

Una resonancia magnética permite ver la inflamación del cerebro in vivo por primera vez

- Investigadores del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC (Alicante) **han obtenido por primera vez imágenes de la activación de la microglía y de los astrocitos, dos tipos de células involucradas en la neuroinflamación, mediante resonancia magnética ponderada por difusión.**
- Este importante avance **podría transformar la investigación básica y clínica**, permitiendo estudiar de manera no invasiva y longitudinal el papel de la inflamación cerebral **en Alzheimer, Parkinson o esclerosis múltiple y proporcionar valiosos biomarcadores tempranos** de estas enfermedades neurodegenerativas.
- El estudio, desarrollado en ratas, **ha demostrado validez traslacional en humanos** y su utilidad para generar biomarcadores fiables de la glía, un conjunto de células del cerebro que se activan en la neuroinflamación.
- En la actualidad no existen técnicas de imagen no invasivas capaces de caracterizar específicamente la inflamación cerebral in vivo. La técnica de elección actual, **la tomografía por emisión de positrones (PET), requiere exposición a la radiación y es difícil de generalizar.**

27 de mayo de 2022.- Una investigación conjunta de los laboratorios dirigidos por Silvia de Santis y Santiago Canals, ambos del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, ha permitido visualizar por primera vez y con gran detalle la inflamación cerebral utilizando Resonancia Magnética Ponderada por difusión. **Esta detallada “radiografía” de la inflamación no puede obtenerse con una resonancia magnética convencional**, sino que requiere secuencias de adquisición de datos y modelos matemáticos especiales. Una vez desarrollado el método, los investigadores han podido cuantificar las alteraciones en la morfología de las diferentes poblaciones de células implicadas en el proceso inflamatorio cerebral.

Una estrategia innovadora **desarrollada por los investigadores ha hecho posible este** importante avance, que publica hoy en la revista Science Advances y que puede ser crucial para cambiar el rumbo del estudio y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

La investigación, cuya primera autora es Raquel Garcia-Hernández, demuestra que **la Resonancia Magnética ponderada por difusión puede detectar de forma no invasiva y diferenciada la activación de la microglía y los astrocitos, dos tipos de células del cerebro que están en la base de la neuroinflamación y su progresión.**

Las enfermedades cerebrales degenerativas como Alzheimer y otras demencias, Parkinson o esclerosis múltiple son un problema acuciante y difícil de abordar. La activación sostenida de dos tipos de células del cerebro, la microglía y los astrocitos conduce a una inflamación crónica en el cerebro que es una de las causas de la neurodegeneración y contribuye a su progresión.

Sin embargo, hay una carencia de enfoques no invasivos capaces de caracterizar específicamente la inflamación cerebral in vivo. El estándar de oro actual es la tomografía por emisión de positrones (PET), pero es difícil de generalizar y está asociada a exposición a la radiación ionizante, por lo que **su uso está limitado en poblaciones vulnerables y en estudios longitudinales, que requieren el uso de PET** de manera repetida durante un período de años, como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas.

Otro inconveniente del PET **es su baja resolución espacial**, que la hace inadecuada para obtener imágenes de estructuras pequeñas, con el inconveniente añadido de que **los radioisótopos específicos de la inflamación se expresan en múltiples tipos de células** (microglía, astrocitos y endotelio), lo que impide diferenciarlas.

Frente a estos inconvenientes, la **resonancia magnética ponderada por difusión** tiene la **capacidad única de obtener imágenes de la microestructura cerebral in vivo de forma no invasiva y con alta resolución**, al capturar el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en el parénquima cerebral para generar contraste en las imágenes de resonancia magnética.

ESTRATEGIA INNOVADORA

En este estudio los investigadores del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC han desarrollado una estrategia innovadora **que permite obtener imágenes de la activación de la microglía y de los astrocitos en la materia gris del cerebro mediante resonancia magnética ponderada por difusión (dw-MRI).**

“Es la primera vez que se demuestra que la señal de este tipo de resonancia magnética (dw-MRI) puede detectar la activación microglial y astrocitaria, con huellas específicas para cada población de células. Esta estrategia que hemos utilizado **refleja los cambios morfológicos validados post-mortem por inmunohistoquímica cuantitativa**”, señalan los investigadores.

También han demostrado que **esta técnica es sensible y específica para detectar la inflamación con y sin neurodegeneración**, por lo que ambas condiciones pueden ser diferenciadas. Además, permite discriminar entre la inflamación y la desmielinización característica de la esclerosis múltiple.

Este trabajo ha logrado demostrar también **el valor traslacional del enfoque utilizado en una cohorte de humanos sanos a alta resolución**, “en la que realizamos un análisis de reproducibilidad. La asociación significativa con patrones de densidad de microglía conocidos en el cerebro humano apoya **la utilidad del método para generar biomarcadores**

de glía fiables. Creemos que caracterizar, mediante esta técnica, aspectos relevantes de la microestructura tisular durante la inflamación, de forma no invasiva y longitudinal, puede tener un tremendo impacto en nuestra comprensión de la fisiopatología de muchas afecciones cerebrales, y puede **transformar la práctica diagnóstica actual y las estrategias de seguimiento del tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas**”, destaca Silvia de Santis.

Para validar el modelo, los investigadores han utilizado un paradigma establecido de inflamación en ratas basado en la administración intracerebral de lipopolisacáridos (LPS). En este paradigma, se preserva la viabilidad y la morfología neuronal, al tiempo que se induce, primero, una **activación de la microglía** (las células del sistema inmune del cerebro), y de manera retardada, una **respuesta de los astrocitos**. Esta secuencia temporal de eventos celulares permite que **las respuestas gliales puedan ser disociadas transitoriamente de la degeneración neuronal** y la firma de la microglía reactiva investigada independientemente de la astrogliosis.

Para aislar la **huella de la activación astrocitaria**, los investigadores repitieron el experimento tratando previamente a los animales con un inhibidor que anula temporalmente alrededor del 90% de la microglía. Posteriormente con un paradigma establecido de daño neuronal, comprobaron si el modelo era capaz de desentrañar las “huellas” neuroinflamatorias con y sin una neurodegeneración concomitante. **“Esto es fundamental para demostrar la utilidad de nuestro enfoque como plataforma para el descubrimiento de biomarcadores del estado inflamatorio en las enfermedades neurodegenerativas, donde tanto la activación de la glía como el daño neuronal son actores clave”**, aclaran.

Por último, los investigadores utilizaron **un paradigma establecido de desmielinización**, basado en la administración focal de lisolecitina, **para demostrar que los biomarcadores desarrollados no reflejan las alteraciones tisulares** que se encuentran frecuentemente en los trastornos cerebrales.