

Identificación del proyecto

Nombre del proyecto

Efecto de la actividad neuromuscular sobre la señalización sináptica muscarínica y neurotrófica. Implicación en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. (MACHALS).

Expediente numero

PID2019-106332GB-I00



Descripción del proyecto

La comunicación bidireccional 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 (UNM) pero los mecanismos que la regulan todavía se desconocen.

Varias vías de señalización que regulan la neurotransmisión son cruciales para esta interacción, especialmente los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR), el receptor tirosina quinasa B (TrkB) y receptores de adenosina, que controlan proteínas quinasas y la maquinaria de exocitosis.

En los últimos años, hemos investigado ampliamente cómo estas vías se coordinan para regular la liberación de la acetilcolina en la UNM.

Un resultado notable es que la contracción muscular regula la señalización BDNF/TrkB la cual activa retrógradamente las PKCs presinápticas para modular la función sináptica. También investigamos esta señalización en un modelo de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) encontrando que estas vías moleculares están claramente afectadas. Este resultado está en línea con la redefinición de ELA como una axonopatía distal donde la degeneración de UNMs precede a la pérdida de motoneuronas.

En este proyecto proponemos que los receptores muscarínicos participan en la señalización bidireccional entre las actividades pre y postsinápticas de la UNM y que la desregulación de las vías mAChR y TrkB -incluyendo las PKCs y PKA y sus dianas- en ELA puede disminuir la actividad sináptica y causar así una disminución de la protección de las sinapsis y afectar por tanto a las motoneuronas. La pérdida de la estrecha comunicación nervio-músculo en ELA ocasionaría el déficit motor, la atrofia muscular y la parálisis, lo que abre un nuevo y original punto de vista para ELA. Los mAChR son buenos candidatos por ser presinápticos, detectar acetilcolina y poder ajustar la liberación del neurotransmisor mediante el aumento o disminución de los potenciales de placa.

Así, nuestro objetivo es conocer (1) cómo las actividades pre y postsináptica regulan la señalización muscarínica en la UNM; (2) la interacción entre la señalización de mAChR y TrkB y (3) cómo estas vías cambian durante la progresión de la ELA y si la aparición de dichos patrones moleculares se puede retrasar o revertir mediante moduladores farmacológicos o ejercicio físico.

El modelo será el músculo esquelético de rata y ratón. Modelos transgénicos: ratón knock out para nPKCe, ratón TrkB^{F616A} y/o TrkB - TrkB^{+/-} heterocigoto, ratones modelo SOD1^{G93A} and TDP-43 de ELA.

Los medios técnicos serán estimulación ex-vivo a través del nervio, administración de agonistas y antagonistas de la vía mAChR/BDNF/TrkB/PKC/PKA, ELISA, técnicas de inmunoblot, proteómica e interactómica, fraccionamiento subcelular, microscopía confocal y de superresolución, cuantificación por morfometría, transfección, cocultivos de miocitos y motoneuronas, registros en electrofisiología y protocolos de entrenamiento físico.

Este proyecto permitirá la formación de tres estudiantes predoctorales. Al igual que en proyectos anteriores, nuestro equipo divulgará sus resultados a través de múltiples y eficientes canales y colaborará activamente con laboratorios internacionales con los que se tiene ya relación.

Financiación

Entidad financiadora

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) y Agencia Estatal de Investigación (AEI)/10.13039/501100011033

Importe

166.980,00 €