



DESXIFRANT LA RELACIÓ ENTRE LA REACTIVITAT DELS ASTRÒCITS I EL DANY NEURONAL EN LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Elena Galea Rodríguez de Velasco

Institut de Neurociències – Universitat Autònoma de Barcelona

Javier Vitorica Ferrández

Facultat de Farmàcia - Universitat de Sevilla

Antonia Gutiérrez Pérez

Facultat de Ciències - Universitat de Màlaga

Joan Xavier Comella Carnicé

VHIR - Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron

Quin era l'objectiu del projecte?

Caracteritzar tant estructuralment com molecularment i funcionalment els canvis que pateixen els astròcits en la malaltia d'Alzheimer. Els astròcits són un tipus de cèl·lula cerebral que porta a terme importants funcions de suport a les neurones. Es desconeix què els passa en la malaltia d'Alzheimer, i com hi contribueixen. Nosaltres vam postular que si els astròcits no funcionen bé, això podria contribuir al desenvolupament de la malaltia. Quatre grups d'investigació han portat a terme aquest estudi, que tenia tres grans fronts. El primer front ha estat l'estudi morfològic amb tècniques avançades de microscòpia electrònica. Com a material d'estudi s'han utilitzat mostres de cervells de pacients que són donats per a la investigació després de la mort, així com models de ratolins. El segon front ha estat l'exploració del contingut molecular dels astròcits, fent servir tècniques bioinformàtiques, i de cribratge massiu de gens. El tercer front ha consistit en l'estudi de l'efecte produït en neurones del factor TNF-alfa, que els astròcits produeixen en grans quantitats durant la malaltia d'Alzheimer. Per això, hem fet servir ratolins transgènics en què s'han manipulat les vies de TNF-alfa.

Què han descobert?

Que a la malaltia d'Alzheimer els astròcits pateixen una profunda alteració morfològica, molecular i funcional. De les dades obtingudes es desprenen dues grans conclusions. La primera és que els astròcits tenen compromès el seu sistema endolisosomal, la qual cosa afecta la seva capacitat fagocítica, el seu metabolisme energètic i la comunicació amb les neurones. La disfunció endolisosomal és més pronunciada en astròcits portadors d'ApoE4, el factor de risc més important de la malaltia d'Alzheimer. La segona conclusió és que la senyalització induïda pel TNF-alfa està alterada, de manera que preval un efecte neurotòxic d'aquest factor, i no la seva funció neuroprotectora i estabilitzadora dels circuits cerebrals.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Hem descobert dues dianes terapèutiques en astròcits. Una és la reversió de la disfunció endolisosomal, i l'altra, la prevenció dels efectes nocius del TNF-alfa, mitjançant la manipulació molecular de les seves vies de senyalització. En l'actualitat estem investigant teràpies per actuar en aquestes dues dianes.