


## Análisis de variantes y reposicionamiento de fármacos para el tratamiento del síndrome de KBG

<b>INVESTIGADOR/A PRINCIPAL</b>	Victoriano Mulero Méndez
<b>CENTRO</b>	Universidad de Murcia
<p><b>RESUMEN.</b> El síndrome de KBG (SKBG) es una enfermedad rara causada por alteraciones en el gen <i>ANKRD11</i>, que afectan el desarrollo y provocan síntomas como problemas craneofaciales y esqueléticos, retraso en el desarrollo, epilepsia y discapacidad intelectual. Se trata de una enfermedad rara con prevalencia desconocida y sin tratamiento. Se han descrito 350 casos. Los pacientes presentan fenotipos sistémicos que afectan a múltiples órganos y se desconoce por qué los diferentes pacientes tienden a tener un número y una gravedad variables de fenotipos y comorbilidades, aunque es probable que influyan los antecedentes genéticos, el entorno y cierto nivel de aleatoriedad. El SKBG está asociado con mutaciones heterocigóticas en el gen <i>ANKRD11</i> o microdeleciones de la región cromosómica 16q24.3 que abarcan a <i>ANKRD11</i>. La mayoría de los 350 pacientes descritos en la literatura presentan mutaciones patogénicas del gen que determinan variantes truncadas de la proteína, mientras que las mutaciones con cambio de sentido son menos frecuentes. En el presente proyecto se propone profundizar en el mecanismo molecular y patogénico del SKBG para descubrir nuevas dianas terapéuticas, identificar nuevos fármacos y evaluar variantes de significado incierto del gen <i>ANKRD11</i> usando muestras biológicas y células inmortalizadas de pacientes seleccionados, así como modelos preclínicos de SKBG en pez cebra.</p>	
<p><b>RESULTADOS OBTENIDOS.</b> Este proyecto ha permitido avanzar significativamente en el conocimiento del mecanismo molecular y patogénico del síndrome de KBG desarrollando modelos preclínicos en pez cebra con mutaciones similares a las de los pacientes y explorando nuevas dianas terapéuticas. Se han generado dos líneas estables con mutaciones en <i>ANKRD11</i>, observando alteraciones craneofaciales y en la piel, así como fenotipos conductuales. Además, se ha creado una línea avatar para evaluar estrategias terapéuticas. Estos estudios han revelado que las mutaciones en <i>ANKRD11</i> afectan la formación de la piel y las estructuras óseas debido a problemas en la migración de células que dan soporte a estos tejidos. Además, se han identificado varias rutas de señalización alteradas que influye en el desarrollo y la muerte celular. Estos hallazgos han permitido probar posibles tratamientos dirigidos a estas alteraciones. Finalmente, se ha confirmado que algunos fármacos y compuestos naturales pueden mejorar las alteraciones del desarrollo características del SKBG en los modelos de pez cebra. Aunque aún queda trabajo por hacer, estos resultados proporcionan nuevos datos muy relevantes sobre cómo funciona el SKBG y acercan el desarrollo de tratamientos específicos para esta enfermedad rara.</p>	
<b>ENTIDAD DE PACIENTES QUE APOYA EL PROYECTO</b>	
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>SÍNDROME KBG ESPAÑA</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Asociación Española Síndrome de KBG</b></p> </div> </div>	