Neuroinflamación en la enfermedad de Huntington: causas, consecuencias y estrategias de tratamiento

Neuroinflammation in Huntington's disease: Causes, consequences, and treatment strategies

Alina Blusch https://orcid.org/0000-0003-4813-8183 alina.blusch@med.lu.se and Maria Björkqvist https://orcid.org/0000-0001-8550-0431 View all authors and affiliations

Volume 14, Issue 3

https://doi.org/10.1177/18796397251338207

Resumen

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, y la evidencia creciente sugiere que la inflamación, tanto central como periférica, desempeña un papel en la progresión de la enfermedad. Estudios de neurohistología y neuroimagen ilustran los procesos neuroinflamatorios como parte de la fisiopatología de la EH. Además, estudios de sangre y líquido cefalorraquídeo de pacientes con EH muestran niveles alterados de marcadores inflamatorios y poblaciones de células inmunitarias que podrían influir en la neuroinflamación y el proceso neurodegenerativo. En este artículo, revisamos los hallazgos que contribuyen a nuestra comprensión de la importancia de la activación inmunitaria en la patología de la EH. Analizamos la evidencia de los efectos intrínsecos de la huntingtina mutante en las células inmunitarias y las alteraciones inmunitarias centrales que contribuyen a la neuroinflamación y la neurodegeneración. Abordamos el papel de las células inmunitarias centrales, así como las posibles contribuciones de las señales periféricas y los tipos celulares en la activación inmunitaria de la EH. Además, analizamos las oportunidades y los desafíos en el uso de estrategias de inmunomodulación para futuros enfoques terapéuticos. Una mejor comprensión de las interacciones neuroinmunes en la EH puede brindar información para manipular estas respuestas, lo que potencialmente facilitaría el desarrollo de terapias destinadas a reducir el impacto de los procesos neuroinflamatorios y degenerativos.

Introducción

Tradicionalmente considerado un órgano con un sistema inmunitario privilegiado, ahora se reconoce que el cerebro alberga un conjunto único y especializado de células inmunitarias residentes. El papel de la inflamación en el cerebro es complejo, y existe un debate continuo sobre si reducirla podría ralentizar la progresión de la enfermedad o empeorarla inadvertidamente. La inflamación crónica, por ejemplo, es conocida por ser neurotóxica, pero

también desempeña un papel crucial en los procesos naturales de reparación del cerebro. La neuroinflamación se refiere a la respuesta fisiológica del cerebro a diversos estímulos, como lesiones, infecciones, estrés o envejecimiento, que activa células inmunitarias residentes como la microglía (los macrófagos inmunitarios innatos del cerebro) y los astrocitos.

Si bien el sistema inmunitario sistémico es esencial para defender al cuerpo de lesiones o infecciones, también puede contribuir a la inflamación sistémica crónica, que, a su vez, puede promover el daño neuronal en enfermedades neurodegenerativas. Los cambios relacionados con la edad complican aún más esta respuesta inmunitaria. El envejecimiento es un factor de riesgo significativo para las enfermedades neurodegenerativas y conduce a un estado inflamatorio persistente de bajo grado. A pesar de la heterogeneidad de las enfermedades neurodegenerativas, la inflamación crónica de bajo grado y la activación inmunitaria sistémica son características comunes en todas las afecciones. El concepto de neuroinflamación como contribuyente a la patología de la enfermedad neurodegenerativa se propuso por primera vez en la década de 1940. Desde entonces, una amplia investigación ha confirmado la participación de la inflamación en la patogénesis de varios trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la EH, y ahora se reconoce a la neuroinflamación como un mecanismo clave subyacente a la neurodegeneración.5–7 En la EH, la evidencia acumulada subraya el papel de la neuroinflamación en la progresión de la enfermedad. Tanto los estudios neurohistológicos como los de neuroimagen han demostrado procesos neuroinflamatorios en varias etapas de la enfermedad, desde las etapas tempranas hasta las tardías, lo que destaca su impacto potencial en la progresión de la enfermedad. Una característica común de la neuroinflamación en los trastornos neurodegenerativos es la activación central de la microglía y los astrocitos, junto con una respuesta inmunitaria sistémica de baja intensidad, típicamente asociada con niveles elevados de citocinas proinflamatorias. En la EA,10,11 la EP,12 y la ELA,13 estos procesos inflamatorios están bien documentados. De igual manera, en la EH, una respuesta inmunitaria sistémica de baja intensidad es detectable incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos. Estudios de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EH sugieren además alteraciones en los biomarcadores relacionados con la inflamación y en las poblaciones de células inmunitarias, que pueden contribuir a los procesos neuroinflamatorios y acelerar la neurodegeneración.

Esta revisión se centrará en la neuroinflamación en la EH, explorando sus posibles contribuciones a la neuropatología, los tipos celulares clave implicados y el momento y la localización de los procesos neuroinflamatorios. Analizaremos la complejidad de la respuesta inmunitaria en la EH, incluyendo los efectos de la huntingtina mutante en las células inmunitarias y las respuestas inmunitarias extrínsecas más amplias. Una comprensión más profunda de la activación inmunitaria central y de las interacciones entre los sistemas inmunitarios central y periférico en las enfermedades neurodegenerativas, en particular la EH, es fundamental para desarrollar estrategias de modulación inmunitaria que puedan servir como terapias modificadoras de la enfermedad.

¿Qué células inmunitarias intervienen?

El papel de las células inmunitarias en la EH es un tema de creciente interés. La expresión de huntingtina es alta en neuronas en comparación con otros tipos celulares. Cabe destacar que las células inmunitarias de sujetos con EH, como monocitos, macrófagos y linfocitos B y T, expresan huntingtina mutante, lo que provoca una disfunción caracterizada por una producción excesiva de citocinas inflamatorias y una alteración de las vías de señalización inmunitaria, que se correlaciona con el estado de la enfermedad. Las reacciones inmunitarias en la EH parecen ser el resultado de una combinación de efectos extrínsecos, impulsados por la neurodegeneración en curso, y factores intrínsecos donde la huntingtina mutante altera directamente el comportamiento de las células inmunitarias. La evidencia sugiere que la huntingtina mutante ejerce efectos tanto directos como indirectos sobre las células inflamatorias, lo que contribuye a la interacción entre la neurodegeneración y la disfunción inmunitaria en la EH. Los principales tipos de células implicados en los procesos inflamatorios cerebrales se pueden clasificar en células inmunitarias innatas, células inmunitarias adaptativas y células relacionadas con el sistema nervioso central (SNC).

La expresión de huntingtina mutante en las células gliales desempeña un papel importante en la exacerbación de la neurotoxicidad. Varios estudios indican que la microglía y los astrocitos son los principales tipos celulares que impulsan la neuroinflamación en la EH. Se ha demostrado que la microglía es un factor clave en la neuroinflamación en la EH, con una activación temprana detectable en portadores de genes presintomáticos hasta 15 años antes del inicio previsto, lo que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y la pérdida neuronal en las regiones afectadas. La prevalencia de huntingtina mutante en la microglía puede atribuirse a su mayor capacidad para eliminar proteínas mal plegadas en comparación con las neuronas, que muestran una menor eficiencia en los mecanismos de proteostasis. Además, la propia microglía expresa huntingtina mutante, lo que puede afectar directamente la inflamación en el SNC. Un estudio de Petkau et al. demostró que la supresión de huntingtina mutante en la microglía BACHD no alivió los déficits conductuales relacionados con la EH ni la neuropatología ni la neuroinflamación. Por el contrario, otro estudio indicó que la liberación hiperactiva de citocinas proinflamatorias, como IL-6, por la microglía estimulada YAC128 es intrínsecamente impulsada, y la supresión de huntingtina mutante normaliza la liberación de IL-6. La microglía de la EH exhibe una producción elevada de citocinas proinflamatorias incluso en condiciones basales, junto con capacidades de fagocitosis y endocitosis deterioradas.26 También se ha sugerido que la microglía desempeña un papel en la alteración y pérdida sináptica durante la patogénesis de la EH, y se ha demostrado que el agotamiento de la microglía previene la reducción del volumen estriatal, así como las alteraciones fenotípicas en el modelo de ratón R6/2.

La lesión y la enfermedad del SNC, junto con la microglía neuroinflamatoria activada, inducen astrocitos reactivos. Los astrocitos reactivos son abundantes en el cerebro con EH y se ha demostrado que los astrocitos contienen huntingtina mutante en la EH humana, así como en modelos de ratón de la enfermedad. En ratones BACHD, se ha demostrado que la expresión de huntingtina mutante en los astrocitos es necesaria para la patogénesis de la EH, ya que la expresión reducida ralentizó la progresión de los fenotipos conductuales y neuropatológicos. Los astrocitos desempeñan un papel importante en la inflamación relacionada con la EH, ya

que se vuelven reactivos, liberan citocinas proinflamatorias y moléculas neurotóxicas, alteran la homeostasis del glutamato y los iones, y mantienen la respuesta inflamatoria en colaboración con la microglía. Experimentan activación local en respuesta a neuronas muertas o patógenos, y la presencia de huntingtina mutante en los astrocitos también puede disminuir sus funciones neuroprotectoras. Al igual que la microglía, los astrocitos activados contribuyen al aumento de la producción de mediadores inflamatorios.

Los oligodendrocitos desempeñan un papel fundamental en la neuroinflamación al expresar mediadores inflamatorios, lo que les permite detectar y responder a la inflamación, a la vez que influyen en el fenotipo microglial a través de sus amplias propiedades inmunomoduladoras. En la EH, los oligodendrocitos y los precursores de oligodendrocitos se detienen en etapas intermedias de maduración, con una expresión alterada de marcadores inflamatorios. Como se muestra en el modelo murino R6/2 y en el tejido post mortem humano con EH.

Las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, incluyendo las células T, las células B y las células mieloides como los monocitos y macrófagos, desempeñan un papel en la respuesta inmunitaria asociada con la neurodegeneración. Además, se ha demostrado que las células inmunitarias periféricas contribuyen a la patología de la EH. Las células mieloides de la EH humana producen más citocinas inflamatorias debido a los efectos intrínsecos a la célula de la expresión de huntingtina mutante vinculados a un efecto directo en la vía NFκB. Al reducir la expresión de huntingtina, se normalizó la función de las células mieloides. Los monocitos humanos de la EH exhiben diferencias transcripcionales, como el aumento de la expresión de IL-6 tanto en condiciones basales como estimuladas. En la EH humana, así como en los modelos de ratón de la EH, los monocitos y macrófagos muestran una mayor activación y probablemente contribuyen al aumento de los niveles de citocinas detectados en sangre y LCR. Se ha demostrado que la actividad del sistema inmunitario periférico y del SNC aumenta con la progresión de la enfermedad en modelos de ratón de la EH. Es importante destacar que la disminución de monocitos y macrófagos in vivo muestra que estas células desempeñan un papel central en la respuesta inmunitaria patógena.

Las células inmunitarias adaptativas, en particular las células T, se han implicado en los procesos inflamatorios de la EH. Sin embargo, también se ha observado que la afluencia de células inmunitarias periféricas, como linfocitos y neutrófilos, al cerebro es poco frecuente en la EH. Se han observado niveles elevados de CD27 soluble, un marcador de activación de células T, y una mayor prevalencia de células TH17.1 en el LCR de pacientes con EH premanifiesta. Además, los subconjuntos de células T reguladoras y células Th2 pueden ejercer efectos beneficiosos en la EH, potencialmente a través de la producción de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o interleucina-4 (IL-4). Las células T también podrían desempeñar un papel en el perfil alterado de citocinas observado en la EH, en particular en las etapas posteriores de la enfermedad. Por ejemplo, los portadores de la mutación HD presentan niveles significativamente más altos de IL-4 en plasma en comparación con los controles, lo que sugiere la participación de las células Th2 en el proceso patológico.

La alteración de la barrera hematoencefálica (BBB) y la infiltración de células inmunitarias son características distintivas de varias enfermedades neurodegenerativas. En la HD, si bien la evidencia de alteración de la BBB es limitada, algunos estudios indican cambios en su integridad. Se ha observado un aumento de la permeabilidad de la BHE en células endoteliales

microvasculares cerebrales derivadas de iPSC HD, y otro estudio demostró que en ratones R6/2, la alteración de la BBB ocurre en las primeras etapas de la progresión de la enfermedad. Los pericitos forman parte de la BBB y participan en la mediación de las respuestas neuroinflamatorias, que se sabe que están alteradas en la HD. Curiosamente, se ha demostrado un aumento de los pericitos activados tanto en el cerebro R6/2 como en el tejido cerebral post mortem en pacientes con EH. Además, un estudio muestra alteraciones neurovasculares dependientes de la edad y cambios en la morfología microglial en el cerebro YAC128, lo que subraya aún más la desregulación neurovascular observada en la EH. Esta participación sugiere que la disfunción de los pericitos puede contribuir a la progresión de la enfermedad y potencialmente a la pérdida neuronal, lo que ilustra la complejidad de la respuesta inmunitaria en la EH.

¿Cuándo y dónde? Consideraciones temporales y espaciales en la neuroinflamación de la EH

El momento de la inflamación en la EH es un aspecto a considerar, ya que se ha demostrado que los procesos inflamatorios comienzan en las primeras etapas de la enfermedad, incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos. En modelos murinos, los cambios inflamatorios pueden detectarse mucho antes del desarrollo de los síntomas motores, y la inflamación aumenta de forma constante a medida que progresa la enfermedad. Sin embargo, un estudio reciente sobre portadores del gen de la EH en la etapa 0 de la EH-ISS no encontró signos significativos de inflamación, ya que las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 mostraron niveles longitudinales sin cambios. Los autores sugieren que la disfunción astrocítica es más prominente que cualquier respuesta inmunitaria innata anormal en esta etapa temprana, lo que respalda aún más la idea de que la neuroinflamación no se manifiesta significativamente hasta etapas posteriores de la enfermedad. ¿Conocemos actualmente lo suficiente sobre la disfunción inmunitaria temprana y cómo (y si) se altera a lo largo de la enfermedad? Dado que la evidencia sugiere que la huntingtina mutante ejerce efectos directos e indirectos en y sobre las células inflamatorias, esto contribuye a la compleja interacción entre la neurodegeneración y la disfunción inmunitaria en la EH. El impacto intrínseco de la huntingtina mutante en las células mieloides podría indicar que la activación de las células inmunitarias y las alteraciones inmunitarias resultantes conducen a una inflamación crónica mínima y persistente en la EH. Es posible que, a medida que la enfermedad progresa, se produzcan procesos en curso que resulten en respuestas inmunitarias adicionales.

Una pregunta constante en la investigación de la EH es si la inflamación cerebral se produce en regiones específicas o si es una característica más amplia. Los estudios de imagen identifican sistemáticamente cambios inflamatorios prominentes en áreas como los ganglios basales y el cuerpo estriado. Incluso en portadores del gen de la EH premanifiesta, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha mostrado activación microglial en la corteza, los ganglios basales y el tálamo. En pacientes con EH, se ha observado una mayor expresión de mediadores inflamatorios clave en el cuerpo estriado y la corteza, y, de forma algo inesperada, en el cerebelo. Sin embargo, ciertas regiones cerebrales han recibido menos atención o muestran evidencia mínima de inflamación. Por ejemplo, regiones como el hipotálamo, la

amígdala y el hipocampo (cada una de las cuales sufre atrofia en la EH) no se han estudiado exhaustivamente para detectar signos de neuroinflamación. Es importante destacar que el hipotálamo es fundamental para la comunicación inmunitaria cerebro-cuerpo y la acción de las citocinas. Por ejemplo, influye en el metabolismo al actuar sobre los núcleos hipotalámicos involucrados en la alimentación y la homeostasis. De manera similar, varias estructuras adyacentes, incluyendo las meninges, el sistema glinfático y el plexo coroideo, desempeñan papeles críticos en los procesos neuroinflamatorios, pero han sido poco estudiadas en el contexto de la EH. Investigaciones recientes han reconocido cada vez más la importancia de estas estructuras en la regulación de la inflamación local y sistémica dentro del cerebro. El deterioro del sistema glinfático es una característica común en las enfermedades neurodegenerativas. Se cree que el deterioro del sistema glinfático conduce a la acumulación de proteínas y productos de desecho, lo que a su vez desencadena la inflamación. Un estudio reciente ha resaltado específicamente alteraciones en la red glinfática en la EH, con una resonancia magnética dinámica con realce de glucosa que revela una reducción significativa en la eficiencia de depuración del LCR antes del inicio fenotípico de la enfermedad que empeoró con la progresión de la enfermedad. Además, la disfunción glinfática plantea un desafío para la distribución efectiva de oligonucleótidos antisentido dentro del cerebro. Por lo tanto, la modulación de la actividad glinfática puede mejorar la administración y la potencia de los oligonucleótidos antisentido en el tratamiento de la EH, lo que la convierte en una vía prometedora para la exploración terapéutica. En cuanto a los mecanismos por los cuales la huntingtina mutante se elimina del cerebro, las investigaciones han demostrado que la huntingtina ingresa al LCR mediante liberación pasiva y secreción activa, seguida de la depuración glinfática en ratones. Es probable que estudios futuros diluciden el potencial de la depuración glinfática como un biomarcador temprano y una diana terapéutica viable para la EH. De manera similar, las meninges, antes consideradas un mero componente estructural, ahora han sido reconocidas por su papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria y el manejo de la inflamación, lo que las implica en el desarrollo de trastornos neurológicos. La falta de datos sobre las regiones y estructuras cerebrales mencionadas anteriormente no implica que no se vean afectadas por la inflamación, sino que señala la necesidad de más investigación para comprender el alcance y el impacto de la inflamación en estas áreas y su posible conexión con la neurodegeneración en la EH.

Estos aspectos espaciales de la inflamación revelan tanto puntos en común como diferencias entre los modelos humanos y murinos de HD. Se cree que la presencia de la proteína huntingtina mutada prepara el escenario para una inflamación temprana y sutil, que potencialmente implica una activación inmunitaria de bajo grado. A medida que la enfermedad progresa, parece haber una respuesta inmunitaria más amplificada con una inflamación pronunciada. Estudios tanto en modelos murinos como en HD humana han investigado los procesos inflamatorios tempranos y tardíos en la HD, mostrando que la inflamación está presente incluso antes del inicio de los síntomas, aunque su extensión varía entre los estudios, lo que destaca la complejidad de la activación inmunitaria a lo largo de la progresión de la enfermedad. Los estudios en humanos tienden a mostrar una afectación cortical más heterogénea, mientras que los modelos murinos proporcionan conocimientos más detallados de regiones específicas y mecanismos moleculares. Estas diferencias deben tenerse en cuenta al interpretar los hallazgos de los estudios de HD y al considerar las implicaciones más amplias de la inflamación en la enfermedad.

¿Cómo? Vías de señalización, interacción y complejidad de la respuesta inmunitaria en la EH

La comunicación del cerebro con el sistema inmunitario es esencial para mantener la salud neuronal y la homeostasis general. En las enfermedades neurodegenerativas, las interacciones entre las células inmunitarias y las neuronas, así como los intercambios metabólicos, desempeñan un papel fundamental. Modos de comunicación clave, como la señalización de citocinas y el sistema del complemento, median la inflamación e influyen tanto en la función inmunitaria como en la integridad cerebral.

La neuroinflamación y la activación de la microglía están presentes en los portadores del gen de la EH premanifiesta y se reflejan periféricamente en la activación de monocitos y el aumento de los niveles de citocinas plasmáticas. Los niveles de marcadores inmunitarios en el LCR y la sangre periférica pueden reflejar la patología inmunitaria asociada a la EH y la expresión de huntingtina mutante en las células inmunitarias. Se han realizado varios estudios centrados en los marcadores inmunitarios en biofluidos. Los resultados de estos estudios han indicado una correlación entre los niveles de marcadores inmunitarios en sangre, LCR o saliva y la progresión de la enfermedad. Las vías de señalización de las citocinas desempeñan un papel central en la desregulación inmunitaria. En conjunto, la investigación sugiere que las alteraciones en los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, en el cerebro y la periferia, conducen a la regulación positiva de las citocinas inflamatorias y los marcadores de señalización. Las respuestas inmunitarias pueden variar según la etapa de la enfermedad, mostrando características tempranas y tardías distintivas. Las respuestas tempranas pueden centrarse en las funciones protectoras y reguladoras, mientras que las respuestas tardías a menudo se desregulan más, lo que puede exacerbar la inflamación y el daño neuronal. Esta variación en las respuestas inmunitarias plantea la importante pregunta: ¿qué vías inmunitarias y mecanismos de señalización principales se ven afectados en la EH?

Durante la homeostasis, se mantiene la actividad basal y estable de las vías inflamatorias, mientras que una alteración de estas vías se relaciona con la inflamación crónica. Las vías de señalización inmunitaria, como las vías de señalización JAK/STAT y NFκB, son importantes tanto en condiciones sanas como neurodegenerativas. La investigación ha demostrado que la hiperreactividad de los monocitos y la microglía en la EH está relacionada con la desregulación de la vía NFκB. NFκB es un modulador central de las respuestas inflamatorias y desempeña un papel significativo en la regulación de la expresión de citocinas proinflamatorias. Además, la vía JAK/STAT, en particular STAT3, se activa de forma aberrante en la EH, lo que promueve la expresión de genes proinflamatorios y contribuye a la neuroinflamación crónica. Esta vía desempeña un papel en la activación glial, aumentando la producción de mediadores inflamatorios por los astrocitos y la microglía. De manera similar, la activación constitutiva de la vía NFκB en la EH puede impulsar la inflamación persistente mediante la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Estas vías suelen funcionar en conjunto, y su activación mutua crea un ciclo de retroalimentación que amplifica la respuesta inflamatoria en la EH.

Los receptores tipo Toll (TLR) son receptores de reconocimiento de patrones que participan en la respuesta inmunitaria a patógenos. Todos los tipos principales de células del SNC expresan

receptores tipo Toll, en particular el TLR4, crucial para las funciones inmunitarias. Las alteraciones en la activación del TLR4 pueden contribuir a la neuroinflamación y la neurodegeneración. En la EH, la activación de los TLR por patrones moleculares endógenos asociados al daño (DAMP) podría promover la neuroinflamación crónica. La sobreactivación de los TLR en la microglía desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias y contribuye a la activación glial sostenida y a los procesos neurodegenerativos en la EH. Se ha demostrado que la baja expresión del TLR4 ejerce efectos beneficiosos sobre la neuropatología y el fenotipo motor en un modelo murino de EH.

El sistema del complemento, componente clave de la respuesta inmunitaria innata, también desempeña un papel importante en la regulación del funcionamiento normal del SNC. Sin embargo, al activarse en el cerebro, las proteínas del complemento pueden contribuir a la activación microglial, la liberación de citocinas y la neuroinflamación crónica, lo que puede exacerbar los procesos neurodegenerativos. Estudios recientes han destacado la participación del sistema del complemento en la modificación de la progresión de la EH. En pacientes con EH, la pérdida selectiva de conexiones sinápticas entre la corteza y el cuerpo estriado, observada en tejido post mortem, se correlaciona con una mayor activación y localización de las proteínas del complemento, en particular C3 y C1q. Se han detectado niveles elevados de proteínas del complemento, incluidas C3 y C1q, en el LCR de pacientes con EH premanifiesta, lo que destaca la participación de la activación del complemento en el proceso de la enfermedad. También es importante señalar que el factor del complemento C1QB no mostró cambios significativos en el LCR de pacientes con EH.

Además, el inflamasoma de la proteína 3 del receptor similar a NOD (NLRP3) desempeña un papel fundamental en la mediación de la inmunidad innata y la inflamación mediante la activación de la caspasa-1 y las citocinas inflamatorias. En un modelo murino de EH, la supresión del inflamasoma NLRP3 ha mostrado efectos beneficiosos.

En resumen, existe evidencia sustancial que indica que la activación del sistema inmunitario innato está presente en la EH, caracterizada por la activación microglial y la expresión de citocinas proinflamatorias, así como por una migración deficiente de macrófagos. Además, estudios han demostrado la participación de una respuesta inmunitaria adaptativa en la EH, con células dendríticas que inducen la respuesta de los linfocitos T. Potencialmente, tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa son importantes para la patogénesis de la EH.

Más factores que agravan la complejidad de la neuroinflamación

Varios factores contribuyen a la complejidad de las respuestas inmunitarias, como el envejecimiento, el metabolismo, la microbiota intestinal y el estrés del retículo endoplasmático (RE). La edad es un factor de riesgo bien establecido para las enfermedades neurodegenerativas y también se asocia con cambios en la función inmunitaria. Específicamente, el envejecimiento se relaciona con alteraciones en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, que a menudo se manifiestan como una inflamación crónica de bajo grado conocida como "inflamación". El cerebro, con una alta demanda energética, es

particularmente vulnerable a la disfunción mitocondrial. El deterioro mitocondrial se ha implicado en la fisiopatología de la EH, ya que reduce la producción de energía y promueve la generación de especies reactivas de oxígeno. La investigación en otros trastornos neurodegenerativos indica que los déficits mitocondriales en la microglía contribuyen a su fenotipo inflamatorio. Las mitocondrias disfuncionales intensifican la señalización proinflamatoria mediada por el inflamasoma, lo que crea un ciclo autoperpetuante de inflamación y daño mitocondrial que exacerba la neurodegeneración. En la EH, la disfunción mitocondrial conduce a una disminución de la producción de ATP, lo que resulta en déficits energéticos que aumentan la vulnerabilidad neuronal. Un estudio reveló disfunción mitocondrial en los astrocitos YAC128 y destacó la modulación de esta disfunción por las proteínas de respuesta al estrés oxidativo HACE1 y Nrf2. Además, el metabolismo deficiente de la glucosa puede exacerbar aún más la neurodegeneración en la EH. Se ha sugerido que las alteraciones de la microbiota intestinal y los cambios metabólicos contribuyen a la inflamación y la patogénesis de la EH. Estudios recientes indican que la disbiosis intestinal contribuye a la inflamación sistémica y la neurodegeneración a través del eje intestino-cerebro. El aumento de la permeabilidad intestinal permite que la translocación bacteriana y los mediadores inflamatorios entren en la circulación, lo que potencialmente empeora la neuroinflamación. Además, las alteraciones del microbioma afectan la producción de neurotransmisores y metabolitos, lo que destaca una comunicación bidireccional intestino-cerebro esencial para la salud neurológica y la progresión de la enfermedad. Las citocinas y quimiocinas liberadas por el tejido adiposo pueden cruzar la barrera hematoencefálica, activando la microglía y amplificando aún más la inflamación del SNC. Además, el estrés crónico del RE exacerba tanto la inflamación como el daño neuronal, y desempeña un papel fundamental en la progresión de la neurodegeneración. En la EH, la acumulación de proteínas mal plegadas, en particular la huntingtina mutante, desencadena el estrés del RE y activa la respuesta de la proteína desplegada. Esta respuesta también puede promover la inflamación a través de la liberación de citocinas inflamatorias.

Neuroinflamación como posible diana para la modificación de la enfermedad en la EH

La respuesta inmunitaria observable en la EH y el creciente reconocimiento de que la disfunción inmunitaria puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad han dado lugar a un importante volumen de investigación que explora posibles estrategias modificadoras de la enfermedad. Se han investigado diversos enfoques para abordar diferentes aspectos de la activación inmunitaria, con especial atención a la microglía y otras células inmunitarias. La minociclina, un antibiótico derivado de la tetraciclina, tradicionalmente utilizado para tratar infecciones, ha demostrado inhibir la activación microglial y reducir la actividad fagocítica. A pesar de su prometedora eficacia preclínica, un ensayo de fase 2/3 realizado por el Huntington Study Group entre 2006 y 2008 no reveló mejoras clínicas significativas, lo que llevó a la interrupción de estudios posteriores. Laquinimod, un fármaco inmunomodulador, ha demostrado efectos en la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica y en la modulación de la activación neuroglial en el cerebro. En modelos murinos de EH, Laquinimod ha ejercido efectos inmunomoduladores

beneficiosos y se ha demostrado que mitiga la disfunción inducida por huntingtina mutante en oligodendrocitos. Aunque el mecanismo de acción exacto sigue sin estar claro, se ha demostrado que Laquinimod reduce la producción hiperactiva de citocinas en monocitos aislados de EH. A pesar de los prometedores datos preclínicos, un ensayo clínico de fase 2 no demostró eficacia en la EH, ya que no se observaron mejoras en los síntomas motores evaluados mediante la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS-TMS). Sin embargo, el tratamiento con Laquinimod mostró efectos beneficiosos al reducir la pérdida de volumen en el caudado y otras regiones cerebrales en pacientes con EH temprana. Los ácidos grasos de cadena corta son productos clave de la fermentación bacteriana intestinal y se ha demostrado que modulan las respuestas inmunitarias en enfermedades neuroinflamatorias. Un estudio reciente examinó los efectos antiinflamatorios del propionato de ácidos grasos de cadena corta en el modelo murino R6/2. Si bien el tratamiento con propionato produjo una leve reducción de los marcadores inflamatorios en el SNC, evidenciada por la disminución de los niveles de ARNm de SPI1, la disminución de células iNOS-positivas y la normalización de los niveles de ARNm de TNFα en la corteza motora, no confirió efectos protectores significativos sobre la función neuronal ni alteró la progresión clínica de la enfermedad. La capacidad del propionato para ejercer beneficios mediante intervenciones dietéticas, como dietas ricas en fibra, subraya su aplicabilidad práctica en enfoques terapéuticos. Se observan niveles elevados de IL-6 de forma constante en la EH, tanto a nivel central como periférico, lo que impulsa investigaciones sobre si la focalización de IL-6 podría ofrecer beneficios terapéuticos. Sin embargo, estudios realizados con ratones R6/2 deficientes en IL-6 encontraron que estos animales exhibieron un fenotipo más severo, lo que sugiere que la IL-6 puede desempeñar un papel protector. Por el contrario, el tratamiento con etanercept, una estrategia anti-TNF-α, redujo los niveles plasmáticos de varias citocinas proinflamatorias en ratones R6/2, lo que llevó a una desaceleración de la atrofia cerebral, aunque las funciones motoras y cognitivas no se vieron afectadas significativamente. Un estudio encontró que la inmunoterapia sistémica anti-huntingtina rescató la liberación hiperactiva de IL-6 en macrófagos periféricos YAC128 estimulados. Además, la investigación realizada en 2016 sobre P110, un inhibidor de la fragmentación mitocondrial patológica, demostró que este tratamiento redujo los niveles circulantes de IL-6 y TNF-α, lo que sugiere un potencial para mitigar la neuroinflamación en la EH. Se ha demostrado que el neflamapimod, un inhibidor de la proteína quinasa alfa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK), inhibe La liberación de IL-1β y TNF-α en células mononucleares de sangre periférica y el cambio de la activación microglial de un estado proinflamatorio a uno fagocítico en modelos animales. Un estudio clínico de 2019, destinado a evaluar la seguridad y eficacia de Neflamapimod (VX-745) en pacientes con EH, se terminó antes de su finalización. El estudio se detuvo en 2020 debido a retrasos relacionados con COVID-19. La disfunción de los astrocitos es otro objetivo terapéutico potencial, con el inhibidor de SEMA4D Pepinemab mostrando resultados mixtos en un ensayo de Fase 2 para EH. Los criterios de valoración principales del ensayo clínico Pepinemab estaban relacionados con evaluaciones cognitivas y la impresión clínica global de cambio, sin que ninguno cumpliera el umbral estadístico para el éxito del estudio. Sin embargo, el tratamiento con Pepinemab resultó en mejoras cognitivas significativamente mayores en pacientes con EH en etapa temprana, y la terapia también redujo significativamente la contracción del caudado.

Los investigadores han explorado estrategias para inhibir la activación del complemento como una posible vía terapéutica para la EH. Los niveles elevados de proteínas del complemento,

como C3 e iC3b, se han vinculado con la pérdida sináptica y la neuroinflamación, lo que sugiere posibles vías de intervención terapéutica. En modelos animales, la inhibición del complemento ha demostrado ser prometedora. Wilton y sus colegas demostraron que abordar la patología dependiente del complemento en ratones con EH (modelo q175) con un anticuerpo bloqueador de la función C1q o la ablación genética de un receptor del complemento en la microglía previno la pérdida sináptica patológica y los déficits cognitivos asociados. Estos hallazgos sugieren que la inhibición del complemento podría representar una estrategia terapéutica viable para la EH. En 2020, se realizó un estudio de fase 2 con un anticuerpo anti-C1q humanizado; se informó que el fármaco fue bien tolerado y se cumplieron los criterios de valoración de seguridad primarios. Se produjo una estabilización de la progresión de la enfermedad en la población general de pacientes con EH, con beneficios clínicos observados en los pacientes que mostraron una mayor actividad basal del complemento. La presencia de huntingtina mutante en la microglía sugiere que la reducción de sus niveles dentro de estas células podría ayudar a mitigar la activación microglial. Sin embargo, los estudios actuales presentan hallazgos contradictorios sobre este posible enfoque. En ratones BACHD, una estrategia que implica la depleción de huntingtina mutante específicamente en la microglía mediante la recombinasa Cre no rescató el fenotipo asociado a la EH. En cambio, la depleción de la microglía en ratones R6/2 condujo a una reducción de la atrofia estriatal y a una disminución de la acumulación de huntingtina mutante.

Los hallazgos de los tratamientos antiinflamatorios clínicos que se han explorado hasta la fecha no son concluyentes. Esto probablemente se deba a la influencia de múltiples factores. Se necesita más investigación para determinar si estas intervenciones terapéuticas podrían ser más eficaces en ciertas etapas de la enfermedad. Sin embargo, determinar el momento óptimo para dichos tratamientos sigue siendo un desafío. La respuesta inmunitaria en la EH es sutil, lo que plantea la pregunta de si la modulación inmunitaria o las estrategias antiinflamatorias tendrán la capacidad de afectar los resultados clínicos de forma aislada o si es más probable que constituyan un componente de una terapia combinada. Además, una comprensión más profunda de las alteraciones inmunitarias en la EH podría ayudar a identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de terapias inmunomoduladoras específicas.

Conclusión y futuras direcciones

Si bien los mecanismos moleculares precisos siguen sin estar claros, la creciente evidencia sugiere que la activación inmunitaria podría influir en la progresión de la enfermedad de Huntington (EH). La neuroinflamación es compleja e involucra diversas células y vías, y tanto los efectos intrínsecos de la huntingtina mutante en las células inmunitarias como sus respuestas a factores externos parecen contribuir a la enfermedad. La respuesta inmunitaria puede tener un doble efecto: puede ser protectora, contribuyendo a la reparación celular, o perjudicial, exacerbando el daño en ciertas condiciones. Sigue sin estar claro si la reducción de la inflamación ralentizaría la progresión de la enfermedad o la empeoraría inadvertidamente, y es posible que la respuesta inmunitaria sea inicialmente beneficiosa, pero se vuelva perjudicial con el tiempo. Si bien la inflamación se reconoce como un factor en la progresión de la EH, su abordaje terapéutico ha resultado difícil. Se han explorado tratamientos antiinflamatorios como posibles opciones terapéuticas, pero su eficacia no es concluyente. En definitiva, se necesita

más investigación para comprender mejor el papel de la inflamación en la EH y evaluar si las estrategias antiinflamatorias podrían ser opciones de tratamiento eficaces.

Agradecimientos

Los autores no tienen ningún agradecimiento que declarar.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declararon no tener ningún posible conflicto de intereses con respecto a la investigación, la autoría o la publicación de este artículo.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, la autoría o la publicación de este artículo.