

# Investiga +12

## **Medicina personalizada de enfermedades mitocondriales: del diagnóstico genético al descubrimiento del fármaco mediante el uso de genes supresores como dianas farmacológicas**

Dr. Francisco Martínez Azorín

Las enfermedades mitocondriales son el resultado de un defecto en el sistema de fosforilación oxidativa (sistema OxPhos), y son un desafío desde diversos puntos de vista. Así, desde el punto de vista genético porque dos genomas distintos pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad, el genoma nuclear (nDNA) y el genoma mitocondrial (mtDNA). Y desde el punto de vista clínico debido a la multitud de síntomas diferentes que pueden ir de una enfermedad mitocondrial infantil letal a una miopatía aislada. Actualmente, los mayores desafíos en las enfermedades mitocondriales son la falta de un diagnóstico genético en muchos pacientes y la falta de tratamientos eficaces. Nuestro grupo trabaja en dos grandes líneas de investigación encaminadas a una medicina personalizada de estos pacientes: 1) diagnóstico genético de pacientes pediátricos con enfermedades mitocondriales mediante secuenciación de exoma completo (WES). 2) Búsqueda de posibles tratamientos mediante la caracterización de dianas farmacológicas y la búsqueda de posibles fármacos. La identificación de dianas farmacológicas en forma de genes supresores de los defectos genéticos se realiza mediante complementación funcional en líneas celulares de los pacientes. Estas líneas se transfectan con una librería de expresión de cDNA total en vector episomal, seguido por varios ciclos de selección metabólica en un medio altamente selectivo. Y por último, se buscan modificadores farmacológicos (fármacos) que actúen como inductores de los genes supresores. Para ello utilizamos un sistema celular con gen reportero (GFP) donde se prueban librerías de compuestos bioactivos.