



## Propuesta de Trabajo Fin de Máster

Año académico 2020-2021

### Máster en Métodos Computacionales en Ciencias

**Project Nº 44\_ASIGNADO****Título:**

Mejora de la biodistribución cerebral de vectores de alta capacidad.

**Departamento/ Laboratorio en donde se desarrolla el Proyecto:**

Terapia Génica CIMA/Lab 4.04

**Director:** Rubén Hernández Alcoceba

**Contacto:** rubenh@unav.es

**Director 2:** Ana Ricobaraza Abarquero

**Contacto:** aricobaraza@unav.es

**Resumen**

Un gran número de enfermedades neurológicas de origen genético están causadas por mutaciones en genes de gran tamaño. El desarrollo de vectores adenovirales humanos de alta capacidad (HC-Ad), capaces de albergar secuencias de ADN de hasta 37 kb, permite abordar su tratamiento por suplementación génica. Sin embargo, la aplicación de la terapia génica en el cerebro sigue presentado una importante limitación: la reducida difusión de los vectores. A la que, en el caso de los HC-Ad, se suma su tropismo preferente por astrocitos y microglía. El proyecto en el que participará el alumno se engloba dentro de otro más amplio (RTI2018-097730-B-I00, MINECO), que pretende mejorar la biodistribución cerebral de los HC-Ad y su tropismo neuronal. Las estrategias empleadas serán: (1) la optimización de las rutas de administración, con el fin de mejorar su difusión en el parénquima cerebral, combinando su administración con agentes hiperosmóticos o péptidos que faciliten su transcitosis; y (2) la modificación de las cápsides para incrementar su tropismo neuronal, mediante incorporación de dominios de unión a receptores neuronales. Con el fin de evaluar el efecto de estas aproximaciones, se empleará el gen reportero GFP-Luciferasa. Las cirugías y el procesamiento del tejido cerebral se llevarán a cabo por personal especializado. El alumno se encargará de realizar los estudios de doble inmunofluorescencia, captar las imágenes y analizarlas. Será importante conocer el grado de difusión cerebral de los vectores en cada aproximación, y el porcentaje de infección en las principales poblaciones cerebrales: neuronas, astrocitos, microglía y fibroblastos.