

Identificación del proyecto

Nombre del proyecto

Regulación retrógrada de las vías de señalización neurotrófica para mantener la homeostasis de la sinapsis neuromuscular. Implicación en la ELA.

Expediente numero

PID2022-141252NB-I00

Descripción del proyecto



La interacción entre el sistema nervioso y los músculos es esencial para su función, mantenimiento o su recuperación tras una lesión. Esta comunicación empieza en la unión neuromuscular (NMJ) pero todavía se desconocen los mecanismos que la regulan, en particular, los inducidos por la contracción muscular. La contracción induce la expresión de miocinas y factores neurotróficos (NF) que podrían regular retrógradamente la función sináptica en la NMJ, lo que posiblemente contribuye a su integridad. En los últimos años, hemos estudiado extensamente la inducción de la contracción muscular para producir y secretar BDNF. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual la contracción cumple esta función y cómo ésta afecta a otros NF y miocinas generales y si mTOR está involucrado. Asimismo, hemos investigado el efecto retrógrado del BDNF sobre señalizaciones presinápticas que controlan la neurotransmisión especialmente a través de los receptores TrkB y muscarínicos (mAChR), que controlan quinasas (PKC y PKA) y la maquinaria de exocitosis. También investigamos esta señalización en un modelo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y encontramos que esta esencial vía se ve claramente afectada en el músculo y descubrimos que el ejercicio físico previene el deterioro molecular y preserva las motoneuronas. Esto abrió un nuevo y original punto de vista para ELA. En este proyecto, profundizaremos en la señalización del BDNF/TrkB inducida retrógradamente que regula la vía MAPK presináptica y su interacción con mAChR, PKC y PKA para controlar la neurotransmisión. También comenzaremos a estudiar el sistema endocanabinoide en la NMJ, sobre el cual recientemente se ha descubierto que regula la liberación de ACh pero que sigue prácticamente inexplorado en la NMJ. La desregulación de estas vías en la ELA podría disminuir la actividad sináptica y, por tanto, la protección sináptica y afectar de forma retrógrada a las motoneuronas. Por lo tanto, nuestro objetivo es investigar cómo la contracción muscular regula (1) la expresión de NFs y otras miocinas y el papel que tiene mTOR en esto, (2) las vías de señalización presináptica a través de TrkB, mAChR y el sistema canabinoide en la NMJ, para ajustar la liberación de ACh con la participación de MAPK-PKA-PKC, y (3) cómo cambian estas vías durante la ELA y si la detección del patrón molecular anómalo de la ELA puede retrasarse o revertirse mediante diferentes intensidades de ejercicio físico. El modelo será el músculo esquelético de ratas y ratones. Modelos transgénicos: SOD1G93A para ALS, RAmKO y TSCmKO para experimentos mTOR y CB1R-KO. Los medios técnicos serán neuroestimulación eléctrica ex-vivo, farmacología de la señalización mAChR/BDNF/TrkB/PKC/PKA/ECS, ELISA, inmunobloting, microarrays y técnicas ómicas, fraccionamiento de proteínas subcelulares, superresolución, microscopía confocal y electrónica, cuantificación morfométrica, microdissección por captura láser, electrofisiología y entrenamiento físico. Este proyecto formará 4 estudiantes predoctorales y se divulgará a través de múltiples canales. El equipo multidisciplinar-interuniversitario y la colaboración establecida con laboratorios internacionales permitirán alcanzar el objetivo final de aumentar el conocimiento de la función neuromuscular y proporcionar evidencias útiles para desarrollar estrategias terapéuticas con la intención de reducir el impacto de la enfermedad de ELA y otros trastornos neuromusculares, prolongando así la supervivencia.]

Financiación

Entidad financiadora

MCIN/ AEI /10.13039/501100011033/ y por FEDER Una manera de hacer Europa

Importe

135.000,00 €