

Células no neuronales – el informe final del simposio.

En el Congreso internacional de ELA/EMN de 2014 desarrollado en Bruselas (Ref.: <http://www.mndassociation.org/research/International+Symposium/Past+symposia/abstracts2014.htm>) se pudieron escuchar multitud de noticias científicas de última hora y, como siempre que asistimos a este evento, volvemos sobre todo con un aire de felicidad por la cantidad de gente que observamos que, año a año, aumenta su interés en el estudio de la ELA.

He elegido el resumen de una de las últimas sesiones como indicio de lo que fue el congreso (Ref.: <http://informahealthcare.com/toc/afd/15/S1>) desde el punto de vista de los avances en investigación básica.

La última sesión científica del simposio fue la de las células no neuronales y, como otras anteriores, estuvo representada por investigadores de todo el mundo.

El profesor Hugh Perry (de Southampton, Reino Unido) fue el primero. Trató las similitudes entre varias enfermedades neurodegenerativas y el papel que la inflamación, la microglía y los macrófagos juegan en dichas patologías. En la neurodegeneración, la microglía prolifera por el impulso de las moléculas CSF-1 e IL-34. La microglía (células inmunes del sistema nervioso) se considera que son células dinámicas y se puede activar por inflamación sistémica que daría lugar a la respuesta innata provocada por el daño agresivo a un tejido, que finalmente contribuirá a la progresión de la enfermedad.

La ELA se puede asemejar a la enfermedad de Alzheimer o a la CJD (Creutzfeldt Jakob Disease, o enfermedad de Creutzfeldt Jakob) pues poseen características comunes, son progresivas y letales, acumulan amiloides mal plegados y muestran una forma de extensión predecible “tipo priónica” en su patología. Más allá, hay un aumento en los números de células de microglía activadas, que indican una neuroinflamación subyacente.

El laboratorio del profesor Perry utiliza como modelo la enfermedad priónica para averiguar el papel de la microglía y los macrófagos en la neurodegeneración crónica. En los animales normales, la respuesta inmune homeostática habitual es anti-inflamatoria, sin embargo, en el Sistema Nervioso Central dañado se activa una respuesta pro-inflamatoria que puede ser inadaptativa. El profesor Perry investigó esta respuesta en el modelo de ratón G93ASOD1 y la proliferación de microglía en asociación con el aumento de la expresión de CSF-1. La reducción en la proliferación de microglía dio lugar al aumento de vida del animal.

En la enfermedad de Alzheimer, la inflamación sistémica y la proliferación de microglía conduce al declive cognitivo propio de la enfermedad y esto se une a niveles elevados de TNF- α . Evidencias recientes han demostrado que el bloqueo sistémico de TNF- α da lugar a mejorar los resultados cognitivos de los pacientes. En relación con esto, la modificación de la proliferación y la activación de la microglía ofrece estrategias terapéuticas para la ELA, así como en otras enfermedades neurodegenerativas.

La segunda presentación, por la Dra. Bedotti (IRCCS, Milán, Italia) también se enfocó en la contribución de la respuesta inmune en la patología de la ELA. Como en la charla anterior, en esta presentación se discutió sobre la respuesta inflamatoria inicialmente protectora da un giro y se vuelve perjudicial en la degeneración crónica. En particular, hubo un enfoque en el papel del ligando 2 de la quimiocina CC (CCL2 – también conocido como MCP-1) y su receptor CCR2.

La CCL2 es una citoquina –producida por macrófagos, neutrófilos, células epiteliales y endoteliales– y es un potente atrayente de monocitos y células T. CCL2 aumenta progresivamente en el sistema nervioso central (SNC) de pacientes con ELA, e incluso en modelos de ratón en fases presintomáticas. Utilizando el modelo de ratón G93ASOD1, el estudio intentó caracterizar el eje CCL2/CCR2 en el SNC y en el tejido periférico para poder realizar el seguimiento de la progresión de la enfermedad.

El ARNm de CCL2 (es decir, su capacidad de expresarse) se activó en la microglía, en las neuronas y en las células endoteliales en el inicio de la enfermedad, como se pudo observar utilizando microdissección por captura en láser y mediante estudios de expresión por PCR retrotranscrita. Sin embargo, en la fase final de la enfermedad, CCR2 sólo se podía encontrar en microglía y en astrogliá. Además, había un aumento de células T CD8 en la médula espinal que fue seguido de la reducción de T-Regs protectoras. Este mecanismo se cree que juega un papel en la aceleración del progreso de la enfermedad y como tal podría tener un potencial terapéutico muy estratégico.

El Dr. Ozdinler (de la Asociación de Investigadores del Noroeste, en EE. UU.) también discutió el papel de MCP1 (CCL2) y su receptor CCR2 en la progresión de la enfermedad. MCP1 (CCL2) es un mediador molecular muy importante en la respuesta al daño en el SNC y está elevado en suero y LCR (líquido cefalorraquídeo) de pacientes con ELA.

La presentación se enfocó en el uso de un ratón transgénico triple, hSOD1G93A-MCP1-CCR2 para comprender las bases moleculares y celulares de la respuesta innata y adaptativa del sistema inmune en la ELA. Este modelo de ratón tiene los mismos fenotipos de “normal” G93ASOD1 que marca genéticamente las células positivas para MCP1 y CCR2.

Las células positivas para MCP1 se encontraron en la corteza motora de los ratones presintomáticos y las células positivas para CCR2 se expresaron como marcadores de infiltrados de monocitos. Además, el Dr. Ozdinler, explicó que hay diferentes mecanismos responsables de la susceptibilidad de las neuronas motoras de la médula espinal y las corticoespinales a pesar de deben mostrar patrones de expresión similares de citoquinas.

El Dr. Atassi (del Hospital General de Massachussetts, en EE.UU.) discutió sobre la posibilidad de observar la microglía *in vivo*. Hay numerosos ligandos para realizar imágenes PET (de escáner) que se unen a la proteína translocadora (TSPO), una proteína que se expresa en la ELA. TSPO juega un papel en la microglía ya activada, en los astrocitos reactivos, en la apoptosis, en la regulación del colesterol y en la biosíntesis de esteroides, y está sobre expresada en tejido de pacientes con ELA.

PBR28 es tan buen trazador radiactivo que se une a TSPO con una altísima especificidad y este estudio evaluaba la distribución espacial de PBR28 en la corteza primaria motora, las áreas suplementarias motoras y los tractos corticoespinales de un grupo de pacientes con ELA.

Este aumento de PBR28 se correlaciona con los hallazgos patológicos de microglía activa aumentada en áreas donde las neuronas motoras muertas se encontraron en tejido post mortem.

Este estudio ayudará con el desarrollo de medicina personalizada así como con la posibilidad de hallar nuevos biomarcadores, tan necesarios para avanzar mucho más en el estudio de la ELA.

La Dra. Leung (de la universidad de Tasmania, en Australia) dio la charla final de esta sesión. Discutió sobre la alteración de los oligodendrocitos en la ELA. En los ratones

G93ASOD1, hay un número aumentado de proteínas precursoras de oligodendrocitos y, sin embargo, una llamativa ausencia de nuevos oligodendrocitos sugiriendo la paralización de los mecanismos de diferenciación celular que dan lugar a los nuevos oligodendrocitos.

Esto se investigó mediante el uso de anticuerpos que etiquetan los oligodendrocitos en distintos estadios de diferenciación. La Dra. Leung explicó que había una colocalización de O4 (un marcador de oligodendrocitos en estado premielinizados) y GPR17 (un receptor que previene la maduración de los oligodendrocitos arrestados en estados premielinizantes, previniendo el reemplazamiento de los oligodendrocitos dañados y la re-mielinización).

Esta sesión fue completamente fascinante, y nos dio a la audiencia un completo vistazo en el campo de la contribución de las células no neuronales a la patología en la ELA.

Alberto García Redondo

Responsable del laboratorio de la Unidad de ELA,

Centro de referencia de estudios genéticos de Esclerosis Lateral Amiotrófica en España

Laboratorio de enfermedades raras y neuromusculares – Unidad de ELA

Centro de Actividades Ambulatorias

Hospital Universitario 12 de Octubre

Madrid