



3º COMITÉ CIENTIFICO FUNDACIÓN ISABEL GEMIO





El pasado **26 de enero de 2012**, se celebró en Madrid la reunión del **Tercer Comité Científico** organizado por la **Fundación Isabel Gemio** donde fue expuesta la actualidad de los proyectos de investigación que la Fundación está financiando.

El **Comité Científico** contó con la presencia de los doctores, **Isabel Illa** del Hospital Santa Creu I Sant Pau de Barcelona, Adolfo **López de Munain** del Hospital Donostia de San Sebastián y **Francesc Palau** Director Científico de CIBERER.

El **énfasis inicial** de los proyectos de investigación científica que la **Fundación Isabel Gemio** tiene en marcha, se está realizando en las Distrofias Musculares por ser las más frecuentes y las más graves entre las enfermedades neuromusculares para, posteriormente, abordar también otras enfermedades neuromusculares como las neuropatías periféricas genéticamente determinadas y otras enfermedades raras.

A continuación facilitamos un resumen con la actualidad de cada uno de los proyectos de investigación financiados por la Fundación Isabel Gemio que fueron expuestos durante la reunión del 3º Comité Científico:

DRA. ISABEL ILLA

(HOSPITAL SANTA CREU I SANT PAU, BARCELONA)

“Transplante medular y Mesoangioblastos en modelos murinos”

La **Dra. Illa** presentó los estudios que vienen realizando en su grupo de investigación sobre **terapia celular de las distrofias musculares**, destacando el **transplante de médula ósea (TMO)** y la **terapia con los mesoangioblastos**.

La investigación en TERAPIAS CELULARES ha mostrado resultados prometedores en muchas enfermedades. A nivel de distrofias musculares los **mesoangioblastos** parecen el mejor candidato en estos momentos por los resultados obtenidos a nivel experimental con diferentes animales (ratones, perros,...) tanto en el porcentaje de células que se injertan en el músculo, porque se pueden administrar por vía arterial, como por la mejora en los animales de su fuerza muscular.

Entre los resultados concretos de los experimentos realizados en el laboratorio de la **Dra. Illa**, utilizando un **modelo murino de distrofia muscular por déficit de disferlina**, resaltó los siguientes datos:

- La capacidad que tiene de fusionarse los monocitos, un tipo de glóbulos blancos del torrente sanguíneo, con lo miofibros de las fibras musculares, siendo mayor cuanto más lesión se aprecia en el músculo.



- Un nuevo modelo para la distrofia por déficit de disferlina, el ratón Dysf-A/J que permite trabajar con ratones con el mismo fondo genético, lo que supone una mejora en los estudios experimentales.
- Han observado que el TMO funciona bien en ratones mejorando la función muscular (Electromiografía y test de deambulación).

En relación con esto último, están empezando trabajos practicando *doble aproximación celular*: **el TMO junto con mesoangioblastos**, esperando que la respuesta sea mucho mejor sobre los ratones distróficos.

Otro aspecto que presentó la **Dra. Illa** de sus investigaciones versó sobre el uso de la **vitamina D** en el aumento de la expresión de disferlina en los monocitos de la sangre. Esto plantea la posibilidad de que la vitamina D pueda utilizarse como tratamiento coadyuvante en otras terapias como son el llamado en inglés "exon skipping" o la terapia con mesoangioblastos.

ENSAYOS CLÍNICOS:

Finalmente, habló acerca de los **ensayos clínicos** que se han empezado por parte del grupo del **Dr. Cossu** sobre la **terapia con mesoangioblastos**:

- Se trata de un ensayo en cinco niños, entre 6 ó 8 años de edad, afectados por distrofia muscular de Duchenne que actualmente deambulan con independencia y están recibiendo tratamiento con corticoides. Se ha completado el tratamiento en tres niños, y dos más serán inyectados el año próximo.
- El **tratamiento con mesoangioblastos** se practica por *vía intraarterial* con incremento progresivo de la dosis de células administradas. En este momento se están realizando los estudios de expresión de la *proteína distrofina* en las biopsias musculares de los pacientes tratados. **Se espera poder tener resultados funcionales e histológicos para finales de este año (diciembre 2012)**. Si el resultado es positivo, se llevará a cabo un segundo Ensayo Clínico en EE.UU, Inglaterra y España. La duración del Ensayo dependerá de cómo se sientan los niños.

Por otra parte, la Dra. Illa indicó que en su centro, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona se está construyendo una **SALA BLANCA** (se prevé que esté finalizada en septiembre 2012) para poder manipular tejidos y obtener células madre para terapia celular en pacientes con diferentes enfermedades.



DR. LÓPEZ DE MUNAIN
(Hospital Donostia)

“Caracterización de células con potencial miogénico”

El **Dr. López de Munain** presentó los estudios que su grupo de investigación del Hospital Donostia y la Fundación Donostia viene realizando sobre **modelos in vitro para el estudio de terapias en distrofias musculares**.

Tras una revisión de los modelos animales existentes, entre los que se incluye el ratón *mdx* y el perro Golden-Retriever, que padece una distrofia por mutación espontánea, pasando por los modelos en hámster o pez cebra, hizo una exposición de los pros y contras de estos modelos para **el estudio de terapias en distrofias musculares**:

- Entre las ventajas cabe destacar el hecho de que los modelos animales recrean las enfermedades humanas por mutaciones en los genes homólogos (por ej., mutaciones en la distrofina de los animales que es muy similar a la distrofina humana responsable de la distrofia muscular de Duchenne), la posibilidad de definir los cambios fenotípicos clínicos, la historia natural y la evolución de la enfermedad en el animal, haciendo estudio como son los radiológicos, y la posibilidad de aplicar e investigar terapias y realizar ensayos preclínicos.
- Entre las limitaciones del uso de estos modelos animales se destacó las cuestiones relacionadas con la regulación sobre animales de experimentación, los problemas de sanidad animal, los controles sobre animales transgénicos, la variabilidad que presentan también estos animales y los costes asociados que encarecen los proyectos.

El **Dr. López de Munain** pasó a presentar los **estudios en células susceptibles de ser utilizadas en terapia celular de músculos distróficos**. Como contrapunto a diferentes tipos celulares expuso sus INVESTIGACIONES Y RESULTADOS EN SISTEMAS DE CULTIVO CELULAR *IN VITRO* SOBRE MATRICES EXTRACELULARES:

El modelo en el que están trabajando intensamente en su laboratorio se basa en el **cultivo de dermoesferas**, esto es, precursores **celulares de la piel**, donde están presente las células denominadas SKP, cultivados en unas matrices especiales donde los investigadores son capaces de diferenciar estas células de origen cutáneo en células musculares. Han observado que estas células musculares derivadas de las células SKP cuando se cultivan en las matrices son capaces de contraerse como las fibras musculares. En el *momento actual* están caracterizando estas células, es decir, determinando qué las hace diferentes de otras células y cuáles son sus propiedades.

En definitiva, es un sistema que busca obtener **fibras musculares** a partir de la **piel**, ayudando de este modo a crear un **modelo celular** que sirva como herramienta útil para descubrir compuestos y testar terapias para distrofias musculares. Además, este modelo evitaría realizar biopsias directamente en el músculo de los pacientes. Es útil para estudiar por qué enferma y se degeneran las células musculares.



Por otro lado, el equipo del Dr. López de Munain también está estudiando la **regulación del calcio**, un elemento fundamental para el correcto metabolismo y función de la fibra muscular y cómo responden a determinados compuestos.

Dr. Palau y Dr. Vilchez

Hospital La Fe (Valencia)

“Biología, fisiopatología y terapia de las células satélite del musculo esquelético”

El **Dr. Palau** presentó las investigaciones que su grupo y el grupo del **Dr. Vilchez** están llevando cabo en Valencia sobre las *células satélite musculares* y la *fibrosis en el modelo mdx de distrofia muscular de Duchenne* y en *biopsias de pacientes con distrofias musculares*, con el objetivo de encontrar **nuevas vías de terapias para los pacientes**.

Este proyecto está encaminado a **reducir el proceso de fibrosis** para que las terapias tanto genéticas como celulares puedan ser más eficaces. Sería lo que se denomina un **tratamiento sintomático**, es decir, que no va dirigido a curar la mutación sino a preservar el músculo lo mejor posible para que los tratamientos curativos encuentren el músculo en mejores condiciones

En este momento están trabajando en:

- La implementación del cultivo celular de células satélite de ratón y humanas, tanto de muestras de músculo sano como de músculo distrófico.
- La caracterización y búsqueda de marcadores específicos de dichas células satélite.

Se presentó el **análisis de nuevos biomarcadores** en el músculo que puedan ser de interés para definir el fenotipo de las células satélite. En concreto, el Dr. Palau expuso los resultados preliminares acerca de una **quinasa** que se expresa fuertemente en el tejido nervioso y en el músculo de los ratones durante la fase de desarrollo embrionario. Esta quinasa presenta patrones de expresión diferenciales en el músculo del ratón *mdx* y en biopsias de músculo de pacientes con distintos tipos de distrofias, incluyendo distrofias de Duchenne y Becker por defecto de distrofina y distrofias de cinturas por déficit de calpaína o de disferlina. El **objetivo inmediato** es analizar si esta quinasa constituye un marcador que se pueda asociar a las células satélites y que ayude a identificar mejor estas poblaciones celulares musculares con el objetivo de definir su utilidad para la terapia celular.



DATOS ECONÓMICOS DE LOS PROYECTOS FINANCIADOS POR LA FUNDACIÓN ISABEL GEMIO

1. Dra. ISABEL ILLA: Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona

- Coste: 400.000 €
- Importe financiado: 260.000 €
- Pendiente: 140.000 €

2. Dr. ADOLFO LÓPEZ DE MUNAIN: Hospital Donostia de San Sebastián

- Coste: 300.000 €
- Importe financiado: 165.000 €
- Pendiente: 135.000€

4. Dr. VILCHEZ: Hospital de la Fe de Valencia.

- Coste: 180.000 €
- Importe financiado: 27.000 €
- Pendiente: 153.000 €