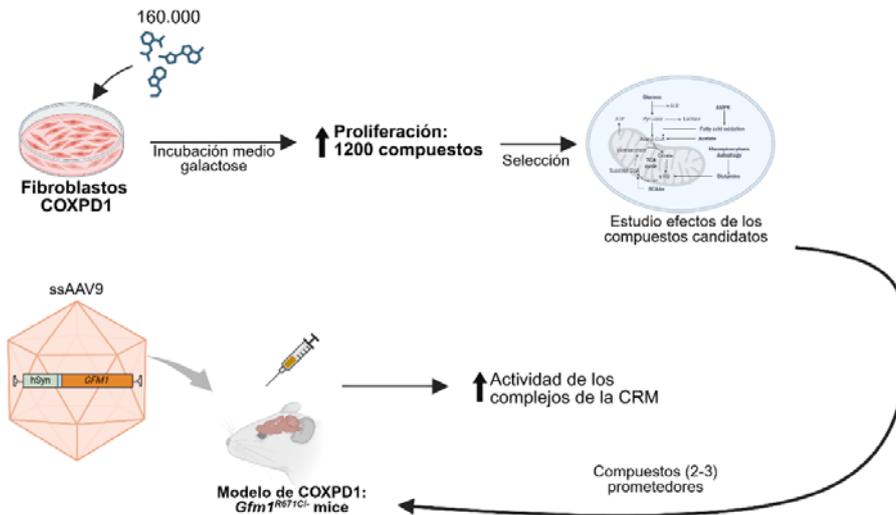




Biología
aplicada a la salud



DRUG4-COXPDI

A lo largo del proyecto se desarrollaron dos líneas experimentales orientadas a abordar la patología mitocondrial COXPD1, causada por mutaciones en el gen GFM1.

La primera línea se centró en la generación de fibroblastos inmortalizados derivados de pacientes, con el objetivo de utilizarlos en un cribado de aproximadamente 160.000 compuestos químicos, llevado a cabo en la plataforma de cribado del IRB. El propósito de esta estrategia era identificar compuestos capaces de revertir la disminución en la proliferación celular inducida por el reemplazo de glucosa por galactosa como fuente energética en el medio de cultivo. Esta caída en la proliferación celular se debe a la deficiencia respiratoria característica de los fibroblastos de pacientes con COXPD1. Aproximadamente 1.200 compuestos mostraron capacidad para aumentar la proliferación celular, de los cuales más del 50 % fueron validados mediante un método alternativo basado en microscopía de fluorescencia. Como siguiente paso, se seleccionarán los compuestos más prometedores para evaluar en detalle sus efectos sobre los fibroblastos derivados de pacientes.

Paralelamente, se desarrolló una estrategia de terapia génica utilizando vectores AAV9P31 portadores del gen humano *GFM1*, bajo el control de promotores neuronales (*SYN1*) y ubicuos (*EF1 α*). La prueba de concepto se realizó en un modelo murino KI/KO para *Gfm1*, mediante administración sistémica del vector en animales de seis semanas de edad. Se trataron 17 ratones con el vector terapéutico y 16 con vehículo, comparándolos con controles salvajes (WT). Cuatro semanas después de la inyección, se observó una transducción cerebral efectiva, con expresión detectable de la proteína GFM1 humana y restauración funcional de los complejos I y IV del sistema OXPHOS. Estas mejoras se confirmaron mediante western blot y ensayos de actividad enzimática, así como por la reversión parcial de respuestas mitocondriales compensatorias previamente observadas en el modelo murino.