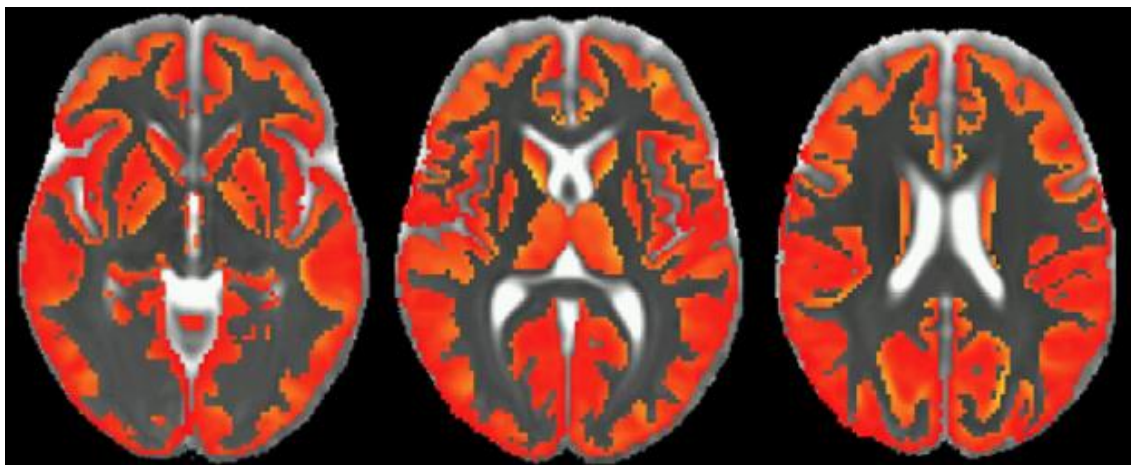




Alicante / Madrid, viernes 27 de mayo de 2022

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

- Científicos del Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) obtienen imágenes de la activación de la microglía y los astrocitos, dos tipos de células involucradas en la neuroinflamación
- Este avance permitiría estudiar de manera no invasiva el papel de este proceso en el alzheimer y el parkinson



La intensidad del color (del amarillo al naranja) indica el nivel de inflamación. / IN-CSIC-UMH

Una investigación conjunta de los laboratorios dirigidos por **Silvia de Santis y Santiago Canals**, científicos del Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH), 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. Este avance, que aparece publicado en la revista *Science Advances*, podría llegar a ser clave para cambiar el rumbo del estudio y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el alzheimer, el parkinson y la esclerosis múltiple.

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. Enfermedades cerebrales degenerativas como el alzheimer y otras demencias, como el parkinson o la 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 radiotrazadores 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.

## Una estrategia innovadora

En este estudio, los investigadores del IN-CSIC-UMH 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 **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.

Raquel García-Hernández, Antonio Cerdán Cerdá, Alejandro Trouve Carpena, Mark Drakesmith, Kristin Koller, Derek K. Jones, Santiago Canals, Silvia De Santis. **Mapping microglia and astrocyte activation in vivo using diffusion MRI**. *Science Advances*. DOI: 10.1126/sciadv.abq2923

**Pilar Quijada / Comunicación IN-CSIC-UHM /Comunicación CSIC**