



21093 - DESCIFRAR EL EFECTO DE DIFERENTES DIETAS A LO LARGO DE LA VIDA EN LAS ALTERACIONES MOTORAS Y COGNITIVAS CAUSADAS POR LA DESREGULACIÓN DE TDP-43

García Toledo, I.¹; Godoy Corchuelo, J.¹; Ali, Z.¹; Fernández Beltrán, L.²; Jiménez Coca, I.¹; Fernández Hernández, L.¹; Bascuñana, P.³; Matía-Guiu Guía, J.¹; Corrochano, S.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; ²Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid; ³Grupo de Mapeo Cerebral. Hospital Clínico San Carlos.

Resumen

Objetivos: Se desconoce cómo los diferentes metabolismos afectan el inicio de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT). La acumulación aberrante de la proteína TDP-43 es característica de la ELA y muchos casos de DFT. Las mutaciones en TARDBP, que codifica TDP-43, causan ELA y, con menor frecuencia, DFT. Las alteraciones metabólicas son cruciales en la fisiopatología de estos trastornos, aunque su mecanismo es desconocido.

Material y métodos: Realizamos un estudio exhaustivo con un modelo de ratón portador de una mutación puntual en el gen *TARDBP* (*TardbpM323K/M323K*), que desarrolla alteraciones cognitivas y motoras con deslocalización citoplasmática de TDP-43. Los ratones se sometieron a tres dietas diferentes desde las 6 semanas hasta los 12 meses de edad. Evaluamos longitudinalmente el impacto de las dietas en la progresión de la enfermedad mediante pruebas motoras y cognitivas, y analizamos proteínas con Western blot e inmunohistoquímica, incluyendo la deslocalización de TDP-43 en el sistema nervioso. Implementamos un enfoque multiómico, utilizando transcriptómica y lipidómica, para identificar las principales vías metabólicas involucradas y su relación funcional con estudios metabólicos cerebrales mediante tomografía por emisión de positrones con glucosa (18F-FDG PET).

Resultados: Los resultados mostraron que las dietas modificaron los efectos de la mutación en las alteraciones cerebrales e identificaron posibles vías responsables de estas modificaciones.

Conclusión: Este estudio es un punto de partida para comprender cómo las dietas pueden afectar la función cerebral y modificar alteraciones causadas por mutaciones, con importantes implicaciones en el campo de las enfermedades neurodegenerativas.