



# Neurology perspectives



## 17375 - TDP-43 M323K: CAMBIOS METABÓLICOS EN UN MODELO CON ALTERACIONES COGNITIVAS Y MOTORAS

Godoy Corchuelo, J.M.<sup>1</sup>; Ali, Z.<sup>2</sup>; Jiménez Coca, I.<sup>1</sup>; Matias-Guiu Antem, J.<sup>1</sup>; Fisher, E.<sup>3</sup>; Cunningham, T.<sup>2</sup>; Corrochano, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. MRC Harwell Institute; <sup>3</sup>Neurology. Institute of Neurology. Neuromuscular Diseases.

### Resumen

**Objetivos:** Se han descrito mutaciones en el gen TARDBP, que codifica para TDP-43, en pacientes de ELA y en algunos de FTD. Un modelo de ratón con mutación puntual en el gen endógeno del ratón *Tardbp*, que expresa la mutación TDP-43 M323K a niveles fisiológicos, provoca una degeneración de la neurona motora de aparición tardía en heterocigosis. Nuestro objetivo es generar ratones homocigotos que superen la letalidad para poder estudiar el efecto de la mutación en los fenotipos motor y cognitivo, así como estudiar el impacto potencial de la mutación TDP43 en la regulación del metabolismo de los lípidos.

**Material y métodos:** Generamos ratones homocigotos TDP-43 M323K en un fondo híbrido F1 de C57Bl/6JxDBA/2J. Utilizamos machos y hembras para este estudio (n = 10-12 por grupo) y realizamos pruebas metabólicas, motoras y cognitivas longitudinalmente a 3-6-9-12 meses, incluyendo estudio estructural cerebral por resonancia magnética a los 3 y 12 meses.

**Resultados:** Este modelo de ratón presenta alteraciones cognitivas desde los 3 meses en el caso de la estructura cerebral y la cognición, que progresan con la edad. Los ratones homocigotos TDP-43 M323K desarrollan alteraciones motoras a partir de los 6-9 meses, junto con alteraciones en la preferencia de comida.

**Conclusión:** La mutación TDP-43 M323K en homocigosis en los ratones provoca un conjunto de alteraciones bioquímicas que dan lugar a fenotipos cognitivos, motores y metabólicos que progresan con la edad. Presentamos un modelo de ratón que permite estudiar algunas características asociadas al espectro de la enfermedad ALS-FTD.