



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

Xavier Navarro Acebes

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

Quin era l'objectiu del projecte?

Promoure la supervivència de les motoneurons i la millora funcional en el ratolí SOD1G93A, model d'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) utilitzant estratègies de teràpia gènica per sobrerregular neuregulina 1 (Nrg1) a nivell dels músculs i de la medul·la espinal. Aquesta és una aproximació innovadora per al tractament de les malalties degeneratives que afecten les motoneurons.

Què han descobert?

De forma resumida, hem descobert que hi ha una disminució de l'expressió de Nrg1 a la medul·la espinal en l'ELA i alteracions de l'expressió dels seus receptors ErbB4, i que l'addició de Nrg1 en cultiu millora la supervivència de les motoneurons espinals enfront d'un dany excitotòxic. A més, hem comprovat que l'increment de l'expressió de Nrg1 tipus I en el múscul esquelètic promou la ramificació dels axons motors i el manteniment de les connexions sinàptiques, tant en el model d'ELA, com també després de lesions d'arrels espinals, i hem desenvolupat un vector AAV que, sota el promotor desmina, permet la transducció de Nrg1 a un ampli nombre de músculs esquelètics dels ratolins transgènics, cosa que fa viable la teràpia gènica sistèmica. Finalment, hem descobert que l'augment d'expressió de la Nrg1 tipus III a nivell de 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.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

En conjunt, els resultats obtinguts en aquest projecte corroboren la nostra hipòtesi inicial i aporten una nova aproximació de teràpia gènica aplicable a les malalties de les motoneurones. Particularment rellevant és la implementació d'un vector viral que, sota el promotor de desmina, possibilita la transfecció de molts músculs amb una única injecció endovenosa. Estudis posteriors han de corroborar els resultats assolits per poder-ne promoure l'aplicació en un assaig en persones amb ELA.