

BRAIN CURE: TERAPIA PERSONALIZADA PARA LA NEURODEGENERACION POR ACUMULACION CEREBRAL DE HIERRO

José A. Sánchez Alcázar

Resumen

La neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NACH) es un grupo de trastornos neurodegenerativos raros caracterizado por disfunción del sistema nervioso central y la acumulación de hierro en determinadas áreas del cerebro que provoca la discapacidad progresiva de los pacientes.

El objetivo general de este proyecto es encontrar tratamientos personalizados eficaces usando fibroblastos y células neuronales derivadas de células iPSC (células madre pluripotentes inducidas) de los pacientes NACH. Con este objetivo, se propone la caracterización de los mecanismos fisiopatológicos en los fibroblastos y células neuronales iPSCs de pacientes con mutaciones con NACH y la evaluación de la efectividad de una librería de compuestos farmacológicos comerciales en la mejora de estas alteraciones patológicas.

El cribado farmacológico personalizado se basa en la hipótesis de que diferentes mutaciones y la variación genética interindividual pueden contribuir significativamente tanto a la susceptibilidad a las enfermedades como a la respuesta a los tratamientos farmacológicos. El objetivo de la medicina personalizada es maximizar la probabilidad de la eficacia terapéutica y reducir al mínimo el riesgo de toxicidad de los medicamentos para un paciente individual.

En una primera etapa, se llevará a cabo un cribado farmacológico en fibroblastos de los pacientes con NACH. En paralelo, se generarán células neuronales diferenciadas de células iPSC derivadas de los fibroblastos de los pacientes. Los compuestos más favorables en el cribado fibroblastos serán seleccionados para los ensayos en las células neuronales diferenciadas. Los objetivos del proyecto son eminentemente prácticos y se ajustan a las principales prioridades de investigación establecida por las asociaciones de pacientes ya que generará modelos celulares de la enfermedad, evaluará las cascadas moleculares que conducen a su desarrollo y tiene por objeto encontrar nuevas terapias personalizadas efectivas en los pacientes con NACH.

Los resultados preliminares de nuestro grupo han demostrado que los fibroblastos derivados de pacientes con NACH pueden reproducir muchas de las alteraciones patológicas que se encuentran en la enfermedad, tales como la acumulación intracelular de hierro intracelular y lipofuscina. Además, tratamientos específicos con compuestos utilizados en la práctica clínica han sido capaces de eliminar estas alteraciones patológicas. Estos resultados nos animan a proponer nuestro modelo de cribado farmacológico como una forma rápida y fácil de encontrar tratamientos personalizados para los pacientes con NACH.