

# La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer

## Nuroinflammation as a triggering factor for Alzheimer's disease

Inelia Morales G.<sup>1</sup>, Gonzalo Farías G.<sup>2</sup> y Ricardo B. Maccioni B.<sup>3</sup>

*The progressive increase in life expectancy of the world population has fostered a major concern in order to find effective avenues for diagnosis of treatment of Alzheimer's disease (AD). Even though AD pathogenesis is still unclear, new advances have allowed to understand that exposure of individuals to a series of environmental risk factors, named to as damage signals, play a main role in triggering the disease. This is important for AD prevention but also for the search of new treatment approaches. Activation of innate immunity in the central nervous system (CNS), essentially microglial cells, appears to be a key element in the neurodegenerative pathway. As a matter of fact, when microglia cells are exposed continuously to damage signals such as metabolites from conditions of hyperlipidemia, hyperglycemia, oxidative stress, head injury and trauma, recurrent infections, in addition to supramolecular aggregates such as tau filaments or b-amyloid oligomers, among other anomalous protein filaments, they respond by triggering the inflammatory cascade. On this basis, we have postulated the neuroimmunomodulation hypothesis for Alzheimer's Disease. Therefore, we postulates that a long-term activation of brain innate immunity by a converging set of damage signals constitute a unifying mechanism that triggers the inflammatory cascade, thus leading to irreversible alteration in the neuronal cytoskeleton. These concerted alterations in signaling mechanisms will lead in neuronal cells to a final common pathway, tau hyperphosphorylations, with the consequent self-aggregation of modified tau and formation of paired helical filaments (PHFs), as the main triggering event for neurodegeneration in AD.*

**Key words:** Alzheimer's disease, mycroglia, innate immunity, neuroinflammation, cytokines, tau protein, neurofibrillar tangles.

*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (1): 49-57*

**Abreviaciones importantes:** EA (enfermedad de Alzheimer); PHFs (filamentos pareados helicoidales); ONF (ovillos neurofibrilares); SNC (sistema nervioso central), Ab (péptidos beta amiloide).

Recibido: 01/12/2009

Aceptado: 03/03/2010

Laboratorio de Neurociencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile y Centro Internacional de Biomedicina (ICC):

<sup>1</sup> Tesista Ingeniería en Biotecnología Molecular, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> M.D.

<sup>3</sup> Ph.D.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en los adultos mayores y se ha asociado, entre otros factores, al aumento en las expectativas de vida y longevidad de las personas en países industrializados, pero también en el mundo en desarrollo. Esta patología se caracteriza por una progresiva pérdida de memoria, deterioro cognitivo y cambios en la personalidad<sup>1</sup>. La prevalencia de la EA es de un 1% en individuos entre 60-64 años, y se ha visto que aumenta exponencialmente con la edad, tanto que en segmentos etáreos que superan los 85 años la prevalencia de la EA llega a un 50%<sup>2</sup>. Sólo en EE.UU. los casos de EA son alrededor del 70% del total de los casos de demencia en personas que superan los 71 años<sup>3</sup>. Este panorama plantea un gran problema para la salud pública de los países y genera un gran desafío para la ciencia médica. Por otra parte, el aumento en el promedio de la expectativa de vida otorga preponderancia a la esfera de la prevención, considerando, la gran preocupación actual por mejorar la calidad de vida de los adultos mayores.

La EA es una enfermedad multifactorial, generalmente de tipo esporádica, pues solo el 2% de los casos corresponden al denominado Alzheimer de tipo familiar relacionado a mutaciones puntuales específicas<sup>4</sup>. Esta enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por la formación de dos tipos de agregados de proteínas en el cerebro: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (NTFs), formados por amiloide (A) y tau alterada, respectivamente<sup>5</sup>. Evidencias histológicas indican que los NTFs formados por la autoagregación de la proteína tau hiperfosforilada y agregada en filamentos helicoidales pareados (PHFs), son patognomónicos de la enfermedad, y que la patología de tau se correlaciona directamente con su evolución clínica<sup>4,5</sup>.

Entre los factores de riesgo de la EA encontramos la vulnerabilidad y/o susceptibilidad genética debida a polimorfismos entre determinados grupos de sujetos<sup>6</sup>. Por otro lado, también existen antecedentes de diversos factores que incrementan el riesgo de desarrollar EA como traumatismos craneoencefálicos, una dieta rica en grasas, alteraciones en la

homeostasis del colesterol, deficiencias de vitamina B12, infecciones recurrentes<sup>7</sup> y sobrecarga de hierro redox en el cerebro<sup>8</sup>, entre otros. Ninguno de los anteriores parece ser un factor etiológico directo<sup>9</sup>, sino que más bien actuarían como señales de daño, que se traducen molecularmente en: estrés oxidativo, cambios en la respuesta inmune, activación de las células gliales (involucrando la producción de citoquinas proinflamatorias y de señalización anómalas), anormalidades proteicas (alteraciones postraduccionales y agregación de la proteína tau y formación de agregados de péptido-amiloide), alteraciones sinápticas y factores neurotóxicos<sup>10</sup>.

Uno de los grandes problemas en la investigación actual sobre la EA reside en la carencia de un paradigma conceptual integrado y coherente que explique su patogénesis. Esta carencia ha dificultado la búsqueda de nuevas drogas para una adecuada terapia farmacológica, considerando que toda nueva droga debe orientarse hacia blancos bien definidos para atacar molecularmente blancos terapéuticos relevantes para la fisiopatología de la EA desde sus estadios iniciales. Así, considerando esta necesidad de un marco teórico confiable y recogiendo abundante evidencia de diversos grupos de investigación a nivel mundial, hemos propuesto como hipótesis central que, una activación de largo plazo en el sistema inmune innato, producto de un conjunto de alteraciones individuales de factores de riesgo, constituye un mecanismo unificado capaz de gatillar una cascada inflamatoria que converge en alteraciones en el citoesqueleto (agregación de tau, formación de PHFs) con consecuencias neurodegenerativas<sup>9</sup>. Esta hipótesis, que hemos denominado de la neuroinmunomodulación<sup>9</sup>, provee una base conceptual científicamente fundamentada, además de un mecanismo unificado que explique la diversidad de los factores de riesgo, su exposición a largo plazo y la respuesta individual a tales daños.

## Diferentes factores de daño desencadenan la neurodegeneración del tipo Alzheimer

La EA se ha transformado en el caso más común de demencia y podría alcanzar proporcio-

nes epidémicas, si es que no se encuentra cura o tratamiento efectivo en la próxima década. Esta enfermedad se proyecta como el mayor problema de salud pública y una de las más costosas de la sociedad moderna por el aumento en la expectativa de vida, sin considerar además, la desgastante sobrecarga económica y la responsabilidad emocional que ésta significa para los parientes de quienes la padecen<sup>11</sup>. Por ello se hace urgente la búsqueda de conocimientos que descifren las bases moleculares y celulares de esta devastadora enfermedad, para desarrollar mecanismos de prevención y tratamientos efectivos para combatir su patología.

Aunque en mucho de los casos, las causas que detonan la EA son más bien desconocidas, los expertos coinciden en que en la EA, así como en otras condiciones crónicas, se desarrolla como un resultado de múltiples factores que convergen en la misma causa, pero también declaran que el mayor factor de riesgo para la enfermedad es el aumento de la edad<sup>3</sup> y esto se evidencia en que la enfermedad la padecen principalmente individuos mayores de 65 años.

Por otro lado, 2 a 5% de los casos de EA<sup>3,4</sup> son causados por una rara variación genética, mutaciones descritas en un pequeño número de familias alrededor del mundo. Estos individuos pueden desarrollar la enfermedad antes de los 65 años o incluso en algunos casos, antes de los 30 años<sup>3</sup>. Un ejemplo de la relación entre factores genéticos de susceptibilidad y la EA es la presencia del alelo *apolipoproteína 4* (Apo 4). Esta es una de las formas alélicas del gen ApoE que aumenta el riesgo de desarrollar EA. Si bien, este polimorfismo aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad, ésta no se manifiesta necesariamente<sup>3,12,13</sup>, a diferencia de las mutaciones en los genes de PSI, PS2 o la proteína APP donde sí hay correlación con la aparición temprana de la enfermedad.

Se cuenta con abundante evidencia de la relación entre factores metabólicos y el riesgo de desarrollar EA. El rol del metabolismo lipídico queda de manifiesto al considerar que la *apolipoproteína E* (incluido el genotipo 4/4) cumple importantes funciones en la movilización del colesterol en el torrente sanguíneo, al igual que ocurre con otras lipoproteínas. Se ha relacionado el desarrollo de algunos desordenes

neurodegenerativos con la alteración en la actividad de lipoproteínas neuronales así como también en la homeostasis del colesterol y otros lípidos de importancia en la actividad neuronal<sup>7,14</sup>.

El cerebro es el órgano humano más rico en colesterol, y éste es cerca del 20-25% del total de los lípidos en la membrana plasmática de las neuronas<sup>6</sup>. El colesterol cerebral es principalmente sintetizado localmente en el SNC. Se estima que durante el desarrollo del SNC las neuronas sintetizan más colesterol del que necesitan para su crecimiento y sus procesos sinaptogénicos, pero una vez que maduran las neuronas se reduce la síntesis endógena y la neurona comienza a depender del colesterol sintetizado y secretado por los astrocitos<sup>15</sup>.

El colesterol influye en la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP) y en la producción de péptidos-amiloide<sup>16</sup>. El alto contenido de colesterol en las balsas lipídicas de las membranas celulares, facilita la ruptura de la proteína precursora del amiloide, induciendo la producción de A que se ha relacionado al desarrollo de EA<sup>16</sup>.

Por su parte, el metabolismo glucídico tiene una clara relación con el funcionamiento encefálico, tanto en condiciones normales como en diversas patologías. El cerebro humano utiliza la glucosa como fuente de energía y, por ende, la homeostasis de este sustrato es clave para la mantención celular, la neurogénesis, la regulación de neurotransmisores, la supervivencia celular y la plasticidad sináptica, entre otros procesos claves en el desarrollo cognitivo de la persona. Por lo que, en un cuadro diabético, niveles tóxicos de insulina influirán negativamente en la función y la supervivencia neuronal<sup>17</sup>. La presencia de cuadros de hiperinsulinemia se correlaciona con la remoción anormal de A conduciendo a alteraciones en la proteína tau, traducidos en la hiperfosforilación de ésta por efecto del aumento en la actividad de las proteínas quinasas cdk5 y GSK3-. Estas alteraciones celulares convergerían en cascadas de degeneración neuronal involucradas en el desarrollo de EA<sup>17</sup>.

Estudios recientes demuestran que el estrés oxidativo también constituye un motivo en el desarrollo de la EA. La capacidad redox de metales tales

como hierro, cobre y zinc sirve como mediador en el desarrollo de condiciones neurodegenerativas<sup>8</sup>. El estrés oxidativo, que se define por la generación de una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS), es altamente dañino ya que conduce a la alteración en la estructura de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular<sup>8</sup>. Altos niveles de cobre y de hierro<sup>18</sup> han sido detectados en el plasma sanguíneo de personas con EA. Estos metales catalizan la producción de ROS por la reacción de Fenton originando radicales hidroxilos altamente reactivos<sup>8,18,19</sup>, por lo que la reactividad de estos metales puede estar relacionada a daño celular y neurodegeneración.

Por último, deseamos destacar el rol que pueden jugar factores externos, tales como una historia de traumatismos encefálicos, pues se ha demostrado que estos también aumentan el riesgo de desarrollar demencias de tipo neurodegenerativas, como se ha observado en el caso de la “*demencia pugilística*”, en donde se han descrito casos de formación difusa de placas seniles y la presencia de NTFs<sup>12,20</sup>.

### Los efectos extracelulares de tau

Por otra parte, la proteína tau es una proteína citosólica que cumple un papel fundamental en el mantenimiento de los microtúbulos de la célula neuronal y como componente del transporte axonal, por lo que cualquier alteración que sufra esta proteína se traduce en serias repercusiones en la estabilidad del citoesqueleto<sup>10, 21</sup>. Actualmente se sabe que, en la EA, la proteína tau es modificada producto de hiperfosforilación que conduce a su auto-agregación, desencadenando la desarticulación de los microtúbulos, lo que se traduce en trastornos en la actividad neuronal, provocando una pérdida en su capacidad de transmitir mensajes nerviosos y ocasionando finalmente el proceso neurodegenerativo<sup>22</sup>.

Si bien se han planteado diversas hipótesis para explicar la patogénesis de la EA y, aún hoy, este tema persiste en el foco central del debate científico, se ha llegado a concluir que las diferentes alteraciones en los mecanismos de señalización neuronales convergen en una ruta central común:

la hiperfosforilación de tau, como agente gatillante de la degeneración neuronal<sup>6</sup>.

Si bien los agregados de tau, que originan estructuras mayores como PHFs y posteriormente NFTs, son el agente clave en la neurodegeneración desencadenada desde el interior celular, es válido cuestionarse que efecto tendría tau en forma monomérica o en sus distintos estadios de modificación y agregación, una vez ocurrida la muerte celular, al entrar en contacto con otras células en el espacio extracelular.

Estudios en cultivos celulares en líneas de neuroblastoma expuestos a proteína tau han evidenciado que ésta se vuelve nociva para las células, sugiriendo que la acumulación de tau extracelular encontradas en patologías como la EA podría ser un agente de propagación de la muerte celular<sup>21,23</sup>. Eventualmente, el estado de agregación de la proteína en el medio extracelular sería una variable más con efecto dañino sobre las células y su toxicidad, parecería ser dependiente de los receptores muscarínicos involucrados en el aumento del calcio intracelular<sup>21</sup>. Por lo que sus efectos, a nivel de la alteración en la homeostasis del calcio intracelular, conllevarían a la hiperfosforilación de tau, lo cual estaría directamente relacionado con el explosivo deterioro celular en la EA<sup>23</sup>.

Actualmente en nuestro laboratorio se encuentran en curso estudios de la respuesta de cultivos celulares microgliales frente a la exposición de distintas variantes de tau y oligómeros de ésta. Resultados preliminares a partir de estudios morfológicos y ensayos bioquímicos muestran que las células microgliales serían activadas por agregados de proteína tau, lo que explicaría los efectos de variantes modificadas de tau que son liberados al extracelular como resultado de la muerte de ciertas poblaciones neuronales.

### Activación microglial e hipótesis de la Neuroinmunomodulación

Las células microgliales descritas por primera vez en 1932 por Del Río Hortega representan entre el 5-15% del total de la población celular cerebral, distribuyéndose mayoritariamente en el hipocam-

po y en la sustancia nigra<sup>24-27</sup>. Este tipo celular es considerado el macrófago del cerebro, capaz de realizar fagocitosis y presentación de antígenos, lo que lo convierte en la célula representante del sistema inmune en el SNC<sup>24-26</sup>. Bajo condiciones fisiológicas estas células presentan una morfología ramificada con una mínima expresión de moléculas asociadas con su función macrófaga<sup>26,27</sup>, estado celular que se ha denominado como inactivado.

Estas células pueden permanecer en su estado inactivado por largos períodos de tiempo, pero pueden, repentinamente, modificar su comportamiento ya que son altamente sensibles a los cambios del entorno, por lo que cuando reciben un estímulo fisiológico o patológico son capaces de migrar a la zona de la lesión e inducir su activación, la que esta asociada con el incremento en su proliferación<sup>26</sup>.

Una enorme variedad de señales tales como estructuras bacterianas, virales y fúngicas, proteínas endógenas anormales, factores del complemento, anticuerpos, citoquinas y quimioquinas, entre otros, son “sensados” por los receptores de las células microgliales lo que conduce a su activación<sup>24-26</sup>.

La activación microglial, además de aumentar la proliferación, induce cambios drásticos en su morfología celular la cual pasa de un estado altamente ramificado a un fenotipo ameboideo. Con la activación, también se induce la expresión de marcadores de superficie como el MHC II, la secreción de sustancias citotóxicas (radicales libres de oxígeno, óxido nítrico, etc) y la liberación de una variedad de citoquinas y factores de crecimiento<sup>24,28</sup>. Todas estas moléculas permiten la comunicación regulada de la célula activada con otras células microgliales inactivadas, con células cerebrales y del sistema inmunológico.

Actualmente hay evidencias de que existe una serie de señales de daño innatas que estarían involucradas en la detonación de la activación microglial y, dado su carácter constante, conllevarían a la activación permanente de las células provocando en ellas una sobre activación<sup>9</sup>.

Cuando se gatilla la sobre activación microglial, la constante liberación de factores citotóxicos y citoquinas pro-inflamatorias origina un fenómeno

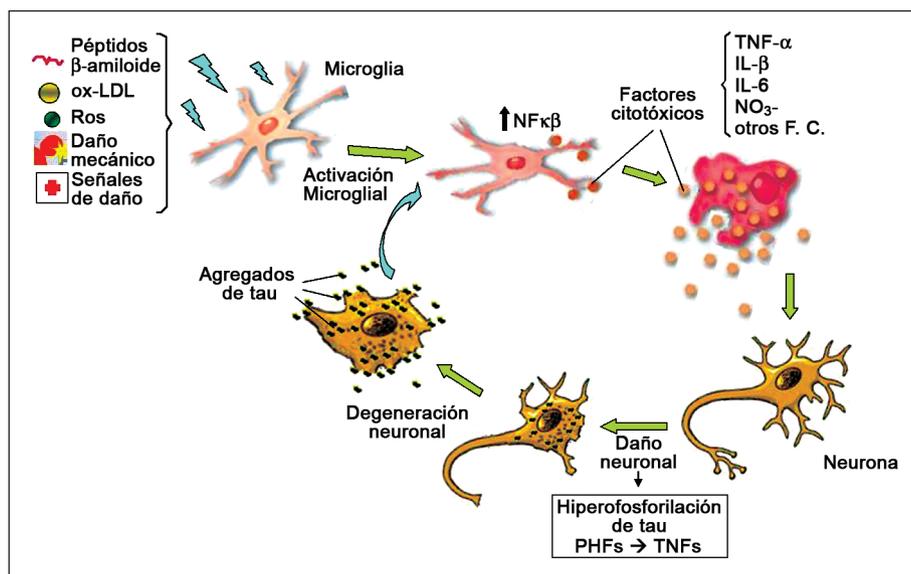
neuroinflamatorio el cual se ha evidenciado estar directamente relacionado con la degeneración neuronal, principalmente por efecto de las moléculas pro-inflamatorias<sup>9,28-30</sup>, lo cual implica a las microglías y las citoquinas como agentes claves en el desarrollo de desordenes neurodegenerativos como la EA<sup>31</sup>.

Estudios clínicos en pacientes que han recibido sistemáticamente drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs) muestran que estos presentan una disminución en la incidencia de EA, sugiriendo que el aminorar la inflamación cerebral ayudaría a prevenir o mantener baja la posibilidad de desarrollar EA<sup>9,10,32</sup>. Este último punto pone de manifiesto la importancia del papel que juegan las citoquinas proinflamatorias liberadas dada la activación glial<sup>29</sup>, por efecto de las señales de daño, como un agente principal en la patogénesis de la EA.

Por otra parte, como ya hemos descrito, factores tan diversos como traumatismos y golpes en la cabeza, alteraciones en la regulación del colesterol, cuadros diabéticos,, constantes infecciones, un alto consumo de grasas, deficiencia de vitamina B12, etc., incrementan el riesgo de padecer la EA<sup>9</sup>, pero ¿cómo se podría relacionar esto con la neuroinflamación?.

Todos estos factores que se arrastran por un tiempo prolongado en las personas se transforman, a largo plazo, en señales de daño que pueden ser “sensadas” por las células microgliales, es decir son traducidas en el organismo en una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, ox-LDL, AGEs, proteínas anormales y formación de agregados proteicos, entre otros. Todas estas señales internas activan la célula microglial mediante los receptores para productos finales de glicación avanzada (RAGEs) o bien por los receptores del tipo *Toll like receptors* (TLRs). Por otro lado traumatismos inducen la producción de oligómeros de A $\beta$ , productos finales de glicación avanzada (AGEs) y proteína S-100 lo que se suma al estímulo detonante de la activación microglial<sup>9,29</sup>.

Finalmente, la activación microglial se traduce en la detección de las señales de daño que inducen un aumento en la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B el que a su vez estimula la producción de sustancias citotóxicas y citoquinas pro-inflamatorias, tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, entre otras, que des-



**Figura 1.** Modelo de activación microglial conducente a la neurodegeneración del tipo de la enfermedad de Alzheimer. Células microgliales sensibles a diferentes señales de daño son sobreactivadas en el largo plazo, produciendo la liberación de compuestos citotóxicos hacia las neuronas (principalmente citoquinas proinflamatorias) que conducen al daño neuronal. Producida la degeneración neuronal, agregados de tau liberados al medio extracelular, contribuyen al ciclo de sobreactivación microglial.

encadenan la degeneración neuronal por diferentes vías, pero todas convergentes en la alteración de la proteína tau<sup>5,6,9,29</sup>. Una representación esquemática que ilustra la acción de las denominadas “señales de daño” en vía hacia la neurodegeneración se muestra en la Figura 1.

Con estos antecedentes, hemos propuesto la hipótesis de la Neuroinmunomodulación<sup>9</sup>, que explica el fenómeno de la activación de largo plazo del sistema inmune innato por un conjunto de factores de riesgo, constituyendo un mecanismo unificado que determina la detonación de la cascada inflamatoria que converge en alteraciones en el citoesqueleto (auto-agregación de tau y formación de PHFs) que confluye en la EA como un final común. Por otro lado, ocurrida la neurodegeneración, son liberados al medio extracelular los agregados de proteína tau alterada, los cuales estarían asociados a la mantención del estado activado de la célula microglial, además de ser agregados proteicos de carácter neurotóxico<sup>21,23</sup>.

## Conclusiones

La EA se puede explicar como un desorden neurodegenerativo asociado numerosas formas de daño que determinan en último término la activación de mecanismos de neurinmunoinflamación que a su vez se encuentran directamente relacionados con la activación microglial y elevados niveles de citoquinas proinflamatorias<sup>12,33</sup>. Sin embargo, la activación microglial es un proceso diverso fenotípica y funcionalmente, ya que se encuentra determinado por los tipos de estímulos, de la intensidad de éstos y el contexto en que estos se dan y no necesariamente será nocivo, pues, en una primera instancia, puede tener características neuroprotectoras<sup>26</sup>. En suma, es el balance entre el efecto neurotóxico contra el neuroprotector, así como la relación y balance entre los factores microgliales anti- y pro-inflamatorios, lo que determina el papel de la microglia juega en el desarrollo de una patología o en una condición de daño leve<sup>28</sup>.

## Resumen

*El constante aumento en la expectativa de vida en la población mundial ha incrementado la preocupación hacia la búsqueda de la comprensión de la Enfermedad de Alzheimer (EA), así como de su diagnóstico temprano y tratamiento. Actualmente la etiopatogenia que conduce al desarrollo de la EA es aún difusa, pero se ha llegado a comprender que la exposición a una serie de distintos factores de riesgo, o señales de daño, está asociada al desencadenamiento de la EA. Esto es muy importante no solo para la prevención de esta devastadora enfermedad sino también para la búsqueda de avenidas efectivas para su tratamiento. En efecto, la activación de la inmunidad innata en el sistema nervioso central (SNC), esencialmente por las células microgliales, son un elemento clave en el proceso neurodegenerativo, cuando éstas son expuestas por períodos prolongados a señales de daño. Entre éstas están la hiperlipidemia, hiperglicemia, estrés oxidativo, traumatismos, infecciones recurrentes, oligómeros de  $\beta$ -amiloides, agregados de tau, entre otros factores, los que desencadenarían una respuesta pro-inflamatoria persistente que conduce a la cascada neurodegenerativa. En base a esto, hemos postulado la teoría de la neuroinmunomodulación en la EA, y proponemos que la activación a largo plazo del sistema inmune innato por un conjunto de señales de daño constituye un mecanismo unificado que gatilla una cascada inflamatoria que conduce a alteraciones irreversibles en el citoesqueleto. Estos mecanismos anómalos de señalización molecular llevarían a una vía final común que es la hiperfosforilación de la proteína tau, su autoagregación y formación de los PHFs, como desencadenantes claves en la neurodegeneración y desarrollo de la EA.*

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, microglia, inmunidad innata, neuroinflamación, citoquinas, proteína tau, ovillos neurofibrilares.

## Referencias

- Weiner H L, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nature Reviews* 2006; 6: 404-16.
- Blennow K, de Leon M J, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2006; 368: 387-403.
- Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's diseases Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia* 2009; 5: 234-70.
- Maccioni R B, Farías G A, Rojo L E, Sekler M A, Kuljis R O. What have we learned from the tau hypothesis? *Current Hypotheses and Research Milestones in Alzheimer's Disease* Springer 2009; 49-62.
- Maccioni R B, Muñoz J P, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Archives of Medical Research* 2001; 32: 367-81.
- Maccioni R B, Rojo L E, Fernández J A, Kuljis R O. The role of neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1153: 240-6.
- Rojo L E, Sjöberg M K, Hernández P, Zambrano C, Maccioni R B. Roles of cholesterol and lipids in the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. *J Biomed Biotechnol* 2006; 1-17.
- Lavados M, Guillón M, Mujica M C, Rojo L E, Fuentes P, Maccioni R B. Mild cognitive impairment and Alzheimer patients display different levels of redox-active CSF iron. *J Alzheimers Dis* 2008; 2: 225-32.

9. Fernández J A, Rojo L E, Kuljis R O, Maccioni R B. The damage signals hipótesis of Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 329-33.
10. Maccioni R B. Nuevas Avenidas hacia el diagnóstico y tratamiento de los desordenes cognitivos: enfermedad de Alzheimer. *Medwave* 2008; Año VIII, N° 11.
11. Maccioni R B, Lavados M, Maccioni C B, Mendoza-Naranjo A. Biological markers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1 (4): 307-14.
12. Griffin W S, Sheng J G, Royston M C, Gentleman S M, McKenzie J E, Graham D I, *et al.* Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain Pathol* 1998; 8 (1): 65-72.
13. Strittmatter W J, Roses A D. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92 (11): 4725-7.
14. Sekler A, Jiménez J M, Rojo L, Pastene E, Fuentes P, Slachevsky A, *et al.* Cognitive impairment and Alzheimer's disease: Links with oxidative stress and cholesterol metabolism. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4 (4): 715-22.
15. Dietschy J M, Turley S D. Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res* 2004; 45 (8): 1375-97.
16. Kuo Y M, Emmerling M R, Bisgaier C L, Essenburg A D, Lampert H C, Drumm D, *et al.* Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252 (3): 711-5.
17. Neumann K F, Rojo L E, Navarrete L P, Fariás G, Reyes P, Maccioni R B. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications". *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 438-47.
18. Ozcankaya R, Delibas N. Malondialdehyde, superoxide dismutase, melatonin, iron, copper, and zinc blood concentrations in patients with Alzheimer disease: cross-sectional study. *Croat Med J* 2002; 43 (1): 28-32.
19. Perry G, Sayre L M, Atwood C S, Castellani R J, Cash A D, Rottkamp C A, *et al.* The role of iron and copper in the aetiology of neurodegenerative disorders: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2002; 16 (5): 339-52.
20. Mortimer J A, van Duijn C M, Chandra V, Fratiglioni L, Graves A B, Heyman A, *et al.* Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 2: 28-35.
21. Ávila J. The tau code. *Front Ag Neurosci* 2009; 1: 1.
22. Maccioni C, Arzola M E, Mujica L, Maccioni R B. Nuevos paradigmas en el estudio de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2003; 4 (Supl 2): 33-46.
23. Gómez-Ramos A, Díaz-Fernández M, Cuadros R, Hernández F, Ávila J. Extracellular tau is toxic to neuronal cells. *FEBS Letters* 2006; 580: 4842-50.
24. Venneti S, Wiley C A, Kofler J. Imaging microglial activation during neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4 (2): 227-43.
25. Kreutzberg G W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19 (8): 312-8.
26. Hanisch U K, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* 2007; 10 (11): 1387-94.
27. Ramírez-Expósito M J, Martínez-Martos J M. Modificaciones morfológicas y funcionales de la microglia en respuesta a procesos neurodegenerativos en el sistema nervioso central. *Arch Neurocién (Mex)* 1999; 4 (1): 21-34.
28. Li L, Lu J, Tay S S, Moochhala S M, He B P. The function of microglia, either neuroprotection or neurotoxicity, is determined by the equilibrium among factors released from activated microglia in vitro. *Brain Res* 2007; 1159: 8-17.
29. Rojo L E, Fernández J A, Maccioni A A, Jiménez J M, Maccioni R B. **Neuroinflammation: Implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease.** *Archives of Medical Research* 2008; 39: 1-16.
30. Hirsch E C, Hunot S. Neuroinflammation in

- Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009; 8 (4): 382-97.
31. Mrazek R E. Neuropathology and the neuroinflammation idea. *J Alzheimer's Dis* 2009; 18: 473-81.
32. McGeer PL, Rogers J, McGeer E G. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 271-6.
33. Desai B S, Schneider J A, Li J L, Carvey P M, Hendey B. Evidence of angiogenic vessels in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2009; 116 (5): 587-97.

---

Correspondencia:

Dr. Ricardo B. Maccioni  
Laboratorio de Biología Celular,  
Molecular y Neurociencias,  
Facultad de Ciencias, Universidad de Chile  
International Center for Biomedicine (ICC)  
Edificio Milenio, Las Encinas #3370,  
Ñuñoa, Santiago  
Sitio web: [www.ricardomaccioni.com](http://www.ricardomaccioni.com)  
Teléfonos: 562-978 7228 / 562-953 6362  
E-mail: [rmaccion@manquehue.net](mailto:rmaccion@manquehue.net)