



IMPORTÀNCIA DE LA TRANSSENYALITZACIÓ DE LA IL-6 EN UN RATOLÍ MODEL DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Juan Hidalgo Pareja

Facultat de Biociències. Universitat Autònoma de Barcelona

Quin objectiu tenia el projecte?

Estudiar la importància de la transsenyalització de la interleucina-6 (IL-6) en ratolins model de la malaltia d'Alzheimer (AD). L'AD és el trastorn neurodegeneratiu més freqüent en la gent gran. L'obesitat i la resistència a la insulina, que poden causar problemes de salut importants de per si, són factors de risc d'AD, i les citokines com la IL-6 poden tenir un paper en aquestes condicions. La IL-6 pot senyalitzar, mitjançant un receptor de membrana o mitjançant transsenyalització, que pot ser inhibida per la forma soluble del coreceptor gp130 (sgp130). Hem abordat la possibilitat que el bloqueig de la transsenyalització d'IL-6 en el cervell podria tenir un efecte en (a) el model de ratolí triple transgènic 3xTg-AD de AD i / o en la progressió de l'obesitat, i (b) el model transgènic Tg2576.

Què han descobert?

El bloqueig de la transsenyalització d'IL-6 en el cervell disminueix la mortalitat observada en mascles i, més clarament, en femelles Tg2576. Aquest efecte també l'observem en femelles 3xTgAD; i, en mascles, en canvi, observem el contrari. Els ratolins Tg2576 mostren alteracions conductuals quan encara són joves (5-6 mesos) i no tenen depòsits d'amiloide al cervell. Els canvis conductuals s'observen més clarament en femelles: mostren més activitat locomotora i exploradora i menys ansietat; també mostren dèficits d'aprenentatge i memòria. El bloqueig de la transsenyalització d'IL-6 reverteix parcialment els efectes en ansietat i exploració;

aquests canvis, però, no es reverteixen un cop l'animal ja té depòsits d'amiloide al cervell (15-16 mesos). El model 3xTg-AD, tot i que mostra un fenotip amiloide lleu, també mostra alguns trets conductuals alterats, incloent-hi l'aprenentatge. En aquest cas, el bloqueig de la transsenyalització d'IL-6 no va modificar aquests canvis. En aquest model hem descobert també una interacció, que depèn del sexe, amb l'obesitat induïda per dietes riques en greixos. Les dades sembla que indiquen que el bloqueig de la transsenyalització d'IL-6 en el cervell tendeix a disminuir els depòsits d'amiloide en les femelles.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Col·lectivament, aquests experiments proporcionen evidència que la transsenyalització d'IL-6 juga un paper en el cervell de ratolins models d'AD. L'administració de la forma soluble del coreceptor gp130 (sgp130), que ja es fa servir en altres patologies inflamatòries, podria ser una estratègia terapèutica en humans amb AD, i serien les dones el col·lectiu potencialment més sensible. Els resultats també suggereixen que els tractaments haurien de ser fets en fases inicials de la malaltia.