



POTENCIACIÓ DELS MECANISMES ENDÒGENS DE NEUROPROTECCIÓ I REPARACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS DESPRÉS D'UN DANY AGUT

Catalina Casas Louzao

Institut de Neurociències UAB

Valerie Petegnief

Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona

Assumpció Bosch Merino

Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica UAB

Quin era l'objectiu del projecte?

Aprofundir en els coneixements científics sobre els mecanismes endògens de neuroprotecció, que de forma natural s'activen a les neurones que pateixen les conseqüències d'una lesió, per tal d'utilitzar-los per al disseny de noves estratègies terapèutiques efectives per al dany al sistema nerviós. Una de les dianes estudiada va ser SIRT1, una deacetilasa d'histones, que intervé en respostes cel·lulars d'entorns adversos.

Què han descobert?

Hem desvelat alguns dels mecanismes moleculars de neuroprotecció que s'activen en les motoneurones de la medul·la espinal quan són sotmeses a l'arrencament del seu axó per traumatisme sobre el nervi perifèric. Això ens ha permès descobrir una nova combinació de fàrmacs que exerceix un efecte neuroprotector, antiinflamatori i regenerador del sistema nerviós en un model de trauma sever com l'avulsió de nervi perifèric.

Tanmateix, hem descobert una espècie de vectors virals adenoassociats (els de serotip AAVrh10), que inserits intratecalment o intracranialment, transdueix les motoneurones espinals i neurones hipotalàmiques, respectivament. Això ens ha permès explorar el seu potencial terapèutic per sobreexpressar la proteïna SIRT1. Els resultats obtinguts demostren que aquesta estratègia ens permet neuroprotegir les motoneurones espinals avulsionades i també reduir la transformació hemorràgica, una complicació de mal pronòstic, en un model d'isquèmia cerebral transitòria.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

La basada en la possibilitat de l'ús terapèutic tant dels fàrmacs trobats com dels vectors vírics desenvolupats per les lesions de nervi perifèric i per minvar aspectes rellevants, produïts per les isquèmies cerebrals. En el cas dels fàrmacs, creiem que la seva aplicació clínica tant en trauma sever de nervi perifèric com els casos més moderats de lesions per compressió com el túnel carpià o les hèrnies pot ser de recorregut relativament ràpid perquè es tracta d'una combinació de fàrmacs de reposició; és a dir, que la seva seguretat per a l'ús humà ja està comprovada. Pel que fa als vectors virals per a teràpia gènica, els resultats en conjunt poden semblar modestos, però són de gran potencial clínic, ja que hem desenvolupat una plataforma de teràpia gènica capaç de transduir, en models de ratolí de malaltia, un alt percentatge de motoneurones i neurones sensorials utilitzant un vector no humà, el serotip AAVrh10, mitjançant una única administració intratecal a la regió de les vèrtebres lumbars, una pràctica que es realitza habitualment a consultes externes hospitalàries, el vector arriba a través del líquid cefaloraquidi a tot el sistema nerviós.