

Alicante / València, 9 de enero de 2024

Detectan mediante resonancia magnética el daño axonal como biomarcador temprano en pacientes con esclerosis múltiple

- **Los resultados de este trabajo, liderado por el Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, podrían proporcionar biomarcadores tempranos de gran utilidad para desarrollar nuevas terapias contra la esclerosis múltiple**
- **Los axones son las extensiones de las células nerviosas que transmiten señales eléctricas entre las neuronas, lo que permite que se comuniquen correctamente**

Con el objetivo de determinar si el aumento del tamaño de los axones puede ser un biomarcador temprano de la esclerosis múltiple, la investigadora Silvia De Santis, que lidera el laboratorio Biomarcadores de Imaging Traslacional en el Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, ha dirigido un estudio conjunto con el Centro Athinoula A. Martinos de Imágenes Biomédicas del Hospital General de Massachusetts (Boston, EE.UU.) en el que han conseguido detectar el daño axonal en pacientes con esclerosis múltiple de forma no invasiva. Para llevar a cabo este trabajo, publicado en la revista *eLife*, los investigadores han utilizado la técnica de imagen por resonancia magnética (IRM) ponderada en la difusión de agua.

Millones de personas en el mundo sufren esclerosis múltiple, una enfermedad crónica y autoinmune que afecta el sistema nervioso central cuyos síntomas abarcan desde problemas de movilidad hasta dificultades cognitivas. Si bien la esclerosis múltiple afecta primariamente a la mielina de forma focal, un aspecto crucial de esta enfermedad, aunque a menudo el menos comprendido, es el daño axonal difuso, que puede estar asociado a la discapacidad permanente. Los axones son las extensiones de las células nerviosas que transmiten señales eléctricas entre las neuronas, lo que permite que se comuniquen correctamente. Este aspecto es sumamente importante, porque cuando falla la comunicación entre neuronas, el sistema nervioso no puede desarrollar sus funciones con normalidad.

Investigaciones previas en modelos animales y en tejidos humanos *post mortem* apuntaban a que el aumento del tamaño de los axones podía ser un indicador del daño axonal, pero los investigadores han tenido que lidiar con un gran reto a nivel técnico: medir axones *in vivo* en humanos no es posible con las técnicas de imagen tradicionales.

“Si imaginamos los axones como pequeños cables, hay que tener en cuenta que el diámetro de estos cables es aproximadamente de una micra, de ahí la complejidad del desafío”, explica Silvia De Santis.

Por ello, los investigadores han desarrollado un marco experimental para poder poner a prueba la capacidad de la imagen por resonancia magnética (MRI) ponderada en la difusión de agua para detectar el aumento del tamaño axonal que se asocia a la degeneración. Esta técnica 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 cerebro en las diferentes células y estructuras.

Los investigadores confirmaron que, efectivamente, la MRI tiene la capacidad de detectar cambios en el tamaño de los axones asociados a la fase aguda del daño axonal. El primer paso para comprobarlo fue el diseño de un modelo animal: “Realizamos una cirugía en la que inyectamos una neurotoxina en una zona concreta del cerebro de la rata y generamos un aumento del tamaño de los axones de manera controlada”, explica el investigador Antonio Cerdán Cerdá, primer autor del artículo. El aumento del tamaño en los axones se midió mediante MRI y utilizaron técnicas histológicas, como la inmunohistoquímica o la microscopía electrónica, para validar estos resultados.

Finalmente, para medir el tamaño axonal en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple, se llevó a cabo una colaboración con los investigadores Caterina Mainero y Nicola Toschi del Centro Athinoula A. Martinos de Imágenes Biomédicas del Hospital General de Massachusetts. En este centro puntero de neuroimagen, afiliado a la Escuela de Medicina de Harvard y al Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), los investigadores pudieron utilizar el imán MRI Siemens Connectom, uno de los más potentes y avanzados que existen en la actualidad a nivel mundial, lo que les permitió alcanzar la sensibilidad necesaria para llevar a cabo la investigación.

En este procedimiento los expertos encontraron que existía un daño axonal difuso en la mayoría de la materia blanca del cerebro, que se compone principalmente de axones y mielina. “El resultado más destacable que encontramos fue que el aumento del tamaño de los axones estaba directamente relacionado con etapas tempranas de la enfermedad de esclerosis múltiple, lo que confirma nuestra hipótesis de que este aumento de tamaño puede ser un biomarcador temprano de la enfermedad”, destaca Cerdán.

Consenso en la comunidad científica

Hasta el momento existían estudios que defendían que la imagen por resonancia magnética ponderada en la difusión de agua podría ser capaz de medir el tamaño de los axones de forma no invasiva. Sin embargo, la falta de validación de este enfoque generaba cierta controversia en este campo del conocimiento porque algunos expertos consideraban que esta técnica no alcanzaba la sensibilidad necesaria para medir un detalle tan pequeño en las muestras del tejido.

Gracias a este estudio, los investigadores han logrado crear un marco experimental para poner a prueba la capacidad y han reconciliado las diferencias encontradas en estudios previos. “A través de técnicas de microscopía electrónica, que hemos llevado a cabo en colaboración con el investigador Jose Antonio Gómez-Sánchez, que dirige la Plataforma de Microscopía Electrónica del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), hemos podido detectar que el sesgo en el tamaño axonal que se había producido en anteriores trabajos se debe, al menos en parte, al proceso de preparación de la muestra. Por lo que hemos confirmado nuestra hipótesis de que las medidas de tamaño axonal proporcionadas por técnicas de MRI son fiables”, aclara la investigadora.

Impacto en pacientes con esclerosis múltiple

Los resultados de este estudio abren el camino a la búsqueda de nuevos tratamientos enfocados en revertir el daño axonal. “Existen trabajos en modelos animales de esclerosis múltiple que sugieren que el daño axonal temprano podría ser reversible, lo que refuerza la importancia de este hallazgo y plantea futuras vías de investigación” señala la investigadora, y añade que este enfoque “no solo busca mejorar el diagnóstico, sino proporcionar una herramienta novedosa que permita en el futuro poder desarrollar nuevos tratamientos para abordar la enfermedad desde su raíz y mejorar la calidad de vida de quienes la sufren”.

El laboratorio que dirige De Santis en el IN-CSIC-UMH se centra en el desarrollo, la optimización y la aplicación de herramientas de imagen por resonancia no invasivas e innovadoras, con un enfoque traslacional que sea de relevancia tanto en investigación básica como en el ámbito clínico. Su investigación presta especial atención al envejecimiento saludable y persigue el objetivo de identificar biomarcadores tempranos que pueden preceder no solo a la esclerosis múltiple, sino también a otros trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; del Programa para Centros de Excelencia Severo Ochoa, de la Generalitat Valenciana a través de los programas de subvenciones SEJI, CIDEAGENT y ACIF, del programa de becas Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III y de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

Vídeo: [Enlace](#).

Referencia:

Cerdán Cerdá, A., Toschi, N., Treaba, C.A., Barletta, V., Herranz, E., Mehndiratta, A., Gomez-Sanchez, J.A., Mainero, C. and De Santis, S. (2024). **A translational MRI approach to validate acute axonal damage detection as an early event in multiple sclerosis.** *eLife*. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.79169>



De izquierda a derecha: Aroa Sanz Maroto, Silvia De Santis, Antonio Cerdán Cerdá y Jose Antonio Gómez-Sánchez. IN-CSIC-UMH. Créditos: Instituto de Neurociencias.