

## ESTUDIO DEL TRATAMIENTO DE HIPEROXALURIA PRIMARIA DE TIPO I (PH1) MEDIANTE LA TRANSFERENCIA GÉNICA BASADA EN VIRUS ADENOASOCIADOS RECOMBINANTES. MODELO DE PRIMATES NO HUMANOS

Nerea Zabaleta<sup>1</sup>, David Salas<sup>1</sup>, Javier López<sup>1</sup>, Eduardo Salido<sup>2</sup>, Gloria González-Aseguinolaza<sup>1</sup>

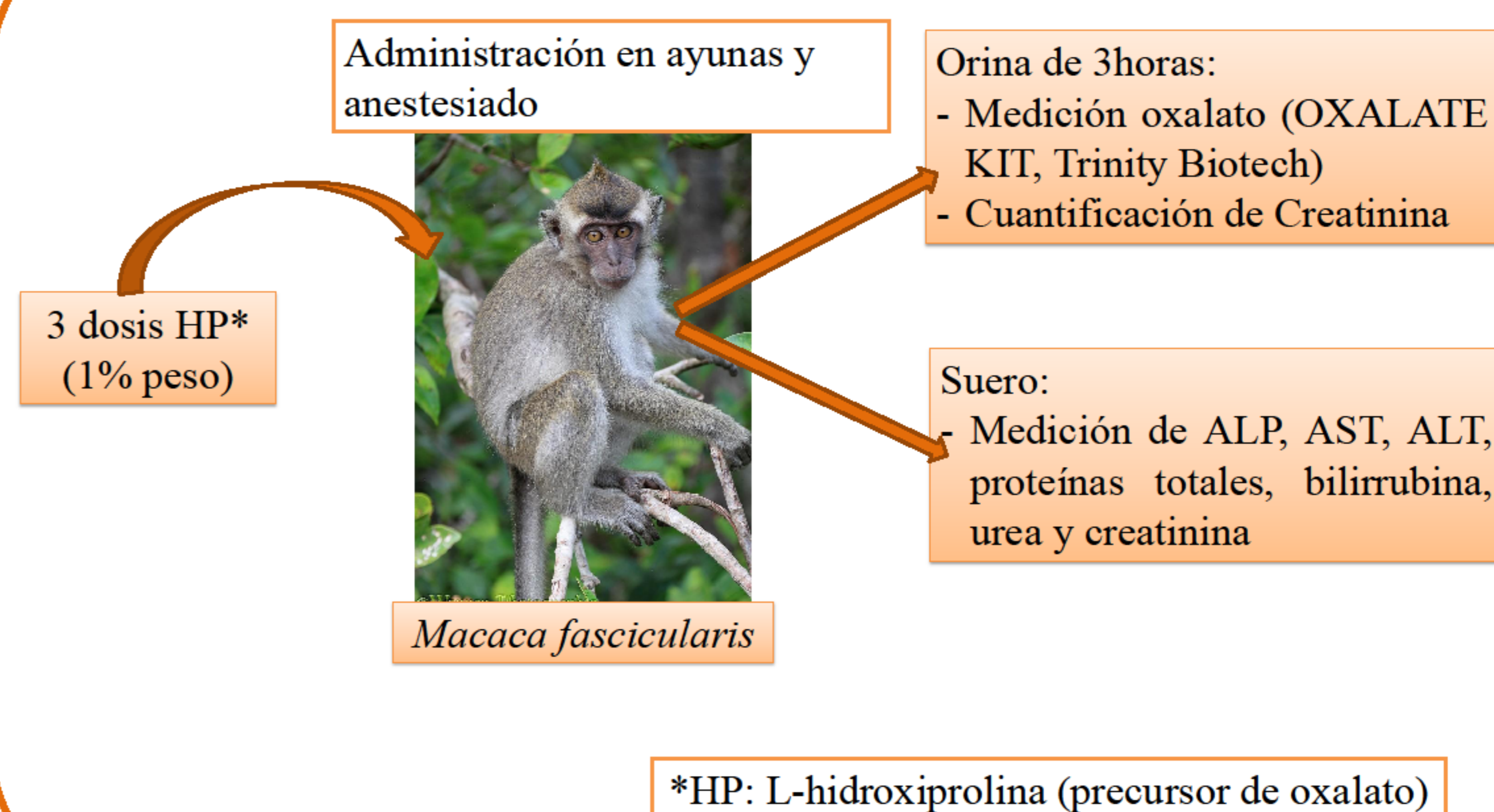
1: Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Programa de Terapia génica y Regulación de la expresión génica, Universidad de Navarra, Pamplona, España.  
2: Hospital Universitario de Canarias, Departamento de Patología, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

### Introducción

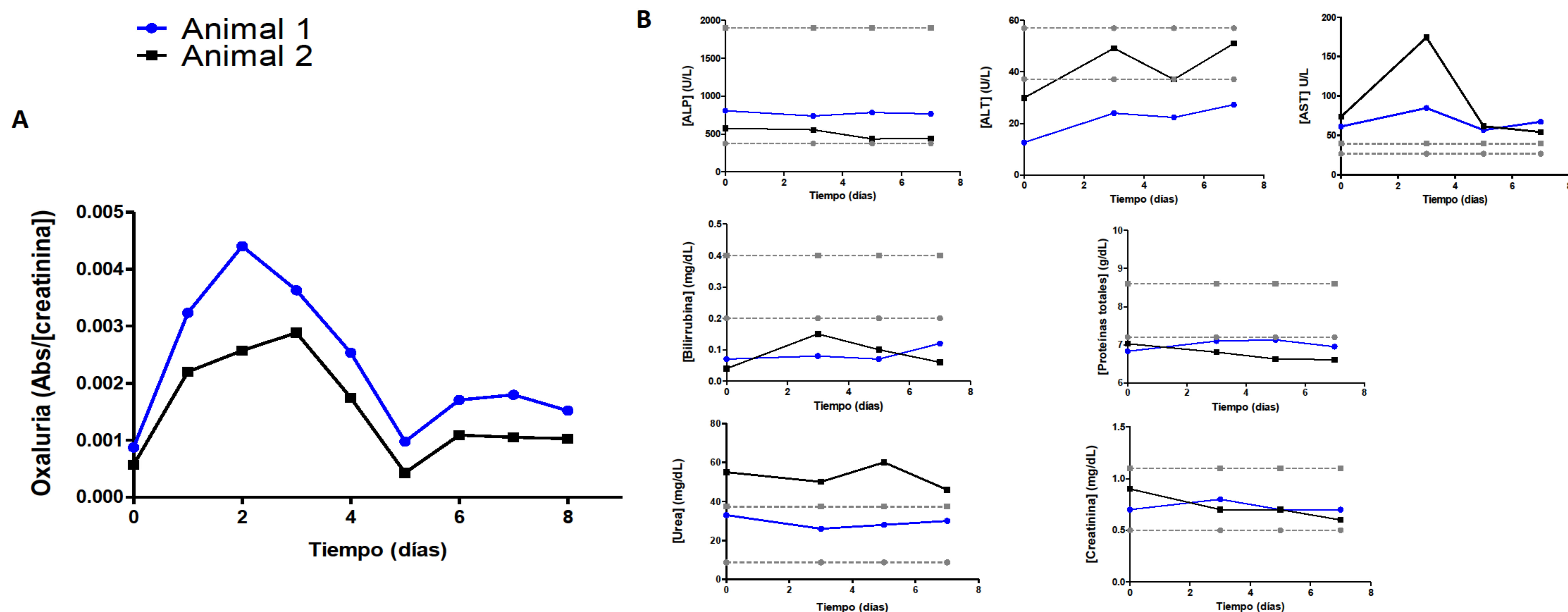
La Hiperoxaluria Primaria de tipo 1 (PH1) es una enfermedad rara de transmisión genética con herencia recesiva, caracterizada por la presencia de mutaciones en el gen AGXT, el cual codifica para la enzima hepática alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT). Los síntomas y daños tisulares asociados a la deficiencia de AGT son causados por la sobreproducción de oxalato en hígado y su deposición sistémica. El único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante de hígado, que en algunos casos debe ser acompañado de trasplante renal.

El uso de vectores de terapia génica permitiría expresar la enzima AGT funcional en un número suficiente de hepatocitos para disminuir la producción de oxalato en dichos pacientes. Se ha podido producir un virus adenoasociado (AAV) recombinante que expresa AGT, funcional y con tropismo hepático, que además, ha mostrado prometedores resultados en un modelo de PH1 de ratón. Como paso previo a su utilización clínica es importante testar su eficacia y seguridad en modelos más cercanos al paciente como los primates no humanos.

### Metodología



### Modelo de hiperoxaluria inducida



**Figura 1. A) Cinética de eliminación de oxalato** en orina de dos animales a los que se les había administrado una dosis diaria de HP correspondientes al 1% de su peso corporal durante tres días (días 0, 1 y 2). En azul están representados los valores correspondientes al animal 1 y en negro al animal 2. Los valores de absorbancia obtenidos en el test de determinación de oxalato se normalizaron con la concentración de creatinina en orina. **B) Análisis de marcadores bioquímicos séricos.** Cuantificación de fosfatasa alcalina (ALP), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, proteínas totales, urea y creatinina séricas. En azul están representados los valores correspondientes al animal 1 y en negro al animal 2, y en gris los valores de referencia para el parámetro concreto.

### Conclusiones

- La administración oral de HP produce un aumento de oxaluria en la especie *Macaca fascicularis*.
- Hemos analizado la cinética de la administración de HP y hemos creado un modelo de hiperoxaluria aguda inducida por la dieta.
- El análisis de marcadores séricos revela que hay un ligero aumento de transaminasas hepáticas, sobre todo un notable pico de AST a día 3, el cual puede deberse al exceso de trabajo que supone para el hígado el procesamiento de HP.
- El modelo creado podría servir para el estudio de la eficacia en la especie *Macaca fascicularis* del vector de terapia génica que expresa la proteína AGT funcional.

