

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 colágeno VI como la que sufren las personas con distrofia muscular comporta una **alta incapacitación 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 Fónicas (ICFO), dentro del programa JointLab ICFO-SJD, con la participación del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y el Sincrotrón ALBA ha mostrado unos **resultados prometedores con terapia génica para combatir la distrofia muscular**. El **análisis de las células de los pacientes** ha permitido ver las alteraciones sufridas debido a la enfermedad y ha probado como el tratamiento experimental con terapia génica ayuda a revertir estos defectos.?

Los pacientes con distrofia muscular tienen **una mutación en los genes que se encargan de producir el colágeno**, de manera que no pueden formar correctamente esta red de fibras de colágeno entre células. El objetivo del equipo científico era silenciar esta mutación con **una técnica de edición genética** basada en el sistema CRISPR/Cas.

Para el estudio, tomaron biopsias de piel de varios niños diagnosticados de distrofia muscular. Una vez tuvieron estas células de fibroblastos, usaron la **terapia génica** en el laboratorio para, a grandes rasgos, **volver a escribir correctamente estos genes que codifican para el colágeno**. Los resultados son muy satisfactorios ya que **han conseguido que las células de los pacientes vuelvan a tener el aspecto de unas células sanas**.

LA COLABORACIÓN DE JOINTLAB ICFO-SJD Y LA LUZ DE SINCROTRÓN APORTA NUEVOS DESCUBRIMIENTOS

Para comprobar la efectividad del tratamiento con terapia génica el equipo investigador ha analizado las células de los pacientes con técnicas avanzadas de microscopía. Entre ellas, la **microscopía de super-resolución** llevada a cabo en la plataforma de Microscopía Confocal e Imagen Celular del IRSJD, el Laboratorio de microscopía de super resolución y nanoscopia (SLN) del ICFO y la **microscopía de rayos X con luz de sincrotrón** en la línea de luz MISTRAL de ALBA. El trabajo conjunto entre estas plataformas ha sido clave para comprender los resultados de los experimentos.

¿Gracias a la colaboración entre nuestra institución y ALBA, se han podido analizar por primera vez células de pacientes con distrofia muscular con la luz del sincrotrón. Esta colaboración ha permitido dar un paso adelante en el estudio de la enfermedad y a la búsqueda de posibles tratamientos. ¿, explica **Monica Roldan**, investigadora del IRSJD. MISTRAL es un microscopio muy singular, ya que solamente hay 3 más en el mundo en otros tres sincrotrones. ¿Permite hacer **tomografías a las células**, como un TAC de un hospital, pero con un millón de veces más de resolución. ¿, explica **Ana Joaquina Perez Berna**, científica del ALBA. Esto **permite ver el interior de las células** y entender que pasa en ellas de forma global, ya que no hace falta cortarlas o tratarlas químicamente, solamente están congeladas.

Los investigadores también observaron las muestras en el microscopio de alta resolución

STED, en el ICFO. ¿Esta técnica nos permite ver los orgánulos intracelulares mucho mejor, con mayor resolución, y realizar experimentos que antes no se podía? Explica **Enrico Castroflorio**, investigador postdoctoral del equipo [SLN del ICFO](#) que lidera el **Pablo Loza-Alvarez**. Desde hace tiempo, el grupo está desarrollando microscopios y tecnologías fónicas potencialmente útiles como herramientas de diagnóstico.

Analizando las imágenes obtenidas el equipo de investigación pudo observar que **las células de los pacientes tenían en su interior alteraciones que no se esperaban**. Además de los defectos en la matriz extracelular de colágeno, descubrieron una acumulación de orgánulos intracelulares, como endosomas y lisosomas. ¿Esto sugiere que **el colágeno derivado de la mutación también desregula el espacio intracelular** de los fibroblastos en los pacientes con distrofia muscular? comenta Pérez Bern

. Las imágenes de células de fibroblasto sanas se compararon con las imágenes de células afectadas por la mutación y con las células tratadas con terapia génica, **mostraron como, efectivamente, se habían corregido los trastornos derivados de la mutación en los genes**. Revertieron sus efectos y recuperaron la red de colágeno normal entre células, así como los niveles de endosomas y lisosomas.

La investigadora del IRSJD, **Cecilia Jiménez-Mallebrera**, celebra que ¿esto es un gran resultado ya que confirma a nivel subcelular como la edición génica es capaz de revertir no solamente la expresión del gen mutado a nivel de ARN y proteína, sino también a nivel funcional. Con otras técnicas más estándares no podríamos haber alcanzado el mismo nivel de detalle. Esto se debe a que existe un grado de incertidumbre debido a los posibles artefactos generados en la preparación de las muestras que no existe con la técnica empleada en ALBA. Estos resultados nos dan confianza para dar el próximo paso y analizar esta terapia con ratones?

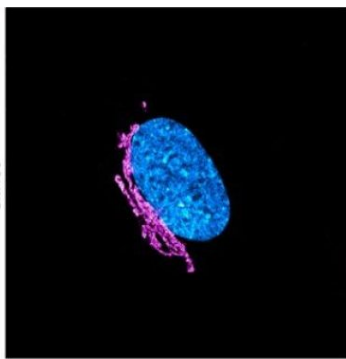
FIGURA (A, B, C) Los fibroblastos derivados de pacientes COL6-RD muestran una morfología fragmentada del aparato de Golgi. (A) Imágenes STED representativas de control y fibroblastos derivados de pacientes COL6-RD, y fibroblastos derivados de pacientes COL6-RD tratados con CRISPR, etiquetados con Gm130 (magenta) y DAPI para la tinción nuclear (azul). Barra de escala de 5 µm.

Referencia: Castroflorio, E.; Pérez Berna, A.J.; López-Marquez, A.; Badosa, C.; Loza-Alvarez, P.; Roldán, M.; Jiménez-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

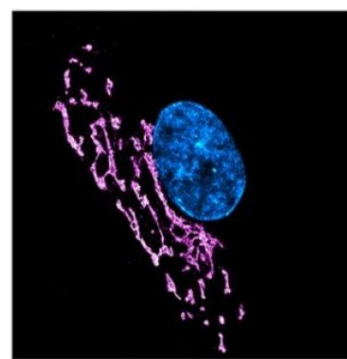
El JointLab es un proyecto conjunto entre el Institut de Recerca Sant Joan de Deu y el ICFO para promover actividades de investigación interdisciplinarias con el objetivo de impulsar el desarrollo y la aplicación de tecnologías fónicas como soluciones innovadoras para la atención neonatal y pediátrica.

<https://jointlab-sjd.icfo.eu/es/inicio/>



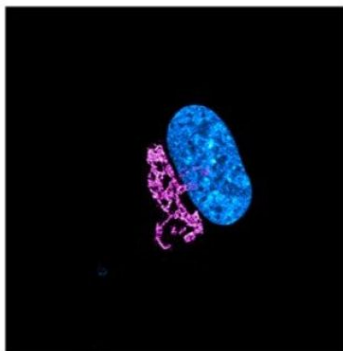
CONTROL

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)