

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA INTERFERONOPATÍAS INFANTILES



Queremos encontrar a la mayor brevedad posible un tratamiento adecuado para una interferonopatía infantil muy grave causada por la combinación de varias variantes alélicas no descritas hasta la fecha. La aproximación experimental que presentamos es innovadora porque proponemos un modelo preclínico único para la identificación de las mutaciones patogénicas causantes de la enfermedad y la identificación de un tratamiento eficaz y cuenta con un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios.

✓ **OBJETIVO**

Mínimo: 15.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ **UBICACIÓN**

Murcia





Descripción

Nuevos tratamientos para interferonopatías infantiles



¿Qué está ocurriendo?

En España existen más de 3 millones de personas que sufren enfermedades poco frecuentes. El promedio de tiempo estimado que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas hasta la consecución del diagnóstico es de 5 años. En uno de cada cinco casos transcurren 10 o más años hasta lograr el diagnóstico adecuado. El retraso diagnóstico tiene diversas consecuencias: no recibir apoyo ni tratamiento alguno (40,9%), recibir un tratamiento inadecuado (26,7%) y el agravamiento de la enfermedad (26,8%) (Feder: <http://www.enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/enfermedades-raras-en-cifras>). Los síndromes autoinflamatorios son un tipo de enfermedades raras que están causados por mutaciones en los genes que cifran proteínas que tienen un papel fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria.



¿Por qué?

Debido a su origen genético, suelen iniciarse en periodo perinatal con episodios estériles de fiebre y excesiva inflamación específica de determinados órganos. En todos los casos existe una actividad exagerada de las citoquinas proinflamatorias. Aquellas con una sobreproducción de interferón se denominan interferonopatías y son enfermedades muy debilitantes y progresivas que pueden llegar a producir la pérdida de cartílago o autoamputación de los dígitos. Los tratamientos actuales para estas enfermedades raras son sólo sintomáticos y ofrecen solución transitoria. Conocer las variantes genéticas patogénicas nos permitirá desarrollar tratamientos más efectivos y con menos efectos secundarios.



¿Y ahora qué podemos hacer?

Queremos determinar el papel de los alelos patogénicos candidatos solos o combinados en el desarrollo de interferonopatías con el fin de proporcionar un tratamiento adecuado al paciente y desarrollar nuevos tratamientos para este tipo de síndromes.



Necesitamos nuevas opciones terapéuticas y se esperan de un mayor conocimiento de los mecanismos implicados. Nuestro equipo tiene un paciente con síntomas que solapan con una interferonopatía. En el estudio de su exoma se detectaron dos variantes potencialmente patogénicas heredadas del padre y de la madre, respectivamente, y una variante generada *de novo*. Con un equipo multidisciplinar pretendemos determinar el papel de los alelos patogénicos candidatos solos o combinados en el desarrollo de interferonopatías con el fin de proporcionar un tratamiento adecuado al paciente y desarrollar nuevos tratamientos para este tipo de síndromes.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

Necesitamos contratar un investigador que se dedique plenamente a este proyecto. Para ello, necesitamos un óptimo de 25.000€ y un mínimo de 15.000€ que permitiría contratarlo 6 meses a tiempo completo.



¿Quieres saber más?

<http://www.enfermedades-raras.org/>.

<https://www.dgenes.es/>

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=ES



Repercusiones del proyecto

Con este proyecto pretendemos proporcionar un tratamiento adecuado al paciente y desarrollar nuevos tratamientos para este tipo de síndromes.



Otros datos

1. TYRKALSKA SD, CANDEL S, ANGOSTO D, GÓMEZ-ABELLÁN V, MARTÍN-SÁNCHEZ F, GARCÍA-MORENO D, ZAPATA-PÉREZ R, SÁNCHEZ-FERRER A, SEPULCRE MP, PELEGRÍN P, MULERO V*. (2016). Neutrophils mediate Salmonella Typhimurium clearance through the Gbp4 inflammasome-dependent production of prostaglandins. Nat Commun 7:12077. IF:



- 12.1.
2. DE OLIVEIRA S, BOUDINOT P, CALADO A*, MULERO V* (2015). Duox1-Derived H₂O₂ Modulates Cxcl8 Expression and Neutrophil Recruitment via JNK/c-JUN/AP-1 Signaling and Chromatin Modifications. *J Immunol* 194:1523-1533. IF: 4.85. Times cited: 11.
3. ESPÍN-PALAZÓN R, STACHURA D, CAMPBELL, C, GARCÍA-MORENO D, DEL CID N, CANDEL S, MESEGUER J, MULERO V*, TRAVER D* (2014). Hematopoietic stem cell emergence is regulated by proinflammatory signaling. *Cell* 159:1070-1085. IF: 30.4.
4. ALCARAZ-PEREZ F, GARCIA-CASTILLO J, GARCIA-MORENO D, LOPEZ-MUNOZ A, ANCHELIN M, ANGOSTO D, ZON LI, MULERO V*, CAYUELA ML* (2014). A non-canonical function of telomerase RNA in the regulation of developmental myelopoiesis in zebrafish". *Nat Commun* 5:3228. IF: 12.12.
5. CANDEL S, DE OLIVEIRA S, LÓPEZ-MUÑOZ A, GARCÍA-MORENO D, ESPÍN-PALAZÓN R, TYRKALSKA SD, CAYUELA ML, RENSHAW SA, CORBALÁN R, VIDAL-ABARCA I, TSAI H-J, MESEGUER J, SEPULCRE MP, MULERO V* (2014). Tnfa Signaling Through Tnfr2 Protects Skin Against Oxidative Stress-Induced Inflammation. *PLoS Biol* 12: e1001855. IF: 9.79. Times cited: 15.

*Corresponding author.



Ubicación

Estamos en el Departamento de Biología Celular e Histología de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia.



¿Quién está detrás de este proyecto?

El investigador principal se licenció en Biología en la Universidad de Murcia en 1993 con premio extraordinario. Tras una estancia de 6 meses en el laboratorio del Prof. Secombes en la Universidad de Aberdeen (Reino Unido) en la que se inició en el estudio de la inmunología de peces, realizó su doctorado entre 1994 y 1997 en este mismo tema en la Universidad de Murcia bajo la dirección del Prof. Meseguer. A continuación, realizó dos estancias de postdoctorales en 1998 y 1999 en el Departamento de Inmunología de la Universidad de Glasgow (Reino Unido) bajo la dirección del Prof. Brock sobre el estudio del metabolismo del hierro en macrófagos de ratón. Tras finalizar estas estancias, se reincorporó al Departamento de Biología Celular e Histología a Universidad de Murcia como Profesor Ayudante y estableció su grupo de investigación sobre inmunidad innata e inflamación. En el año 2003 obtuvo una plaza de Profesor Titular de Universidad y en 2011 de Catedrático de Universidad en el citado Departamento. El grupo que dirige es de reconocido prestigio a nivel internacional en el estudio de la inmunidad innata e inflamación



usando como modelo el pez cebra. De hecho, el grupo ha desarrollado modelos para psoriasis y enfermedades infecciosas que han permitido identificar nuevos marcadores de pronóstico y dianas terapéuticas que están siendo evaluados en la clínica. Dichos modelos y la posibilidad de realizar escrutinios a gran escala, son herramientas excepcionales para desarrollar el presente proyecto. Cuenta con 3 sexenios investigación (1994-1999, 2000-2005, 2006-2011), 19 tesis doctorales dirigidas, numerosas con Mención Europea y premio extraordinario de doctorado, 145 publicaciones, 29 citas/artículo (2.199 citas en últimos 5 años) (Scopus, acceso 18/01/18). La mayoría de artículos en primer cuartil destacando revistas de primer decil y alto índice de impacto, como **Cell**, **Immunity**, **Trends in Cell Biology**, **PLOS Biology**, **Nature Communications**, **PNAS**, **Plos Pathogens** y **Journal of Immunology**. Revisor de aprox. 50 revistas científicas, miembro del comité editorial de *Developmental & Comparative Immunology*, y editor asociado de *Scientific Reports* y *Biology* (no remuneradas) y *Molecular Immunology* (remunerada).

El equipo de investigación solicitante está formado en la actualidad por 4 catedráticos de universidad, 1 investigador “Miguel Servet”, 1 profesor contratado doctor, 1 genético clínico, 2 dermatólogos, 1 patólogo, 1 pediatra, 2 reumatólogos, 6 investigadores postdoctorales, 11 estudiantes de doctorado y 2 técnicos de laboratorio. Además, contamos con colaboraciones muy activas tanto nacionales como internacionales.

El grupo de investigación es multidisciplinar y traslacional con un claro valor añadido. El proyecto no podría ser llevado a cabo sin la participación de todos ellos, que es sinérgica y requerida en las diferentes fases secuenciales del proyecto, como se detalla en las tareas planificadas. Los investigadores directamente involucrados en el proyecto son expertos en inmunidad e inflamación y modelos de pez cebra (Dr. Mulero, IP), generación de modelos animales mediante transgénesis y edición del genoma con CRISPR-Cas9 (Dra. García Moreno), y proteómica y proteasoma (Dra. Pérez Oliva). Además el equipo cuenta con cuatro investigadores clínicos: un genético clínico (Dr. Carbonell), un reumatólogo (Dr. Mesa del Castillo), una dermatóloga infantil (Dra. Martínez Menchón) y una patóloga (Dra. Vidal-Abarca).

