

ID: 19105

LA SUPRESIÓN DE LA HEMOXIGENASA-1 MICROGLIAL REDUCE LA INFLAMACIÓN EN LA RETINA DE RATONES ENVEJECIDOS CON TAUPATÍA

Autores:

ELENA SALOBRAR GARCÍA MARTÍN. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid. IdISSC. Madrid. España.

JOSÉ A. MATAMOROS. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

JOSÉ A. FERNÁNDEZ-ALBARRAL. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

LEJING CHEN. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

CRISTINA FERNÁNDEZ-MENDIVIL. Instituto Teófilo Hernando for Drug Discovery, Department of Pharmacology, School of Medicine, Universidad Autónoma Madrid, 28029 Madrid, Spain. Madrid. España.

ERIC DEL SASTRE. Instituto Teófilo Hernando for Drug Discovery, Department of Pharmacology, School of Medicine, Universidad Autónoma Madrid, 28029 Madrid, Spain. Madrid. España.

INÉS LÓPEZ-CUENCA. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid. IdISSC. Madrid. España.

LIDIA SÁNCHEZ-PUEBLA. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

MANUELA G. LÓPEZ. Instituto Teófilo Hernando for Drug Discovery, Department of Pharmacology, School of Medicine, Universidad Autónoma Madrid, 28029 Madrid, Spain. Madrid. España.

ANA I. RAMÍREZ. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid. IdISSC. Madrid. España.

Tipo de comunicación:

Comunicación oral

Área temática:

PATOLOGÍA OCULAR Y FARMACOLOGÍA

Subárea temática:

Patología segmento posterior

Palabras clave:

Taupatia, retina, microscopia



COMUNICACIÓN ORAL

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:

Las taupatías son un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la acumulación neurotóxica de la proteína tau fosforilada. La más conocida de estas enfermedades es la enfermedad de Alzheimer, en la que la proteína tau se deposita dentro de las neuronas en forma de ovillos neurofibrilares. Con el envejecimiento y, especialmente, en los pacientes de Alzheimer, la enzima inducible hemooxigenasa-1 (HO-1) aumenta progresivamente en la microglía, que es la célula que cuida de la homeostasis del tejido nervioso, provocando acumulación de hierro, neuroinflamación y neurodegeneración. La retina es un órgano al que se puede acceder fácilmente y que puede reflejar los cambios que se producen en el cerebro. En este contexto, evaluamos cómo la falta de HO-1 microglial, utilizando ratones que no expresan HO-1 en la microglía (HMO-KO), impacta en la macro y microgliosis retiniana de sujetos envejecidos (ratones de 18 meses) sometidos a tauopatía mediante la administración intrahipocampal de AAV-hTauP301L (TAU).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se utilizaron ratones machos C57BL/6 de 15 meses de edad y se distribuyeron en los siguientes grupos de estudio: Grupo de control (WT) (n = 6); grupo de tauopatía (TAU) (n = 6); grupo de HO-1 knockout (HMO-KO) (n = 6); grupo de HO-1 knockout con tauopatía (HMO-KO+TAU) (n = 6).

Se generaron ratones *knockout* (KO) específicos de células microgliales para el gen HMOX1 (LyzMcreHMOX1f/f: HMOX1M-KO) utilizando el sistema cre/LoxP. Los ratones pertenecientes al grupo TAU y al grupo HMO-KO+TAU se generaron mediante inyecciones intrahipocampales. Para el modelo de TAU, se inyectaron partículas adenoasociadas con la proteína tau humana en ambos hipocampos con una jeringa automática Hamilton. Para los ratones WT y HMO-KO, se inyectaron partículas adenoasociadas que carecían de la proteína tau humana mutada y contenían el gen *snitch* eGFP bajo el promotor SYN1 (AAV-eGFP). Se realizaron montajes planos de retina en el que el ojo derecho fue para el estudio de los astrocitos y glía de Müller (anti-GFAP), para etiquetar los astrocitos A1 (anti-C3) y tau fosforilada humana (anti-TAU9). El ojo izquierdo se marcó con los siguientes anticuerpos: anti-Iba-1 (microglia), anti-CD68 (microglía fagocítica), y anti-AT8 (tau fosforilada).

RESULTADOS:

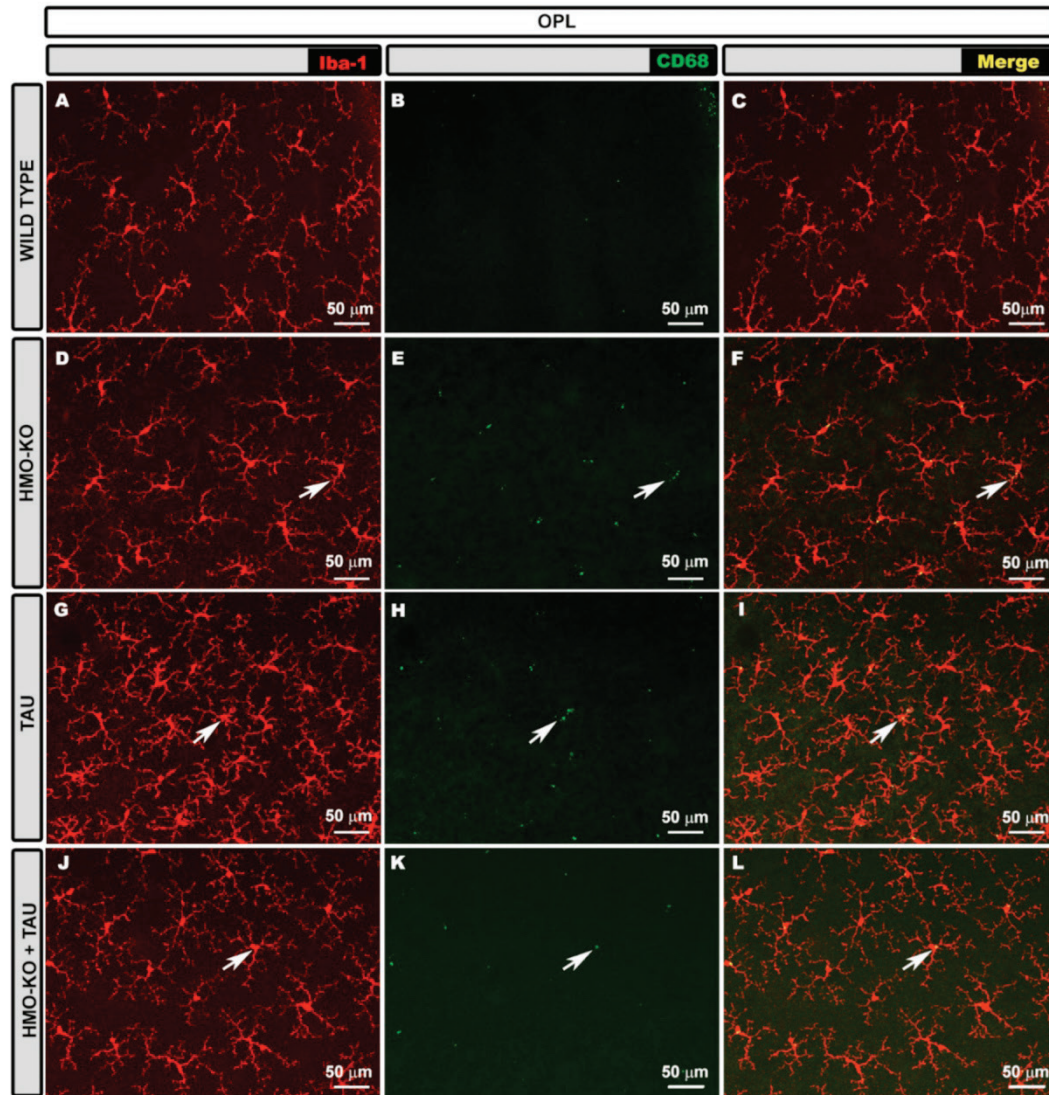
Nuestros resultados muestran que, aunque los ratones con tauopatía (WT-TAU o HMO-KO+TAU), puesta de manifiesto con inmunomarcaje positivo anti-TAU9 y anti-AT8, no se observó este marcaje en la retina de estos ratones. El estudio morfométrico de la microglía y macroglía retiniana mostró cambios significativos en el grupo TAU en comparación con el grupo WT, tales como: (i) aumento del número de microglías activadas, (ii) retracción de los procesos microgliales, (iii) aumento del número de microglías CD68+, y (iv) aumento del área retiniana ocupada por GFAP (AROA) y C3 (AROC3). Este perfil inflamatorio retiniano se redujo en los ratones HMO-KO+TAU.

CONCLUSIONES:

Los ratones en los que se ha inducido una reducción de HO-1 muestran menor neuroinflamación por lo que este tratamiento podría ser beneficioso para prevenir la neuroinflamación inducida por la tauopatía.



COMUNICACIÓN ORAL



ORGANIZA:



AVALA:



COLABORA:



PARTNER
PREFERENTE

