

Aspectos generales

Título:	Inmunología de enfermedades Neurológicas. Mecanismos moleculares, estrategias terapéuticas y farmacológicas.
Semestre:	2026-1
Sede:	unidad de posgrado CU
Horario:	Lunes de 10 a 14hrs
No. sesiones:	16
Duración de la sesión:	4.00
Cupo total:	15
Observaciones:	El presente curso está dirigido para estudiantes de posgrado tanto de maestría como de doctorado que estén interesados en aprender la implicación de la inmunología en enfermedades neurológicas desde los mecanismos moleculares de la fisiopatología hasta las estrategias terapéuticas. El grupo de investigadores que participan en este curso pertenecen a instituciones de alto nivel académico y entre ellos destaca el Instituto nacional de neurología y neurocirugía (INNN). En el INNN los investigadores son expertos en enfermedades Neurológicas, por su parte la responsable del curso cuenta con un doctorado en inmunología en la Universidad de Paris XI . También participan investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas del departamento de inmunología. Así el presente curso cuenta con investigadores expertos en el área de neurología e inmunología; por lo que el curso aportará a los estudiantes los fundamentos para la comprensión de las enfermedades neurológicas más comunes.

Tutor responsable

Nombre:	LAURA VIRGINIA ADALID PERALTA
Entidad:	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Email:	adalid.laura@yahoo.com
Teléfono:	00+525537373300

Métodos de evaluación

MÉTODO	CANTIDAD	PORCENTAJE
Examen	2	50%
Participación en Clase	20	30%
Tareas	10	20%

Integrantes

INTEGRANTE	ROL	HORAS	ACTIVIDAD COMPLEMENTARIA
LAURA VIRGINIA ADALID PERALTA	Responsable	8.00	
JORGE IVAN CASTILLO ARELLANO	Coordinador tutor	12.00	
CLAUDIA GONZÁLEZ ESPINOSA	Profesor invitado (MDCBQ)	8.00	
. ITZEL GUADALUPE RAMÍREZ MORENO	Profesor invitado (Externo)	4.00	
HUGO DAVID GONZÁLEZ CONCHILLOS	Profesor invitado (Externo)	4.00	
JESÚS ENRIQUE ESTUDILLO HERNÁNDEZ	Profesor invitado (Externo)	4.00	
MARIAN JESABEL PÉREZ	Profesor invitado (Externo)	8.00	
MONICA ADRIANA TORRES RAMOS	Profesor invitado (Externo)	4.00	
ROXANNA MAGAÑA-MALDONADO	Profesor invitado (Externo)	8.00	
VICTORIA CAMPOS PEÑA	Profesor invitado (Externo)	4.00	
		64/64	

Introducción

El aumento de la esperanza de vida en la población mundial, junto con las condiciones de una vida sedentaria y la carga genética que se acumulan en las poblaciones han traído en las últimas décadas un aumento en la incidencia de enfermedades neurológicas. Aunque parte del desarrollo de algunas de las más comunes enfermedades neurológicas están asociados al envejecimiento, el cual a su vez está fuertemente asociado al deterioro del sistema nervioso y al sistema inmune (Castelo,

et al 2013).

El envejecimiento se caracteriza por la acumulación de células senescentes en muchos tejidos. Estas células secretan citocinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios que modulan el microambiente. La acumulación de linfocitos T de memoria exhaustos relacionados al envejecimiento comúnmente secretan las citocinas proinflamatorias IFN-gamma y TNF, junto con mediadores y factores del sistema inmune innato, se considera a ser una fuente que contribuye a la inflamación de bajo grado (inflammaging) a menudo observado en ancianos (Nan-ping Weng, 2006; Gomez et al, 2005).

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una disfunción progresiva y la muerte de poblaciones neuronales específicas con diferentes etiologías, síntomas y desarrollo de la patología en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, Esclerosis múltiple y Cáncer. Estas enfermedades comparten vías y mecanismos patológicos como el incremento en la inflamación y activación de la glia, disminución de los niveles de BDNF, modificaciones post-traduccionales alteradas, disfunción mitocondrial, desregulación y/o excitotoxicidad de Ca^{2+} , así como daño neurológico y axonal que han sido identificadas entre muchas de las enfermedades neurológicas (Caron, et al 2018).

Objetivos

1. Analizar el envejecimiento como factor de enfermedades neurodegenerativas
2. Analizar los mecanismos moleculares que conllevan a las enfermedades neurológicas
3. Comprender el papel que la respuesta inmune pro y anti-inflamatoria en la neurodegeneración y en la neuroprotección.
4. Conocer las estrategias terapéuticas actuales y en experimentación para enfermedades neurodegenerativas

Temario

Temario

1. Presentación del curso y generalidades del sistema inmunológico (**Dra. Laura Adalid, 30min** **adalid.laura@yahoo.com**).
- 1.1 Neurodesarrollo (**Dr. Jesús Enrique Estudillo Hernández, 4 horas** **jestudilloh@gmail.com**).
- 1.2 Neurodesarrollo y neurogénesis en etapas embrionarias
- 1.3 Neurodesarrollo y neurogénesis en etapas postnatales
- 1.4 Consecuencias del envejecimiento en el sistema nervioso (**Dra. Mónica Torres Ramos, 4 horas** **monicaatorres@gmail.com**).
- 1.5 Proteínas reguladas en el envejecimiento del sistema nervioso central que pueden ser usadas como biomarcadores.
- 1.6 Estrategias para detener el envejecimiento
- 2.1 Sistema inmune innato (**Dra. Laura Adalid, 4 horas** **adalid.laura@yahoo.com**).
- 2.2 Sistema inmune adaptativo
- 2.3 Memoria inmunológica y fin de la respuesta inmune.
- 2.4 Neuroinmunología.
- 2.5. Células y moléculas de la respuesta inmune en el sistema nervioso central
- 2.6. Conexión neuroinmune
- 2.7. Conexión de la respuesta inmune en el SNC y en la periférica.
3. Neuroinflamación (**Dra. Claudia González Espinosa, 8 horas** **cgonzal@cinvestav.mx**)
- 3.1 Inflamación. Definición general, inductores, células, receptores, vías de señalización y mediadores
- 3.2 Características de la reacción inflamatoria en el sistema nervioso
- 3.3 El sistema glinfático, células inmunes y mediadores inflamatorios en el sistema nervioso
- 3.4 Control de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en la Inflamación

3.5 Control negativo de la neuroinflamación y oportunidades terapéuticas

3.6 Relación entre padecimientos neurodegenerativos y neuroinflamación

3.7 Mecanismos de resolución de la neuroinflamación (producción de citocinas anti-inflamatorias, maresinas, resolvinas y protectinas)

3.8 Estrategias terapéuticas para el control de la neuroinflamación

4. Generalidades del sistema inmune en el envejecimiento (**Dr. Jorge Ivan Castillo, 8 horas** jorge.ivan@ciencias.unam.mx)

4.1 Tejidos y órganos del sistema inmune durante el envejecimiento

4.2. Respuesta inmune innata y adaptativa durante el envejecimiento.

4.3. Marcadores moleculares del envejecimiento en células inmunes.

4.4 Cambios epigenéticos del sistema inmune durante el envejecimiento.

5. Neuroinmunología de la enfermedad de Alzheimer (**Dra. Victoria Campos Peña, 4 horas** neurovcp@gmail.com.mx)

5.1 Inmunopatogénesis de la enfermedad de Alzheimer

5.2 Influencias genéticas y ambientales que afectan la respuesta inmune en la enfermedad de Alzheimer.

6. Neuroinmunología del Parkinson (**Dra. Laura Adalid, 4 horas** adalid.laura@yahoo.com).

6.1 Neuroinflamación y muerte neuronal durante la enfermedad de Parkinson

6.2 Respuesta pro y anti inflamatoria en la enfermedad de Parkinson

6.3 Estrategias inmunes para evitar la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson.

7. Neuroinmunología en la enfermedad de Huntington (**Dra. Marian Jesabel Pérez, 8 horas** Jesabel_506@hotmail.com)

7.1 Tipos celulares neurológicos e inmunes predominantemente afectados enfermedad de Huntington.

7.2 Causas inmunes asociadas a la enfermedad de Huntington

7.3 Proteínas mal plegadas y respuesta inmune.

8. Neuroinmunología del Cáncer generalidades (**Dra. Itzel Guadalupe Ramírez Moreno, 4 horas** itzel.irm@gmail.com)

8.1 Células troncales en cáncer cerebral y resistencia a la quimioterapia

8.2 Sistema inmune y microambiente tumoral en cerebro

8.5 Estrategias terapéuticas emergentes en cáncer cerebral

8.6 Neuroinmunología del Glioblastoma (**Dra. Roxanna Magaña Maldonado, 8 horas** rmagana@innn.edu.mx)

8.7 Tipos de glioblastomas y sus mutaciones.

8.8 Características histológicas y marcadores moleculares.

8.9 Células troncales carcinogénicas.

8.10. Estrategias terapéuticas actuales.

8.11 Inmunología del glioblastoma.

9. Neuroinmunología de la Esclerosis Múltiple y de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (**Dr. Hugo David González Conchillos, 4 horas** hdgonzalez@innn.edu.mx).

9.1 Diagnóstico. Neuronas motoras como principales afectadas de la enfermedad.

9.2 Factores genéticos. Mutaciones en los genes de SOD1, TDP43, C9orf72 y FUS como causas genéticas de la enfermedad.

9.3 Proteínas TDP43 y SOD1 mal plegadas generadoras de agregados y proteinopatías.

9.4 El papel del sistema inmune en el desarrollo de la Esclerosis y los tratamientos emergentes.

10. Estrategias terapéuticas de trasplante de neuronas derivadas de iPSC y ESCs para el tratamiento de enfermedades neurológicas (**Dr. Jorge Ivan Castillo Arellano, 4 horas** jorge.ivan@ciencias.unam.mx).

10.1 Tipos de tejidos derivados de células pluripotentes.

10.2 Modelos animales y ensayos clínicos actuales.

10.3 Retos en la implementación de trasplantes en el sistema nervioso.

Bibliografía

Martyn, I., Kanno, T. Y., Ruza, A., Siggia, E. D., & Brivanlou, A. H. (2018). Self-organization of a human organizer by combined Wnt and Nodal signalling. *Nature*, 558(7708), 132-135.

Kriegstein, A., & Alvarez-Buylla, A. (2009). The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annual review of neuroscience*, 32(1), 149-184.

Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., ... & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 25(4), 554-560.

Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., ... & Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, 555(7696), 377-381.

Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (1991). Principles of neural science (pp. 173-193). J. H. Schwartz, & E. R. Kandel (Eds.). New York: Elsevier.

Gimple, R. C., Yang, K., Halbert, M. E., Agnihotri, S., & Rich, J. N. (2022). Brain cancer stem cells: resilience through adaptive plasticity and hierarchical heterogeneity. *Nature Reviews Cancer*, 22(9), 497-514.

Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2017). The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer cell*, 31(3), 326-341.

Hersh, A. M., Alomari, S., & Tyler, B. M. (2022). Crossing the blood-brain barrier: advances in nanoparticle technology for drug delivery in neuro-oncology. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4153.

Kenneth Murphy *Inmunobiología de Janeway*, McGraw-Hill educación Interamericana de España S.L.

Parsi S, Zhu C, Motlagh NJ, Kim D, Küllenberg EG, Kim HH, Gillani RL, Chen JW. Basic Science of Neuroinflammation and Involvement of the Inflammatory Response in Disorders of the Nervous System. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2024 May;32(2):375-384.

Wyatt-Johnson SK, Afify R, Brutkiewicz RR. The immune system in neurological diseases: What innate-like T cells have to say. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Apr;153(4):913-923

Fornari Laurindo L, Aparecido Dias J, Cressoni Araújo A, Torres Pomini K, et al. Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression. *Front Immunol*. 2024 Jan 8;14:1305933.

Castelo-Branco, C., & Soveral, I. (2014). The immune system and aging: a review. *Gynecological Endocrinology*, 30(1), 16-22.

Fulop, T., Le Page, A., Fortin, C., Witkowski, J. M., Dupuis, G., & Larbi, A. (2014). Cellular signaling in the aging immune system. *Current opinion in immunology*, 29, 105-111.

Jasiulionis, M. G. (2018). Abnormal epigenetic regulation of immune system during aging. *Frontiers in immunology*, 9, 330106.

Müller, L., Di Benedetto, S., & Pawelec, G. (2019). The immune system and its dysregulation with aging. *Biochemistry and cell biology of ageing: Part II clinical science*, 21-43.

Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2016). Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(Supplement 5), S422-S428.

Cai, Y., Yangqiqi, Z., Shuo, L., Ma, Y., Jiang, Q., Wen, Q., ... & Hu, J. (2024). The relationship between inflammation, impaired glymphatic system, and neurodegenerative disorders: A vicious cycle. *Neurobiology of Disease*, 106426.

Scholz, R., Brösamle, D., Yuan, X., Beyer, M., & Neher, J. J. (2024). Epigenetic control of microglial immune responses. *Immunological Reviews*.

- Sandhu, J. K., & Kulka, M. (2021). Decoding mast cell-microglia communication in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1093.
- Mann, E. R., Lam, Y. K., & Uhlig, H. H. (2024). Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 1-19.
- Adamu, A., Li, S., Gao, F., & Xue, G. (2024). The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1347987.
- Balu, D., Valencia-Olvera, A. C., Nguyen, A., Patnam, M., York, J., Peri, F., ... & Tai, L. M. (2023). A small-molecule TLR4 antagonist reduced neuroinflammation in female E4FAD mice. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 181.
- Mangalmurti A, Lukens JR. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. *Curr Opin Neurobiol*. 2022 Aug;75:102575.
- Palova D, Turic Csokova N, Markova K, Kontseikova E, Kovacech B, Zilkova M. The engagement of microglia in tau-targeted immunotherapy in Alzheimer's disease. *Gen Physiol Biophys*. 2021 Nov;40(6):463-478.
- Netzahualcoyotzi C, Santillán-Cigales JJ, Adalid-Peralta LV, Velasco I. Infiltration of immune cells to the brain and its relation to the pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurochem*. 2024 Mar 29.
- Álvarez-Luquín DD, Guevara-Salinas A, Arce-Sillas A, Espinosa-Cárdenas R, Leyva-Hernández J, Montes-Moratilla EU, Adalid-Peralta L. Increased Tc17 cell levels and imbalance of naïve/effector immune response in Parkinson's disease patients in a two-year follow-up: a case control study. *J Transl Med*. 2021 Sep 6;19(1):378.
- Álvarez-Luquín DD, Arce-Sillas A, Leyva-Hernández J, Sevilla-Reyes E, Boll MC, Montes-Moratilla E, Vivas-Almazán V, Pérez-Correa C, Rodríguez-Ortiz U, Espinoza-Cárdenas R, Frago G, Sciutto E, Adalid-Peralta L. Regulatory impairment in untreated Parkinson's disease is not restricted to Tregs: other regulatory populations are also involved. *J Neuroinflammation*. 2019 Nov 11;16(1):212.
- Adolfo López-Ornelas, Itzel Escobedo-Avila, Gabriel Ramírez-García, Rolando Lara-Rodarte, et al. Human Embryonic Stem Cell-Derived Immature Midbrain Dopaminergic Neurons Transplanted in Parkinsonian Monkeys. *Cells* 2023 Nov 30;12(23):2738
- Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, van der Flier WM, Mielke MM, Del Campo M. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):66-77.
- Crotti, A., & Glass, C. K. (2015). The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. *Trends in immunology*, 36(6), 364-373.
- Jia, Q., Li, S., Li, X. J., & Yin, P. (2022). Neuroinflammation in Huntington's disease: From animal models to clinical therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 13, 1088124.
- Thomas OG, Olsson T. Mimicking the brain: Epstein-Barr virus and foreign agents as drivers of neuroimmune attack in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2023 Nov 3;14:1304281. doi: 10.3389/fimmu.2023.1304281. eCollection 2023.
- Freeman SA, Zéphir H. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis: Rethinking the current treatment strategy. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 Apr 9:S0035-3787(24)00474-0
- Feldman, E. L., Goutman, S. A., Petri, S., Mazzini, L., Savellieff, M. G., Shaw, P. J., & Sobue, G. (2022). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 400(10360), 1363-1380.
- Ilieva, H., Vullaganti, M., & Kwan, J. (2023). Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *bmj*, 383.
- Mead, R. J., Shan, N., Reiser, H. J., Marshall, F., & Shaw, P. J. (2023). Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(3), 185-212.
- Maiorino L, Daßler-Plenker J, Sun L, Egeblad M. Innate Immunity and Cancer Pathophysiology. *Annu Rev Pathol*. 2022 Jan 24;17:425-457.
- Nishikawa H. Establishment of immune suppression by cancer cells in the tumor microenvironment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2024;100(2):114-122.
- Lefler DS, Manobianco SA, Bashir B. Immunotherapy resistance in solid tumors: mechanisms and potential solutions. *Cancer Biol Ther*. 2024 Dec 31;25(1):2315655.