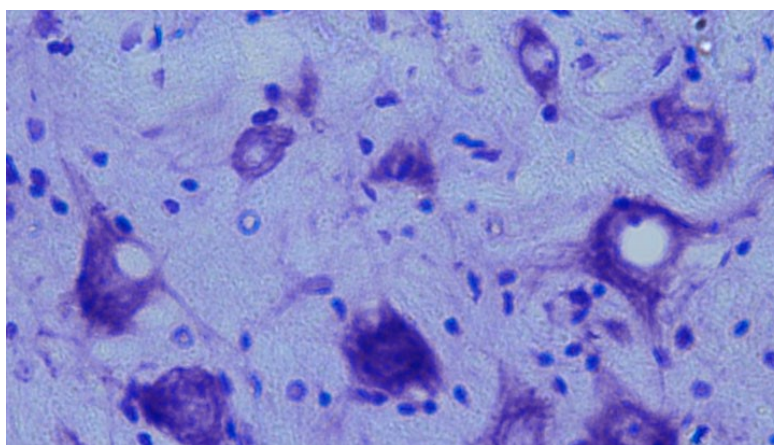


28/05/2020

## **El aumento de la expresión de la neuregulina 1 en los músculos esqueléticos promueve la mejora funcional de los ratones modelo de la Esclerosis Lateral Amiotrófica**



Un equipo coordinado por el profesor Xavier Navarro, del Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología y del Instituto de Neurociencias ha observado que incrementar la expresión de la proteína neuregulina 1 tipo I en ratones utilizados como modelo para el estudio de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) ralentiza la evolución de la enfermedad. Los resultados apuntan a una posible futura terapia génica para el tratamiento de la ELA.

Imagen histológica de motoneuronas de la médula espinal de un ratón transgénico SOD1, mostrando algunas neuronas en degeneración.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa que afecta las neuronas que controlan los músculos y que permiten los movimientos voluntarios, llamadas motoneuronas, provocando primero su desconexión de los músculos y posteriormente su degeneración y muerte. Estas motoneuronas se encuentran localizadas en el cerebro y la

médula espinal. La degeneración gradual provoca que los músculos esqueléticos se debiliten cada vez más hasta que se afecta el músculo esencial para la respiración, el diafragma, provocando la muerte de los pacientes por fallo respiratorio. Entre un 90 y un 95 por ciento de todos los casos de ELA ocurren esporádicamente sin causa conocida, mientras que el resto, entre 5 y 10 por ciento son hereditarios y asociados a un defecto genético específico. No hay ningún tratamiento eficaz para la ELA y los pacientes que la sufren tienen una esperanza de vida tan sólo entre dos y cinco años.

Los mecanismos implicados en esta enfermedad son complejos y no se conoce la causa principal que la inicia. Una de las proteínas que se ha postulado para tener un papel importante es la Neuregulina 1 (NRG1). Existen varios subtipos de esta proteína, con diferentes funciones cada una. Estudios recientes han demostrado que el tipo I de la NRG1 (NRG1-I) es esencial en la conexión de las neuronas con los músculos, así como otros han señalado que el tipo III de la NRG1 se encuentra disminuida en la médula espinal de los pacientes con la enfermedad, así como en el modelo de ratón que utilizamos para estudiar la ELA. Estos ratones tienen una mutación en un gen (superóxido dismutasa 1, SOD1) que hace que desarrollen una enfermedad con unos síntomas similares a los de los pacientes.

El objetivo de nuestro estudio se ha basado en aumentar los niveles de la proteína NRG1-I en toda la musculatura esquelética de los ratones para intentar detener o al menos, ralentizar la progresión de la enfermedad. Por este motivo hemos utilizado una técnica llamada terapia génica. Esta consiste en utilizar virus que tienen capacidad infectiva pero sólo para aumentar la expresión del gen de interés, en este caso el de la NRG1-I en los músculos de los ratones, que posteriormente provocará un aumento de la proteína. Esta técnica permite mantener la expresión de nuestro gen de interés durante toda la evolución de la enfermedad de una manera eficaz. Los resultados mostraron que los ratones que tenían unos niveles más altos de NRG1-I comenzaban a desarrollar los síntomas de la enfermedad más tarde, así como también tenían una progresión de la enfermedad más lenta. Además, esta terapia promovía un aumento del número de motoneuronas en la médula espinal respecto a los ratones control, así como también una mayor preservación de las conexiones de éstas con los músculos esqueléticos. Por lo tanto, la proteína NRG1-I tiene un papel importante en la evolución de la enfermedad y nuestros resultados muestran que esta terapia podría ser considerada en el futuro como tratamiento para la ELA.

#### **Xavier Navarro Acebes**

Departamento de Biología Celular, de Fisiología y de Immunología.  
Instituto de Neurociencias.  
Universitat Autònoma de Barcelona.  
[xavier.navarro@uab.cat](mailto:xavier.navarro@uab.cat)

#### **Referencias**

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](#)