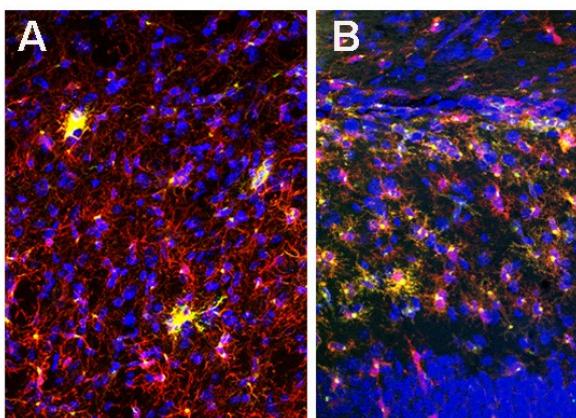


19/03/2021

El receptor TREM2, un ayudante en la reparación del sistema nervioso



TREM2 es un importante receptor celular que ayuda a las células microgliales a reducir la inflamación en el sistema nervioso. En pacientes de Alzheimer se ha descrito una variante disfuncional de este receptor que implica una disminución de la reparación del tejido cerebral dañado y una mayor inflamación. En el grupo de Investigación en Células Gliales, del Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, han estudiado el comportamiento de las células microgliales que expresan este receptor tras lesiones traumáticas agudas con recuperación. Las células que lo expresan son más eficientes en la fagocitosis, proceso de eliminación de moléculas dañinas o tejidos dañados para el organismo, hecho que favorece la recuperación del tejido y evita la cronificación de la inflamación. Así pues, potenciar la función del receptor podría ser una buena estrategia terapéutica para reparar el tejido nervioso deteriorado, también ante enfermedades crónicas.

Expresión del receptor TREM2 (en verde) en las células de microglía (en rojo) después de dos lesiones agudas en el tejido nervioso. Imagen A: la localización de TREM2 se concentra en algunas células de microglía que se encuentran agrupadas: Imagen B: en la otra lesión TREM2 se extiende a lo largo del tejido deteriorado.

Además de las neuronas, en el Sistema Nervioso Central (SNC) hay una extensa población de células de apoyo llamadas células gliales. La microglía es uno de estos tipos de células, que se encarga de producir la respuesta inmunitaria ante cualquier tipo de daño externo (como por ejemplo lesiones traumáticas) o interno (como las enfermedades neurodegenerativas). En esta situación se producen ciertas moléculas que pueden ser reconocidas por la microglía, gracias a la presencia de receptores especiales situados en su membrana citoplasmática. Cuando estas moléculas y receptores interaccionan, se produce una señal que promueve su activación e inicio de la respuesta inmunitaria de la microglía. En estas circunstancias, su función es de gran importancia, puesto que contribuye a controlar la neuroinflamación y favorece la reparación del tejido nervioso, junto con otras células gliales y el sistema inmunitario.

Durante la década pasada se descubrió uno de estos receptores microgliales, denominado TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-2), y desde entonces, la comunidad científica ha mostrado un creciente interés por él. Esto se debe, entre otros motivos, al hecho de que algunos estudios han identificado una variante disfuncional de este receptor en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. Así pues, se cree que un funcionamiento incorrecto de TREM2 expresado por la microglía puede empeorar la progresión de ciertas enfermedades neurodegenerativas, puesto no estaría ejecutando correctamente su respuesta y no favorecería, por lo tanto, la reparación del tejido, además de favorecer la cronificación de la inflamación.

A pesar de que la función del receptor TREM2 en la microglía se ha estudiado ampliamente en enfermedades crónicas que afectan el tejido nervioso, se conoce poco qué funciones tiene en enfermedades o lesiones agudas (como en una infección, en un daño traumático). De hecho, entender cómo funciona la microglía que lo expresa en una lesión aguda, y que después se repara, nos puede ayudar a averiguar qué aspectos disfuncionales de estas células tienen lugar en las enfermedades donde hay una neuroinflamación crónica, y así decidir nuevas estrategias terapéuticas.

En nuestro laboratorio decidimos estudiar cómo y cuándo se expresaba el receptor TREM2 en el tejido nervioso, así como observar qué funciones ejercían las células microgliales que lo expresaban en las lesiones agudas. Por eso utilizamos dos modelos experimentales de lesión neuronal en los cuales la respuesta inflamatoria y la reparación son diferentes: en uno de estos modelos se provoca una inflamación rápida y aguda asociada también a una reparación rápida, mientras que en el otro modelo se provoca una inflamación aguda que se alarga en el tiempo y la reparación es más lenta. En ambos tipos de lesiones los resultados de nuestro estudio nos han permitido constatar cómo la expresión de TREM2 en la microglía se encuentra principalmente asociada a una función de eliminación (proceso denominado fagocitosis) de restos de neuronas que están degenerando. Si bien la expresión de TREM2 no es una condición indispensable, hemos corroborado que la fagocitosis realizada por las células de microglía que lo expresan es más eficiente que la fagocitosis de aquella que no lo hace, hecho que indica que su presencia favorece el reconocimiento de moléculas "extrañas" producidas por la degeneración neuronal. Además, en ambas lesiones, el pico máximo de expresión en las células de microglía se produce justo antes de que tenga lugar la reparación definitiva del tejido malogrado, hecho que nos indica que la eliminación de los restos celulares producida por la microglía TREM2+ favorece una buena reparación y una finalización de la inflamación.

En conjunto, los resultados que hemos obtenido indican que la expresión de TREM2 en las

células de microglía activadas después de un proceso degenerativo en el SNC juega un papel clave en la eliminación de restos de células malogradas tanto en lesiones agudas como en lesiones que se alargan en el tiempo. Por lo tanto, la potenciación de la función de este receptor puede ser una estrategia terapéutica interesante para favorecer una rápida reparación del tejido nervioso deteriorado.

Gemma Manich Raventós

Unidad de Histología Médica.

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Gemma.Manich@uab.cat

Referencias

Manich G, Gómez-López AR, Almolda B, Villacampa N, Recasens M, Shrivastava K, González B, Castellano B. **Differential Roles of TREM2+ Microglia in Anterograde and Retrograde Axonal Injury Models.** *Front Cell Neurosci.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.567404>

[View low-bandwidth version](#)