

Los antiinflamatorios y el “caballero oscuro”

Quizá la actriz más famosa y principal de la investigación en neurodegeneración sea la neurona. Tendemos a pensar que el cerebro es solamente un complicado entramado de neuronas que están conectadas entre si de forma compleja y estática y que debemos proteger. Sin embargo, el cerebro es algo muy dinámico y plástico con muchos más actores en escena. Además de las famosas neuronas, existen otras células en el cerebro, quizá menos conocidas o secundarias pero que pueden ser clave en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como ocurre en la enfermedad de Alzheimer o en la enfermedad de Parkinson. Estas células se denominan células gliales o simplemente glia. Existen diferentes tipos de células gliales: la oligodendroglia, astroglia y microglia. Todas ellas están involucradas en tareas muy importantes en el cerebro. Los oligodendrocitos, por ejemplo, tienen un importante papel en la transmisión de los impulsos nerviosos ya que protegen y envuelven las fibras nerviosas a modo de cables eléctricos. La astroglia, además de hacer de sostén para el tejido neuronal, cumple diversas funciones de mantenimiento, homeostasis y reparación. Sin embargo, las células mayormente encargadas de mantener el orden y vigilar el parénquima cerebral son las células microgliales. Son células de pequeño tamaño y con gran cantidad de prolongaciones. Se encuentran por todo el cerebro y tienen alta movilidad dentro del tejido neuronal. Trabajos recientes realizados *in vivo*, han demostrado que las células microgliales están en continuo movimiento y que detectan cualquier cambio que se produce en sus inmediaciones debido a la gran plasticidad de sus prolongaciones. No se conocen con exactitud cuales son los mecanismos que hacen que la microglia se mueva y se traslade hacia los lugares alterados del parénquima o áreas lesionadas, pero su labor es probablemente crucial para la reparación del tejido. Son capaces de detectar neuronas en proceso neurodegenerativo, vasos sanguíneos rotos u otras lesiones específicas. Además, su poder de fagocitosis les ha permitido encargarse de retirar productos de desecho o restos de tejido, actuando como auténticos camiones de basura en la ciudad cerebral.

Algunas enfermedades neurodegenerativas presentan en el cerebro activación microglial específica y local. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, las placas de amiloide están invadidas por células microgliales activas. Estas células microgliales rodean rápidamente las placas amiloides pero su función todavía no es muy clara. Igualmente, las neuronas dopaminérgicas remanentes de los enfermos Parkinsonianos también están rodeadas de células microgliales. Todo ello parece indicar que la muerte neuronal produce señales quimiotácticas que activan y atraen a las células microgliales circundantes hacia las zonas de neurodegeneración. Pero la pregunta es, ¿son estas células realmente buenas? ¿Están haciendo su papel de vigilante? ¿Están realmente reparando el tejido y reestableciendo el orden?

Los últimos estudios sobre el papel de las células microgliales son un tanto contradictorios. Algunos trabajos afirman que actúan como buenos policías, manteniendo el equilibrio en el parénquima cerebral, sellando las lesiones tisulares o vasculares y reparando las áreas destruidas. Sin embargo, otros estudios han demostrado que la activación de las células microgliales podría ser también deletérea para el tejido circundante.

El hecho de que exista microglia activa en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer o Parkinson ha llevado a pensar que la activación microglial podría ser nociva para el tejido e inducir muerte neuronal. De hecho, la activación de la microglia se relaciona con procesos inflamatorios locales. Las células microgliales son capaces de secretar algunas moléculas específicas, llamadas citoquinas proinflamatorias, como interferón-gamma, que liberadas en el parénquima podrían inducir muerte neuronal en el tejido. De hecho, algunos trabajos de experimentación han demostrado que el bloqueo de los procesos inflamatorios inducidos por células microgliales puede proteger de procesos neurodegenerativos. Algunos fármacos antiinflamatorios administrados a animales parecen ser muy efectivos contra los procesos neurodegenerativos. Tanto la aspirina como inhibidores de la COX-2, como el ibuprofeno, parecen proteger a las neuronas y al mismo tiempo inhiben la activación microglial.

Por otra parte estudios epidemiológicos han demostrado que personas que han tomado regularmente fármacos anti-inflamatorios tienen menos posibilidades de padecer la enfermedad de Parkinson.

Sin embargo, aún nos queda un amplio camino por recorrer para determinar si sería beneficioso o no, para pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas, la administración regular de fármacos anti-inflamatorios. Todo parece indicar que los procesos inflamatorios locales producidos por la microglia pueden tener esa doble cara, como ocurría en la última de Batman: por una parte reparar las alteraciones y proteger, pero por otra parte su exceso de celo podría ser nocivo para las neuronas remanentes. El sistema inmune está concebido para proteger y defendernos de patógenos externos e invasiones, sin embargo, así como ocurre en enfermedades autoinmunes, el sistema inmune se puede volver contra el propio organismo produciendo daños irreparables. En el caso de la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer, esta activación microglial puede ser reparadora o protectora como parece que debe ser, pero si equivocan su diana, si los policías disparan indiscriminadamente, la inflamación local podría revertir negativamente sobre el propio tejido con consecuencias irreversibles.

Las investigaciones en este campo son muy importantes. En nuestro grupo de investigación, estamos tratando de descifrar cual es el papel de estas células en la neurodegeneración, cómo interaccionan las neuronas con las células gliales y qué mecanismos y moléculas están implicados en la neuroinflamación local. Por otra parte, estamos probando diferentes fármacos antiinflamatorios en animales de experimentación y pensamos que es crucial para poder finalmente dar el paso hacia los tratamientos clínicos y diseñar fármacos que sean específicos, que actúen solo sobre las dianas requeridas y en las áreas específicas donde se produce la neurodegeneración, y sobre todo que sean seguros para los pacientes sin efectos secundarios. En definitiva hemos de conocer los resortes que hacen que la microglia sea siempre un buen policía y sea capaz de restablecer el orden en la compleja ciudad cerebral.