

MODULACIÓN METABÓLICA DE LA GLÍA COMO ESTRATEGIA PARA REDUCIR LA MUERTE NEURONAL EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Resumen

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo fatal que afecta a las motoneuronas y produce parálisis progresiva. La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo contribuyen a la degeneración de las motoneuronas en la ELA. Los astrocitos aislados de modelos animales portadores de la mutación SOD1G93A presentan disfunción mitocondrial asociada a toxicidad hacia motoneuronas. El tratamiento con dicloroacetato (DCA), inhibidor selectivo de la actividad de la piruvato-deshidrogenasa-quinasa (PDK), aumentó la función mitocondrial y redujo la toxicidad en cultivo. El tratamiento de ratones SOD1G93A con DCA mejoró el rendimiento motor y extendió la supervivencia. El presente proyecto propone estimular la actividad mitocondrial específicamente en los astrocitos a través de la interferencia en la expresión de PDK2, la isoforma de mayor expresión en astrocitos y no expresada en las motoneuronas. Realizaremos un análisis de la expresión génica de astrocitos con inhibición mitocondrial con el fin de identificar nuevos blancos para la intervención selectiva en astrocitos. Estudiaremos los efectos del silenciamiento génico con shARN en astrocitos SOD1G93A en liberación de lactato, respirometría, análisis morfológico de la red mitocondrial y toxicidad. Por último, diseñaremos vectores virales que permitan la expresión de shARN restringida en astrocitos para tratar ratones SOD1G93A y análisis posterior de la reactividad glial, desempeño motor y supervivencia. Estos estudios contribuirán a entender la participación de la función mitocondrial en astrocitos en la muerte neuronal. Además, pueden aportar evidencia para el diseño de estrategias terapéuticas para la ELA, una enfermedad humana que aún no tiene cura.