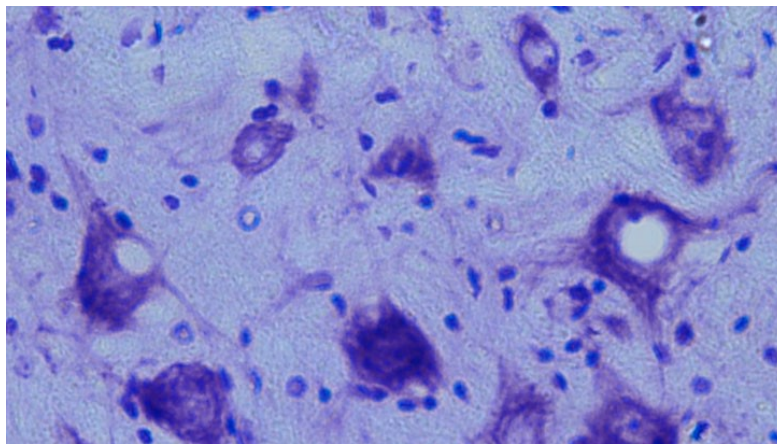


28/05/2020

L'augment de l'expressió de la Neuregulina 1 en els músculs esquelètics promou la millora funcional dels ratolins model de l'Esclerosi Lateral Amiotròfica



Un equip coordinat pel professor Xavier Navarro, del Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia, i de l'Institut de Neurociències, ha observat que incrementar l'expressió de la proteïna Neuregulina 1 tipus I en ratolins utilitzats com a model per a l'estudi de l'Esclerosi Lateral Amiotròfica (ELA) alenteix l'evolució de la malaltia. Els resultats apunten a una possible futura teràpia gènica per al tractament de l'ELA.

Imatge histològica de motoneurons de la medulla espinal d'un ratolí transgènic SOD1, mostrant algunes neurones en degeneració.

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) és una malaltia degenerativa que afecta les neurones que controlen els músculs i que ens permeten els moviments voluntaris, anomenades motoneurons, provocant-ne primer la desconexió dels músculs i posteriorment la seva degeneració i mort. Aquestes motoneurons es troben localitzades en el cervell i la medulla espinal. La degeneració gradual provoca que els músculs esquelètics s'afebleixin cada cop més fins que s'afecta el múscul essencial per la respiració, el diafragma, provocant la mort dels

pacients per fallada respiratòria. Entre un 90 i un 95 per cent de tots els casos d'ELA ocorren esporàdicament sense causa coneguda, mentre que la resta, entre un 5 i un 10 per cent són heretats i associats a un defecte genètic específic. No hi ha cap tractament eficaç per l'ELA i els pacients que la sofreixen tenen una esperança de vida de només entre dos i cinc anys.

Els mecanismes implicats en aquesta malaltia són complexos i no se'n coneix la causa principal que l'inicia. Una de les proteïnes que s'ha postulat per tenir un paper important és la Neuregulina 1 (NRG1). Hi ha diversos subtipus d'aquesta proteïna, amb diferents funcions cada una. Estudis recents han demostrat que el tipus I de la NRG1 (NRG1-I) és essencial en la connexió de les neurones amb els músculs, així com altres han senyalat que el tipus III de la NRG1 es troba expressada en un nivell més baix en la medul·la espinal dels pacients amb la malaltia així com en el model de ratolí que utilitzem per estudiar l'ELA. Aquests ratolins tenen una mutació en un gen (Superòxid Dismutasa 1, SOD1) que fa que desenvolupin una malaltia amb uns símptomes similars als dels pacients.

L'objectiu del nostre estudi s'ha basat en augmentar els nivells de la proteïna NRG1-I en tota la musculatura esquelètica dels ratolins per tal d'intentar aturar o, si més no, alentir la progressió de la malaltia. Per aquest motiu hem utilitzat una tècnica anomenada teràpia gènica. Aquesta consisteix en utilitzar virus que tenen capacitat infectiva però només per augmentar l'expressió del gen d'interès, en aquest cas el de la NRG1-I en els músculs dels ratolins, que posteriorment provocarà un augment de la proteïna. Aquesta tècnica permet mantenir l'expressió del nostre gen d'interès durant tota l'evolució de la malaltia d'una manera eficaç. Els resultats van mostrar que els ratolins que tenien uns nivells més alts de NRG1-I començaven a desenvolupar els símptomes de la malaltia més tard així com també tenien una progressió de la malaltia més lenta. A més a més aquesta teràpia promovia un increment del nombre de motoneurons a la medul·la espinal respecte als ratolins control, així com també hi havia una major preservació de les connexions d'aquestes amb els músculs esquelètics. Per tant, la proteïna NRG1-I té un paper important en l'evolució de la malaltia i els nostres resultats mostren que aquesta teràpia podria ser considerada en el futur com a tractament per l'ELA.

Xavier Navarro Acebes

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia.

Institut de Neurociències.

Universitat Autònoma de Barcelona.

xavier.navarro@uab.cat

Referències

Mòdol-Caballero G, Herrando-Grabulosa M, García-Lareu B, Solanes N, Verdés S, Osta R, Francos-Quijorna I, López-Vales R, Calvo AC, Bosch A, Navarro X. **Gene therapy for overexpressing Neuregulin 1 type I in skeletal muscles promotes functional improvement in the SOD1(G93A) ALS mice.** *Neurobiol Dis* 2020; 137:104793.
doi: 10.1016/j.nbd.2020.104793.

[View low-bandwidth version](#)