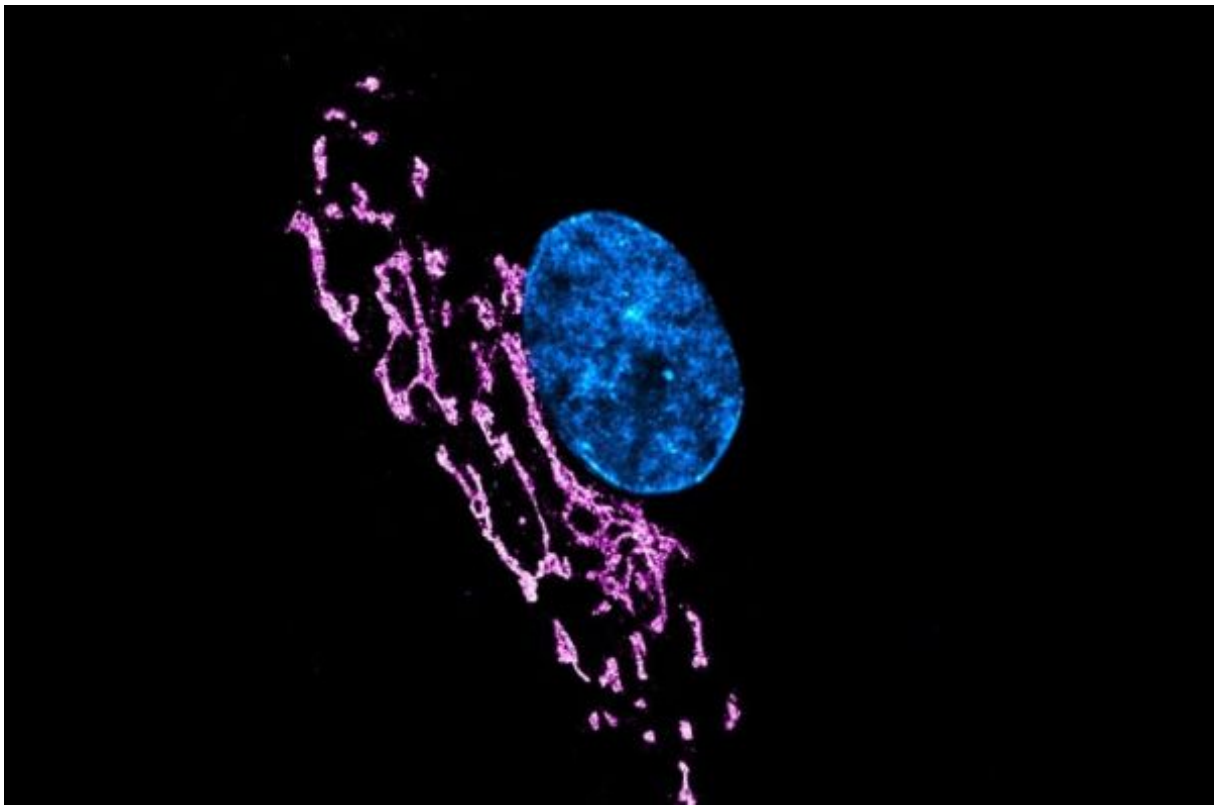


La colaboracion ICFO-SJD Joint Lab prueba la terapia genica contra la distrofia muscular

Un estudio nuevo del Institut de Recerca Sant Joan de Deu, el ICFO, el CIBERER y el Sincrotron ALBA ayuda a demostrar que la terapia genica puede revertir los efectos de la mutacion que causa los sintomas de la distrofia muscular congenita en celulas de pacientes

August 03, 2022

La distrofia muscular congenita es un grupo de **enfermedades neuromusculares raras**. En particular, la distrofia vinculada a la **deficiencia de colageno** tipo VI **afecta a menos de 1 en 100.000 personas,** tiene varios grados de gravedad y no tiene cura.

El colageno VI esta presente en gran cantidad de tejidos de nuestro cuerpo: musculos, tendones, cartilagos, vasos sanguineos o incluso cerebro. Las celulas que lo producen, llamadas fibroblastos, lo secretan fuera, al espacio entre celulas, y las **fibras de colageno crean una red cuya funcion es mantener la integridad y funcion de dichos tejidos del cuerpo**.

Es por ello que una deficiencia en este colageno VI como la que sufren las personas con distrofia muscular comporta una **alta incapacitacion y una baja esperanza de vida**.
Ahora, un estudio liderado por el Institut de Recerca Sant Joan de Deu (IRSJD) y el Instituto de Ciencias Fotonicas (ICFO), dentro del programa JointLab ICFO-SJD, con la participacion del Centro de Investigacion Biomedica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y el Sincrotron ALBA ha mostrado unos **resultados prometedores con terapia genica para combatir la distrofia muscular**. El **analisis de las celulas de los pacientes** ha permitido ver las alteraciones sufridas debido a la enfermedad y ha probado como el tratamiento experimental con terapia genica ayuda a revertir estos defectos.?

Los pacientes con distrofia muscular tienen**una mutacion en los genes que se encargan de producir el colageno**, de manera que no pueden formar correctamente esta red de fibras de colageno entre celulas. El objetivo del equipo cientifico era silenciar esta mutacion con **una tecnica de edicion genetica** basada en el sistema CRISPR/Cas.
Para el estudio, tomaron biopsias de piel de varios ninos diagnosticados de distrofia muscular. Una vez tuvieron estas celulas de fibroblastos, usaron la **terapia genica** en el laboratorio para, a grandes rasgos, **volver a escribir correctamente estos genes que codifican para el colageno**. Los resultados son muy satisfactorios ya que **han conseguido que las celulas de los pacientes vuelvan a tener el aspecto de unas celulas sanas**.

LA COLABORACION DE JOINTLAB ICFO-SJD Y LA LUZ DE SINCROTRON APORTA NUEVOS DESCUBRIMIENTOS

Para comprobar la efectividad del tratamiento con terapia genica el equipo investigador ha analizado las celulas de los pacientes con tecnicas avanzadas de microscopia. Entre ellas, la **microscopia de super-resolucion** llevada a cabo en la plataforma de Microscopia Confocal e Imagen Celular del IRSJD, el Laboratorio de microscopia de super resolucion y nanoscopia (SLN) del ICFO y la **microscopia de rayos X con luz de sincrotron** en la linea de luz MISTRAL de ALBA. El trabajo conjunto entre estas plataformas ha sido clave para comprender los resultados de los experimentos.
i¿½Gracias a la colaboracion entre nuestra institucion y ALBA, se han podido analizar p r primera vez celulas de pacientes con distrofia muscular con la luz del sincrotron. Es a colaboracion ha permitido dar un paso adelante en el estudio de la enfermedad y a busqueda de posibles tratamientosi¿½, explic**Monica Roldan**, investigadora del IRSJD.
MISTRAL es un microscopio muy singular, ya que solamente hay 3 mas en el mundo en otros tres sincrotrones. i¿½Permite hacer **tomografias a las celulas**, como un TAC de un hospital, pero con un millon de veces mas de resolucioni¿½, explica **Ana Joaquina Perez Berna**, cientifica del ALBA. Esto **permite ver el interior de las celulas** y entender que pasa en ellas de forma global, ya que no hace falta cortarla o tratarlas quimicamente, solamente estan congeladas.
Los investigadores tambien observaron las muestras en el microscopio de alta resolucion

STED, en el ICFO. i¿½Esta tecnica nos permite ver los organulos intracelulares mucho mejo , con mayor resolucion, y realizar experimentos que antes no se podiai¿½, explicæ**Enrico Castroflorio**, investigador postdoctoral del equipo SLN del ICFO que lidera el **Pablo Loza-Alvarez**. Desde hace tiempo, el grupo esta desarrollando microscopios y tecnologias fotonicas potencialmente utiles como herramientas de diagnostico.

Analizando las imagenes obtenidas el equipo de investigacion pudo observar que **las celulas de los pacientes tenian en su interior alteraciones que no se esperaban**. Ademas de los defectos en la matriz extracelular de colageno, descubrieron una acumulacion de organulos intracelulares, como endosomas y lisosomas. i¿½Esto sugiere que **el colageno derivado de la mutacion tambien desregula el espacio intracelular** de los fibroblastos en los pacientes con distrofia musculari¿½, comenta Perez Bern
. Las imagenes de celulas de fibroblasto sanas se compararon con las imagenes de celul s afectadas por la mutacion y con las celulas tratadas con terapia genica, y **mostraron como, efectivamente, se habian corregido los trastornos derivados de la mutacion en los genes**. Remitieron sus efectos y recuperaron la red de colageno normal entre celulas, asi como los niveles de endosomas y lisosomas.

La investigadora del IRSJD, **Cecilia Jimenez-Mallebrera**, celebra que i¿½esto es un gr n resultado ya que confirma a nivel subcelular como la edicion genica es capaz de revertir o solamente la expresion del gen mutado a nivel de ARN y proteina, sino tambien a niv l funcional. Con otras tecnicas mas estandares no podriamos haber alcanzado el mismo niv l de detalle. Esto se debe a que existe un grado de incertidumbre debido a los posibl s artefactos generados en la preparacion de las muestras que no existe con la tecni a empleada en ALBA. Estos resultados nos dan confianza para dar el proximo paso y analiz r esta terapia con ratonesi?

FIGURA (A, B, C) Los fibroblastos derivados de pacientes COL6-RD muestran una morfologia fragmentada del aparato de Golgi. (A) Imagenes STED representativas de control y fibroblastos derivados de pacientes COL6-RD, y fibroblastos derivados de pacientes COL6-RD tratados con CRISPR, etiquetados con Gm130 (magenta) y dapi para la tincion nuclear (azul). Barra de escala de 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 proyecto conjunto entre el Institut de Recerca Sant Joan de Deu y el ICFO para promover actividades de investigacion interdisciplinarias con el objetivo de impulsar el desarrollo y la aplicacion de tecnologias fotonicas como soluciones innovadoras para la atencion neonatal y pediatrica.
https://jointlab-sjd.icfo.eu/es/inicio/

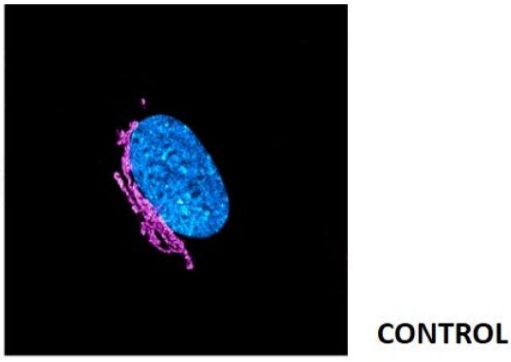


Figura A: Control

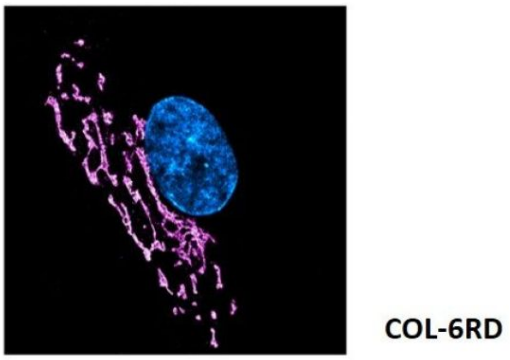


Figura B: COL-6RD

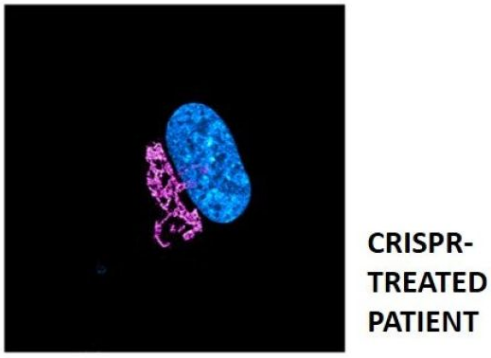


Figura C: PACIENTE TRATADO CON CRISPR



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