

ABSTRACT

DISFUNCIÓN GLIAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: EVIDENCIAS HISTOLÓGICAS Y RELEVANCIA CLÍNICA

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia y discapacidad en personas mayores de 65 años. A pesar de su elevada prevalencia, actualmente no existen terapias capaces de curar, detener o prevenir de forma efectiva su aparición o progresión. Las inmunoterapias pasivas dirigidas contra el beta-amiloide, recientemente aprobadas, han mostrado una eficacia muy limitada sobre la función cognitiva y, además, presentan algunos efectos adversos. La complejidad biológica de la EA requiere de un abordaje clínico multifactorial que tenga en cuenta distintos mecanismos patogénicos implicados. Los estudios genéticos han revelado que muchos de los genes de riesgo asociados a las formas esporádicas de la enfermedad se expresan de manera preferente o exclusiva en microglía, y en menor medida en astrocitos, destacando el papel central de estas células gliales en la susceptibilidad y progresión de la patología. La microglía, principal componente del sistema inmune innato cerebral, y la astrogliá, son poblaciones altamente dinámicas y heterogéneas que participan activamente en la respuesta neuroinflamatoria asociada a la EA. La activación de estas células puede resultar en estados funcionales diversos, con efectos tanto protectores como neurotóxicos, dependiendo de su entorno, la región cerebral afectada y el estadio de la enfermedad. Nuestros estudios en modelos animales transgénicos de EA, tejido cerebral *postmortem* de pacientes y células iPSCs derivadas de pacientes, utilizando inmunomarcaje, microscopía óptica convencional, confocal y electrónica, así como aproximaciones moleculares y transcriptómicas, demuestran que estas células gliales sufren un deterioro funcional a medida que progresa la enfermedad contribuyendo activamente al proceso neurodegenerativo. El análisis histopatológico del hipocampo de pacientes y modelos APP envejecidos revela que la microglía presenta una morfología distrófica, acumulación de ferritina, y un deterioro funcional progresivo con agotamiento metabólico. Este estado se asocia con un perfil proinflamatorio compatible con un estado de senescencia celular que, en consecuencia, podría favorecer la neurodegeneración y sintomatología clínica. Este estado microglial disfuncional promueve además el reclutamiento de monocitos periféricos hacia el parénquima hipocampal invadiendo las placas amiloides en el cerebro de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. Por su parte, los astrocitos derivados de células iPSCs de pacientes muestran un fenotipo proinflamatorio y senescente que resulta en una menor capacidad de soporte neuronal, y que se traduce en disminución de la supervivencia neuronal y pérdida sináptica. En conjunto, esta conferencia abordará el papel de la disfunción glial en la fisiopatología de la EA desde una perspectiva histopatológica y traslacional, destacando su relevancia como diana terapéutica. En este contexto, las estrategias dirigidas a restaurar la función glial emergen como una vía bastante prometedora para modificar el curso de la EA.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (ISCiii) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea (Proyectos PI24/00274 y PI24/00308); Junta de Andalucía (proyecto CTS-950-G-FEDER); CIBERNED (proyecto colaborativo 2022/01 y grupo CB06/05/1116)