

En caso de visualización defectuosa, podéis consultar el boletín en formato pdf adjunto.

A partir de este boletín, comenzamos a explicar la nueva estructura del CIBERER en siete Programas de Investigación (Pdl). En primer lugar, presentaremos el Pdl en Patología Neurosensorial con tres entrevistas: a su coordinadora, la doctora Carmen Ayuso, y a las contratadas CIBERER Elsa Cisneros (U709) y Esther Pomares (U718), que nos explican sus investigaciones en distrofias de retina.

"La nueva estructura en Pdl nos da una dimensión traslacional mucho más visible"

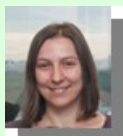


La doctora Carmen Ayuso (U704) coordina el Programa de Investigación (Pdl) en Patología Neurosensorial, uno de los siete de la nueva estructura del CIBERER. Ayuso afirma en esta entrevista que este Pdl, formado por siete unidades, permitirá progresar más en el conocimiento y la traslación de los grupos de patologías que los que trabajan.

Podéis consultar el Plan de Acción 2011 de este Pdl en la intranet



"La proteína SFRP1 podría tener un papel protector durante la degeneración de la retina"



Elsa Cisneros es una contratada CIBERER que desarrolla su trabajo en la U709 que lidera la doctora Paola Bovolenta, una de las que se integran en el Pdl de Patología Neurosensorial. En esta entrevista, Cisneros explica sus investigaciones en la función de la proteína SFRP1 en la retinitis pigmentaria y en la búsqueda de vías para frenar la degeneración de la retina.



"En familias con muchos afectados, la eficiencia de nuestro chip oscila entre el 85-100%"



Esther Pomares es una contratada CIBERER que ha diseñado un chip de diagnóstico genético para identificar familias candidatas para la búsqueda de nuevos genes patogénicos de distrofias de retina. Forma parte de la U718, que lidera la doctora Roser González, integrada en el Pdl en Patología Neurosensorial.



Actividad CIBERER



Miembros del CIBERER participan en un informe europeo que pide más traslación de la investigación. ➡

Investigación

La U756 CIBERER colabora en la identificación de nuevas regiones del genoma asociadas a enfermedades. ➡

- **La proteína MTERF4, básica para la regulación de la expresión del ADN mitocondrial.** ➡

- **La combinación de variantes genéticas en proteínas inmunitarias determina el riesgo a dolencias.** ➡

- **Descubren un pool de microRNAs que pueden modular la expresión de uno de los oncogenes más potentes.** ➡

- **Identificación y pruebas funcionales de alelos de CBS en afectados por homocistinuria.** ➡

- **Una investigación demuestra que es posible el uso de terapia génica para la enfermedad de MNGIE.** ➡

Base de datos Orphanet

Orphanet integra guías en español sobre diversas enfermedades en su portal internacional. ➡

Iniciativas sociales

Los afectados por el síndrome de la delección 22q11 celebraron su día mundial en 4 zoos de España. ➡

Premios y reconocimientos

López Trascasa, premio "For HAE Research" por su investigación en la deficiencia del inhibidor C1. ➡



Agenda

- [Día Mundial De La ELA – “La Ela: Una Patología Tratable. Granada, 18 de junio.](#)
- [5ª Conferencia del VII Programa Marco de I+D de la Unión Europea en España](#)
- [Euromit. Zaragoza, 20-23 de junio.](#)



Convocatorias

- [Primera Convocatoria del Joint Programme in Neurodegenerative Diseases](#)
- [Ayudas a la investigación de la Fundación Ramón Areces](#)
- [Convocatoria de ayudas para proyectos de investigación de la Iniciativa de Medicamentos Innovadores](#)
- [Premio "Jaime Blanco" de Investigación en el Síndrome de Down 2011](#)



Documentación

- [Resumen de la 2ª reunión del Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea \(EUCERD\)](#)
- [Propositus sobre la importancia de reconocer los tipos de alteraciones del desarrollo prenatal](#)
- [Propositus sobre uso seguro de fármacos durante el embarazo](#)

"La nueva estructura en Pdl nos da una dimensión traslacional mucho más visible"



La doctora Carmen Ayuso (U704) coordina el Programa de Investigación (Pdl) en Patología Neurosensorial, uno de los siete de la nueva estructura del CIBERER. Ayuso afirma en esta entrevista que este Pdl, formado por siete unidades, permitirá progresar más en el conocimiento y la traslación de los grupos de patologías que los que trabajan.

Podéis consultar el Plan de Acción 2011 de este Pdl. en la [intranet](#)

-¿Cuáles son las ventajas de la nueva estructura en Pdl?

-Esta aproximación colaborativa en Proyectos de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (PIBER) dentro de programas tan enfocados creo que nos va a dar una dimensión traslacional mucho más visible porque ha permitido que nos pongamos en colaboración grupos básicos y clínicos muy diferentes. Esta multiplicidad de aproximaciones en torno a un mismo tema es muy enriquecedora, y nos permitirá progresar más en el conocimiento y la traslación de estas patologías.

-¿En qué grupos de enfermedades raras trabajan en el Pdl en Patología Neurosensorial?

-Nosotros investigamos en patología neurosensorial, fundamentalmente de la visión y de la audición. Trabajamos en grupos de patologías como distrofias de retina, albinismo (que tiene un componente de alteración visual) y sordera o hipoacusia.

-¿Cuáles son los principales PIBER de su programa de investigación?

-Nosotros tenemos fundamentalmente dos líneas de actuación. La primera es el PIBER 1, de genes, medicina genómica y biocomputación. Aquí, se incluiría la búsqueda de genes en patología neurosensorial, fundamentalmente con la utilización de las nuevas herramientas de secuenciación masiva. De los 7 grupos que componen nuestro programa, hay 5 que van a desarrollar su actividad científica fundamentalmente en este proyecto. Son los siguientes: el grupo de la Fundación Jiménez Díaz (U704) que yo dirijo, que se centrará en distrofias de retina ligadas al cromosoma X recesivas, sindrómicas y congénitas; el grupo de la doctora Roser González (U718), de la Universidad de Barcelona, que va a trabajar en retinosis pigmentaria; el grupo del doctor Lluís Montoliu (U756), del Centro Nacional de Biotecnología-CSIC, que se centrará en los albinismos; el grupo del doctor Felipe Moreno (U728), del Hospital Universitario Ramón y Cajal, que investiga en hipoacusias dominantes y recesivas no sindrómicas; y el grupo del doctor José María Millán (U755), de la Fundación para la Investigación del Hospital La Fe de Valencia, que trabajará en una patología que es mixta, auditiva y oftalmológica, el síndrome de Usher. Dentro de este PIBER, nos vamos a centrar fundamentalmente en la identificación genómica de nuevos genes, mediante el estudio de familias seleccionadas con las que hemos realizado análisis previos para realizar las aproximaciones con probabilidades de éxito. Vamos a intentar así localizar posibles nuevos genes candidatos a estar relacionados con la patología.

-Tienen otro PIBER centrado en la caracterización de modelos animales y celulares.

-Dentro de la fisiopatología, tenemos un PIBER que se caracteriza por los estudios funcionales y moleculares en modelos animales y celulares, y particularmente en las patologías en la que está centrada la actividad de los grupos de este proyecto. Fundamentalmente está el grupo de la doctora Paola Bovolenta (U709), del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"-CSIC, que trabaja en un modelo de ratón para estudiar la función de las proteínas Sfrp 1, 2 y 5 en las patologías oculares. También investiga distrofias de retina con otro modelo murino. El grupo de la doctora Isabel Varela-Nieto (U761), del Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC-UAM), está trabajando con modelos celulares de hipoacusia con los que analiza la interacción ambiental y del genoma, y con un modelo de ratón con el que investiga la deficiencia en Igf 1.

-Otro de los aspectos del Programa de Investigación que coordina es la creación de redes clínicas. ¿Puede resumirnos esta actuación traslacional?

-Este es un aspecto traslacional muy importante porque va a conseguir estructurar adecuadamente la relación con los grupos clínicos que colaboran activamente en la aportación de muestras y caracterización clínica de los pacientes y en la traslación a la práctica clínica de las técnicas que se desarrollan en el CIBERER. Los grupos de investigación clínicos tienen que cumplir unos requerimientos de calidad y unas características especiales para poder ser admitidos en estas redes, como son estar integrados en el Sistema Nacional de Salud y que exista en su centro una unidad del Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER), de modo que se pueda permitir la aplicación de ensayos clínicos de una manera independiente.

-En el Plan de Acción 2011 del Pdl, se habla también de otros productos claramente traslacionales. ¿Cuáles son?

-Fundamentalmente, son productos de tres tipos. Los protocolos diagnósticos, las guías clínicas y las bases de datos para investigación. Los protocolos diagnósticos nos están siendo de mucha utilidad porque validamos técnicas diagnósticas y procedimientos tanto para distrofias de retina como para sorderas hereditarias, e incluso dentro del ámbito del albinismo se está desarrollando un array de genotipado que va

a permitir el diagnóstico molecular de todas las mutaciones conocidas de los genes responsables que pueden producirlo. De esta manera, la validación clínica y analítica de los protocolos diagnósticos va ser una actividad traslacional muy importante. Estamos también desarrollando guías clínicas para diversas enfermedades. Nos hemos propuesto elaborar durante el 2011 al menos para 4 o 5 patologías en las que estamos implicados. Por último, tendríamos las bases de datos para la investigación. Nos hemos centrado en unas patologías acotadas como aniridia, síndrome de Usher, albinismo y mutaciones del gen de la otoferlina.

-Tienen también una línea de trabajo internacional con su propósito de colaboración con Orphanet. ¿Cómo se articulará?

-Vamos a revisar durante este año el inventario de 6 enfermedades de las que ellos tienen definidas en esta red.

"La proteína SFRP1 podría tener un papel protector durante la degeneración de la retina"



Elsa Cisneros es una contratada CIBERER que desarrolla su trabajo en la U709 que lidera la doctora Paola Bovolenta, una de las que se integran en el Pdl de Patología Neurosensorial. En esta entrevista, Cisneros explica sus investigaciones en la función de la proteína SFRP1 en la retinitis pigmentaria y en la búsqueda de vías para frenar la degeneración de la retina.

- Su principal línea de trabajo es la investigación de la función de la proteína SFRP1 en la retinitis pigmentaria. ¿Podría explicar esta investigación? ¿Cuál es el proceso fisiopatológico?

La retinitis pigmentaria agrupa un conjunto de enfermedades hereditarias que afectan a la retina y que se caracterizan por la degeneración progresiva de uno de sus tipos celulares, los fotorreceptores. A día de hoy se han identificado mutaciones en aproximadamente 200 genes diferentes que causan esta patología. A pesar de esta heterogeneidad genética, en la mayoría de los casos, la degeneración de los fotorreceptores se propaga por la retina siguiendo unas pautas similares. Este hecho sugiere que las diferentes mutaciones convergen en rutas moleculares comunes o alteran procesos celulares similares, llevando al mismo proceso patológico.

Partiendo de esta idea nos planteamos la búsqueda de moléculas cuyos niveles de expresión sufrieran cambios durante el proceso degenerativo en diferentes modelos murinos de distrofias de retina. Como resultado hemos identificamos la proteína SFRP1. Para averiguar cuál es su papel durante el desarrollo de la patología hemos estudiado la progresión de la degeneración en modelos murinos de distrofias de retina deficientes en SFRP1. Nuestros resultados muestran que en tal caso la degeneración de los fotorreceptores está acelerada. Por tanto, nuestras investigaciones indican que SFRP1 podría tener un papel protector durante la degeneración de la retina.

-Están además investigando en las vías para frenar el proceso de degeneración de la retina. ¿Cuáles son los pasos que se han dado y los que faltan para llegar a la traslación?

Nuestro principal objetivo en este momento es confirmar si SFRP1 puede interferir con el curso de la degeneración de la retina. Para ello hemos recurrido a un sistema lentiviral que nos permitirá aumentar los niveles de SFRP1 en los modelos murinos de retinitis pigmentaria antes de que comience a desarrollarse la patología o durante el curso de ésta. De esta manera podremos comprobar si SFRP1 es capaz de evitar la degeneración o sí, una vez comenzado el proceso, puede frenarlo. Si el resultado es positivo podríamos tener una buena diana molecular sobre la cual trabajar con perspectivas terapéuticas.

-También participa en otros proyectos de su grupo de investigación para identificar genes implicados en el desarrollo de la retina. ¿Cuáles son las enfermedades que estudian? ¿Qué conclusiones han obtenido?

Estamos desarrollando un proyecto que tiene como objetivo determinar cuál es la red transcripcional que opera durante el desarrollo ocular. Para identificar los factores transcripcionalmente activos durante la formación del ojo estamos usando una técnica de alto rendimiento, la inmunoprecipitación de cromatina combinada con la secuenciación masiva de DNA (ChIP-Seq). Muchas de las malformaciones congénitas del ojo se producen por mutaciones o alteraciones en la expresión de los factores de transcripción requeridos para su desarrollo. Por tanto, con esto proyecto podríamos identificar nuevos genes responsables de estas malformaciones.

"En familias con muchos afectados, la eficiencia de nuestro chip oscila entre el 85-100%"



Esther Pomares es una contratada CIBERER que ha diseñado un chip de diagnóstico genético para identificar familias candidatas para la búsqueda de nuevos genes patogénicos de distrofias de retina.

Forma parte de la U718, que lidera la doctora Roser González, integrada en el Pdl en Patología Neurosensorial.

-Su investigación se centra principalmente en el diseño de un chip de diagnóstico genético de las distrofias de retina. ¿Cuál es la evolución de este chip? ¿Con qué enfermedades trabajáis?

-Las fases de diseño del chip de diagnóstico han sido las siguientes: Primera fase: 88 marcadores de tipo SNP para el análisis de 22 genes causantes de retinosis pigmentaria autosómica recesiva (arRP) y amaurosis congénita de Leber autosómica recesiva (arLCA). Segunda fase (ampliación y optimización del chip): 240 marcadores SNP para el análisis de 40 genes causantes de las formas dominantes y recesivas de RP y LCA. Tercera fase (inclusión de todos los genes causantes de distrofias de retina): 768 marcadores SNP para el análisis de 102 genes causantes de distrofias de retina.

Esta es una herramienta para un análisis indirecto *high-throughput*, fiable y robusto. Al tratarse de un estudio familiar con herencia mendeliana, los posibles errores de genotipado son fácilmente detectables. El análisis con el chip permite descartar los genes que no son causantes de la patología y destacar los posibles candidatos. La eficacia de esta herramienta depende de la estructura de la familia, del número de afectos disponibles para el estudio y del grado de informatividad genética que presenten. No sólo es una herramienta diagnóstica *per se*, sino que es una herramienta óptima para seleccionar las familias adecuadas para la búsqueda de un nuevo gen patogénico.

-¿Cuál es el porcentaje de mutaciones genéticas que detecta la última versión?

-Este chip no es la herramienta adecuada para un diagnóstico mutacional directo (existen casas comerciales que ofrecen chips de este tipo), sino para identificar los candidatos más probables en cada caso (ya sea que presenten mutaciones conocidas o nuevas). En familias grandes con un número elevado de afectos, la eficiencia del chip oscila entre el 85-100%, entendiendo como máxima eficiencia los casos en los que descartamos todos los genes menos uno, el causante de la patología.

-¿Este chip tiene ya traslación asistencial?

-La principal aplicación de este chip es para identificar nuevos genes que causen distrofias de retina, descartando primero los ya conocidos. Sin embargo, tiene utilidad diagnóstica en el caso de familias grandes con un número de afectos igual o superior a 2. A través de OrigoGEN, servicio de diagnóstico de la Universitat de Barcelona, se combina este chip con otras técnicas diagnósticas para ofrecer en cada caso la estrategia de análisis más adecuada.

Actividad CIBERER

Miembros del CIBERER participan en un informe europeo que pide más traslación de la investigación

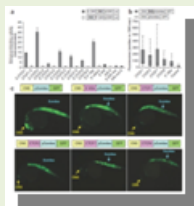


El doctor Francesc Palau, Director Científico del CIBERER, y la doctora Isabel Varela-Nieto, líder de la U761, han participado en un informe del European Medical Research Councils (EMRS) que reivindica una mayor aproximación de los centros de investigación a la práctica clínica. Este documento, que lleva por título "Implementation of Medical Research in Clinical Practice", fue presentado el pasado 11 de mayo en Berlín.

[Más información](#)

Investigación

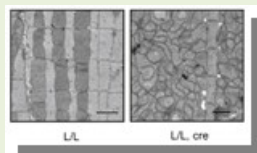
La U756 CIBERER colabora en la identificación de nuevas regiones del genoma asociadas a enfermedades



El grupo de investigación CIBERER que lidera el doctor Lluís Montoliu en el CNB-CSIC ha colaborado en una investigación publicada en *Nature Structural & Molecular Biology* que ha descrito unas zonas del genoma que con su actuación a modo de fronteras, ayudan a controlar cuándo y cuánto se producen una serie de proteínas. Errores en la expresión de los genes que codifican estas proteínas suelen estar asociados a diversas enfermedades.

[Más información](#)

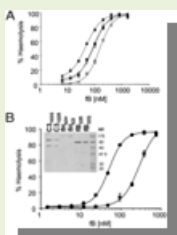
La proteína MTERF4, básica para la regulación de la expresión del ADN mitocondrial



La investigadora CIBERER Yolanda Cámara, que pertenece a la U701-Vall d'Hebron Institut d'Investigació liderada por el doctor Antoni Andreu, es la autora principal de una investigación en la que se describe que la proteína MTERF4 es básica para la regulación de la expresión del ADN mitocondrial. En este trabajo, publicado en *Cell Metabolism*, se demuestra que MTERF4 tiene un papel esencial en la función celular ya que su ausencia es incompatible con el desarrollo embrionario del ratón. Utilizando un modelo de *knockout* condicional en corazón, se evidencia que MTERF4 interacciona en la mitocondria con una ARN metiltransferasa, NSUN4 reclutándola a la subunidad grande del ribosoma. Ambas proteínas constituyen un complejo necesario para el correcto ensamblaje y función de los ribosomas mitocondriales. Los resultados obtenidos muestran que MTERF4 juega un papel regulador fundamental en la síntesis proteica mitocondrial.

[Más información](#)

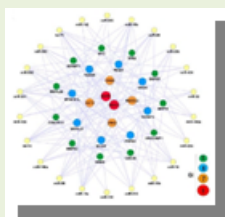
La combinación de variantes genéticas en proteínas inmunitarias determina el riesgo a dolencias



Una investigación en la que ha participado el doctor Santiago Rodríguez de Córdoba, de la U738 CIBERER-CSIC, revela que determinadas combinaciones de polimorfismos aumentan o disminuyen la respuesta del sistema del complemento, lo que estimula el riesgo de parecer diversas enfermedades crónicas o infecciosas. Una de las vías de acción del sistema inmunitario se efectúa a través del sistema del complemento, que actúa como primera barrera de defensa ante las infecciones por microorganismos. El nivel de respuesta de este sistema se regula a través de la acción de numerosas proteínas, algunas de las cuales presentan polimorfismos en ciertas características funcionales. Este trabajo ha sido publicado en el último número de la revista *PNAS*.

[Más información](#)

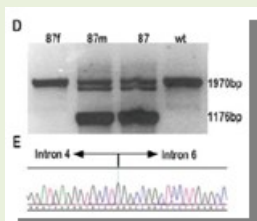
Descubren un pool de microRNAs que pueden modular la expresión de uno de los oncogenes más potentes



En un reciente artículo aparecido en la revista *Blood*, un grupo multidisciplinar de investigadores coordinado por el doctor Marcos Malumbres, del CNIO, y el doctor José Fernández Piqueras, de la U749 CIBERER y del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (UAM-CSIC), ha demostrado que la sobre-expresión de uno de los oncogenes más potentes y universales que se conocen, el oncogen *c-Myc*, está controlada en los linfomas murinos y humanos por la sub-regulación no sólo de uno sino de varios microRNAs que, de modo natural, actuarían conjunta y coordinadamente para mantener los niveles normales de ese gen. Este trabajo proporciona una batería de microRNAs que podrían ser utilizados en ensayos terapéuticos para tratar muchas neoplasias hematopoyéticas.

[Más información](#)

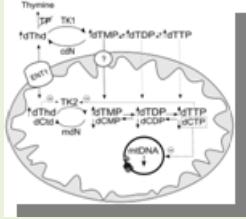
Identificación y pruebas funcionales de alelos de CBS en afectados por homocistinuria



Investigadores de la U720 CIBERER – Universidad de Barcelona, liderada por el doctor Daniel Grinberg, han realizado una investigación sobre las mutaciones de los alelos del gen *CBS* de 22 afectados por homocistinuria. Los pacientes son de orígenes diversos, fundamentalmente españoles y argentinos. En este trabajo, publicado en *Human Mutation*, se han encontrado 22 mutaciones diferentes, 10 de las cuales son nuevos descubrimientos. En general, los autores han observado que las deleciones ligadas al cambio del marco de lectura se correlacionan con fenotipos más severos, una conclusión consistente con el concepto que mutaciones sin sentido pueden recuperar la actividad enzimática bajo ciertas condiciones.

[Más información](#)

Una investigación demuestra que es posible el uso de terapia génica para la enfermedad de MNGIE



Un equipo de investigación liderado por el doctor Ramon Martí en la Unidad 701 CIBERER-Vall d'Hebron Instituto de Investigación de Barcelona (VHIR), en colaboración con el grupo de terapia génica del VHIR, ha conseguido, por un lado y gracias a la terapia génica, introducir en un modelo animal el gen que codifica la enzima inactiva en la enfermedad, lo que ha hecho posible revertir los desequilibrios bioquímicos característicos de ésta. Por otra parte, han descubierto el mecanismo bioquímico responsable de la principal disfunción observada en los pacientes, lo que abre nuevas estrategias terapéuticas para frenar la progresión de la enfermedad. La U701 está liderada por el doctor Antoni Andreu.

[Más información](#)

Base de datos Orphanet

Orphanet integra guías en español sobre diversas enfermedades en su portal internacional



La base de datos sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos Orphanet ha empezado a integrar en su portal internacional documentos en español sobre diversas enfermedades. Dentro de las fichas de cada patología, se pueden encontrar hojas informativas, guías educativas y guías clínicas de interés tanto para pacientes como para profesionales. En la enciclopedia de Orphanet-España podéis encontrar un listado de esta documentación en español, clasificada por enfermedades, que enlaza a la documentación recogida en el portal Orphanet.

[Enciclopedia de Orphanet España](#)

Iniciativas sociales

Los afectados por el síndrome de la delección 22q11 celebraron su día mundial en 4 zoos de España



El pasado domingo 22 de mayo se celebró el día mundial del síndrome de la delección 22q11, también conocido como síndrome de DiGeorge o síndrome velo-cardio-facial. La finalidad de esta jornada es dar a conocer este trastorno genético y las necesidades médicas y educativas de las personas afectadas. Para ello se reunieron familias con hijos afectados de forma simultánea en los zoológicos de 62 ciudades de 10 países. En España, este día mundial se celebra en Barcelona, Madrid, Murcia y Valencia.

[Más información](#)

Premios y reconocimientos

López Trascasa, premio "For HAE Research" por su investigación en la deficiencia del inhibidor C1



La doctora Margarita López Trascasa, de la U754 CIBERER – Hospital Universitario La Paz, ha obtenido el Galardón "For HAE Research", concedido por el comité científico del 7th C1-Inhibitor Deficiency Workshop, que se celebró en Budapest (Hungría) los días 20-22 de mayo. Con este premio, se reconocen las contribuciones científicas o clínicas en el campo de la enfermedad rara deficiencia del inhibidor C1. López Trascasa recibió el premio el día 22 de mayo, en el marco de este evento.

Si desea cancelar su suscripción, envíe un correo a la dirección de e-mail: boletin@ciberer.es

Si desea que otra persona reciba este boletín, envíe un correo a la dirección de e-mail: boletin@ciberer.es

Copyright © 2006 - 2011 CIBERER - C/ Álvaro de Bazán, 10 Bajo - 46010 Valencia - SPAIN - Tel. +34 96 339 47 89 Fax +34 96 369 63 86