

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa letal que afecta al Sistema Nervioso Central, en la cual se produce una pérdida progresiva de las motoneuronas superiores e inferiores cuya etiología no es bien conocida, siendo esta una suma de factores tanto genéticos como ambientales (1). Esta patología cursa con alteraciones del metabolismo lipídico tanto en modelos animales como en pacientes, aunque se desconoce el origen y la evolución de estas alteraciones (2).

Tenemos indicios que nos llevan a hipotetizar que la regulación del metabolismo del colesterol podría ser de las primeras alteraciones en la médula espinal de ratones SOD1^{G93A}(3). Para ello analizamos la expresión génica de genes reguladores del metabolismo del colesterol en muestras de médula espinal de ratones SOD1^{G93A} de 90 días mediante PCR cuantitativa, así como los niveles de proteínas relacionadas con el acúmulo de ésteres de colesterol, como PLIN2.

METODOLOGIA

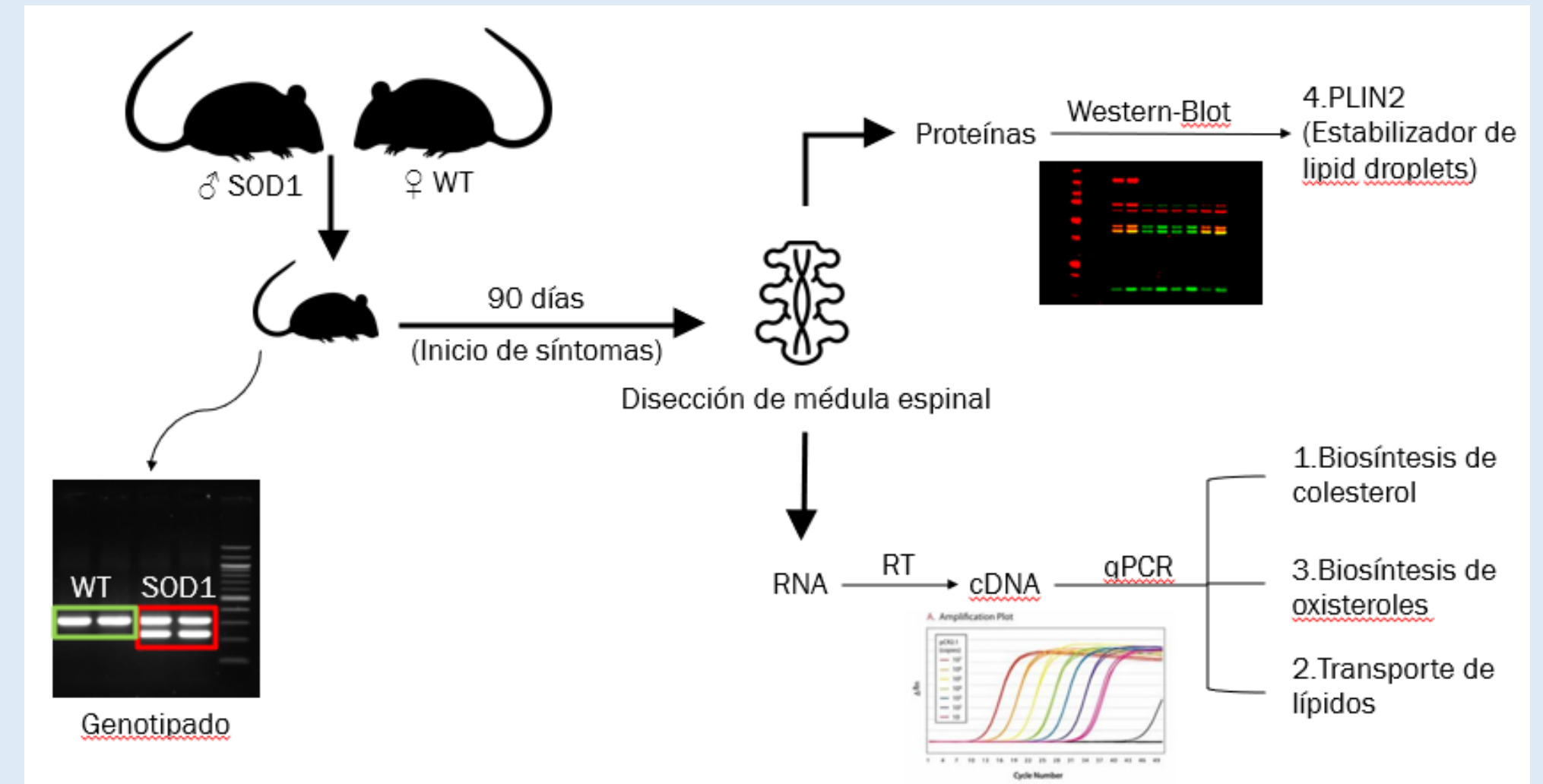


Figura 1. Esquema resumen de la metodología empleada en el estudio.

RESULTADOS

1. EXPRESIÓN DE GENES DE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL (Médula espinal, ♀ 90 días)

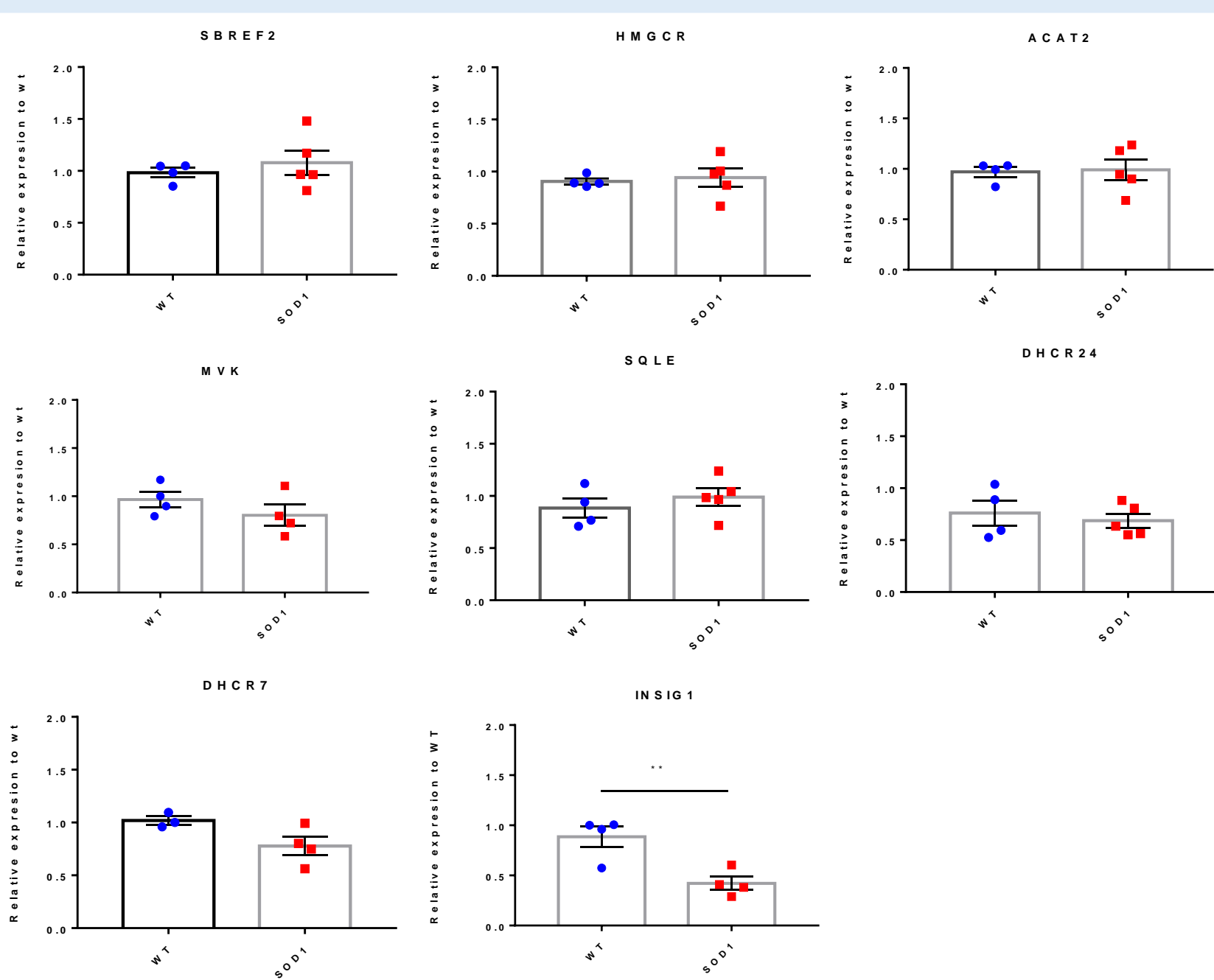


Figura 2. Los valores de la qPCR se normalizaron de acuerdo al control endógeno (S16) en el grupo WT. Los datos se presentan como la media \pm error estándar de la media (SEM). Se establece como significativo: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$.

3. EXPRESIÓN DE GENES DE LA BIOSÍNTESIS DE OXISTEROLES (Médula espinal, ♀ 90 días)

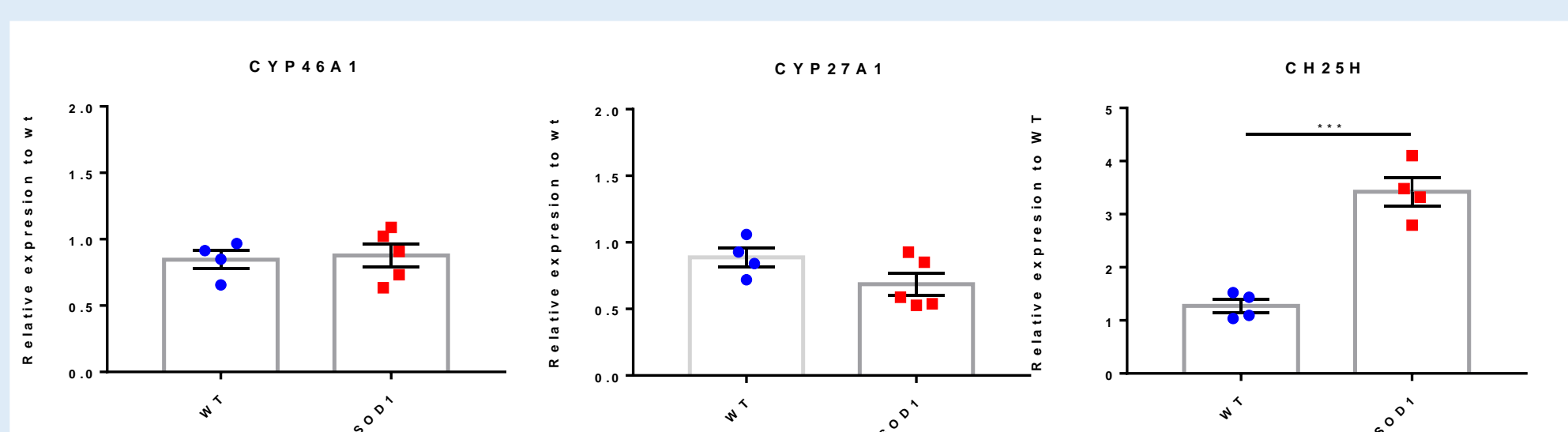


Figura 4. Los valores de la qPCR se normalizaron de acuerdo al control endógeno (S16) en el grupo WT. Los datos se presentan como la media \pm error estándar de la media (SEM). Se establece como significativo: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$.

2. EXPRESIÓN DE GENES DEL TRANSPORTE DE LÍPIDOS (Médula espinal, ♀ 90 días)

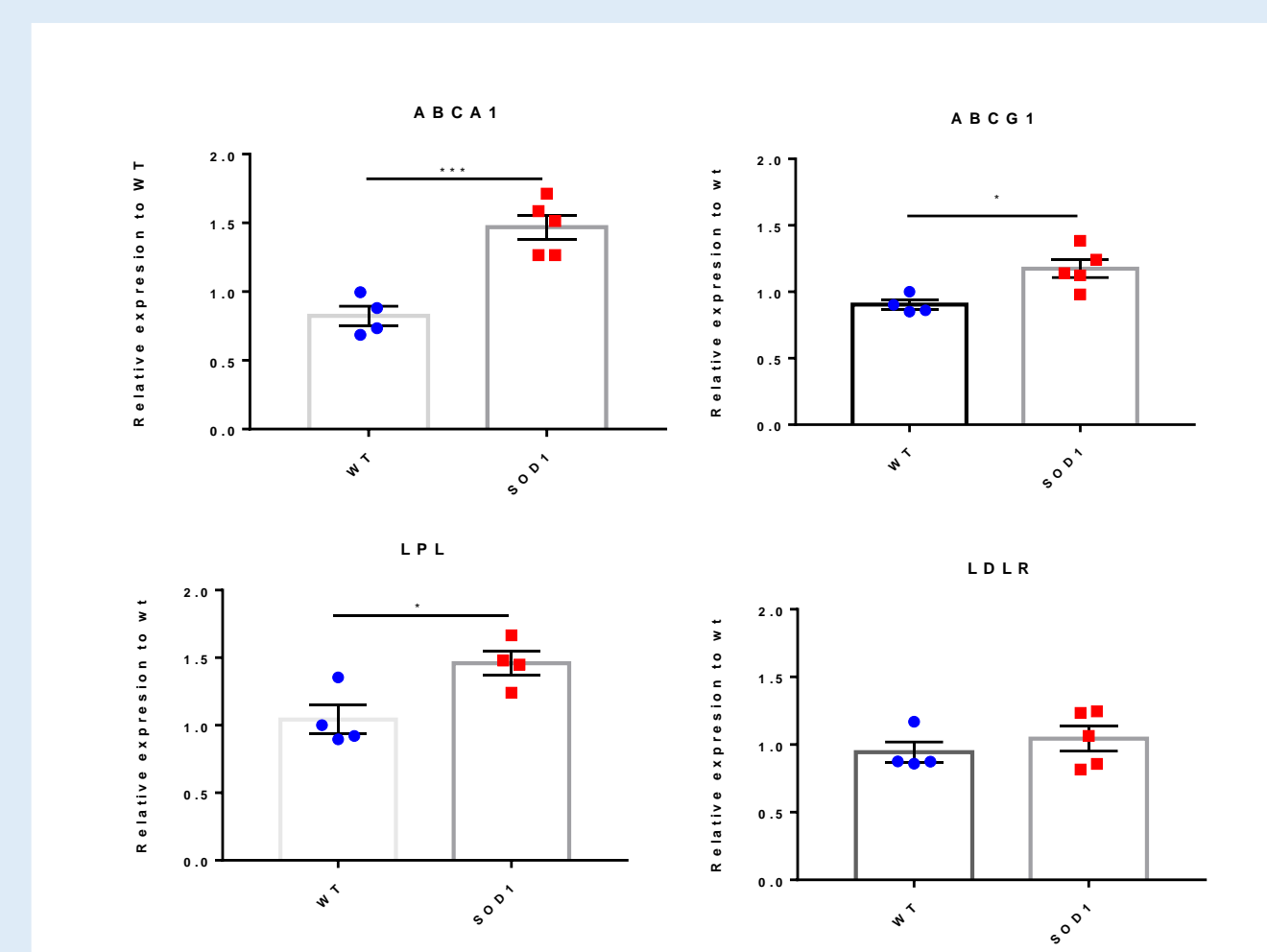


Figura 3. Los valores de la qPCR se normalizaron de acuerdo al control endógeno (S16) en el grupo WT. Los datos se presentan como la media \pm error estándar de la media (SEM). Se establece como significativo: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$.

4. CUANTIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA PLIN2 (ESTABILIZADOR DE LIPID DROPLETS) (Médula espinal, ♀ 90 días)

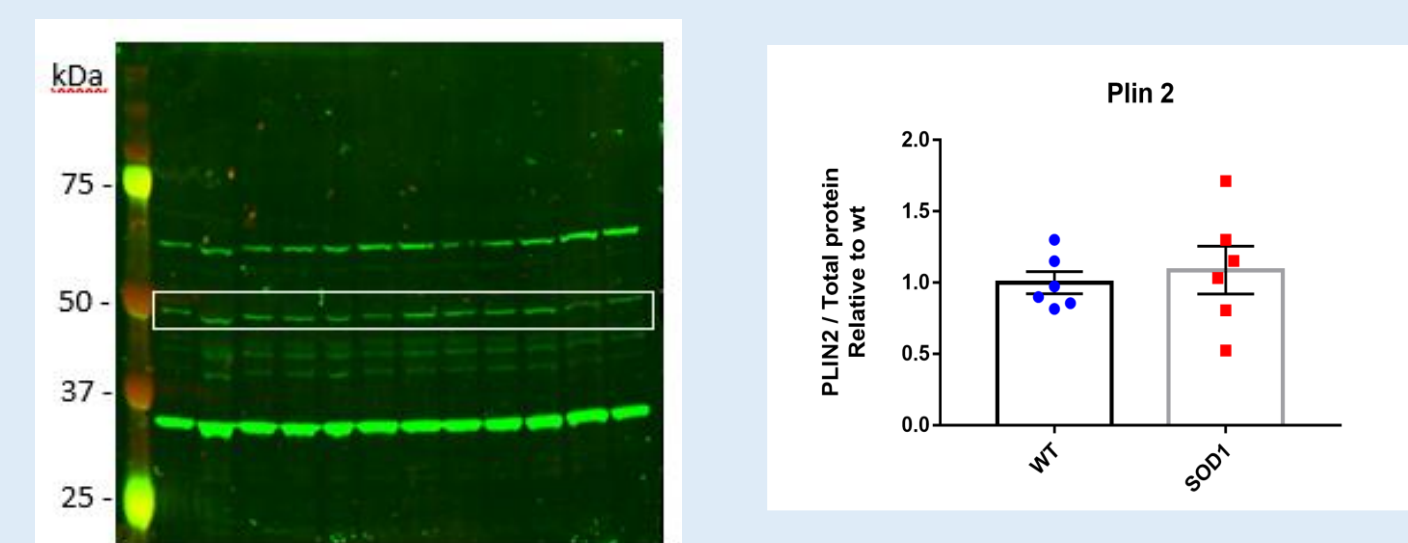


Figura 5. Los valores del Western-Blot se normalizaron corrigiendo con la cantidad de proteína total. Los datos se presentan como la media \pm error estándar de la media (SEM). Se establece como significativo: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$.

CONCLUSIÓN

1. La síntesis de colesterol no está significativamente alterada en estadios tempranos en la médula del modelo SOD1^{G93A}.
2. En los genes relacionados con el transporte de lípidos encontramos diferencias significativas, estando estos sobreexpresados y por tanto favoreciendo que se produzca el transporte de lípidos.
3. En la síntesis de oxisteroles los niveles de 25-hidroxicolesterol parecen estar aumentados debido al aumento en la expresión del gen *Ch25h*.
4. En la médula de ratones SOD1^{G93A} en estadios tempranos de la enfermedad, no hay cambios en la expresión de la proteína PLIN2 por lo que no parece haber un aumento de gotas lipídicas estabilizadas por PLIN2.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P. J., Simmons, Z., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. Nature reviews. Disease primers, 3, 17071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
- (2) Godoy-Corchuelo, J. M., Fernández-Beltrán, L. C., Ali, Z., Gil-Moreno, M. J., López-Carbonero, J. I., Guerrero-Sola, A., Larrad-Sainz, A., Matias-Guiú, J., Matias-Guiú, J. A., Cunningham, T. J., & Corrochano, S. (2022). Lipid Metabolic Alterations in the ALS-FTD Spectrum of Disorders. Biomedicine, 10(5), 1105. <https://doi.org/10.3390/biomed10051105>
- (3) Fernández-Beltrán, L. C., Godoy-Corchuelo, J. M., Losa-Fontangordo, M., Williams, D., Matias-Guiú, J., & Corrochano, S. (2021). A Transcriptomic Meta-Analysis Shows Lipid Metabolism Dysregulation as an Early Pathological Mechanism in the Spinal Cord of SOD1 Mice. International journal of molecular sciences, 22(17), 9553. <https://doi.org/10.3390/ijms22179553>