

Proyecto de investigación

Título

Nuevas estrategias terapéuticas para la aciduria glutárica tipo I

Descripción

La aciduria glutárica tipo 1 (AG-I) es un trastorno neurológico grave debido a la deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH) implicada en el metabolismo de la lisina. Se ha demostrado un beneficio de la dieta baja en lisina, reduciendo la concentración de los metabolitos neurotóxicos acumulados. Sin embargo, el rango terapéutico es estrecho debido a que la L-lisina es un aminoácido esencial y a pesar del tratamiento y diagnóstico precoz, un tercio de los pacientes desarrollan daño cerebral irreversible, siendo necesarias terapias más eficaces.

El **objetivo del proyecto** consiste en desarrollar dos estrategias terapéuticas para AG-I. La primera basada en la búsqueda de chaperonas farmacológicas, ya que en esta enfermedad existen mutaciones conformacionales prevalentes que son susceptibles de responder a este tipo de terapia. La segunda, basada en la inhibición mediante oligonucleótidos antisentido del enzima alfa-aminoadípico semialdehído sintasa (AASS), inhibición del primer paso del catabolismo de la lisina que no conllevaría consecuencias clínicas. Ambas estrategias evitarían la acumulación de metabolitos neurotóxicos, previniendo así el daño cerebral.

Se evaluará el potencial terapéutico de estas estrategias, individualmente o en combinación, en modelos neuronales generados mediante CRISPR/Cas9 y en fibroblastos inmortalizados de pacientes AG-I con mutaciones conformacionales prevalentes. Se probarán varios inhibidores de AASS y 8 compuestos con posible actividad chaperona para GCDH (previamente seleccionados por nuestro grupo tras un cribado de 1200 compuestos aprobados por la FDA). Dicha evaluación se realizará mediante análisis de metabolitos, actividad y expresión GCDH, y respiración mitocondrial.

Se priorizará la estrategia más prometedora para futuros estudios preclínicos.

Periodo de ejecución: 01/06/2021- 30/11/2022

Financiación: CIBERER

Investigador Principal del Grupo Coordinador: Judit García Villoria

Investigadores participantes : Antonia Ribes, Frederic Tort y Cristina Fillat