

Disfunción inmunológica en enfermedad de Alzheimer; proinflamatoria en etapas iniciales y regulatoria, y exhausta en etapas avanzadas

César Antonio Romero U.^(1,2), Nicole Rogers C.⁽³⁾, Carol San Martín R.⁽¹⁾, Mercedes López N.⁽⁴⁾, María Isabel Behrens P.^(3,5)

⁽¹⁾Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCH

⁽²⁾Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

⁽³⁾Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

⁽⁴⁾Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

⁽⁵⁾Centro de Investigación Clínica Avanzada, HCUCH

SUMMARY

Alzheimer disease (AD) is the main cause of dementia worldwide and a source of important population morbidity and mortality. It is estimated that its prevalence will increase dramatically in the upcoming years. The classical clinical presentation of AD is an amnesic hippocampal syndrome, and Mild Cognitive impairment (MCI) is considered the initial stage between normal cognition and dementia. The most accepted pathogenesis establishes amyloid beta (Ab) deposition in brain parenchyma as the initial mechanism, followed by the intracellular accumulation of hyperphosphorylated tau finally leading to the loss of synapses and neurons. Recently, the study of AD pathogenesis is focusing on immune mechanisms as main actors of disease development. Microglia is the macrophagic resident cell in the central nervous system (CNS), and initiates the inflammatory response and Ab phagocytosis, interacting with other glia and recruiting diverse immune cells to the CNS. The role of the adaptive immune system, and, especially T lymphocytes' role, is still controversial. We hypothesize that the pathogenesis of AD is dynamic; with a preponderant proinflammatory activity initially, but later on, the persistent presence of Ab due to the lack of its proper elimination leads to a phenomena of lymphocyte dysfunction and immunological tolerance that have a deleterious role at advanced stages of the disease.

Fecha recepción: febrero 2022 | Fecha aceptación: mayo 2022

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el proceso neurodegenerativo caracterizado por el depósito de beta amiloide (A β) en forma de placas extracelulares⁽¹⁾ y la proteína tau hiperfosforilada intracelular en el parénquima encefálico⁽²⁾. La forma clínica más frecuente de presentación de la EA es la de un síndrome amnésico episódico con relativa preservación de las otras funciones cognitivas que se van comprometiendo progresivamente⁽³⁾.

La EA es la causa más frecuente de demencia a nivel mundial. La demencia o deterioro cognitivo mayor corresponde al declive cognitivo comparado con el nivel previo de funcionamiento de un individuo en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social), que interfiere(n) significativamente con la autonomía del mismo⁽⁴⁾. La EA es causa de un 60 a 80% de todas las demencias⁽⁵⁾ que en el 2015 se estimó padecían 46.8 millones de personas⁽⁶⁾. En Chile afectaría a entre un 4.4 a 7% de la población mayor de 60 años^(7,8). Hasta el momento, no existe tratamiento curativo para la EA.

Clínicamente, se distingue la demencia por EA del deterioro cognitivo leve (DCL), especialmente el amnésico (DCLa), el que constituye un continuo entre la cognición normal hasta la demencia⁽⁹⁾. El DCL es definido como aquel deterioro cognitivo mayor al esperado para la edad y nivel educacional de un individuo, pero que no cumple con criterios de demencia, dado que no interfiere notoriamente con sus actividades de la vida diaria. El DCLa se considera como la etapa previa al desarrollo de la demencia por EA⁽⁹⁾, con una tasa de conversión anual de entre un 38 a 46% en el seguimiento a dos años⁽¹⁰⁾.

A. LA HIPÓTESIS AMILOIDEA ES LA HIPÓTESIS MÁS ACEPTADA DE INICIACIÓN DE LA EA

La hipótesis clásica de la patogénesis de la EA propone al depósito o acumulación anormal en el medio extracelular de A β en el parénquima cerebral en forma de placas seniles o de amiloide como el mecanismo patogénico inicial, fenómeno cuyas causas no están del todo esclarecidas⁽¹¹⁾. Además, se produce la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares por la hiperfosforilación de la proteína tau, fenómeno que seguiría temporal y espacialmente a la formación de placas seniles⁽¹²⁾. Tanto A β como tau hiperfosforilado serían el eje central de los fenómenos río abajo hacia la injuria y muerte neuronal⁽¹²⁾.

Los fenómenos patológicos se inician en la región mesial del lóbulo temporal, particularmente en hipocampo y cortezas aledañas (entorrinal), lo que explica las manifestaciones clínicas iniciales en las formas clásicas de EA⁽¹³⁾. A β se agrega en forma de placas que producirían una reacción inflamatoria local, activación microglial, liberación de citoquinas y astrogliosis que progresan a un daño neuronal irreversible⁽¹⁴⁾. La disfunción y disminución en el número de neuronas y sinapsis traduce el fenómeno clínico que evoluciona finalmente a la demencia⁽¹²⁾ y en el que los fenómenos inflamatorios serían claves en su perpetuación y avance.

B. LA EA SE CONSIDERA ACTUALMENTE COMO UNA ENFERMEDAD NEUROINFLAMATORIA

Es prácticamente un consenso que la EA es una enfermedad neurodegenerativa, pero también neuroinflamatoria⁽¹⁵⁾, iniciada probablemente por el depósito de A β . Los primeros ensayos clínicos utilizando antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

⁽¹⁶⁾ y corticoides⁽¹⁷⁾ tuvieron resultados contradictorios y/o negativos. No obstante, en análisis posteriores, tomando una cohorte con mayor número de individuos se mostró que el tratamiento con naproxeno en el grupo asintomático disminuyó la incidencia de demencia⁽¹⁸⁾. Por el contrario, en los individuos que ya presentaban DCL, el tratamiento con AINEs aumentó el porcentaje de individuos que presentaron conversión hacia demencia por EA⁽¹⁸⁾, sugiriendo que los AINEs, y por tanto, la inflamación afectaría de forma dinámica la aparición de demencia.

Se postula que los fenómenos inflamatorios se inician con el depósito de A β , el que produce la activación de la microglía, célula residente del sistema nervioso central (SNC) derivada de progenitores mieloides que migran desde el saco vitelino hacia el SNC⁽¹⁹⁾. La microglía inicia la respuesta inflamatoria, fagocita los péptidos de A β y facilita la depuración de los mismos⁽²⁰⁾. Sin embargo, la activación crónica de estas células conlleva a que presenten mayor liberación de factores proinflamatorios, menor generación de factores neurotróficos y menor capacidad de barrido de las placas de amiloide⁽²¹⁾. Por otra parte, se ha demostrado que la microglía produce citoquinas y quimioquinas que atraen células inmunes hacia el SNC⁽²²⁾, cuyo rol aún está en discusión.

En la EA, la visión canónica considera a la inflamación producida por el depósito de A β como un fenómeno circunscrito al SNC. Si bien el SNC se ha considerado largamente como un sitio de privilegio inmune, hoy sabemos que, en condiciones normales, [1] los vasos linfáticos meníngeos que contribuyen al drenaje del LCR permiten el paso de células inmunes a linfonodos cervicales⁽²³⁾, y además [2] existe paso de células inmunes hacia y desde el SNC a través del plexo coroideo⁽²⁴⁾.

C. LA DEPLECIÓN SELECTIVA DE LINFOCITOS TIENE UN EFECTO DUAL EN LA CARGA AMILOIDEA DE MODELOS MURINOS DE EA

El reclutamiento de células inmunitarias al parénquima encefálico, particularmente linfocitos, no tiene un rol definido y conocido en la patogenia de la EA, y los estudios en animales han tenido resultados disímiles. En el modelo murino transgénico 5xFAD de EA, la doble mutación de RAG (por sus siglas en inglés *recombination activating gene*), que produce depleción de células T, B y NK) induce un aumento de la patología amiloide cerebral en los ratones analizados en una fase ya establecida de la enfermedad, con conversión de la microglía a una célula altamente inflamatoria y de menor capacidad fagocítica⁽²⁵⁾. A su vez, el trasplante de médula ósea en este modelo reduce significativamente la patología amiloide⁽²⁵⁾. En contraste a lo anterior, en el modelo APP/PS1 a los 8 meses de edad —en una fase más temprana respecto al trabajo anterior— la mutación de RAG disminuye la carga amiloide, el número y función de las microglías⁽²⁶⁾. La interpretación de estos hallazgos sugiere que en fases iniciales de la enfermedad la depleción de linfocitos tendría un efecto positivo en la carga amiloide en modelos murinos de EA, mientras que en una fase más avanzada, la depleción de linfocitos se asocia a mayor carga amiloide encefálica.

D. EN MODELOS MURINOS DE EA, TANTO LOS LTCD4+ EFECTORES COMO LOS LINFOCITOS T REGULADORES, SE COMPORTAN DE FORMA DUAL E INVERSA EN EL CONTINUO FISIOPATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD

El comportamiento de los linfocitos TCD4+ efectores también es dinámico cuando analizamos distintos modelos murinos de EA. Browne y colaboradores evidenciaron que en el modelo APP/PS1 en fases iniciales de la enfermedad, al transferir

adoptivamente LT Th1 específicos para A β se produce un deterioro en el rendimiento de pruebas de navegación espacial en los ratones, con aumento de la actividad microglial y depósito de A β , efecto que fue atenuado al utilizar anticuerpos neutralizantes anti IFN- γ ⁽²⁷⁾. En contraste a estos resultados, Mittal y colaboradores mostraron que al inyectar células Th1 específicas para A β en los ventrículos cerebrales de ratones 5xFAD en fase tardía de la enfermedad, se indujo la diferenciación de microglías hacia un fenotipo que presentó mayor expresión de MHC-II⁽²⁸⁾. Estas células mostraron mayor capacidad fagocítica y de depuración de A β respecto a las microglías que no expresaban MHC-II⁽²⁸⁾. En línea con ello, el transgénico 5xFAD *knock out* para MHC-II (5XFAD/MHCII-/-) presentó un aumento en la carga amiloidea cerebral⁽²⁸⁾. Asimismo, Cao y colaboradores mostraron que la inyección periférica de células Th2 específicas para A β en el modelo APP/PS1 en una fase avanzada de la enfermedad fueron suficientes para mejorar el rendimiento cognitivo, disminuyendo la carga de amiloidosis vascular y de marcadores proinflamatorios⁽²⁹⁾. Estos trabajos sugieren que los linfocitos LTCD4+ efectores orquestan una respuesta inmunitaria que en fases iniciales de la EA empeora la carga amiloidea y el rendimiento en pruebas de navegación espacial de los ratones, y en fases más avanzadas, dicha respuesta media una mejoría en los parámetros patológicos y cognitivos.

El rol de los linfocitos T reguladores (T_{regs}) en la evolución de la EA ha tenido resultados dispares, pero que también siguen el patrón dinámico. Baruch y colaboradores mostraron que la depleción selectiva de T_{regs} en una fase ya establecida de la EA disminuye la carga amiloidea y mejora el rendimiento en pruebas de navegación espacial de los ratones 5xFAD⁽³⁰⁾. El mecanismo propuesto por estos autores sería la activación del plexo coroideo, que consistiría en un aumento de las células inmunes productoras de IFN- γ , mayor

expresión de moléculas de adhesión, particularmente ICAM-1, y alteración de las uniones estrechas del epitelio⁽³⁰⁾, todos los cuales producen un mayor reclutamiento de células mieloides periféricas, que tendrían mejor capacidad de barrido del A β en comparación a las microglías residentes⁽³⁰⁾. Un año más tarde, el mismo grupo utilizó el modelo 5xFAD para determinar la influencia de la molécula de *checkpoint* inmunológico PD-1 (*programmed death 1*), que fisiológicamente mantiene la homeostasis y tolerancia del sistema inmune⁽³¹⁾. El uso de anti PD-1 a los 10 meses en 5xfAD (en etapas avanzadas de la enfermedad) disminuye la carga de amiloide y mejora el rendimiento de navegación espacial por reclutamiento de células mieloides CD11b^{high}CD45^{high}, fenómeno dependiente de IFN- γ ⁽³²⁾. De esta forma, este grupo propone que en la EA se produciría un estado de inmunomodulación que impediría que la microglía y, de manera más relevante, las células mieloides periféricas puedan fagocitar y disminuir la carga amiloidea cerebral⁽³³⁾. No obstante, en trabajos posteriores la depleción de T_{regs} produjo efectos negativos en la patología tipo Alzheimer y el rendimiento cognitivo de ratones, cuestionando los resultados publicados anteriormente. Es importante considerar que en estos últimos experimentos la fase de la enfermedad de los modelos fue muy temprana; APP/PS1 de tan solo 4-5 semanas⁽³⁴⁾ y 3xTg-AD de 4 meses de edad⁽³⁵⁾. Lo anterior podría sugerir que la activación de T_{regs} produce una mejoría conductual y patológica en fases iniciales de la EA en modelos murinos y en fases más avanzadas empeora estos parámetros. De forma inversa, se podría inferir que al comienzo se produciría una respuesta inflamatoria que promovería el avance de la enfermedad y que en fases avanzadas, los mecanismos de tolerancia inmunológica impedirían el funcionamiento de los mecanismos de depuración antigénica mediados por microglías y células mieloides.

E. EN MODELOS MURINOS DE EA, LOS LTCD8+ INFILTRARÍAN EL HIPOCAMPO Y PRODUCIRÍAN DISFUNCIÓN NEURONAL DE MANERA INDEPENDIENTE A SU CAPACIDAD CITOTÓXICA

Si bien se ha descrito que la presencia de linfocitos TCD8⁺ en el parénquima encefálico es necesaria para los procesos de plasticidad neuronal en ratones sanos⁽³⁶⁾, Unger y colaboradores publicaron en el 2020 el trabajo más significativo que describe el probable papel patogénico de LTCD8⁺ en modelos murinos de EA⁽³⁷⁾. El trabajo muestra un aumento en la frecuencia de LTCD8⁺ infiltrantes en hipocampo asociados a las placas amiloideas en el modelo APP/PS1 en distintas fases de la enfermedad. La reducción de estas células, mediante el uso de anticuerpos específicos inyectados en el ratón produjo un aumento en la transcripción de genes relacionados a la plasticidad sináptica⁽³⁷⁾. Los mecanismos directos de disfunción neuronal mediados por LTCD8⁺ no son del todo conocidos, pero no serían explicados exclusivamente por su efecto citotóxico, sino que también por cambios en la capacitancia de la membrana de la neurona y un aumento de la señal intracelular de calcio, ambos procesos dependientes de perforinas⁽³⁸⁾.

F. EN INDIVIDUOS CON DEMENCIA POR EA HABRÍA MAYOR FRECUENCIA DE LTCD4+ TERMINALMENTE DIFERENCIADOS Y DE T_{REGS} EXPRESANDO CHECKPOINTS INMUNOLÓGICOS

El estudio del papel de los linfocitos TCD4⁺ en la patología de la EA en humanos tiene resultados más confusos. Estudios previos en seres humanos mostraron una disminución del porcentaje de LCTD4⁺ en sangre periférica de pacientes con EA⁽³⁹⁾, pero con rol patogénico incierto. De esta población linfocitaria, se registró una menor proporción de células naive (CD28⁺CD27⁺CD45RA⁺CD45RO⁻) y mayor número de células de memoria (CD28⁻CD27⁻CD45RA⁺CD45RO⁺) respecto a controles sanos⁽³⁹⁾. En línea con lo anterior, utilizando se-

cuenciación de célula única, estudios más recientes mostraron que los pacientes con EA presentaron mayor amplificación de ciertos clonotipos de linfocitos T respecto a controles⁽⁴⁰⁾. Estos trabajos sugieren que podría haber una expansión clonal de los linfocitos LCTD4⁺ en respuesta a un antígeno todavía desconocido en EA.

Respecto a los T_{regs}, se ha descrito un aumento de la frecuencia de estos mismos y de T_{regs}^{PD-1+} en sangre periférica en pacientes con demencia severa por EA y DCL versus controles⁽⁴¹⁾. Interesantemente, en otra serie de pacientes la frecuencia de T_{regs} estaba positivamente relacionada a los niveles de tau total y p-Tau181, indicadores de neurodegeneración y fases más avanzadas de la enfermedad⁽⁴²⁾. Contrario a lo anterior, en la cohorte de Faridar y colaboradores, pese a que no se encontraron diferencias en las frecuencias absolutas de T_{regs}, sí se evidenció una disminución en la capacidad basal supresora de los mismos al exponerlos a T efector de pacientes con demencia por EA y que se recuperaba al estimularlos con IL-2, rapamicina y CD3/CD28, logrando resultados similares a los obtenidos en DCL y controles⁽⁴³⁾. El principal problema de este trabajo es el diagnóstico no estandarizado de demencia por EA y DCL⁽⁴⁴⁾, por lo que su interpretación debe ser cuidadosa.

CTLA-4 (*cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) es otro *checkpoint* inmunológico expresado por los linfocitos TCD4⁺ que conformaría uno de los mecanismos de tolerancia inmunológica mediada por los T_{regs}⁽⁴⁵⁾. En un trabajo publicado en el 2013 no se encontraron diferencias significativas en la expresión de CTLA-4 en sujetos con demencia por EA⁽⁴⁶⁾; sin embargo, recientemente Busse y colaboradores describieron un aumento de la frecuencia de LTCD4⁺ CTLA-4⁺ en pacientes con demencia por EA respecto a controles que se correlaciona de forma inversa al rendimiento cognitivo, hallazgo que no fue compartido por otro

tipo de demencias⁽⁴⁷⁾. Lo anterior sugeriría que CTLA-4 probablemente promueve el avance de la EA.

Por otro lado, el fenómeno de exhaustividad de los linfocitos citotóxicos que ocurre ante una exposición continua al antígeno⁽⁴⁸⁾ ha sido pobremente caracterizado en EA. Hasta la fecha, no tenemos conocimiento de la descripción de marcadores inhibitorios de forma específica en LTCD8+ y menos aún de aquellos cuyo estudio se encuentra en proceso en la actualidad, como los [1] receptores TIM-3⁽⁴⁹⁾, TIGIT⁽⁵⁰⁾ y Ki67⁽⁴⁸⁾, y [2] los factores de transcripción Eomes⁽⁴⁸⁾, T-bet⁽⁴⁸⁾ y TOX⁽⁵¹⁾, entre muchos otros.

G. POR PRIMERA VEZ SE DEMUESTRA EXPANSIÓN CLONAL DE LTCD8+ PATOGENICOS EN PACIENTES CON DEMENCIA POR EA

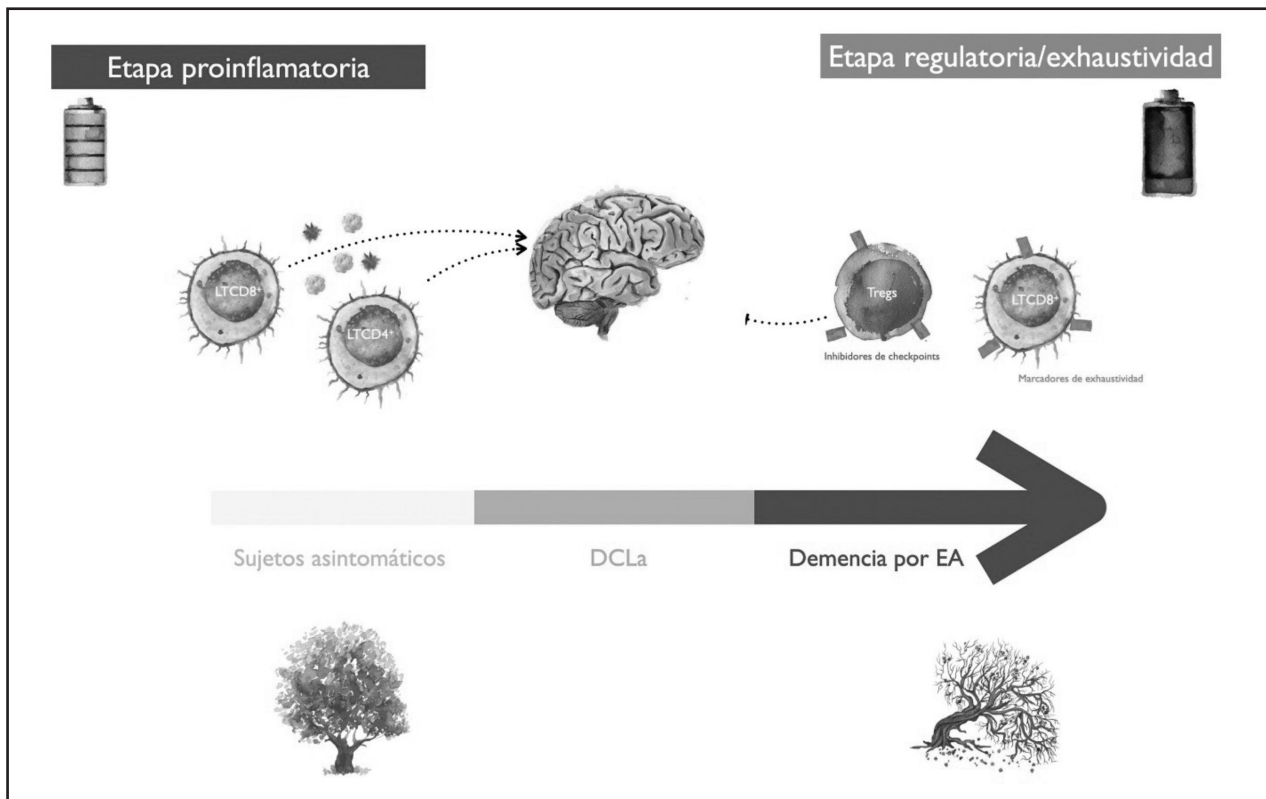
En el 2020 Gate y colaboradores mostraron por primera vez la presencia de amplificación clonal de LTCD8+ en sangre y LCR de pacientes con demencia por EA⁽⁵²⁾. Estos LTCD8+ corresponden a linfocitos T de memoria CD45RA+ con especificidad para la proteína transactivadora del virus Epstein Barr (EBV BZLF1)⁽⁵²⁾. La presencia de estas células en sangre se correlacionó negativamente con los puntajes del test de evaluación cognitiva de Montreal; vale decir, mayor frecuencia de LTCD8+

CD45RA+ a peor rendimiento cognitivo⁽⁵²⁾. Este trabajo sugiere un cambio en la visión del fenómeno neuroinflamatorio en EA como inespecífico, determinado principalmente por las microglías y que ocurre exclusivamente en el SNC, al de una respuesta inmunitaria adaptativa, clonal y específica.

CONCLUSIONES

En suma, se propone que, en el continuo clínico producido por la EA desde sus etapas más iniciales (DCL) hasta la fase avanzada, existe un fenómeno de disfunción linfocitaria que evoluciona desde un estado de actividad proinflamatoria dañina en fases iniciales (como en el DCLa), que promueve el avance de la patología tipo Alzheimer, hasta uno de [2] regulación inmunológica y exhaustividad en la demencia por EA establecida (Figura 1), que evita la remoción de A β y la reparación tisular. Este perfil inmune evolutivo se puede caracterizar mediante la medición de poblaciones linfocitarias en sangre, la determinación de la expresión de marcadores inhibitorios en las poblaciones linfocitarias y por los niveles de las distintas citoquinas proinflamatorias o antiinflamatorias plasmáticas. Su descripción longitudinal podría dar luces de la historia natural de la disfunción inmune en esta enfermedad y dar pie a nuevas estrategias terapéuticas para complementar el tratamiento de la EA.

Figura 1. Disfunción inmunológica en la enfermedad de Alzheimer



En el continuo cognitivo clínico de la enfermedad de Alzheimer se produciría una disfunción inmunológica caracterizada por ser proinflamatoria en [1] **etapas iniciales** -desde la cognición normal al deterioro cognitivo leve- (a la izquierda), con producción y liberación de múltiples mediadores inflamatorios, activación de células T helper y células T citotóxicas que agravarían el proceso inflamatorio desencadenado por la deposición de beta amiloide en el parénquima. Mientras que en [2] **etapas avanzadas** -demencia- (a la derecha), la ineficacia en la reducción del beta amiloide condiciona a un estado regulatorio y de exhaustividad, con menor capacidad efectora, de proliferación, y mayor tolerancia inmunológica que impedirían la capacidad normal de las células macrofágicas de fagocitar Ab. Acceda a la imagen en color en: <https://www.redclinica.cl/institucional/noticias-c/noticia-revista/newsid/2413.aspx>

REFERENCIAS

1. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-90.
2. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4913-7.
3. Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:263-9.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric A, American Psychiatric Association DSMTF, editors. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2021;17:327-406.
6. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. [Internet]. Alzheimer's Disease International (ADI). 2015. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>.
7. Fuentes P, Albala C. An update on aging and dementia in Chile. *Dement Neuropsychol* 2014;8:317-22.
8. Parra MA, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A *et al.* Dementia in Latin America. *Neurology* 2018;90:222-31.
9. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9 Suppl 1:65-9.
10. Vos SJ, van Rossum IA, Verhey F, Knol DL, Soininen H, Wahlund LO *et al.* Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. *Neurology* 2013;80:1124-32.
11. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-5.
12. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2015;1:15056.
13. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997;18:351-7.
14. Sharma P, Srivastava P, Seth A, Tripathi PN, Banerjee AG, Shrivastava SK. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Prog Neurobiol* 2019;174:53-89.
15. Bettcher BM, Tansey MG, Dorothée G, Heneka MT. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease — a research prospectus. *Nature Reviews Neurology* 2021;17:689-701.
16. In 't Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
17. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, *et al.* A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000;54:588-93.

18. Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, Meinert CL, Lyketsos CG, Ashe KH, *et al.* Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:402-11.
19. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, *et al.* Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 2010;330:841-5.
20. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(6):358-72.
21. Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci.* 2008;28:8354-60.
22. Park J, Baik SH, Mook-Jung I, Irimia D, Cho H. Mimicry of central-peripheral immunity in Alzheimer's disease and discovery of neurodegenerative roles in neutrophil. *Frontiers in Immunology* 2019;10:2231.
23. Louveau A, Herz J, Alme MN, Salvador AF, Dong MQ, Viar KE, *et al.* CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nature Neuroscience* 2018;21:1380-91.
24. Meeker RB, Williams K, Killebrew DA, Hudson LC. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell Adh Migr* 2012;6:390-6.
25. Marsh SE, Abud EM, Lakatos A, Karimzadeh A, Yeung ST, Davtyan H, *et al.* The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016;113:E1316-E25.
26. Spani C, Suter T, Derungs R, Ferretti MT, Welt T, Wirth F, *et al.* Reduced beta-amyloid pathology in an APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease lacking functional B and T cells. *Acta Neuropathol Commun* 2015;3:71.
27. Browne TC, McQuillan K, McManus RM, O'Reilly J-A, Mills KHG, Lynch MA. IFN- γ production by amyloid β -specific Th1 cells promotes microglial activation and increases plaque burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Immunology* 2013;190:2241-51.
28. Mittal K, Eremenko E, Berner O, Elyahu Y, Strominger I, Apelblat D, *et al.* CD4 T cells induce a subset of MHCII-expressing microglia that attenuates Alzheimer pathology. *iScience* 2019;16:298-311.
29. Cao C, Arendash GW, Dickson A, Mamcarz MB, Lin X, Ethell DW. Abeta-specific Th2 cells provide cognitive and pathological benefits to Alzheimer's mice without infiltrating the CNS. *Neurobiol Dis* 2009;34:63-70.
30. Baruch K, Rosenzweig N, Kertser A, Deczkowska A, Sharif AM, Spinrad A *et al.* Breaking immune tolerance by targeting Foxp3(+) regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology. *Nat Commun* 2015;6:7967.
31. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012;12:252-64.
32. Baruch K, Deczkowska A, Rosenzweig N, Tsitsou-Kampeli A, Sharif AM, Matcovitch-Natan O, *et al.* PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2016;22:135-7.
33. Schwartz M, Deczkowska A. Neurological disease as a failure of brain-immune crosstalk: The multiple faces of neuroinflammation. *Trends Immunol* 2016;37:668-79.
34. Dansokho C, Ait Ahmed D, Aid S, Toly-Ndour C, Chaigneau T, Calle V, *et al.* Regulatory T cells delay disease progression in Alzheimer-like pathology. *Brain* 2016;139:1237-51.
35. Baek H, Ye M, Kang GH, Lee C, Lee G, Choi DB, *et al.* Neuroprotective effects of

- CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in a 3xTg-AD Alzheimer's disease model. *Oncotarget* 2016;7:69347-57.
36. Zarif H, Nicolas S, Guyot M, Hosseiny S, Lazzari A, Canali MM *et al.* CD8(+) T cells are essential for the effects of enriched environment on hippocampus-dependent behavior, hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity. *Brain Behav Immun* 2018;69:235-54.
 37. Unger MS, Li E, Scharnagl L, Poupardin R, Altendorfer B, Mrowetz H, *et al.* CD8+ T-cells infiltrate Alzheimer's disease brains and regulate neuronal- and synapse-related gene expression in APP-PS1 transgenic mice. *Brain, Behavior and Immunity* 2020;89:67-86.
 38. Meuth SG, Herrmann AM, Simon OJ, Siffrin V, Melzer N, Bittner S, *et al.* Cytotoxic CD8 T cell–neuron interactions: perforin-dependent electrical silencing precedes but is not causally linked to neuronal cell death. *Journal of Neuroscience* 2009;29:15397-409.
 39. Pellicano M, Larbi A, Goldeck D, Colonna-Romano G, Buffa S, Bulati M, *et al.* Immune profiling of Alzheimer patients. *J Neuroimmunol* 2012;242:52-9.
 40. Xu H, Jia J. Single-Cell RNA sequencing of peripheral blood reveals immune cell signatures in Alzheimer's disease. *Frontiers in Immunology* 2021;12.
 41. Saresella M, Calabrese E, Marventano I, Piancone F, Gatti A, Calvo MG *et al.* PD1 negative and PD1 positive CD4+ T regulatory cells in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;21:927-38.
 42. Oberstein TJ, Taha L, Spitzer P, Hellstern J, Herrmann M, Kornhuber J *et al.* Imbalance of circulating Th17 and regulatory T cells in Alzheimer's disease: a case control study. *Frontiers in Immunology* 2018;9.
 43. Faridar A, Thome AD, Zhao W, Thonhoff JR, Beers DR, Pascual B *et al.* Restoring regulatory T-cell dysfunction in Alzheimer's disease through ex vivo expansion. *Brain Communications* 2020;2.
 44. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-62.
 45. Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol* 2001;1:220-8.
 46. Santos RR, Torres KC, Lima GS, Fiamoncini CM, Mapa FC, Pereira PA *et al.* Reduced frequency of T lymphocytes expressing CTLA-4 in frontotemporal dementia compared to Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014;48:1-5.
 47. Busse S, von Hoff F, Michler E, Hartig R, Bogerts B, Busse M. Altered expression of costimulatory molecules in dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021.
 48. Paley MA, Kroy DC, Odorizzi PM, Johnnidis JB, Dolfi DV, Barnett BE *et al.* Progenitor and terminal subsets of CD8+ T cells cooperate to contain chronic viral infection. *Science* 2012;338:1220-5.
 49. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015;15:486-99.

50. Joller N, Kuchroo VK. Tim-3, Lag-3, and TIGIT. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017;410:127-56.
51. Yao C, Sun HW, Lacey NE, Ji Y, Moseman EA, Shih HY *et al.* Single-cell RNA-seq reveals TOX as a key regulator of CD8(+) T cell persistence in chronic infection. *Nat Immunol* 2019;20:890-901.
52. Gate D, Saligrama N, Leventhal O, Yang AC, Unger MS, Middeldorp J *et al.* Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature* 2020;577:399-404.

CORRESPONDENCIA



Dr. César Antonio Romero Urra
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
Fonos: 562 2978 8260 / 562 2978 8405
E-mail: cesarromero@ug.uchile.cl