

Proyecto de investigación

Título

Validación funcional de variantes en el genoma mitocondrial y nuclear en pacientes con patología mitocondrial

Descripción

Las enfermedades mitocondriales son un grupo muy variado de trastornos genéticos hereditarios, que generalmente presentan afectación multisistémica y amplia variabilidad fenotípica, debidas a fallos en el sistema energético celular (OXPHOS). Presentan una baja frecuencia (1:5.000-10.000), y pueden deberse tanto a mutaciones en el genoma nuclear como mitocondrial, con forma de herencia muy distinta, lo que hace su diagnóstico muy laborioso y complejo. La implementación de la secuenciación de nueva generación (NGS) ha supuesto una revolución respecto a la secuenciación Sanger en la que se priorizaban genes nucleares candidatos, y en el actual contexto se realiza un análisis conjunto de alto rendimiento. Esto ha sido particularmente eficaz en la aproximación diagnóstica en presentaciones heterogéneas de enfermedad mitocondrial, permitiendo estudiar simultáneamente un gran número de genes, y llegando al diagnóstico genético ya sea por variantes en nuevos genes (con muy pocos casos descritos) o por variantes en genes previamente descritos con presentación fenotípica distinta. El crecimiento exponencial de los datos de secuenciación ha generado la identificación de un gran número de nuevas variantes siendo su interpretación compleja, planteando nuevos retos como la valoración de su patogenicidad con estudios funcionales específicos.

El **objetivo de este proyecto** es la optimización del diagnóstico genético de pacientes mitocondriales estableciendo una estrategia de validación con estudios funcionales para aquellos casos en que se han encontrado variantes de significado incierto, con objeto de determinar si son la causa de la enfermedad. Se establecerá una estrategia de estudios funcionales comunes y específicos, dependiendo del tipo de mutación así como del gen implicado, en distintos modelos celulares (cíbridos y fibroblastos). Se desarrollará un

algoritmo de pruebas funcionales con objeto de su transferencia a la práctica diagnóstica asistencial.

Periodo: 01/01/2020 - 31/12/2022

Financiación: Instituto de Salud Carlos III

Referencia: PI19/01772

Investigadores principales: Elena García Arumi