



Eva S. Corada. MADRID

**T**rabaja en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, donde trata de encontrar un tratamiento frente al síndrome de Myhre, una enfermedad rara infantil para la que no hay cura en la actualidad. Su proyecto -que ha merecido una ayuda de Fundación La Caixa de 771.800 euros en el marco de la convocatoria de Investigación en Salud dirigida al abordaje de retos de salud en varios ámbitos- ha logrado identificar compuestos prometedores que actúan sobre el gen defectuoso y modulan su función anómala.

#### ¿Qué es exactamente? ¿Cómo se manifiesta?

Las personas afectadas por el síndrome de Myhre (Myhrs, MIM 139210) presentan una amplia gama de manifestaciones clínicas. Las complicaciones más graves, así como las principales causas de alta morbilidad y mortalidad, están relacionadas con la estenosis y fallos cardiovasculares. También sufren problemas de comportamiento, como autismo, discapacidades intelectuales y del desarrollo, retrasos en el habla o problemas auditivos, así como dificultades derivadas de la movilidad articular restringida. Además de los efectos congénitos, pueden desarrollar otras complicaciones, como la fibrosis, que afecta la piel y los órganos internos, incluyendo los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal. De hecho, la fibrosis es un rasgo distintivo de la enfermedad y una amenaza, ya que limita las opciones de cirugía debido a un alto riesgo de formación anormal de cicatrices. La condición también predispone a los individuos a desarrollar tumores con graves complicaciones.

#### ¿Por qué se produce?

Es causado por cinco variantes en el gen que codifica la proteína SMAD4. Este gen funciona como una especie de «mensajero de la vía de señalización del organismo llamada TGF-beta», ayudando a transmitir las señales dentro de la célula hasta el núcleo, regulando la activación o represión de otros genes. Se descubrió porque aparece mutado en tumores graves del aparato digestivo, y su estudio posterior ha revelado su papel fundamental para el desarrollo y el buen funcionamiento de nuestras células y órganos. Lamentablemente, cuando se altera, puede causar diferentes problemas de salud. En las personas con el síndrome de Myhre, esos cambios en el gen apa-



CEDIDA

María Macías Investigadora

## «Tenemos unas moléculas prometedoras frente al síndrome de Myhre»

«A día de hoy no existe ningún tratamiento curativo y los disponibles se centran en aliviar los síntomas»

recen de forma espontánea (no heredada) y afectan al funcionamiento de esta red de señalización celular, manifestándose con variedad de síntomas.

#### ¿Cuántas personas están afectadas por este síndrome?

Actualmente se clasifica como un trastorno genético ultrarraro, sin embargo, en los últimos años existe un aumento en el número de casos detectados debido al creciente uso de pruebas genéticas para los trastornos del desarrollo. Aun así, calcular cuántas personas hay en el mundo con el síndrome es complicado. Muchas podrían no estar diagnosticadas, especialmente en regiones muy pobladas donde el acceso a estudios genéticos es

limitado. En España suponemos que habrá unas 50, y diagnosticadas menos de la mitad.

#### ¿Cuál es el tratamiento actualmente de esta enfermedad?

A día de hoy no se dispone de ningún tratamiento curativo y por ello, los disponibles se centran en aliviar los síntomas, y en tratar las complicaciones que van apareciendo con el tiempo. Esto hace que la vida diaria sea compleja y se empeore con el tiempo, afectando tanto a pacientes como a sus familias, lo que subraya la necesidad urgente de desarrollar terapias más eficaces que puedan cambiar la evolución de esta condición en el futuro.

**Su laboratorio ha hecho un im-**

#### portante descubrimiento. ¿Podría explicarnos en qué consiste y lo que supone este hecho?

Hemos encontrado unas moléculas capaces de unirse a la proteína SMAD4 y modificar su funcionamiento en experimentos de laboratorio. También hemos puesto a punto un sistema que nos permite determinar estructuras de las proteínas SMADs para ver los efectos de las mutaciones en la estructura de las proteínas y como dichos efectos afectan a su función. Gracias a esta información podemos localizar con precisión los puntos donde estas moléculas se unen a la proteína y comprender qué partes de cada molécula participan en esa interacción. Este conocimiento es esencial para poder diseñar nuevas moléculas, que se unan de manera más eficaz y específica, abriendo la puerta al desarrollo de futuros tratamientos.

#### ¿Qué pasos van a seguir ahora en su investigación?

Tenemos un grupo de moléculas prometedoras. Esperamos que al finalizar el proyecto podamos progresar hacia el desarrollo de moléculas activas que sirvan de base para el desarrollo de tratamientos eficaces, que ralenticen el avance de la enfermedad. Para ello seguiremos varias líneas de trabajo complementarias. Por un lado, explorar nuevas moléculas y por otro optimizar las que disponemos. También evaluar su función en sistemas celulares representativos de la enfermedad y mejorar aquellas moléculas más prometedoras. Finalmente, queremos determinar la interacción de las moléculas con SMAD4 mediante técnicas de biología estructural de alta resolución. El proyecto lo realizaremos en colaboración con el equipo dirigido por los doctores Jose Manuel Brea Floriani y Maribel Loza, Grupo de Investigación BioFarma USC, Centro de Investigación Cimusa y la Asociación española de pacientes del síndrome de Myhre.

#### ¿Qué otros avances hay en marcha en esta enfermedad?

En este momento no parece que es clave dar visibilidad al síndrome. Cuanta más difusión haya, más fácil será identificar a nuevos pacientes, algo esencial para mejorar el diagnóstico, comprender mejor la enfermedad y acelerar la investigación. Para ello contamos con el papel de las familias, que forman una red de apoyo e información. En paralelo, a lo largo del proyecto nos gustaría poder formar una red de investigadores, personal médico que los atiende y pacientes y sus familiares, para poder aunar esfuerzos y recursos.



**En España creemos que habrá unos 50 afectados, y diagnosticados, menos de la mitad»**