



---

## RESUMEN CIENTÍFICO DE LA BECA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE SINDROME CDG A PATRICIA YUSTE: PERIODO: ENERO-JUNIO 2016

La reciente caracterización funcional de las mutaciones descritas en pacientes con PMM2-CDG nos condujo a la idea de la utilización de pequeños compuestos capaces de rescatar mutantes que afectan al plegamiento de la proteína. Entre los compuestos que estamos investigando están las chaperonas farmacológicas (PC) y los reguladores de la proteostasis (PR). Ambos compuestos podrían mejorar la estabilidad de la proteína PMM2, aumentando su actividad. Es de destacar que todos los pacientes portan al menos una mutación susceptible de ser tratada con estos fármacos.

El análisis de 10.000 compuestos nos ha permitido identificar una potencial chaperona farmacológica (PC) para la enzima PMM2. La estructura química del compuesto y su falta de efecto inhibitor aparente sobre la enzima pura hace que este compuesto sea un punto de partida ideal para la optimización y las pruebas preclínicas en modelos celulares y animales. Es nuestro propósito continuar con los estudios necesarios para poder llevar el compuesto a ensayos clínicos.

Por otra parte durante el periodo de la beca concedida por la asociación hemos profundizado en el efecto de compuestos como el MG132, la carbenoxolona y el celastrol utilizando el modelo de enfermedad disponible en el laboratorio. Estos compuestos permiten aumentar la cantidad de proteína PMM2 en la célula para su mejor acceso por la PC. Los resultados mostraron que celastrol produce un aumento de la actividad en todos los mutantes PMM2 probadas debido a una inhibición del proceso de degradación y a una mejora del proceso de plegamiento. Estudios más profundos realizados nos han permitido desentrañar al menos parte del mecanismo molecular responsable del efecto de estabilización PMM2 producido por celastrol. Este efecto está relacionado con un aumento de la chaperona molecular Hsp90 y su cochaperona p23 por lo se convierten en una nueva diana terapéutica. Finalmente los estudios preliminares realizados combinando la PC y el celastrol son muy prometedores y proporcionan una prueba de concepto para desarrollar nuevos agentes terapéuticos para esta enfermedad huérfana.

Belén Pérez, PhD  
Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares  
Centro de Biología Molecular  
Departamento de Biología Molecular  
Universidad Autónoma de Madrid, 28049  
Madrid. Spain