

## Identificación del proyecto

### Nombre del proyecto

Actividad muscular y control retrógrado de la neurotransmisión: Efecto de la señalización BDNF/TrkB/PKC en las proteínas vesiculares sinápticas

### Expediente número

SAF2015-67143-P

## Descripción del proyecto

Diversas evidencias muestran que el aumento de actividad muscular debido al ejercicio beneficia muchos aspectos de la salud humana. Las neurotrofinas son factores liberados por el músculo esquelético entre los que destaca el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que ejerce un papel preponderante en dichos beneficios. Recientemente se ha demostrado que cultivos de miotubos contráctiles secretan BDNF sugiriendo que miocitos in vivo podrían secretar BDNF como resultado de su contracción. BDNF actúa vía su receptor TrkB y regula la transmisión sináptica involucrando la actividad de los receptores de adenosina y muscarínicos. Diversos estudios muestran que la actividad neuromuscular es esencial para regular la señalización BDNF/TrkB, aunque se desconoce si la contracción muscular influye directamente en ella. Además, se ha sugerido a los agonistas de TrkB como posibles terapias en enfermedades neuromusculares con la vía TrkB/BDNF alterada. La potenciación inducida por BDNF sobre la liberación de vesículas de acetilcolina presinápticas requiere de la fosforilación de TrkB y de la activación de una o más PKC presinápticas, hasta la fecha no identificadas. Estas PKCs fosforilan diferentes moléculas clave para el funcionamiento de la maquinaria de exocitosis de vesículas esenciales para regular la neurotransmisión.

La hipótesis del presente proyecto expone que la contracción muscular es un factor clave para la regulación de la vía de señalización BDNF/TrkB, modulando isoformas de PKC presinápticas (PKCbeta1 y PKCepsilon) que fosforilan moléculas imprescindibles involucradas en el proceso de exocitosis de vesículas sinápticas (Munc18, SNAP25, Sinaptotagmina). El ejercicio físico y la disminución de la actividad motora en algunas enfermedades neuromusculares (atrofia muscular bulboespinal-SBMA- y esclerosis lateral amiotrófica-ELA-) modifica el ratio TrkB.FL/TrkB.T1 e induce cambios en los niveles de las PKCs presinápticas PKCbeta1 y PKCepsilon en el músculo esquelético. Nuestros resultados previos apoyan esta hipótesis al mostrar que la funcionalidad final de un contacto sináptico está determinado por la confluencia de diferentes receptores metabotrópicos (muscarínicos, purinérgicos y neurotróficos) sobre las PKCs.

El objetivo principal es caracterizar la cascada molecular que relaciona la contracción muscular y la optimización de la neurotransmisión y aclarar las incertidumbres relacionadas con el mecanismo de señalización del BDNF en el músculo.

El modelo utilizado será el músculo esquelético de ratas Sprague-Dawley, ratones TrkB<sup>FL/FL</sup>, TrkB<sup>+/-</sup>, SOD1<sup>G93A</sup> (para el estudio de ELA) y, el modelo 97Q y el miogénico de ratón, para el estudio de SBMA.

La metodología utilizada será la estimulación eléctrica del nervio ex-vivo, la administración de agentes específicos de la activación de la vía de señal BDNF/TrkB/PKCs, la detección de mRNA por RT-PCR, ELISA, técnicas de inmunoblot e inmunoprecipitación, fraccionamiento subcelular, hibridación in situ, microscopía confocal y de superresolución, técnicas de transfección, co-cultivos miotubosmotoneuronas, electrofisiología y entrenamiento físico.

Este proyecto pretende mejorar el conocimiento de la función que ejerce la actividad postsináptica del músculo esquelético sobre el proceso de neurotransmisión, para dar paso a nuevas estrategias moleculares y físicas que permitan recuperar o mejorar la función motora.

## Financiación

### Entidad financiadora

Ministerio de Economía, Industria y competitividad, Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional(FEDER)

### Importe

142.296,00 €



Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"