



BIOCIENCIAS

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud

Vol. 11- año 2014

SEPARATA



EL SISTEMA INMUNE Y SU FUNCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Olazabal Olarreaga, IM.; Gil Alberdi, L.; Arias Navalón, JA.

Universidad Alfonso X el Sabio

Facultad de Ciencias de la Salud

Villanueva de la Cañada

© Del texto: Olazabal Olarreaga, IM.; Gil Alberdi, L.; Arias Navalón, JA.

febrero, 2014

http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCSREV14_001.pdf

© De la edición: CIENSALUD. Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad Alfonso X el Sabio.

28691, Villanueva de la Cañada (Madrid).

ISSN: 1696-8077

Editor: Gregorio Muñoz Gómez biociencias@uax.es

No está permitida la reproducción total o parcial de este artículo, ni su almacenamiento o transmisión por cualquier procedimiento, sin permiso previo por escrito de la revista BIOCIENCIAS.

EL SISTEMA INMUNE Y SU FUNCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Olazabal Olarreaga, Isabel María¹
Gil Alberdi, Laura²
Arias Navalón, José Antonio³

1. Profesora Asociada. Coordinadora de Inmunología. Grado en Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X el Sabio.
2. Profesora Asociada. Coordinadora de Genética. Grado en Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X el Sabio.
3. Decano de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X el Sabio.

Dirección de correspondencia : Isabel María Olazabal Olarreaga: iolazola@uax.es

RESUMEN:

La respuesta inmune consiste en una serie de procesos dirigidos a proteger el cuerpo frente a los numerosos microorganismos a los que estamos expuestos. La respuesta inmune se organiza en varias fases. La primera fase la componen un conjunto de barreras que impiden la entrada de los patógenos. En la segunda fase, se secretan señales de inflamación que atraen al lugar de la infección a las células del sistema inmune (SI) para combatir al patógeno. La fagocitosis es uno de los mecanismos de eliminación de los patógenos y al mismo tiempo es una señal de advertencia para otro tipo de células, los linfocitos T y B. En la tercera fase, los linfocitos T y B reconocen a los patógenos mediante receptores moleculares muy específicos. Como consecuencia de ello, los linfocitos forman un ejército de clones especializados para combatir al patógeno. En ocasiones, el SI se pone en marcha únicamente por señales de daño celular, sin la presencia de los patógenos. En la fase final tienen lugar la reparación y regeneración de tejido. El funcionamiento del SI en el cerebro es algo diferente. El tejido nervioso cerebral está formado por neuronas y células de la glía. Las células de la glía colaboran en el correcto funcionamiento neuronal. La microglía son una variedad de células de la glía que forman parte del SI. Son fagocitos, que normalmente ingieren restos de células muertas, pero cuando hay daño celular grave, desencadenan una respuesta inflamatoria que puede resultar perjudicial para las neuronas.

PALABRAS CLAVE: Sistema inmune, sistema nervioso, respuesta inmune, microglía, activación alternativa, activación clásica, inflamación estéril, neuroprotección, neurodegeneración.

ABSTRACT:

The immune response is a set of mechanisms designed to defend our body from the numerous microorganisms to which we are continually exposed. The immune response is organized in several phases. The first phase is composed of several barriers which avoid the entrance of pathogens. In the second phase, secretion of signals induce inflammation to attract cells of the immune system (IS) to fight against the pathogen. Phagocytosis is one of the mechanisms to eliminate the pathogens, but at the same time is a warning signal for other cell types, such as T and B lymphocytes. T and B lymphocytes recognize the pathogens with very specific receptors. As a consequence, lymphocytes form a specialized clone army to fight the pathogen. Occasionally, the IS is engaged by damage signals alone, without the presence of pathogens. The final phase involves tissue repair and regeneration. Within the central nervous system (CNS), the IS works in a particular way. The nervous tissue is composed of neurons and glia cells. Glia cells are essential for the correct neuronal functioning. Microglia cells are a variety of glia cells that belong to the IS of the brain. They are phagocytes that normally ingest death cells debris, but when there is severe tissue injury, they engage an inflammatory response that may result in neuronal damage.

KEYWORDS: Immune system, nervous system, immune response, microglia, classic activation, alternative activation, sterile inflammation, neuroprotection, neurodegeneration.

“Los salones académicos se están llenando de una nueva especie de científico de reciente aparición, el psiconeuroinmunólogo, que se gana la vida estudiando un hecho extraordinario: lo que pasa en nuestra cabeza puede afectar al funcionamiento del sistema inmune. Se creía que ambos campos se hallaban totalmente separados: el sistema inmunitario destruye las bacterias, crea anticuerpos, busca tumores; el cerebro crea poesía, inventa la rueda y tiene programas preferidos de televisión. Pero el dogma de la separación de los sistemas nervioso e inmunitario se ha hundido por la base. [...] Las pruebas de que el cerebro influye en el sistema inmunitario se remontan por lo menos a un siglo atrás, cuando se demostró que una rosa artificial desencadenaba una respuesta alérgica en un paciente.”

ROBER M SAPOLSKY.

¿Por qué las cebras no tienen úlceras?

1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) recibe información del medio ambiente externo e interno y es capaz de procesar dicha información para posteriormente enviar órdenes a todo el cuerpo. Es el sistema más complejo de nuestro organismo y su funcionamiento normal es esencial para la realización de tareas asimismo complejas. Las llamadas células de la microglía le protegen frente a microorganismos ajenos y otros potenciales agentes lesivos. En realidad, las células de la microglía forman parte de otro sistema mayor, el sistema inmune (SI). El SI está formado por un conjunto de células, de moléculas libres y de tejidos, organizados y encargados de defender a nuestro organismo frente a agentes extraños. Desde un punto de vista estructural, podríamos decir que se encarga de proteger lo propio de lo ajeno. Una parte del SI está diseñado ya desde nuestro nacimiento y puede actuar frente a agentes extraños de los que no posee ninguna información previa. Esta propiedad del SI se denomina inmunidad innata, y al SI implicado se le conoce como SI innato. Las células más características de la inmunidad innata son los fagocitos, que participan en los procesos llamados inflamación y fagocitosis. La otra parte del SI comienza a funcionar cuando entra un agente patógeno (capaz de producir enfermedad) externo, iniciándose un proceso denominado adaptación que irá generando una batería de moléculas específicas y de células especializadas que combatirán de forma sumamente eficaz al agente invasor. Este proceso se conoce como inmunidad adaptativa. Los mecanismos específicos que se ponen en marcha para combatir a los patógenos en este tipo de inmunidad incluyen, entre otros, la neutralización del patógeno a través de moléculas específicas o anticuerpos, la colaboración de unas células con otras y la citotoxicidad o capacidad de inducir la muerte de otras células.

Existe una comunicación bidireccional entre el SN y el SI. En esta revisión pretendemos introducir los mecanismos que posee el SI para identificar lo ajeno y describiremos los mecanismos para destruirlo. Analizaremos las particularidades que posee el SI en el cerebro y su funcionamiento tanto en la salud como en la enfermedad.

2. SISTEMA INMUNE

2.1. Sistema Inmune Innato

Nuestro organismo está continuamente expuesto a numerosos microorganismos ajenos. Sin embargo, solo unos pocos son capaces de causar enfermedades. Esto se debe a que existe el sistema inmune: un conjunto de moléculas y células coordinadas para detectar lo ajeno y destruirlo mediante diferentes procesos. En primer lugar, existen diferentes barreras que impiden la entrada de los microorganismos, tanto de forma pasiva como activa. La piel y las mucosas recubren la superficie del organismo y son el primer obstáculo para que los microorganismos no logren invadir los tejidos. Algunos mecanismos implicados son tan sencillos como la descamación, la acidez de la piel, la continuidad del epitelio mucoso, las mucinas segregadas o el moco. Pero también existen otros mecanismos más sofisticados, como la secreción de péptidos antimicrobianos por parte de las células epiteliales de la piel (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

En una fase ulterior, la inmunidad innata puede continuar con un proceso denominado **reconocimiento de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP)** (Poltorak A et al, 1998 y Ferrandon D et al 2007). El fundamento de dicho proceso es el siguiente: los patógenos poseen en su superficie o en su interior una serie de moléculas que son comunes a cientos de microorganismos ajenos que no están presentes en lo propio; por ejemplo, el lipopolisacárido de la pared de las bacterias Gram negativas, el ácido teicoico de las bacterias Gram positivas, las manosas en la paredes de los hongos o el RNA de doble cadena de los virus. Todos ellos son PAMP.

Cuando el patógeno atraviesa las barreras, sus PAMP son reconocidos por determinadas moléculas, presentes en algunas células humanas, también conocidas como receptores de Reconocimiento de Patrones moleculares (RRP).

Es importante destacar que algunas células presentes en las barreras que recubren la superficie del organismo, como los queratinocitos de la piel, o las células epiteliales presentan muchos RRP, por lo que son los primeros en dar la señal de alarma. ¿Cómo lo hacen? Solo la unión de los PAMP a sus receptores induce una cascada de procesos moleculares que culmina en la secreción de citoquinas inflamatorias (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012), un tipo particular de moléculas. Dichas citoquinas inducen el **proceso inflamatorio**, que consiste en la atracción y migración de otras células especializadas del SI, los leucocitos, a la zona de infección. Estos leucocitos circulan por la sangre hasta que son atraídos por las citoquinas. Entonces salen de los vasos sanguíneos hacia el tejido donde está el patógeno. Durante la inflamación, los leucocitos que atraviesan el endotelio vascular van acompañados de muchos factores solubles y mucho líquido. Estos y otros elementos constituyen la base de los signos que caracterizan al proceso inflamatorio: la tumefacción o hinchazón y el edema –por el aumento de volumen local-, el rubor –por aumento del flujo sanguíneo- y dolor por la estimulación de terminaciones nerviosas. La acumulación de las células y proteínas en la zona de infección ayuda a combatir al agente patógeno (Shi C et al, 2011, Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

Existen otros tipos celulares en la zona de entrada que juegan un papel muy importante en la inflamación; son los **fagocitos**, que incluyen a las células dendríticas (DC, *dendritic cells*) y los macrófagos. Tienen tres funciones principales: además de inducir inflamación, poseen gran capacidad de fagocitar, y por último son células captadoras y presentadoras de antígeno. En la inmunidad innata los fagocitos reconocen y captan al patógeno: primero lo reconocen mediante sus PAMP a través de RRP, lo que contribuye a amplificar la señal inflamatoria. Después, algunos de los RRP junto con otros tipos de receptores inducen la **fagocitosis de los patógenos** (Underhill DM et al, 2011 y Olazabal I et al, 2002). La fagocitosis consiste en ingerir a los patógenos, de modo que quedan secuestrados dentro de los fagocitos y son eliminados dentro del propio fagocito. El patógeno es eliminado al ser digerido mediante enzimas degradativas y al interactuar con tóxicos radicales libres de oxígeno (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

Existen muchas proteínas solubles presentes en la sangre y que se extravasan hacia el tejido infectado como parte del proceso inflamatorio; su función es ayudar a mejorar y hacer más rápida la fagocitosis, mediante el proceso llamado **opsonización**. Este proceso consiste en recubrir a los patógenos marcándolos para una fagocitosis más eficiente. Algunas de estas proteínas son RRP solubles, mientras que otras son las proteínas de la cascada del **complemento** (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012). Gracias a los mecanismos descritos, las células de la inmunidad innata, contienen localmente al patógeno, mientras envían señales moleculares a los leucocitos circulantes para que acudan al foco de infección.

En la inflamación acuden muchas células del SI: los neutrófilos, que representan el 70% de todas las células blancas (leucocitos) de la sangre; los monocitos -leucocitos circulantes que en los tejidos se transforman en macrófagos-, y los linfocitos NK (*natural killer*). Días más tarde, durante la respuesta inmune adaptativa o en una segunda infección, las señales inflamatorias atraerán a linfocitos efectores y a linfocitos de memoria (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

Los neutrófilos tienen también capacidad fagocítica y junto con las DC y los macrófagos ingieren y destruyen al patógeno. Por su parte, las células NK se encargan de eliminar a las células infectadas (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012). En la tabla 1 se muestra un cuadro-resumen de los diferentes tipos de elementos y mecanismos que participan del SI innato.

MOLÉCULAS	PAMP (Patógenos)-Receptores (RRP) DAMP (Daño)-Receptores (RRP) Citoquinas Inflamatorias RRP solubles y Complemento
CÉLULAS	Fagocitos: Macrófagos, Neutrófilos, Células Dendríticas Linfocitos NK (Natural Killer)
MECANISMOS	Inflamación Fagocitosis

Tabla 1: La respuesta inmune innata tiene varios componentes, tanto a nivel molecular, como celular, que pueden: a) reconocer al agente extraño (PAMP y DAMP: Patrones Moleculares Asociados tanto a Patógenos como a Daño tisular), y b) desencadenar los mecanismos para eliminar al patógeno o para solicitar la ayuda adicional del SI adaptativo.

Todo el complejo entramado que hemos visto hasta aquí puede ser insuficiente para acabar con el patógeno. Muchos microorganismos se duplican tan rápidamente que no da tiempo a destruir al patógeno, aunque sí a controlarlo. La evolución ha encontrado solución a este problema con la inmunidad adaptativa.

2.2. Sistema Inmune Adaptativo

El SI adaptativo está formado por un conjunto de receptores y de células muy específicas frente a los agentes extraños. Estas células, los linfocitos T y B, se coordinan mediante la secreción de unas moléculas llamadas citoquinas y mediante contactos directos entre ellas para la destrucción del patógeno o de la célula infectada. Los mecanismos que se desencadenan en la inmunidad adaptativa destacan por las siguientes características: son muy específicos, se induce una gran proliferación, denominada “expansión clonal”, y se genera la llamada memoria inmunológica.

Del mismo modo que en la inmunidad innata, en la adaptativa hay un reconocimiento del patógeno y después una respuesta efectora. La principal diferencia es que en la inmunidad adaptativa se detectan fragmentos pequeños de patógenos ajenos que se denominan **antígenos**. Estas moléculas son superespecíficas y son reconocidas por receptores también superespecíficos: el **BCR (receptor de Células B)** y el **TCR (receptor de Células T)**, capaces de distinguir un aminoácido diferente entre dos péptidos similares de unos 15-20 aminoácidos. ¿Cómo podemos tener receptores para el gran número de antígenos a que se ve continuamente expuesto el organismo? En las células eucariotas no existe un número comparable de genes que puedan codificar la síntesis de moléculas para tal cantidad de antígenos. El SI se enfrenta a este desafío mediante complejas recombinaciones génicas en las células precursoras de los linfocitos T y B. Esto se lleva a cabo en lugares específicos del organismo, el timo y la médula ósea respectivamente. Estas recombinaciones se producen al azar y dan lugar a un repertorio enorme (unos cien mil millones) de linfocitos B y T diferentes, con sus receptores únicos, capaces de reconocer unos cien mil millones de antígenos de diferentes patógenos. ¿Cómo distinguen esos receptores generados al azar lo propio de lo ajeno? Mediante un proceso de selección en el que sólo sobreviven los linfocitos que no reconocen lo propio (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

¿Cómo puede un linfocito con su receptor específico reconocer a un patógeno a lo largo de todo el organismo? El SI dispone de varias soluciones:

a) **El sistema linfático**, un conjunto de vasos independientes del sistema circulatorio, recoge líquido intersticial (que está en el medio intercelular) y posibles patógenos y los lleva hacia unas estructuras especializadas, **los ganglios linfáticos**, punto de encuentro con los linfocitos T y B. En ocasiones, los patógenos no llegan solos al ganglio sino que son captados en la periferia por las **DC**. Estas células son altamente eficaces en la captación y presentación de antígenos y migran hasta los ganglios, llevando dentro de ellas los patógenos. En las DC, el patógeno es degradado mediante fagocitosis o endocitosis y se fragmenta. Algunos péptidos derivados del patógeno son a continuación **presentados** en la superficie de la célula para ser mostrados a los linfocitos T (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

b) Los linfocitos T y B circulan por la sangre y entran en los ganglios, donde localizan el antígeno sin necesidad de buscarlo por todo el organismo.

c) Cuando los linfocitos encuentran el péptido derivado del patógeno -el antígeno-, frente al que tienen un receptor específico, se induce una gran proliferación, denominada **expansión clonal**. En este proceso se producen millones de linfocitos específicos frente a un patógeno dado. Además, los linfocitos activados se **diferencian** y dan lugar a un subtipo de linfocito que será particularmente eficaz para combatir a ese patógeno específicamente (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

d) Por último, los linfocitos diferenciados, denominados **linfocitos efectores**, se encargan de eliminar a los patógenos en el lugar de la infección. Para ello los linfocitos migran atraídos por las señales inflamatorias a dicha zona afectada. Los linfocitos efectores combaten el patógeno utilizando diferentes mecanismos dependiendo de que sean linfocitos T citotóxicos o linfocitos T cooperadores. Los primeros, los **T citotóxicos**, inducen la muerte de las células infectadas., Los segundos, los **T cooperadores**, activan a otras células, por ejemplo fagocitos o células NK, mediante citoquinas o mediante contacto directo para que esas células combatan hasta 1000 veces mejor al patógeno. (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

En el caso de los **linfocitos B**, una vez reconocen al patógeno, proliferan mediante la “expansión clonal” y se diferencian a **células plasmáticas**. La función de las células plasmáticas es la superproducción de anticuerpos y su secreción para que lleguen a todo el organismo. Los **anticuerpos** son moléculas que reconocen a los antígenos de los patógenos con gran especificidad con el objetivo de ayudar a eliminarlos. Cuando hay una inflamación, los anticuerpos entran con mayor facilidad en las zonas infectadas y allí ejercen sus funciones.

Algunos anticuerpos actúan neutralizando al patógeno, de manera que bloquean su entrada en los tejidos. Otros anticuerpos opsonizan (recubren) a los patógenos para una mejor fagocitosis, o los opsonizan para inducir la citotoxicidad mediada por las células NK (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

Una vez resuelta la infección, casi todos los linfocitos que han participado para resolverla mueren, excepto unos pocos que se diferencian en **linfocitos T y B de memoria**. Los linfocitos de memoria circulan por el organismo vigilando futuras re-infecciones. La respuesta de un linfocito de memoria frente a una re-infección es mucho más rápida y eficiente. Esto tiene su reflejo en la clínica: en general, la sintomatología se prolonga durante más tiempo en una primera infección que en sujetos ya expuestos anteriormente a la misma infección (Fainboim L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012). En la tabla 2 se muestra un cuadro-resumen con los diferentes tipos de elementos y mecanismos que participan del SI adaptativo.

MOLÉCULAS	BCR y TCR (Receptor de Células B y Receptor de Células T) Citoquinas Anticuerpos
CÉLULAS	Linfocitos B Linfocitos T Células Dendríticas
MECANISMOS	Neutralización Opsonización para la fagocitosis Citotoxicidad Colaboración: Activación de otras Células

Tabla 2. La Respuesta Inmune adaptativa tiene varios componentes, tanto a nivel molecular, como celular. Gracias a estos componentes se puede a) reconocer al agente extraño (BCR y TCR) y b) desencadenar los mecanismos para eliminarlo.

2.3. Respuesta Inmune sin patógeno. Inflamación estéril por daño celular.

Puede existir respuesta inmune sin patógeno exterior. Por ejemplo, en el SNC es poco frecuente tener infecciones por bacterias, virus, hongos o parásitos. Sin embargo, existen respuestas inmunes frente a un traumatismo craneal o frente a una degeneración neuronal. En estas circunstancias, la respuesta inmune se denomina “estéril”. La respuesta inmune innata se dispara gracias al **reconocimiento del daño celular** a través de unas moléculas denominadas **DAMP** (*Danger-associated molecular patterns* o Patrones Moleculares Asociados a Daño) (Tabla 1). Los DAMP son moléculas intracelulares que se liberan al exterior en momentos de estrés celular, daño o necrosis celular. A pesar de no ser moléculas extrañas, los DAMP se unen a receptores en la superficie de los fagocitos del SNC, también llamadas células de la microglía, e inducen la producción de citoquinas inflamatorias, al igual que hacen los PAMP de los patógenos (Fainboim, L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012 y Patterson ZR et al, 2012).

La inflamación es responsable de atraer a muchos otros fagocitos, como monocitos y neutrófilos, que combaten al patógeno. La inflamación puede ser local: tras el reconocimiento de DAMP se induce la atracción de leucocitos que provienen del propio SNC, pero no de la sangre. En otras ocasiones, la inflamación induce la alteración de la permeabilidad de los vasos sanguíneos del SNC, que conforman la denominada “barrera hematoencefálica (BHE)”. En este tipo de inflamación, diversos leucocitos de la sangre son atraídos hacia el lugar del daño celular. Esta distinción entre barrera intacta y barrera anómalamente permeable podría ser crítica en las enfermedades neurodegenerativas (Patterson ZR et al, 2012 y Shechter R et al, 2013a) como se comentará más adelante.

En la respuesta inmune estéril, frente a DAMP, no se desencadena la respuesta inmune adaptativa. Este hecho debe ser así ya que el patógeno o antígeno al que va dirigida la respuesta es “lo propio”, y no deberían existir LT o LB que reconocieran esos antígenos propios. En caso contrario se desencadenaría una enfermedad autoinmune (Fainboim L et al, 2011).

2.4. Resolución de la respuesta inmune

Los efectos beneficiosos de la respuesta inflamatoria y efectora de reconocimiento y destrucción del patógeno conllevan una parte negativa: la deformación del tejido afectado, la toxicidad hacia el tejido sano y el dolor causado. Por eso, es importante la regulación y la resolución de la respuesta.

Algunas células del SI, como los macrófagos, son moldeables y en cuanto deja de actuar el agente lesivo se cambia el programa de activación y de daño a uno de reparación de tejido. Entre los mecanismos reparadores existentes destaca el siguiente:

Los **macrófagos** reparadores, también llamados **alternativos**, secretan citoquinas anti-inflamatorias y factores de crecimiento que promueven que las células del tejido dañado se regeneren (Murray PJ et al, 2011, Fainboim, L et al. 2011, Abbas AK et al. 2012).

3. EL SISTEMA NERVISOSO CENTRAL

Antes de adentrarnos en la comunicación entre el SI y el cerebro, presentaremos un resumen de la estructura y función cerebral.

El encéfalo y la médula espinal forman el SNC. Las funciones del SN son: sensitiva o aferente, integradora y eferente. La función sensitiva se encarga de la percepción de información o estímulos tanto del interior del organismo como del exterior. Mediante la función integradora, se recoge la información sensitiva aferente y se procesa para generar las respuestas, de las cuales la motora es la más manifiesta. La función eferente, consiste en la generación de impulsos nerviosos que estimulan la contracción muscular y las secreciones glandulares. En el SNC se lleva a cabo la integración, mientras que la parte del sistema nervioso (SN) que recoge la información desde la periferia o transporta los impulsos hacia los músculos o glándulas es el SN periférico (Arias Navalón JA et al, 2009).

Para realizar su función, el SNC consta de varios tipos de células, de las cuales las más importantes son las neuronas. Las neuronas convierten estímulos en impulsos nerviosos (potenciales de acción) y, a través de las sinapsis, conducen estos impulsos a otras neuronas, a las fibras musculares o a algunas glándulas. En cada neurona se distinguen tres regiones:

- a) Cuerpo celular, pericarion o soma: contiene el núcleo y una parte del citoplasma.

- b) Dendritas: prolongaciones numerosas, cortas, ramificadas, que conducen impulsos hacia el cuerpo celular (conducción centrípeta).
- c) Axón o cilindroeje: prolongación larga, única, que conduce impulsos a otras células por medio de los botones terminales. Cada axón puede acabar en varios botones terminales.

Las neuronas no están unidas. Entre ellas queda un espacio llamado sinapsis, a través del cual se produce la comunicación interneuronal. A lo largo del SN los mensajes se propagan por cada neurona en forma de señales bioeléctricas, mediante potenciales de acción y en la hendidura sináptica, entre neuronas, mediante señales químicas o neurotransmisores (Arias Navalón JA et al, 2009).

Los neurotransmisores son muy diversos. Entre ellos, algunos aminoácidos como el glutamato y la glicina son de especial interés en relación con el SI. Esto se debe a que dichos aminoácidos juegan un papel neurotóxico o neuroprotector respectivamente.

El resto de células que componen el SNC tiene como papel el mantenimiento y protección de las neuronas: oligodendrocitos, astrocitos, microglía y células del endotelio; son las células de la glía. Estas células no transmiten impulsos y pueden reproducirse (Arias Navalón JA et al, 2009).

Entre las células gliales, la microglía asume las funciones inmunes más importantes en el cerebro. Los astrocitos también desempeñan un papel notable, particularmente en la captación y presentación de antígeno (Hayakawa K et al, 2013).

4. EL SISTEMA INMUNE EN EL CEREBRO

De todas las proteínas inmunológicas, células inmunológicas y mecanismos inmunológicos descritos, ¿qué encontramos en el cerebro en estado sano? Y en el caso de trauma “estéril” o de infección ¿qué células o proteínas inmunológicas pueden llegar al SNC? ¿Qué consecuencias tiene?

Las células de la microglía son las únicas células del SI presentes en el SNC en estado sano. Son un tipo de macrófago con función fagocítica capaz de activarse de diferentes maneras. La microglía retira restos de tejido dañado y puede ejecutar labores de reparación de tejido y secretar factores neurotróficos y de protección (BDNF, *Brain Derived Neurotrophic Factor*). Sin embargo, si la activación de la microglía es excesiva el efecto puede ser perjudicial, al secretar citoquinas inflamatorias y liberar radicales libres desde el interior de los fagosomas (Savage CD et al, 2012). Estos radicales libres, aunque inicialmente dirigidos a la eliminación de posibles patógenos, resultan tóxicos para las neuronas.

El papel dual de la microglía es un fiel reflejo del papel dual de los macrófagos. Recientemente se ha descrito que diferentes estímulos, como la presencia de citoquinas inflamatorias, de patógenos de tipo vírico, bacteriano o fúngico inducen la llamada “activación clásica” de los macrófagos. Las células de la microglía se pueden activar de forma similar, bajo estos mismos estímulos, o debido a toxinas o a agregados de proteínas de tipo prión (Murray PJ et al, 2011 y Patterson ZR et al, 2012). El perfil “clásico” tanto de los macrófagos como de la microglía implica un papel dañino por:

- a) la secreción de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β)
- b) la secreción del neurotransmisor glutamato como factor neurotóxico de las neuronas
- c) la liberación de un exceso de Radicales libres de Oxígeno, incontenibles en el fagosoma (Boillee S et al, 2008)

Por otro lado, estímulos como las citoquinas anti-inflamatorias, la fagocitosis de cuerpos apoptóticos o la presencia de helmintos inducen un perfil de activación “alternativa” tanto de los macrófagos, como de la microglía. Además, en condiciones homeostáticas, en las que se considera que la microglía está en estado de reposo, la microglía explora el cerebro y en concreto, las comunicaciones sinápticas, y si encuentra células dañadas actúa como microglía “alternativa” fagocitando dichas células o sinapsis disfuncionales (Kettenmann H et al 2013). En estos casos, el perfil “alternativo” implica un papel beneficioso y neuroprotector en el cerebro, ya que la microglía lleva a cabo:

- a) La limpieza de material tóxico, como neuronas apoptóticas o agregados proteicos
- b) La secreción de factores neurotróficos como el BDNF
- c) La secreción de factores protectores como el glutatión

d) La retirada del neurotransmisor neurotóxico glutamato

La microglía, por tanto, según reciba un tipo de estímulo u otro tendrá un papel neuroprotector o neurocitotóxico. La realidad es que no siempre los estímulos son claramente de tipo “clásico” o de tipo “alternativo”. El ejemplo lo encontramos en la limpieza por parte de la microglía de todo material apoptótico, material que no funcione bien o material tóxico, como en el caso de los agregados de beta-amiloide producidos en enfermedades neurodegenerativas (Ravichandran KS et al, 2007). En este caso, la microglía “alternativa” comienza a fagocitar el material y a eliminarlo, pero no hay reconocimiento de PAMP ni otro tipo de señales “inflamatorias”. Sin embargo, durante el desarrollo de la degeneración neuronal esa microglía transforma su perfil en “clásico”. Esto puede deberse a que el exceso de agregados induzca señales de daño o DAMP. La detección de DAMP induce citoquinas inflamatorias y transforma un estímulo que era “alternativo” en un estímulo “inflamatorio”. A partir de ese momento la microglía responde con efectos dañinos para las neuronas (Jaini R et al, 2013, Giunta B et al, 2012 y Griffiths et al, 2010).

Existen otras circunstancias en las que se desencadena el perfil neurodegenerativo de la microglía. Estas circunstancias implican la permeabilidad de la Barrera Hematoencefálica (BHE).

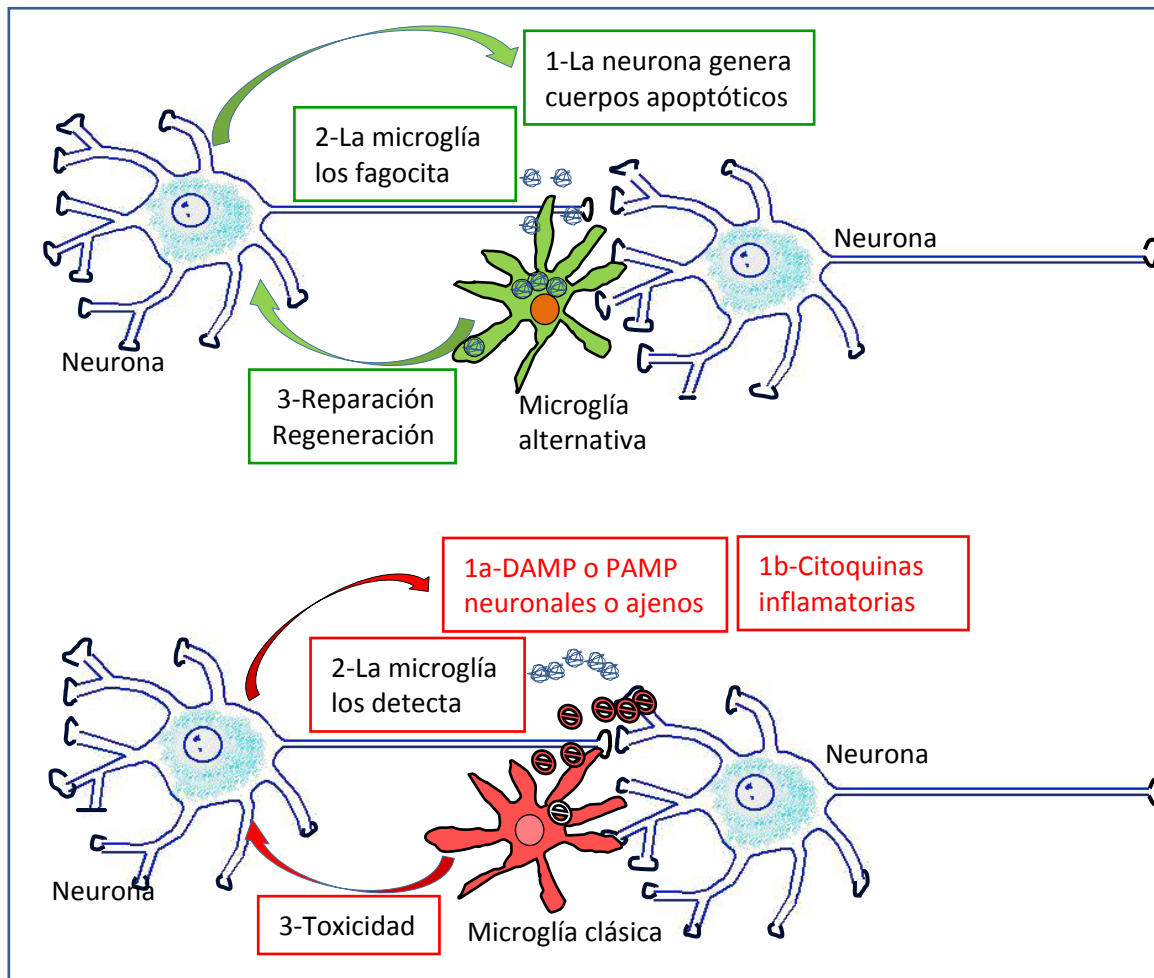


Figura 1. Las neuronas transmiten la información mediante las sinapsis. A lo largo de esas regiones, la microglía escanea el estado de salud de la neurona. La microglía “alternativa” se induce en situación de salud, fagocitando cuerpos apoptóticos y enviando señales de reparación y regeneración. Sin embargo, la microglía “clásica” se induce al detectar algo ajeno (PAMP) o dañino (DAMP) y envía señales neurotóxicas.

En el SNC es poco frecuente tener infecciones por bacterias, virus, hongos o parásitos, gracias a la protección que le brinda la BHE. Esta es una barrera estructural y funcional que existe entre la sangre y el tejido nervioso del SNC. Por eso al SNC se le considera un lugar inmunológicamente privilegiado. El elemento clave de la BHE son las células endoteliales, que en esta localización están íntimamente unidas por medio de uniones estrechas. Los capilares sanguíneos desempeñan de este modo una función esencial en la restricción selectiva de intercambios entre la sangre y el SNC. Además, las prolongaciones de los astrocitos, un tipo de células del tejido nervioso, participan secundariamente en la constitución de la BHE. Entre las moléculas que pueden atravesar la BHE se incluyen los gases O_2 y CO_2 , el agua, iones pequeños, la glucosa y los aminoácidos (Arias Navalón, JA et al, 2009; Shechter, R et al, 2013a).

Además de la BHE, determinados factores hacen que el cerebro se mantenga inmuno-inhibido: la ausencia de sistema linfático, la baja expresión de moléculas capaces de presentar antígenos a los LT y las citoquinas inmunosupresoras que secretan los astrocitos que recubren y contactan con la BHE (Shechter R et al, 2013a y Griffiths MR et al, 2010).

A pesar de la BHE, en condiciones patológicas existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y el resto del organismo. Cuando penetra un patógeno en la periferia, la BHE cambia su permeabilidad, lo que implica la secreción de citoquinas inflamatorias. Esto se debe a que el proceso inflamatorio desencadenado desde fuera del SNC, se propaga al SNC a través del aumento de la permeabilidad de la BHE. Esta permeabilidad permite la entrada de LT y monocitos de la sangre (Patterson ZR et al, 2012, Shechter R et al, 2013a y Shechter R, 2013b). En condiciones en las que la inflamación es local y el daño proviene desde dentro, -en respuesta a un trauma, una neurodegeneración o una enfermedad autoinmune-, también se produce un aumento de la permeabilidad de la BHE y la entrada de LT y monocitos de la sangre (McCusker RH, 2013). Tanto la secreción de citoquinas inflamatorias por la BHE, así como los LT y monocitos provenientes de la sangre pueden contribuir al papel neurodegenerativo de la microglía. Hay una fina línea de separación entre el efecto beneficioso y neuroprotector de la respuesta inflamatoria en el cerebro y la respuesta dañina y neurodegenerativa.

En las enfermedades degenerativas existe un gran desafío: la búsqueda de terapias biológicas basadas en la capacidad de transformar la microglía “perjudicial” o clásica en microglía beneficiosa o alternativa. Cualquier inmuno-modulador que dirija la activación de la microglía hacia un perfil neuroprotector (Petkovic F et al 2013, Hong GH et al, 2013 y Patterson ZR et al, 2013), podrá frenar el efecto nocivo de la microglía aunque no pueda frenar la degeneración neuronal causada.

5. CONCLUSIONES

El SI tiene la función de defendernos de los microorganismos patógenos con los que nuestro organismo entra en contacto. En el sistema nervioso central, el SI está representado por las células de la microglía, esenciales para el correcto funcionamiento de las neuronas. Las células de la microglía son fagocitos, similares a los macrófagos del SI innato. Su función es vigilar el estado de las comunicaciones sinápticas entre neuronas.

Así, en estado sano, la microglía fagocita restos celulares apoptóticos y envía señales de neuroprotección a las neuronas. La microglía beneficiosa se denomina microglía alternativa. Diversos estímulos pueden provocar que la microglía se diferencie a microglía clásica. Por un lado, en el propio sistema nervioso central, tanto la detección de patógenos, como la detección de un daño celular excesivo, debido a un traumatismo craneal, inducen la formación de microglía clásica. Por otro lado, las señales inflamatorias que provienen de la detección de patógenos en el resto del organismo atraviesan en ocasiones la barrera hematoencefálica provocando la transformación de la microglía en clásica. Este perfil clásico de la microglía induce mayor inflamación y secreta sustancias neurotóxicas. Dichas sustancias, en un principio destinadas a eliminar al patógeno, resultan dañinas para las neuronas y provocan neurodegeneración. Hoy en día existen nuevas terapias en proceso de investigación basadas en la modulación de las células de la microglía hacia un perfil alternativo y por tanto neuroprotector.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fainboim, L. Introducción a la Inmunología Humana. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 6ª Ed. 2011.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología Celular y Molecular. Editorial Elsevier; 7ª Ed. 2012.
3. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science*. 1998 Dec 11;282(5396):2085-8.
4. Ferrandon D, Imler JL, Hetru C, Hoffmann JA. The Drosophila systemic immune response: sensing and signaling during bacterial and fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2007 Nov;7(11):862-74.
5. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011 Oct 10;11(11):762-74.
6. Underhill DM, Goodridge HS. Information processing during phagocytosis. *Nat Rev Immunol*. 2012 Jun 15;12(7):492-502.
7. Olazabal IM, Caron E, May RC, Schilling K, Knecht DA, Machesky LM. Rho-kinase and myosin-II control phagocytic cup formation during CR, but not FcγR, phagocytosis. *Curr Biol*. 2002 Aug 20;12(16):1413-18.

8. Arias Navalón JA, Cuadrado Pérez ML, Paredes Rodríguez P, Castro Beiras JM. Bases anatomofuncionales de la neuroimagen. Principios de interpretación de la neuroimagen nuclear. En: Castro-Beiras JM, Oliva González JP, Paredes Rodríguez P, editores. Neuroimagen nuclear. Madrid: MT; 2009. p. 51-67.
9. Shechter R, London A, Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):206-18.
10. Patterson ZR, Holahan MR. Understanding the neuroinflammatory response following concussion to develop treatment strategies. *Front Cell Neurosci*. 2012;6:58.
11. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*. 2011 Oct 14;11(11):723-37.
12. Shields AM, Panayi GS, Corrigan VM. Resolution-associated molecular patterns (RAMP): RAMParts defending immunological homeostasis? *Clin Exp Immunol*. 2011 September; 165(3): 292–300.
13. Hayakawa K, Pham LDD, Katusic ZS, Arai K, Lo EH. Astrocytic high-mobility group box 1 promotes endothelial progenitor cell-mediated neurovascular remodeling during stroke recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 8; 109(19): 7505–7510.
14. Savage CD, Lopez-Castejon G, Denes A, Brough D. NLRP3-Inflammasome Activating DAMPs Stimulate an Inflammatory Response in Glia in the Absence of Priming Which Contributes to Brain Inflammation after Injury. *Front Immunol*. 2012; 3: 288.
15. Boillée S, Cleveland DW. Revisiting oxidative damage in ALS: microglia, Nox, and mutant SOD1. *J Clin Invest* 2008 Feb;118(2):474-8.
16. Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron*. 2013 Jan 9;77(1):10-8.
17. Ravichandran KS, Lorenz U. Engulfment of apoptotic cells: signals for a good meal. *Nat Rev Immunol*. 2007 Dec;7(12):964-74.
18. Jaini R, Popescu DC, Flask CA, Macklin WB, Tuohy VK. Myelin antigen load influences antigen presentation and severity of central nervous system autoimmunity. *J Neuroimmunol*. 2013;259:37-46.
19. Giunta B, Obregon D, Velisetti R, Sanberg PR, Borlongan CV, Tan J. The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 185.
20. Griffiths MR, Gasque P, Neal JW. The Regulation of the CNS Innate Immune Response Is Vital for the Restoration of Tissue Homeostasis (Repair) after Acute Brain Injury: A Brief Review *Int J Inflamm*. 2010: 151097.
21. Shechter R, Schwartz M. Harnessing monocyte-derived macrophages to control central nervous system pathologies: no longer 'if' but 'how'. *J Pathol*. 2013 Jan;229(2):332-46.

22. McCusker RH, Kelley KW. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol.* 2013 Jan 1;216(Pt 1):84-98.
23. Petković F, Blaževski J, Momčilović M, Timotijević G, Zocca MB, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D, Mangano K, Fagone P, Stošić-Grujičić S, Nicoletti F, Miljković D. Saquinavir-NO inhibits S6 kinase activity, impairs secretion of the encephalytogenic cytokines interleukin-17 and interferon-gamma and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2013 Jun 15;259(1-2):55-65.
24. Hong GU, Kim NG, Jeoung D, Ro JY. Anti-CD40 Ab- or 8-oxo-dG-enhanced Treg cells reduce development of experimental autoimmune encephalomyelitis via down-regulating migration and activation of mast cells. *J Neuroimmunol.* 2013 Jul 15;260(1-2):60-73.