

## EL GRUPO DE ALTERACIONES CONGÉNITAS DE INMUNIDAD EMPIEZA SU ANDADADURA COMO GRUPO CONSOLIDADO EN EL INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

El grupo liderado por el Dr. Olaf Neth, referente local, regional, nacional e internacional en enfermedades infecciosas pediátricas, reumatología e inmunodeficiencia, se incorpora como grupo consolidado al Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

El grupo de Alteraciones Congénitas de Inmunidad (*Inborn Error of Immunity* - IEI), liderado por el Dr. Olaf Neth y, englobado en el área de Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario del Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS, se incorpora al centro como grupo consolidado con las siguientes líneas de investigación en activo:

### 1. Cribado neonatal para la detección precoz de inmunodeficiencias primarias (IDPs).

El grupo IEI cuenta con una trayectoria de más de 7 años en la que ha demostrado una consolidada experiencia en el cribado neonatal para detección de IDPs. Las inmunodeficiencias combinadas son enfermedades infrecuentes, pero potencialmente graves, caracterizadas por un déficit de los linfocitos T y/o B. Los tratamientos actuales más eficaces son el trasplante hematopoyético o la sustitución de anticuerpos en el caso de pacientes que carecen de linfocitos B (p. ej. Agammaglobulinemia ligado al X, XLA). Es evidente, por tanto, que la detección precoz de estas patologías condicionará de forma drástica la calidad y esperanza de vida del paciente.

Esta línea de investigación, basada en la cuantificación de *T-cell receptor excision circles* (TREC) y *K-deleting recombination excision circles* (KREC) usando sangre obtenida mediante la prueba del talón de recién nacidos, ha sido pionera en España y Europa. Como resultado del impacto que esta iniciativa ha tenido a nivel nacional e internacional, el HUVR es considerado centro de referencia de Andalucía para el diagnóstico, manejo y tratamiento de pacientes con IDPs.

Recientemente y en colaboración con la sección de neurología pediátrica, el grupo IEI ha ampliado esta línea de investigación al diagnóstico precoz de atrofia muscular espinal (AME), una enfermedad de origen genético caracterizada por la ausencia total del gen SMN1. En este caso, la detección temprana permitiría la administración de tratamientos novedosos con el fin de evitar el daño irreparable de neuronas motoras que caracterizan este desorden neurológico. El objetivo actual es unificar y optimizar la metodología para la evaluación conjunta de TRECS, KRECS y SMN1 de forma prospectiva a partir de muestras de sangre de talón de neonatos nacidos en hospitales andaluces.

## **2. Estudio del impacto de la microbiota intestinal en el desarrollo de la respuesta inmune en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ).**

La AIJ hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de origen desconocido que comienzan durante la infancia. Las enfermedades reumáticas en pacientes pediátricos no solo afectan al aparato músculo-esquelético sino también a otros órganos como la piel, ojos o vasos sanguíneos, conllevando a una importante limitación funcional y pérdida de calidad de vida. En este sentido, el sistema inmunitario juega un papel fundamental en el desarrollo de esta patología, ya que un mal funcionamiento de los mecanismos de tolerancia inmune resulta en la aparición de células T autoreactivas. Los estudios llevados a cabo en el grupo IEI están dirigidos al mayor entendimiento del papel de la microbiota en la desregulación de la respuesta de células T y B periféricas. Se mantiene la hipótesis de que el grado de disbiosis y composición de la microbiota podrían actuar como factor predictor del grado de severidad, evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con AIJ durante el primer año desde el diagnóstico.

## **3. Optimización del diagnóstico y manejo de pacientes pediátricos y adultos con alteraciones inmunitarias (inmunodeficiencias y enfermedades autoinflamatorias).**

Una de las líneas de investigación más relevantes para el grupo IEI es el estudio de las alteraciones inmunitarias en pacientes pediátricos y adultos. Las alteraciones congénitas de inmunidad, también conocidas como inmunodeficiencias primarias (IDPs), se manifiestan con un incremento en la susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, alergias y/o procesos oncológicos. Estas condiciones se deben a mutaciones monogénicas en la línea germinal que resultan en una ganancia de función (*gain-of-function*, GOF) o una pérdida de función (*loss-of-function*, LOF) de una determinada proteína. Los avances desarrollados en los últimos años han permitido la identificación de nuevas mutaciones causantes de IDPs, así como la descripción de síndromes desconocidos hasta el momento.

Entre las IDPs, las inmunodeficiencias causadas por mutaciones de GOF en STAT1 o LOF en STAT3 y el déficit de ADA2 son líneas prioritarias en el grupo IEI.

Aunque estas inmunodeficiencias son consideradas enfermedades raras por su baja incidencia (1:100,000 casos/recién nacido vivo), tienen un gran impacto en los pacientes y sus familias. Una de las observaciones claves para el estudio de los pacientes STAT1 GOF y STAT3 LOF es que ambas enfermedades presentan un fenotipo clínico común caracterizado por dermatitis atópica, infecciones recurrentes por bacterias, virus y hongos, con una elevada frecuencia de candidiasis mucocutánea crónica (CMC). El grupo investiga el impacto terapéutico del uso de los inhibidores de la JAK1/2 (ruxolitinib) en pacientes (*in vitro*) y en ratón (*in vivo*) con STAT1 GOF y

STAT3 LOF y, así como la susceptibilidad a infecciones pulmonares por *S aureus* y *S pneumoniae* en ratones transgénicos mut-STAT1 GOF y mut-STAT3 LOF.

Por otro lado, el proyecto de cribado de deficiencia de ADA2 ha permitido realizar el diagnóstico en niños y adultos de una enfermedad autoinflamatoria infradiagnosticada con un amplio espectro clínico y co-morbidad importante. El máximo interés en cribar esta patología recae en que algunos pacientes pueden presentar infarto cerebral durante la evolución. Su identificación e inicio de tratamiento con anti-TNF ha demostrado reducir prácticamente a cero la aparición de esta complicación

Tanto el estudio de ADA2 como de mutaciones STAT1 GOF o STAT3 LOF tienen el objetivo de diagnóstico precoz para mejorar su manejo y su pronóstico en el futuro.

#### **4. Aproximaciones proteómicas para el desarrollo de vacunas anti-neumocócicas y métodos diagnósticos novedosos.**

*Streptococcus pneumoniae* es una de las causas principales de enfermedades infecciosas mucosales y un patógeno prominente en enfermedades bacterianas invasoras. En este sentido, la vacunación sistemática de lactantes y niños pequeños con vacunas neumocócicas conjugadas (VCN) ha sido eficaz para la disminución de las tasas de enfermedad invasora neumocócica (EIN).

El grupo IEI ha llevado a cabo una vigilancia epidemiológica “reforzada” de EIN en pacientes pediátricos ingresados en el HUVR durante el periodo 2003-2011. Con el objeto de evaluar el impacto de la VCN13 en la población pediátrica de Andalucía, implementada en el 2016, se caracterizará la epidemiología y los serotipos / genotipos de *S. pneumoniae* en portadores nasofaríngeos.