

Título del Proyecto:

**ESTUDIO DE LAS BASES PATOGENICAS DEL FALLO MEDULAR EN LA ANEMIA DE FANCONI (AF):
TRANSLACIÓN DESDE LA PATOGENIA A LA TERAPÉUTICA**

Resumen del proyecto:

La **Anemia de Fanconi (AF)** es la causa de **fallo medular congénito** más frecuente en la **infancia**. Es una enfermedad monogénica causada por mutaciones en genes relacionados con la reparación del ADN, y se caracteriza por el desarrollo de fallo medular y pancitopenia, malformaciones congénitas, y alta susceptibilidad al desarrollo de neoplasias. Así, los pacientes con AF presentan una **supervivencia acortada**, y el fallo medular constituye la causa más importante de morbilidad.

Desgraciadamente, en la actualidad el único **tratamiento** efectivo para revertir el fallo medular es el **trasplante de progenitores hematopoyéticos**, procedimiento complejo con elevada morbi- mortalidad y que puede contribuir a la aparición de neoplasias secundarias en estos pacientes con predisposición. Hecho que ha motivado el desarrollo de **nuevas terapias**, algunas con resultados preliminares favorables, pero ninguna de ellas con resultados suficientemente afianzados o efectivos para dar el salto a la práctica clínica o terapéutica habitual.

Si bien no son pocos los estudios dirigidos a dilucidar la causa del fallo medular en la AF, hasta la actualidad no existe una hipótesis única que explique la evolución del fallo medular de estos pacientes. Se han descrito diversos mecanismos implicados, tales como el acúmulo de daño en el ADN, estrés celular, aumento de citoquinas pro-inflamatorias, etc., pero los tratamientos dirigidos a neutralizarlos no han resultado del todo efectivos en la reversión del fallo medular, hecho que deja en evidencia la **necesidad** de una mejor **compresión de las causas** y elementos celulares implicados en el desarrollo del fallo medular.

En este proyecto, proponemos el **estudio** de las poblaciones celulares de médula ósea de pacientes con AF para caracterizar la presencia y frecuencia de las distintas poblaciones celulares inmunes en la misma, y tratar de **identificar** la célula diana o mecanismo principal que en esa comunicación entrecruzada con la célula madre hematopoyética conduce a su agotamiento y por ende al fallo medular.

Para ello, se obtendrán **muestras de aspirados medulares** en los controles rutinarios que se llevan a cabo en los pacientes con AF donde a modo de resumen, se realizaran los siguientes estudios:

- 1) Caracterización de **poblaciones celulares** en muestras mediante citometría de flujo
- 2) Análisis transcriptómico mediante **secuenciación del RNA** de células individuales con la tecnología "single cell sequencing"
- 3) Cuantificación de citoquinas en los sobrenadantes de las muestras de médula para correlacionar el **resultado** del análisis transcriptómico con la célula responsable de la producción de una citoquina o interleucina concreta al microambiente medular.

De esta manera, este grupo emergente trata de abrir **nueva línea de investigación** entendiendo que la tipificación e identificación de estos grupos celulares, así como los cambios objetivados en los mismos, servirá para ampliar el conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados en el fallo medular de estos pacientes, para poder así en el futuro **desarrollar estrategias terapéuticas eficaces y seguras** para su manejo.