



Proyectos vigentes

**Convocatoria Proyectos de Investigación
Traslacional 2015**

Nuevos abordajes diagnósticos de los síndromes hereditarios con fallo de médula ósea para su tratamiento con terapias innovadoras

Investigador Principal del Grupo Coordinador: Julián Sevilla (GCV19)

GRUPOS CIBERER PARTICIPANTES:

- Unidad 710: Juan Bueren. Investigadores principales asociados: Paula Río y Susana Navarro
- Unidad 745: Jordi Surrallés
- Unidad 753: Pablo Lapunzina
- Unidad 757: Rosario Perona Abellón

GRUPOS CLÍNICOS VINCULADOS PARTICIPANTES:

- GCV 16: Isabel Badell Serra
- GCV 17: Cristina Beléndez Bieler
- GCV 18: Albert Catalá Temprano
- GCV 19: Julián Sevilla Navarro
-

ENFERMEDAD RARA O GRUPO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA ACCIÓN

Sesenta y cuatro síndromes hereditarios asociados a fallo de la médula ósea: Anemia de Diamond–Blackfan (105650), Síndrome de Shwachman–Diamond (260400), Neutropenia congénita grave (202700), Trombocitopenia con ausencia de radio (274000), Trombocitopenia amegacariocítica (604498), Anemia de Fanconi (227650), Disqueratosis congénita (613989), Sinostosis radioulnar con trombocitopenia amegacariocítica (605432), síndrome deleción 5q (153550), Disgenesia reticular (267500), síndrome WHIM (193670), Glucogenosis tipo 1b (232220), síndrome de Barth (302060), cartílago pelo hipoplasia (250250), síndrome de Chediak–Higashi (214500), síndrome de Griscelli (607624), síndrome de Cohen (216550), inmunodeficiencia por defecto de la proteína MAPBP (610798), síndrome de Hermansky–Pudlak (203300), enfermedad de Charcot–Marie–Tooth (606482), axonal (607831), type 2M (613554), síndrome de Wolcott–Rallison (226980), anemia megaloblástica respondedora a tiamina (249270), Anemia diseritropoyética congénita (224100), síndrome de Nijmegen (251260), síndrome de Nijmegen like (613078), síndrome de Bloom (210900), Progeria (610965), síndrome de Seckel (210600), síndrome ligasa IV (606593), Ataxia–telangiectasia (208900), síndrome Ataxia–telangiectasia–like (604391), síndrome de Werner syndrome (277700), síndrome de Roberts (268300), síndrome Warsaw (613398), Trombopatía familiar autosómica dominante (601399), poiquilodermia con neutropenia (604173), síndrome de Wiskott Aldrich tipo II (614493), Síndrome de fallo medular-2 (fallo medular +disfunción neurológica+microcefalia) (615715), anemia sideroblástica ligada a X (300751), anemia sideroblástica refractaria a piridoxina (205950), MLASA1 (miopatía acidosis láctica y anemia sideroblástica) (600462), anemia sideroblástica y ataxia (301310), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia B, fiebres periódicas y retraso cognitivo (616084), AHMIO2 (anemia hipocroma microcítica con sobrecarga de hierro) (615234), síndrome Paris Trousseau (188025), trombopenia familiar por mutaciones en MASTL (608221.0001) o en ANKRD26 (610855.0001), síndrome de las plaquetas grises (39090), macrotrombocitopenia familiar ligada a MYH9 (155100), púrpura trombótica trombocitopénica congénita (604134.0001), trombocitopenia asociada a CYCS (123970.0001), pseudo von Willebrand (606672.0003), macrotrombocitopenia relacionada con TUBB1 (613112), macrotrombocitopenia con tendencia hemorrágica por alteración de ITGA2B (607759.0017) o de ITGB3 (173470.0018), trombopenia familiar relacionada con ETV (600618.0003).

RESUMEN

Objetivos:

1. Desarrollar una herramienta diagnóstica específica, rápida y rentable para el diagnóstico molecular de 64 síndromes hereditarios con insuficiencia de médula ósea (SHIMO).
2. Realizar un registro de datos clínicos de los pacientes estudiados que permita una mejor caracterización de los fenotipos y que promueva una mayor interacción con asociaciones de afectados y familiares.
3. Crear un repositorio de muestras de estos pacientes en colaboración con CIBERER-BIOBANK que permita en un futuro próximo: a) la puesta en marcha de proyectos de investigación terapéutica sobre nuevos medicamentos huérfanos a desarrollar, incluyendo el reposicionamiento y cribado de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas terapias avanzadas; b) realizar estudios funcionales de variantes de significado incierto, y c) abrir nuevas vías de investigación en los pacientes no diagnosticados en el seno de otros programas específicos del CIBERER (ENoD).

Metodología de la acción

Inicialmente se diseñará un panel de genes que mediante next generation sequencing (NGS) permita obtener la secuencia de éstos de manera rápida y completa. El análisis de resultados se realizará mediante un sistema de análisis bioinformático orientado a la identificación de polimorfismos puntuales (SNPs), inserción y delección de pequeños fragmentos de ADN así como de variantes estructurales de mayor tamaño en las regiones de captura incluidas en los paneles de secuenciación masiva. La validación de estos resultados se realizará en centros con experiencia previa en el estudio de cada uno de los genes implicados.

Se realizará el estudio de validación en muestras de pacientes ya diagnosticados molecularmente de diferentes SHIMO, procedentes de los grupos clínicos participantes en este proyecto.

Los datos resultantes de este estudio, junto con una amplia información clínica que permita una caracterización profunda de los pacientes se vincularán al registro de muestras CIBERER.

Se recogerán muestras de todos los pacientes estudiados para desarrollar nuevas terapias. El diagnóstico genético de pacientes con enfermedades hereditarias no resueltas con la aproximación propuesta en este Proyecto no serán aquí objeto de estudios más detallados, pero pasarán a formar parte de muestras a analizar en otros proyectos y programas CIBERER tales como ENoD.

Adenomas corticotropos silentes: ¿Constituyen un subtipo de adenoma hipofisario no funcionantes de comportamiento clínico más agresivo?

Investigador Principal del Grupo Coordinador: Antonio Picó Alfonso (GCV13)

GRUPOS CIBERER PARTICIPANTES:

- U747 (Susan Webb)
- 725A (Luís Castaño)

GRUPOS CLÍNICOS VINCULADOS PARTICIPANTES:

- GCV 11 (Irene Halperin)
- GCV 12 (Mónica Marazuela)
- GCV 14 (Manel Puig)
- GCV 15 (Alfonso Soto)

ENFERMEDAD RARA O GRUPO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA ACCIÓN:

Enfermedad de Cushing; adenoma hipofisario no funcionante (AHNF).
Orphanet relacionados: ORPHA553, ORPHA99892 y ORPHA91349.

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios (**AH**) corticotropos suelen producir una Enfermedad de Cushing (**EC**), cuadro derivado de un aumento de las concentraciones circulantes de ACTH y cortisol. Algunos de ellos cursan de forma asintomática, conociéndose como Corticotropinomas Silentes (**CTS**). Son clasificados, pre-cirugía, como Adenomas Hipofisarios No Funcionantes (**AHNF**) e identificados tras la cirugía, como Corticotropinomas, ante inmunohistoquímica (**IHQ**) positiva para ACTH. Aunque suponen un subtipo de AH mal caracterizado, globalmente su comportamiento clínico es más agresivo que el de otros subtipos de AHNF.

OBJETIVOS:

- 1) Identificar y clasificar los CTS a partir de sus características moleculares.
- 2) Caracterizar el procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC), péptido precursor de ACTH,
- 3) Comparar el comportamiento clínico de los CTS con el de otros subtipos de AHNF.

MUESTRA: 9 hipófisis sanas y 70 AH, de los cuales:

- a) 50 de estirpe corticotropa (identificados por la sobreexpresión de genes relacionados con la estirpe corticotropa: AVPR1b, POMC y CRH-R1, de los cuales:
 - 20 funcionantes (presencia de EC)
 - 30 silentes (CTS): 10 con IHQ positiva para ACTH y pérdida de los mecanismos fisiológicos de regulación de la secreción de ACTH-cortisol (ritmo de cortisol alterado); 10 con IHQ positiva para ACTH y ritmo de cortisol normal, y 10 con IHQ negativa para ACTH pero sobreexpresión de POMC, CRH-R1 y AVPR1b.
- b) 20 AHNF, de los cuales:
 - 10 de estirpe Gonadotropa, con sobreexpresión del gen de la FSH (FSHomas);
 - 10 sin expresión génica ni IHQ para ninguna de las hormonas adenohipofisarias (**Nulos**).