

TERAPIA GÉNICA BASADA EN VECTORES VIRALES PARA EL TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO ASOCIADO A DEAF1 (DAND)

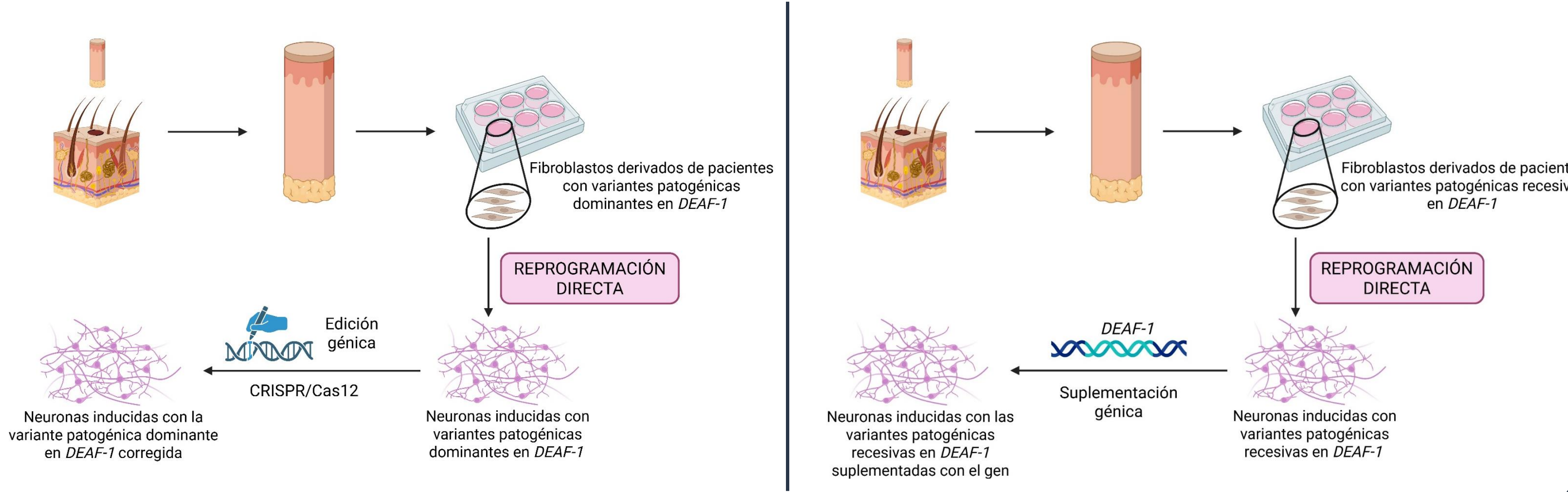
Paula Cilleros-Holgado, Paulo González-Tirado, Diana Reche-López, Ana Romero-González, Lola de la Villa-Galán, Mónica Álvarez-Córdoba, Rocío Piñero-Pérez, David Gómez-Fernández, Alejandra López-Cabrera, José Manuel Romero-Domínguez, y José Antonio Sánchez Alcázar

INTRODUCCIÓN

El trastorno del neurodesarrollo asociado a DEAF1 (DAND) es una enfermedad ultrarrara causada por variantes patogénicas en el gen *DEAF-1*, que codifica un factor de transcripción esencial para el desarrollo y la función del sistema nervioso central. Los pacientes presentan un amplio espectro clínico que incluye discapacidad intelectual, retraso grave del lenguaje, trastornos del espectro autista, hipotonía y epilepsia. Actualmente, no existe ningún tratamiento dirigido a la causa genética de la enfermedad, por lo que las opciones terapéuticas disponibles son principalmente sintomáticas.

El desarrollo de una terapia génica para DAND se enfrenta al reto de alcanzar eficazmente el sistema nervioso central debido a la barrera hematoencefálica. Para ello, este proyecto propone validar un vector viral neurotrópico desarrollado por iOZ Biotech, diseñado para facilitar la llegada del material genético al tejido nervioso tras la administración sistémica. Así, se utilizarán fibroblastos derivados de pacientes con variantes patogénicas en *DEAF-1*, que serán reprogramados para generar modelos neuronales humanos. En estos modelos se evaluará la capacidad del vector para restaurar la función del gen mediante edición CRISPR/Cas12 o suplementación génica, determinando su eficacia, seguridad y capacidad para revertir las alteraciones fisiopatológicas asociadas al síndrome DAND.

MATERIALES Y MÉTODOS



OBJETIVOS

1. Caracterizar fisiopatológicamente los fibroblastos derivados de los pacientes con variantes patogénicas en el gen *DEAF1*.
2. Generar modelos neuronales humanos *in vitro* mediante reprogramación celular.
3. Determinar la eficiencia de la transducción y los niveles de expresión del vector viral en los modelos celulares.
4. Validar la eficiencia terapéutica del vector viral neurotrópico en la restauración de la función proteica y celular.
5. Establecer el perfil de seguridad y biocompatibilidad del vector viral *in vitro*.

BIBLIOGRAFÍA

Huggenvik, J.I., et al., *Characterization of a nuclear deformed epidermal autoregulatory factor-1 (DEAF-1)-related (NUDR) transcriptional regulator protein*. Mol Endocrinol, 1998. **12**(10): p. 1619-39.

Kaid, C., et al., *Zika Virus Selectively Kills Aggressive Human Embryonal CNS Tumor Cells In Vitro and In Vivo*. Cancer Res, 2018. **78**(12): p. 3363-3374.

Terstappen, G.C., et al., *Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier*. Nat Rev Drug Discov, 2021. **20**(5): p. 362-383.