

Ratones modificados genéticamente abren la puerta a la medicina personalizada en una enfermedad rara

Una investigación en la que participa la Universidad Complutense de Madrid ha utilizado un modelo de ratón avatar, generado con técnicas CRISPR, al que se le ha introducido la misma alteración genética presente en algunos pacientes con síndrome Allan-Herndon-Dudley, para poder así probar terapias dirigidas.

SINC

27/10/2022 10:45 CEST



Los ratones avatares tienen cada vez más importancia en la medicina personalizada (el ratón de la imagen no es el utilizado en este estudio). / Pixabay

Un equipo de investigación internacional liderado por la Dra Ana Guadaño en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBM, centro mixto CSIC-UAM) en el que participa la Universidad Complutense de Madrid (UCM) ha introducido en ratones –mediante **técnicas de edición genética CRISPR**–, una mutación de la proteína MCT8, encargada del transporte de hormonas tiroideas al interior celular.

Los pacientes con mutaciones en esta proteína padecen el **síndrome Allan-Herndon-Dudley**, una enfermedad rara que se manifiesta con graves alteraciones neurológicas y en la que cada paciente puede presentar una **mutación diferente de MCT8**.

En este trabajo, publicado en [Neurobiology of Disease](#), se describe el primer modelo avatar de la enfermedad, es decir, el primer animal con la misma alteración genética de varios pacientes.

“ *Es la base para poder estudiar la posible 'reparación genética' de esa mutación en un modelo animal y evaluar si se consigue evitar o revertir las graves alteraciones neurológicas que existen en estos pacientes* ”

Carmen Grijota

“El desarrollo de modelos avatares que reproduzcan de forma fiel las alteraciones de los pacientes con esa misma mutación es el primer paso hacia una terapia dirigida. Concretamente, es la base para poder estudiar la posible 'reparación genética' de esa mutación en un modelo animal y evaluar si se consigue evitar o revertir las graves alteraciones neurológicas que existen en estos pacientes”, justifica la importancia del estudio **Carmen Grijota**, investigadora del departamento de Biología Celular de la UCM y del IIBM.

Mismas alteraciones neurológicas y motoras en avatares y humanos

Para este estudio se utilizaron ratones portadores de la **mutación “P321L”**. Se realizaron pruebas para estudiar el comportamiento, los niveles de ansiedad y la capacidad de coordinación motora de los ratones. A continuación, se extrajo el cerebro de estos animales y se realizaron tinciones específicas para visualizar y estudiar diferentes tipos neuronales.

“Por último, se ha llevado a cabo un profundo **análisis informático** para entender cómo la mutación puede estar afectando a la estructura del transportador MCT8 y por tanto a su función de transporte de hormonas

tiroideas”, añade **Víctor Valcárcel**, investigador del IIBM y coautor de este trabajo.

“ *Se ha llevado a cabo un profundo análisis informático para entender cómo la mutación puede estar afectando a la estructura del transportador MCT8 y por tanto a su función de transporte de hormonas tiroideas* ”

Víctor Valcárcel

Entre las alteraciones que presentaron los ratones, se encontraron **hipotiroidismo cerebral** (falta de hormonas tiroideas en el cerebro), hipertiroidismo (exceso de hormonas tiroideas en el resto de tejidos), alteraciones en la distribución de las neuronas en la corteza cerebral y una disminución de neuronas GABAérgicas. Además, se advirtieron alteraciones en la coordinación motora y un comportamiento ansioso en los ratones mutantes. Todos estos hallazgos reflejan las alteraciones características de los pacientes de esta enfermedad.

En los siguientes pasos en esta línea de investigación, avanzan los científicos, estaría la **administración de fármacos** que mimetizan la actividad de las hormonas tiroideas, pero que no necesitan de MCT8 para pasar al interior de las células porque usan otros transportadores distintos. “La idea es comprobar si estos fármacos son capaces de llegar al cerebro del ratón mutante y mejorar todas estas alteraciones”, indica **Marina Guillén**, investigadora del IIBM.

“ *La idea es comprobar si estos fármacos son capaces de llegar al cerebro del ratón mutante y mejorar todas estas alteraciones* ”

Marina Guillén

Además de estas dos instituciones, en el trabajo participan el Instituto de Genómica Funcional de Lyon (Francia) y la Universidad de Bristol (Reino Unido).

Referencia:

Víctor Valcárcel-Hernández et al. "A CRISPR/Cas9-engineered avatar mouse model of monocarboxylate transporter 8 deficiency displays distinct neurological alterations". [Neurobiology of Disease](#)

Derechos: **Creative Commons**.

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)