



22141 - INTERVENCIONES DIETÉTICAS COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN ELA Y DFT: EVIDENCIA PRECLÍNICA EN UN MODELO DE TDP-43 PROTEINOPATÍA

Godoy Corchuelo, J.¹; García Toledo, I.¹; Ali, Z.¹; Fernández Beltrán, L.²; Jiménez Coca, I.¹; Fernández Hernández, L.¹; Javaloyes García, K.¹; Bascuñana, P.³; Matías-Guiu, J.⁴; Fisher, E.⁵; Cunningham, T.⁵; Corrochano, S.¹

¹Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias. Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Clínico San Carlos; ²Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid; ³Grupo de Cartografía Cerebral. Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Clínico San Carlos; ⁴Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; ⁵The Mary Lyon Centre. MRC Harwell Institute.

Resumen

Objetivos: La dieta es un modulador clave de la neurodegeneración y puede influir en la evolución de proteinopatías asociadas a TDP-43, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT). Diversas intervenciones dietéticas han mostrado efectos significativos sobre vías metabólicas vinculadas a estas enfermedades, como el metabolismo lipídico, la integridad mitocondrial y la utilización de glucosa. En particular, la restricción calórica y las dietas ricas en grasas han demostrado capacidad para modular la agregación y deslocalización de TDP-43, así como para mejorar funciones cognitivas y motoras.

Material y métodos: Con el objetivo de explorar el impacto de la dieta sobre la progresión de estas patologías, realizamos un estudio longitudinal en un modelo murino genéticamente definido de proteinopatía por TDP-43 (TardbpM323K/M323K), que reproduce manifestaciones características de ELA/DFT. Los animales fueron sometidos a tres regímenes dietéticos distintos desde las 6 semanas hasta los 12 meses de edad. Combinamos análisis conductuales con estudios moleculares (Western blot, inmunohistoquímica) e imagenología cerebral mediante PET con ¹⁸F-FDG.

Resultados: Nuestros resultados muestran que la restricción calórica mejora significativamente el rendimiento cognitivo, mientras que la dieta rica en grasa genera mejoras moderadas en la función motora. Estos efectos diferenciados sugieren que la dieta puede utilizarse como una herramienta de precisión para modular selectivamente fenotipos patológicos mediante reprogramación metabólica.

Conclusión: Estos hallazgos proporcionan evidencia preclínica sólida del potencial terapéutico de las intervenciones dietéticas en enfermedades neurodegenerativas impulsadas por TDP-43, y abren nuevas vías para el desarrollo de estrategias basadas en el metabolismo cerebral.