

La col·laboració 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 símptomes 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: músculs, tendons cartilags, vasos sanguinis o fins i tot al cervell. Les cel·lules que el produeixen, anomenad s fibroblasts, el secreten fora, a l'espai entre cel·lules, on **lefibres de col·lagen creen un xarxa que s'encarrega de mantenir la integritat i funcio d'aquests teixits del cos**. Es per aixó 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 Ciències Fotoniques (ICFO), dins del programa JointLab ICFO-SJD, amb la participació del Centre de Recerca Biomèdica en Xarxa de Malalties Rares (CIBERER) i el Síncrotró ALBA ha mostrat uns **resultats prometedors amb terapia genica per a combatre la distrofia muscular**. L'analisi de **les cel·lules dels pacients** ha permès 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 **mutació 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 científic era silenciar aquesta mutació amb una **tècnica d'edició genètica** basada en el sistema CRISPR.

Per a l'estudi, van prendre biòpsies 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 són molt satisfactoris, ja que han aconseguit que les cel·lules dels pacients **comencin a tenir l'aspecte d'unes cel·lules sanes**.

LA COL·LABORACIÓ DEL JOINTLAB ICFO-SJD I LA LLUM DEL SÍNCROTRÓ APORTA NOUS DESCOBRIMENTS

Per a comprovar l'efectivitat del tractament amb terapia genica, l'equip investigador va analitzar les cel·lules dels pacients amb tècniques avançades de microscòpia. Entre elles, la **microscòpia de superresolució** duta a terme a la plataforma de Microscòpia Confocal i Imatge Cel·lular de l'IRSJD, el Laboratori de microscòpia de super resolució i nanoscòpi (SLN) de l'ICFO i la **microscòpia de raigs X amb llum de síncrotró** en la línia de llum MISTRAL ENCA de l'ALBA. El treball conjunt entre aquestes plataformes ha estat clau per a comprendre els resultats dels experiments.

"Gràcies a la col·laboració entre la nostra institució i l'ALBA, s'han pogut analitzar per primer vegada cel·lules de pacients amb distrofia muscular amb la llum del síncrotró. Aquesta col·laboració ha permès fer un pas endavant en l'estudi de la malaltia i la cerca de possibles tractaments", explica **Monica Roldan**, investigadora de l'IRSJD.

MISTRAL és un microscopi molt singular, ja que únicament n'hi ha 3 més al món, en tres altres síncrotrons. "Permet fer **tomografies a les cel·lules**, com un TAC d'un hospital, però amb un milió de vegades més resolució", explica **Ana Joaquina Perez Berna**, científica de l'ALBA. Això **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 químicament, només estan congelades, ¿veritat?

Els investigadors també van observar les mostres al microscopi d'alta resolució STED, a l'ICFO. "Aquesta tècnica ens permet veure els òrgans intracel·lulars molt millor, amb major resolució, i realitzar experiments que abans no es podia", explica **Enrico Castorflorio**, investigador de l'equip [SLN de l'ICFO](#) que lidera l'investigador **Pablo Loza-Alvarez**. Des de fa temps, el grup està desenvolupant microscopis i tecnologies fotoniques potencialment útils

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 més dels defectes a la matriu extracel·lular de col·lagen, van descobrir una acumulació d'òrgans intracel·lulars, com endosomes i lisosomes. "Això suggereix que **el·lagen derivat de la mutació també 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·lules afectades per la mutació i amb les cel·lules tractades amb teràpia genètica, i van mostrar com, efectivament, **havia corregit els trastorns derivats de la mutació als gens**. Van remetre els seus efectes i van recuperar la xarxa de col·lagen normal entre cel·lules, així com els nivells d'endosomes i lisosomes.

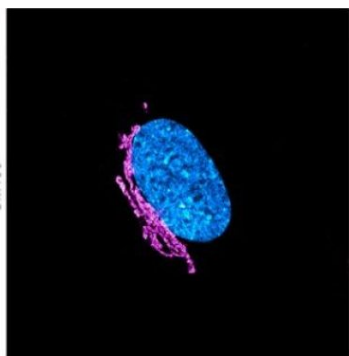
La investigadora de l'IRSJD **Cecilia Jimenez-Mallebrera**, celebra que "això és un gran resultat, ja que confirma a nivell subcel·lular com l'edició genètica és capaç de revertir no només l'expressió del gen mutat en quant a l'ARN i proteïna, sinó també en l'àmbit funcional. Amb altres tècniques més estàndard no podríem haver aconseguit el mateix nivell de detall. Així és deu al fet que existeix un grau d'incertesa, a causa dels possibles artefactes generats en la preparació de les mostres, que no existeix amb la tècnica emprada a l'ALBA. Aquests resultats ens donen confiança per a fer el proper pas i analitzar aquesta teràpia 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 tinció nuclear (blau). Barra d'escala 5 µm.

Referència: 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>

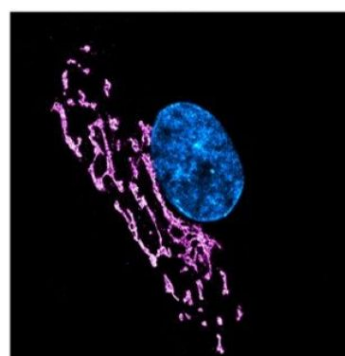
Sobre el JointLab ICFO_SJD

El JointLab és un projecte conjunt entre l'Institut de Recerca Sant Joan de Deu i l'ICFO per a promoure activitats de recerca interdisciplinàries, amb l'objectiu d'impulsar el desenvolupament i l'aplicació de tecnologies fòtoniques com a solucions innovadores per a l'atenció neonatal i pediàtrica.



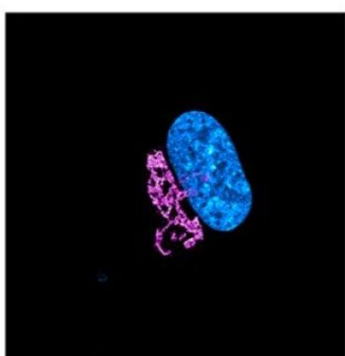
CONTROL

Figura A: Control



COL-6RD

Figura B: COL-6RD



**CRISPR-
TREATED
PATIENT**

Figura C: PACIENTE TRATADO CON CRISPR



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