



# Neurology perspectives



## 20018 - Metabolismo lipídico en las TDP-43 proteinopatías

García Toledo, I.<sup>1</sup>; Godoy Corchuelo, J.<sup>1</sup>; Fernández Beltrán, L.<sup>1</sup>; Jiménez Coca, I.<sup>1</sup>; Jiménez Rodríguez, J.<sup>1</sup>; Ali, Z.<sup>1</sup>; Area Gómez, E.<sup>2</sup>; Portero Otín, M.<sup>3</sup>; Matías-Guiu Guia, J.<sup>1</sup>; Corrochano, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Fundación para la Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas-CSIC; <sup>3</sup>Grupo de Investigación de Fisiopatología Metabólica. Instituto de Investigación Biomédica.

### Resumen

**Objetivos:** TDP-43 es una proteína ubicua con función de regulación del metabolismo del ARN, que en situaciones patológicas se encuentra hiperfosforilada, fuera del núcleo, y en inclusiones citoplasmáticas. Al conjunto de enfermedades que presentan alteraciones en TDP-43 se denominan TDP-43 proteinopatías. Son enfermedades complejas, con múltiples mecanismos fisiopatológicos, y cuyas alteraciones en el metabolismo de los lípidos están emergiendo como actores clave. Es escaso el conocimiento sobre el papel de TDP-43 en la regulación del metabolismo lipídico del sistema nervioso, y si dichas alteraciones tienen un perfil similar en las TDP-43 proteinopatías.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio comparativo utilizando modelos de ratones portadores de diferentes mutaciones en el gen TARDBP (que codifica para TDP-43): el ratón transgénico-Prp-hTDP43-A315T y el *knock-in* fisiológico TardbpM323K/M323K. Se estudió el lipidoma y se analizaron proteínas implicadas en el metabolismo lipídico mediante inmunohistoquímica y el análisis de la expresión génica en la corteza frontal. Finalmente comparamos estos hallazgos con la lipidómica de suero y el análisis inmunohistoquímico de la corteza frontal post mortem de pacientes con proteinopatías TDP-43.

**Resultados:** Los resultados preliminares muestran pequeñas alteraciones en triglicéridos y ceramidas que son cruciales para el metabolismo de los lípidos en las proteinopatías TDP-43. Además, se observó alteración en la expresión de proteínas clave involucradas en la regulación del metabolismo lipídico.

**Conclusión:** Nuestros datos preliminares sugieren que la TDP-43 alterada podría afectar la regulación de importantes vías lipídicas en la corteza frontal, lo que puede suponer una nueva diana terapéutica en pacientes con proteinopatías TDP-43.