

PELAYO Y EL PEZ CEBRA AYUDAN EN LA INVESTIGACIÓN DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Nerea Gandoy Fieiras¹, Maribel Quiroga Berdeal¹

¹*Departamento de Anatomía, Producción Animal e Ciencias Clínicas Veterinarias, Universidade de Santiago de Compostela, Facultade de Veterinaria, Av. Carvalho Calero, s/n, 27002 Lugo, Galicia, Spain. nereagandoy@gmail.com*

Palabras clave: CDG; enfermedad rara; CRISPR/cas9; Zebrafish; glicosilación

Los defectos congénitos de la glicosilación, CDG por sus siglas en inglés (Congenital Disorders of Glycosylation) son enfermedades raras, muy graves y complejas debido a la multitud de tejidos y órganos que se ven afectados. En general, involucran al sistema nervioso central, músculoesquelético, inmunitario, digestivo, endocrinológico y a la coagulación. Se conocen más de 150 enfermedades dentro de este síndrome, que puede presentar diferentes fenotipos (conjunto de rasgos observables de un organismo). Se han registrado en España aproximadamente 170 pacientes, aunque es posible que el número sea más elevado. En las enfermedades raras cada afectado es único y precisa un tratamiento personalizado [1-4].

Existe una variante “ultra-rara”, de la que solamente se han descrito 18 casos en el mundo, asociada a una mutación recesiva del gen RFT1. La mayor parte de los pacientes con esta mutación mueren prematuramente o muestran síntomas graves como problemas psicomotores, epilepsia, pérdida auditiva y trastornos digestivos. Solamente se conoce un paciente en España con esta mutación, Pelayo, un pequeño superhéroe de 2 años que lucha por seguir adelante y que espera que un pequeño pez genéticamente modificado pueda arrojar luz sobre esta enfermedad y contribuir a la búsqueda de un tratamiento para los niños afectados. ¡Y no es ciencia ficción! Existen enfermedades raras a nivel mundial que han encontrado su cura por medio de estrategias similares.

Una de las mayores limitaciones en la búsqueda de genes responsables de estas enfermedades raras es la comprobación funcional, es decir, la confirmación de que ciertos cambios provocan la aparición de la enfermedad. En ese contexto, los modelos animales pueden ser una herramienta de gran valor para determinar si una variante concreta afecta a algún proceso relacionado con una enfermedad. A su vez, son una excelente herramienta para investigar los mecanismos que la desencadenan e identificar posibles opciones terapéuticas.

El pez cebra (*Danio rerio*) se ha convertido en un organismo modelo indispensable para la investigación biomédica ya que, a pesar de estar aparentemente muy distanciado filogenéticamente del hombre, posee una considerable homología con el genoma humano. El 85% de genes que provocan enfermedades en los humanos están conservados en el pez cebra. Además, es relativamente sencillo desarrollar modelos de pez cebra para el estudio de las enfermedades genéticas. Cuando se identifica la mutación asociada a una determinada enfermedad es posible reproducirla en el pez cebra, observar la sintomatología asociada y determinar los órganos y sistemas afectados a través de estudios microscópicos y moleculares.

Por ello, el principal objetivo del proyecto es desarrollar, mediante la tecnología de edición genética CRISPR-Cas9, un modelo de pez cebra que sirva para el estudio de

enfermedades “ultra-raras” en las que se hayan identificado un número muy reducido de pacientes y para las que se precisa confirmar la patogenicidad de la variante. Para ello, se empleará un subtipo del síndrome CDG asociado a una mutación en el gen RFT1 detectada en Pelayo. A partir de ahí ya dispondremos de un modelo para estudiar los potenciales factores desencadenantes, cambios histológicos, metabólicos, y fisiológicos y probar tratamientos específicos.

Agradecimientos

Mención especial a la Fecyt porque gracias a la iniciativa de la plataforma Precipita hemos podido lanzar un crowdfunding que servirá de financiación para los primeros pasos de este proyecto.

Referencias

- [1] Doudna, J.A.; Charpentier, E. Genome Editing. The New Frontier of Genome Engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014, 346, 1258096.
- [2] Chu, J.; Mir, A.; Gao, N.; Rosa, S.; Monson, C.; Sharma, V. ... & Sadler, K. C. A zebrafish model of congenital disorders of glycosylation with phosphomannose isomerase deficiency reveals an early opportunity for corrective mannose supplementation. *Disease models & mechanisms* 2013, 6(1), 95-105.
- [3] Brasil, Sandra, Carlota Pascoal, Rita Francisco, Dorinda Marques-da-Silva, Giuseppina Andreotti, Paula A. Videira, and others, ‘CDG Therapies: From Bench to Bedside’, *International Journal of Molecular Sciences*, 19.5 (2018), 1–47. <https://doi.org/10.3390/ijms19051304>
- [4] Clayton, P. T., and S. Grunewald, ‘Comprehensive Description of the Phenotype of the First Case of Congenital Disorder of Glycosylation Due to RFT1 Deficiency (CDG In)’, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32.SUPPL. 1 (2009), 139–41. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1108-x>