



Neurology perspectives



19546 - TDP-43 proteinopatías: características bioquímicas y moleculares del Modelo de Ratón TDP-43 M323K

Godoy Corchuelo, J.¹; Ali, Z.¹; García Toledo, I.¹; Brito Armas, J.²; Fernández Beltrán, L.¹; Jiménez, I.¹; Jiménez Rodríguez, J.¹; Matías-Guiu, J.³; Acevedo Arozena, A.²; Corrochano Sánchez, S.¹

¹Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos;²Servicio de Neurociencias. Hospital Universitario de Canarias;³Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

Resumen

Objetivos: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa letal caracterizada por la pérdida progresiva de motoneuronas en la médula espinal y la corteza cerebral. Se han descrito mutaciones en el gen TARDBP, que codifica para el TDP-43, en muchos pacientes de ELA y en algunos de FTD. Un modelo de ratón con mutación puntual en el gen endógeno del ratón Tardbp, que expresa la mutación TDP-43M323K a niveles fisiológicos, provoca una degeneración de la neurona motora muy leve y de aparición tardía. Los ratones homocigotos mueren al nacer. Nuestro objetivo es generar ratones homocigotos que superen la letalidad para poder estudiar el efecto de la mutación en los fenotipos bioquímicos y moleculares relacionados con las TDP-43 proteinopatías.

Material y métodos: Generamos ratones homocigotos TDP-43M323K en un fondo híbrido F1 de C57Bl/6JxDBA/2J. Utilizamos machos y hembras para este estudio y realizamos un amplio conjunto de pruebas bioquímicas y de biología molecular de forma longitudinal entre 3-12 meses de edad.

Resultados: Este modelo de ratón presentaba alteraciones relacionadas con la astrogliosis y microgliosis según avanza en edad. Además, la proteína TDP-43 muestra una sobreexpresión proteica sistémica, junto con un aumento de TDP-43 fosforilado. Aparecen características patológicas de las TDP-43 proteinopatías.

Conclusión: En conclusión, la mutación TDP-43M323K provoca un conjunto de alteraciones bioquímicas y moleculares, que dan lugar a fenotipos cognitivos, motores y metabólicos en los ratones. Presentamos un modelo de ratón que permite estudiar las características asociadas al espectro de la enfermedad ALS-FTD.