

EFFECTOS DE UN TRATAMIENTO INNOVADOR PARA EVITAR COMPLICACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON SINDROME DE JOB

Regulación de la vía de señalización de interferón gamma con inhibidores de las JAK Kinasas como enfoque terapéutico novedoso para prevenir complicaciones pulmonares en el escenario de un defecto del sistema inmunitario conocido como síndrome de Job.

Un grupo de investigadores del Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS del Área de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias, liderado por Olaf Neth, Jefe de Sección de



Servicio de Infectología,
Reumatología e Inmunología
Pediátrica de Sevilla

Enfermedades Infecciosas, Reumatología e Inmunología de la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío - HUVR, en Sevilla, ha obtenido financiación de la Jobs Research Foundation (200.000\$) para desarrollar un ambicioso proyecto sobre el Síndrome de Job que se llevará a cabo en colaboración con el National Institute of Health (Bethesda, EEUU).

Dentro de este proyecto se estudiarán los efectos de un tratamiento innovador con el fin de evitar las complicaciones pulmonares que resultan en contexto de procesos infecciosos. Para ello se inducirán infecciones pulmonares en ratones transgénicos que reúnen las características de esta inmunodeficiencia primaria (Síndrome de Job). En este modelo se valorará si la administración de un tratamiento dirigido (inhibidor de JAK) logra disminuir el daño pulmonar que se produce con mayor gravedad en pacientes con síndrome de Job.

Las Inmunodeficiencias primarias son consecuencia de mutaciones genéticas que pueden causar ganancias (GOF) o pérdidas de función (LOF) de la proteína afectada. En este proyecto se estudiarán alteraciones de la vía de JAK (Janus kinase) -STATs (signal- transducer-and-activator-of-transcription).

Mutaciones de pérdida de función STAT3 (STAT3LOF) causan un síndrome complejo caracterizado por una mayor susceptibilidad para sufrir infecciones mucocutáneas y sobre todo pulmonares por patógenos concretos como bacterias y hongos. En la actualidad, no se dispone de ningún tratamiento específico para esta enfermedad y los pacientes afectados desarrollan complicaciones clínicas con alto impacto sobre su calidad de vida. En estudios preliminares los investigadores pudieron demostrar un

desbalance de la vía de señalización de JAK-STAT en estos pacientes y con experimentos in vitro lograron reestablecer el equilibrio de esta vía usando inhibidores de JAK como Ruxolitinib, un fármaco que se usa actualmente como tratamiento para varias enfermedades hematológicas y reumatológicas.

Con el actual proyecto el grupo busca aplicar estos conocimientos en un modelo animal (ratón) que reúne muchas características relevantes de los pacientes con síndrome de Job. Este modelo animal ha sido diseñado por investigadores del National Institute of Health que colaborarán estrechamente con el grupo pediátrico de Enfermedades Infecciosas e inmunodeficiencias. Esta colaboración ha permitido una estancia formativa durante 12 meses en el NIH en 2017/18 del médico pediatra investigador de este grupo Peter Olbrich. El proyecto se centrará en el estudio de modelos de infección pulmonar debido a que las complicaciones pulmonares son las de mayor impacto sobre la calidad de vida en pacientes con el síndrome de Job.

Referencia:

Olbrich P, Freeman AF. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Dec;14(12):1029-1041. doi: 10.1080/1744666X.2018.1531704.

Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, Castro-Wagner J, Schussler E, Weinacht KG, Plant AS, Su HC, Allenspach EJ, Slatter M, Abinun M, Lilic D, Cunningham-Rundles C, Eckstein O, Olbrich P, Guillerman RP, Patel NC, Demirdag YY, Zerbe C, Freeman AF, Holland SM, Szabolcs P, Gennery A, Torgerson TR, Milner JD, Leiding JW. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov;142(5):1665-1669. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.020.