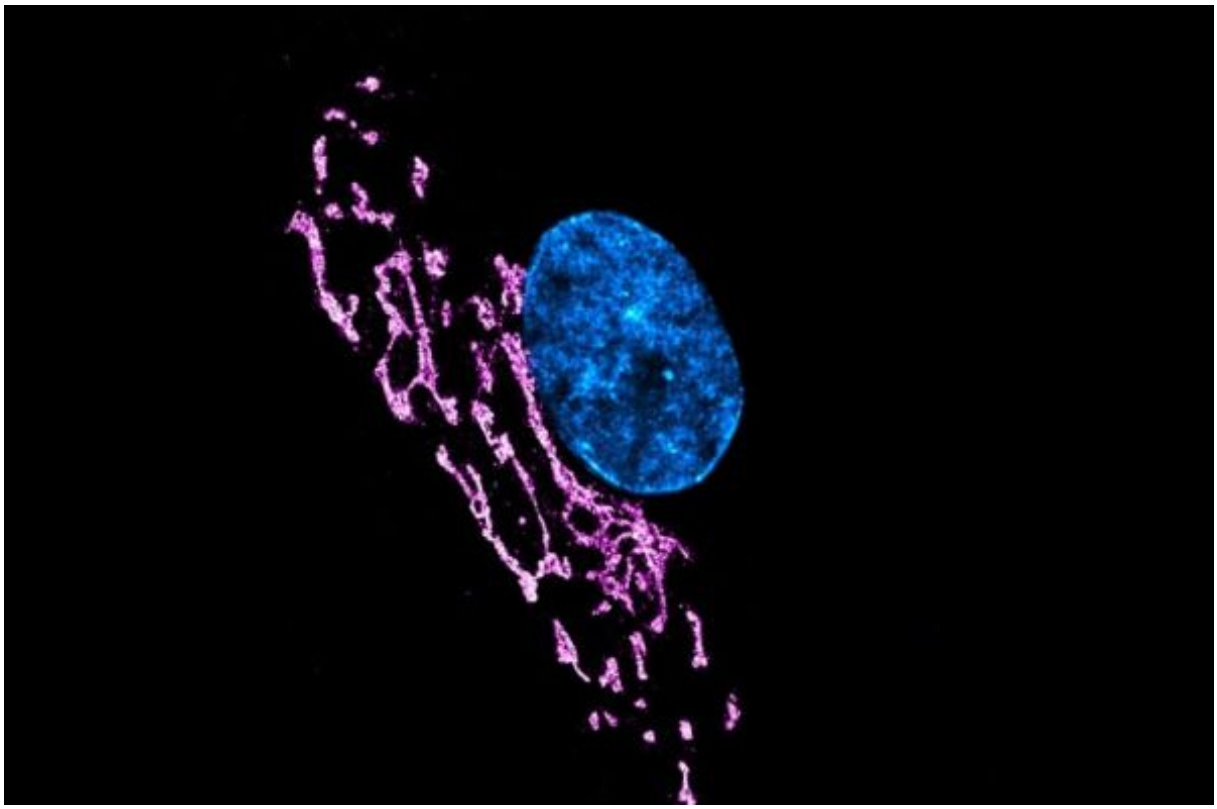


La col·laboracio ICFO-SJD Joint Lab prova la terapia genica contra la distrofia muscular

Un nou estudi ajuda a demostrar que la terapia genica pot revertir els efectes de la mutacio que causa els simptomes de la distrofia muscular congenita a les cel·lules del pacient.

August 03, 2022

La distrofia muscular congenita es un grup de **malalties neuromusculars minoritaries**. En particular, la distrofia vinculada a la deficiencia de col·lagen tipus VI **afecta menys d'1 de cada 100.000 persones**, te diversos graus de gravetat i no te cura.

El col·lagen VI es present en gran quantitat de teixits del nostre cos: musculs, tendons cartilags, vasos sanguinis o fins i tot al cervell. Les cel·lules que el produeixen, anomenads fibroblasts, el secreten fora, a l'espai entre cel·lules, on les **fibres de col·lagen creen un xarxaque s'encarrega de mantenir la integritat i funcio d'aquests teixits del cos**. Es per aixo que una deficiencia en aquest col·lagen VI com la que sofreixen les persones amb distrofi muscular comporta una **alta incapacitacio i una baixa esperanca de vida**.

Ara, un estudi liderat per l'Institut de Recerca Sant Joan de Deu (IRSJD) i l'Institut de Ciencies Fotoniques (ICFO), dins del programa JointLab ICFO-SJD, amb la participacio del Centre de Recerca Biomedica en Xarxa de Malalties Rares (CIBERER) i el Sincrotro ALBA ha mostrat uns **resultats prometedors amb terapia genica per a combatre la distrofia muscular**. **L'analisi de les cel·lules dels pacients** ha permes veure les alteracions sofertes a causa de la malaltia i ha evidenciat com el tractament experimental amb terapia genica ajuda a revertir-los.
Els pacients amb distrofia muscular tenen una **mutacio als gens que s'encarreguen de produir el col·lagen**, que els impedeix formar correctament aquesta xarxa de fibres de col·lagen entre cel·lules. L'objectiu de l'equip cientific era silenciar aquesta mutacio amb una **tecnica d'edicio genetica** basada en el sistema CRISPR.
Per a l'estudi, van prendre biopsies de pell de diversos nens diagnosticats de distrofia muscular. Una vegada va tenir aquestes cel·lules de fibroblasts, van usar la **terapia genica** al laboratori per a, a grans trets, **tornar a escriure correctament aquests gens que codifiquen per al col·lagen**. Els resultats son molt satisfactoris, ja que han aconseguit que les cel·lu es dels pacients **tornin a tenir l'aspecte d'unes cel·lules sanes**.

LA COLABORACIO DEL JOINTLAB ICFO-SJD I LA LLUM DEL SINCROTRO APORTA NOUS DESCOBRIMENTS

Per a comprovar l'efectivitat del tractament amb terapia genica, l'equip investigador va analitzar les cel·lules dels pacients amb tecniques avancades de microscopia. Entre elles, la **microscopia de superresolucio** duta a terme a la plataforma de Microscopia Confocal i Imatge Cel·lular de l'IRSJD, el Laboratori de microscopia de super resolucio i nanoscopi (SLN) de l'ICFO i la **microscopia de raigs X amb llum de sincrotro** en la linia de llum MISTRALENCA de l'ALBA. El treball conjunt entre aquestes plataformes ha estat clau per a comprendre els resultats dels experiments.
"Gracies a la col·laboracio entre la nostra institucio i l'ALBA, s'han pogut analitzar per primer vegada cel·lules de pacients amb distrofia muscular amb la llum del sincrotro. Aques a col·laboracio ha permes fer un pas endavant en l'estudi de la malaltia i la cerca de possib es tractaments", explica **Monica Roldan**, investigadora de l'IRSJD.
MISTRAL es un microscopi molt singular, ja que unicament n'hi ha 3 mes al mon, en tres altres sincrotrons. "Permet fer **tomografies a les cel·lules**, com un TAC d'un hospital, pero amb un milio de vegades mes resolucio", explica **Ana Joaquina Perez Berna**, cientifica de l'ALBA. i¿½Aixo **possibilita veure l'interior de les cel·lules** i entendre que hi passa de manera global, ja que no fa falta tallar-les o tractar-les quimicament, nomes estan congeladesi¿? . Els investigadors tambe van observar les mostres al microscopi d'alta resolucio STED, a l'ICFO. "Aquesta tecnica ens permet veure els organuls intracel·lulars molt millor, amb ma or resolucio, i realitzar experiments que abans no es podia", explica **Enrico Castroflorio**, investigador de l'equip SLN de l'ICFO que lidera l'investigador **Pablo Loza-Alvarez**. Des de fa temps, el grup esta desenvolupant microscopis i tecnologies fotoniques potencialment utils

com a eines de diagnostic.

Analitzant les imatges obtingudes, l'equip de recerca va poder observar que les **cel·lules del pacients tenien al seu interior alteracions que no s'esperaven** A mes dels defectes a la matriu extracel·lular de col·lagen, van descobrir una acumulacio d'organuls intracel·lulars, om endosomes i lisosomes. "Aixo suggereix que el **col·lagen derivat de la mutacio tamb desregula l'espai intracel·lular** dels fibroblasts als pacients amb distrofia muscular", comenta Perez Berna.

Les imatges de cel·lules de fibroblasts sans es van comparar amb les imatges de cel·lul s afectades per la mutacio i amb les cel·lules tractades amb terapia genica, i van mostrar c m, efectivament, **s'havien corregit els trastorns derivats de la mutacio als gens**. Van remetre els seus efectes i van recuperar la xarxa de col·lagen normal entre cel·lules, aixi com els nivel s d'endosomes i lisosome

. La investigadora de l'IRSJD, **Cecilia Jimenez-Mallebrera**, celebra que "aixo es un gran resultat, ja que confirma a nivell subcel·lular com l'edicio genica es capac de revertir no nome l'expressio del gen mutat en quant a l'ARN i proteina, sino tambe en l'ambit funcional. Am altres tecniques mes estandard no podriem haver aconseguit el mateix nivell de detall. Aix es deu al fet que existeix un grau d'incertesa, a causa dels possibles artefactes generats en l preparacio de les mostres, que no existeix amb la tecnica emprada a l'ALBA. Aquest resultats ens donen confianca per a fer el proper pas i analitzar aquesta terapia amb ratolins"

Figura (A, B, C) El fibroblast derivat del pacient COL6-RD mostra una morfologia fragmentada de l'aparell de Golgi. (A) Imatges STED representatives de control i fibroblasts derivats del pacient COL6-RD i fibroblasts derivats del pacient COL6-RD tractats amb CRISPR, etiquetats amb Gm130 (magenta) i dapi per a la tincio nuclear (blau). Barra d'escala 5 ?m.

Referencia: Castroflorio, E.; Perez Berna, A.J.; Lopez-Marquez, A.; Badosa, C.; Loza-Alvarez, P.; Roldan, M.; Jimenez-Mallebrera, C. The Capillary Morphogenesis Gene 2 Triggers the Intracellular Hallmarks of Collagen VI-Related Muscular Dystrophy. Int. J. Mol. Sci. **2022**, 23, 7651. https://doi.org/10.3390/ijms23147651

****

Sobre el JointLab ICFO_SJD

El JointLab es un projecte conjunt entre l'Institut de Recerca Sant Joan de Deu i l'ICFO per a promoure activitats de recerca interdisciplinaries, amb l'objectiu d'impulsar el desenvolupament i l'aplicacio de tecnologies fotoniques com a solucions innovadores per a l'atencio neonatal i pediatrica.

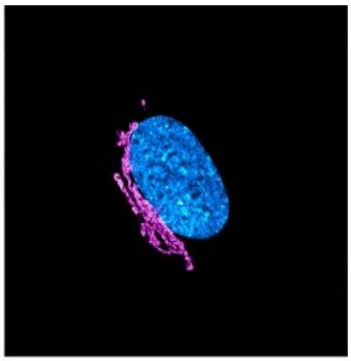


Figura A: Control

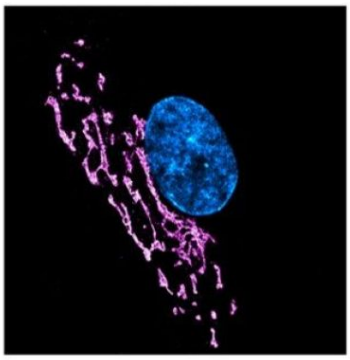


Figura B: COL-6RD

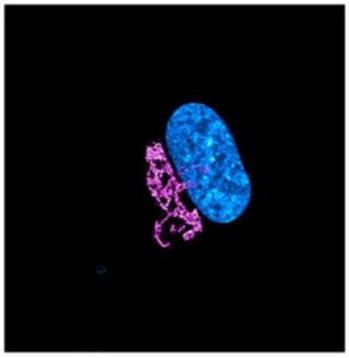


Figura C: PACIENTE TRATADO CON CRISPR



VIDEO: Muscular dystrophy | Studying GENE THERAPY with SYNCHROTRON LIGHT (ALBA)