



MODULACIÓ DEL DÈFICIT DE LA PLASTICITAT SINÀPTICA COM A ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA EN LA MALALTIA DE HUNTINGTON

Jordi Alberch Vié

Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

Isabel Pérez Otaño

Institut de Neurociències. Universitat Miguel Hernández. Alacant

Quin era l'objectiu del projecte?

Identificar vies intracel·lulars implicades en plasticitat neuronal afectades per la huntingtina mutada com a possibles dianes terapèutiques per millorar les alteracions motores i cognitives en la malaltia de Huntington. Es van estudiar els mecanismes reguladors de la plasticitat neuronal i l'activitat sinàptica en models *in vivo* i *in vitro* d'aquesta malaltia, principalment la senyalització per el sistema BDNF/TrkB/p75 i la regulació de l'equilibri excitació/inhibició en els circuits dels ganglis basals.

Què han descobert?

Hem desenvolupat un nou mètode per mesurar l'activitat de les xarxes neuronals: l'anàlisi i l'enregistrament d'imatges de calci d'alta potència mitjançant el programari NETCAL. Es tracta d'un nou mètode per a la detecció de fàrmacs amb un enfocament terapèutic diferent i innovador basat en la patologia de la xarxa neuronal. També hem identificat noves molècules amb un possible efecte terapèutic en els models de malaltia de Huntington per recuperar la disfunció motora i/o cognitiva. Els nostres resultats van mostrar que la inhibició aberrant dins del nucli estriat és responsable de la disfunció de la xarxa neuronal en la malaltia de Huntington i que l'augment de l'activitat dels receptors NMDA restaura parcialment la disfunció de la xarxa neuronal.

Finalment, hem descrit com a aproximació terapèutica el restabliment de la funció de la via corticoestriatal. L'estimulació optogenètica de la via corticoestriatal i la reducció de l'expressió de GluN3A en el nucli estriat poden revertir els símptomes motors en models de la malaltia de Huntington.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Aquests resultats proporcionen informació important per al desenvolupament de teràpies adreçades no només a la malaltia de Huntington, sinó a altres trastorns cognitius, com la malaltia d'Alzheimer. La manca de tractaments efectius per a aquestes malalties té un gran impacte social i econòmic, a més dels problemes psicològics no només per als pacients, sinó també per a les seves famílies. Així, doncs, hi ha la necessitat de desenvolupar teràpies efectives per als trastorns neurodegeneratius i, en aquest escenari, els nostres resultats proporcionen dades per desenvolupar nous tractaments per millorar la qualitat de vida de la comunitat de la malaltia de Huntington.