

Alacant / València, 9 de gener de 2024

Detecten mitjançant ressonància magnètica el mal axonal com a biomarcador primerenc en pacients amb esclerosi múltiple

- **Els resultats d'este treball, liderat per l'Institut de Neurociències CSIC-UMH, podrien proporcionar biomarcadors primerencs de gran utilitat per a desenvolupar noves teràpies contra l'esclerosi múltiple**
- **Els axons són les extensions de les cèl·lules nervioses que transmeten senyals elèctrics entre les neurones, la qual cosa permet que es comuniquen correctament**

Amb l'objectiu de determinar si l'augment de la grandària dels axons pot ser un biomarcador primerenc de l'esclerosi múltiple, la investigadora Silvia De Santis, que lidera el laboratori Biomarcadors d'Imaging Traslacional a l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, ha dirigit un estudi conjunt amb el Centre Athinoula A. Martinos d'Imatges Biomèdiques de l'Hospital General de Massachusetts (Boston, EUA) en el qual han aconseguit detectar el mal axonal en pacients amb esclerosi múltiple de forma no invasiva. Per a dur a terme este treball, publicat en la revista *eLife*, els investigadors han utilitzat la tècnica d'imatge per ressonància magnètica (IRM) ponderada en la difusió d'aigua.

Milions de persones en el món patixen esclerosi múltiple, una malaltia crònica i autoimmune que afecta el sistema nerviós central els símptomes del qual abasten des de problemes de mobilitat fins a dificultats cognitives. Si bé l'esclerosi múltiple afecta primàriament a la mielina de manera focal, un aspecte crucial d'esta malaltia, encara que sovint el menys comprés, és el mal axonal difús, que pot estar associat a la discapacitat permanent. Els axons són les extensions de les cèl·lules nervioses que transmeten senyals elèctrics entre les neurones, la qual cosa permet que es comuniquen correctament. Este aspecte és summament important, perquè quan falla la comunicació entre neurones, el sistema nerviós no pot desenvolupar les seues funcions amb normalitat.

Investigacions prèvies en models animals i en teixits humans *post mortem* apuntaven al fet que l'augment de la grandària dels axons podia ser un indicador del mal axonal, però els investigadors han hagut de bregar amb un gran repte a nivell tècnic: mesurar axons in vivo en humans no és possible amb les tècniques d'imatge tradicionals. "Si imaginem els axons com a xicotets cables, cal tindre en compte que el diàmetre d'estos cables és

aproximadament d'una micra, d'ací la complexitat del desafiament”, explica Silvia De Santis.

Per això, els investigadors han desenvolupat un marc experimental per a poder posar a prova la capacitat de la imatge per ressonància magnètica (MRI) ponderada en la difusió d'aigua per a detectar l'augment de la grandària axonal que s'associa a la degeneració. Esta tècnica té la capacitat única d'obtindre imatges de la microestructura cerebral *in vivo* de forma no invasiva i amb alta resolució, en capturar el moviment aleatori de les molècules d'aigua en el cervell en les diferents cèl·lules i estructures.

Els investigadors van confirmar que, efectivament, la MRI té la capacitat de detectar canvis en la grandària dels axons associats a la fase aguda del mal axonal. El primer pas per a comprovar-lo va ser el disseny d'un model animal: “Realitzem una cirurgia en la qual injectem una neurotoxina en una zona concreta del cervell de la rata i generem un augment de la grandària dels axons de manera controlada”, explica l'investigador Antonio Cerdán Cerdá, primer autor de l'article. L'augment de la grandària en els axons es va mesurar mitjançant MRI i van utilitzar tècniques histològiques, com la immunohistoquímica o la microscòpia electrònica, per a validar estos resultats.

Finalment, per a mesurar la grandària axonal en pacients diagnosticats amb esclerosi múltiple, es va dur a terme una col·laboració amb els investigadors Caterina Mainero i Nicola Toschi del Centre Athinoula A. Martinos d'Imatges Biomèdiques de l'Hospital General de Massachusetts. En este centre capdavanter de neuroimatgeria, afiliat a l'Escola de Medicina d'Harvard i a l'Institut Tecnològic de Massachusetts (MIT), els investigadors van poder utilitzar l'imant MRI Siemens Connectom, un dels més potents i avançats que existixen en l'actualitat a nivell mundial, la qual cosa els va permetre aconseguir la sensibilitat necessària per a dur a terme la investigació.

En este procediment els experts van trobar que existia un mal axonal difús en la majoria de la matèria blanca del cervell, que es compon principalment d'axons i mielina. “El resultat més destacable que trobem va ser que l'augment de la grandària dels axons estava directament relacionat amb etapes primerenques de la malaltia d'esclerosi múltiple, la qual cosa confirma la nostra hipòtesi que este augment de grandària pot ser un biomarcador primerenc de la malaltia”, destaca Cerdán.

Consens en la comunitat científica

Fins al moment existien estudis que defensaven que la imatge per ressonància magnètica ponderada en la difusió d'aigua podria ser capaç de mesurar la grandària dels axons de forma no invasiva. No obstant això, la falta de validació d'este enfocament generava una certa controvèrsia en este camp del coneixement perquè alguns experts consideraven que esta tècnica no aconseguia la sensibilitat necessària per a mesurar un detall tan xicotet en les mostres del teixit.

Gràcies a este estudi, els investigadors han aconseguit crear un marc experimental per a posar a prova la capacitat i han reconciliat les diferències trobades en estudis previs. “A través de tècniques de microscòpia electrònica, que hem dut a terme en col·laboració

amb l'investigador Jose Antonio Gómez-Sánchez, que dirigix la Plataforma de Microscòpia Electrònica de l'Institut d'Investigació Sanitària i Biomèdica d'Alacant (ISABIAL), hem pogut detectar que el biaix en la grandària axonal que s'havia produït en anteriors treballs es deu, almenys en part, al procés de preparació de la mostra. Pel que hem confirmat la nostra hipòtesi que les mesures de grandària axonal proporcionades per tècniques de MRI són fiables”, aclaria la investigadora.

Impacte en pacients amb esclerosi múltiple

Els resultats d'este estudi obrin el camí a la cerca de nous tractaments enfocats a revertir el mal axonal. “Existixen treballs en models animals d'esclerosi múltiple que suggerixen que el mal axonal d'hora podria ser reversible, la qual cosa reforça la importància d'esta troballa i planteja futures vies d'investigació” assenyala la investigadora, i afeg que este enfocament “no sols busca millorar el diagnòstic, sinó proporcionar una eina nova que permeta en el futur poder desenvolupar nous tractaments per a abordar la malaltia des de la seua arrel i millorar la qualitat de vida dels qui la patixen”.

El laboratori que dirigix De Santis a l'IN-CSIC-UMH se centra en el desenvolupament, l'optimització i l'aplicació d'eines d'imatge per ressonància no invasives i innovadores, amb un enfocament traslacional que siga de rellevància tant en investigació bàsica com en l'àmbit clínic. La seua investigació presta especial atenció a l'envelliment saludable i persegueix l'objectiu d'identificar biomarcadors primerencs que poden precedir no sols a l'esclerosi múltiple, sinó també a altres trastorns neurodegeneratius com la malaltia d'Alzheimer.

Este treball ha estat possible gràcies al finançament de l'Agència Estatal d'Investigació del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats; del Programa per a Centres d'Excel·lència Severo Ochoa, de la Generalitat Valenciana a través dels programes de subvencions SEJI, CIDEAGENT i ACIF, del programa de beques Miguel Servet de l'Institut de Salut Carles III i dels Instituts Nacionals de Salut (NIH) del Departament de Salut i Servicis Humans dels Estats Units.

Vídeo: [Enllaç](#).

Referència:

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>



D'esquerra a dreta: Aroa Sanz Maroto, Silvia De Santis, Antonio Cerdán Cerdá i Jose Antonio Gómez-Sánchez. IN-CSIC-UMH. Crèdits: Institut de Neurociències.