

Neuroinflamación mediada por los astrocitos en el envejecimiento y la neurodegeneración a través del factor nuclear $\kappa\beta$ y el receptor de hidrocarburos de arilo

Astrocyte-mediated neuroinflammation in aging and neurodegeneration via nuclear factor $\kappa\beta$ and the aryl hydrocarbon receptor

Mónica Adriana Torres-Ramos^{1*} y Brian Iván Morales-López¹

¹ Unidad Periférica de Neurociencias. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

El Papel de las Células Gliales en la Salud y la Enfermedad

Recibido: 30 de mayo de 2022

Aceptado: 18 de julio de 2022

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2022/32/Torres/HTML.html

Resumen

Durante el envejecimiento existe un aumento en la expresión de las proteínas asociadas con la inflamación en el sistema nervioso central (SNC). Se sabe que, con el avance de la edad, los astrocitos promueven la neuroinflamación crónica que favorece la pérdida de la homeostasis y predispone a la muerte neuronal, estas células gliales pueden responder a los estímulos inflamatorios a través de diferentes cascadas de señalización que involucran a dos importantes factores de transcripción, el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) y el receptor de hidrocarburos de arilo (AHR). El NF $\kappa\beta$ es rápidamente inducible, tiene un papel vasto en la inducción de genes proinflamatorios como citocinas y quimiocinas. El AHR pertenece a una familia de receptores vinculada a la vascularización, el metabolismo y con la protección de los efectos tóxicos provocados por hidrocarburos aromáticos halogenados y los hidrocarburos aromáticos policíclicos; se asocia a la respuesta inflamatoria sistémica y se ha descrito como un regulador negativo de la inflamación mediada por NF $\kappa\beta$. El conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la respuesta inflamatoria de los astrocitos ayuda a un mejor entendimiento del proceso de envejecimiento y de la neurodegeneración, así como en la búsqueda de mediadores inflamatorios como dianas terapéuticas para enfermedades asociadas con el avance de la edad.

Palabras clave: AHR, NF $\kappa\beta$, senescencia, neuroinflamación, microbiota intestinal.

Abstract

During aging, there is an increase in the expression of proteins associated with inflammation in the Central Nervous System (CNS). It is known that, with advancing age, astrocytes promote chronic neuroinflammation that favors loss of homeostasis and predisposes to neuronal death. These glial cells can respond to inflammatory stimuli through signaling cascades involving two essential transcription factors, Nuclear Factor $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) and Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR). NF $\kappa\beta$ is rapidly inducible; it has a significant role in the induction of proinflammatory genes such as cytokines and chemokines. The AHR belongs to a family of receptors linked to vascularization, metabolism, and protection from the toxic effects caused by halogenated aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons; it is associated with the systemic inflammatory response and has been described as a negative regulator of NF $\kappa\beta$ -mediated inflammation. Knowing the molecular mechanisms involved in astrocytes' inflammatory response helps to understand better the aging process and neurodegeneration, as well as the search for inflammatory mediators as therapeutic targets for associated diseases.

Keywords: AHR, NF $\kappa\beta$, senescence, neuroinflammation, gut microbiota.

*Correspondencia: Mónica Adriana Torres-Ramos, Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, CP. 14269, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México. Tel: 55 5606 3822 ext. 3045. monica.torres@innn.edu.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



I. Introducción

La esperanza de vida de los seres humanos aumenta gracias a los adelantos médicos y científicos. Sin embargo, este cambio demográfico también impacta de manera directa en el panorama epidemiológico poblacional, identificándose con mayor frecuencia enfermedades asociadas a patologías crónico-degenerativas. La esperanza de vida se duplicó durante la segunda mitad del siglo XX, de acuerdo con la OMS: “En 2019, el número de personas mayores de 60 años fue de mil millones. Este número aumentará a 1400 millones para 2030 y 2100 millones para 2050. Este aumento se está produciendo a un ritmo sin precedentes y se acelerará en las próximas décadas, especialmente en los países en desarrollo”,¹

esto significa que cada vez habrá más personas mayores cuidando de otras aún más longevas. El proceso de envejecimiento es universal, intrínseco y se puede definir como una acumulación progresiva de cambios en células y tejidos que incrementan la morbilidad y conducen a la muerte. La heterogeneidad de los cambios fisiológicos relacionados con la edad es determinada por el estilo de vida de cada individuo; por ejemplo: la dieta, si tienen un régimen de ejercicio o no, el control del estrés, entre otros. Envejecer no es una enfermedad; sin embargo, promueve que el organismo sea más vulnerable a diversos padecimientos, tales como diabetes, obesidad y aterosclerosis, así como enfermedades cardiovasculares, del pulmón y degenerativas del SNC,² entre otros (Figura 1).

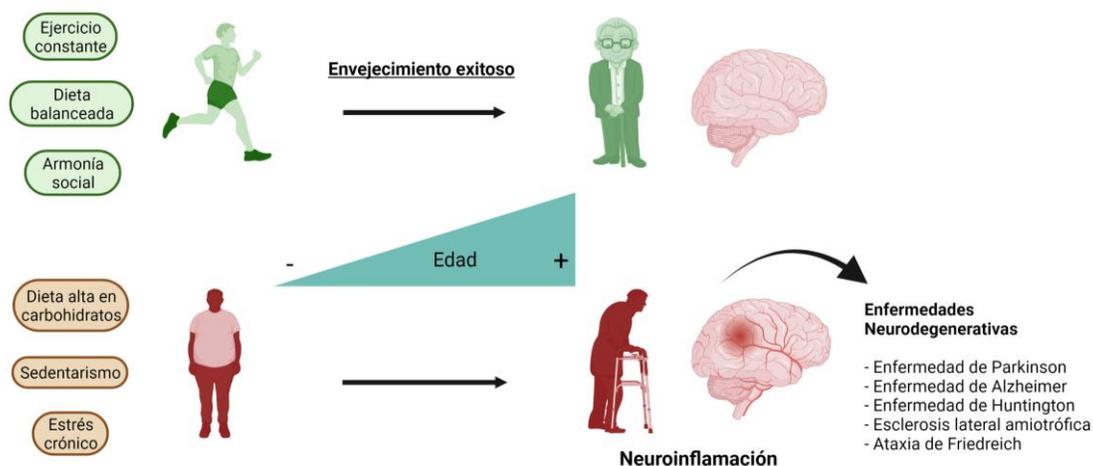


Figura 1. Los factores de protección y de riesgo determinantes en la trayectoria del envejecimiento. El estilo de vida y los factores ambientales son fundamentales a lo largo de la vida para mantener buena salud y bienestar (envejecimiento exitoso) y así reducir el riesgo de adquirir enfermedades crónicas, entre las cuales se encuentran las enfermedades neurodegenerativas (realizada en BioRender).

En el proceso de envejecimiento, las células en general presentan un arresto irreversible del crecimiento que puede ser disparado por varios eventos. Específicamente en el cerebro se observan: i) incremento del estrés oxidante con su consecuente daño al DNA nuclear³ y a proteínas celulares;⁴ ii) agregación de proteínas mal plegadas⁵ (proteo-toxicidad); iii) pérdida de la homeostasis del calcio;⁵ iv) disfunción mitocondrial y deficiencia energética,^{6,7} v) acumulación de vacuolas autofágicas,⁸ y vi) inflamación crónica en niveles bajos.⁹ Muchos de estos sucesos son cambios asociados a senescencia celular,¹ la cual se caracteriza principalmente por la detención irreversible del ciclo celular en células proliferativas, un proceso que se ha asociado al desarrollo del envejecimiento.¹⁰

A pesar de que diferentes estudios de expresión génica muestran que no existe un perfil único de expresión en el envejecimiento, se han descrito biomarcadores de envejecimiento asociados a senescencia celular. Por ejemplo, la sobreexpresión de la enzima hidrolítica lisosomal β -galactosidasa (β -gal)¹¹ y la proteína inhibidora de cinasas dependiente de ciclina p16INK4a^{9,12} la presencia de heterocromatina condensada en el núcleo,¹³ la expresión de metaloproteínasa I (MMP-I),² la fosforilación de retinoblastoma (Rb)¹⁴ y la modulación de la proteína p53.¹⁵ Además, las células senescentes secretan citocinas y proteasas creando un microambiente proinflamatorio que afecta a las células vecinas y pueden contribuir al declive funcional de tejidos y órganos.^{10,16} Los fibroblastos senescentes, producen un patrón de secreción alterado conocido como fenotipo de secreción asociado a senescencia (SASP, por sus siglas en inglés).¹⁰

Se ha reportado que las enfermedades relacionadas con la edad avanzada están asociadas con un nivel de inflamación bajo, pero constante.¹⁷⁻¹⁹ Al aumento de la inflamación del tejido asociado con el envejecimiento en los mamíferos es conocido como “inflammaging”, y esta inflamación

crónica en el cerebro puede contribuir al inicio de enfermedades neurodegenerativas. Las células del SNC involucradas en la respuesta a estímulos inflamatorios son principalmente la microglía y los astrocitos. Estos últimos, en específico, pueden responder a los estímulos inflamatorios a través de diferentes cascadas de señalización que involucran a dos de los factores de transcripción en los que se enfocará esta revisión: el factor nuclear κ B y el receptor de hidrocarburos de arilo. En esta revisión se pretende explorar la regulación de las interrelaciones moleculares del NF κ B y el AHR en la respuesta inflamatoria crónica en astrocitos como factores que pueden contribuir al desarrollo del envejecimiento.

2. Astrocitos y su función en el envejecimiento

Los astrocitos son el principal tipo celular glial involucrado en el mantenimiento neuronal y la homeostasis del SNC. Regulan la cantidad de neurotransmisores en el espacio sináptico y la transmisión sináptica; también controla el metabolismo del SNC y mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica.²⁰ En cerebros envejecidos están afectados diversos procesos fisiológicos regulados por los astrocitos; por ejemplo: la plasticidad sináptica y el balance metabólico.¹⁷

Hasta la fecha, existe controversia respecto al término estricto de “astrocitos senescentes”, debido a que los astrocitos son células postmitóticas que comúnmente no proliferan en tejido sano.²¹ Sin embargo, diferentes investigaciones han demostrado que, con el avance de la edad, los astrocitos sufren cambios que sugieren la presencia de SASP,²² particularmente en condiciones patológicas del tejido, tales como: i) incremento en los niveles de expresión de proteínas de filamentos intermedios como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y vimentina, ii) incremento en la expresión de varias citocinas inflamatorias, tales como IL-6, IL-10, IL-1 α ; TNF- α y HMGB1,¹⁹ iii) cambios ultraestructurales en núcleo, y iv) acumulación de lipofuscina en citoplasma.^{10,17} La lipofuscina se forma como

resultado de la oxidación de residuos lipídicos y de proteínas, y es distintiva del envejecimiento. Además, diferentes estímulos que son capaces de inducir estrés pueden provocar respuesta fenotípica de senescencia celular en cultivo de astrocitos.² Por otra parte, los astrocitos aislados de cerebros envejecidos muestran hipertrofia y

características de fenotipo proinflamatorio.^{9,22} Consecuentemente, el microambiente proinflamatorio inducido por los astrocitos en el envejecimiento, puede contribuir a la cascada de eventos que provocan el daño neuronal progresivo implicado en los desórdenes neurodegenerativos (Figura 2).^{10,17,23}

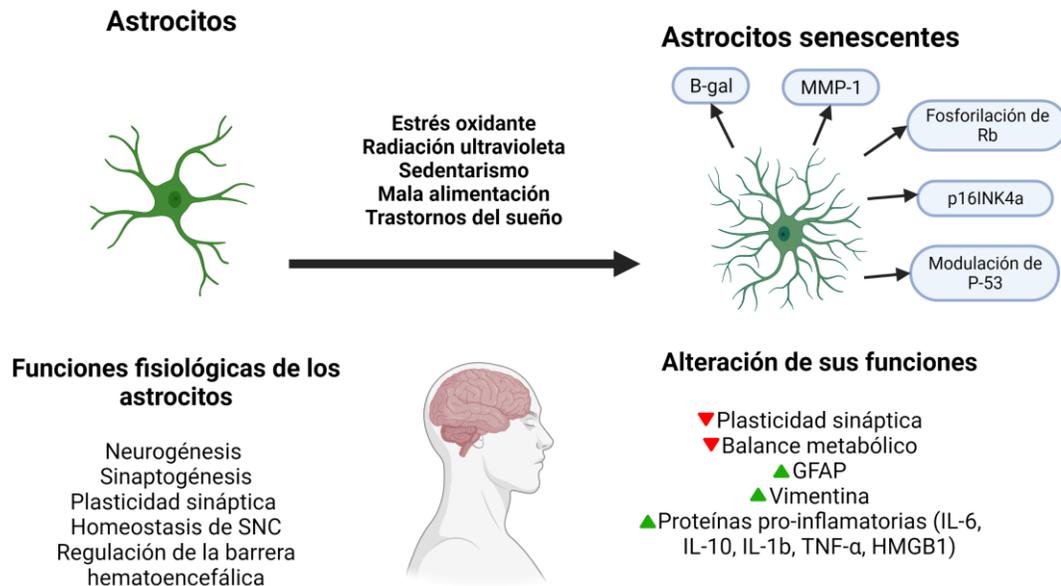


Figura 2. Las funciones de los astrocitos pueden verse afectadas por diversos estímulos internos o externos. La disminución en las capacidades cognitivas y fisiológicas induce a un fenotipo proinflamatorio (SASP) que desemboca en una serie de eventos asociados a enfermedades neurodegenerativas durante el envejecimiento. La presencia de SASP y otras proteínas características de la senescencia celular en los astrocitos envejecidos han permitido a varios autores llamarlos “Astrocitos senescentes” (realizada en BioRender).

Existen diversas evidencias de la participación de los astrocitos en el envejecimiento, la neurodegeneración y la neuroinflamación. Específicamente en astrocitos de hipocampo de muestras postmortem humanas de diferentes edades existe un incremento, conforme a la edad, y de marcadores de senescencia; por ejemplo, de la proteína inhibidora de cinasas dependientes de ciclina p16INK4a, de la MMP1 y marcadores inflamatorios característicos de SASP.¹⁰ También se ha reportado que en donantes con enfermedad de Alzheimer (EA) se observa el incremento exacerbado de la expresión de los mismos marcadores de senescencia, simultáneamente al aumento de la expresión de marcadores

inflamatorios, con respecto a los donantes controles de la misma edad.¹⁰ Así, se considera que los astrocitos que no funcionan debidamente, no son capaces de sostener adecuadamente a las neuronas e incluso pueden provocar alteraciones y muerte neuronal.

3. Neuroinflamación en la vejez

La inflamación del SNC, denominada neuroinflamación, es un sello distintivo del envejecimiento y un mediador del deterioro cognitivo asociado. La neuroinflamación es la activación de la respuesta inmune en el cerebro por diferentes factores, lo cual tiene

como resultado varios eventos: i) activación de células residentes (astrocitos y microglia), ii) producción de mediadores proinflamatorios, iii) ingreso de células del sistema inmune (células dendríticas y células-T) desde la circulación sistémica a la circulación cerebral, y iv) sobrerregulación de la expresión de citocinas y la activación del sistema del complemento.¹⁶ Varios estudios han demostrado que astrocitos y microglía, aislados de cerebros humanos envejecidos *postmortem*, secretan mediadores inflamatorios.²⁴ La presencia de mediadores inmunes en el SNC puede inducir varias condiciones patológicas humanas asociadas con impedimentos cognitivos dependientes de los diferentes grados de neuroinflamación, como en el caso de la enfermedad de Parkinson (EP)²⁵ y la EA.²⁶ Sin embargo, no están completamente dilucidados los aspectos sobre la fisiología, las vías de señalización molecular y tipos celulares que participan en la relación neuroinflamación-neurodegeneración en procesos de senescencia celular y envejecimiento.

El proceso de envejecimiento tiene un poderoso efecto para incrementar la susceptibilidad a las enfermedades del SNC; además, se ven aumentados los mecanismos neuroinflamatorios que juegan un papel importante en la producción de toxinas que causan muerte o disfunción de neuronas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.²⁷ Se ha documentado que los astrocitos están íntimamente involucrados en la respuesta inmunológica e inflamatoria en el envejecimiento y en la neurodegeneración, debido a su habilidad de secretar y responder a un gran número de quimiocinas y citocinas inmunoreguladoras, inducidas por diferentes estímulos.^{10,17,27}

La secreción de proteínas inflamatorias relacionadas con la senescencia, pueden regularse por diferentes factores de transcripción, se ha descrito la participación en la regulación del sistema inmune del AHR y su relación con la respuesta inflamatoria inducida por el NFκB.²⁸

4. El factor nuclear κB en la neuroinflamación mediada por astrocitos

El NFκB es un factor de transcripción de activación compleja²⁹ rápidamente inducible y ampliamente estudiado, tiene un papel vasto en la inducción de genes en diversas respuestas celulares que incluye a estímulos propios del envejecimiento, tales como los provocados por varios tipos de estrés (oxidante, proteo-tóxico y genotóxico), así como por infecciones, entre otros. Este factor de transcripción es una de las moléculas más importantes vinculada en la inflamación crónica; y su actividad se encuentra estrechamente regulada por varios mecanismos.

En los mamíferos se han descrito cinco subunidades de proteínas de NFκB: RelA (p65), RelB, c-Rel, NF-κB1 (p50) y NF-κB2 (p52), que pueden homo- y heterodimerizar formando combinaciones múltiples, aunque el dímero prototípico es el formado por p65 y p50. Este factor de transcripción se encuentra retenido en el citosol por un complejo proteico conformado por la proteína IκBα. En términos generales, la activación de NFκB implica la modificación postraducciona de los inhibidores de IκB, esto puede ocurrir por una vía canónica y/o por otras vías alternativas. Siendo la primera, la vía más activada durante el envejecimiento;³⁰ en ella, un complejo de quinasas IKK α y β, fosforila específicamente las proteínas IκB y conduce a su degradación.³¹ Esto hace que los dímeros de NFκB (p65 y p50) que se desplazan activamente entre el núcleo y el citosol permanezcan en el núcleo, se unan al DNA y de manera consecuente, promuevan la expresión génica.^{29,30}

En los astrocitos reactivos y en las enfermedades neurodegenerativas, la activación de NFκB induce varios genes diana, los de interés para esta revisión son los involucrados en la transcripción y traducción a proteínas proinflamatorias, tales como citocinas proinflamatorias IL-1b, IL-6, IL-12, IL-17, TNFα; quimiocinas IL-8, MIP-II, MCP-I

y CXCR; enzimas inducibles (COX-2, iNOS), moléculas de adhesión (ICAM y VCAM),^{32,33} entre las cuales varias son proteínas correspondientes al proceso SASP (Figura 3).

Es importante señalar que NFκB, en la glía y/u otros tipos celulares, también transcribe genes pro-proliferativos y antiapoptóticos y cualquier perturbación o modificación de la señalización de NFκB afecta a varias vías de señalización, incluidas las que implican STAT3, API, factores reguladores de interferón, NRF2, Notch, WNT-β- catenina y p53.^{34,35}

5. El receptor de hidrocarburos de arilo

El AHR es un factor de transcripción activado por ligando que pertenece a la superfamilia bHLH-PAS (basic-helix-loop-helix-Per-ARNT-Sim).³⁶

En ausencia de ligandos, el receptor se encuentra inactivo formando un complejo con las proteínas chaperonas Hsp90, p23 y ARA9, reteniéndolo en el citoplasma. Cuando el ligando interactúa con el AHR se producen cambios conformacionales que exponen la secuencia de localización nuclear y todo el complejo, AHR con sus proteínas chaperonas y ligando, se transloca al núcleo, en donde el AHR se disocia de las proteínas chaperonas e interactúa con la proteína ARNT. De forma canónica, el complejo formado por el ligando-receptor-ARNT se une a regiones específicas del DNA denominadas elementos de respuesta para xenobióticos o dioxinas (XRE o DRE) localizados en las regiones promotoras de genes blanco, regulando de esta forma la expresión de una batería de genes involucrados en los procesos de biotransformación ya mencionados.^{36,37}

El AHR se expresa de manera constitutiva en el cerebro de diferentes especies animales,³⁷ incluyendo el humano. Inicialmente, este factor de transcripción fue caracterizado como un mediador protector de los efectos tóxicos provocados por los hidrocarburos aromáticos halogenados y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, todos ellos contaminantes ambientales.³⁷ Sin embargo, se conoce una batería muy amplia de ligandos endógenos y exógenos entre los

que se encuentra a los metabolitos generados en la microbiota intestinal;³⁸ a los polifenoles de origen natural que constituyen la dieta humana (muchos de ellos asociados al retraso del envejecimiento por ejemplo el resveratrol y la curcumina),³⁹ y también son ligandos varios metabolitos derivados de la vía metabólica del triptófano,^{39,40} entre otros. Dada la gran diversidad de sus ligandos, los estudios del AHR se han enfocado en caracterizar el papel que pudiera tener en otros procesos celulares diferentes al metabolismo de xenobióticos. También, en los últimos años, se han publicado evidencias de la estrecha relación que tiene el AHR con otros factores de transcripción como NFκB, Nrf2, Notch y p53,³⁵ factores cuya participación en la neurogénesis, la diferenciación, la neuroinflamación y la senescencia celular ha sido ampliamente documentada.^{17,35} Estas interacciones con AHR son potencialmente importantes para elucidar mecanismos moleculares de diferentes procesos fisiopatológicos como lo son el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas.

El estudio de AHR en células de la glía es escaso, se limita al efecto citotóxico de sus ligandos ambientales. Se ha confirmado la presencia y funcionalidad de AHR en respuesta a su ligando exógeno prototipo, la 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxina (TCDD), en células endoteliales de la vasculatura cerebral y astrocitos corticales de ratón.⁴¹ Se describió que el AHR media efectos antiinflamatorios y proinflamatorios activados por lipopolisacárido en la microglía.⁴²

A pesar de que diversos estudios han demostrado la participación del AHR en el sistema inmune periférico,^{36,43} la información sobre la respuesta inmune mediada por AHR desde los astrocitos es limitada, aunque bien documentada. Se demostró que la activación de AHR en astrocitos, ya sea por TCDD o los metabolitos de la vía del triptófano generados por el microbiota intestinal, suprime la inflamación del SNC en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), a través de la activación de los receptores de interferón

tipo 1 y 2 (IFNAR1, IFNAR2), evidenciando de esta forma un efecto antiinflamatorio dependiente de la activación del AHR por sus ligandos.⁴⁴

6. Correlación de NFκB y AHR en la neuroinflamación modulada por los astrocitos

Existe una relación demostrada entre los factores de transcripción NFκB y AHR, en tratamientos inflamatorios con lipopolisacáridos (LPS) en monocitos humanos derivados de células dendríticas se induce la expresión de AHR a través de la activación de RelA (p65), y translocación nuclear de RelA/p50 a un sitio de unión de NFκB identificado en el promotor del gen de AHR humano. Este mecanismo fue corroborado en fibroblastos de ratones nulos de RelA que muestran una reducción clara en la expresión AHR.²⁸ La activación de NFκB es capaz de incrementar la expresión de AHR, por este mecanismo el AHR participa en la diferenciación de células inmunitarias como las células T (Treg y Th),⁴⁵⁻⁴⁷ de esta forma las células inmunitarias activadas pueden ser más sensibles a la modulación por los ligandos de AHR.

El AHR de astrocitos que conforman el sistema inmune del SNC, junto con la microglía, al ser activado actúa como un regulador negativo de la activación de NFκB, a través de un mecanismo mediado al menos parcialmente por el supresor de la señalización de citocinas 2 (SOCS2). Cabe señalar que la expresión de este gen puede ser inducida por un subconjunto de citocinas, que

incluyen eritropoyetina, GM-CSF, IL-10 e interferón-gamma.^{44,48} Por lo tanto, la activación de AHR en la glía interfiere con los programas transcripcionales impulsados por NFκB regulando a la baja los procesos proinflamatorios de los astrocitos, esto fue demostrado en la EAE y es potencialmente factible en esclerosis múltiple y en enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento (Figura 3).

Recientemente, se describió la distribución predominantemente citosólica del AHR en astrocitos de muestras de hipocampo de cerebro humano *postmortem* de donantes adultos mayores de 60 años con EA,⁴⁹ lo que sugiere que la reducida o nula activación génica de AHR (por falta de ligando y/o disfunción de sus proteínas chaperonas) provoca la falla en la regulación, promoviendo la producción de proteínas proinflamatorias desde la cascada de señalización posiblemente mediada por NFκB en astrocitos. Este hallazgo fortalece la hipótesis de la participación del AHR en la neuroinflamación y abre cuestionamientos interesantes respecto al mecanismo involucrado en la pérdida de activación del AHR a los múltiples ligandos durante el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas. Con la información que se tiene hasta el momento es importante enfocar los esfuerzos en investigar la forma de prevenir, retrasar o revertir el daño inflamatorio de los astrocitos, mediante una dieta que permita una microbiota intestinal lo más sana posible⁵⁰ y, de esta forma, contribuir a la atenuación del proceso inflamatorio a través del AHR inducido por NFκB (Figura 3).

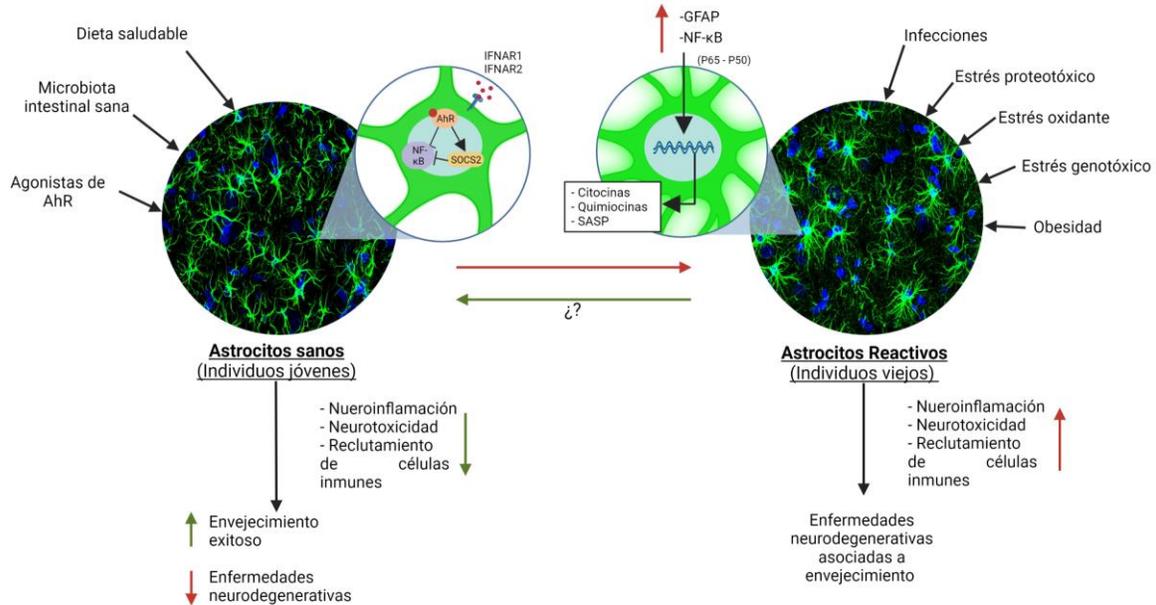


Figura 3. La activación de AHR contribuye en la disminución de riesgo de contraer enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento. La activación de AHR por sus ligandos en astrocitos suprime la señalización del NFκB, lo que interfiere con los programas transcripcionales que están asociados con el aumento de proteínas proinflamatorias asociadas a SASP. Por el contrario, cuando se activa la vía de NFκB (evento asociado con el envejecimiento) se propicia la producción de quimiocinas, la reactivación de células gliales y neurotoxicidad. Por lo tanto, la activación de AHR puede ofrecer una vía terapéutica para el control de la inflamación del SNC durante el envejecimiento. En la imagen se presentan astrocitos de ratas jóvenes (3 meses) y ratas viejas (9 meses) detectados por la técnica de inmunofluorescencia en donde la marca verde corresponde a la proteína GFAP (PAN-GFAP, DAKO-Z0334) para visualizar astrocitos y la azul a DAPI para visualizar núcleos; se observa el incremento de la proteína GFAP en las prolongaciones y en el soma de los astrocitos reactivos de las ratas viejas (microscopio confocal modelo: Nikon AIR HD25 Nikon™ ECLIPSE Ti2) (realizada en BioRender).

7. Conclusiones

Considerando las predicciones acerca del aumento de la población envejecida a nivel mundial para las próximas décadas, se hace cada vez más relevante el estudio detallado, a nivel molecular, celular, metabólico y fisiológico, sobre el envejecimiento; así como la búsqueda de métodos de prevención y terapéuticos para evitar o retrasar enfermedades asociadas a la vejez. Específicamente en el SNC, el estudio de las respuestas inflamatorias reguladas por los factores de transcripción NFκB y el AHR en los astrocitos pueden contribuir a la

identificación de dianas moleculares de interés profiláctico y terapéutico. Dentro de este contexto, es deseable que futuras investigaciones revelen nuevos hallazgos sobre los efectos específicos en las células de la señalización de NFκB y AHR.

8. Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México proyectos No.262295 y No. AI-S-37634 a MATR, y No. 300461 al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

9. Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) "Envejecimiento"
https://www.who.int/es/health-topics/ageing#tab=tab_1
2. Pizza V, Agresta A, W. D'Acunto C, Festa M, Capasso A. Neuroinflamm-Aging and Neurodegenerative Diseases: An Overview. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2012;10(5). doi:10.2174/187152711796235014
3. Møller P, Løhr M, Folkmann JK, Mikkelsen L, Loft S. Aging and oxidatively damaged nuclear DNA in animal organs. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(10). doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.003
4. Poon HF, Calabrese V, Scapagnini G, Butterfield DA. Free radicals and brain aging. *Clin Geriatr Med*. 2004;20(2). doi:10.1016/j.cger.2004.02.005
5. Torres-Ramos MA, Campos-Esparza MR. Daño en el Sistema Nervioso y Estrés Oxidativo: Antioxidantes. En: "Estrés Oxidativo y antioxidantes celulares". Coordinador: Fernando Jaramillo Juárez. Ediciones: Textos Universitarios. Universidad de Aguas Calientes. Published online 2012:2012.
6. Foster TC. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell*. 2007;6(3). doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00283.x
7. Navarro A, Boveris A. Brain mitochondrial dysfunction in aging, neurodegeneration, and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2010;2(SEP). doi:10.3389/fnagi.2010.00034
8. Sulzer D, Mosharov E, Tallochy Z, Zucca FA, Simon JD, Zecca L. Neuronal pigmented autophagic vacuoles: Lipofuscin, neuromelanin, and ceroid as macroautophagic responses during aging and disease. *J Neurochem*. 2008;106(1). doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05385.x
9. Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C, Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011;74(11). doi:10.1016/j.jprot.2011.06.005
10. Bhat R, Crowe EP, Bitto A. Astrocyte Senescence as a Component of Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2012;7(9). doi:10.1371/journal.pone.0045069
11. Debacq-Chainiaux F, Erusalimsky JD, Campisi J, Toussaint O. Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA- β gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture and in vivo. *Nat Protoc* 2009 412. 2009;4(12):1798-1806. doi:10.1038/nprot.2009.191
12. Zhou R, Han L, Li G, Tong T. Senescence delay and repression of p16INK4a by Lsh via recruitment of histone deacetylases in human diploid fibroblasts. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(15). doi:10.1093/nar/gkp533
13. Funayama R, Ishikawa F. Cellular senescence and chromatin structure. *Chromosoma*. 2007;116(5). doi:10.1007/s00412-007-0115-7
14. Aksoy O, Chicas A, Zeng T, Zhao Z, McCurrach M, Wang X, Lowe SW. The atypical E2F family member E2F7 couples the p53 and RB pathways during cellular senescence. *Genes Dev*. 2012;26(14). doi:10.1101/gad.196238.112
15. Qian Y, Chen X. Senescence regulation by the p53 protein family. *Methods Mol Biol*. 2013;965. doi:10.1007/978-1-62703-239-1_3
16. Salminen A, Ojala J, Kaarniranta K, Haapasalo A, Hiltunen M, Soininen H. Astrocytes in the aging brain express characteristics of senescence-associated

- secretory phenotype. *Eur J Neurosci.* 2011;34(1). doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07738.x
17. Godbout JP, Johnson RW. Age and Neuroinflammation: A Lifetime of Psychoneuroimmune Consequences. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(2). doi:10.1016/j.iac.2009.02.007
 18. Lucin KM, Wyss-Coray T. Immune Activation in Brain Aging and Neurodegeneration: Too Much or Too Little? *Neuron.* 2009;64(1). doi:10.1016/j.neuron.2009.08.039
 19. Lynch MA. Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function. *Front Aging Neurosci.* 2010;1. doi:10.3389/neuro.24.006.2009
 20. Bitto A, Sell C, Crowe E, Lorenzini A, Malaguti M, Hrelia S, Torres C. Stress-induced senescence in human and rodent astrocytes. *Exp Cell Res.* 2010;316(17). doi:10.1016/j.yexcr.2010.06.021
 21. Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, Steinhäuser C, Volterra A, Carmignoto G, Agarwal A, Allen NJ, Araque A, Barbeito L, Barzilai A, Bergles DE, Bonvento G, Butt AM, Chen WT, Cohen-Salmon M, Cunningham C, Deneen B, de Strooper B, Díaz-Castro B, Farina C, Freeman M, Gallo V, Goldman JE, Goldman SA, Götz M, Gutiérrez A, Haydon PG, Heiland DH, Hol EM, Holt MG, Iino M, Kastanenka KV, Kettenmann H, Khakh BS, Koizumi S, Lee CJ, Liddelow SA, MacVicar BA, Magistretti P, Messing A, Mishra A, Molofsky AV, Murai KK, Norris CM, Okada S, Oliet SHR, Oliveira JF, Panatier A, Parpura V, Pekna M, Pekny M, Pellerin L, Perea G, Pérez-Nievas BG, Pfrieger FW, Poskanzer KE, Quintana FJ, Ransohoff RM, Riquelme-Perez M, Robel S, Rose CR, Rothstein JD, Rouach N, Rowitch DH, Semyanov A, Sirko S, Sontheimer H, Swanson RA, Vitorica J, Wanner IB, Wood LB, Wu J, Zheng B, Zimmer ER, Zorec R, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci.* 2021;24(3). doi:10.1038/s41593-020-00783-4
 22. Cohen J, Torres C. Astrocyte senescence: Evidence and significance. *Aging Cell.* 2019;18(3). doi:10.1111/ACEL.12937
 23. Ojo JO, Rezaie P, Gabbott PL, Stewart MG. Impact of age-related neuroglial cell responses on hippocampal deterioration. *Front Aging Neurosci.* 2015;7(APR). doi:10.3389/fnagi.2015.00057
 24. McGeer PL, McGeer EG. Glial Cell Reactions in Neurodegenerative Diseases Pathophysiology and Therapeutic Interventions. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998;12(2). doi:10.1097/00002093-199803001-00001
 25. Lee JK, Tran T, Tansey MG. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2009;4(4):419-429. doi:10.1007/S11481-009-9176-0
 26. Yankner BA, Lu T, Loerch P. The aging brain. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2008;3:41-66. doi:10.1146/ANNUREV.PATHMECHDIS.2.010506.092044
 27. Pertusa M, García-Matas S, Rodríguez-Farré E, Sanfeliu C, Cristòfol R. Astrocytes aged in vitro show a decreased neuroprotective capacity. *J Neurochem.* 2007;101(3). doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04369.x
 28. Vogel CFA, Khan EM, Leung PSC, Gershwin ME, Chang WLW, Wu D, Haarmann-Stemann T, Hoffmann A, Denison M. Cross-talk between aryl hydrocarbon receptor and the inflammatory response: A role for nuclear

- factor- κ B. *J Biol Chem.* 2014;289(3). doi:10.1074/jbc.M113.505578
29. Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell.* 2017;168(1-2):37-57. doi:10.1016/j.CELL.2016.12.012
 30. Tilstra JS, Clauson CL, Niedernhofer LJ, Robbins PD. NF- κ B in aging and disease. *Aging Dis.* 2011;2(6).
 31. Ben-Neriah Y. Regulatory functions of ubiquitination in the immune system. *Nat Immunol.* 2002;3(1). doi:10.1038/ni0102-20
 32. Karunaweera N, Raju R, Gyengesi E, Munch G. Plant polyphenols as inhibitors of nf-kb induced cytokine production—A potential anti-inflammatory treatment for alzheimer's disease? *Front Mol Neurosci.* 2015;8(June):24. doi:10.3389/FNMOL.2015.00024/BIBTEX
 33. Attiq A, Yao LJ, Afzal S, Khan MA. The triumvirate of NF- κ B, inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2021;101. doi:10.1016/j.intimp.2021.108255
 34. Sivandzade F, Prasad S, Bhalerao A, Cucullo L. NRF2 and NF- κ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: Molecular mechanisms and possible therapeutic approaches. *Redox Biol.* 2019;21. doi:10.1016/j.redox.2018.11.017
 35. Wakabayashi N, Slocum SL, Skoko JJ, Shin S, Kensler TW. When NRF2 talks, who's listening? *Antioxidants Redox Signal.* 2010;13(11). doi:10.1089/ars.2010.3216
 36. Hao N, Whitelaw ML. The emerging roles of AhR in physiology and immunity. *Biochem Pharmacol.* 2013;86(5). doi:10.1016/j.bcp.2013.07.004
 37. Wang C, Xu CX, Krager SL, Bottum KM, Liao DF, Tischkau SA. Aryl hydrocarbon receptor deficiency enhances insulin sensitivity and reduces PPAR α pathway activity in mice. *Environ Health Perspect.* 2011;119(12). doi:10.1289/ehp.1103593
 38. Rothhammer V, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(3). doi:10.1038/s41577-019-0125-8
 39. Denison MS, Nagy SR. Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by Structurally Diverse Exogenous and Endogenous Chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43. doi:10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828
 40. Zhang S, Qin C, Safe SH. Flavonoids as aryl hydrocarbon receptor agonists/antagonists: Effects of structure and cell context. *Environ Health Perspect.* 2003;111(16). doi:10.1289/ehp.6322
 41. Filbrandt CR, Wu Z, Zlokovic B, Opanashuk L, Gasiewicz TA. Presence and functional activity of the aryl hydrocarbon receptor in isolated murine cerebral vascular endothelial cells and astrocytes. In: *NeuroToxicology.* Vol 25. ; 2004. doi:10.1016/j.neuro.2003.08.007
 42. Lee YH, Lin CH, Hsu PC, Sun YY, Huang YJ, Zhuo JH, Wang CY, Gan YL, Hung CC, Kuan CY, Shie FS. Aryl hydrocarbon receptor mediates both proinflammatory and anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-activated microglia. *Glia.* 2015;63(7). doi:10.1002/glia.22805
 43. Elizondo G, Rodríguez-Sosa M, Estrada-Muñiz E, Gonzalez FJ, Vega L. Deletion of the aryl hydrocarbon receptor enhances the inflammatory response to

- leishmania major infection. *Int J Biol Sci.* 2011;7(9). doi:10.7150/ijbs.7.1220
44. Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, Takenaya MC, Kenison JE, Mayo L, Chao CC, Patel B, Yan R, Blain M, Alvarez JI, Kébir H, Anandasabapathy N, Izquierdo G, Jung S, Obholzer N, Pochet N, Clish CB, Prinz M, Prat A, Antel J, Quintana FJ. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med.* 2016;22(6):586-597. doi:10.1038/nm.4106
45. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, Caccamo M, Oukka M, Weiner H. Control of Treg and TH17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature.* 2008;453(7191):65-71. doi:10.1038/nature06880
46. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renault JC, Stockinger B. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature.* 2008;453(7191):106-109. doi:10.1038/nature06881
47. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: The sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(7). doi:10.1038/nri2800
48. Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, Takenaka MC, Chao CC, Ardura-Fabregat A, de Lima KA, Gutiérrez-Vázquez C, Hewson P, Staszewski O, Blain M, Healy L, Neziraj T, Borio M, Wheeler M, Dragin LL, Laplaud DA, Antel J, Alvarez JI, Prinz M, Quintana FJ. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nat* 2018 5577707. 2018;557(7707):724-728. doi:10.1038/s41586-018-0119-x
49. Ramos-García NA, Orozco-Ibarra M, Estudillo E, Elizondo G, Apo EG, Macías LGC, Sosa-Ortiz AL, Torres-Ramos MA. Aryl hydrocarbon receptor in post-mortem hippocampus and in serum from young, elder, and Alzheimer's patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6). doi:10.3390/ijms21061983
50. Barroso A, Mahler JV, Fonseca-Castro PH, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor and the gut-brain axis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2). doi:10.1038/s41423-020-00585-5