



# Neurology perspectives



## 20815 - EN BUSCA DE BIOMARCADORES DE ALTERACIONES DE TDP-43 EN LA SANGRE DE PACIENTES DE TDP-43 PROTEINOPATÍAS

Fernández Hernández, L.<sup>1</sup>; López Carbonero, J.<sup>1</sup>; García Toledo, I.<sup>1</sup>; Fernández Gómez, P.<sup>2</sup>; Gil Moreno, M.<sup>1</sup>; Guerrero Sola, A.<sup>1</sup>; Olazarán Rodríguez, F.<sup>3</sup>; Matías-Guiu Antem, J.<sup>1</sup>; Matías-Guiu Guía, J.<sup>1</sup>; Palomo, V.<sup>2</sup>; Corrochano, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Enfermedades Neurológicas. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos;<sup>2</sup> Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Nanociencia (IMDEA Nanociencia);<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

### Resumen

**Objetivos:** Ante la necesidad de encontrar un biomarcador para el diagnóstico precoz de ELA y otras TDP-43 proteinopatías fácilmente trasladable a la práctica clínica, proponemos la medición de alteraciones en la proteína TDP-43 en sangre periférica, tanto su expresión y localización relativa núcleo/citoplasma, como su funcionalidad de *splicing*, lo que proporcionaría posibles soluciones a los problemas que se han planteado hasta ahora.

**Material y métodos:** Extraemos sangre de una cohorte de pacientes de ELA, DFT (variante conductual) e individuos sanos, controlando por sexo y edad, utilizando tubos de EDTA para la extracción de PBMCs con ficoll y tubos para suero. Exploramos y optimizamos tres vías con gran potencial de éxito para la detección en sangre de alteraciones de TDP-43: a) cribado y análisis de anticuerpos para medida de niveles de proteína total y fosforilada en PBMCs y en vesículas extracelulares, b) medida de translocación núcleo-citoplasmática en PBMCs; y c) la detección de productos consecuencia de la alteración en su función (p. ej. ARN diana con alteraciones en el *splicing* regulado por TDP-43).

**Resultados:** Los primeros resultados preliminares sugieren una mayor tendencia de translocación de TDP-43 al citoplasma, de alteraciones en su función y diferencias en la expresión de TDP-43 en las proteinopatías TDP-43 respecto a controles sanos del mismo rango de edad.

**Conclusión:** La detección de anomalías patológicas de TDP-43 en células y tejidos fuera del sistema nervioso central, sola y/o con otros biomarcadores clínicos, de neuroimagen y analíticos, podría ser una vía prometedora para su aplicación clínica como biomarcador diagnóstico precoz de proteinopatías TDP-43.