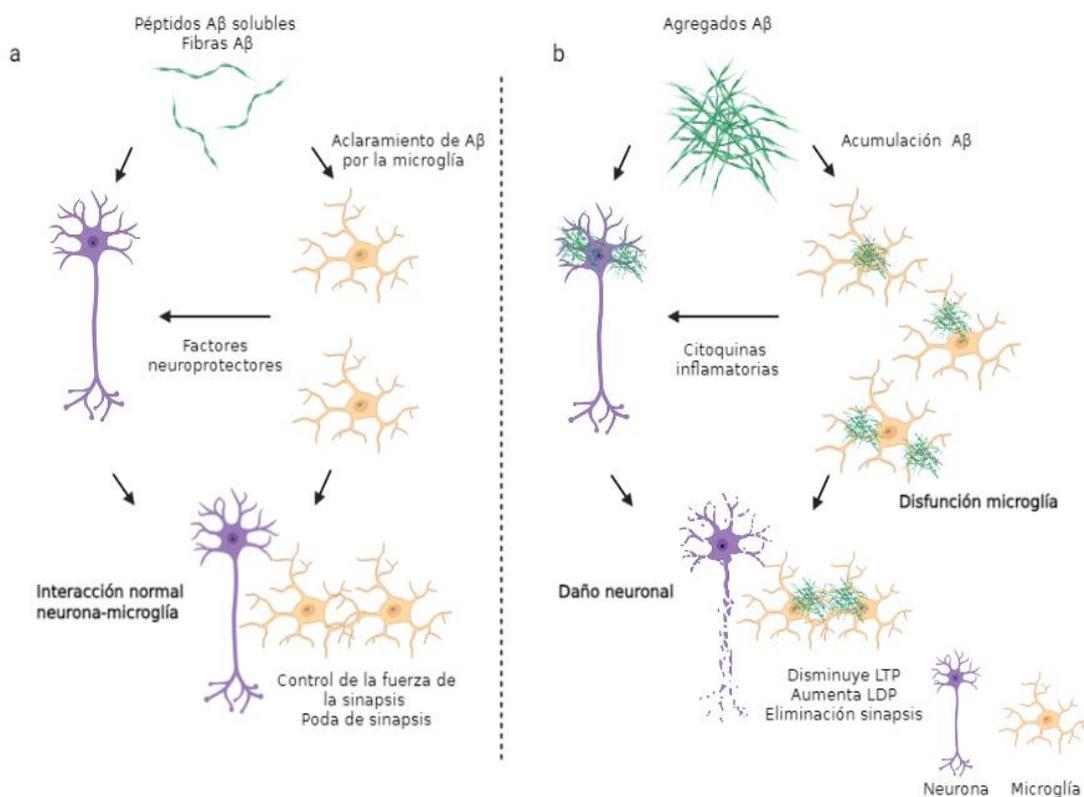


Figura 3. Interacción entre neuronas y microglía en un cerebro sano (a) y durante la patología A β (b). (a) En un cerebro sano la microglía elimina los péptidos solubles de A β . La microglía recibe señales de las neuronas y produce factores neuroprotectores, controla la fuerza de las conexiones entre neuronas y elimina las conexiones inactivas. (b) Durante la patología A β , la microglía no puede eliminar los agregados excesivos de A β , lo que provoca daño crónico tanto en las neuronas como en la microglía. En este estado, la microglía libera citoquinas inflamatorias que dañan aún más a las neuronas y facilitan la acumulación de A β . Además se disminuye la potenciación a largo plazo (LTP) y aumenta la depresión a largo plazo (LDP). Adaptada de Colonna & Butovsky, 2017.

tiempo que recibe señales de las neuronas y secreta factores neuroprotectores. Sin embargo, en el estado patológico la microglía es incapaz de eliminar los agregados excesivos de A β , lo que lleva a la activación crónica del sistema inmunitario y al daño tanto de las neuronas como de la microglía. Además, en este estado de inflamación crónica la microglía libera citoquinas inflamatorias que dañan aún más a las neuronas y facilitan la deposición de A β , contribuyendo al daño neuronal y a la disminución de la salud cerebral en general (Figura 3) (Colonna & Butovsky, 2017).

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es revisar la cada vez más abundante bibliografía existente sobre el posible papel de la microglía en el desarrollo de la EA, en concreto los mecanismos moleculares y celulares implicados en la interacción entre la microglía y las placas amiloides características de esta enfermedad. Comprender el papel de la microglía en este proceso puede contribuir al diseño de futuras estrategias terapéuticas para la prevención de esta y de otras enfermedades neurodegenerativas.

4. Metodología

La información usada en esta revisión bibliográfica se ha obtenido a partir de bases de datos científicas, principalmente PubMed, a partir de la cual se ha llevado a cabo la búsqueda de artículos científicos relacionados con la EA y sobre cómo las células de la microglía actúan durante el desarrollo de esta enfermedad. Para ello se han utilizado términos de búsqueda como “microglía” o “Alzheimer” para la búsqueda de información más general. Con el objetivo de proporcionar la información más precisa posible, a medida que se profundizaba en la búsqueda se utilizaron palabras clave más específicas. Los artículos seleccionados se han publicado en revistas de prestigio indexada en el Journal Citation Report (JCR), y en la medida de lo posible se han limitado a los últimos 10 años.

5. Resultados y discusión

5.1. Agregación proteica en la enfermedad de Alzheimer

Como ya hemos comentado anteriormente, se han identificado dos agregados proteicos diferentes desde la primera descripción de la EA: las placas de amiloide que contienen A β y los ovillos neurofibrilares derivados de Tau (Thal & Fändrich, 2015).

5.1.1. ¿Por qué se producen los agregados proteicos?

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la presencia de agregados de proteínas. Normalmente, el sistema de control de calidad de proteínas evita que estas se plieguen y acumulen en el organismo, pero en este tipo de enfermedades estos sistemas de control no funcionan eficientemente y las proteínas no degradadas se acumulan, lo que parece contribuir al desarrollo de la enfermedad (Koopman et al., 2022). Sin embargo, aún queda por resolver si la formación de los agregados proteicos es causa o efecto de la enfermedad, pudiendo ser incluso un mecanismo de defensa celular frente a la toxicidad inducida por otros agentes.

En este sentido, aunque no es el objetivo de este trabajo, se ha argumentado que el fracaso de las terapias con anticuerpos anti-A β (como el caso más reciente de Aducanumab), dirigidas a eliminar la placa amiloide, es una demostración de que las placas no serían la causa original de la enfermedad (Doody et al., 2014; Salloway et al., 2014; Sevigny et al., 2016). Sin embargo, el reciente desarrollo de Lecanemab, un anticuerpo dirigido contra formas solubles de A β que parece estar mejorando las funciones cognitivas de los enfermos de Alzheimer a los que se les ha administrado, mantiene abierta esta cuestión (Tahami Monfared et al., 2022; van Dyck et al., 2023).

5.1.1.1. Mal plegamiento de proteínas

Las proteínas parcialmente plegadas o mal plegadas tienden a agregarse debido a que estas formas normalmente exponen regiones hidrofóbicas y no estructuradas que suelen estar ocultas en su estado nativo. La agregación, que implica la asociación de dos o más moléculas de proteína no nativa, se produce principalmente por fuerzas hidrofóbicas y resulta en la formación de estructuras amorfas (Vabulas et al., 2010) o altamente ordenadas compuestas mayoritariamente por láminas β (Soto, 2003), en forma de ensamblajes fibrilares conocidos como amiloides (Figura 4). La formación de amiloide puede seguir un proceso de “polimerización sembrada”, donde las proteínas mal plegadas se agregan a semillas preexistentes.

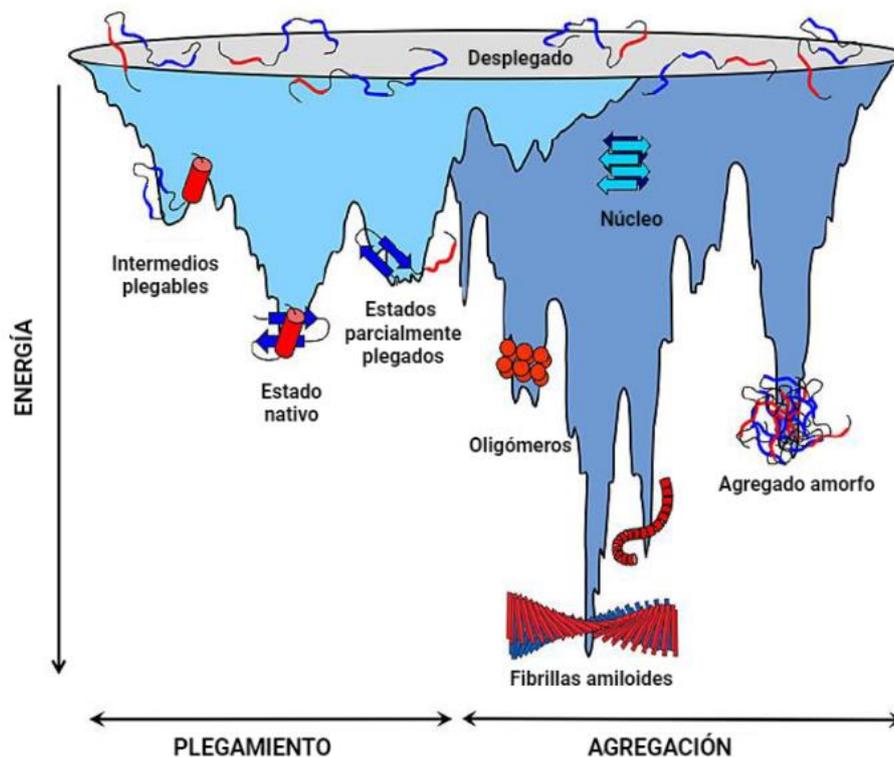


Figura 4. Paisaje energético del plegamiento y la agregación proteica. La superficie de color azul claro muestra las numerosas conformaciones que convergen hacia el estado nativo a través de contactos intramoleculares, mientras que el área de color azul oscuro representa las conformaciones que se dirigen hacia la formación de agregados amorfos o fibras amiloides mediante contactos intermoleculares. Ambas regiones del paisaje energético se superponen. La formación de agregados puede ocurrir a partir de intermediarios presentes durante el plegamiento de novo o debido a la desestabilización del estado nativo, aunque normalmente es evitada por chaperonas moleculares. Además, se pueden formar oligómeros tóxicos para la célula como intermediarios no deseados en el proceso de formación de fibras amiloides. Adaptada de Vabulas et al., 2010

Otro de los motivos por el que puede iniciarse el proceso de agregación es la escisión proteolítica (Ross & Poirier, 2004). La proteína precursora de amiloide (APP) es una proteína transmembrana que pertenece a una familia de proteínas relacionadas que incluye las llamadas proteínas similares a los precursores de amiloide (APLP1 y APLP2). Aunque estas proteínas tienen secuencias similares a la APP y se procesan de forma parecida, solo la APP produce un fragmento amiloidogénico (O'Brien & Wong, 2011).

La APP se somete a un procesamiento postraduccional a través de dos vías principales (Figura 5), involucrando varias secretasas. En la llamada vía no amiloidogénica, la APP se escinde por una secretasa- α en un punto dentro de lo que sería el futuro péptido A β , dando lugar a la llamada vía no amiloidogénica. Se producen dos péptidos, un gran ectodominio (sAPP α) y un fragmento carboxilo terminal (CTF α , C-83) que se escinde por una secretasa- γ produciendo dos fragmentos más: el p3 extracelular y el dominio intracelular de amiloide (AICD). Alternativamente, la secretasa- β (beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, BACE-1) corta APP, liberando una versión

más corta soluble del ectodominio llamada sAPP β e iniciando la vía amiloidogénica. Algunas mutaciones en APP potencian este proceso. El nuevo fragmento carboxilo terminal (CTF β , C-99) es un sustrato para la secretasa- γ ; la división se produce dentro de la membrana celular, generando A β y AICD. El péptido A β se agrega y fibrila para formar placas amiloides en el cerebro (H. Zhang et al., 2012).

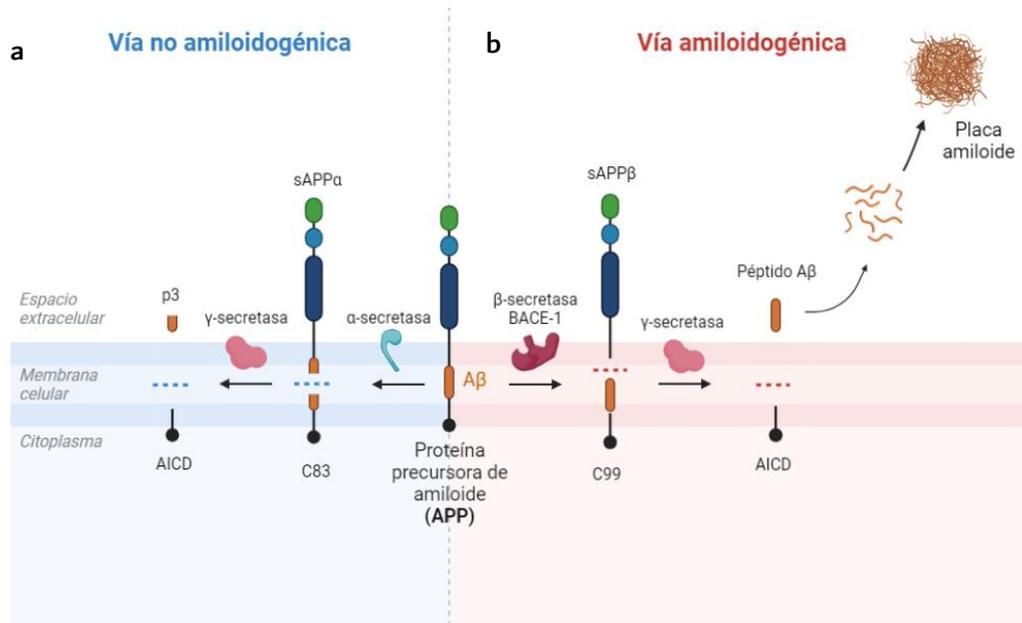


Figura 5. Procesamiento de APP a través de la vía amiloidogénica (a) y vía no amiloidogénica (b). (a) El procesamiento no amiloidogénico involucra a la α -secretasa seguida por la γ -secretasa. (b) El procesamiento amiloidogénico se lleva a cabo por una β -secretasa (BACE-1) a la que le sigue una γ -secretasa. Fuente: Elaboración propia

5.2. ¿Cómo interacciona la microglía con los agregados proteicos?

Múltiples evidencias sugieren que la microglía desempeña un papel crucial en la contención y eliminación de sustancias neurotóxicas durante el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (Condello et al., 2015). Estudios de asociación del genoma humano (GWAS) han identificado mutaciones en los receptores microgliales que están estrechamente relacionadas con el desarrollo de este tipo de enfermedades (Efthymiou & Goate, 2017), como se comentará más adelante.

5.2.1. Subtipos de microglía

La microglía constituye una población celular heterogénea que experimenta cambios adaptativos en su morfología y su función dependiendo del contexto de salud o enfermedad en el que se encuentre (Savage et al., 2019).

Como ya se ha mencionado, en condiciones normales la microglía cumple funciones importantes para mantener la homeostasis del tejido nervioso. Sin embargo, en situaciones patológicas la microglía puede activarse en exceso y contribuir al proceso

inflamatorio, lo que puede llevar a la muerte celular y la disfunción del tejido nervioso (Tang & Le, 2016).

Habitualmente se ha descrito que la microglía tiene la capacidad de cambiar de un estado de reposo (M0) a dos fenotipos principales de activación: la microglía M1, activada clásicamente (proinflamatoria) y la microglía M2 activada alternativamente (antiinflamatoria). Estos fenotipos son inducidos por la interacción de ligandos con sus respectivos receptores (Wendimu & Hooks, 2022). Sin embargo, esta nomenclatura es considerada obsoleta por muchos autores y aunque estas categorías han sido útiles para conceptualizar las actividades de la microglía *in vivo*, cada vez se acepta más que este paradigma es insuficiente para describir la activación de la microglía, ya que rara vez ésta muestra una inclinación significativa hacia los fenotipos M1 o M2 (Colonna & Butovsky, 2017).

Para sustituir el paradigma M1/M2 se ha favorecido la idea de que la microglía es un único tipo celular que presenta una gran plasticidad. Sin embargo, los trabajos más recientes muestran que la microglía presenta una gran heterogeneidad (Stratoulis et al., 2019), ya que cada uno de los miembros de los diferentes grupos o subtipos tiene propiedades y funciones únicas y distintas, como se muestra en la Figura 6.

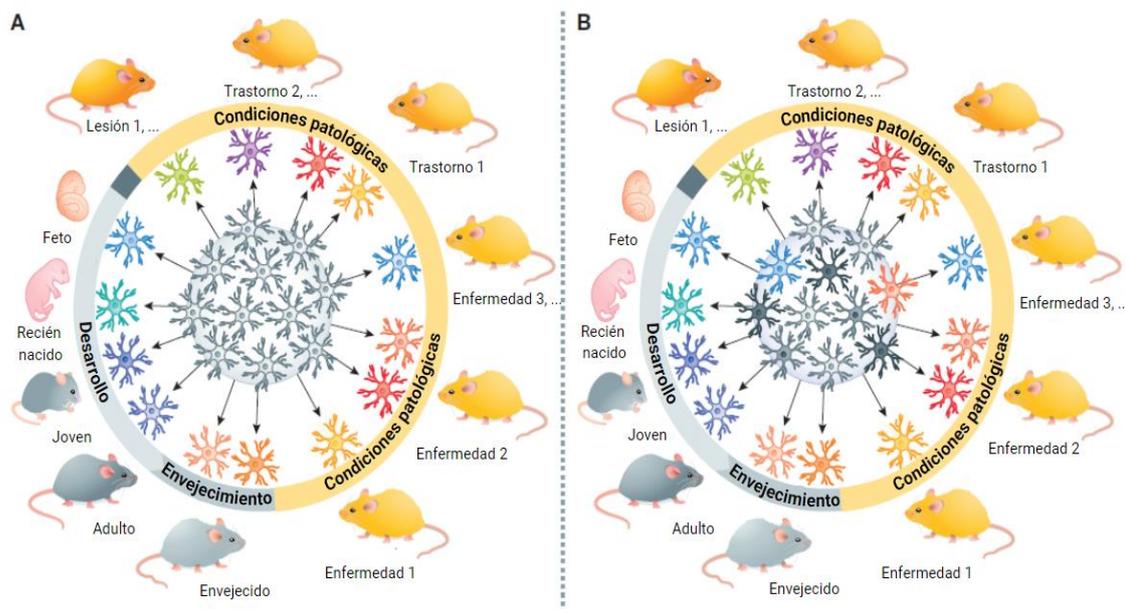


Figura 6. Estados de activación de la microglía. En la actualidad, la visión de la microglía ha evolucionado. Anteriormente, se consideraba una población celular homogénea y altamente plástica (A), capaz de adoptar una amplia gama de fenotipos en respuesta al estado de homeostasis cerebral o a patologías. Sin embargo, en la propuesta más reciente (B), se reconoce que la microglía es una población celular heterogénea, con propiedades intrínsecas y especializaciones funcionales particulares. Esta nueva perspectiva implica que la microglía presenta diversidad intrínseca y desempeña funciones especializadas en el cerebro Adaptada de Stratoulis et al., 2019.

Hasta el momento se han identificado seis subtipos de microglía (Stratoulías et al., 2019):

- Microglía satélite: En asociación estrecha con el segmento inicial del axón de las neuronas, caracterizada por la expresión de ciertos marcadores específicos, como P2Y12 y CD45 (Baalman et al., 2015). Se ha propuesto que este subtipo puede ser responsable de la eliminación de mielina dañada o degenerada (Stratoulías et al., 2019).
- KSPG-microglía: Subpoblación que muestra una expresión elevada de sulfato de queratán (KSPG) en el proceso de degeneración Walleriana, pudiendo estar relacionada la expresión de KSPG con la capacidad de la microglía para fagocitar y eliminar los restos celulares durante la regeneración de axones dañados (Shinjo et al., 2014).
- Microglía que apoya la neurogénesis: Subpoblación con morfología altamente ramificada que se encuentra en la zona subventricular, responsable de la generación de nuevas células nerviosas en el cerebro adulto. Desempeña un papel clave en la proliferación y diferenciación de las células progenitoras neurales (Ribeiro Xavier et al., 2015).
- Hox8b-microglía: Este subtipo de microglía podría tener una función especializada en el desarrollo embrionario y en la regulación de la homeostasis neuronal en el cerebro adulto. Además, es capaz de modular la respuesta inmunológica del cerebro en ciertas condiciones patológicas (De et al., 2018).
- Cd11c-microglía: Se cree que esta subpoblación de microglía es importante para la formación de la mielina en el cerebro en desarrollo. La eliminación de esta microglía resulta en la disminución de la mielinización (Włodarczyk et al., 2017).
- “Dark microglía”: Se define como un nuevo fenotipo que aparece predominantemente en estados patológicos. Muestra una mayor actividad fagocítica y expresa altos niveles de moléculas de señalización relacionadas con la inflamación y el estrés celular (Bisht et al., 2016).

No obstante, como ya se ha visto anteriormente, la microglía puede volverse destructiva para el SNC. Un análisis exhaustivo de ARN unicelular de las células inmunitarias del SNC en situaciones neurodegenerativas reveló la existencia de un nuevo tipo de microglía conocida como microglía asociada a enfermedad (DAM). La microglía DAM actúa como un mecanismo de defensa cerebral contra la acumulación de placas

amiloides, es decir, que el papel de estas células es eliminar las placas amiloides y mitigar la EA mediante la fagocitosis y el metabolismo lipídico (Keren-Shaul et al., 2017). Los estudios transcriptómicos y proteómicos están revelando la existencia de muchas poblaciones microgliales con funciones diferentes que participan tanto en las actividades desempeñadas en el cerebro sano como en la progresión de la EA. Además de las ya mencionadas, encontramos el fenotipo neurodegenerativo de la microglía (MGnD) y la microglía morfológicamente activada (PAM) entre una gran cantidad de subconjuntos aún no definidos (Jorfi et al., 2023).

Centrándonos en la microglía DAM, éstas están vinculadas a la expresión de ciertos genes que se han identificado en estudios de GWAS relacionados con enfermedades neurodegenerativas como la EA. Entre ellos, se encuentra un receptor crucial para la activación de las DAM, TREM2, importante en los mecanismos de señalización que permiten que la microglía detecte y responda adecuadamente a las señales de neurodegeneración (Deczkowska et al., 2018). Además de éste, las DAM presentan una regulación positiva de genes involucrados en vías metabólicas lisosomales, fagocíticas y lipídicas. Esto incluye la expresión aumentada de varios factores de riesgo bien conocidos en la EA, como APOE, CTSD, LPL y TYROBP (Lambert et al., 2013). También se ha observado que las células DAM se localizan cerca de las placas amiloides en el cerebro de pacientes con EA. Entre los patrones moleculares asociados a la enfermedad (NAMPs) que pueden inducir a la microglía DAM se incluyen cuerpos apoptóticos de células nerviosas, restos de mielina, productos de degradación de lípidos y agregados de proteínas extracelulares típicos de enfermedades neurodegenerativas y del envejecimiento (Deczkowska et al., 2018).

5.2.2. Dualidad funcional de la microglía

La microglía despliega una capacidad notable para llevar a cabo la fagocitosis de las neuronas dañadas o muertas, patógenos y sustancias tóxicas en la EA. Sin embargo, su función va más allá de la mera limpieza, ya que también es capaz de desencadenar procesos inflamatorios. Debido a su continua activación en respuesta a diversos estímulos, la microglía puede actuar como “un arma de doble filo” que promueve la progresión de la enfermedad (Qin et al., 2021).

5.2.2.1. Papel neuroprotector

La activación de la microglía en respuesta a la patología β -amiloide desencadena la puesta en marcha de funciones neuroprotectoras. En las etapas tempranas de la EA, la acumulación de péptidos $A\beta$ conduce a la apoptosis celular y la pérdida de neuronas. La capacidad de fagocitosis de la microglía juega un papel crucial al promover la eliminación tanto de los péptidos $A\beta$ como de las células lesionadas, para así intentar evitar el desarrollo de la enfermedad (Simard et al., 2006).

La proteína TREM2 desempeña un papel fundamental en la fagocitosis realizada por la microglía, permitiendo la eliminación de diversos sustratos tales como neuronas apoptóticas, bacterias, LDL y otras proteínas, entre los que se incluyen agregados de β -amiloide. Se ha observado que los agregados de $A\beta$ son captados de manera más eficiente por la microglía cuando forman complejos con lipoproteínas como LDL, ApoE y CLU/ApoJ, lo que potencia la capacidad de fagocitosis de la microglía y puede influir en el desarrollo y progresión de la EA (Hansen et al., 2018).

La microglía DAM, tal y como se ha comentado, participan en el proceso neuroprotector de la enfermedad. Éstas pasan por dos etapas diferentes de activación en respuesta a señales relacionadas con la EA (Figura 7). La primera etapa no depende de TREM2 y se desconocen los factores que llevan a cabo este paso. La señalización independiente de TREM2 inicia la notable disminución de los genes de la microglía homeostática (*Cx3cr1*, *P2ry12*) y se asocia con el aumento de los reguladores/adaptadores

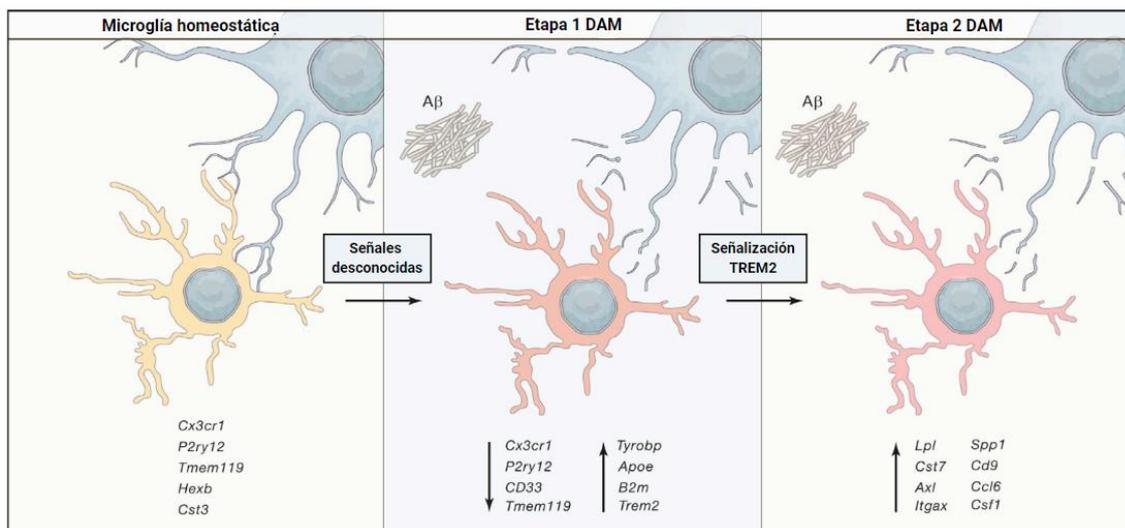


Figura 7. Diagrama de los pasos necesarios para la inducción de la microglía DAM en respuesta a los patrones moleculares asociados a la enfermedad. La activación de las DAM ocurre en dos etapas distintas. En la primera, diferentes señales promueven la transición de la microglía homeostática al estado 1 de DAM. En la segunda etapa, la señalización de TREM2 es necesaria para la inducción del estado 2. Adaptada de Deczkowska et al., 2018.

de TREM2, TYROBP y APOE. La segunda etapa de activación de las células DAM, que incluye la inducción de la vía metabólica lipídica y fagocítica, sí depende de TREM2. La expresión de estos genes está vinculada a la actividad fagocítica y al metabolismo lipídico, y es necesaria para contrarrestar los fenómenos tóxicos que se producen en la EA al respaldar la fagocitosis (Deczkowska et al., 2018).

Sin embargo, todavía no se ha determinado completamente la contribución de la fagocitosis microglial en la prevención del avance de la EA. Es posible que la microglía desempeñe un papel crucial en las etapas iniciales al ralentizar los efectos tóxicos de A β , pero su participación podría disminuir a medida que avanza la enfermedad y la fagocitosis se ve comprometida. De hecho, existe la posibilidad de que la microglía, en etapas avanzadas de la EA, pase de la fagocitosis a la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que podría agravar los síntomas de la enfermedad (Nayak et al., 2014).

5.2.2.1.1. Infiltración de monocitos en el cerebro

La infiltración de monocitos en el cerebro de pacientes con EA, un fenómeno que ha despertado gran interés en la investigación médica. Se ha observado que esta infiltración puede tener varias consecuencias. En un sentido positivo, se ha planteado la posibilidad de que la presencia de monocitos en el cerebro pueda tener un efecto beneficioso al ayudar a eliminar la acumulación de β -amiloide, lo que ha llevado a considerar la infiltración de monocitos como una estrategia terapéutica útil, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad (Muñoz-Castro et al., 2023).

El A β eliminado del cerebro por las diferentes vías de aclaramiento puede volver a entrar en un proceso mediado por el receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) situado en el endotelio cerebral, lo que proporciona un mecanismo mediante el que tanto el péptido A β como los monocitos cargados con A β pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). La expresión de RAGE se encuentra aumentada durante la patología, lo que puede dar lugar a efectos negativos en la progresión de la EA al aumentar la carga de A β en el cerebro, amplificando la respuesta patogénica mediada por el péptido. La interacción de A β con el receptor RAGE regula a su vez una serie de respuestas proinflamatorias, entre ellas la expresión de la quimiocina CCR5, y facilita la migración de las células T a través de la BHE. Por ello, el bloqueo del receptor RAGE podría considerarse como una estrategia prometedora para el tratamiento de la EA (Rius-Pérez et al., 2018).

5.2.2.1.2. Proteína Spleen Tyrosine Kinase (SYK)

La proteína Spleen Tyrosine Kinase (SYK) representa otro factor crítico en la respuesta de las células microgliales en enfermedades. Estudios recientes han revelado que la eliminación de SYK en la microglía puede tener un impacto significativo en la forma en que estas células responden a la desmielinización y la remielinización en modelos de ratones. Estos hallazgos sugieren que SYK desempeña un papel importante en la función de las células microgliales en el cerebro. Además, se ha observado que su eliminación en microglía puede aumentar la propensión a comportamientos relacionados con las enfermedades neurodegenerativas. Esto sugiere que SYK puede ser considerada como un objetivo terapéutico potencialmente prometedor en el tratamiento de estas enfermedades (Ennerfelt et al., 2022).

5.2.2.1.3. Proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1)

LRP1 es una proteína transmembrana glicosilada que sirve como modulador de diferentes vías de señalización ya que regula el metabolismo de muchos ligandos, como A β . LRP1 desempeña un papel fundamental en la eliminación del A β extracelular. Además, facilita la transcitosis de A β por las células de la BHE, permitiendo por tanto su eliminación del cerebro hacia la circulación sanguínea. LRP1 suprime la activación de la microglía, pues se encarga de la modulación de las vías de señalización JNK y NF- κ B. Durante la patología, los niveles de LRP1 disminuyen significativamente, conduciendo a la activación de las vías de señalización anteriormente mencionadas (Yang et al., 2016). Sin embargo, LRP1 no solo actúa de manera beneficiosa, sino que puede promover una producción de A β en el cerebro que exceda su aclaramiento, lo que contribuye al depósito y acumulación de placas amiloides en la EA. Se ha demostrado que la inactivación de LRP1 altera la eliminación de A β al mismo tiempo que produce una menor acumulación de amiloide, lo que puede deberse a que LRP1 se encuentre involucrada en el procesamiento de APP por la vía amiloidogénica. Con estos resultados puede concluirse que LRP1 promueve la generación de A β al mismo tiempo que evita su acumulación al facilitar su eliminación. Es poco probable que modular la expresión de LRP1 en el cerebro sea una forma viable de reducir la producción de A β , ya que LRP1 está involucrado en procesos celulares tan importantes como la señalización y la migración (Van Gool et al., 2019).

5.2.2.2. Papel neurotóxico

La microglía no es capaz de prevenir la progresión de la EA a medida que esta avanza, se agrava y A β continúa acumulándose, lo que puede deberse a una reducción de la fagocitosis y de la degradación de A β (Hickman et al., 2008). Además, la interacción de los agregados de β -amiloide con complejos de receptores en la microglía, como CD36, TLR4 y TLR6, desencadena una respuesta inflamatoria caracterizada por la producción de citocinas, quimiocinas y neurotoxinas proinflamatorias. Estas moléculas inflamatorias pueden regular a la baja la expresión de receptores fagocíticos para A β y de las enzimas que degradan al amiloide. Como resultado, se compromete la capacidad de la microglía para eliminar eficientemente los agregados de A β contribuyendo al aumento de los depósitos de β -amiloide y por tanto a la progresión de la EA (Qin et al., 2021).

Existen diferentes tipos de microglía que pueden desempeñar roles distintos en relación con las placas de β -amiloide y las patologías neuronales. Mientras que la microglía asociada a las placas se cree que presenta un efecto beneficioso, la microglía no asociada a la placa puede tener un impacto negativo en el tejido neuronal, especialmente en presencia de la patología Tau. Esto implica que las diferentes subpoblaciones de microglía pueden tener respuestas y funciones específicas, por lo que comprender estas diferencias es importante para entender la complejidad de las enfermedades neurodegenerativas. Por ello, mientras que la microglía DAM puede llevar a cabo la compactación de las placas amiloides y con ello limitar su toxicidad, se ha observado que la microglía no asociada a la placa puede desempeñar un papel en la propagación de la patología Tau y en la creación de un entorno proinflamatorio que podría resultar en la disfunción neuronal (Romero-Molina et al., 2021). Además, la hipoxia asociada a las placas de amiloide puede llevar a un agotamiento de la microglía que las rodea, lo que a su vez puede inducir neurotoxicidad (March-Diaz et al., 2021).

5.2.2.2.1. Receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF1R)

Otro factor importante para tener en cuenta es el receptor del factor estimulante de colonias 1, CSF1R, que se expresa en macrófagos y microglía y tiene la función de regular la proliferación, diferenciación y supervivencia de estos. Cuando hay una pérdida genética de CSF1R, las células microgliales no pueden desarrollarse correctamente, lo que resulta en la falta de población normal de microglía en el cerebro (Elmore et al., 2014). Se demostró que la administración de inhibidores de este receptor daba lugar a la

disminución de las placas amiloides, promoviendo el desarrollo de placas de núcleo denso (Romero-Molina et al., 2021). Estas placas se forman por la microglía fagocítica a partir de material A β poco organizado, compactando las fibrillas A β , y generando un material de núcleo denso que es “no digerible”, pudiendo representar un mecanismo de confinamiento mediado por macrófagos similar a los granulomas de la tuberculosis. En este fenómeno, los receptores tirosina quinasa TAM, Axl y Mer, desempeñan un papel crucial en el funcionamiento de la maquinaria molecular que permite lograr la formación de estas placas de núcleo denso. Axl y Mer ejercen funciones clave en macrófagos y otras células inmunes, como la fagocitosis de células apoptóticas (Huang et al., 2021).

5.2.2.2.2. Vía IL-10R/STAT3 en la fagocitosis microglial

La fagocitosis microglial también se ve debilitada por diferentes vías de señalización, como el caso de la vía IL-10R/STAT3. La IL-10, un factor endógeno con propiedades antiinflamatorias tiene la capacidad de bloquear la producción de diversos mediadores inflamatorios, reducir la expresión del MHCII y disminuir la respuesta inflamatoria de las células presentadoras de antígenos. En individuos con EA, los niveles de IL-10 se incrementan considerablemente y la vía de señalización IL-10/STAT3 se activa de manera anormal tanto en el plasma periférico como en el cerebro. Esta anomalía puede ocasionar trastornos inmunológicos que resultan en una baja capacidad de fagocitosis de la proteína β -amiloide, favoreciendo la acumulación de placas en el cerebro. Por lo tanto, bloquear esta vía podría restablecer el equilibrio inmunológico natural y promover la eliminación de la proteína A β en el cerebro (Liu et al., 2021).

5.2.2.2.3. Inflamasoma NLRP3

El inflamasoma NLRP3 parece tener un papel crucial en la patogénesis y el avance de la EA. Es un complejo proteico intracelular formado por la proteína sensora NLRP3, la proteína adaptadora asociada a la apoptosis, la proteína tipo Speck formada por un dominio de activación y reclutamiento de caspasa (ASC) y por la pro-caspasa 1 (Gold & El Khoury, 2015). La activación del inflamasoma NLRP3 deriva en la activación de la caspasa-1 y como consecuencia, se liberan citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β) y la interleucina-18 (IL-18) (Shao et al., 2015). Los oligómeros A β y las protofibrillas son capaces de inducir la formación de motas ASC, lo que desempeña un papel fundamental en la activación del inflamasoma NLRP3. Las motas de ASC liberadas por las células microgliales tienen la capacidad de unirse a la proteína A β , haciendo que aumente la tendencia de los péptidos a agregarse. Este proceso puede

inducir cambios neuropatológicos y contribuir a la progresión de la demencia relacionada con la EA (Lučiūnaitė et al., 2020).

5.2.2.2.4. Deterioro mitocondrial

Existe una estrecha asociación entre la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación impulsada por la microglía. La acumulación de los péptidos A β tiene diferentes efectos sobre la mitocondria, pues daña el ADN mitocondrial y altera la permeabilidad de la membrana mitocondrial, el metabolismo y el control de calidad mitocondrial, produciéndose la activación microglial y consecuentemente la neuroinflamación. Durante la EA se reduce la disponibilidad de nutrientes para las neuronas, entre ellos la glucosa, afectando al suministro de energía y generando daño por estrés oxidativo. El conjunto de mitocondrias dañadas no eliminadas por mitofagia provoca que la microglía activada libere contenido mitocondrial nocivo al entorno extracelular, como ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS), provocando daño en las neuronas y los astrocitos circundantes, lo que amplifica las respuestas inflamatorias. En esta situación, la neuroinflamación derivada de la disfunción mitocondrial desemboca en la pérdida de neuronas y en la alteración de los circuitos neuronales, lo que conduce hacia la EA (Li et al., 2022).

5.2.2.2.5. Disfunción sináptica

La pérdida de sinapsis es uno de los principales correlatos biológicos del deterioro cognitivo en la EA. La pérdida de sinapsis es anterior a la pérdida de neuronas, y existen abundantes evidencias que indican que la disfunción sináptica precede a su pérdida. La microglía es responsable de la eliminación mediante la fagocitosis de las sinapsis no funcionales. Sin embargo, en la EA se producen alteraciones en la fagocitosis y una reducción del mantenimiento de las sinapsis, lo que contribuye a la disfunción y la pérdida sináptica en la EA (Meftah & Gan, 2023).

La microglía está equipada con una variedad de receptores capaces de reconocer a A β y fagocitarla. Se ha sugerido que en etapas avanzadas de la enfermedad la exposición prolongada a A β es responsable del deterioro funcional de la microglía. Curiosamente, una reducción en la cantidad de microglía en un estudio en ratones 3xTg mejoró la cognición aunque no consiguió una reducción de la carga amiloide. La diferencia encontrada en este estudio fue la cantidad de microglía asociada a la placa. A pesar de que estos ratones presentaban una menor cantidad de microglía asociada con las placas,

no se observaron cambios en los niveles de A β ni tampoco en el número y tamaño de las placas, lo que sugiere que la microglía que rodea las placas no ejerce una influencia activa en su formación y crecimiento (Dagher et al., 2015; Rajendran & Paolicelli, 2018).

5.2.2.2.6. Contribución de la inmunidad adaptativa

Los linfocitos T, específicamente las células T CD4+ y CD8+, se infiltran en el cerebro en la EA. Su papel exacto en la patogénesis de la EA no está claro, ya que a pesar de que las células T CD4+ pueden tener un papel beneficioso al dirigirse a las placas β -amiloide, existen otros efectos negativos. La infiltración de éstas y de células T auxiliares (TH17) se ha asociado con apoptosis neuronal y aumento de citocinas proinflamatorias (J. Zhang et al., 2013). Las células T CD8+ citotóxicas se han relacionado con un empeoramiento de la EA. Las células T pueden modular la función y la respuesta de las células microgliales. Diversos estudios han demostrado que la inyección de células T CD4+ específicas de β -amiloide puede aumentar la carga de placas, la microgliosis, la neuroinflamación y el deterioro cognitivo (Machhi et al., 2021). Este hecho podría estar relacionado con la disminución de las funciones inmunosupresoras de las células T reguladoras. El posible papel de las células B en la EA es menos conocido, pero se ha observado su infiltración en el cerebro, pudiendo agravar la progresión de la enfermedad. El agotamiento de las células B puede tener un efecto terapéutico beneficioso, ya que restaura la función de las células microgliales y reduce la carga de placa de β -amiloide (Jorfi et al., 2023).

5.3. Estrategias terapéuticas y perspectivas futuras

A pesar de los avances científicos y médicos, el tratamiento de EA se ha enfrentado a un significativo fracaso terapéutico. Los fármacos utilizados hasta ahora no han logrado detener la progresión de la enfermedad ni mejorar de manera efectiva los síntomas. La complejidad de esta enfermedad neurodegenerativa, la falta de comprensión completa de sus mecanismos subyacentes y las limitaciones en el acceso de los medicamentos al cerebro son factores clave que contribuyen a este desafío. Por tanto, uno de los principales retos en el campo de la medicina actual es la creación de fármacos novedosos con características potentes para combatir la enfermedad (Vlamos, 2020).

El fracaso terapéutico en la EA puede atribuirse a varias causas. Por un lado, los modelos animales reproducen parcialmente la patología humana, por lo que los fármacos desarrollados a partir de ellos pueden estar dirigidos a dianas humanas que muestran unas

características muy diferentes a la de los modelos animales. Además, cuando se inicia el tratamiento en humanos, los daños en el tejido nervioso son ya demasiado graves e irreversibles. Todo esto hace que se limite su eficacia (Salomone et al., 2012). Por otra parte, las dianas seleccionadas no son completamente específicas para la EA, lo que puede afectar a rutas vitales para la supervivencia celular. Dado que el plegamiento incorrecto y la agregación de proteínas desempeñan un papel crucial en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, resulta esencial desarrollar una terapia que aborde específicamente este proceso (Kumar et al., 2016).

- **Terapias dirigidas a A β**

Existen diferentes enfoques terapéuticos para tratar este problema, como las terapias dirigidas a A β , donde se estudian moduladores de secretasa y modulares de la agregación de A β . En el primer caso, se busca inhibir la producción del péptido A β inhibiendo a las enzimas secretasas. En el caso de los estudios de inhibición de la β -secretasa (BACE1) se observa un empeoramiento cognitivo; estos ensayos, además, suelen interrumpirse por razones de seguridad, lo que implica que se tiene una comprensión escasa de los procesos en los que BACE1 está implicada (Hampel et al., 2021). Sin embargo, dado que la inhibición de esta secretasa tiene como objetivo prevenir la producción de A β en lugar de descomponer los agregados ya existentes, se ha sugerido que esta estrategia puede ser más efectiva como tratamiento profiláctico en etapas tempranas de la EA, antes de que se produzca la formación de los agregados o cuando el número de éstos es bajo. En este sentido se evaluó Verubecestat, demostrando efectos protectores sobre la acumulación de A β junto con una reducción de los niveles plasmáticos de A β (Oblak et al., 2022), aunque finalmente no demostró una mejora cognitiva en los pacientes tratados en los ensayos clínicos (Doggrell, 2019; Egan et al., 2018). La γ -secretasa es otro protagonista del procesamiento de APP, aunque la mayoría de los intentos de desarrollo de inhibidores para ésta secretasa se encontraron con problemas de toxicidad, llevando a la suspensión de dichos estudios. En este sentido, se buscan compuestos que activen a la α -secretasa para mejorar el procesamiento de la APP por la vía no amiloidogénica, como el caso de la acitretina.

En segundo lugar, se busca evitar la agregación de A β . Diversos compuestos naturales, como los polifenoles, el ácido gálico o el resveratrol, se han evaluado por su capacidad de inhibir la agregación de A β , demostrando ser eficaces en esta función. Sin

embargo, algunos (como los polifenoles) fallaron en las últimas etapas de los ensayos clínicos (Ramesh & Govindaraju, 2022).

Tal y como se ha mencionado anteriormente, se han desarrollado diferentes anticuerpos anti-A β , siendo el más reciente Lecanemab, un anticuerpo monoclonal humanizado que presenta alta afinidad por las protofibrillas solubles de A β . Lecanemab ha mostrado efectos beneficiosos en la progresión de la EA, resultando en un retraso del deterioro cognitivo en casos de demencia leve y Alzheimer temprano. No obstante, en casos de demencia moderada y grave, se observó que acorta este período. Estos resultados demuestran el potencial uso de Lecanemab en pacientes con EA en etapas tempranas, ya que es capaz de retrasar la velocidad de progresión de la enfermedad, reduciendo la necesidad de cuidados a largo plazo (Marsool et al., 2023).

- **Trasplante de microbiota fecal (FMT)**

El trasplante de microbiota fecal (FMT) se ha establecido como un tratamiento ampliamente aceptado y seguro para infecciones por microorganismos así como para otras enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, demostrándose que podría ser considerado como una opción terapéutica para la EA. El FMT provoca una disminución significativa de la carga amiloide y una mejora de la función cognitiva según un estudio en los cerebros de ratones tratados con FMT (Elangovan et al., 2023). Por ello, se postula que el aumento de la eliminación de A β podría estar relacionado con la renovación de los mecanismos de eliminación inducida por FMT.

- **Terapia con células madre**

Gracias a sus propiedades de autorrenovación y multipotencia, las células madre han impulsado avances significativos en la investigación y la medicina en todos los campos. Los trasplantes de células madre mesenquimáticas derivadas de la médula ósea humana (hBM-MSK) han mostrado mejoras en resultados clínicos y mejor rendimiento de los pacientes. En el caso de la EA, las hBM-MSK trasplantadas pueden diferenciarse en neuronas, generar factores neurotróficos que eviten la muerte celular, como BDNF y NGF, y evitar la muerte celular debida a A β y tau. En modelos de EA en ratones se ha conseguido una reducción del estrés oxidativo, observándose una notable mejoría en las capacidades cognitivas y la atenuación de la lesión neuronal generada por A β tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*. En este sentido, y a pesar de que no se trate de una terapia

relacionada con las células microgliales, es necesario mencionar las múltiples ventajas de las hBM-MSM como posible agente terapéutico contra la EA (Kim et al., 2023).

- **Anticuerpo monoclonal 4D9**

Existen otras opciones terapéuticas prometedoras, como el caso del anticuerpo monoclonal 4D9 para el tratamiento de la EA y otros trastornos neurodegenerativos. Este anticuerpo ha demostrado tener efectos positivos en la función de TREM2, pues tiene la capacidad de aumentar la expresión de éste en la superficie de las células microgliales, lo que impulsa su interacción con los ligandos y potencia su actividad biológica. Además, se ha evidenciado que este anticuerpo ayuda a prevenir la liberación de TREM2 soluble, lo que contribuye a mantener niveles estables de TREM2 en la membrana celular y fortalece su capacidad de activar vías de señalización intracelular. Este anticuerpo ha demostrado estimular la señalización dependiente de TREM2, mejorando la capacidad de las células microgliales para fagocitar sustancias dañinas, obteniéndose como resultado una reducción en la acumulación de materiales tóxicos y un aumento en la supervivencia celular. No obstante, aún se necesitan investigaciones adicionales para comprender completamente los mecanismos de acción de este anticuerpo y evaluar su eficacia (Schlepckow et al., 2020).

6. Conclusiones

Existe una compleja interacción entre la microglía y las placas amiloides en el contexto de la enfermedad de Alzheimer que tiene un importante papel en el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

- La microglía, como principal célula inmune del sistema nervioso central, desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria y en la eliminación de las placas amiloides, los agregados anormales de la proteína β -amiloide.
- En condiciones normales, la microglía es capaz de reconocer y eliminar las placas amiloides a través de la fagocitosis. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer la microglía puede presentar disfunciones influenciadas por factores genéticos o ambientales, así como por la activación crónica y la inflamación persistente que afectan a su capacidad de respuesta y de eliminación de las placas, lo que contribuye a su acumulación y a la progresión de la enfermedad.

- La activación de la microglía en respuesta a las placas amiloides puede desencadenar la liberación de citocinas inflamatorias, lo que genera un ambiente inflamatorio que contribuye al daño neuronal y la neurodegeneración.
- Comprender en detalle la interacción entre la microglía y las placas amiloides es fundamental para el desarrollo de enfoques terapéuticos efectivos. Se necesita más investigación para comprender los mecanismos moleculares y celulares involucrados, así como para explorar estrategias terapéuticas que modulen de manera favorable esta interacción.

7. Bibliografía

- Alliot, F., Godin, I., Pessac, B. (1999). Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Developmental Brain Research*, 117(2), 145-152.
- Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia neuropathologica*, 57(2), 87-105.
- Baalman, K., Marin, M. A., Ho, T. S. Y., Godoy, M., Cherian, L., Robertson, C., & Rasband, M. N. (2015). Axon initial segment-associated microglia. *Journal of Neuroscience*, 35(5), 2283-2292.
- Barage, S. H., & Sonawane, K. D. (2015). Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. In *Neuropeptides*, 52, 1-18.
- Billings, L. M., Oddo, S., Green, K. N., McGaugh, J. L., & LaFerla, F. M. (2005). Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron*, 45(5), 675-688.
- Bisht, K., Sharma, K. P., Lecours, C., Gabriela Sánchez, M., El Hajj, H., Miliot, G., Olmos-Alonso, A., Gómez-Nicola, D., Luheshi, G., Vallières, L., Branchi, I., Maggi, L., Limatola, C., Butovsky, O., & Tremblay, M. È. (2016). Dark microglia: A new phenotype predominantly associated with pathological states. *GLIA*, 64(5), 826-839.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. In *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), 5789.
- Castranio, E. L., Hasel, P., Haure-Mirande, J. V., Ramirez Jimenez, A. V., Hamilton, B. W., Kim, R. D., Glabe, C. G., Wang, M., Zhang, B., Gandy, S., Liddelov, S. A., & Ehrlich, M. E. (2023). Microglial INPP5D limits plaque formation and glial reactivity in the PSAPP mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 19(6), 2239-2252.
- Chen, Z. Y., & Zhang, Y. (2022). Animal models of Alzheimer's disease: Applications, evaluation, and perspectives. In *Zoological Research*, 43(6), 1026-1040
- Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annual review of immunology*, 35, 441-468.
- Condello, C., Yuan, P., Schain, A., & Grutzendler, J. (2015). Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A β 42 hotspots around plaques. *Nature Communications*, 6, 6176.
- Dagher, N. N., Najafi, A. R., Kayala, K. M. N., Elmore, M. R. P., White, T. E., Medeiros, R., West, B. L., & Green, K. N. (2015). Colony-stimulating factor 1 receptor inhibition prevents microglial plaque association and improves cognition in 3xTg-AD mice. *Journal of Neuroinflammation*, 12, 139.
- De, S., Van Deren, D., Peden, E., Hockin, M., Boulet, A., Titen, S., & Capecchi, M. R. (2018). Two distinct ontogenies confer heterogeneity to mouse brain microglia. *Development (Cambridge, England)*, 145(13).
- Deczkowska, A., Keren-Shaul, H., Weiner, A., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2018). Disease-Associated Microglia: A Universal Immune Sensor of Neurodegeneration. *Cell*, 173(5), 1073-1081.

- Dodart, J.-C., Meziane, H., Mathis, C., Bales, K. R., Paul, S. M., & Ungerer, A. (1999). Behavioral disturbances in transgenic mice overexpressing the V717F B-amyloid precursor protein. *Behavioral Neuroscience*, *113*(5), 982–990.
- Doggrell, S. A. (2019). Lessons that can be learnt from the failure of verubecestat in Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *20*(17), 2095–2099.
- Doody, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., Raman, R., Sun, X., Aisen, P. S., Siemers, E., Liu-Seifert, H., & Mohs, R., Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee, & Solanezumab Study Group (2014). Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, *370*(4), 311–321.
- Efthymiou, A. G., & Goate, A. M. (2017). Late onset Alzheimer's disease genetics implicates microglial pathways in disease risk. *Molecular neurodegeneration*, *12*(1), 43.
- Egan, M. F., Kost, J., Tariot, P. N., Aisen, P. S., Cummings, J. L., Vellas, B., Sur, C., Mukai, Y., Voss, T., Furtek, C., Mahoney, E., Harper Mozley, L., Vandenberghe, R., Mo, Y., & Michelson, D. (2018). Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, *378*(18), 1691–1703.
- Elangovan, S., Borody, T. J., & Holsinger, R. M. D. (2023). Fecal Microbiota Transplantation Reduces Pathology and Improves Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Cells*, *12*(1), 119.
- Elmore, M. R. P., Najafi, A. R., Koike, M. A., Dagher, N. N., Spangenberg, E. E., Rice, R. A., Kitazawa, M., Matusow, B., Nguyen, H., West, B. L., & Green, K. N. (2014). Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. *Neuron*, *82*(2), 380–397.
- Ennerfelt, H., Frost, E. L., Shapiro, D. A., Holliday, C., Zengeler, K. E., Voithofer, G., Bolte, A. C., Lammert, C. R., Kulas, J. A., Ulland, T. K., & Lukens, J. R. (2022). SYK coordinates neuroprotective microglial responses in neurodegenerative disease. *Cell*, *185*(22), 4135–4152.e22.
- Ferrer, I. (2022). Alzheimer's disease is an inherent, natural part of human brain aging: an integrated perspective. *Free neuropathology*, *3*, 3-17.
- Forman, M. S., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M.-Y. (2004). Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nature Medicine*, *10*(10), 1055–1063.
- Garaschuk, O., & Verkhratsky, A. (2019). Physiology of Microglia. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *2034*, 27–40.
- Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science (New York, N.Y.)*, *330*(6005), 841–845.
- Gold, M., & El Khoury, J. (2015). β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Seminars in immunopathology*, *37*(6), 607–611.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.-C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Bindert, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein X (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *83*(13), 4913–4917.
- Hampel, H., Vassar, R., De Strooper, B., Hardy, J., Willem, M., Singh, N., Zhou, J., Yan, R., Vanmechelen, E., De Vos, A., Nisticò, R., Corbo, M., Imbimbo, B. Pietro, Streffer, J., Voytyuk, I., Timmers, M., Tahami Monfared, A. A., Irizarry, M., Albala, B., ... Vergallo, A. (2021). The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biological psychiatry*, *89*(8), 745–756.
- Hansen, D. V., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2018). Microglia in Alzheimer's disease. *Journal of Cell Biology*, *217*(2), 459–472.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184–185.
- Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. El, Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., ... Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, *14*(4), 388–405.

- Hickman, S. E., Allison, E. K., & El Khoury, J. (2008). Microglial dysfunction and defective β -amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroscience*, 28(33), 8354–8360.
- Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., Yang, F., & Cole, G. (1996). Correlative Memory Deficits, A β Elevation, and Amyloid Plaques in Transgenic Mice. *Science*, 274(5284), 99–103.
- Huang, Y., Happonen, K. E., Burrola, P. G., O'Connor, C., Hah, N., Huang, L., Nimmerjahn, A., & Lemke, G. (2021). Microglia use TAM receptors to detect and engulf amyloid β plaques. *Nature Immunology*, 22(5), 586–594.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562.
- Jawhar, S., Trawicka, A., Jenneckens, C., Bayer, T. A., & Wirths, O. (2012). Motor deficits, neuron loss, and reduced anxiety coinciding with axonal degeneration and intraneuronal A β aggregation in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 196.e29-196.e40.
- Jorfi, M., Maaser-Hecker, A., & Tanzi, R. E. (2023). The neuroimmune axis of Alzheimer's disease. *Genome medicine*, 15(1), 6.
- Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, 77(1), 43–51.
- Kempuraj, D., Thangavel, R., Natteru, P. A., Selvakumar, G. P., Saeed, D., Zahoor, H., Zaheer, S., Iyer, S. S., & Zaheer, A. (2016). Neuroinflammation Induces Neurodegeneration. *Journal of neurology, neurosurgery and spine*, 1(1), 1003.
- Keren-Shaul, H., Spinrad, A., Weiner, A., Matcovitch-Natan, O., Dvir-Szternfeld, R., Ulland, T. K., David, E., Baruch, K., Lara-Astaiso, D., Toth, B., Itzkovitz, S., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2017). A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*, 169(7), 1276–1290.e17.
- Kim, S. G., George, N. P., Hwang, J. S., Park, S., Kim, M. O., Lee, S. H., & Lee, G. (2023). Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Applications in Neurodegenerative Disease Treatment and Integrated Omics Analysis for Successful Stem Cell Therapy. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 10(5), 621.
- Koopman, M. B., Ferrari, L., & Rüdiger, S. G. D. (2022). How do protein aggregates escape quality control in neurodegeneration? *Trends in Neurosciences*, 45(4), 257–271.
- Kumar, V., Sami, N., Kashav, T., Islam, A., Ahmad, F., & Hassan, M. I. (2016). Protein aggregation and neurodegenerative diseases: From theory to therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1105–1120.
- Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational neurodegeneration*, 9(1), 42.
- Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., Jun, G., DeStefano, A. L., Bis, J. C., Beecham, G. W., Grenier-Boley, B., Russo, G., Thornton-Wells, T. A., Jones, N., Smith, A. V., Chouraki, V., Thomas, C., Ikram, M. A., Zelenika, D., ... Seshadri, S. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 45(12), 1452–1458.
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59–70.
- Li, Y., Xia, X., Wang, Y., & Zheng, J. C. (2022). Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 19(1), 248.
- Liu, H., Zhou, Y. C., & Song, W. (2021). Involvement of IL-10R/STAT3 pathway in amyloid β clearance by microglia in Alzheimer's disease. *International immunopharmacology*, 101(Pt A), 108263.
- Lučiūnaitė, A., McManus, R. M., Jankunec, M., Rácz, I., Dansokho, C., Dalgėdienė, I., Schwartz, S., Brosseron, F., & Heneka, M. T. (2020). Soluble A β oligomers and protofibrils induce NLRP3 inflammasome activation in microglia. *Journal of Neurochemistry*, 155(6), 650–661.

- Machhi, J., Yeapuri, P., Lu, Y., Foster, E., Chikhale, R., Herskovitz, J., Namminga, K. L., Olson, K. E., Abdelmoaty, M. M., Gao, J., Quadros, R. M., Kiyota, T., Jingjing, L., Kevadiya, B. D., Wang, X., Liu, Y., Poluektova, L. Y., Gurumurthy, C. B., Mosley, R. L., & Gendelman, H. E. (2021). CD4⁺ effector T cells accelerate Alzheimer's disease in mice. *Journal of Neuroinflammation*, *18*(1), 272.
- March-Diaz, R., Lara-Ureña, N., Romero-Molina, C., Heras-Garvin, A., Ortega-de San Luis, C., Alvarez-Vergara, M. I., Sanchez-Garcia, M. A., Sanchez-Mejias, E., Davila, J. C., Rosales-Nieves, A. E., Forja, C., Navarro, V., Gomez-Arboledas, A., Sanchez-Mico, M. V., Viehweger, A., Gerpe, A., Hodson, E. J., Vizuete, M., Bishop, T., ... Pascual, A. (2021). Hypoxia compromises the mitochondrial metabolism of Alzheimer's disease microglia via HIF1. *Nature Aging*, *1*(4), 385–399.
- Marsool, M. D. M., Prajjwal, P., Reddy, Y. B., Marsool, A. D. M., Lam, J. R., & Nandwana, V. (2023). Newer modalities in the management of Alzheimer's dementia along with the role of aducanumab and lecanemab in the treatment of its refractory cases. *Disease-a-month : DM*, *69*(5), 101547.
- Medina, M., & Avila, J. (2014). New perspectives on the role of tau in Alzheimer's disease. Implications for therapy. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 540–547.
- Meftah, S., & Gan, J. (2023). Alzheimer's disease as a synaptopathy: Evidence for dysfunction of synapses during disease progression. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *15*, 1129036.
- Möller, H.-J., & Graeber, M. B. (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *248*(3), 111–122.
- Muñoz-Castro, C., Mejias-Ortega, M., Sanchez-Mejias, E., Navarro, V., Trujillo-Estrada, L., Jimenez, S., Garcia-Leon, J. A., Fernandez-Valenzuela, J. J., Sanchez-Mico, M. V., Romero-Molina, C., Moreno-Gonzalez, I., Baglietto-Vargas, D., Vizuete, M., Gutierrez, A., & Vitorica, J. (2023). Monocyte-derived cells invade brain parenchyma and amyloid plaques in human Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathologica Communications*, *11*(1), 31.
- Nayak, D., Roth, T. L., & McGavern, D. B. (2014). Microglia development and function. *Annual review of immunology*, *32*, 367–402.
- Oblak, A. L., Cope, Z. A., Quinney, S. K., Pandey, R. S., Biesdorf, C., Masters, A. R., Onos, K. D., Haynes, L., Keezer, K. J., Meyer, J. A., Peters, J. S., Persohn, S. A., Bedwell, A. A., Eldridge, K., Speedy, R., Little, G., Williams, S. P., Noarbe, B., Obenaus, A., ... Sukoff Rizzo, S. J. (2022). Prophylactic evaluation of verubecestat on disease- and symptom-modifying effects in 5XFAD mice. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, *8*(1), e12317.
- O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience*, *34*, 185–204.
- Qin, Q., Teng, Z., Liu, C., Li, Q., Yin, Y., & Tang, Y. (2021). TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mechanisms of ageing and development*, *195*, 111438.
- Rajendran, L., & Paolicelli, R. C. (2018). Microglia-mediated synapse loss in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, *38*(12), 2911–2919.
- Ramesh, M., & Govindaraju, T. (2022). Multipronged diagnostic and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Chemical science*, *13*(46), 13657–13689.
- Ribeiro Xavier, A. L., Kress, B. T., Goldman, S. A., De Lacerda Menezes, J. R., & Nedergaard, M. (2015). A distinct population of microglia supports adult neurogenesis in the subventricular zone. *Journal of Neuroscience*, *35*(34), 11848–11861.
- Rius-Pérez, S., Tormos, A. M., Pérez, S., & Taléns-Visconti, R. (2018). Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease? Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer?. *Neurologia*, *33*(2), 112–120.
- Romero-Molina, C., Navarro, V., Jimenez, S., Muñoz-Castro, C., Sanchez-Mico, M. V., Gutierrez, A., Vitorica, J., & Vizuete, M. (2021). Should we open fire on microglia? Depletion models as tools to elucidate microglial role in health and alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, *22*(18), 9734.
- Ross, C. A., & Poirier, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nature medicine*, *10* Suppl., S10–S17.

- Salloway, S., Sperling, R., Fox, N. C., Blennow, K., Klunk, W., Raskind, M., Sabbagh, M., Honig, L. S., Porsteinsson, A. P., Ferris, S., Reichert, M., Ketter, N., Nejadnik, B., Guenzler, V., Miloslavsky, M., Wang, D., Lu, Y., Lull, J., Tudor, I. C., ... Brashear, H. R. (2014). Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 370(4), 322–333.
- Salomone, S., Caraci, F., Leggio, G. M., Fedotova, J., & Drago, F. (2012). New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: Focus on disease modifying drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(4), 504–517.
- Sarlus, H., & Heneka, M. T. (2017). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of clinical investigation*, 127(9), 3240–3249.
- Savage, J. C., Carrier, M., & Tremblay, M. È. (2019). Morphology of Microglia Across Contexts of Health and Disease. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2034, 13–26.
- Schlepckow, K., Monroe, K. M., Kleinberger, G., Cantuti-Castelvetri, L., Parhizkar, S., Xia, D., Willem, M., Werner, G., Pettkus, N., Brunner, B., Sülzen, A., Nuscher, B., Hampel, H., Xiang, X., Feederle, R., Tahirovic, S., Park, J. I., Prorok, R., Mahon, C., ... Haass, C. (2020). Enhancing protective microglial activities with a dual function TREM 2 antibody to the stalk region. *EMBO molecular medicine*, 12(4), e11227.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussi re, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., Salloway, S., Chen, T., Ling, Y., O'Gorman, J., Qian, F., Arastu, M., Li, M., Chollate, S., Brennan, M. S., Quintero-Monzon, O., Scannevin, R. H., Arnold, H. M., ... Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50–56.
- Shao, B. Z., Xu, Z. Q., Han, B. Z., Su, D. F., & Liu, C. (2015). NLRP3 inflammasome and its inhibitors: A review. *Frontiers in pharmacology*, 6, 262.
- Shinjo, R., Imagama, S., Ito, Z., Ando, K., Nishida, Y., Ishiguro, N., & Kadomatsu, K. (2014). Keratan sulfate expression is associated with activation of a subpopulation of microglia/macrophages in Wallerian degeneration. *Neuroscience Letters*, 579, 80–85.
- Simard, A. R., Soulet, D., Gowing, G., Julien, J. P., & Rivest, S. (2006). Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron*, 49(4), 489–502.
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., & L ger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, 167, 231–255.
- Soto, C. (2003). Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(1), 49–60.
- Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2014). The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 82(4), 756–771.
- Stratoulia, V., Venero, J. L., Tremblay, M., & Joseph, B. (2019). Microglial subtypes: diversity within the microglial community. *The EMBO Journal*, 38(17), e101997.
- Subhramanyam, C. S., Wang, C., Hu, Q., & Dheen, S. T. (2019). Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Seminars in cell & developmental biology*, 94, 112–120.
- Tahami Monfared, A. A., Tafazzoli, A., Ye, W., Chavan, A., & Zhang, Q. (2022). Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling. *Neurology and Therapy*, 11(2), 863–880.
- Tang, Y., & Le, W. (2016). Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular neurobiology*, 53(2), 1181–1194.
- Thal, D. R., & F ndrich, M. (2015). Protein aggregation in Alzheimer's disease: A β and τ and their potential roles in the pathogenesis of AD. *Acta neuropathologica*, 129(2), 163–165.
- Vabulas, R. M., Raychaudhuri, S., Hayer-Hartl, M., & Hartl, F. U. (2010). Protein folding in the cytoplasm and the heat shock response. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(12), a004390.
- Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(5), 421–430.

- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9–21.
- Van Gool, B., Storck, S. E., Reekmans, S. M., Lechat, B., Gordts, P. L. S. M., Pradier, L., Pietrzik, C. U., & Roebroek, A. J. M. (2019). LRP1 Has a Predominant Role in Production over Clearance of A β in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 56(10), 7234–7245.
- Vlamos, P. (Ed.). (2020). *GeNeDis 2018* (Vol. 1195). Springer International Publishing.
- Wendimu, M. Y., & Hooks, S. B. (2022). Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Cells*, 11(13), 2091
- Wlodarczyk, A., Holtman, I. R., Krueger, M., Yogeve, N., Bruttger, J., Khorrooshi, R., Benmamar-Badel, A., Boer-Bergsma, J. J., Martin, N. A., Karram, K., Kramer, I., Boddeke, E. W., Waisman, A., Eggen, B. J., & Owens, T. (2017). A novel microglial subset plays a key role in myelinogenesis in developing brain. *The EMBO Journal*, 36(22), 3292–3308.
- Wyss-Coray, T., & Mucke, L. (2002). Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. *Neuron*, 35(3), 419–432.
- Yang, L., Liu, C. C., Zheng, H., Kanekiyo, T., Atagi, Y., Jia, L., Wang, D., N'songo, A., Can, D., Xu, H., Chen, X. F., & Bu, G. (2016). LRP1 modulates the microglial immune response via regulation of JNK and NF-KB signaling pathways. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 304.
- Zhang, H., Ma, Q., Zhang, Y. W., & Xu, H. (2012). Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. *Journal of neurochemistry*, 120 Suppl 1(Suppl 1), 9–21.
- Zhang, J., Ke, K. F., Liu, Z., Qiu, Y. H., & Peng, Y. P. (2013). Th17 Cell-Mediated Neuroinflammation Is Involved in Neurodegeneration of A β 1-42-Induced Alzheimer's Disease Model Rats. *PLoS one*, 8(10), e75786.
- Zvěřová, M. (2019). Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical biochemistry*, 72, 3–6.