

## **“TDP-43 como Marcador Bioquímico de Enfermedades Neurodegenerativas”.**

Dr. Francisco E. Baralle

Director General, International Centre for Genetic Engineering and  
Biotechnology, Padriciano 99 34012 Trieste, Italia. E-mail: [baralle@icgeb.org](mailto:baralle@icgeb.org).

Desde el descubrimiento de la participación del TDP-43 en la neurodegeneración la investigación en esta área siempre se centralizó en identificar las funciones del TDP-43 y las rutas patológicas específicas que conducen a la enfermedad.

El enfoque más popular ha sido estudiar los efectos globales sobre el metabolismo celular y la supervivencia tanto de un incremento como de una disminución del nivel de TDP-43. Sin embargo al mismo tiempo, y probablemente más importante, es una mejor comprensión de la bioquímica del TDP-43 debido a que tal conocimiento puede sugerir el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas o dar indicios sobre el daño celular original que lleva a la enfermedad. En realidad en este momento la mayor dificultad encontrada en esta búsqueda está representada por nuestra limitada capacidad para distinguir los efectos específicos del TDP-43 de desórdenes secundarios. Al mismo tiempo es aún limitado nuestro conocimiento de la estructura proteica, la cinética de combinación y los determinantes moleculares de la interacción proteína-proteína. Una mayor concentración en la bioquímica del TDP-43 nos dará una mejor capacidad para identificar y estudiar los efectos proteína-proteína en procesos celulares normales y patológicos.

El papel de la proteína TDP-43 de unión a ARN en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por su sigla en inglés) y la Degeneración Lobular Fronto temporal ((FTLD) fue descrito por primera vez en 2006. Desde entonces ha aumentado enormemente el número de laboratorios que hicieron del estudio de esta proteína su proyecto principal. La razón central de este éxito se debe fundamentalmente al hecho que la agregación anormal de TDP-43 no se ha mantenido confinada a pocos procesos neurodegenerativos sino que está hoy en el eje de un voluminoso haz de enfermedades neuronales que se han denominado colectivamente proteinopatías.

Determinar las conexiones directas entre TDP-43 y enfermedad no es fácil, y esto no promete mejorar en un futuro cercano. La mayor dificultad surge del enorme número de procesos que pueden resultar aberrantemente afectados cuando los agregados se empiezan a formar en las neuronas y glia de los pacientes y la célula comienza a sentir la disminución nuclear de la TDP-43. Comenzando por su descripción inicial como un factor de transcripción, los roles desempeñados por TDP-43 se han expandido a través de los años a regulación de empalme, estabilidad de mARN incluyendo la regulación de su propio nivel, procesamiento de microARN, transporte de mARN y control traslacional.

La posibilidad de usar TDP-43 como biomarcador para el diagnóstico temprano de proteinopatías constituye un campo de investigación de rápido crecimiento.

El razonamiento intuitivo subyacente a esta elección es identificar marcadores tempranos de inicio

de enfermedad antes de que los daños neuronales se hagan tan severos como para sólo permitir opciones terapéuticas paliativas. Además existen muchas evidentes ventajas tanto para el cuidado del paciente como para la administración si la investigación en biomarcadores puede suministrar a los clínicos y a los investigadores en clínica evaluaciones de diagnóstico y pronóstico cada vez más precisas. Finalmente, pero no menos significativo, la disponibilidad de biomarcadores tendrá un impacto muy importante al evaluar los efectos benéficos/nocivos de futuras nuevas estrategias terapéuticas que llegarán con el desarrollo de nuevos modelos de enfermedad basados en la TDP-43. Basada en estas consideraciones la investigación actual se ha concentrado en identificar modificaciones potencialmente patológicas que ocurren en una variedad de proteínas que han sido identificadas como pivotes para la neurodegeneración e incluyen: amiloide-beta, tau proteína, prion proteína, alfa-sinucleína, y ahora FUS/TLS y TDP-43.

Hasta el momento se han analizado varios tejidos/muestras de pacientes y de controles normales para determinar la presencia de niveles anómalos de TDP-43 que pudieran luego usarse como biomarcadores para diagnóstico/pronóstico de enfermedad. Más allá de los estudios de neuroimágenes y de biomarcadores clínicos, los siguientes tejidos/muestras han sido específicamente ensayados respecto de niveles/modificaciones anormales de TDP-43: 1) en fluido cerebro espinal (CSF), 2) plasma sanguíneo, 3) linfomonocitos circulatorios, 4) biopsias de piel, 5) músculo esquelético tanto en pacientes con ALS esporádico como con miositis de inclusión corporal.

Aunque muchos de estos estudios parecen prometedores en cierto grado, en muchos de estos enfoques, especialmente los que se refieren a los niveles de expresión de TDP-43 en CSF y en plasma, existe aún una superposición considerable entre enfermos y controles, lo que sugiere que serán necesarios nuevos refinamientos/estudios para lograr un potencial para diagnóstico/pronóstico de grado aceptable.