

MICROGLIA-SYNAPSE PATHWAYS: PROMISING THERAPEUTIC STRATEGY FOR ALZHEIMER'S DISEASE



Presentado por:

Susana Mendoza Tamajón¹; Rocío Ruiz Jiménez¹.

¹Carrera de Biomedicina. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.

Autores:

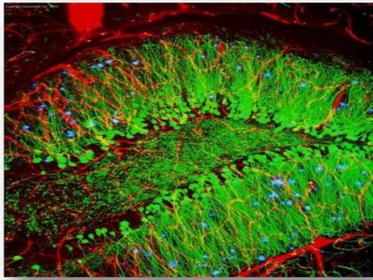
Jingdun Xie,¹ Haitao Wang,² Ting Lin,³ and Bingtian Bi⁴

¹ Department of Anesthesiology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

² Guangdong Provincial Key Laboratory of New Drug Screening, School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

³ Department of Nephrology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

⁴ Department of Clinical Trial Center, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China



ABSTRACT.

La causa principal de la enfermedad del Alzheimer es la acumulación de depósitos extracelulares de placa amiloide, así como el almacenamiento intracelular de proteínas tau.

No obstante, los mecanismos que subyacen estos cambios neuropatológicos están aún por descubrir. Hasta la fecha, gran cantidad de estudios han demostrado que la inflamación a causa de la microglía contribuye a la patogénesis del Alzheimer. Además, las rutas sinápticas de la microglía se han identificado como un factor crucial en el desarrollo de la enfermedad.

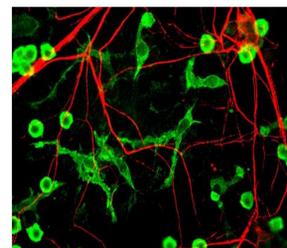
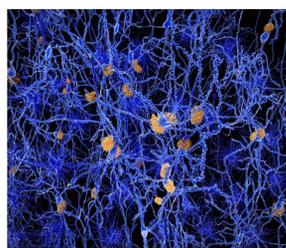
En este artículo, se demuestran pruebas gracias a estudios en estas sinapsis, así como el papel de la microglía en la enfermedad del Alzheimer, aquellos factores que contribuyen a la disfunción neuronal y el papel de los mecanismos presentes en estas rutas sinápticas.

Objetivos

1. Observar si la microglía presenta diferencias entre cerebros sanos y en cerebro con Alzheimer.
2. Analizar si existe una pérdida de sinapsis neuronal mediada por la microglía.
3. Estudiar los posibles mecanismos en rutas sinápticas de microglía causantes de EA.
4. Conocer si se presencias interacciones sinápticas de la microglía en estadios tempranos del Alzheimer.
5. Rutas sinápticas en microglía como terapia para el Alzheimer.

Material y Métodos

- Ratones transgénicos
- Estudios de imagen. Microscopio multifotón
- Estudios cognoscivos a pacientes (fluidez verbal)
- Técnicas de Biología Molecular. Ingeniería genética.



Resultados

- La microglía participa en la respuesta inmune. Aparece aumentada en cerebro envejecidos. Tiene una influencia en la función neuronal, promoviendo la formación de sinapsis.
- La activación microglial se ve promovida por UCP2. En la EA el complejo de activación del inflammasoma tiene un papel relevante.
- La interleucina-10 es esencial para el correcto proceso cognitivo y evitar la **acumulación de beta-amiloide**. Esta acumulación produce una respuesta inmune inflamatoria desencadenando un impedimento y **pérdida en la sinapsis**.
- En el giro dentado, encontrado en el hipocampo claro también se ve alterada dicha sinapsis provocando una pérdida de memoria y dificultad en el aprendizaje espacial.

Las proteínas clásicas del complemento C1q y C3 se localizan en la sinapsis y median en la eliminación de sinapsis por microglía. BIN1, CD33 Y TREM2 son genes implicados en la EA y específicos de microglía.

TREM2 participa de forma destacada en la activación de la microglía. Además, este gen se encuentra sobreexpresado en individuos con acúmulos de la proteína tau.

Esta alteración sináptica es detectada en los estadios más tempranos de los individuos con EA.

Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa en la que la acumulación de placas de beta-amiloide y proteínas tau en el exterior de las neuronas, activa una respuesta inmune, en la cual la microglía va a tomar un papel fundamental. La respuesta inflamatoria que desencadena dicho tipo de células neuronales afecta de manera directa a la sinapsis neuronal, reduciéndola generando los déficits cognitivos característicos de EA.

Determinados genes tienen están relacionados con la activación microglial, cuya inhibición o sobreexpresión favorece la presencia de los síntomas de esta enfermedad. Las futuras vías terapéuticas pueden ser efectivas actuando sobre la respuesta inflamatoria mencionada.

