

Metabolismo, Sistemas Modelo y Terapias para la ELA. Tercer Encuentro Internacional de Investigación en ELA en España

Metabolism, Model Systems and Therapies for ALS

Madrid, 2 de julio / July 2 2019

ABSTRACT

Modelización de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en la era de la medicina de precisión

Professor Kevin Talbot

University of Oxford, UK

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad en la cual el sistema neurológico responsable del movimiento voluntario (la red neuronal corticomotora) sufre una degeneración debido a causas complejas y variadas. Incluso las mutaciones genéticas, una causa aparentemente unitaria de ALS en hasta el 10% de los casos, están presentes desde el nacimiento sin generar problemas y deben actuar en combinación con múltiples eventos secundarios relacionados con la edad para causar la neurodegeneración. Esto sugiere que, como el cáncer, la ELA surge a través de un proceso de varios pasos. Por lo tanto, los avances terapéuticos requerirán una comprensión precisa de la secuencia de eventos que conducen a la degeneración de las neuronas motoras. En la mayoría de los pacientes sin una mutación en un gen concreto identificable, es probable que las terapias sean multimodales, lo que refleja esta diversidad biológica.

Los modelos in vitro e in vivo basados en mutaciones genéticas específicas han usado típicamente la sobreexpresión de productos genéticos mutantes para provocar un fenotipo fuerte. Sin embargo, esto favorece el reclutamiento de vías relacionadas con el inicio de la enfermedad, lo que puede reflejar consecuencias secundarias de la neurodegeneración y ser menos tratable terapéuticamente. Por lo tanto, hemos tratado de centrarnos en modelos de enfermedades en los que se puedan explorar los primeros cambios en la disfunción de las neuronas motoras.

Los ratones que expresan TDP-43 M337V en un nivel bajo a partir de una construcción BAC integrada de manera estable en una única copia genómica exhiben defectos en el transporte axonal antes del fallo neuromuscular. Las neuronas motoras primarias de estos ratones muestran alteraciones en la dinámica de los gránulos de estrés, también presentes en las neuronas motoras derivadas de iPSC de pacientes con la misma mutación TDP-43, que se pueden usar como una herramienta para la selección

de compuestos de alto rendimiento. En este modelo, hemos demostrado que la pérdida de integridad neuromuscular ocurre sin agregación de proteínas o neuroinflamación.

Las mutaciones en la expansión del hexanucleótido C9orf72 son la causa única más común de neurodegeneración. Hemos demostrado que las neuronas espinales motoras y corticales derivadas de iPSC en cultivo muestran alteraciones sutiles pero reproducibles en la homeostasis celular antes de la muerte celular. Estamos utilizando la selección de células por fluorescencia y la secuenciación de ARN de una sola célula, así como la secuenciación de ARN de células en masa para identificar la firma transcripcional de esta perturbación celular, tanto como una lectura de la respuesta a terapias potenciales como para identificar también las vías más tempranas asociadas con la enfermedad.

En conjunto, estos modelos proporcionan la base para una exploración exhaustiva de la patogenia de la enfermedad y para la detección de fármacos, con el objetivo de identificar objetivos precoces de la enfermedad para la terapia.