



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

Revisión bibliográfica sobre el papel del inmunometabolismo de la microglía en la enfermedad de **Alzheimer**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d' Alacant

Junio 2024

Autor: María Paz Jiménez Garcinuño

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
Enfermedad de Alzheimer	3
Epidemiología	3
Factores de riesgo de la EA	3
Características patológicas de la EA	4
Microglía	4
Generalidades	4
Metabolismo de la microglía.....	5
Reprogramación metabólica.....	6
Activación polarizada de la microglía	7
Receptores tipo toll	8
Hexoquinasa 2	9
Terapia	10
Terapia con cetonas.....	10
Terapia dirigida a TSPO.....	10
Terapia dirigida a mTOR.....	11
OBJETIVOS	12
MATERIALES Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	15
Diferentes vías que podrían inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias (IL-1β y/o TNF-α)	16
Efecto de la respuesta metabólica de la microglía	23
El efecto del inmunometabolismo en modelo animal	24
Efecto del inmunometabolismo de la microglía en la EA a largo plazo .	24
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

1 RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma de demencia más frecuente en adultos. Se caracteriza por el deterioro cognitivo progresivo y la pérdida de memoria, junto con cambios de personalidad y alteraciones comportamentales. Las principales características patológicas son la acumulación de agregados de proteínas amiloides y los ovillos de proteínas tau. Recientemente, el inmunometabolismo de la microglía ha suscitado interés en la etiopatogenia de esta patología. La microglía actúa como célula efectora del sistema inmune innato en el cerebro, adoptando un fenotipo inflamatorio en presencia de patógenos extraños o factores endógenos. La disfunción de la microglía desencadena un estado reactivo intenso y provoca irregularidades metabólicas induciendo la reprogramación metabólica. El presente TFG tiene como objetivo revisar la información disponible sobre la implicación del inmunometabolismo de la microglía en el desarrollo de la EA y si su modulación pudiera ser una nueva opción de tratamiento para esta patología.

Para alcanzar este objetivo, se ha realizado una búsqueda en PUBMED de los artículos relacionados con este tema, seleccionando 9 de ellos. Los estudios evalúan diferentes mediadores y vías para poder actuar sobre la polarización de la microglía, observando que al inhibir el fenotipo M1 (proinflamatorio) y potenciar el fenotipo M2 (antiinflamatorio) se consigue reducir la neuroinflamación y el daño cerebral. Los resultados indican que el control del inmunometabolismo de la microglía proporciona una mejora significativa en la EA en las etapas tempranas.

Las evidencias publicadas concluyen que la modificación de la reprogramación metabólica de la microglía podría jugar un papel clave en el desarrollo de futuros tratamientos para la EA. Sin embargo, sería necesario realizar nuevos estudios para poder corroborarlo.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, inmunometabolismo, microglía, reprogramación metabólica.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por un deterioro cognitivo y funcional que repercute en las actividades cotidianas de los enfermos.

Alois Alzheimer en 1906 describió por primera vez esta patología con el caso de Auguste Deter, una mujer de 51 años que padecía deterioro cognitivo, desorientación y delirios. Deter falleció a los 55 años y tras una evaluación neuropatológica mostró una atrofia cerebral difusa. A pesar de los grandes avances para la comprensión de la EA todavía no se ha conseguido prevenir ni tratar eficazmente la enfermedad (1).

2.2 Epidemiología

Actualmente, existen más de 55 millones de personas con demencia en todo el mundo. La EA es la forma más común de demencia y puede representar entre un 60% y un 70% de los casos. Actualmente es la séptima causa de muerte y una de las causas principales de discapacidad y dependencia entre las personas de edad avanzada a nivel mundial (OMS, 2023). Se prevé que en los próximos años la prevalencia sea mayor como consecuencia del envejecimiento de la población.

2.3 Factores de riesgo de la EA

i) Edad

La EA es más común en personas de 65 años o más, pero el desarrollo de la enfermedad no es una consecuencia inevitable del envejecimiento biológico. La edad por sí sola no es suficiente causante de la enfermedad (OMS, 2023).

ii) Apolipoproteína E4

La Apolipoproteína E (ApoE) humana es una glicoproteína que en el sistema nervioso central se expresa abundantemente en los astrocitos y la microglía. Existen tres isoformas de ApoE codificadas por tres alelos: ApoE2, ApoE3, ApoE4. Estudios previos han descrito que la ApoE4 se asocia con una mayor deposición de A β formando placas amiloides en el cerebro. Por tanto, el polimorfismo en el gen ApoE4 es un importante determinante de riesgo genético de la EA (2).

2.4 Características patológicas de la EA

El cerebro humano contiene 10.000 millones de neuronas cada una de las cuáles está conectada con cientos o miles de otras neuronas permitiendo la sinapsis, lo que permite la comunicación rápida entre las neuronas formando circuitos que crean la base celular de los recuerdos, emociones, movimientos y habilidades (3).

La acumulación de agregados de proteínas amiloides $A\beta$ conlleva un detrimento de la transmisión sináptica y los ovillos de proteínas tau hiperfosforiladas bloquean el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales para la neurona provocando la neurodegeneración.

Recientemente, la disfunción de la microglía ha surgido como la principal precursora de la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. El cerebro tiene un alto coste de energía debido a los procesos metabólicos de sus células. La clave del metabolismo de las células es el transporte de glucosa por medio de unos transportadores específicos que están expresados fundamentalmente en la microglía. Por lo tanto, el ATP se genera en la microglía siguiendo los procesos metabólicos de glucolisis, ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa.

2.5 Microglía

2.5.1 Generalidades

La microglía actúa como células efectoras del sistema inmune innato del cerebro. Su función inmunitaria es la fagocitosis de patógenos extraños o factores ambientales endógenos, como por ejemplo los agregados tóxicos $A\beta$ y tau. La presencia de estos agregados tóxicos provoca que la microglía adopte un fenotipo inflamatorio liberando citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno para proteger a la célula.

Sin embargo, si la microglía no elimina el exceso de producto patológico entra en un estado reactivo intenso y provoca irregularidades metabólicas, como la interrupción del ciclo de Krebs (4). También se produce un cambio en la programación metabólica de la fosforilación oxidativa a glucolisis disminuyendo la producción de ATP y aumentando las especies reactivas de oxígeno (5).

2.5.2 Metabolismo de la microglía.

Las mitocondrias de la microglía se encargan del suministro de energía, la generación de especies reactivas del oxígeno, factores de crecimiento y las moléculas de señalización inmune. La acumulación de A β y tau, junto con la exposición a patógenos externos van a producir la disfunción metabólica en la microglía.

El cerebro es un órgano de alta demanda metabólica dependiendo principalmente de la glucosa y su metabolismo oxidativo para la producción de energía. La glucosa se transporta a la célula a través de varios transportadores específicos (GLUT) y se va a metabolizar mediante el proceso de **glucolisis** en el citoplasma, convirtiendo la glucosa en piruvato y luego en lactato para generar ATP. El piruvato también puede dirigirse a la mitocondria donde se convierte a acetil coenzima A, y a partir de este metabolito se lleva a cabo el **ciclo de Krebs** por el cual se consiguen sustratos para la fosforilación oxidativa y así obtener energía en forma de ATP.

La glucosa también puede ser metabolizada por la microglía por una vía alternativa a la oxidación de glucosa, denominada **ruta de las pentosas fosfato** por la cual se obtiene agente reductor (NADPH) para mantener los niveles suficientes de glutatión, compuesto que es utilizado en los tejidos para desintoxicar los radicales libres.

La microglía puede usar otra fuente de energía cuando hay privación de glucosa, como son los ácidos grasos mediante el proceso de β -oxidación de ácidos grasos, por el cual estos se degradan y se transportan a las mitocondrias para su posterior uso en la fosforilación oxidativa (6).

Los genes de la microglía que se expresan para desarrollar el metabolismo pueden cambiar debido a estímulos inflamatorios. La acumulación de A β y tau induce la **reprogramación metabólica** cambiando de fosforilación oxidativa a glucólisis. Este hecho provoca una disminución en la producción de ATP y un aumento de las especies reactivas de oxígeno desencadenando la fragmentación mitocondrial. Las mitocondrias fragmentadas suponen un deterioro de la microglía y también de las neuronas y astrocitos cercanos. Hasta la fecha las evidencias obtenidas indican que la acumulación de A β puede influir en el metabolismo mitocondrial de diferentes formas:

- Inhibiendo la enzima ATP sintasa que cataliza la producción de ATP en el paso final de la fosforilación oxidativa.
- Junto con tau, afectan a la regulación ascendente de las **citoquinas proinflamatorias** (estado proinflamatorio M1), provocando interrupciones en el ciclo de Krebs y desacoplamiento en la fosforilación oxidativa. Este cambio en la fosforilación oxidativa perjudica a la producción de ATP y produce un aumento de las especies reactivas de oxígeno.
- Inhibiendo la succinato deshidrogenasa provocando la ruptura del ciclo de Krebs, lo que conduce a la acumulación de succinato.
- Aumentando la fosforilación de mTOR a través de la serina/treonina proteína quinasa B (Akt), que a su vez aumenta la expresión de HIF-1a, el regulador transcripcional de la glucólisis.

Estos hechos sugieren que los estímulos asociados a la EA causarían la reprogramación metabólica de la microglía (6).

2.5.3 Reprogramación metabólica

Recientemente se ha demostrado que la función inmune de la microglía se basa en la **reprogramación de las vías metabólicas** intracelulares, proceso llamado **inmunometabolismo**. Esta transformación hace referencia al proceso por el cual las células, en este caso la microglía, actúan con diferentes perfiles metabólicos en respuesta a distintos ambientes.

Los factores de riesgo y los cambios patológicos de la EA pueden alterar los procesos metabólicos normales de la microglía causando una disminución del suministro de glucosa a las neuronas. A causa de la privación de glucosa, la microglía se reprograma de la fosforilación oxidativa a la glucólisis, lo que induce la polarización microglial hacia el fenotipo proinflamatorio, produciendo un desajuste en la homeostasis cerebral y neuroinflamación. Por eso, hay evidencia que determina que la reprogramación metabólica de la microglía vincula el inmunometabolismo con la EA (Figura 1) (7).

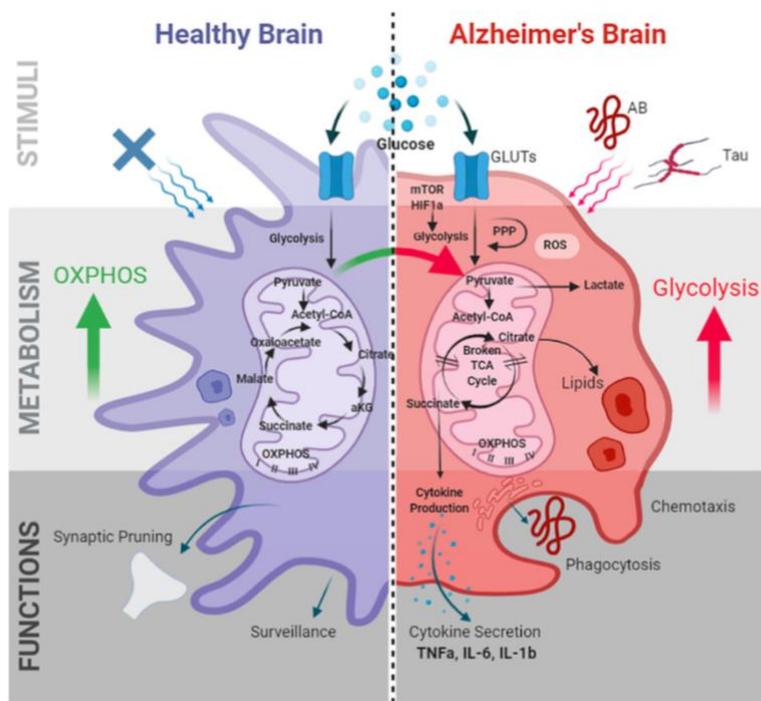


Figura 1. Imagen comparativa sobre el metabolismo de la una célula microglial sana y otra célula microglial en la EA (6). GLUTs, transportadores de glucosa; PPP, vía de pentosa fosfato; TCA, ácido tricarbóxico; ROS, especies reactivas de oxígeno; OXPHOS, fosforilación oxidativa; TNF-a, factor de necrosis tumoral-a; IL-6, interleucina-6; IL-1b, interleucina-1b; HIF-1a, factor inducible de hipoxia-1a; mTOR, objetivo mamífero de rapamicina.

UNIVERSITAS Miguel Hernández

2.5.4 Activación polarizada de la microglía

La microglía permanece en un estado de reposo o quiescente hasta que es estimulada por patógenos externos o factores endógenos activándose y dividiéndose en dos fenotipos celulares para responder ante las diferentes situaciones de estrés. En las primeras etapas de la lesión, la microglía inicia una respuesta inflamatoria; sin embargo, en las etapas finales de la lesión la microglía expresa proteínas con función reparadora de tejidos. En conclusión, la microglía responde adecuadamente al entorno cambiante alterando las funciones metabólicas celulares.

Los dos fenotipos en los que se divide la microglía son: **proinflamatorio (M1)** y **antiinflamatorio (M2)**. La activación del fenotipo M1 cambia el metabolismo de la glucosa hacia la glucólisis y también aumenta la síntesis de ácidos grasos, suponiendo ambos procesos una disminución de ATP. Por otro lado, la activación del fenotipo M2 cambia el patrón metabólico basándose en la fosforilación oxidativa mitocondrial acoplada al ciclo de Krebs para producir ATP

y reducir el consumo de glucosa, y aumenta la oxidación de los ácidos grasos obteniendo ATP.

- Receptores reguladores metabólicos de la microglía del fenotipo M1
La activación del fenotipo proinflamatorio de la microglía produce un aumento de la capacidad glucolítica y de la absorción de glucosa, lo que se refleja en un aumento de GLUT, siendo los principales GLUT1, GLUT4 y GLUT6. Al estimular la microglía con lipopolisacáridos e IFN- γ , la reprogramación metabólica se desplaza hacia la glucólisis por lo que el aumento de la expresión de GLUT desempeña un papel importante en la absorción de glucosa.
- Receptores reguladores metabólicos de la microglía del fenotipo M2
La microglía del fenotipo M2 se caracteriza por tener un ciclo de Krebs intacto y generar especies oxidativas para conseguir los requisitos energéticos en la fagocitosis. La histamina es un neurotransmisor que determina el fenotipo M2 en un entorno inflamatorio mediante la regulación de la fagocitosis y la producción de especies oxidativas. La melatonina es otro neurotransmisor que se une al receptor de melatonina para reducir la respuesta inflamatoria cambiando la polarización de la microglía hacia el fenotipo M2. Además, la activación del receptor cannabinoide CB2 contribuye a mitigar la neuroinflamación causada por factores externos.
En conclusión, se debe investigar la polarización hacia el fenotipo M2 con la finalidad de reducir la estimulación de la microglía y evitar la neuroinflamación que causa la degeneración neuronal (5).

2.5.5 Receptores tipo Toll

Recientemente ha surgido el papel clave de los receptores tipo Toll (TLR), en especial el TLR4 en las enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. En el cerebro los TLR se expresan fundamentalmente en la superficie de la microglía. En la EA su expresión aumenta en paralelo con la acumulación de A β , lo que supone una activación de la microglía que conlleva a una inflamación, disfunción neuronal y una mayor deposición de A β y tau. Aunque el TLR4 se

considera un receptor clave para el reconocimiento de lipopolisacáridos también está involucrado en la fagocitosis y la eliminación de las placas amiloides. La evidencia reciente indica que la actividad inflamatoria mediada por TLR4 parece estar activada por la reprogramación metabólica.

2.5.6 Hexoquinasa 2

Una nueva idea de regulación de la inflamación es a través de las enzimas glucolíticas. Estos mecanismos pueden ser iniciados por el cambio en la localización subcelular de las enzimas glucolíticas consiguiendo reducir la inflamación.

La hexoquinasa (HK) es la enzima glucolítica encargada del primer paso de glucolisis, fosforilando irreversiblemente la glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucosa fosforilada continua el proceso de glucolisis obteniendo ATP. Además, la HK posee funciones no metabólicas que también pueden afectar a la inflamación. Por lo tanto, una posible nueva vía de investigación es actuar en la HK ya que el papel de la HK2 es determinante en el metabolismo microglial y en la respuesta inmune de procesos patológicos como la EA.

Sin embargo, hay dos grupos de investigación que realizaron estudios análogos, pero obtuvieron resultados contrarios respecto al efecto de la eliminación de la HK y la inhibición en los niveles de ATP microglial en la EA. Por un lado, el grupo de investigación Leng et al, descubrió que la inactivación genética del gen HK2 supuso una reducción de la inflamación que atenuó la progresión de la enfermedad en ratones. Por otro lado, el grupo de investigación de Hue et al encontró una respuesta opuesta: la eliminación completa de la HK2 supuso una respuesta inflamatoria aumentada, una reducción de la migración y un aumento del daño cerebral en un modelo animal.

En el último estudio realizado cuya finalidad es aclarar los resultados, se obtuvo que los efectos beneficiosos del antagonismo parcial de HK2 no se corresponden con el aumento de ATP. Por el contrario, la eliminación completa de HK2 supone una disfunción metabólica y la activación del inflamasoma como se determinó en el estudio de Hue et al.

En conclusión, para poder comprender la base biológica de la EA respecto a las acciones de la microglía en el cerebro es necesario el reconocimiento de la reprogramación metabólica celular inducida por la

enfermedad. La microglía responde a un desafío inmunológico cambiando de metabolismo oxidativo a glucolisis para poder obtener los fenotipos inducidos por la EA debido a la generación de respuestas inmunes sostenidas. De ahí el motivo de investigar sobre la HK2, enzima glucolítica del proceso metabólico predominante inducido por la EA. En el estudio se obtuvo que el antagonismo parcial de HK2 no inducía una mayor producción de ATP ni restauraba la homeostasis de la microglía. La pérdida completa de HK2 supone la disfunción mitocondrial inclinando el equilibrio hacia la inflamación y la deficiencia parcial de la homeostasis (8).

2.6 Terapia

2.6.1 Terapia con cetonas

La microglía puede utilizar cuerpos cetónicos como energía alternativa a la glucosa. Se ha demostrado que la cetosis modula los procesos inflamatorios de la microglía reduciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias. La cetosis se puede inducir de varios métodos: modificando la dieta, con suplementos corporales de cetona e inhibidores farmacológicos de glucolisis.

La dieta cetónica disminuye la activación de la microglía y los niveles de citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-7 y TNF- α .

La administración oral de metabolitos cetónicos, como el β -hidroxibutirato, reduce la inflamación microglial y reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias.

Los inhibidores competitivos de la glucolisis como la 2-desoxi-D-glucosa indican procesos metabólicos compensatorios y promueven la cetosis (6).

2.6.2 Terapia dirigida a TSPO

La proteína translocadora (TSPO) es una proteína de membrana mitocondrial externa que se expresa predominantemente en la microglía. TSPO se considera un biomarcador de la neuroinflamación y ejerce una serie de efectos protectores en modelos de neurodegeneración. TSPO disminuye la deposición de A β y reduce los marcadores de inflamación en la EA. Además, está implicado en la reprogramación metabólica de la microglía, ya que su deficiencia provoca la disminución de la fosforilación oxidativa dando lugar a

déficit metabólicos en la microglía. En cambio, el tratamiento con ligandos TPSO mejora la respiración mitocondrial, disminuye la muerte celular por el estrés oxidativo y reduce la acumulación de A β . Estos hallazgos muestran que TPSO puede ser un marcador de fenotipo beneficioso y tratamientos destinados a aumentarla pueden tener un efecto neuroprotector (6).

2.6.3 Terapia dirigida a mTOR

La vía mTOR-HIF-1 α es un mediador central de la inflamación en el cerebro y está implicada en la reprogramación metabólica microglial en la EA. Dos compuestos que dirigen la vía mTOR son la rapamicina y la metformina.

- La rapamicina inhibe directamente la vía mTOR a través de la unión del complejo mTOR 1.
- La metformina actúa en la vía mTOR al dirigirse al inhibidor glucolítico de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

Se ha demostrado que ambos compuestos reducen el metabolismo glucolítico en favor de un aumento de la fosforilación oxidativa en las células inmunitarias y disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias por la microglía y macrófagos. Sin embargo, la vía mTOR se encuentra en todos los tipos de células, por lo que actuar de manera específica sobre la señalización mTOR de la microglía es un desafío.

Por otro lado, existe un nanomodulador de reprogramación metabólica mediado por mTOR (GAF NPs). Este nanomodulador podría llegar al cerebro y localizarse en la microglía mediante las propiedades del transporte por glutatión. Se ha demostrado que el nanomodulador consigue revertir la glucólisis hacia la fosforilación oxidativa e inhibir la absorción excesiva de glucosa mediada por GLUT1 a través del bloqueo de las vías de señalización Akt/mTOR/HIF-1 α . Por lo que, el equilibrio energético cerebral sirve como indicador sensible para detectar el cambio de polarización de la microglía hacia un fenotipo antiinflamatorio consiguiendo controlar la progresión de la EA (7).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

El objetivo principal consiste en una revisión bibliográfica sobre el papel del inmunometabolismo de la microglía en la EA.

3.2. Objetivos secundarios

- Revisar el papel de la reprogramación metabólica de la microglía como nuevo objetivo terapéutico en la EA.
- Analizar los resultados del estudio sobre la reprogramación metabólica en la microglía inflamatoria.
- Evaluar la potencialidad terapéutica del inmunometabolismo en etapas avanzadas de la enfermedad en modelos animales de EA.



4 MATERIALES Y MÉTODOS

2. Diseño

Para la elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando diversas bases de datos. La principal base de datos empleada es MEDLINE a través del buscador PUBMED.

3. Estrategias de búsqueda

Primero se realizó la búsqueda de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS). Los descriptores buscados fueron “reprogramación” “microglía” e “inmunometabolismo”. Los resultados obtenidos fueron “microglia” (D017628), “reprogramming celular” (D065150) y respecto “immunometabolic” no se encontró ningún descriptor en inglés, posiblemente porque es un término novedoso que aún no ha sido clasificado en un MESH.

Después se llevó a cabo la búsqueda de los MeSH (Medical Subject Heading) obtenidos, introduciendo los términos “Immunometabolic reprogramming of microglia Alzheimer” a través del buscador de PUBMED en la base de datos MEDLINE. A partir de aquí, se han obtenido los últimos artículos que tratan sobre este tema.

Además, para ampliar la información sobre algunos términos se hicieron otras búsquedas más específicas, como, por ejemplo, el término de “sinapsis” o información concreta sobre “enfermedad Alzheimer”, “apolipoproteína E”, “TREM2”, “HIF-1 α ” y “NF- κ B”.

4. Criterios de inclusión y exclusión

Para la búsqueda central se establecieron como criterios de inclusión todo tipo de artículos científicos, revisiones y ensayos clínicos que estuvieran realizados en fase experimental o en animales. En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron aquellos procesos no relevantes con la enfermedad de Alzheimer y artículos con acceso restringido a la información.

5. Resultados

Al realizar la búsqueda en MEDLINE se obtuvieron 9 resultados relacionados con la reprogramación metabólica y el inmunometabolismo de la microglía. La mayoría han sido analizados y usados para realizar esta revisión, añadiendo algunos artículos más para completar la información de conceptos concretos que no se desarrollaban en estos trabajos.

Como es un tema de actualidad y muy novedoso no hay estudios con una antigüedad mayor a 5 años, por lo que no se ha filtrado por fecha de publicación.

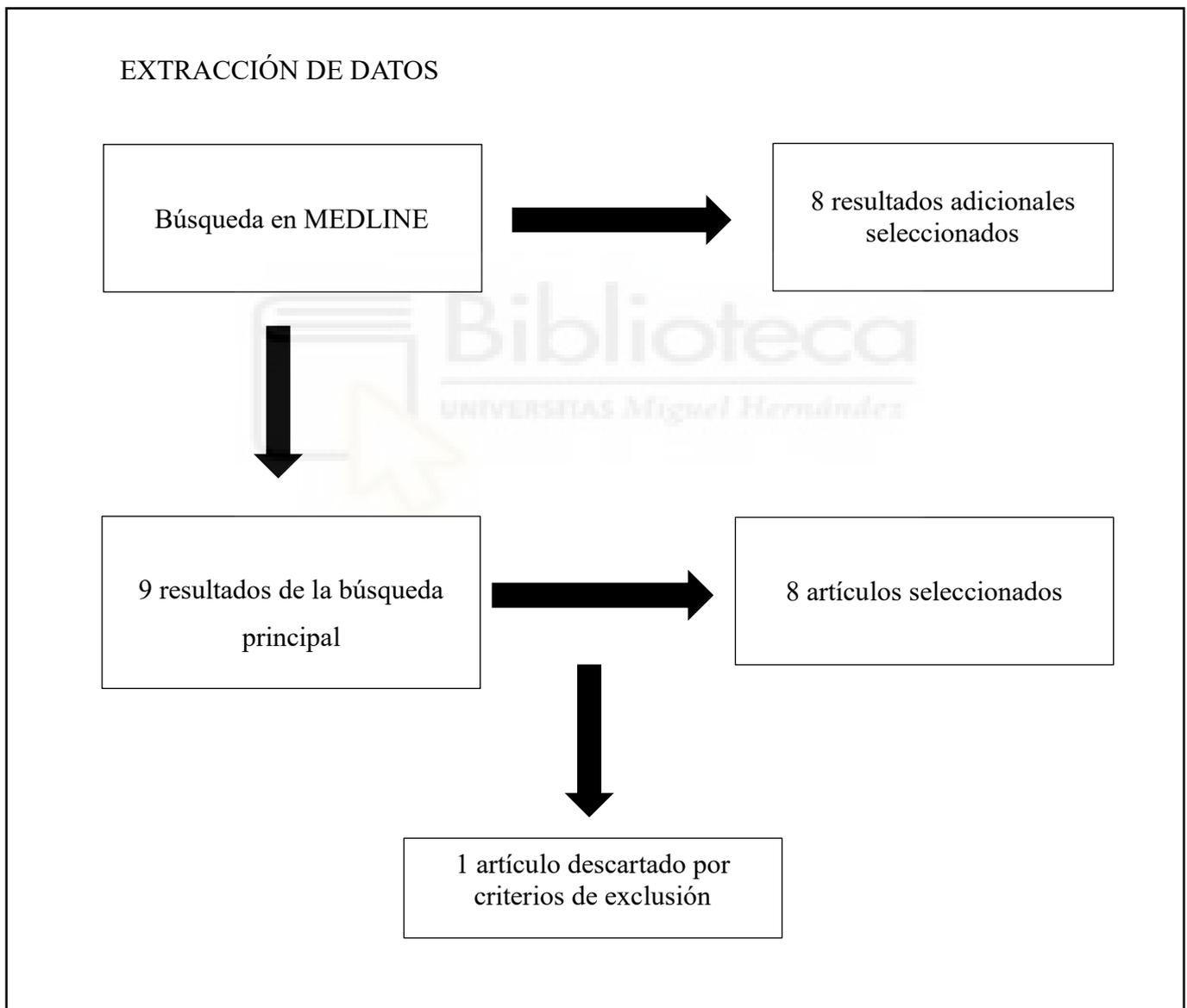


Figura 2. Algoritmo representativo de los resultados de búsqueda junto con los criterios de exclusión/inclusión de los artículos científicos que han sido empleados en esta revisión bibliográfica.

5 RESULTADOS

Las opciones de tratamiento para la EA son limitadas. Existen tratamientos específicos de esta enfermedad para paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, apenas existen medicamentos eficaces para retrasar la evolución de la enfermedad. En este sentido, los fármacos más innovadores indicados para el tratamiento de la EA son los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente frente a los agregados A β , como por ejemplo Aducanumab, Solanezumab, Bapineuzumab, Gantenerumab y Lecanemab (9).

Alternativamente, los niveles altos de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y/o TNF- α) y el aumento de la glucólisis de la microglía sugieren que esta podría desempeñar un papel mucho más importante en el manejo clínico de la EA. En este TFG se evalúa, por un lado, la hipótesis de la inhibición de las vías que sintetizan citoquinas proinflamatorias y, por otro lado, el control del metabolismo de la microglía.

El estudio de Sangineto et al. (10) se basa principalmente en el análisis del funcionamiento del inhibidor del succinato deshidrogenasa (SDH), denominado dimetil malonato (DMM), tanto en estudios *in vitro* como en modelo animal. Principalmente se evalúa la síntesis de citoquinas proinflamatorias y la reprogramación del metabolismo.

Otro estudio realizado por Yang et al. (7) se centra en la rapamicina (mTOR), una proteína quinasa serina/treonina que desempeña un papel central en la integración y conexión de señales fisiológicas importantes relacionadas con la detección de cambios microambientales y la promoción del crecimiento y los procesos anabólicos. La desregulación de la señalización mTOR está estrechamente implicada en la patogénesis de varias enfermedades refractarias como el cáncer, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el envejecimiento. El papel de la hiperactivación de mTOR en la inhibición de la autofagia y la disfunción mitocondrial agrava la deposición de A β y la patología de tau. La inhibición de mTOR no solo promueve el cambio del fenotipo M1 a M2, reduciendo la producción de mediadores proinflamatorios, sino también suprime la maquinaria glucolítica impulsada por sus factores de transcripción posteriores. Por lo tanto, centrarse en la reprogramación

inmunometabólica mediada por mTOR podría aportar un potencial terapéutico para modular la activación de la microglía en la EA (7).

Continuando con el estudio de Yang et al (7), se desarrolla un nanomodulador de reprogramación inmunometabólica mediado por mTOR (**NPs GAF**) para el tratamiento de la EA. Este nanomodulador con propiedades de liberación sostenida podría alcanzar el cerebro localizándose en el hipocampo y la corteza gracias a las propiedades de transporte mediadas por GSH.

5.1 Diferentes vías que podrían inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y/o TNF- α)

Para imitar de manera extrapolable la activación perjudicial de la microglía durante la progresión de la EA *in vitro*, se usa un modelo de microglía bien establecido tratándose con LPS, un inductor del fenotipo M1. El análisis cuantitativo (7) muestra que el tratamiento con NP GAF consigue que las células microgliales no sufran una hipertrofia somática causada por la estimulación de LPS, y se mantenga con una estructura similar a la microglía en reposo (7).

De manera complementaria, para demostrar aún más el efecto regulador sobre la polarización microglial, se realizó una doble tinción del biomarcador específico de M1 (CD86) y del biomarcador específico de M2 (CD206) para determinar los cambios fenotípicos después de varios tratamientos. Los resultados obtenidos fueron un aumento del fenotipo M1 tras la exposición de LPS. Sin embargo, se potenció el fenotipo M2 al administrar el tratamiento de NP GAF, indicando que este nanomodulador podría regular la sobreactivación de la microglía y el cambio fenotípico (figura 3) (7).

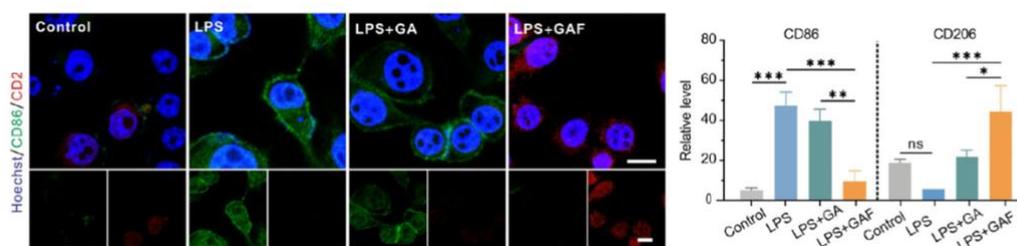


Figura 3. Imágenes de inmunofluorescencia de doble tinción CD86/CD206 después de varios tratamientos (7). LPS, lipopolisacárido; GA, nanomodulador en fase previa; GAF, nanomodulador final cargador con inmunomodulador (FTY720); CD86, biomarcador específico de M1; CD206, biomarcador específico de M2.

Asimismo, mediante citometría de flujo(7) se observó que la proporción de células CD86+CD206- (M1) BV-2 aumentó del 0,32% al 51,50% en el grupo control tras la estimulación con LPS (figura 4). Notablemente, disminuyó al 0,02% después del tratamiento con NP GAF. Por el contrario, la proporción de células CD86-CD206+ (M2) BV-2 disminuyó del 10,43% I al 0,40% en el grupo control tras la estimulación con LPS y aumentó al 29,03% después del tratamiento con NP GAF.

El aumento de los niveles de TNF- α e IL-1 β bajo la estimulación de LPS se redujo en gran medida por NP GAF, mientras que los niveles de IL-10 antiinflamatorio y del factor de crecimiento transformador- β (TGF- β) se elevaron significativamente. De manera conjunta, estos resultados demostraron que este nanomodulador podría promover la polarización del fenotipo microglial M1 a M2 y controlar eficazmente la neuroinflamación (7).

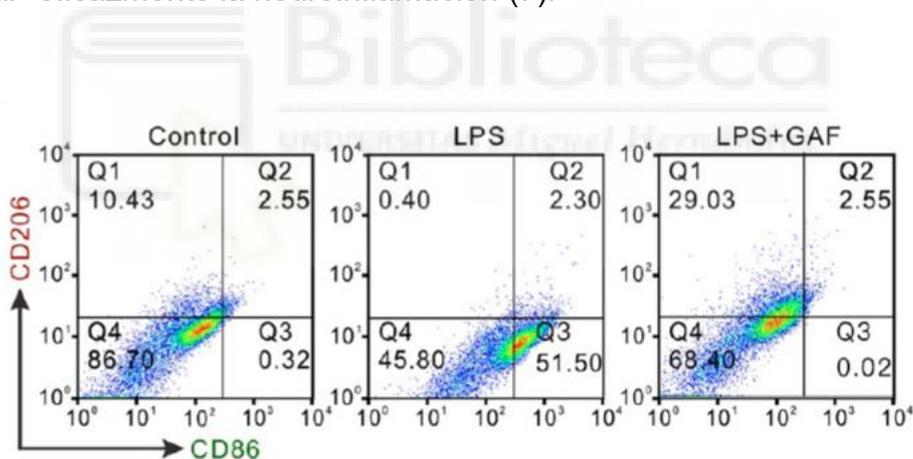


Figura 4. Análisis de citometría de flujo de doble tinción CD86/CD206. (7) LPS, lipopolisacárido; GAF, nanomodulador; CD86, biomarcador específico de M1; CD206, biomarcador específico de M2.

Estos resultados concuerdan con el estudio de Sangineto et al. (10) que analiza la inhibición del SDH utilizando DMM, un inhibidor inmunomodulador de SDH. De este estudio se concluyó que el tratamiento con el DMM produce una reducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y/o TNF- α) tras estimulación con LPS, como se observa en la figura 5. (10)

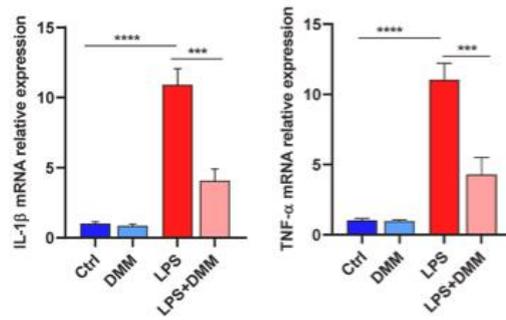


Figura 5. Expresión relativa de la expresión génica de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α) en HMC3 tratado con LPS (10). HMC3, línea celular de la microglía humana; IL-1 β , interleucina-1 β ; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; Ctrl, control; DMM, dimetil malonato; LPS, lipopolisacárido.

Además, se observó que el tratamiento con DMM reduce la activación de macrófagos ejercida por el LPS, favoreciendo el estado M2 (figura 6). (10). Ambos estudios muestran el mismo resultado, por lo cual al conseguir reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias se consigue controlar la reprogramación metabólica de la microglía.

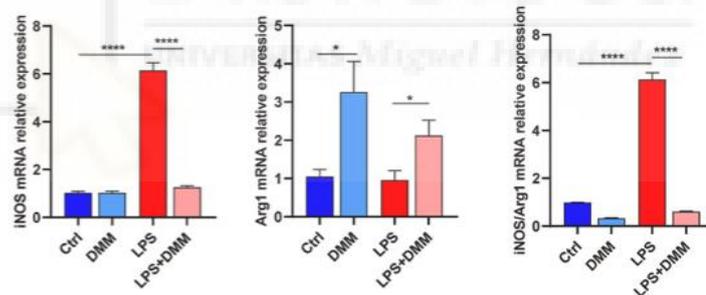


Figura.6 Expresión relativa del ARNm de los marcadores de macrófagos M1, M2 (relación iNOS, Arg1 e iNOS/Arg1) en HMC3 tratado con LPS (10). HMC, línea celular de la microglía humana; Ctrl, control; DMM, dimetil malonato; LPS, lipopolisacárido; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; Arg1, arginasa1.

Por otro lado también, se evalúa en el mismo estudio (10) el papel de **TLR4** en la síntesis de citoquinas proinflamatorias tras la activación de la microglía por LPS para contrastar si la inhibición de la síntesis de citoquinas proinflamatorias mejora la calidad de la microglía (figura 7). En este caso, las células se trataron con TAK-242, inhibidor específico de TLR4. Los resultados obtenidos fueron la reducción de la síntesis de citoquinas proinflamatorias (10) concluyendo que la actividad inflamatoria mediada por TLR4 está activada por la reprogramación metabólica.

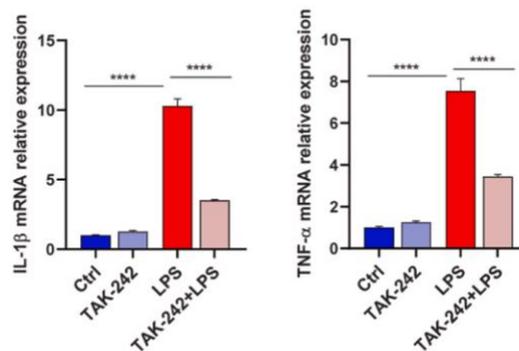


Figura 7. Expresión génica relativa de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α) tratados con TAK-242 (10). TAK-242, inhibidor específico de la señalización de TLR4; IL-1 β , interleucina-1 β ; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; Ctrl, control; LPS, lipopolisacárido.

Otra hipótesis planteada consiste en que la expresión de citoquinas proinflamatorias está mediada por **HIF-1 α** , el cual juega un papel crucial en la producción de citoquinas inducidas por LPS. Para corroborar esto, se tratan las células expuestas por LPS con PX-478, un inhibidor específico de HIF-1 α . Al comparar los resultados obtenidos tras la exposición de PX-478 y DMM se encuentran unos niveles de IL-1 β comparables con DMM y una regulación descendente de los niveles de TNF- α en relación con DMM (figura 8) (10). Los resultados muestran que el DMM reduce los niveles de la proteína HIF-1 α en las células estimuladas por LPS, sugiriendo un vínculo entre HIF-1 α con la actividad de SDH.

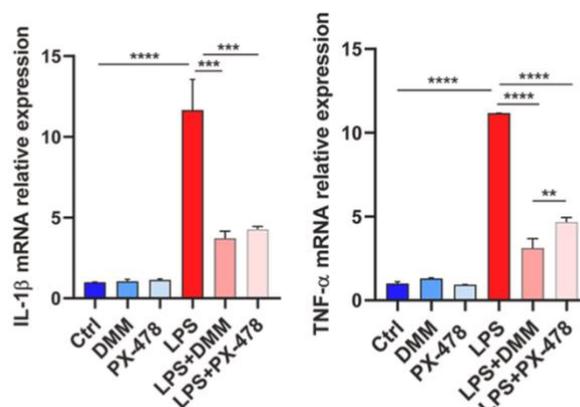


Figura 8. Expresión génica relativa de IL-1 β y TNF- α tratado con DMM e inhibidor de HIF-1 α (PX-478) (10). PX-478, inhibidor específico de HIF-1 α ; IL-1 β , interleucina-1 β ; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; Ctrl, control; DMM, dimetil malonato; LPS, lipopolisacárido; HIF-1 α , factor inducible por hipoxia- α .

En relación con HIF-1 α , en el estudio de Yang et al. (7) se obtuvo como resultado la inhibición de la expresión de HIF-1 α , lo que provocó una reducción significativa en la expresión y fosforilación del factor nuclear- κ B (NF- κ B), responsable de la regulación de los procesos inflamatorios. En consecuencia, estos resultados sugirieron que el bloqueo de la vía Akt/mTOR/HIF-1 α fue la clave para promover la polarización del fenotipo microglial M1 a M2 (7).

Ambos estudios concluyeron que la inhibición de la expresión de HIF-1 α regula el aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β), acompañado de la potenciación de los niveles de citoquinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- β). Además, a través del control de HIF-1 α se regulan los cambios metabólicos consiguiendo mediante esta vía evitar la reprogramación metabólica de la microglía.

En definitiva, los estudios analizados determinan que la respuesta inflamatoria descontrolada por la microglía podría estar implicada en la etiopatogenia de la EA. Las vías de señalización NF- κ B y HIF-1 α controlan la respuesta inmune (11). HIF-1 α se activa en el entorno hipóxico, característico del aumento de consumo de oxígeno por las células inmunitarias, y a su vez induce la activación de NF- κ B para hacer frente a la respuesta inmune. Por lo que HIF-1 α y NF- κ B responden sinérgicamente contra los estímulos patógenos (12). En la EA estas vías se descontrolan de manera que siempre están activadas produciendo inflamación. Por lo que, los resultados obtenidos en los estudios indican que al inhibir estas vías de señalización se podría frenar la neuroinflamación evitando la progresión de la EA.

Otra vía de investigación relacionada con el inmunometabolismo de la microglía es el estudio del receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2 (**TREM2**). Se trata de un receptor transmembrana expresado en la microglía que se ha identificado como uno de los factores de riesgo de la EA (13). Es un importante receptor celular que ayuda a las células microgliales a reducir la inflamación en el sistema nervioso. En pacientes con EA se ha descrito una variante disfuncional de este receptor que implica una disminución de la reparación del tejido cerebral dañado y una mayor inflamación. Los resultados muestran que la expresión de TREM2 en la microglía se encuentra principalmente asociada a fagocitosis de restos de neuronas que están

degenerando. Por lo tanto, la potenciación de la función de este receptor puede ser una estrategia terapéutica para favorecer una rápida reparación del tejido nervioso deteriorado (14).

Asimismo, en el estudio de Huang et al. (15) se ha determinado que la ausencia de TREM2 agrava aún más la acumulación de tau promoviendo la atrofia cerebral. Sin embargo, también demuestra que la reducción de la señalización de TREM2 puede disminuir la respuesta patológica de la microglía. La conclusión principal es que la relación entre TREM2 y los efectos de tau en la EA proporciona nuevos objetivos terapéuticos (15).

La información contradictoria anterior se contrasta con el estudio de Tagliatti et al. (16) que ha demostrado que la falta de TREM2 da como resultado la incapacidad de la microglía para realizar la reparación del tejido cerebral dañado. Además, sugiere que la disminución de TREM2 afecta al metabolismo neuronal, porque la vía de la fosforilación oxidativa no está regulada en la microglía, observando cambios importantes en los genes asociados a la cadena respiratoria. Esta evidencia indica que debido a la falta del receptor TREM2 hay un cambio bioenergético de la microglía, lo que supone una inhibición de la síntesis de ATP en las células neuronales. En conclusión, la ausencia del receptor TREM2 supone la reprogramación metabólica de la microglía, cambiando el metabolismo de fosforilación oxidativa a glucólisis por lo que actuar en este receptor puede ser una posible terapia para controlar el inmunometabolismo de la microglía (16).

A continuación, se resumen en la tabla 1, los posibles mediadores implicados en la regulación del inmunometabolismo de la microglía en base a los estudios anteriormente mencionados.

OBJETIVO TERAPÉUTICO	EFECTO PRINCIPAL	Modulan la actividad inflamatoria para controlar reprogramación metabólica
DMM (inhibidor SDH)	Reducción de la síntesis de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α) y control de la reprogramación metabólica	Sí
TAK-242 (inhibidor TLR4)	Disminución de la síntesis de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α)	Sí
PX-478 (inhibidor HIF-1 α)	Regulación descendente de TNF- α e IL-1 β Aumento de los niveles de citoquinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- β) Reducción de la expresión de NF- κ B	Sí
Inhibición NF- κ B a través de la inhibición de HIF-1 α	Control de la respuesta inflamatoria Inhibe la expresión de HIF-1 α	Sí
Aumento TREM2	Reparación del tejido cerebral dañado Reducir la inflamación	Sí

Tabla 1. Tabla resumen de los posibles mediadores que consiguen controlar el inmunometabolismo de la microglía.

5.2 Efecto de la respuesta metabólica de la microglía

Para comprobar si el cambio de la respuesta metabólica de fosforilación oxidativa a glucolisis en la microglía causa la EA, se realizó el análisis bioenergético mediante la evaluación de la tasa de acidificación extracelular (ECAR, un indicador de glucolisis) y la tasa de consumo de oxígeno (OCR, un indicador de fosforilación oxidativa). La estimulación de LPS redujo significativamente los niveles de OCR y elevó los niveles de ECAR en comparación con el grupo control, lo que demuestra una fosforilación oxidativa suprimida y una glucolisis dominante (figura 9) (7). Estos resultados concuerdan con otro estudio previo realizado por Sangineto et al. (10), donde se halló un aumento de la glucolisis tras la estimulación con LPS. Al compararlo con la inhibición de SDH se observa que el metabolismo fue normalizado mediante DMM. Por lo que se concluye que tras la estimulación con LPS, la microglía se transforma metabólicamente a un fenotipo proinflamatorio, por el cual aumenta la glucolisis aeróbica y la respiración mitocondrial para apoyar la síntesis de ATP.

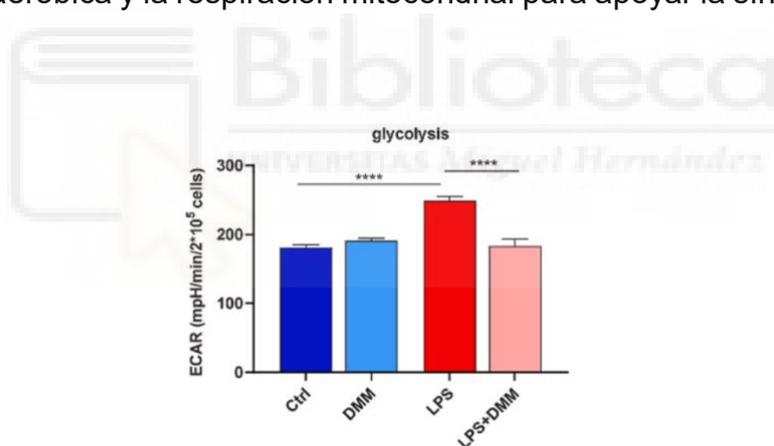


Figura 9. Gráfica comparativa de glucolisis determinada por la medición de ECAR (10). ECAR, tasa de acidificación extracelular; Ctrl, control; DMM, dimetil malonato; LPS, lipopolisacárido.

Otra forma de medirlo es a través del rápido aumento en la demanda de energía de la microglía. Se observó una disminución de los niveles de glucosa extracelular y un aumento de los niveles de lactato extracelular en las células estimuladas por LPS, lo que supone una mayor absorción de glucosa por la microglía acompañada de una producción sustancial de lactato (7).

5.3 El efecto del inmunometabolismo en modelo animal

Para explorar el papel de la reprogramación inmunometabólica de la microglía en la patogénesis de la EA, se analizaron muestras cerebrales de ratones HT-22 después de una evaluación del comportamiento. HT-22 es una línea celular de hipocampo de ratón subclonada de la línea celular HT-4. HT-22 es altamente sensible al glutamato, este neurotransmisor está involucrado en la función cerebral normal, sin embargo, los niveles altos pueden provocar una hiperexcitación de las células nerviosas conduciendo a un daño cerebral, por lo que este modelo es útil para el estudio de la EA.

La doble tinción CD86/CD206 de las secciones cerebrales y el análisis cuantitativo correspondiente mostró un aumento de la inmunoreactividad a CD86 en el hipocampo y en la corteza de los ratones EA en comparación con los ratones control. Por el contrario, la inmunoreactividad a CD206 era menor en ambas regiones cerebrales en los ratones EA (7). Lo que demuestra que mediante la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β) y consiguiendo la potenciación de las citoquinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- β) se podría reducir el daño cerebral en los ratones EA.

5.4 Efecto del inmunometabolismo de la microglía en la EA a largo plazo

La EA se caracteriza por la inflamación crónica y la activación de la microglía que desencadenan el trastorno neurodegenerativo. Para poder analizar la enfermedad a largo plazo se plantea el estudio (10) con ratones modificados genéticamente. Los ratones 3xTg-AD desarrollan acumulación de A β y tau dependiente de la edad imitando el perfil de la EA en humano.

Se aislaron ratones 3xTg-AD de 18 meses de edad para su análisis en comparación con ratones de 6 meses de edad. Los resultados obtenidos mostraron que la glucólisis y la capacidad glucolítica se redujeron de manera parcial en los ratones de 18 meses de edad, y la respiración mitocondrial se redujo significativamente en los ratones 3xTg-AD en comparación con los ratones control. Sin embargo, el DMM no produjo ningún efecto significativo. Por lo tanto, se concluye que la inflamación es un determinante temprano de la patogénesis de la EA, mientras que en las etapas avanzadas de la enfermedad la neurodegeneración se consolida y las funciones de la microglía se inactivan. Por lo que, en la etapa avanzada, actuar sobre la actividad inflamatoria de la

microglía sería una estrategia fallida (figura 10). En conclusión, los resultados demuestran la potencialidad terapéutica del inmunometabolismo de la microglía en las primeras etapas de la EA (10).

6 DISCUSIÓN

La EA es una enfermedad neurodegenerativa con gran prevalencia en la población anciana de los países desarrollados. Ante el esperado aumento de su prevalencia es necesario el desarrollo de fármacos eficaces en reducir la progresión de la patología, en contraposición a los fármacos actuales que se enfocan en paliar los síntomas.

Los hallazgos encontrados en los artículos incluidos en este TFG indican que el control del inmunometabolismo de la microglía podría ser eficaz en las etapas iniciales de la EA. Los estudios indican que la modificación de la reprogramación inmunometabólica se asocia a una disminución de las citoquinas proinflamatorias, un aumento del fenotipo M2, una reducción de la neuroinflamación y el cambio bioenergético de glucólisis hacia la fosforilación oxidativa.

Para contrastar la hipótesis de la reprogramación metabólica de la microglía se estudian diferentes vías de inhibición de las citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α). Los inhibidores estudiados son DMM, ya que la inhibición de la SDH controla la reprogramación metabólica y disminuye la expresión de citoquinas. Otro inhibidor estudiado es TAK-242 para evaluar el papel de TLR4 en la síntesis de citoquinas proinflamatorias. También, se estudió el PX-478, un inhibidor específico de HIF-1 α , que se encarga de la reducción de la expresión de citoquinas proinflamatorias. La síntesis de los genes que expresan HIF-1 α producen las enzimas necesarias para la glucólisis contribuyendo a aumentar este proceso en los macrófagos, por lo tanto, se podrá limitar la glucólisis a través de la inhibición HIF-1 α . Además, la expresión de HIF-1 α está vinculada con la activación de NF- κ B, ya que responden sinérgicamente contra los patógenos desencadenando una respuesta proinflamatoria causando el daño neuronal. Por ello al inhibir la expresión de HIF-1 α también va a suprimir la expresión de NF- κ B. El receptor TREM2, al igual que el resto, está implicado en el inmunometabolismo de la microglía, de manera que la falta de este receptor

disminuye la reparación del tejido cerebral dañado provocando una mayor inflamación. Además, la disminución de TREM2 supone la reprogramación metabólica, cambiando el metabolismo de fosforilación oxidativa a glucolisis, desencadenante de la patogenia de la EA. En conclusión, todas estas vías pueden ser opciones terapéuticas válidas para actuar sobre el inmunometabolismo de la microglía y conseguir frenar la EA.

El estudio de Yang et al. analiza la reprogramación inmunometabólica mediada por mTOR, en base al papel de la hiperactivación de mTOR en la inhibición de la autofagia y la disfunción mitocondrial agravando la deposición de A β y la patología de tau. La inhibición de esta vía no solo promueve el cambio del fenotipo M1 a M2, reduciendo la producción de mediadores proinflamatorios, sino también suprime la maquinaria glucolítica impulsada por sus factores de transcripción posteriores.

Además, este estudio también ha evaluado un nanomodulador con el que se podría atravesar la barrera hematoencefálica de manera eficaz y permitir que el efecto sea duradero en el tiempo y que no se degrade rápidamente. El tratamiento con el nanomodulador NPs GAF promueve en gran medida el cambio de la polarización microglial del fenotipo M1 a M2, aliviando así la neuroinflamación y mejorando el deterioro cognitivo, la pérdida neuronal y la deposición de A β en ratones con EA.

El conjunto de estos hallazgos son una nueva fuente de información para seguir avanzando esta vía de investigación y en un futuro poder conseguir una terapia alternativa para la EA en etapas iniciales a través del inmunometabolismo de la microglía.

7 CONCLUSIONES

1. El control del inmunometabolismo de la microglía podría proporcionar una mejora significativa en la EA.
2. Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que la modificación de la reprogramación metabólica de la microglía podría jugar un papel clave en el desarrollo de futuros tratamientos de esta enfermedad.
3. En los distintos estudios incluidos en esta revisión, se ha observado que los compuestos DMM, TAK-242, PX-478 o TREM2 podrían ser de interés terapéutico, ya que actúan inhibiendo las citoquinas proinflamatorias y evitando la reprogramación metabólica de la microglía.
4. Recientemente se ha sintetizado un nanomodulador, denominado NP GAF que actúa inhibiendo la vía mTOR, lo cual promueve el cambio de la polarización microglial del fenotipo M1 al M2 y suprime la maquinaria glucolítica.
5. El reducido número de estudio es la principal limitación actual. Son necesarios nuevos estudios que permitieran corroborarlo.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Vol. 25, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 59–70.
2. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. Vol. 15, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 501–18.
3. Südhof TC. The cell biology of synapse formation. Vol. 220, *Journal of Cell Biology*. Rockefeller University Press; 2021.
4. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 231–55.
5. Chen H, Guo Z, Sun Y, Dai X. The immunometabolic reprogramming of microglia in Alzheimer's disease. Vol. 171, *Neurochemistry International*. Elsevier Ltd; 2023.
6. Fairley LH, Wong JH, Barron AM. Mitochondrial Regulation of Microglial Immunometabolism in Alzheimer's Disease. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
7. Yang F, Zhao D, Cheng M, Liu Y, Chen Z, Chang J, et al. mTOR-Mediated Immunometabolic Reprogramming Nanomodulators Enable Sensitive Switching of Energy Deprivation-Induced Microglial Polarization for Alzheimer's Disease Management. *ACS Nano*. 2023 Aug 22;17(16):15724–41.
8. Bor-Chian P, Landreth GE. Therapeutic targeting of immunometabolism in Alzheimer's disease reveals a critical reliance on Hexokinase 2 dosage on microglial activation and disease progression. Available from: <https://doi.org/10.1101/2023.11.11.566270>
9. Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. Vol. 23, *Psychogeriatrics*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 512–22.
10. Sangineto M, Ciarnelli M, Cassano T, Radesco A, Moola A, Bukke VN, et al. Metabolic reprogramming in inflammatory microglia indicates a potential way of targeting inflammation in Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2023 Oct 1;66.

11. Liu X, Wang K, Wei X, Xie T, Lv B, Zhou Q, et al. Interaction of NF- κ B and Wnt/ β -catenin Signaling Pathways in Alzheimer's Disease and Potential Active Drug Treatments. Vol. 46, *Neurochemical Research*. Springer; 2021. p. 711–31.
12. D'Ignazio L, Bandarra D, Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses. Vol. 283, *FEBS Journal*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 413–24.
13. Wang Q, Lu M, Zhu X, Gu X, Zhang T, Xia C, et al. The role of microglia immunometabolism in neurodegeneration: Focus on molecular determinants and metabolic intermediates of metabolic reprogramming. Vol. 153, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
14. Manich G, Gómez-López AR, Almolda B, Villacampa N, Recasens M, Shrivastava K, et al. Differential Roles of TREM2+ Microglia in Anterograde and Retrograde Axonal Injury Models. *Front Cell Neurosci*. 2020 Nov 20;14.
15. Huang W, Huang J, Huang N, Luo Y. The role of TREM2 in Alzheimer's disease: from the perspective of Tau. Vol. 11, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media SA; 2023.
16. Tagliatti E, Desiato G, Mancinelli S, Bizzotto M, Gagliani MC, Faggiani E, et al. Trem2 expression in microglia is required to maintain normal neuronal bioenergetics during development. *Immunity*. 2024 Jan 9;57(1):86-105.e9.