

# Implicaciones patológicas de la alteración en la diferenciación de oligodendrocitos en la enfermedad de Niemann Pick tipo A

J. Mulero Franco<sup>1,2</sup>, M. Guerrero-Valero<sup>1</sup>, M.D. Ledesma<sup>1</sup>.

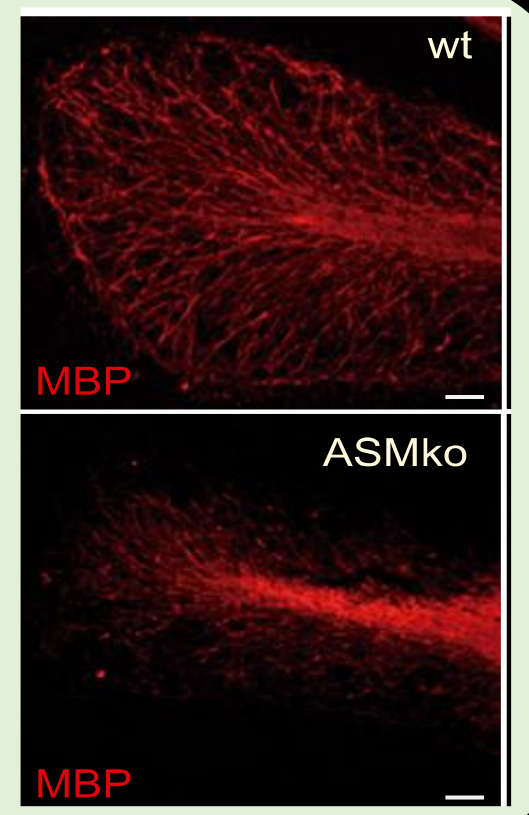
- <sup>1</sup> Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), Madrid, España.  
<sup>2</sup> Universidad Autónoma de Madrid



## Introducción

- ✓ La enfermedad de Niemann Pick NPA es una enfermedad lisosomal caracterizada por la acumulación celular de esfingomielina (SM) y una rápida neurodegeneración que conduce a la muerte infantil.
- ✓ Tradicionalmente alteraciones en mielina y linaje de los oligodendrocitos (OLs) se consideraba que desempeñaban un papel patológico secundario. Sin embargo, un estudio reciente del laboratorio de la Dra. Ledesma apunta a que una desmielinización temprana es el factor causal de la neurodegeneración en ratones deficientes de esfingomielinasa ácida (ASMko).

Gabandé-Rodríguez et al., EMBO J. (2019) 38:e99553



## Hipótesis

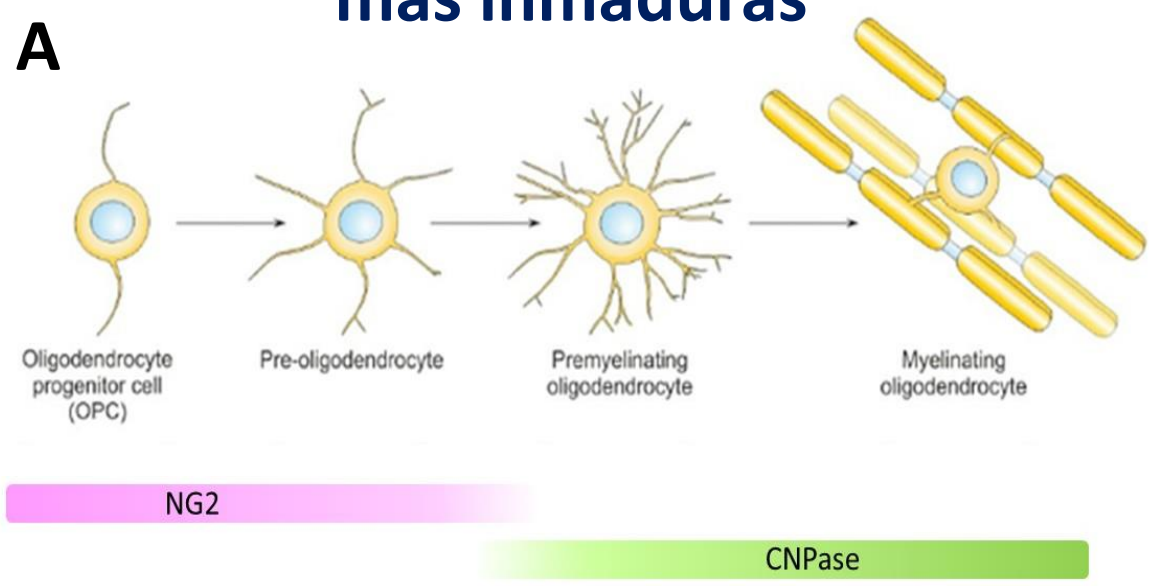
La acumulación de SM provoca defectos en la diferenciación de los OLs causando la desmielinización temprana y la muerte neuronal.

## Objetivos

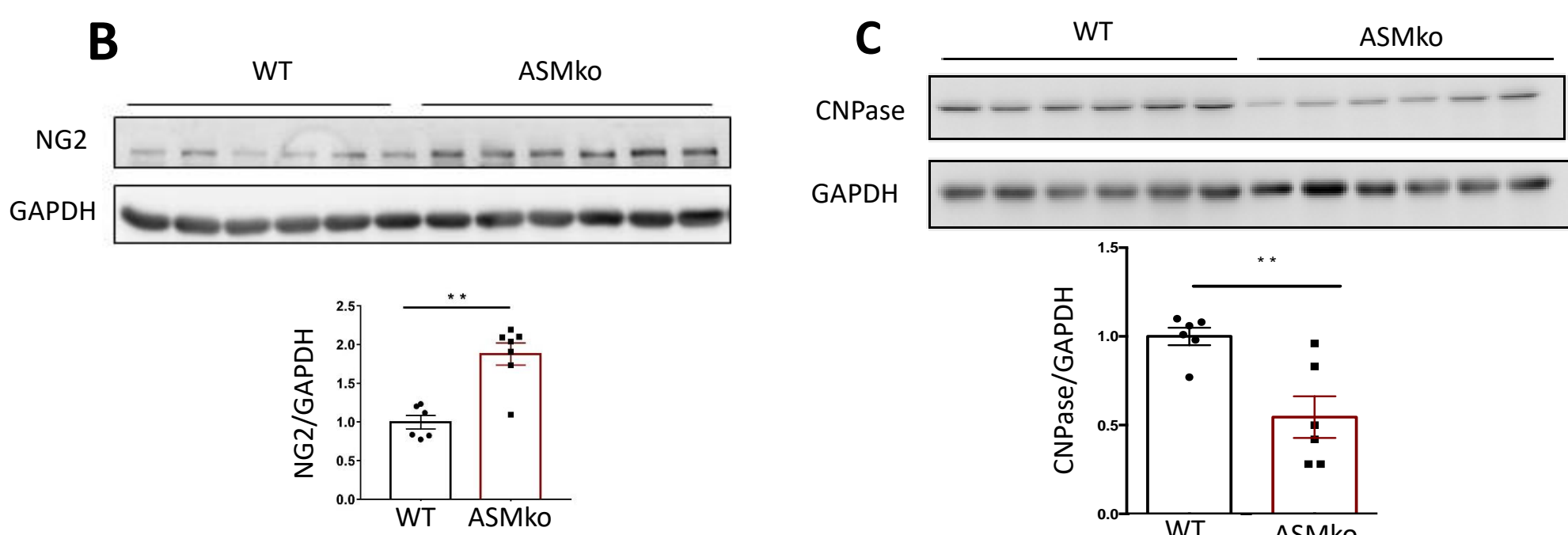
- 1.- Caracterizar alteraciones en el linaje de los OLs
- 2.- Determinar los mecanismos celulares y moleculares que los producen.

## Resultados

### 1. El linaje de los OLs está desplazado hacia sus formas más inmaduras

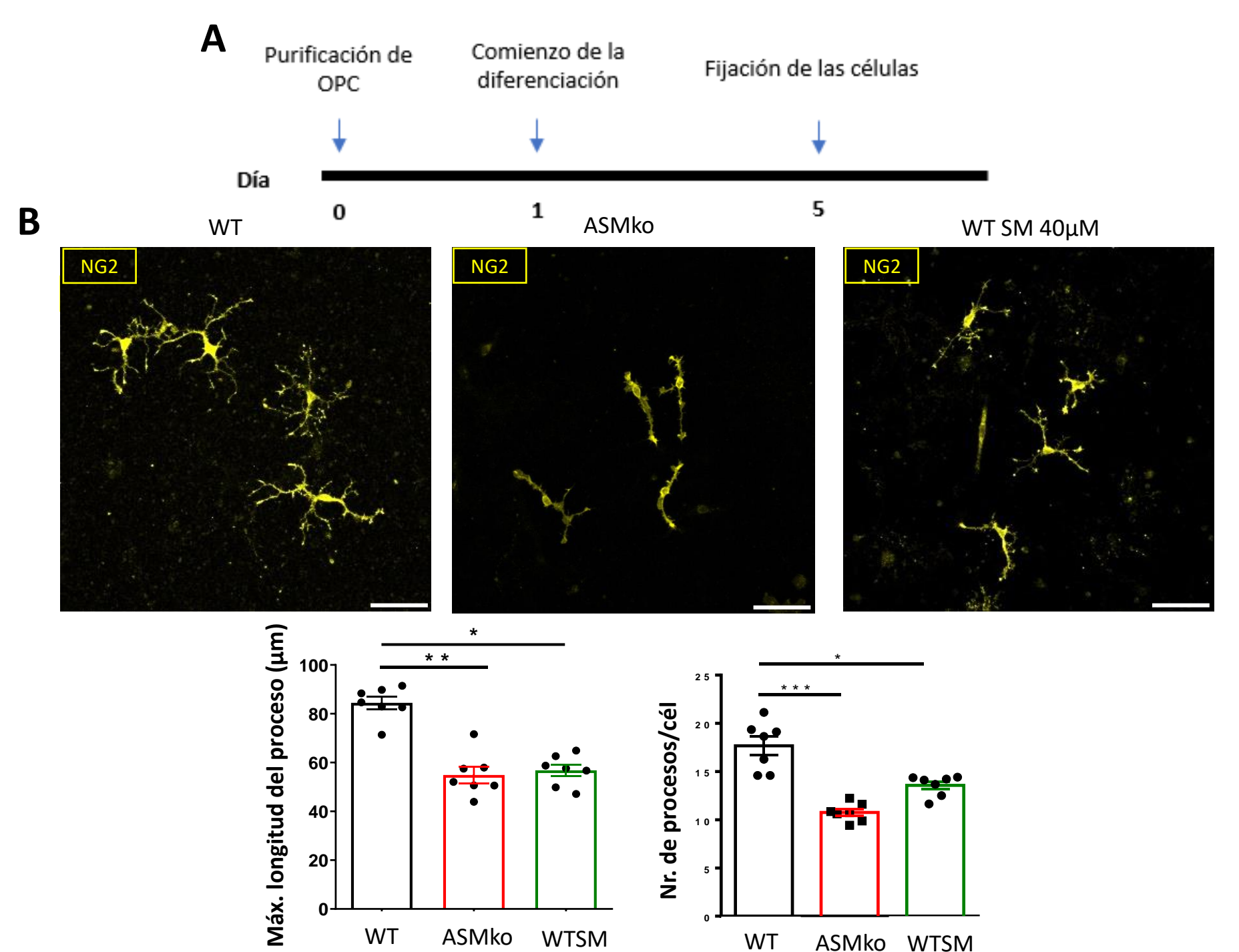


Modificada de Podbielska et al., 2013, Brain sciences 3, 1282-1324



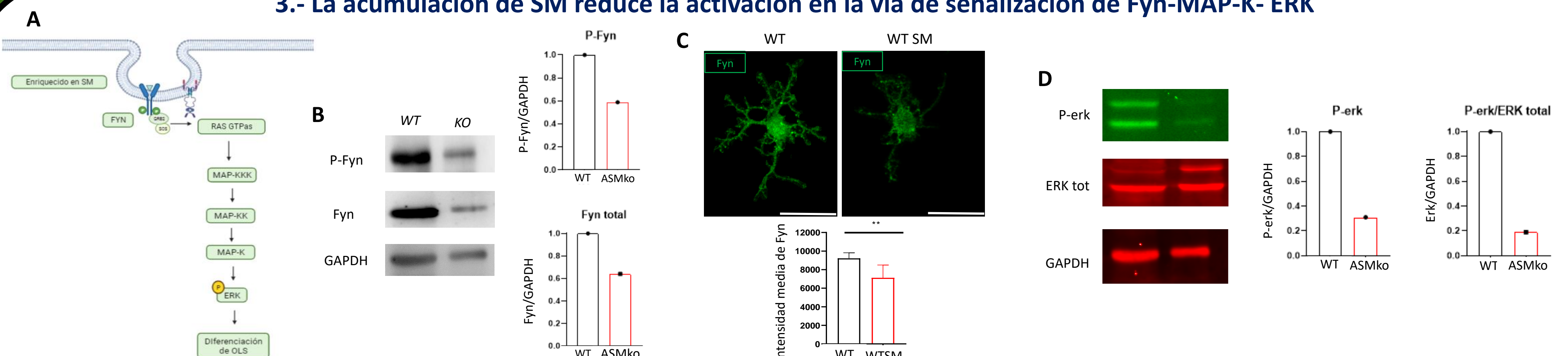
**Figura 1. Análisis del linaje de los OLs en el cerebelo.** A) El linaje de los OLs comienza con una célula precursora de OLs (OPC) que aumenta su complejidad morfológica hasta adquirir la capacidad de mielinizar. B y C) Western Blot de los marcadores de OLs inmaduros (NG2) y maduros (CNPase). El análisis indica un aumento de los OLs inmaduros frente a una disminución de los maduros sugiriendo que el linaje se encuentra desplazado hacia las formas más inmaduras. Los gráficos representan el promedio + SEM de la intensidad de la banda de los Western Blots.

### 2.- Los OLs aislados del ratón ASMko presentan un defecto en el crecimiento longitudinal y radial debido a la acumulación de SM



**Figura 2. Análisis de la diferenciación de los OL primarios in vitro.** A) Ilustración esquemática de la metodología realizada para el estudio de la diferenciación. B) Análisis morfológico de los OLs tras 4 días de diferenciación en cultivo tratados o no con SM. Los OLs de ASMko y WT tratados con SM mostraron una menor complejidad morfológica (procesos menores y más cortos) que los WT tratados con vehículo. Los gráficos representan el promedio+ SEM de la longitud y el nr de procesos.

### 3.- La acumulación de SM reduce la activación en la vía de señalización de Fyn-MAP-K- ERK



**Figura 3. Efecto de la acumulación de SM sobre la vía de señalización Fyn-ERK.** A) Ilustración esquemática de la ruta de las MAP-quinasas, la cual es esencial para la diferenciación de los OLs. B) Western blot de la activación y los niveles totales de Fyn en KO y WT OLs C) Medida de la intensidad de Fyn por inmunofluorescencia en WT, WT SM OLs y D) Western blot de la activación y niveles totales de P-erk en KO y WT OLs . El análisis indica que la acumulación de SM altera los niveles totales de FYN, afectando en la activación de su efector final, P-erk.

## Conclusiones y discusión

- ✓ Existe una disminución en el marcador de OLs maduros y un incremento de los inmaduros, sugiriendo que el linaje se encuentra desplazado hacia sus formas más inmaduras.
- ✓ La SM reduce la activación de rutas de señalización esenciales en la diferenciación de los OLs como la vía de las MAP-K que reducen su complejidad morfológica.
- ✓ En conjunto, los resultados sugieren que las alteraciones inducidas por el acúmulo de SM en los OLs provocan defectos en la diferenciación que pueden conllevar a la desmielinización y la muerte neuronal en el modelo murino de NPA. Todo ello abre una nueva perspectiva para tratar NPA, que por el momento es una patología infantil incurable.

## Bibliografía

