

Proyecto de investigación

Título

Identificación de nuevos genes causantes de enfermedades raras en pacientes pediátricos, identificación de dianas farmacológicas, y descubrimiento de fármacos, los pasos para una medicina personalizada

Descripción

Las enfermedades raras (ER) son aquellas que afectan a una proporción reducida de la población, siendo en Europa aquellas que afectan a 1 de cada 2000 personas (0.05% de la población). Según Orphanet, existen más de 6000 ER, que si bien son poco frecuentes, en su conjunto afectan a un gran número de personas (~6% de la población mundial) y representan un importante problema de salud pública.

La mayoría de estas enfermedades son de origen genético y afectan a niños, lo que resulta en muerte o problemas importantes de desarrollo en los primeros años de vida. Por lo tanto, el desarrollo de tratamientos para ER es una cuestión vital. Además, el tiempo promedio para el diagnóstico de estas enfermedades es de unos 5 años.

El **presente proyecto propone** tres pasos encaminados a una medicina personalizada de estos pacientes:

- 1) Diagnóstico genético e identificación de nuevos genes causantes de ER en pacientes pediátricos mediante secuenciación de exoma completo (WES).
- 2) Búsqueda de dianas farmacológicas mediante complementación funcional de los defectos bioquímico/celulares.
- 3) Búsqueda de posibles fármacos.

La secuenciación masiva (WES) es la técnica ideal para el diagnóstico genético de enfermedades complejas como las ER. Tras el diagnóstico genético, mediante complementación funcional en líneas celulares de los pacientes se buscarán dianas farmacológicas en forma de genes supresores de los defectos genéticos. Estas líneas se transfectarán con una librería de expresión normalizada de cDNA en vector episomal, seguido por varios ciclos de selección en condiciones selectivas. Posteriormente, se buscarán modificadores farmacológicos (fármacos) que actúen como inductores de los genes supresores. Para ello se utilizará un sistema celular con gen reportero (GFP) donde se

probarán librerías de compuestos bioactivos. Finalmente, se caracterizarán los mecanismos moleculares y la actividad farmacológica.

Periodo: 01/01/2021 - 31/12/2023

Financiación: Instituto de Salud Carlos III

Referencias: PI20/00150

Centro de Investigación: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre