ID del artículo-11235

Johns Hopkins Medicine International: Neuroinflammation is angel or demon

Proyecto registrado con el equipo de trabajo “the Johns Hopkins Health System”
“The Johns Hopkins Medicine Institutional Review Boards (JHM IRBs)”

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Graficas originales

Johns Hopkins Medicine International: Neuroinflammation is angel or demon

The Johns Hopkins University School of Medicine

ID del artículo-11235

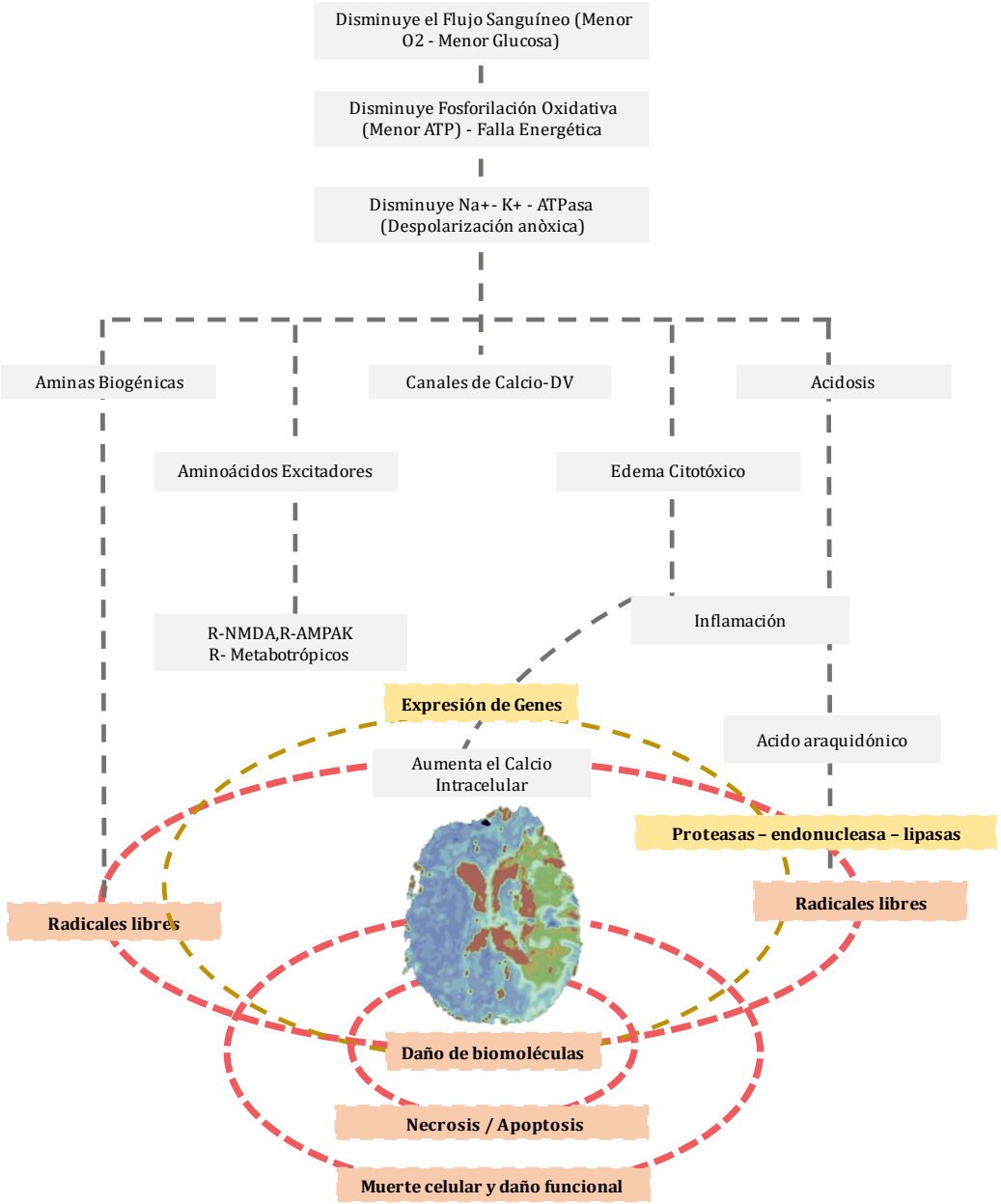
Johns Hopkins Medicine International: Neuroinflammation is angel or demon

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

1. Dr. Jhan Sebastian Saavedra Torres Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
2. Dra. Margarita Rosa Salazar Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
3. Dr. Juan Carlos Álvarez Camargo Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
4. Dr. Esteban Darío Zambrano López Universidad San Martin, Colombia
5. Dr. Marco Antonio Medina Ortega Universidad del Cauca, Colombia.
6. Dra. Leidy Carolina Gómez Gómez Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.
7. Dr. Diego Fernando Alegría Portilla Universidad del Cauca, Colombia.
8. Dra. Luisa Fernanda Zúñiga Cerón Universidad del Cauca, Colombia.
9. FT. Angie Nathalia Ledesma Herrera Universidad del Cauca, Colombia.
10. Dr. Jorge Luis Muñoz Samboni Fundación universitaria San Martín de Cali, Colombia
11. Dr. Robert Alexander cuadrado Guevara Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.
12. Mag. Fabio Iván Fernández Montánchez Fundación Universitaria Del Área Andina, Colombia
13. Dr. Helbert Fernando Rodríguez Franco , Especialista en Epidemiologia universidad CES - U. Rosario, Colombia.
14. Ph. D - Carolina Salguero Universidad de Harvard, Cambridge, Boston
15. Dr. Carlos andres Clavijo Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

Fisiopatología e Interacciones neuroinmunológicas en el ictus.

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Modelo general de la inflamación en orden alfabético en el cerebro. (Lesión por isquemia cerebral)

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Inflamación

A Liberación de proteínas patógenas agregadas en enfermedades neurodegenerativas (Amiloide Beta, Tau, Alfa sinucleína, SOD1, TDP- 43)

B Inducir la microglía hacia un fenotipo proinflamatorio

C Inducir a los astrocitos hacia un fenotipo proinflamatorio.

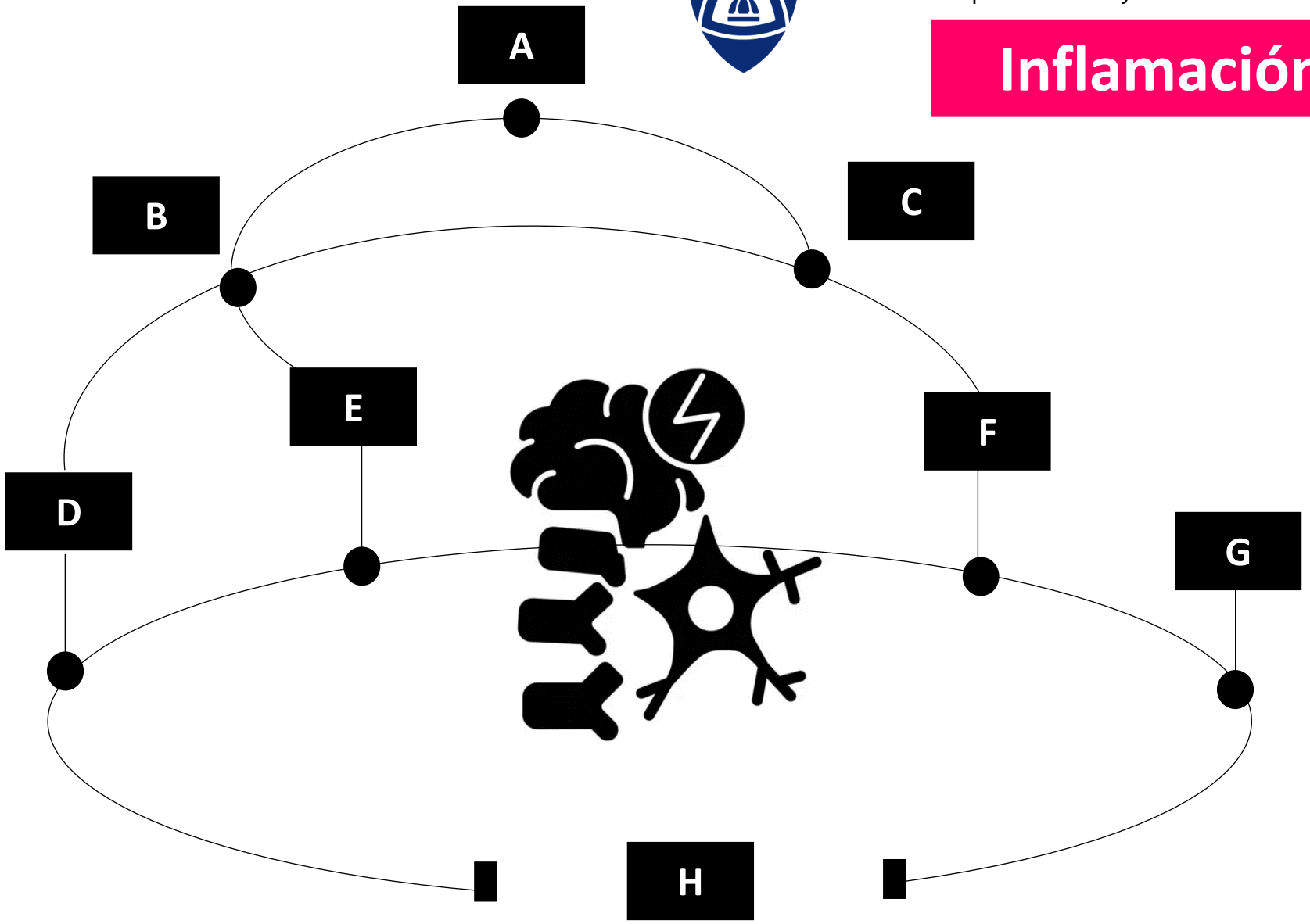
D Reducir el efecto de aclaramiento

E Factores pro inflamatorios aumentados

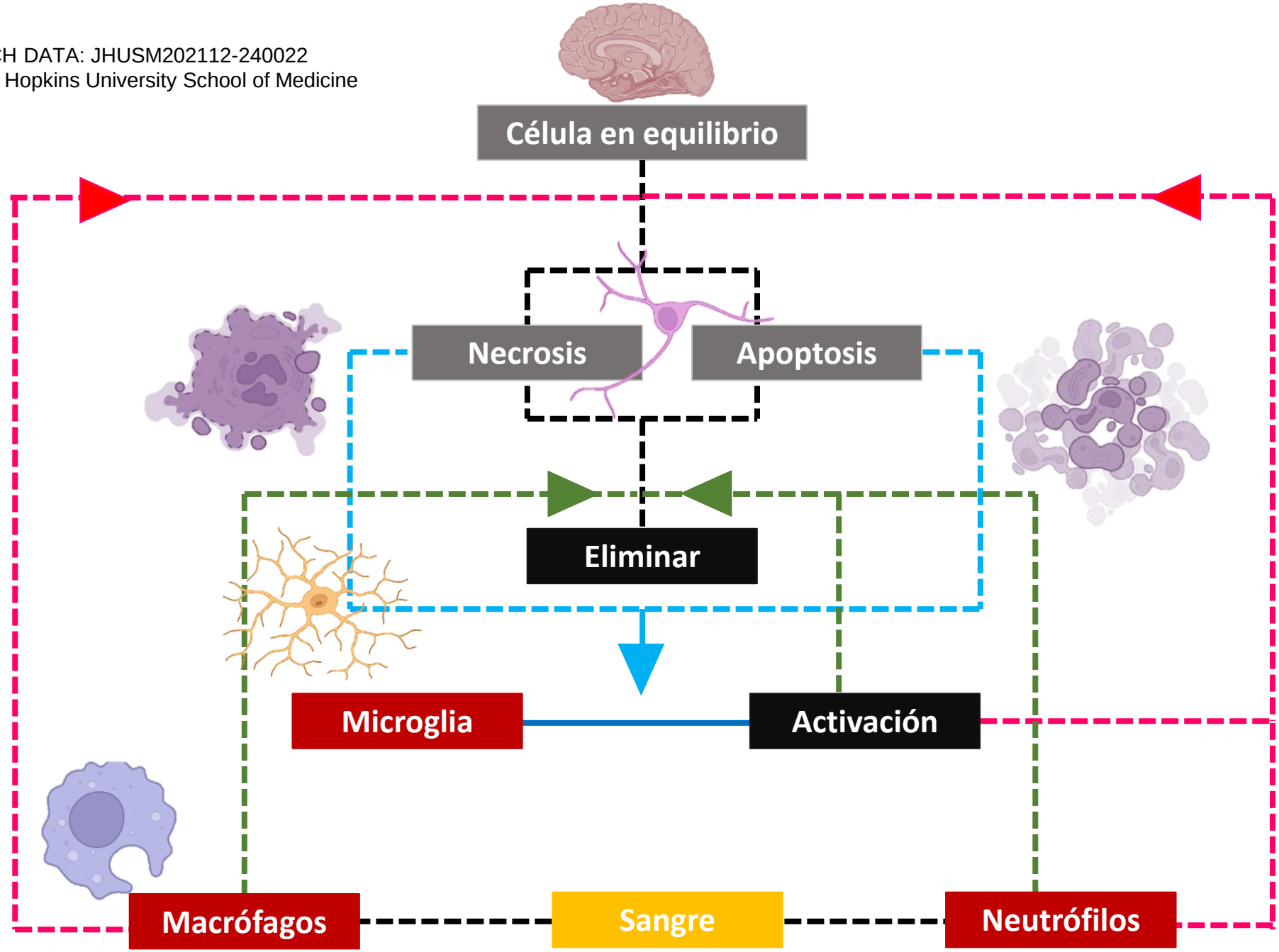
F
- Barrera hematoencefálica disfuncional
- Degeneración de la sinapsis
- Disfunción Metabólica
- Desregulación del glutamato

G Desregulación del flujo sanguíneo
Desequilibrio de iones extracelulares

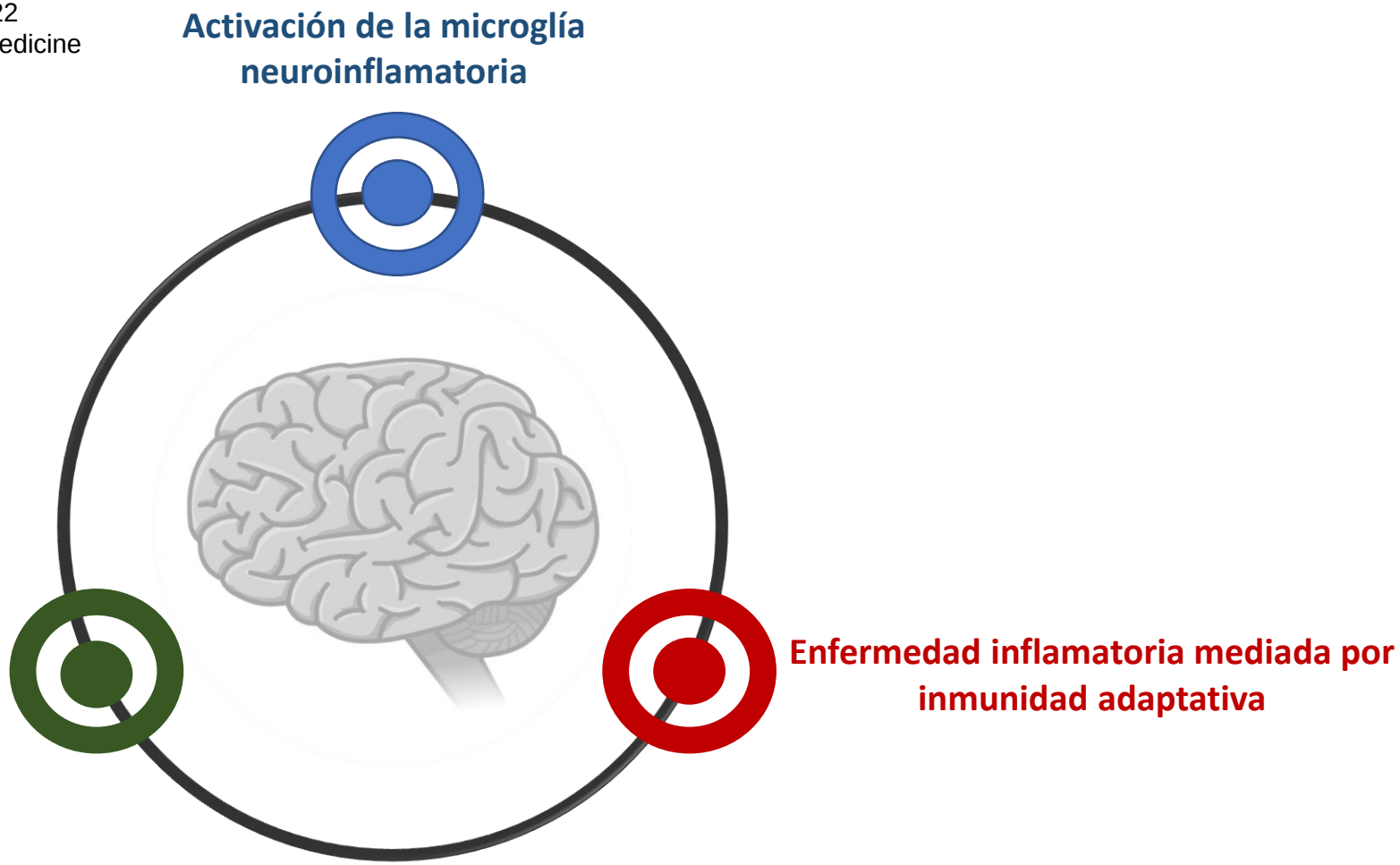
H Progresión de enfermedad neurodegenerativa



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



RESPUESTA INMUNE EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL HUMANO

Respuesta Inmune en el Sistema Nervioso Central Humano se activa con tres grandes fases simultaneas:
1. Activación de la microglia inflamatoria; 2. Inflamación periférica y alteración de la barrera hematoencefálica y 3. El sistema inmune en su actividad innata adaptativa.

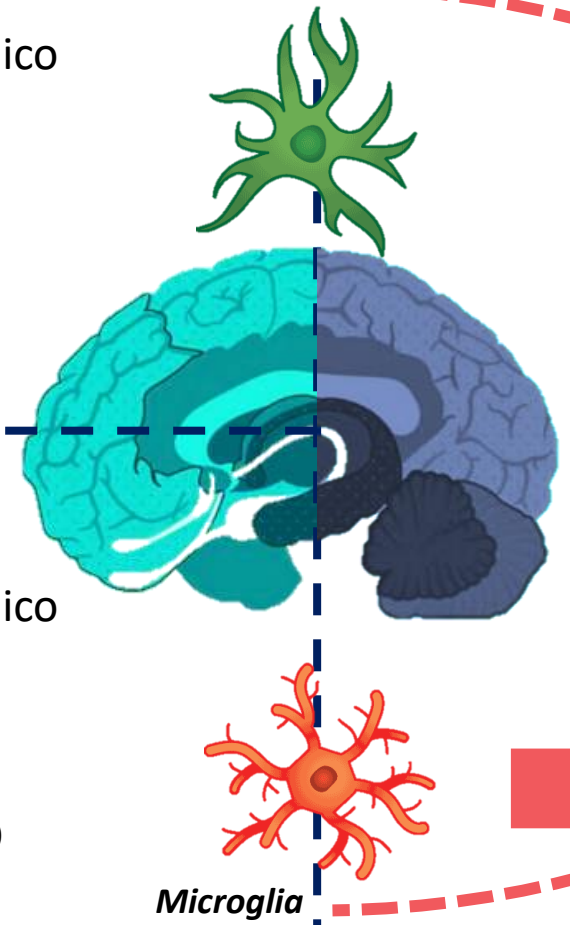
RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Pro Inflamatorio

Suficiente ATP
ROS en balance metabólico
Mitocondria Intacta

Supervivencia Celular
*HSP- HIF- mTOR

Anti Inflamatorio



Necrosis

Suficiente ATP
ROS en balance metabólico
Mitocondria permeable

Apoptosis
*Caspasas- BAX- DIABLO

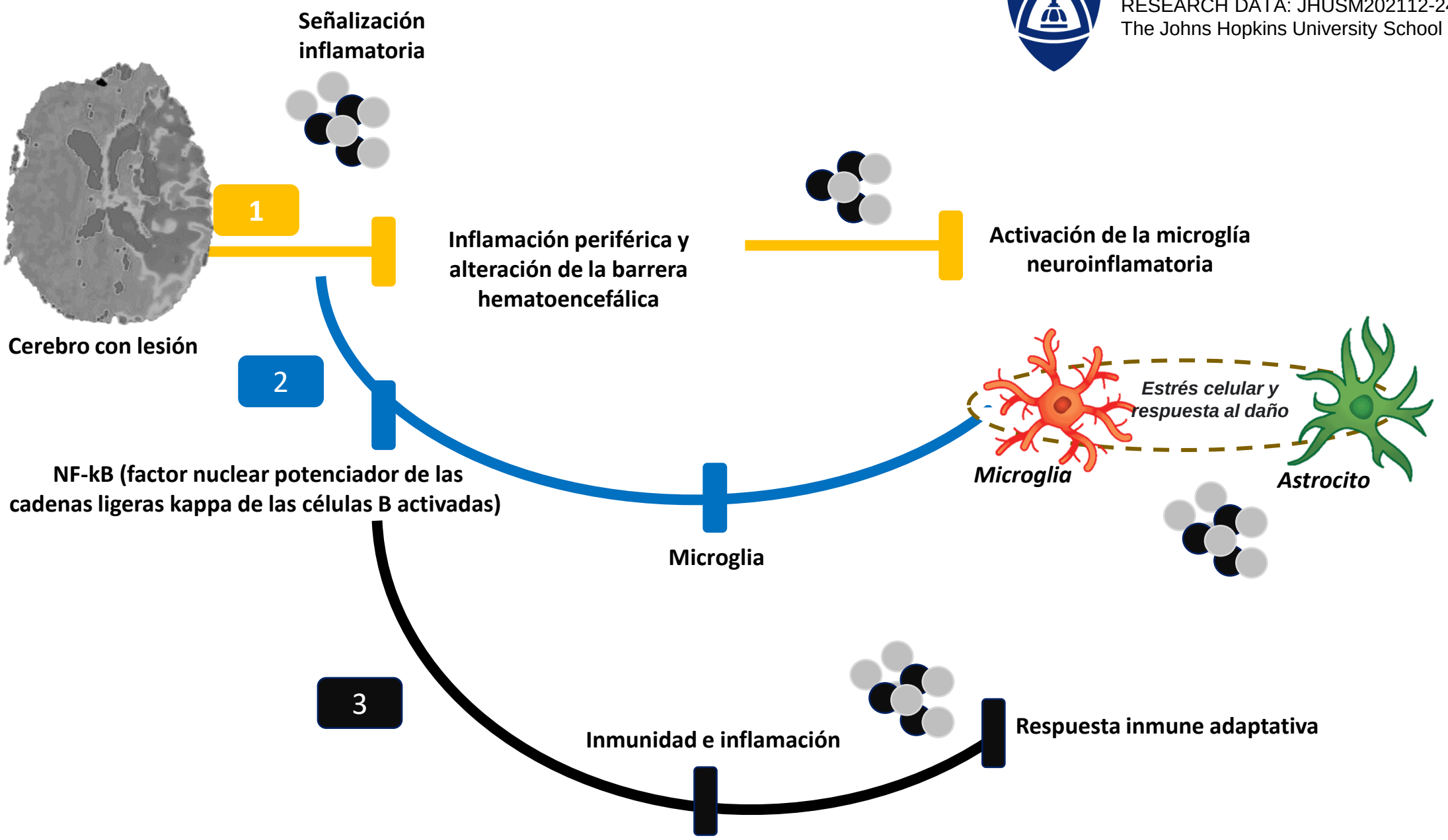
Aumento de ROS

Depleción de ATP

Mitocondrias Permeables

*Acción pro inflamatoria y anti inflamatoria en el cerebro ente la microglia y el astrocito. *Las heat shock proteins (HSP) son una familia de proteínas que se producen en grandes cantidades por la mayoría de las células como respuesta al estrés. ** El factor inducible por hipoxia (hipoxia inducible factor [HIF]) es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno. *** a vía mTOR se encarga de: Dar la orden para poder activar la síntesis de proteínas, cuando el nivel de aminoácidos es adecuado. Favorecer el proceso de creación de nuevas células. **** Las caspasas son mediadores esenciales de los procesos de apoptosis, la muerte celular programada, de especial relevancia en los procesos morfogenéticos del desarrollo embrionario. ***** Bak y Bax son miembros proapoptóticas de la familia Bcl-2 que presentan una alta redundancia funcional. Ambos homólogos constituyen un punto de control crítico en la vía mitocondrial de apoptosis y están localizados tanto en la mitocondria como en el retículo endoplasmático (RE).****** DIABLO (direct IAP-binding Protein with low pI), Los receptores de muerte se caracterizan por presentar un dominio extracelular, rico en cisteína y un segundo dominio de localización citoplasmática conocido como el «dominio de la muerte» que es el responsable de la activación de la maquinaria apoptótica. ******* Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son producidas como una consecuencia del metabolismo aeróbico fisiológico normal. También las ROS desencadenan un programa de señal apoptótica que conduce a la célula a la muerte, estando claramente establecido que el estrés oxidativo es causa de la apoptosis, y no al contrario. ******** El ATP (Adenosín Trifosfato o Trifosfato de Adenosina) es la molécula portadora de la energía primaria para todas las formas de vida.*

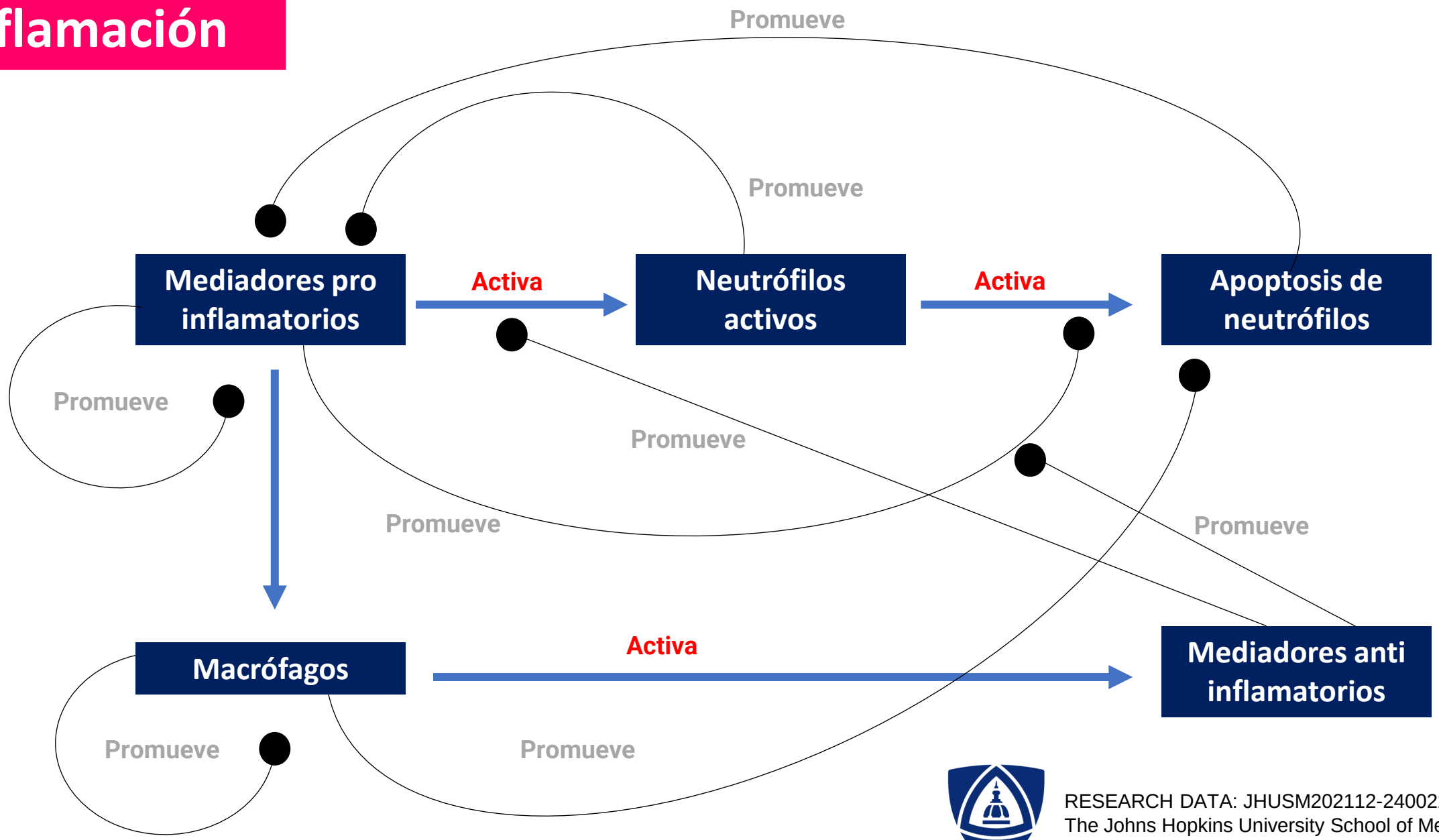
RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

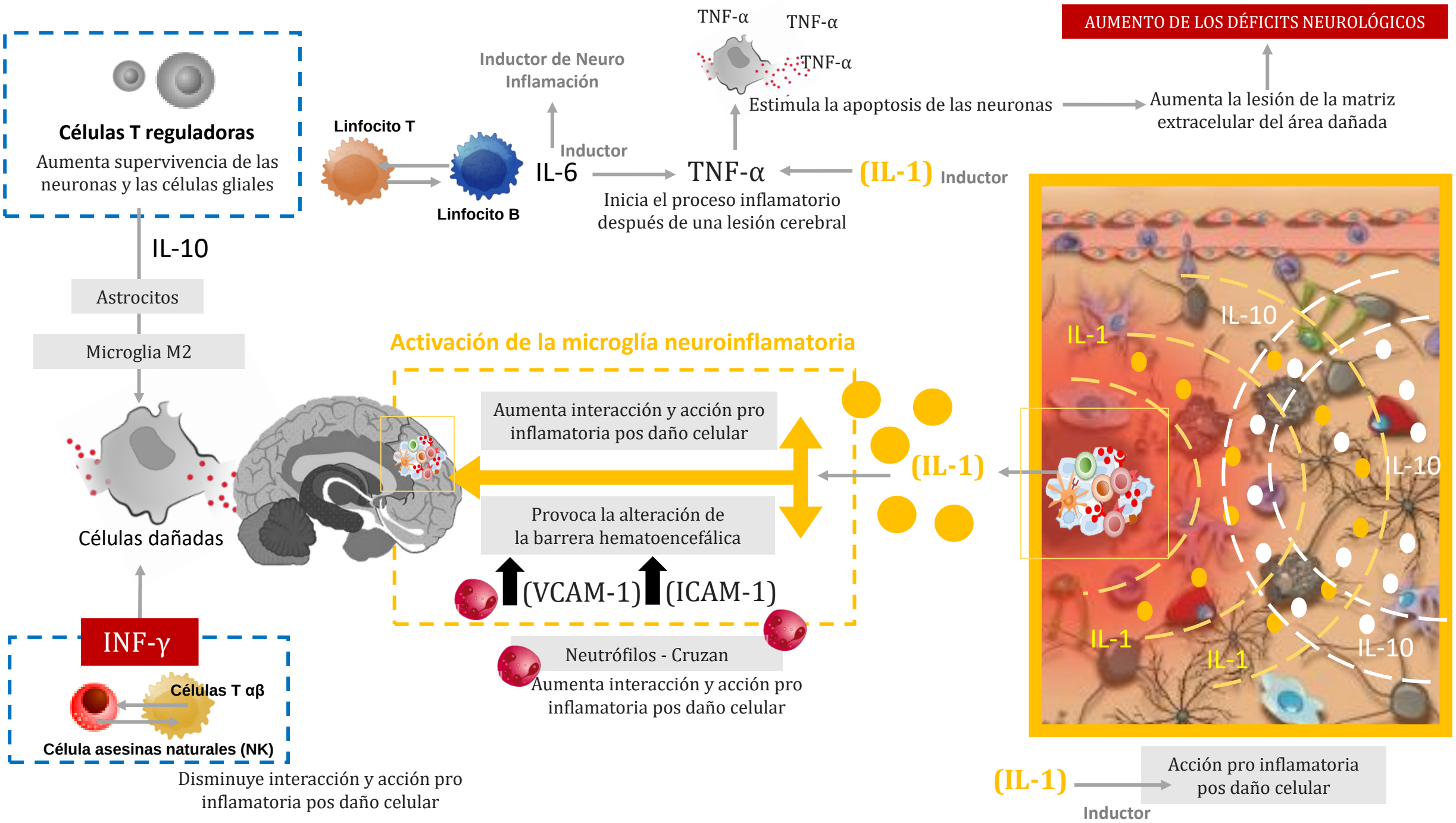
Diagrama esquemático que ilustra las interacciones constituyentes entre poblaciones de neutrófilos sanos, neutrófilos apoptóticos y macrófagos en respuesta a mediadores pro y antiinflamatorios.

Inflamación

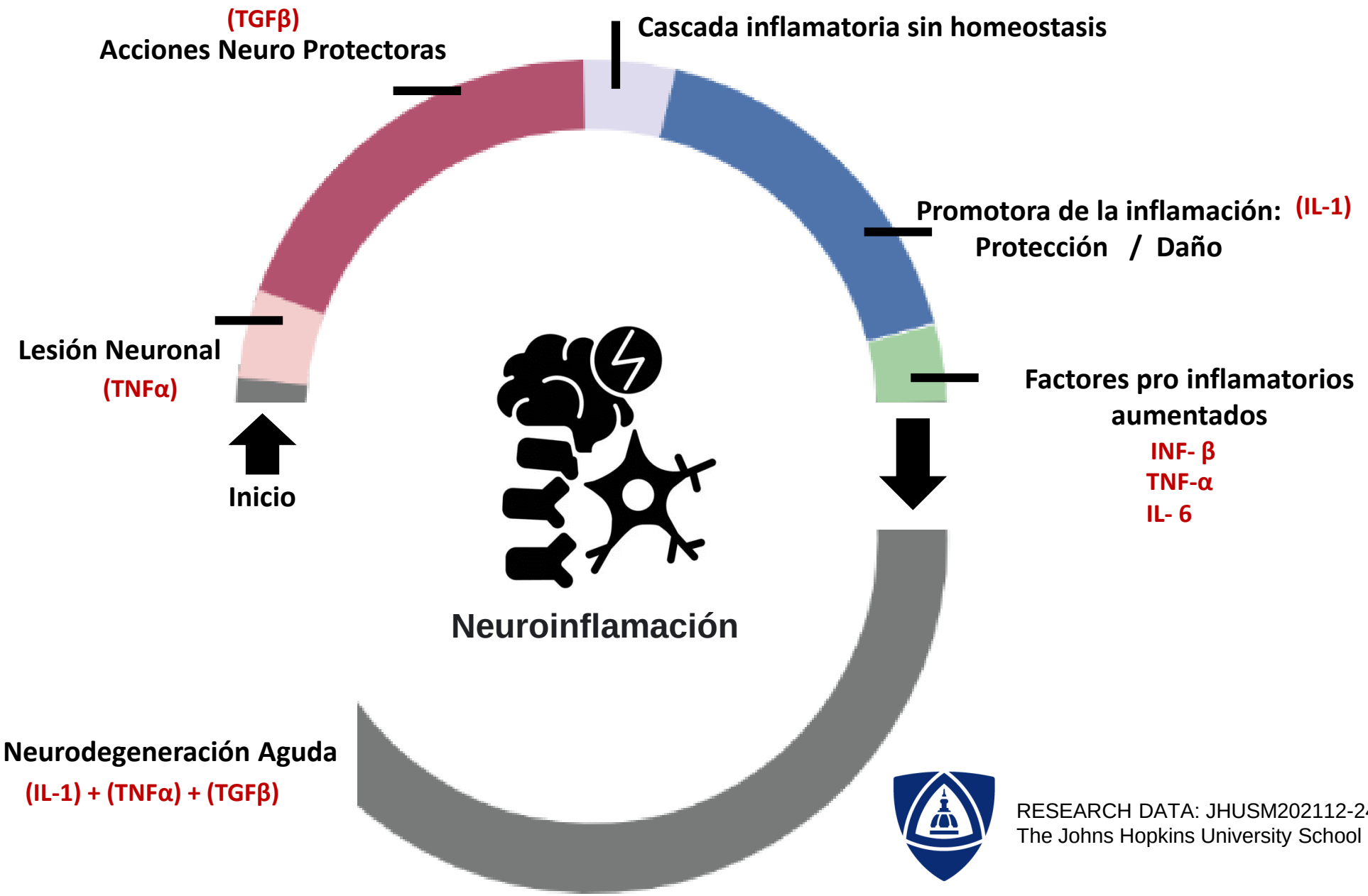


RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Las acciones complejas y los mecanismos putativos de las citoquinas en el sistema nervioso son similares a sus funciones en la periferia. Las citoquinas pueden actuar en concentraciones muy bajas en numerosos tipos de células dentro o fuera del cerebro. Es probable que la contribución de las citoquinas a la neurodegeneración no involucre un único mecanismo sobre un tipo de célula específico, sino que dependa de varias acciones, que pueden ser perjudiciales o beneficiosas. Los estudios sobre el papel de las citocinas exógenas y endógenas in vivo e in vitro han arrojado datos contradictorios. En términos generales, la interleucina 1 parece contribuir directamente a la neurodegeneración, mientras que el factor de crecimiento transformante-β es neuroprotector. El factor de necrosis tumoral-α puede potenciar e inhibir la lesión neuronal; esta doble acción probablemente depende del curso temporal y el nivel de su expresión.


AUMENTO DE LOS DÉFICITS NEUROLÓGICOS
Aumenta la lesión de la matriz extracelular del área dañada
Estimula la apoptosis de las neuronas
TNF-α
TNF-α
TNF-α
Inductor de Neuro Inflamación
Inductor
Linfocito T
Linfocito B
IL-6
TNF-α
(IL-1) Inductor
Inicia el proceso inflamatorio después de una lesión cerebral
Células T reguladoras
Aumenta supervivencia de las neuronas y las células gliales
IL-10
Astrocitos
Microglia M2
Activación de la microglía neuroinflamatoria
Aumenta interacción y acción pro inflamatoria pos daño celular
Provoca la alteración de la barrera hematoencefálica
(IL-1)
(VCAM-1)
(ICAM-1)
Neutrófilos - Cruzan
Aumenta interacción y acción pro inflamatoria pos daño celular
Células dañadas
INF-γ
Células T αβ
Célula asesinas naturales (NK)
Disminuye interacción y acción pro inflamatoria pos daño celular
IL-1
IL-10
IL-10
IL-1
IL-1
IL-10
(IL-1)
Inductor
Acción pro inflamatoria pos daño celular

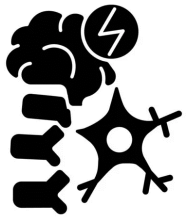
Durante los últimos años, se ha vuelto cada vez más evidente que la interleucina-1 (IL-1), particularmente la IL-1 beta, juega un papel importante en la lesión cerebral durante la isquemia. Los estudios de varios laboratorios han demostrado que el ARNm de IL-1 beta y la proteína IL-1 beta se sintetizan temprano en la isquemia y que la inyección de IL-1 beta en el cerebro isquémico aumenta la formación de edema, al interaccionar con la barrera hematoencefálica y permitir que los neutrófilos migren al aumentar Moléculas de adhesión endoteliales (ICAM-1, VCAM-1) y se tenga mayor inducción inflamatoria. La interleucina (IL)-10 se sintetiza en el sistema nervioso central (SNC) y actúa para limitar los síntomas clínicos de accidente cerebrovascular, al promover la supervivencia de las neuronas y todas las células gliales del cerebro al bloquear los efectos de las citoquinas proapoptóticas y al promover la expresión de señales de supervivencia celular.



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

La lesión neuronal inicia con un insulto, quitando el equilibrio del comportamiento celular (Neurona), promoviendo rutas metabólicas que en principio antes de llegar a la apoptosis, se busca la protección de la misma célula o sus conjuntos en general. Sin embargo, si hay un insulto persistente se desencadena la pérdida del equilibrio de las señales y se predominara cascadas pro inflamatorias que lleven a la célula a factores pro inflamatorios que repercuten en la degeneración, en este caso es la neurodegeneración aguda. Las principales citocinas antiinflamatorias son el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1), el factor transformador del crecimiento beta (TGF-ß) y las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13.

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



Neuroinflamación

Neuro rehabilitación urgente

Lesión cerebral

1 **Edema**

Inicio: 24 a 48 horas

3 a 5 días

Máximo punto de edema cerebral

2

Evidencia Lesiones hipóxico-isquémicas del sistema nervioso central

Cascada inflamatoria sin homeostasis

Duración: 2 a 6 semanas

Neuroinflamación Subaguda

3

4 Cascada inflamatoria con homeostasis

Neuroinflamación crónica

Inmunidad en busca de adaptación

Duración: Mayor a 4 meses / años

5

Neuroplasticidad

Valorar posterior a 4 meses la verdadera:

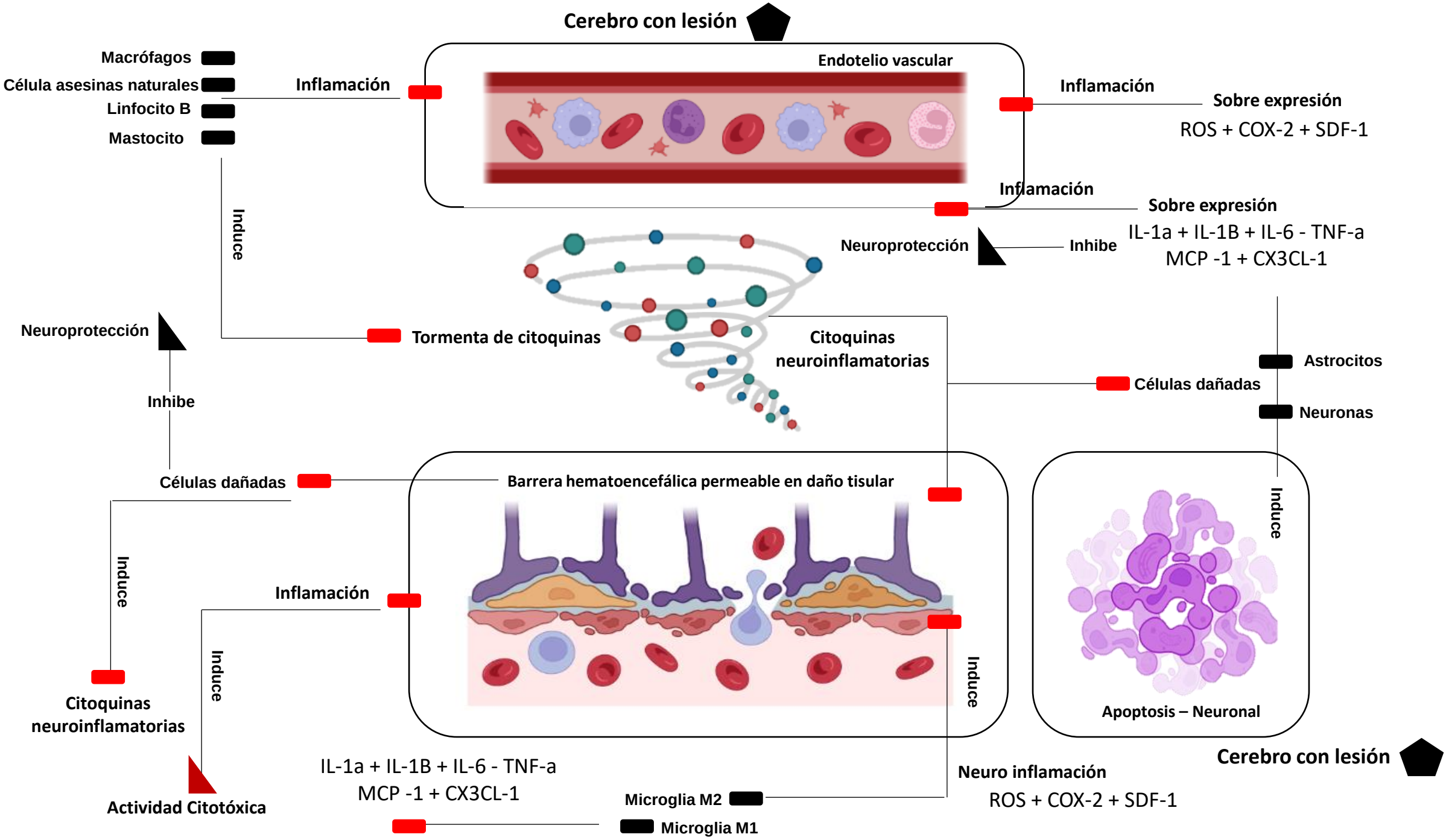
6

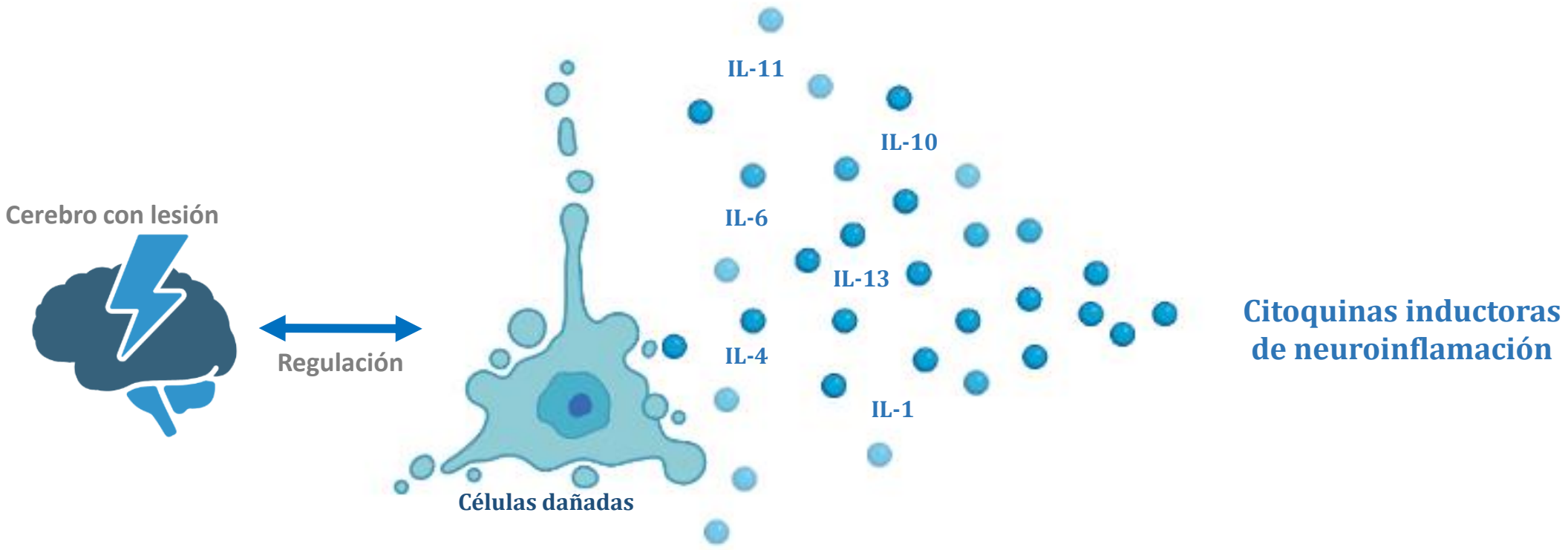
Secuela neurológica

Neuro rehabilitación urgente

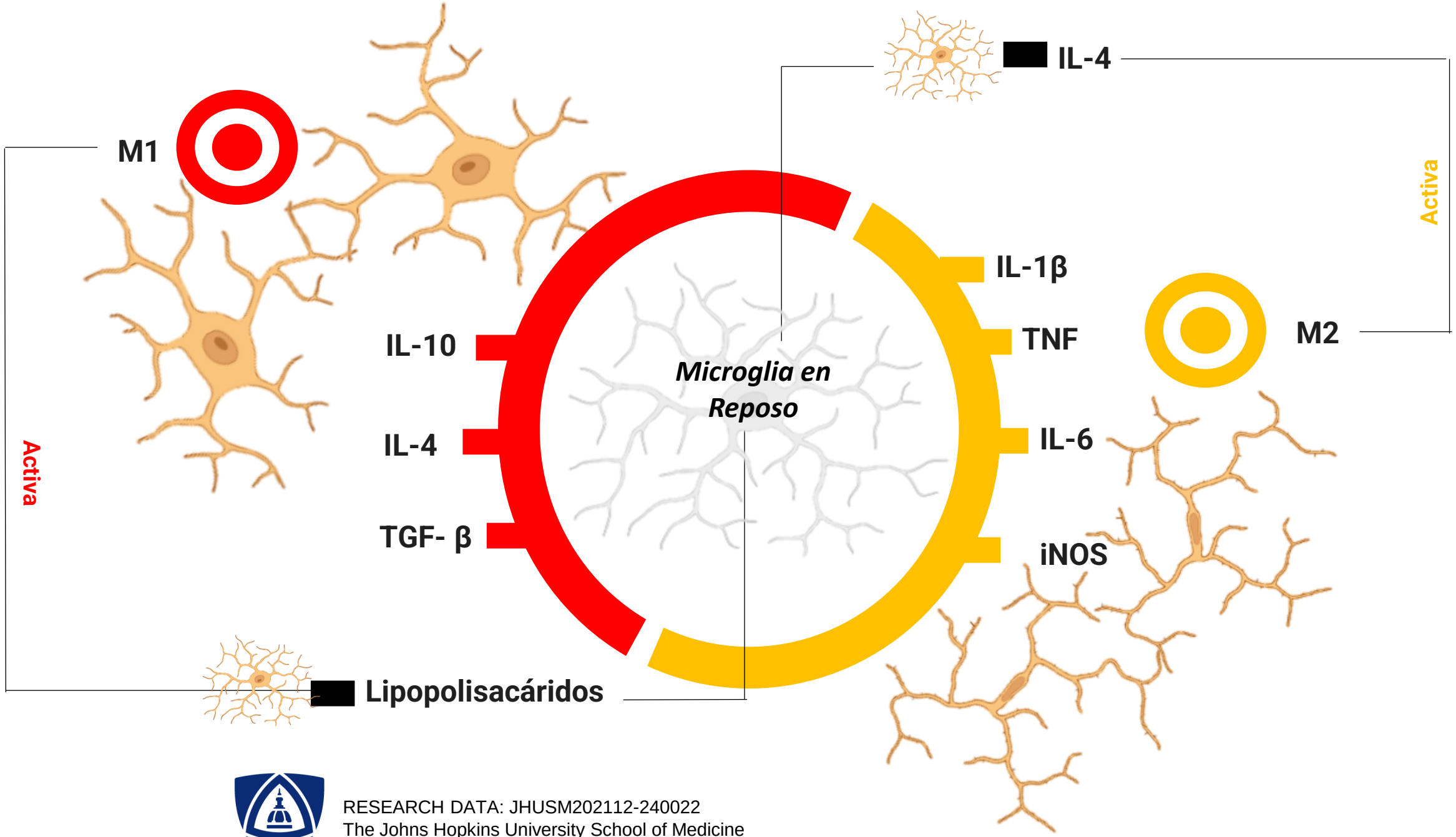
Neuroplasticidad

Una célula dañada induce procesos inflamatorios con actividad citotóxica al aumentar interleucinas pro inflamatorias, llamando a las células asesinas naturales (NK) que promueven la inflamación al alterar la vasculatura periférica y la barrera hematoencefálica para que migren células pro inflamatorias, creando aumento del daño celular durante y después de la lesión para crear secuelas, sin embargo después de un tiempo se activan las células reguladoras del sistema inmune y reducen la inflamación para no extender la lesión.


Cerebro con lesión
Macrófagos
Célula asesinas naturales
Linfocito B
Mastocito
Inflamación
Endotelio vascular
Inflamación
Sobre expresión
ROS + COX-2 + SDF-1
Inflamación
Sobre expresión
IL-1a + IL-1B + IL-6 - TNF-a
MCP -1 + CX3CL-1
Neuroprotección
Inhibe
Induce
Neuroprotección
Tormenta de citoquinas
Citoquinas neuroinflamatorias
Astrocitos
Células dañadas
Neuronas
Inhibe
Células dañadas
Barrera hematoencefálica permeable en daño tisular
Induce
Induce
Inflamación
Induce
Induce
Citoquinas neuroinflamatorias
Apoptosis – Neuronal
Cerebro con lesión
Actividad Citotóxica
IL-1a + IL-1B + IL-6 - TNF-a
MCP -1 + CX3CL-1
Neuro inflamación
ROS + COX-2 + SDF-1
Microglia M2
Microglia M1



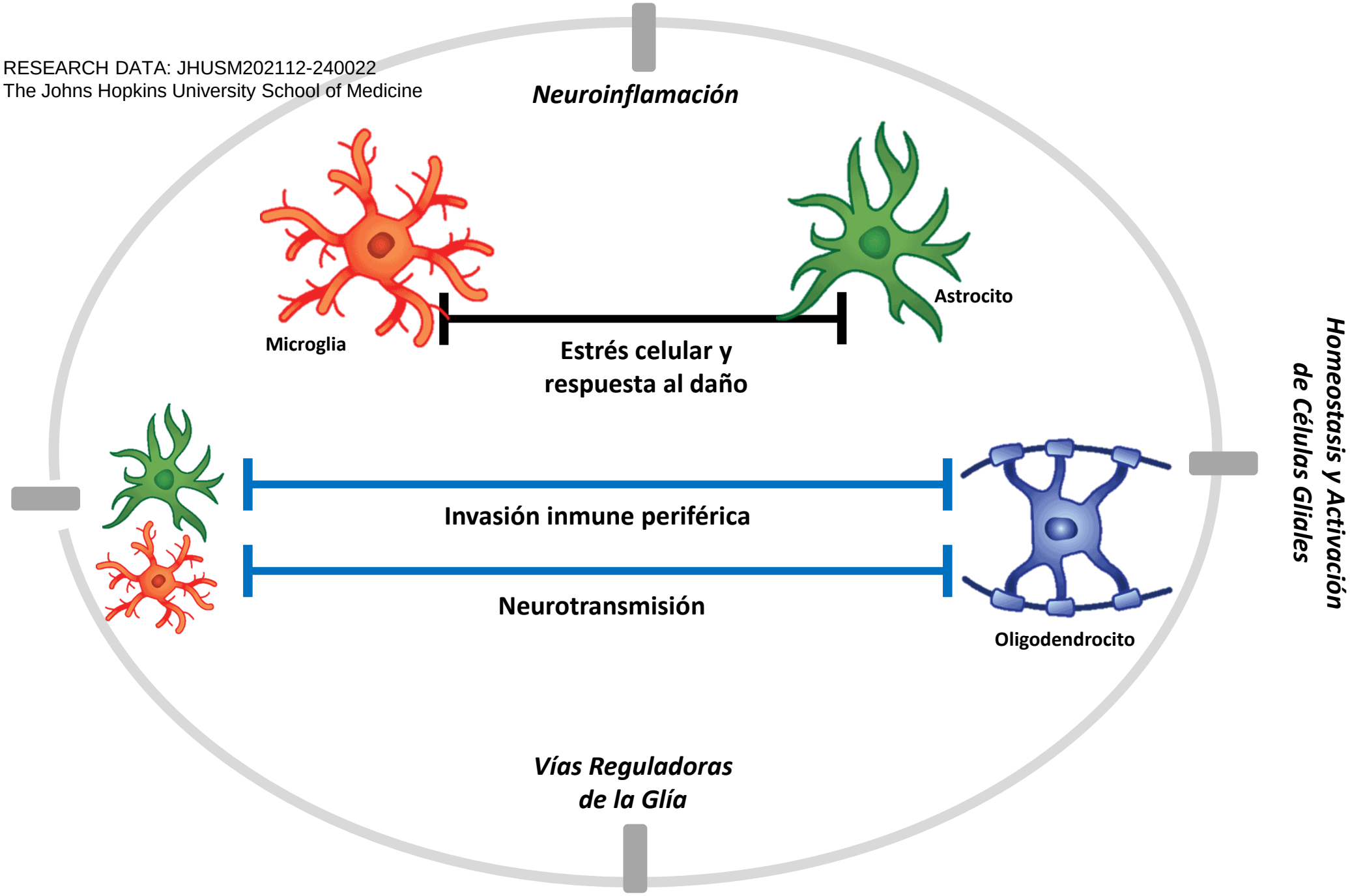
Las principales citocinas antiinflamatorias son el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1), el factor transformador del crecimiento beta (TGF-ß) y las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13.



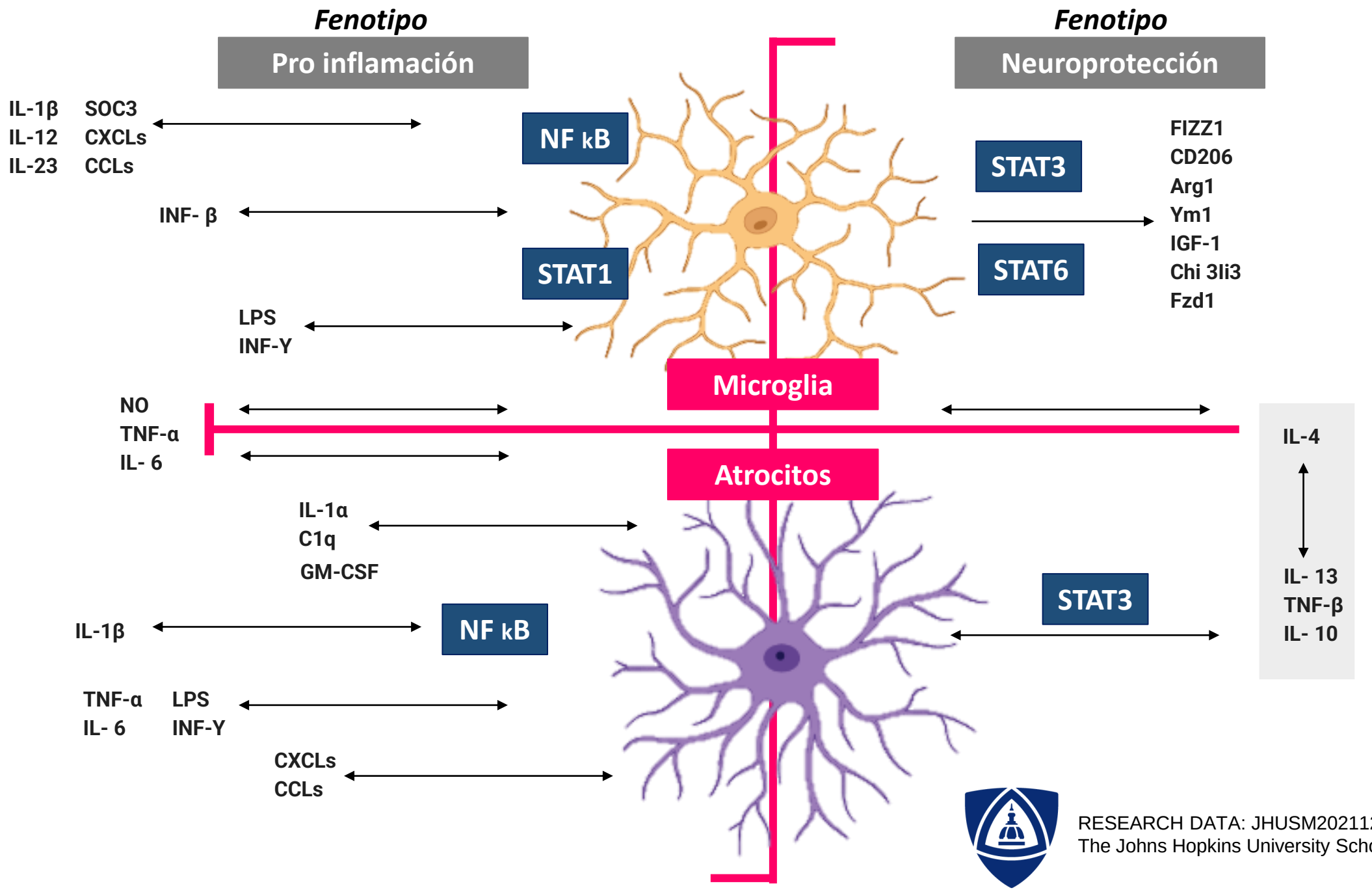
RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Microglia se ha implicado como mediadores importantes en una variedad de enfermedades. En condiciones fisiológicas, la microglía examina constantemente el parénquima cerebral en busca de alteraciones fisiopatológicas. En condiciones patológicas, la microglía cumple un doble papel. En la fase aguda (días) del accidente cerebrovascular isquémico, la microglia produce mediadores proinflamatorios como TNF-α, IL-1β y especies reactivas de oxígeno (ROS), es decir, microglia proinflamatoria similar a M1. Posteriormente, en condiciones crónicas (días-semanas), la microglía obtiene un fenotipo antiinflamatorio similar a M2, es decir, microglía antiinflamatoria similar a M2. La función neuroprotectora de esta microglía similar a M2 está mediada por la liberación de IL-10 y TGF-β y otros factores de crecimiento.

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



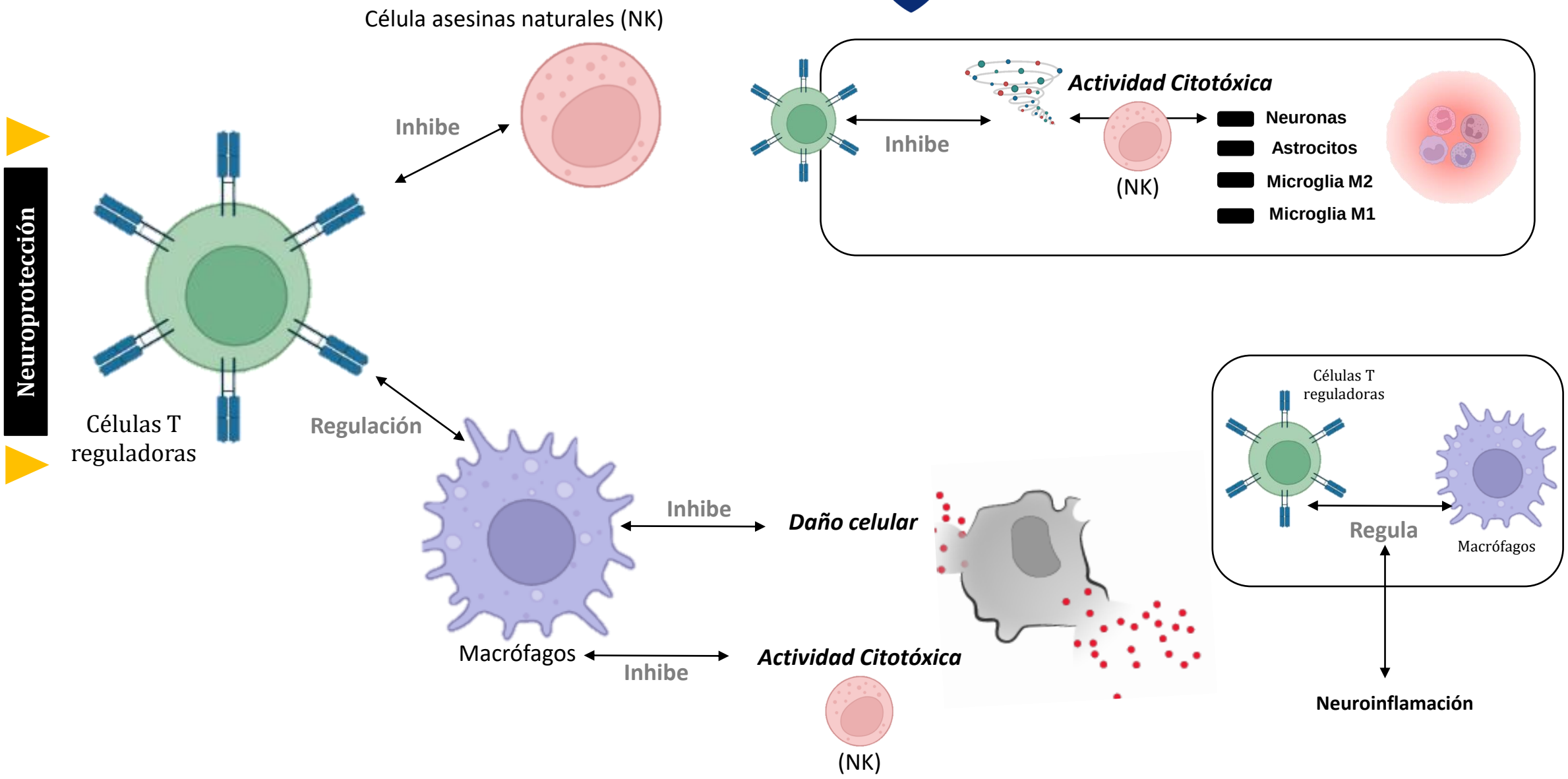
La neuroinflamación consiste en un estado reactivo del componente inmune en el sistema nervioso, y se encuentra mediada por efectores celulares, como la microglía y los astrocitos, y efectores moleculares solubles como citoquinas proinflamatorias. La línea celular es llamada "neuroglía" y comprende un grupo heterogéneo de células, donde están incluidos los astrocitos, microglía y los oligodendrocitos, las cuales dan soporte al tejido nervioso y facilitan diversas funciones en el Sistema Nervioso Central (SNC); recientemente, se ha investigado en el área de la neuroinmunología el papel del estrés crónico en el aumento de la señalización neuroinflamatoria y sus implicaciones en la alteración del funcionamiento normal del (SNC) debido a que provocan una alta respuesta proinflamatoria y una inducción de la proliferación microglial en diversas regiones cerebrales. La microglía activada tiene dos estados: M1 (proinflamatorio) o M2 (antiinflamatorio), dependiendo de la naturaleza del estímulo inflamatorio interacciona con el oligodendrocito para permitir que se produzca mielina y se genere neurotransmisión y regulación de la inflamación con el mayor número de células que son los astrocitos. Sin lugar a dudas las interacciones de la microglia proinflamatoria activa astrocitos cuando hay daño y estrés asociado a una lesión.



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

La activación de la microglia inflamatoria ante lesión cerebral, permite que exista inflamación periférica y en la barrera hematoencefálica, activando la señalización de NF-kappaB en las neuronas isquémicas que reclutan células asesinas naturales que aceleran el infarto cerebral aumentando la inflamación local y la hiperactividad neuronal. Llevando al final una inmunidad adaptativa a partir de primero una respuesta inmune innata, señalización inflamatoria, señalización de citocinas y luego de la cascada exacerbada el sistema inmune busca reducir la tormenta de citocinas y controlar la inflación.

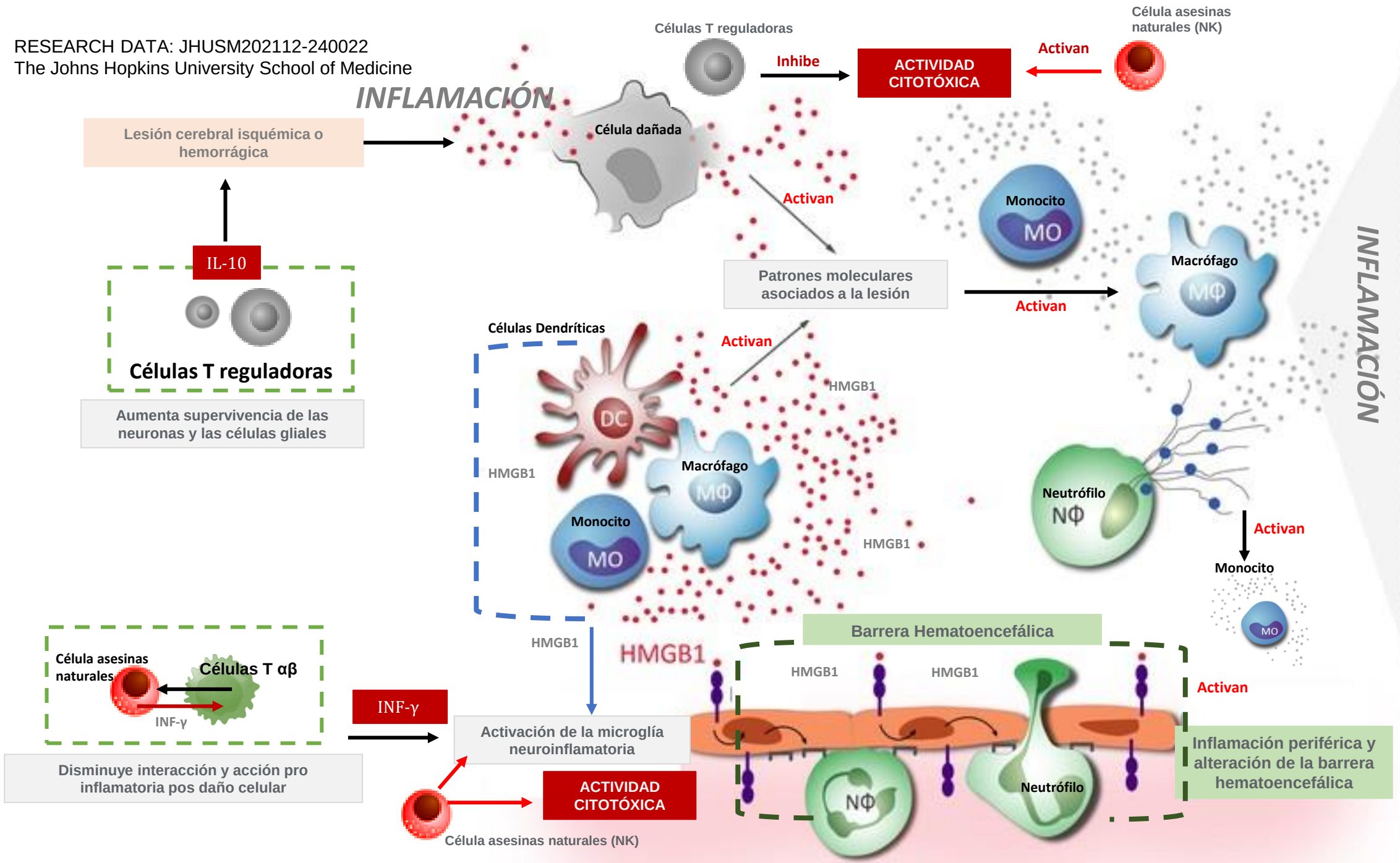
RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

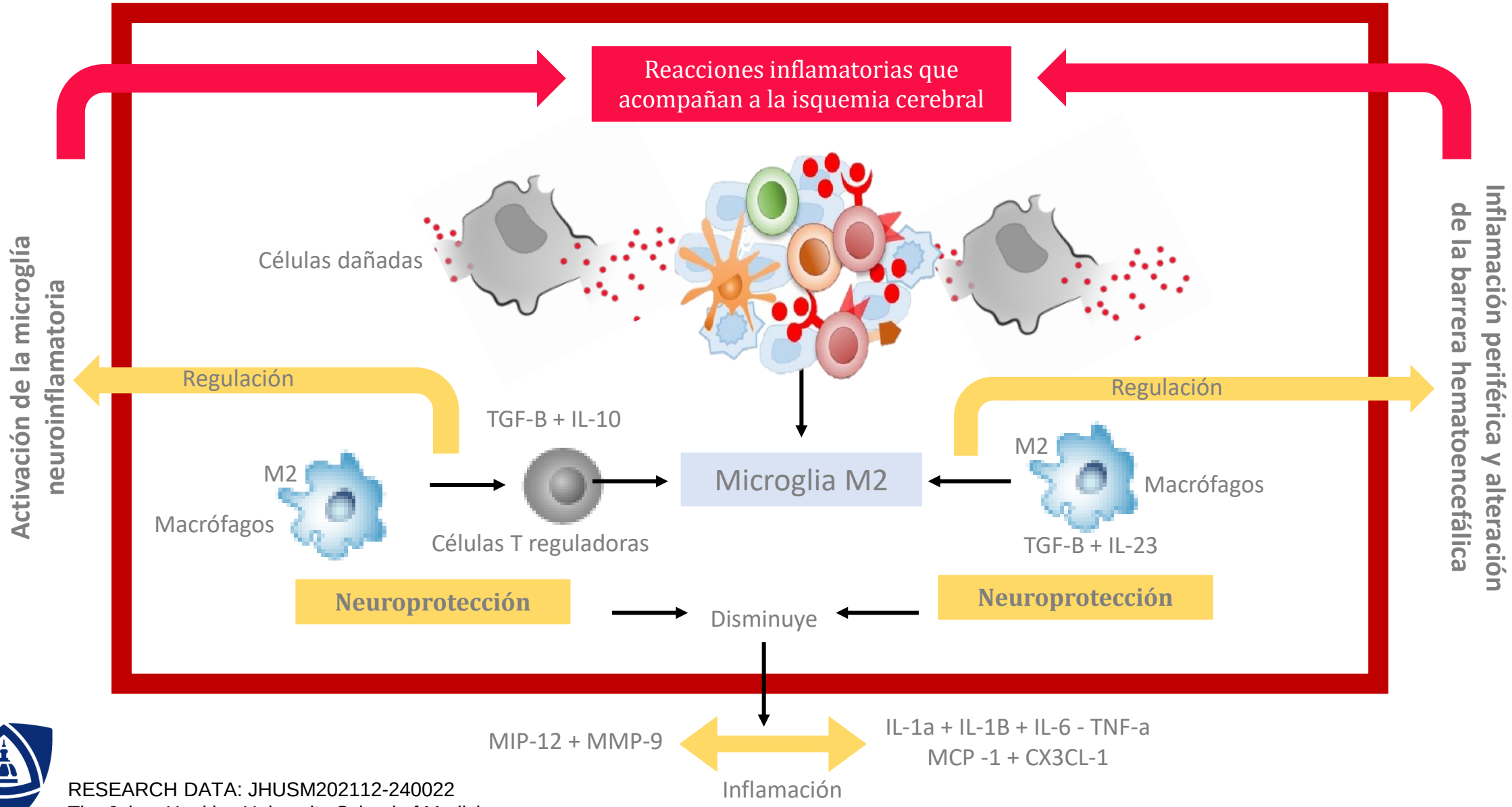
Neuroprotección: Célula T reguladora se encarga de comunicarse con el macrófago para reducir el daño y la actividad citotóxica; sin embargo, las células T reguladoras, para inhibir la actividad citotóxica se desarrolla con la inhibición de la célula asesina natural.

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



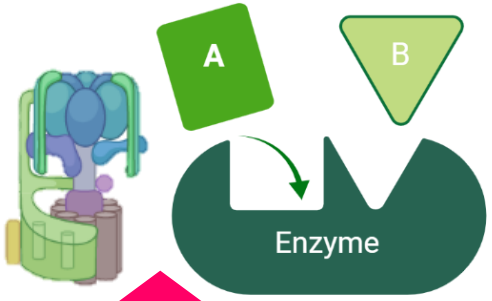
La caja de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1) se ha convertido en el centro de atención de la investigación experimental y clínica de accidentes cerebrovasculares, ya que se libera del tejido cerebral necrótico y sus formas redox diferenciales atraen y activan las células inmunitarias después de una lesión cerebral isquémica. HMGB1 es un potente inductor de cascadas inflamatorias y, por lo tanto, del deterioro secundario del resultado neurológico. La evidencia emergente sugiere que HMGB1 modula la neuroinflamación después de la isquemia cerebral experimental y que puede ser un biomarcador de pronóstico útil para los pacientes con accidente cerebrovascular.

INMUNIDAD ADAPTATIVA



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

La inmunidad innata se desarrolla en el momento en que células dañadas activan la cascada inflamatoria, posterior al desarrollo de señales y migración celular variada la microglia M1 (proinflamatorio) en su primera etapa de respuesta; permitiendo que la microglia M2 (antiinflamatorio) promueva disminución de daño a otras células neuronales que están en estrés metabólico sin actividad pro apoptótica o sin lesión de membrana, teniendo como oportunidad macrófagos y células T reguladoras con liberación de interleucinas y factores reguladores que generan neuroprotección disminuyendo la tormenta de citocinas que promueven la inflamación no controlada.



- Glucogenólisis
- Sustrato de energía suplementaria
- NADH/NAD+
- Genes y proteínas

Control

Anti oxidantes

Plasticidad metabólica

Control

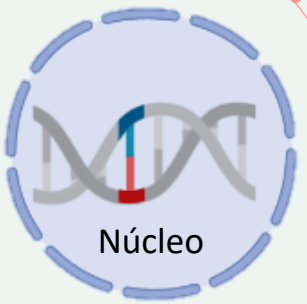
Defensa metabólica

Control

ROS

Aumenta metabolismo anaeróbico

Despolarización de membrana



Daño mitocondrial

Apoptosis

Neurona

1

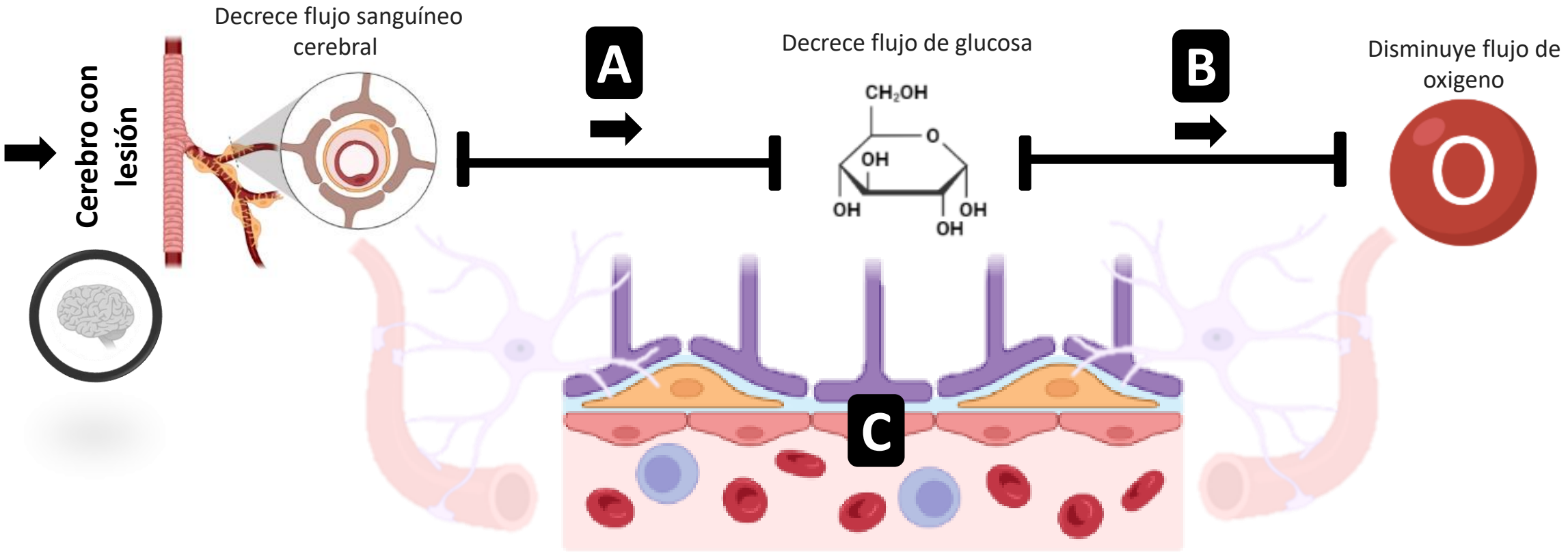
Sin Cascada Isquémica

Con Cascada Isquémica

Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: La lesión celular en la región del infarto es una consecuencia inevitable de la isquemia cerebral focal. La reperfusión posterior exacerba el efecto nocivo y aumenta el volumen del infarto. Pero se reconoce que, al aumentar el metabolismo anaeróbico, estimula a la despolarización de la membrana, llevando a la ruta metabólica celular a tener daños en el núcleo, que al conjugarse el daño mitocondrial la apoptosis será el camino para protegerse de tener células sin equilibrio o buen funcionamiento. La cascada isquémica si se mantiene reduce la capacidad defensora del ecosistema celular que es tener en equilibrio los anti oxidantes, control en la defensa metabólica y perdida de la acción de la plasticidad celular para proteger las células. Como un sello distintivo del accidente cerebrovascular isquémico, el flujo sanguíneo cerebral interrumpido agota el oxígeno y la glucosa del cerebro, lo que conduce a la interrupción de la síntesis de ATP y la deficiencia de energía, así como a la alteración de la homeostasis iónica y al desequilibrio ácido-base. Estas lesiones celulares siguen una vía regulada que involucra cascadas de señalización fuertemente estructuradas y mecanismos efectores molecularmente definidos o una vía no regulada, también conocida como muerte celular accidental, donde el proceso no está controlado biológicamente. Las vías clásicas de muerte celular se establecieron hace mucho tiempo y están bien informadas en varios artículos que definen principalmente la muerte celular apoptótica.

2

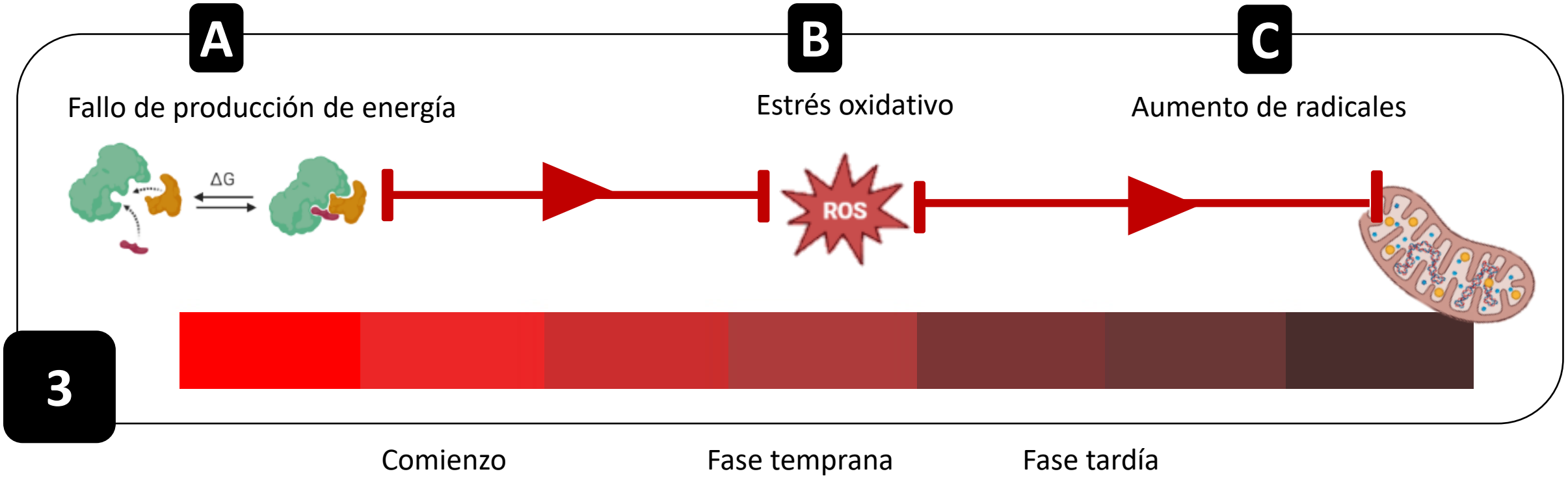
A * B * C = Trastorno metabólico inducido por isquemia



Disfunción de la barrera hematoencefálica

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del Stroke es asociada a una lesión focal, que al tener deficiencia en el flujo cerebral, se tiene deficiencia en la captación del flujo de sustrato energético que es la glucosa, con déficit de oxígeno; desarrolla procesos inflamatorios que al final se interpretan como trastorno metabólico por isquemia que lleva a tener inflamación o permeabilidad por deterioro del equilibrio de la barrera hematoencefálica.



A * B * C = Cascada Isquémica

Trastorno metabólico inducido por isquemia

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del Stroke se caracteriza por tener tres componentes que llevan desde el comienzo a un deterioro funcional de la producción de energía, creando déficit en la síntesis de procesos celulares de disfuncionalidad; si se mantiene la falta de energía y se tiene respuesta de lesiones de otras células, el estrés oxidativo se perpetua llevando a la perdida de mitocondrias en diversas células; aumentando los radicales libres; promoviendo que se expandan señales bioquímicas de inflamación y dando el mensaje de que todas las células pueden tener una cascada isquémica, así no tengan vinculación directo a la zona donde se compromete la lesión.

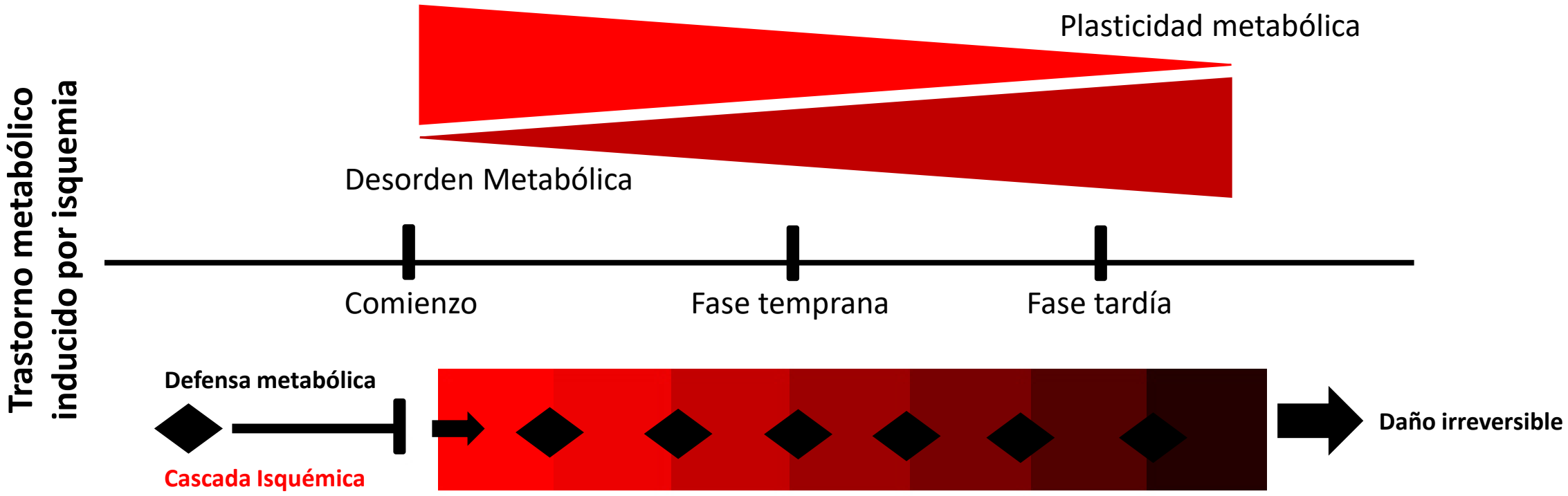
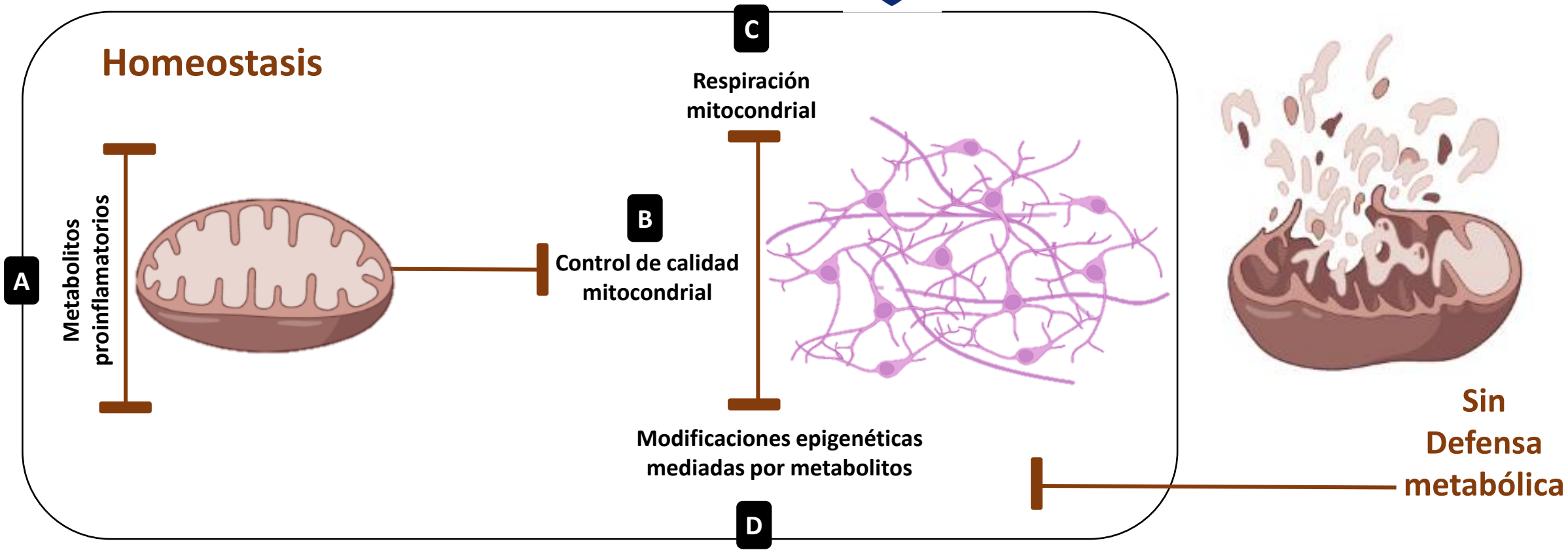

Plasticidad metabólica
Trastorno metabólico inducido por isquemia
Desorden Metabólica
Comienzo
Fase temprana
Fase tardía
Defensa metabólica
Cascada Isquémica
Daño irreversible

Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del Stroke. La defensa metabólica de la célula es activar el p53, mantener un regulador de la apoptosis, también controla el metabolismo al limitar la glucólisis y facilitar la respiración mitocondrial; sin dejar de lado que el objetivo es la disminución del estrés oxidativo y el mantenimiento de la integridad del ADN y el aumento en la expresión de proteínas como VEGF. La plasticidad metabólica en una célula es mantener en equilibrio la capacidad de las células para responder a los cambios en los requisitos nutricionales y las demandas energéticas; El papel clave de la reprogramación metabólica es mantener el metabolismo oxidativo, sin llevarlo a la baja o al exceso, y no aumentar el flujo glucolítico. Dado que si se pierde la defensa metabólica y se perpetua la cascada isquémica la célula llega a un daño irreversible.

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



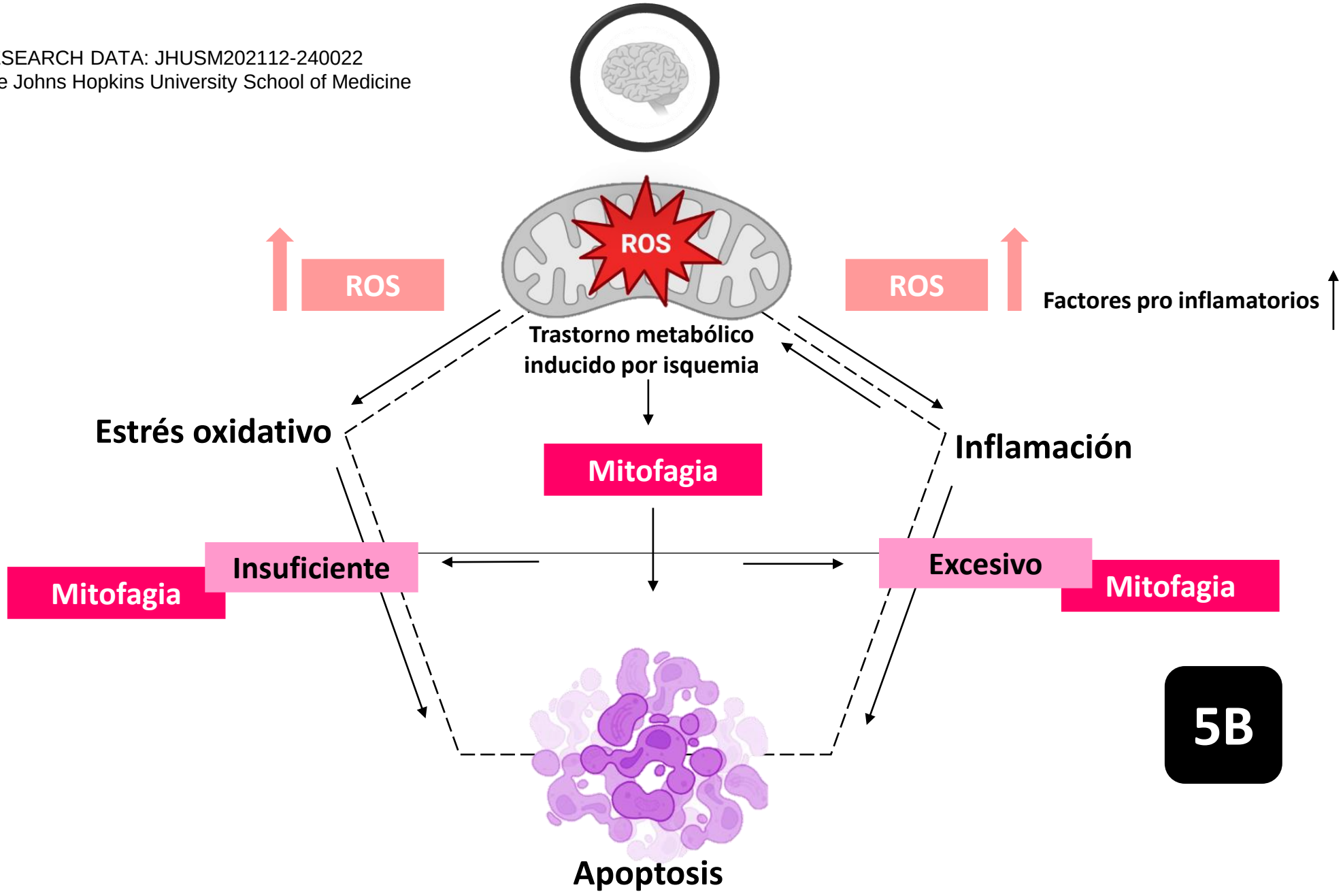
A + B + C + D = Defensa metabólica

5A

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del Stroke. El equilibrio celular depende también de la organela que es la mitocondria; si se tiene metabolitos pro inflamatorios, y la mitocondria no logra tener un equilibrio en su respiración lleva a crear una vía de deterioro y deja a la célula sin defensa metabólica.

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



5B

Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del Stroke. Las mitocondrias son lugares importantes para que los eucariotas lleven a cabo el metabolismo energético y participen en los procesos de diferenciación celular, transmisión de información celular y apoptosis celular. La autofagia es un proceso de degradación intracelular programado. La mitofagia anormal está estrechamente relacionada con la aparición, el desarrollo y el mecanismo patológico del Stroke. La mitofagia, como autofagia selectiva, es un proceso celular conservado evolutivamente para eliminar las mitocondrias disfuncionales o redundantes, ajustando así el número de mitocondrias y manteniendo el metabolismo energético. Muchos estímulos podrían activar la mitofagia para regular los procesos fisiológicos relacionados, lo que en última instancia podría reducir o agravar el daño causado por la estimulación. El Stroke es una enfermedad común que afecta gravemente la salud y la vida de las personas en todo el mundo, y el accidente cerebrovascular isquémico, que es causado por estenosis u obstrucción vascular cerebral, representa la gran mayoría de los accidentes cerebrovasculares.

Trastorno metabólico inducido por isquemia

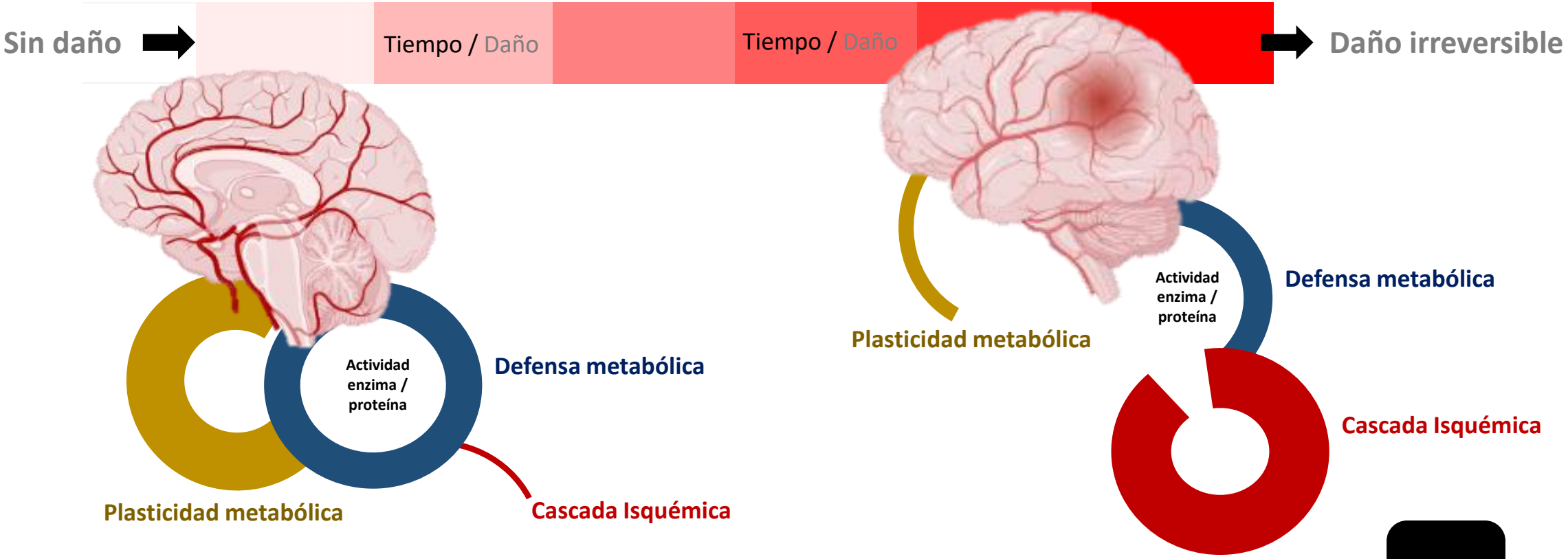
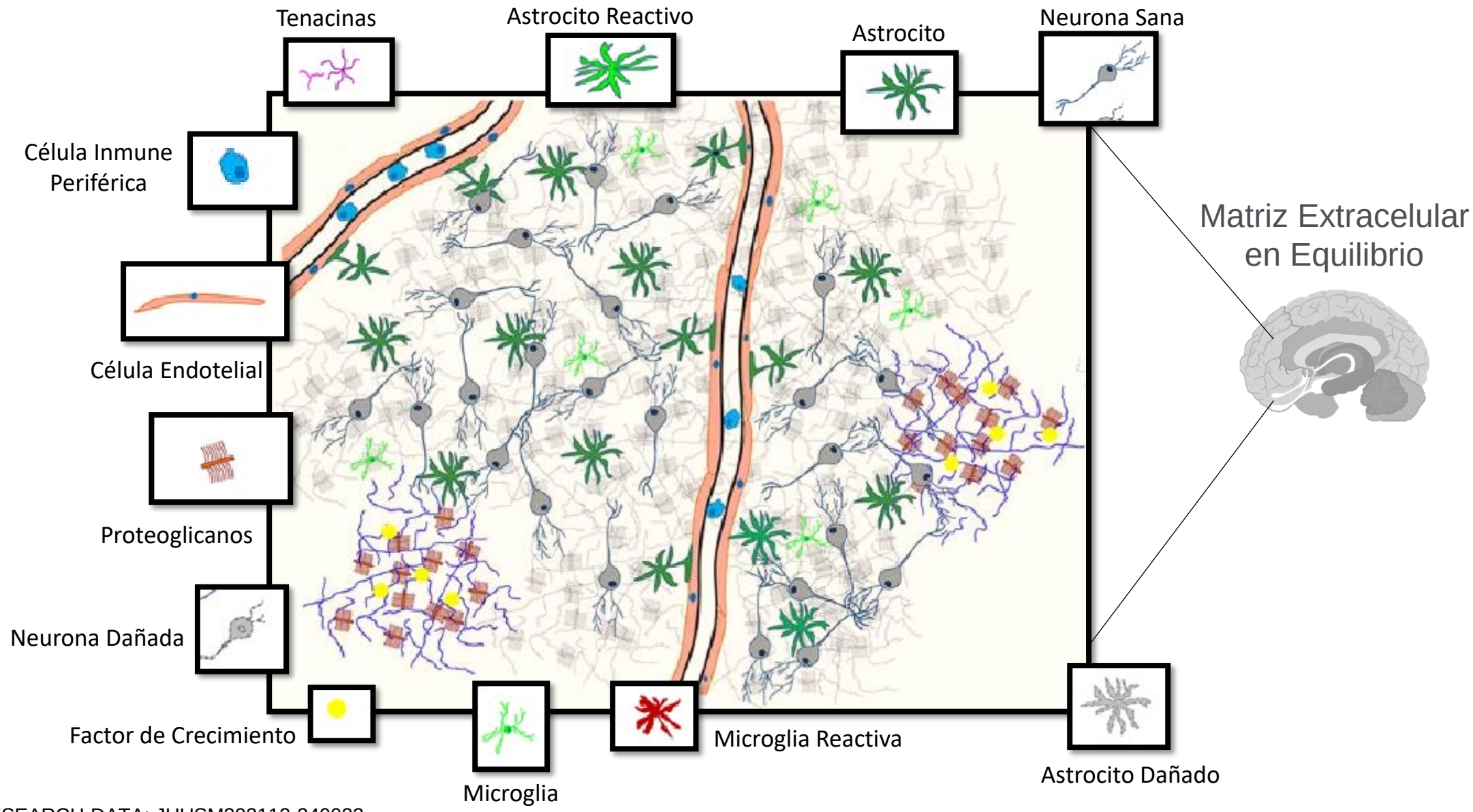
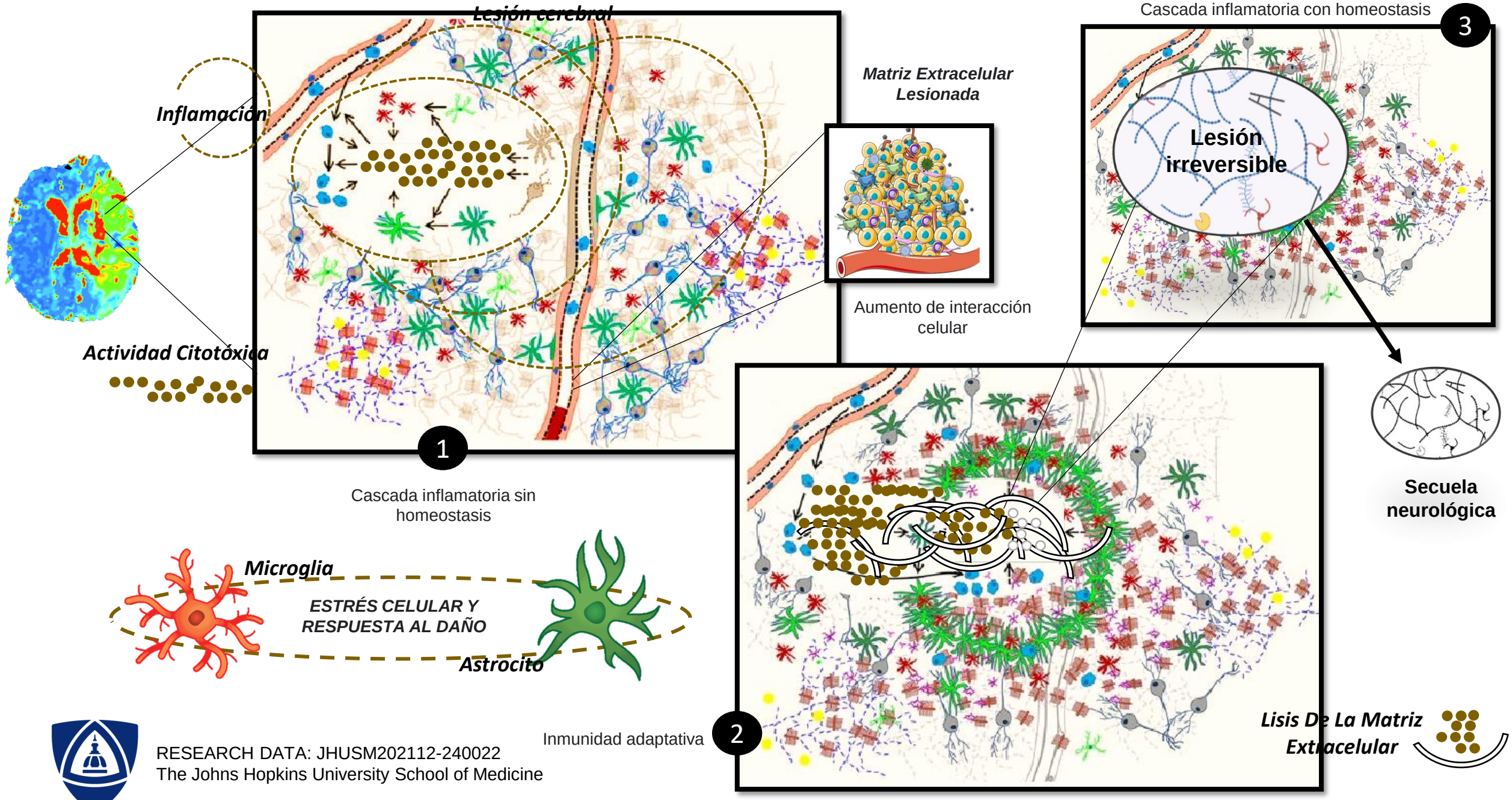


Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Un cerebro sin lesión tiene una defensa metabólica y plasticidad metabólica con gran actividad no pro inflamatoria. Excepto que cuando hay daño y se mantiene en el tiempo, se disminuye la plasticidad metabólica, la defensa metabólica y aumenta la cascada metabólica llevando al cerebro a un trastorno metabólico inducido por isquemia a dejar un daño irreversible.



RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Representación de la integración de la matriz extracelular cerebral. La matriz extracelular ayuda a que las células se unan y se comuniquen con las células cercanas, y desempeña una función importante en la multiplicación celular, el movimiento celular y otras funciones celulares. También participa en la reparación del tejido dañado.

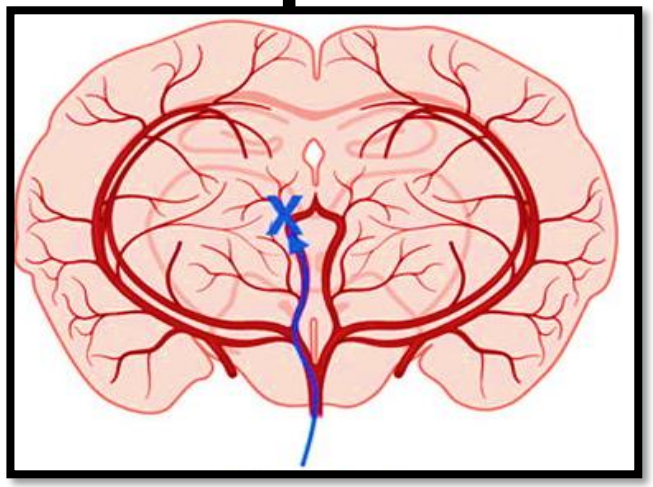


RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

Este grafico se divide en tres ítems del proceso del desarrollo inflamatorio cerebral. En conclusión, el ACV isquémico es un cuadro de hipoxia que origina una desregulación iónica con repercusión en la red neurovascular y en su matriz extracelular, conduciendo a la activación del proceso de remodelación. Las condiciones inherentes al paciente, así como la extensión de la lesión primaria y la reacción secundaria, son factores influyentes en la limitación o extensión de la lesión. No.1 se tiene respuesta a una lesión cerebral donde se extienden citoquinas pro inflamatorias.
Desapareciendo y activando la apoptosis de neuronas sanas y en estrés ante la inflamación local en extensión por medio de actividad citotóxica, con disminución marcada de proteoglicanos, astrocitos. No.2 se activa la inmunidad y la búsqueda de equilibrio entra la microglia y el astrocito para responder a señales del estrés y respuesta al daño, creando lisis de la matriz extracelular y perdiendo sus componentes de adhesión y señalización, promoviendo a los astrocitos
reactivos y microglia señalización en pro de llamar a las células de inmunidad adaptativa. No.3 se pierde a la inmunidad adaptativa y se desarrolla una cascada pro inflamatoria que con el tiempo se tiene homeostasis, dejando en la zona de la lesión un estado irreversible con pérdida del equilibrio de la matriz extracelular y muerte neuronal evidente, consiguiendo una secuela neurológica.

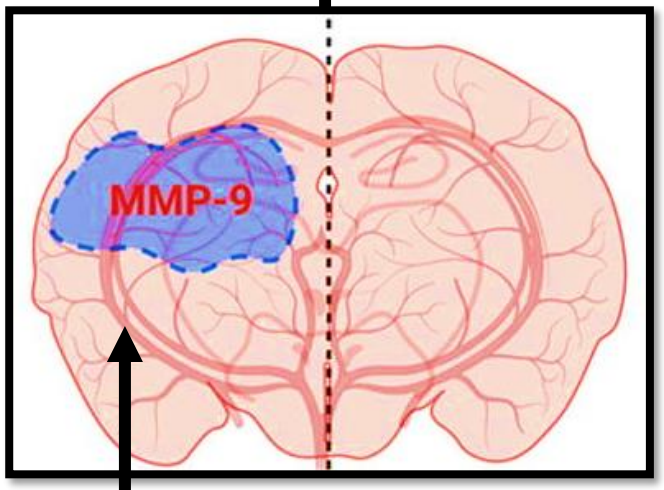
Reperfusión a 24 horas

Los niveles altos de MMP-9 están relacionados con malos resultados en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico .



Obstrucción de arteria: acción hipóxico-isquémicas del sistema nervioso central

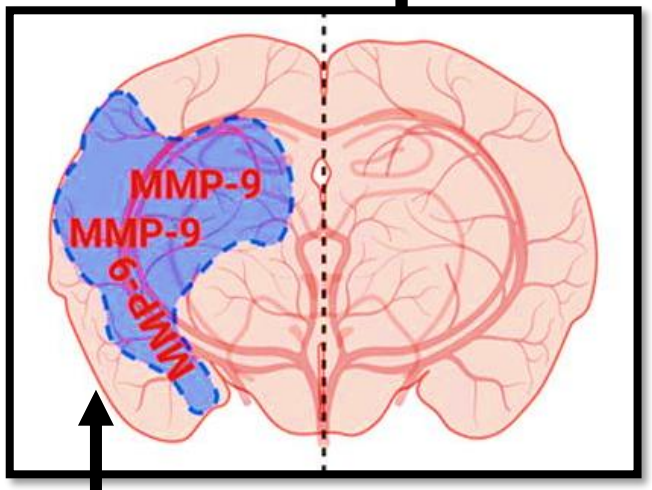
Inhibición de MMP-9 + r-tPA



La inhibición de MMP-9 aumenta la supervivencia y reduce la discapacidad neuroconductual.

El bloqueo de MMP-9 reduce la lesión cerebral incluso después de una terapia tardía con tPA.

Solución salina + r-tPA

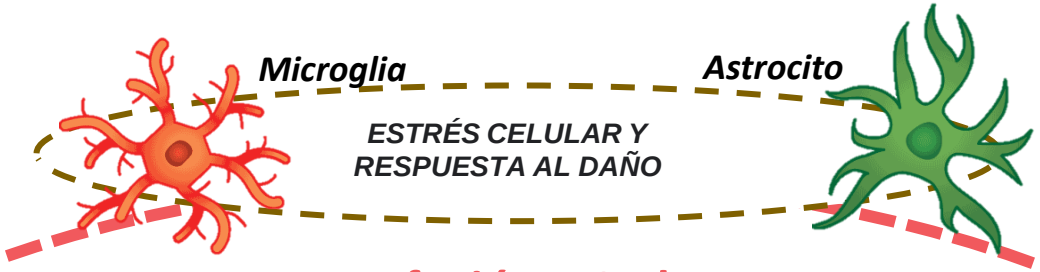


La isquemia prolongada y el activador tisular del plasminógeno (tPA) aumentan los niveles de MMP-9.

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

El objetivo de la reperfusión es el manejo médico, con la trombólisis en la ventana temporal para iniciar la trombólisis intravenosa en el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo se limita generalmente a 4,5 horas después del inicio de los síntomas. Se sabe que en zonas de la lesión existe un trombo que se desintegra parcialmente ante El rt-PA (alteplase) que es el único fármaco trombolítico aprobado por la FDA y EMA para el infarto cerebral (IC) agudo que ha demostrado mejorar el estado funcional de los pacientes sin afectar a la mortalidad a corto y largo plazo. La trombólisis precoz en pacientes con ictus isquémico reduce el área de infarto cerebral y mejora los resultados funcionales a los 3 meses. Se deja a futuro la posibilidad de integrar un medicamento que permita inhibir la MMP-9 en base a la inflamación como diana terapéutica en la isquemia cerebral.

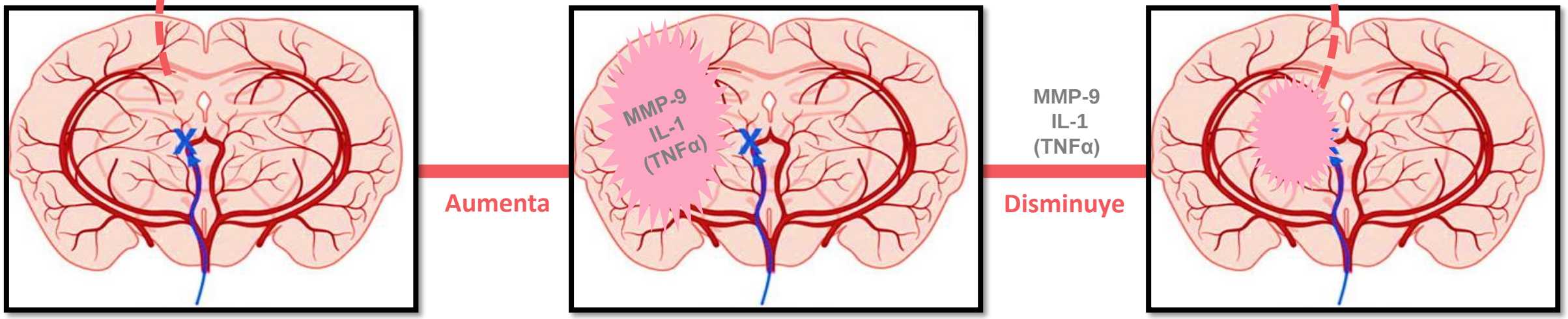
RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine



Reperfusión a 24 horas

Solución salina + r-tPA + Inhibición de MMP-9 + Inhibición IL-1 + (TNFα)

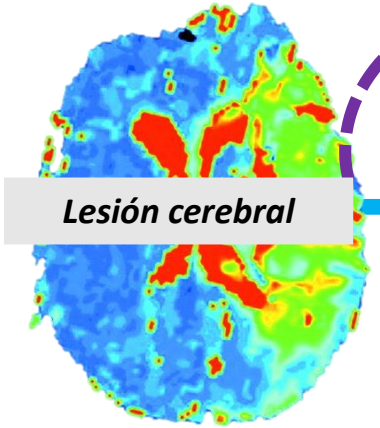
Modulación neuronal por anticuerpos monoclonales y policlonales



Los niveles altos de MMP-9 + IL-1 + (TNFα) están relacionados con malos resultados en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico . En un futuro no muy lejano la biología molecular lograra reducir estas moléculas con otras promotoras de equilibrio.

Perspectiva de investigación y desarrollo es aportar al tratamiento un trombolítico “rt-PA (alteplase), modulador de metaloproteinasa como objetivo ante la inflamación como diana terapéutica en la isquemia cerebral (MMP-9)” y modulador pro inflamatorio de inhibición de Interleucinas (IL-1). La inflamación contribuye al progreso de la lesión isquémica y al deterioro neurológico en el ictus, una enfermedad aguda en la cual se interrumpe o disminuye la irrigación del cerebro. En esta respuesta inflamatoria intervienen señales extracelulares (como citocinas, quimiocinas y proteinasas de la matriz extracelular), se activan células gliales y vasculares, e infiltran leucocitos. Los neutrófilos liberan enzimas citotóxicas, como la mieloperoxidasa, y proteinasas de la matriz extracelular, como la MMP-9, MMP-16 y generan estrés oxidativo.

Lesiones hipóxico-isquémicas del sistema nervioso central



Lesión cerebral

Máximo punto de edema

Edema

Inicio: 24 a 48 horas

3 a 5 días

Duración: 2 a 6 semanas

Neuroinflamación

Cascada inflamatoria sin homeostasis

Neuroinflamación Subaguda

Secuela neurológica

Crónica

Duración: Mayor a 4 meses / años

Cascada inflamatoria con homeostasis

Inmunidad en busca de adaptación

Tiempo

Neuroplasticidad

RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022
The Johns Hopkins University School of Medicine

La hinchazón se compone de una mezcla de líquido y células inflamatorias. El edema cerebral comienza a desarrollarse durante las primeras 24 a 48 horas y alcanza su punto máximo de tres a cinco días después del inicio de un accidente cerebrovascular. El edema disminuye gradualmente durante las siguientes semanas. La neuroinflamación que dura de 2 a 6 semanas se conoce como neuroinflamación subaguda, mientras que la inflamación pos isquémica crónica dura meses o años. La evidencia resalta que se requiere iniciar trabajo con fisioterapeuta, trabajo social, fonoaudiología por más de un año y seis meses para crear neuroplasticidad, con objetivo de rehabilitar el paciente.