

EL TRANSCRIPTOMA DE LA CORTEZA MOTORA REVELA EVENTOS EN LA MICROGLÍA CLAVE EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ref.: <https://nn.neurology.org/content/7/5/e829>

El objetivo de este estudio fue identificar cambios en el transcriptoma, correlatos neuropatológicos y subpoblaciones celulares en la corteza motora de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica esporádica (ELAE). El transcriptoma es el conjunto de moléculas de ARN (provenientes de la "lectura" de los genes) que van a dar lugar a proteínas.

Los investigadores se sirvieron de la técnica de secuenciación masiva del ARN de la corteza motora en 11 pacientes con ELA y 8 controles sanos para analizar las alteraciones de la expresión génica, el uso diferencial de isoformas (distintas formas de una misma proteína) y las redes de coexpresión génica. Además, utilizaron algoritmos de deconvolución celular para identificar perturbaciones en la composición de los distintos tipos celulares asociados con ELA. La deconvolución consiste en una serie de operaciones matemáticas que permiten a los investigadores clasificar distintas poblaciones de células asociadas a determinados genes relacionados con la enfermedad.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas, que permiten a los investigadores la detección de proteínas de su interés en distintos tejidos, evaluaron los cambios neuropatológicos en la corteza motora.

Los resultados reportan extensas alteraciones en la expresión del ARN a niveles de genes e isoformas, caracterizados por el enriquecimiento de las vías neuroinflamatorias y sinápticas. El conjunto de módulos de coexpresión génica confirmó la implicación de estos dos cambios transcriptómicos, que también mostraron una correlación inversa entre ellos (cuanto más enriquecida está la vía neuroinflamatoria, menos lo está la sináptica y viceversa).

La deconvolución celular reveló una mayor presencia de células microgliales (microgliosis) en los pacientes en comparación con los controles. Recordemos que este tipo de células son las encargadas de proteger y reparar cualquier daño ocurrido en el sistema nervioso central. En particular, la microgliosis fue impulsada por una población subcelular que presentaba una firma de expresión génica que se solapaba con la recientemente descrita microglía asociada a la enfermedad (en inglés, DAM).

Usando inmunohistoquímica, evidenciaron que esta subpoblación microglial está sobrerrepresentada en los pacientes con ELA y que la densidad de los agregados de pTDP43 (involucrados en ciertos tipos de ELA) se correlaciona negativamente con la proporción de células microgliales.

Los autores sugieren que la subpoblación celular DAM desempeña un papel clave en el desencadenamiento de los cambios neuroinflamatorios y la pérdida de sinapsis en la corteza motora de pacientes con ELA. La identificación de poblaciones microgliales específicas con firmas transcripcionales bien definidas contribuirá a descubrir nuevos mecanismos y nuevos objetivos terapéuticos para luchar contra esta devastadora enfermedad.

Financiación

Los autores están agradecidos a la Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (FUNDELA), por financiar el presente estudio. O. Dols-Icardo ha recibido una subvención de la Asociación para Degeneración Frontotemporal (Beca de Investigación Clínica Postdoctoral, AFTD 2019–2021). Este trabajo también fue apoyado por becas de investigación

del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), España PI18 / 00326 a J.C., PI18 / 00435 a D.A., e INT19 / 00016 a D.A., y por el Departamento de Salud Programa PERIS de la Generalitat de Catalunya SLT006 / 17/125 a D.A. Asimismo recibió ayuda, en parte, de la Generalitat de Catalunya (2017 SGR 00547) al "Grup de Recerca en Dem'encies: Sant Pau".