

Título: ESTUDIO DE IPSCS COMO MODELO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR: IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA - UDEA

Investigador Principal: Marlene Jiménez Del Rio

Resumen Ejecutivo: La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y heterogénea [1] que afecta a la población mundial [2]. De hecho, un estimado 5,2 millones americanos tienen la EA [3]. Para el año 2050, el número total de personas con demencia tipo Alzheimer se proyecta 13,8 millones, con 7 millones de 85 años y 6.8 millones mayores de 85 años [4]. Colombia no es la excepción a esta tendencia de la enfermedad. De hecho, se esperan 63.000 pacientes con la EAF en el país, antes del 2015. La situación se vuelve impredecible y dramática con el descubrimiento de la mutación E280A-PSEN 1 paisa en una comunidad de la región del noroeste de Colombia [5- 7]. Estas cifras predicen un alarmante problema de salud pública. Adicionalmente, se ha demostrado que la mutación E280A-PS1 paisa incrementa los depósitos del péptido beta amiloide1-42, el estrés oxidativo y la pérdida neuronal. Por otra parte, la oxidación de la proteína DJ-1, y alteraciones en la proteína PINK 1, que son proteínas antioxidantes, se han asociado con la enfermedad de Alzheimer [8]. Adicionalmente, se ha demostrado en modelos animales transgénicos de EA el incremento del τ A cuando se sobre-expresa la citoquina (C-C motivo) Ligando 2 (CCL2) -citoquina producida por las neuronas y la glía- que se ha asociado con neuroinflamación [9] y con alteraciones cognitivas tempranas en la EA [10]. Más preocupante es el hecho de que no podemos explicar adecuadamente cuáles son las causas ni los mecanismos de señalización que conducen a la muerte neuronal en condiciones de estrés y además que no exista ningún tratamiento terapéutico eficaz o definitivo destinado a reducir o retardar la clínica y los síntomas patológicos inducidos por este desorden neurológico. Esta situación muestra la necesidad imperativa de unir esfuerzos de la investigación básica, aplicada y clínica para prevenir al paciente de una muerte sin memoria [11]. En este sentido, las células madre pluripotentes humanas como las iPSCs específicas de pacientes son una fuente alternativa celular ideal ya que se pueden reprogramar, (volver inmaduras) de las células somáticas (fibroblastos de piel, maduras) de cualquier individuo y son genéticamente idénticas al donante, haciéndolas inmaduras inmunológicamente e invaluable en el uso de medicina regenerativa con baja posibilidad de rechazo y como modelos de célula específica de una enfermedad humana que confirma la patología de la enfermedad así mismo que pueden ser utilizadas para predecir la eficacia de un fármaco y su monitoreo in vitro. Las iPSCs son células inmaduras con capacidad de auto renovarse, que crecen indefinidamente, y conservan el potencial para dar lugar a todo tipo de célula del cuerpo como por ejemplo, las neuronas. Por lo tanto, en este proyecto nos proponemos el estudio de iPSCs de pacientes con la EAF PSN1 E280A y su diferenciación en neuronas como modelo de recapitulación con precisión el fenotipo de la EAF. Las iPSCs constituyen una innovadora y revolucionaria

metodología que merita ser explorada en la recapitulación de la EAF PSN1 E280A y en la medicina regenerativa. Esta investigación básica en salud establecerá un modelo celular iPSCs-neuronas EAF específico PSN1 E280A resistente al EO empleando (i) protocolos de inducción de iPSCs y diferenciación neuronal de acuerdo a Warlich y colaboradores 2011 [12,13]; (ii) por técnicas de biología molecular estándares, se realizará la sobre expresión de GPx, DJ-1 y PINK-1 en iPSCs y neuronas de pacientes FAD E280A PS-1; (iii) se evaluará y comparará la capacidad de supervivencia y protección de las iPSCs y neuronas EA E280A PSEN-1 con la sobre expresión GPx+, DJ-1+ y PINK-1+ y contra el estrés oxidativo endógeno inducido por el beta amiloide 42 y exógeno por el H₂O₂/ metales y se comparará con las neuronas EA E280A PSEN-1 controles. Esta investigación constituye el primer trabajo en Antioquia, Colombia que establecería la posibilidad de obtener iPSCs PSN1 E280A y neuronas GPx+, DJ-1+ y PINK-1+ con alta capacidad de resistir el ambiente de EO generado por el depósito excesivo de A en cerebros de pacientes con la EAF.