



20018 - Metabolismo lipídico en las TDP-43 proteinopatías

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

¹Servicio de Neurología. Fundación para la Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos; ²Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas-CSIC; ³Grupo 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.