



# Neurology perspectives



## 19546 - TDP-43 proteinopatías: características bioquímicas y moleculares del Modelo de Ratón TDP-43 M323K

Godoy Corchuelo, J.<sup>1</sup>; Ali, Z.<sup>1</sup>; García Toledo, I.<sup>1</sup>; Brito Armas, J.<sup>2</sup>; Fernández Beltrán, L.<sup>1</sup>; Jiménez, I.<sup>1</sup>; Jiménez Rodríguez, J.<sup>1</sup>; Matías-Guiu, J.<sup>3</sup>; Acevedo Arozena, A.<sup>2</sup>; Corrochano Sánchez, 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 Neurociencias. Hospital Universitario de Canarias; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

### Resumen

**Objetivos:** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa letal caracterizada por la pérdida progresiva de motoneuronas en la médula espinal y la corteza cerebral. Se han descrito mutaciones en el gen TARDBP, que codifica para el TDP-43, en muchos 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-43M323K a niveles fisiológicos, provoca una degeneración de la neurona motora muy leve y de aparición tardía. Los ratones homocigotos mueren al nacer. Nuestro objetivo es generar ratones homocigotos que superen la letalidad para poder estudiar el efecto de la mutación en los fenotipos bioquímicos y moleculares relacionados con las TDP-43 proteinopatías.

**Material y métodos:** Generamos ratones homocigotos TDP-43M323K en un fondo híbrido F1 de C57Bl/6JxDBA/2J. Utilizamos machos y hembras para este estudio y realizamos un amplio conjunto de pruebas bioquímicas y de biología molecular de forma longitudinal entre 3-12 meses de edad.

**Resultados:** Este modelo de ratón presentaba alteraciones relacionadas con la astrogliosis y microgliosis según avanza en edad. Además, la proteína TDP-43 muestra una sobreexpresión proteica sistémica, junto con un aumento de TDP-43 fosforilado. Aparecen características patológicas de las TDP-43 proteinopatías.

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