



**Fundació**  
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM  
Malalties neurodegeneratives



# TERÀPIA GÈNICA DIRIGIDA A NEUREGULINES PER AL TRACTAMENT DE L'ESCLEROSI LATERAL AMIOTRÒFICA

**Xavier Navarro Acebes**

Facultat de Medicina UAB

## 1. Resum del projecte

### **Objectius**

En aquest projecte, pretenem promoure la supervivència de les motoneurones i el manteniment de la innervació muscular al ratolí SOD1G93A, model d'esclerosi lateral amiotròfica (ELA), utilitzant estratègies de teràpia gènica per sobreregular la neuregulina 1 (Nrg1), un factor neurotròfic que afavoreix la regeneració axonal i la sinaptogènesi actuant sobre les motoneurones, les cèl·lules de Schwann i les fibres musculars. Tenim la hipòtesi que aquest enfocament combinatori influirà en diversos esdeveniments involucrats en la fisiopatologia de l'ELA per prevenir eficaçment la progressió dels signes clínics.

Aquest objectiu general es divideix en els objectius específics següents:

1. Caracteritzar l'expressió d'Nrg1 i els receptors ErbB en la medul·la espinal i els músculs dels ratolins SOD1G93A.
2. Promoure la formació de noves unions neuromusculars a través de la sobreexpressió d'Nrg1 tipus I en músculs de ratolins SOD1G93A.
3. Promoure la supervivència de motoneurones i la regeneració axonal per sobreexpressió d'Nrg1 tipus III en la medul·la espinal per injecció intratecal en ratolins SOD1G93A.
4. Combinar els dos enfocaments anteriors per modular diferents mecanismes fisiopatològics i per obtenir millores sinèrgiques en la supervivència de les motoneurones i la preservació d'unions neuromusculars en els ratolins SOD1G93A.
5. Investigar els mecanismes endògens que participen en els efectes de la sobreexpressió de neuregulina en la supervivència i la sinaptogènesi de les motoneurones.

### **Disseny i metodologia**

- Construcció de vectors virals: s'utilitzaran virus adenoassociats (AAV) codificant Nrg1-III (AAVrh10-NRG1-III), que s'administraran per via intratecal per induir

sobreexpressió en neurones espinals, i Nrg1-I (AAV1-Nrg1-I), que s'injectaran en músculs de les extremitats.

- Administració dels vectors virals: la teràpia es farà amb cada un d'aquests vectors en grups de ratolins SOD1G93A, model transgènic d'ELA, i finalment amb tots dos combinats. Els ratolins es tracten a les 8 setmanes d'edat (estadi presimptomàtic) i a les 12 setmanes d'edat (simptomàtic), i s'avaluen seriadament amb proves electrofisiològiques i de locomoció fins a les 16 setmanes. Se seguiran alguns subgrups de ratolins per a l'anàlisi de la supervivència.

- Avaluació funcional: es duran a terme proves electrofisiològiques de conducció nerviosa motora i de potencials evocats motors per avaluar la funció de les motoneurons espinals i de les vies espinals descendents. La funció locomotora s'avaluarà mitjançant el test del cilindre giratori (*rotarod*) i DigiGait.

- Estudis histològics: s'obtingran mostres en temps seleccionats per analitzar la supervivència de les motoneurons, la reacció glial, el manteniment d'unions neuromusculars i per investigar vies moleculars implicades en la senyalització de l'Nrg1.

- Estudis moleculars: s'utilitzaran tècniques de biologia molecular (WB, PCR) per analitzar els canvis d'expressió d'Nrg1 i dels receptors ErbB, així com de vies relacionades amb la neuroprotecció.

### **Pla de treball**

- Caracterització de les vies d'Nrg1/ErbB en ratolins SOD1G93A al llarg de l'evolució de la malaltia.
- Construcció dels vectors virals apropiats.
- Avaluació de l'efectivitat dels vectors virals per transduir l'expressió d'Nrg1.
- Tractament de ratolins SOD1G93A amb AAV-Nrg1-I per injecció muscular.
- Tractament de ratolins SOD1G93A amb AAV-Nrg1-III per via intratecal.
- Teràpia combinada en ratolins SOD1G93A amb AAV-Nrg1-I per injecció muscular i AAV-Nrg1-III per injecció intratecal. Avaluació de resultats.

## 2. Resultats

### 1. Caracterització de les vies d'Nrg1/ErbB en ratolins SOD1G93A al llarg de l'evolució de la malaltia

Les anàlisis de l'expressió d'Nrg1 i receptors ErbB en la medul·la espinal de ratolins SOD1G93A han confirmat que els nivells d'RNAm d'Nrg1-I augmenten amb la progressió de la malaltia, mentre que els d'RNAm d'Nrg1-III es redueixen. S'ha registrat una disminució dels nivells de proteïna Nrg1 en la medul·la espinal dels ratolins SOD1G93A a les 16 setmanes d'edat, cosa que suggereix una relació amb la progressió de la malaltia. Respecte als receptors ErbB, hem observat una reducció progressiva dels nivells d'ErbB2, ErbB3 i ErbB4 a la medul·la espinal dels ratolins SOD1G93A. També s'ha detectat una disminució dels nivells de fosforilació dels receptors ErbB en ratolins SOD1G93A, fet que indica un funcionalisme més baix. L'expressió dels receptors ErbB4 en els músculs es redueix al llarg de la malaltia en els ratolins SOD1G93A i també s'ha trobat reduïda en mostres de pacients d'ELA, motiu pel qual és un possible biomarcador.

També hem analitzat la presència de fragments proteolítics d'ErbB4 (ecto-ErbB4) en líquid cefalorraquidi (LCR) i plasma, i hem trobat una disminució del fragment de 55 kDa en l'LCR de pacients amb ELA i en el plasma dels mateixos pacients i dels ratolins transgènics SOD1. Aquests resultats indiquen que els fragments ecto-ErbB4 poden ser un paràmetre per avaluar les alteracions de la via Nrg1-ErbB, així com un biomarcador potencial en l'ELA (López-Font *et al.*, 2019).

Adicionalment, hem emprat un model de cultiu organotípic de medul·la espinal per caracteritzar l'efecte de l'addició exògena d'Nrg1 en la supervivència de les motoneurons. Els resultats han demostrat un efecte neuroprotector enfront de la mort de motoneurons induïda per l'excitotoxicitat (Mòdol-Caballero *et al.*, *Front Cell Neurosci*, 2018).

### 2. Disseny i construcció dels vectors virals i avaluació de la seva efectivitat

Durant el projecte s'han dissenyat i produït, segons les necessitats dels estudis de teràpia gènica *in vivo*, vectors virals adenoassociats (AAV) que codifiquen l'expressió d'Nrg1 tipus I o tipus III, en serotips AAV1-NRG1-I i AAVrh10-NRG1-III (domini extracel·lular [ECD] i domini complet [FL]), respectivament, a més dels vectors control

(*mock*). També s'ha produït un nou vector AAV8-hDes-Nrg1-I per dirigir específicament Nrg1 als músculs esquelètics i cardíac a través de l'administració sistèmica.

Es van avaluar la biodistribució i l'efectivitat d'infecció en les cèl·lules diana dels diferents vectors injectats en ratolins. Per comprovar l'eficiència dels AAV8 i AAV9 codificant sota l'expressió de la desmina humana, es van injectar en ratolins WT i SOD1G93A, i es va observar, tant per tècniques de bioluminescència com d'activitat de luciferasa en extractes, que el promotor de desmina permetia una expressió elevada a músculs esquelètics i cardíac.

### **3. Tractament de ratolins SOD1G93A amb AAV-Nrg1-I per injecció muscular**

Hem demostrat una preservació selectiva de la innervació del múscul gastrocnemi injectat amb l'AAV1-Nrg1-I en ratolins SOD1G93A. L'efecte focal de la teràpia gènica va quedar demostrat per la manca d'efecte en els músculs adjacents no injectats. L'estudi electrofisiològic va mostrar que els ratolins tractats tenien un nombre d'unitats motores similar als no tractats, però un augment significatiu de la mida de les unitats motores. Estudis immunohistoquímics van demostrar que hi havia més plaques motores ocupades en el múscul gastrocnemi després de la injecció d'AAV-Nrg1-I en comparació amb ratolins no tractats. També es van observar més perfils corresponents a ramificació axonal en els músculs tractats. En un model de rizotomia L4, els resultats també van revelar que la sobreexpressió d'Nrg1-I millorava la recuperació del múscul gastrocnemi parcialment denervat, per acceleració de la reinnervació col·lateral (Mancuso *et al.*, *Neurobiol Dis*, 2016).

Aquests resultats confirmen la nostra hipòtesi que Nrg1-I augmentaria el nombre d'unions neuromusculars mitjançant la promoció de reinnervació axonal col·lateral. A més, ens van indicar que calia dissenyar una via d'administració capaç de transduir la major part dels músculs de l'animal.

### **4. Tractament de ratolins SOD1G93A amb AAV-Nrg1-I per injecció sistèmica**

Per això, es va produir un AAV per sobreexpressar Nrg1-I sota el promotor de la desmina humana (hDes), una proteïna present exclusivament en múscul esquelètic i cardíac, amb la finalitat de dirigir l'expressió del gen terapèutic a aquests músculs mitjançant l'administració sistèmica. Després de diversos estudis per optimitzar el vector terapèutic, es va produir un lot del vector viral que garantia la potència

d'infecció. L'estudi amb ratolins transgènics SOD1 ha mostrat que aquesta teràpia gènica és capaç de preservar significativament la funció neuromuscular dels músculs de l'extremitat posterior a les 16 setmanes de vida i millorar la funció locomotora global respecte al grup de ratolins amb vector control no actiu, i també augmenta la supervivència de les motoneurons espinals. Aquest assaig obre una via d'interès per a la translació clínica, atès que permetria que amb una sola injecció endovenosa es pogués accedir a tota la musculatura.

### **5. Tractament de ratolins SOD1G93A amb AAV-Nrg1-III per injecció intratecal**

Els experiments inicials amb Nrg1 de tipus III-ECD per via intratecal no van demostrar efectes positius en la funció neuromuscular en els ratolins SOD1G93A, encara que el nombre de motoneurons supervivents a les 16 setmanes de vida va resultar significativament superior en els ratolins tractats amb l'AAV-Nrg1-III-ECD.

Per completar aquesta tasca, vam emprar un nou AAV que conté Nrg1-III-FL, ja que el domini intracel·lular podria tenir un paper important en la funció d'Nrg1-III pel que fa a la neuroprotecció. Els animals injectats a les 6 setmanes d'edat, s'han avaluat en un termini de 8 a 16 setmanes d'edat per tests de conducció nerviosa i de cilindre giratori (*rotarod*). Els resultats en ratolins femelles han mostrat que la sobreexpressió d'NRG1-III-FL aconsegueix preservar significativament la funció motora, el nombre de motoneurons supervivents i reduir la reactivitat glial en els ratolins SOD1G93A tractats en comparació amb els que van rebre AAV-*mock*. Un estudi posterior amb un disseny similar en ratolins transgènics mascles, però, no ha donat resultats tan clarament beneficiosos. Resten per aclarir les possibles raons de les diferències segons sexe a la teràpia administrada.

### **6. Teràpia combinada en ratolins SOD1G93A amb AAV-Nrg1-I per injecció muscular i AAV-Nrg1-III per injecció intratecal**

Durant el període final del projecte s'ha abordat l'estudi de la teràpia gènica combinada que havíem previst, mitjançant injecció simultània de vectors virals AAV-Desmina-Nrg1-I per via endovenosa per transduir Nrg1-I en musculatura esquelètica i AAV-Nrg1-III-FL per produir expressió d'Nrg1-III en medul·la espinal. Les anàlisis electrofisiològiques indiquen que no hi ha un efecte sinèrgic amb els dos tractaments simultanis. La preservació de la funció motora que s'obté amb els dos tractaments per separat és del mateix nivell que amb el tractament simultani en els ratolins

SOD1G93A. Aquesta situació és similar amb altres tractaments simultanis emprats pel nostre grup (vegeu Mancuso *et al.*, *Orphanet J Rare Dis*, 2014). Tot indica que la preservació motora en el model d'ELA arriba a un llindar que no és fàcil de superar amb diverses teràpies simultànies.

## **Resum**

De forma resumida, hem descobert el següent:

- Hi ha una disminució de l'expressió d'Nrg1 a la medul·la espinal en l'ELA i alteracions de l'expressió dels seus receptors ErbB4.
- L'addició d'Nrg1 en cultiu millora la supervivència de les motoneurons espinals davant d'un dany excitotòxic.
- L'increment d'expressió d'Nrg1 tipus I en múscul esquelètic promou la ramificació dels axons motors i el manteniment de les connexions sinàptiques, tant en el model d'ELA com després de lesions d'arrels espinals.
- Hem desenvolupat un vector AAV que, sota el promotor desmina, permet la transducció d'Nrg1 a un ampli nombre de músculs esquelètics, de manera que fa viable la teràpia gènica sistèmica.
- L'augment d'expressió d'Nrg1 tipus III a la medul·la espinal aconsegueix preservar les motoneurons així com les seves connexions sinàptiques i reduir la resposta microglial, i promou una millora funcional significativa, més potent en ratolins femelles que no en mascles.

## **3. Rellevància i implicacions futures**

Els resultats obtinguts amb la injecció intramuscular d'un vector AAV per produir la sobreexpressió d'Nrg1-I en el múscul tractat han demostrat que l'Nrg1-I té un paper important en el procés de ramificació axonal i de reinnervació muscular. La sobreexpressió d'Nrg1-I en el múscul gastrocnemi de ratolins SOD1G93A produeix una compensació funcional significativa, mitjançant la promoció de la reinnervació

col·lateral, i obre així una finestra per al desenvolupament de noves teràpies centrades en la recuperació funcional, i no en la preservació, per a les malalties de la neurona motora.

L'administració d'un AAV que indueix l'expressió d'Nrg1-I amb el promotor desmina ha permès la infecció adequada d'un gran nombre de músculs esquelètics. Amb aquesta estratègia hem pogut produir un efecte beneficiós de forma sistèmica, que podria prevenir l'evolució de la pèrdua de connexions neuromusculars en l'ELA. De totes maneres els nivells d'expressió d'Nrg1 tipus I administrada intravascularment sota el promotor de desmina, malgrat que abasta un gran nombre de músculs, són inferiors en comparació amb els que s'obtenen després de la injecció intramuscular directa sota el promotor de CMV. Els resultats obtinguts en els assajos clínics de teràpia gènica amb pacients d'SMA o DMD mitjançant administració intravenosa demostren que els títols virals necessaris per assolir efectes terapèutics en les motoneurons han de ser molt superiors a d'altres teixits. Millores subsegüents en l'eficiència del vector viral possibilitaran l'augment d'aquests nivells d'expressió d'Nrg1 per via intravascular per assolir efectes beneficiosos més amplis sense comprometre la bioseguretat del pacient.

Els resultats obtinguts amb AAV-Nrg1 tipus III permeten preservar les motoneurons així com les seves connexions sinàptiques i reduir la resposta microglial, i promouen una millora funcional significativa. Aquests resultats corroboren la nostra hipòtesi inicial i aporten un nou tipus de teràpia gènica aplicable a les malalties de les motoneurons.

Finalment, s'ha pogut abordar l'estudi de la teràpia gènica combinada que havíem previst, millorada, mitjançant la injecció simultània de vectors virals AAV-Desmina-Nrg1-I per via endovenosa per transduir Nrg1-I en la musculatura esquelètica i AAV-Nrg1-III (FL) per produir expressió d'Nrg1-III en medul·la espinal. La preservació de la funció motora que s'obté amb tots dos tractaments per separat és semblant a la que s'assoleix amb el tractament simultani en els ratolins SOD1G93A. Aquesta situació és similar als resultats amb altres tractaments combinats emprats pel nostre grup. Tot indica que la preservació motora en el model murí d'ELA arriba a un llindar que no es pot superar fàcilment encara que es combinin diverses teràpies.



## 4. Bibliografia

### Publicacions

- Mancuso R, Martínez-Muriana A, Leiva T, Gregorio D, Ariza L, Morell M, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Calvo AC, Atencia-Cibreiro G, Corfas G, Osta R, Bosch A, Navarro X.

*Neuregulin-1 promotes functional improvement by enhancing collateral sprouting in SOD1<sup>G93A</sup> ALS mice.*

Neurobiol Dis 2016, 95:168-178.

- Rubio MA, Herrando-Grabulosa M, Vilches JJ, Navarro X.

*Involvement of sensory innervation in the skin of SOD1<sup>G93A</sup> ALS mice.*

J Periph Nerv Syst 2016, 21:88-95.

- González-Fernández C, Mancuso R, del Valle J, Navarro X, Rodríguez FJ.

*Wnt signaling alteration in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice: special focus on frizzled-5 cellular expression pattern.*

PLoS One 2016, 11(5): e0155867.

- Mòdol-Caballero G, Santos D, Navarro X, Herrando-Grabulosa M.

*Neuregulin 1 reduces motoneuron cell death and promotes neurite growth in an in vitro model of motoneuron degeneration.*

Front Cell Neurosci 2018, 11:431.

- López-Font I, Sogorb-Esteve A, Javier-Torrent M, Brinkmalm G, Herrando-Grabulosa M, García-Lareu B; Turon-Sans J, Rojas-García R, Lleó A, Saura CA, Zetterberg H, Blennow K, Bosch A, Navarro X, Sáez-Valero J.

*Decreased circulating ErbB4 ectodomain fragments as a read-out of impaired signaling function in amyotrophic lateral sclerosis.*

Neurobiol Dis 2019, 124:428-438.

- García-Lareu B, Herrando-Grabulosa M, Francos-Quijorna I, Mòdol-Caballero G, Pagés-Pi G, Chillón M, Navarro X, Bosch A.

*Specific expression of GDNF in muscles as gene therapy strategy for ALS.*

En preparació.

- Mòdol-Caballero G, García-Lareu B, Bosch A, Herrando-Grabulosa M, Navarro X.  
*Increased expression of neuregulin 1 Type III improves functional outcome and motoneuron survival in SOD1G93A ALS mice.*

En preparació.

### **Comunicacions a congressos**

- Navarro X.

*Targeting non-neuronal cells for the treatment of motor neuron diseases.*

III International Congress on Research and Innovation in Neurodegenerative Diseases, CIBERNED, Màlaga, 21-23 de setembre de 2015.

- Herrando-Grabulosa M, Navarro X.

*Nous assaigs terapèutics en un model experimental d'ELA.*

Jornada de divulgació d'ELA, Societat de Neurologia, ACMCB, Barcelona, 5 de juny de 2015.

- Martínez-Muriana A, Mancuso R, Francos-Quijorna I, Olmos-Alonso A, Osta R, Perry VH, Navarro X, Gomez-Nicola D, López-Vales R.

*CSF1R blockade slows the progression of amyotrophic lateral sclerosis by reducing microgliosis and invasion of macrophages into peripheral nerves.*

European Network for the Cure of ALS, ENCALS Meeting 2016, Milà, 19-21 de maig de 2016.

- Herrando-Grabulosa M, Garcia-Lareu B, Mancuso R, Martinez-Muriana A, Mòdol-Caballero G, Bosch A, Navarro X.

*Neuregulin and ErbB4 receptor abnormalities in Amyotrophic Lateral Sclerosis.*

European Network for the Cure of ALS, ENCALS Meeting 2016, Milà, 19-21 de maig de 2016.

- García-Lareu B, Herrando-Grabulosa M, Francos-Quijorna I, Mòdol G, Navarro X, Bosch A.

*Specific and global transduction of skeletal and heart muscles in wild type and SOD1 transgenic mice.*

XIII Jornada Científica del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, 6 de juny de 2016.

- Herrando-Grabulosa M, García-Lareu B, Mancuso R, Martínez-Muriana A, Mòdol-Caballero G, Bosch A, Navarro X.

*Abnormalities of the neuregulin and ErbB4 receptor pathway in amyotrophic lateral sclerosis.*

1.<sup>er</sup> Congreso Nacional de Investigación en Esclerosis Lateral Amiotrófica, Sevilla, 20-21 de juny de 2016.

- Mòdol-Caballero G, Herrando-Grabulosa M, Navarro X.

*In vitro assay of the neuroprotective role of neuregulin 1 against motoneuron death.*

1.<sup>er</sup> Congreso Nacional de Investigación en Esclerosis Lateral Amiotrófica, Sevilla, 20-21 de juny de 2016.

- Herrando-Grabulosa M, Garcia-Lareu B, Mancuso R, Martinez-Muriana A, Mòdol-Caballero G, Bosch A, Navarro X.

*Abnormalities of the neuregulin and ErbB4 receptor pathway in Amyotrophic Lateral Sclerosis.*

Program No 312.04/M16. 2016 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, novembre de 2016.

- Mòdol-Caballero G, Herrando-Grabulosa M, Santos D, Navarro X. Neuregulin 1 reduces motoneuron cell death, neuroinflammation and promotes neurite outgrowth in a peripheral nerve injury in vitro model.

4th International Symposium on Peripheral Nerve Regeneration, Barcelona, 6-8 de juliol de 2017.

- Rubio MA, Herrando-Grabulosa M, Vilches JJ, Navarro X.

*Small fiber neuropathy characterization in the SO1G93A ALS mouse model.*

2017 PNS Annual Meeting, Sitges, 8-12 de juliol de 2017.

- Navarro X.

*Neuregulin 1 reduces motoneuron cell death, neuroinflammation and promotes neurite outgrowth in an Amyotrophic Lateral Sclerosis in vitro model.*

Alzheimer's Global Summit & XI CIBERNED Scientific Forum, Lisboa, 20-22 de setembre de 2017.

- García-Lareu B, Herrando-Grabulosa M, Francos-Quijorna I, Mòdol G, Navarro X, Bosch A.  
*Specific expression of GDNF in muscles as gene therapy strategy for ALS.*  
9th Biennial Congress of the Spanish Society for Gene & Cell Therapy, Mallorca, 14-16 de març de 2018.
  
- Mòdol-Caballero G, Santos D, Navarro X, Herrando-Grabulosa M.  
*Neuregulin 1 Reduces Motoneuron Cell Death and Promotes Neurite Growth in an in vitro Model of Motoneuron Degeneration.*  
2018 ENCALS, Oxford, 20-22 de juny de 2018.
  
- Herrando-Grabulosa M, Mòdol-Caballero G, García-Lareu B, Bosch A, Navarro X.  
*Neuregulin 1 Type III gene therapy improves SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis.*  
2018 ENCALS, Oxford, 20-22 de juny de 2018.
  
- Herrando-Grabulosa M, Mòdol-Caballero G, García-Lareu B, Bosch A, Navarro X.  
*Neuregulin 1 Type III gene therapy improves SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis.*  
VI International Congress on Research and Innovation in Neurodegenerative Diseases, CIBERNED, Santiago de Compostela, 19-21 de setembre de 2018.
  
- García-Lareu B, Herrando-Grabulosa M, Francos-Quijorna I, Mòdol-Caballero G, Pagés-Pi G, Chillón M, Navarro X, Bosch A.  
*Specific expression of GDNF in muscles as gene therapy strategy for ALS.*  
VI International Congress on Research and Innovation in Neurodegenerative Diseases, CIBERNED, Santiago de Compostela, 19-21 de setembre de 2018.
  
- Sogorb-Esteve A, Lopez-Font I, Javier-Torrent M, Brinkmalm G, Herrando-Grabulosa M, García Lareu B, Rojas-García R, Lleó A, Saura CA, Zetterberg H, Blennow K, Bosch A, Navarro X, Sáez-Valero J.  
*Decreased circulating ErbB4 ectodomain fragments in amyotrophic lateral sclerosis.*  
VI International Congress on Research and Innovation in Neurodegenerative Diseases, CIBERNED, Santiago de Compostela, 19-21 de setembre de 2018.

- García-Lareu B, Herrando-Grabulosa M, Francos-Quijorna I, Mòdol G, Navarro X, Bosch A.

*Specific expression of GDNF in muscles as gene therapy strategy for ALS.*

XI Simposi de Neurobiologia. Societat Catalana de Biologia, Barcelona, 12-13 de novembre de 2018.

### **Treballs de fi de màster**

- Guillem Mòdol.

*Effect of Neuregulin-1 (NRG1) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in vitro models.*

Directors: Mireia Herrando, Xavier Navarro.

Màster de Neurociències, UAB, 2015.

- Guillermo Alegre.

*Effects of Sigma 1 receptor modulators on a cell model of Amyotrophic Lateral Sclerosis.*

Directors: Mireia Herrando, Xavier Navarro.

Màster de Neurociències, UAB, 2016.

### **Tesis doctorals**

- Guillem Mòdol Caballero.

*Gene therapy targeting Neuregulin-1 for amyotrophic lateral sclerosis (ALS).*

Directors: Mireia Herrando, Xavier Navarro.

Programa de doctorat de Neurociències, UAB, dipòsit previst per a l'abril de 2019.