

f u n d a c i ó n

**isabel gemio**

**4º COMITÉ CIENTIFICO  
FUNDACIÓN ISABEL GEMIO  
(Febrero 2013)**



El pasado **12 de febrero de 2013**, se celebró en Madrid la reunión del **Cuarto Comité Científico** organizado por la **Fundación Isabel Gemio** donde fue expuesta la actualidad de los proyectos de investigación que estamos financiando.

La FIG dispone de un **Comité Científico Asesor** formado por investigadores reconocidos por el *Ministerio de Sanidad y Consumo* como líderes de grupos de excelencia en las enfermedades neuromusculares.

Dicho Comité definió **3 proyectos de investigación**, que son los que actualmente tenemos en marcha. La finalidad es optimizar los recursos clínicos y básicos existentes en los 3 Centros para adecuarlos a la investigación de la terapia y su traslación a los pacientes. Tienen tradición investigadora y forman parte de los **centros nacionales de investigación en red (CIBER)**.

El **4º Comité Científico** contó con la presencia de la **Dr. Isabel Illa y parte de su equipo: los doctores Jordi Diaz y Eduard Gallardo** del Hospital Santa Creu I Sant Pau de Barcelona, el **Dr. Juan Vilchez** del Hospital La Fe de Valencia, **Dr. Francesc Palau** Director Científico de CIBERER y el **Dr. Adolfo López de Munain** del Hospital Donostia de San Sebastián.

El **énfasis inicial** de los actuales proyectos de investigación científica que la **Fundación Isabel Gemio** tiene en curso, 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.

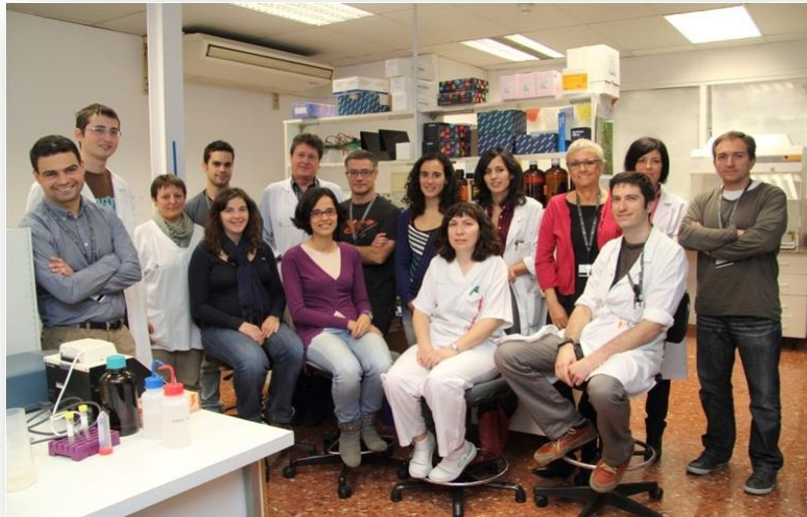
Los resultados aunque esperanzadores, aún están en desarrollo, pero sin duda aportan caminos alternativos para el conocimiento de las enfermedades neuromusculares.

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 4º Comité Científico:

**DRA. ISABEL ILLA**

(HOSPITAL SANTA CREU I SANT PAU, BARCELONA)

*“Terapia celular en las distrofias musculares mediante inyección de mesoangioblastos y trasplante de médula ósea”*



El equipo dirigido por la Dra. Illa ha presentado los resultados publicados en el último año (2012):

**-La vitamina D3 aumenta la expresión de disferlina.**

En este trabajo los autores demuestran que el tratamiento con vitamina D3 aumenta los niveles de disferlina en monocitos de sangre periférica y en miotubos de portadores de una única mutación en el gen de la disferlina in vitro. Estos estudios se han realizado con muestras de portadores asintomáticos de la enfermedad, pudiendo demostrar que tras el tratamiento con vitamina, los niveles reducidos de disferlina vuelven a la normalidad. Estos resultados de laboratorio han dado pie a la realización de un ensayo clínico en 23 portadores de una mutación en el gen de la disferlina que fueron tratados con 32.000 UI de vitamina D por semana durante un año. El seguimiento permitió demostrar un incremento medio de un 43,9% en la expresión de disferlina en monocitos de sangre periférica sin que padeciesen ningún efecto secundario. Estos resultados son importantes ya que sitúan a la vitamina D3 como una posible terapia coadyuvante a la génica o celular cuyo objetivo sea aportar una copia sana del gen de la disferlina en los pacientes enfermos. Además, convierten a la vitamina D en una

posible terapia para pacientes enfermos de distrofia muscular de otra causa, ya que aumentando la disferlina en músculo podría mejorar la reparación de la membrana de las

fibras musculares. Estos resultados se deben confirmar en nuevos ensayos. (Publicado en PLOS ONE 2011;6(12):e29061, Mol Ther. 2012 Oct;20(10):1988-97)

**-El trasplante de médula ósea mejora funcionalmente a un modelo murino de déficit de disferlina.**

Los investigadores ha demostrado cómo el trasplante de médula ósea de donante sano en el modelo murino A/J deficitario en disferlina, mejora funcionalmente a los animales tras un período de seguimiento de 12 semanas. A pesar de todo, no existía expresión de disferlina en músculo esquelético tras el trasplante, lo que sugiere que otros factores puedan estar relacionados con la mejoría funcional, entre ellos la liberación de factores tróficos por parte de las células inyectadas, como el factor de crecimiento HGF. **Los resultados también sugieren que esta terapia podría ser efectiva en otras distrofias musculares.** (en revisión en Stem Cells and Development)

**-Los pericitos participan de forma activa en el proceso de regeneración muscular en humanos.**

Los pericitos son células periendotheliales situadas en la periferia de los capilares sanguíneos del músculo esquelético. Estas células pueden ser aisladas de músculo esquelético, expandidas in vitro (se conocen entonces como mesoangioblastos) e inyectadas en el músculo de animales distróficos, mejorando considerablemente a los animales desde un punto de vista funcional. Los investigadores han estudiado el papel que los pericitos tienen en el proceso de regeneración muscular en humanos. Han demostrado que la población de pericitos aumenta en las biopsias musculares de los pacientes con distrofias musculares, especialmente en la distrofia muscular de Duchenne. Estas células son capaces activar el proceso de diferenciación a músculo esquelético tanto in vitro, en placas de cultivo, como in vivo, en las biopsias musculares, expresando factores de diferenciación miogénicos, como MyoD. Además, son capaces de fusionar con miotubos en cultivo, participando en el crecimiento de los miotubos. Estos datos sugieren que participan en el proceso de regeneración muscular fisiológico, y refuerza su uso como arma terapéutica en las distrofias musculares. (publicado en J Pathol. 2012 Jul 30. doi: 10.1002/path.4083)

**-Base de datos de pacientes con enfermedades neuromusculares de CIBERNED.**

La Dra. Illa ha liderado un proyecto de desarrollo de bases de datos de enfermedades neuromusculares. Coordinada desde el Hospital de Sant Pau, en este proyecto participan neurólogos y neuropediatras de todo el estado. Se han reunido datos clínicos de 3500 pacientes. Esta base sirve como registro de las diferentes enfermedades y permite realizar investigación clínica, búsqueda de biomarcadores y de nuevos tratamientos.

**-ENSAYO EN PACIENTES CON DUCHENNE:**

EL grupo de la Dra. Illa ha hecho un resumen de los resultados obtenidos por el **Dr. Cossu** en el ensayo realizado en pacientes con enfermedad de Duchenne con **inyección intra-arterial de**

**mesoangioblastos.** Se han tratado a 3 niños con inyección seriada por vía intra-arterial con mesoangioblastos obtenidos de un donante emparentado.

Los pacientes han sido evaluados durante un año. Ha habido varios problemas con el proceso de obtención de las células desde las biopsias musculares, especialmente con los medios de

cultivo, limitando el número de células final que han sido inyectadas. Además, uno de los tres pacientes ha sufrido un evento adverso grave relacionado con el proceso de inyección.

***Clínicamente el tratamiento ha frenado la evolución de la enfermedad durante un año,*** prosiguiendo posteriormente con la pérdida de función muscular. Se ha demostrado la presencia de distrofina de donante en uno de dos pacientes analizados.

Tendremos que esperar a finales del **año 2013**, ya que quedan resultados por obtener debido a que dos pacientes más han sido incluídos en el estudio.

**-Finalmente el equipo de la Dra. Illa presentó los proyectos para el 2013-2014 que incluyen:**

-Finalización de la sala blanca en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Esta estructura permitirá aislar, expandir y manipular células madre desde tejidos de donantes para terapia en las distrofias musculares.

-Optimización de la obtención de mesoangioblastos desde biopsias musculares. Se está trabajando con nuevos marcadores que permita aumentar el número de estas células que se obtiene desde una biopsia muscular.

-Estudiar los factores que están relacionados con la diferenciación de los pericitos a diversas líneas celulares in vivo. El conocimiento de estas vías permitirá mejorar la eficacia del trasplante, usando factores coadyuvantes que fuercen al mesoangioblasto a diferenciar a músculo esquelético in vivo.

-Evaluación de un trasplante de médula ósea a largo plazo en un modelo murino de disferlinopatía. Se usará el modelo A/J deficitario en disferlina con el objetivo de conocer qué factores se asocian a la mejoría funcional del animal tras el trasplante de médula ósea. Se practicarán estudios histológicos y funcionales mediante electromiografía y análisis de la marcha del animal (digigate).

-Participación del grupo en diferentes ensayos clínicos en enfermedades musculares. De momento el grupo ya está participando en un estudio de la historia natural de la distrofia muscular por déficit de disferlina. Coordinará un estudio de la utilidad de resonancia magnética en la enfermedad de Pompe.

-Implementación y mantenimiento de las bases de datos de los pacientes con enfermedades neuromusculares. Desarrollo de proyectos de investigación relacionados con estas bases. Hasta el momento estas bases han permitido la realización de estudios de investigación conjuntos entre diferentes grupos del Estado Español en Esclerosis Lateral Amiotrófica, en neuroatías hereditarias y en miastenia gravis.

**DR. LÓPEZ DE MUNAIN**  
(Hospital Donostia)

*“Caracterización de células con potencial miogénico”*



El grupo del **Dr. Lopez de Munain** ha estado trabajando durante el **2012** en:

- La **caracterización funcional y estructural del músculo artificial** obtenido a partir de piel murina.
- El desarrollo de **variantes derivadas de modelos murinos de enfermedad neuromuscular (mdx y DM1)**.
- Un **modelo de cultivo de mioblastos primarios y derivados de fibroblastos.**
- La **caracterización de la homeostasis del calcio intracelular** en diferentes distrofias musculares y dentro de ellas la de Duchenne y LGMD2A así como en su modulación con diversos compuestos farmacológicos de neosíntesis.
- Las diferentes **alteraciones secundarias en rutas metabólicas** consecuencia de la deficiencia de calpaína 3.
- El estudio de la **calpaína en el proceso de diferenciación muscular.**



**Dr. Palau y Dr. Vilchez**

Hospital La Fe (Valencia)

*“Biología, fisiopatología y terapia de las células satélite del musculo esquelético” y “Ensayos clínicos en enfermedades musculares”*



**Prof. Dr. Juan J. Vilchez**

Grupo de Patología Neuromuscular y Ataxias  
Instituto de Investigación Sanitaria Hospital  
La Fe y CIBER de Enfermedades  
Neurodegenerativas (CIBERNED)

**Prof. Dr. Francesc Palau**

Unidad de Genética y Medicina Molecular  
Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, y  
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

Cada uno de los doctores hizo su propia exposición durante la reunión del cuarto comité científico, que facilitamos a continuación:

**Exposición del Dr. Paco Palau (Valencia).**

**Biología, fisiopatología y terapia con células satélite de músculo esquelético.**

El Dr. Palau ha centrado su exposición en las **células satélite del músculo**.

Estas células residen en la periferia de las fibras musculares y se considera que son el protagonista principal de la regeneración muscular. Cuando se produce una lesión muscular, las células satélite se activan y proliferan. A posteriori, diferencian a mioblasto (célula primordial muscular) y fusionan bien con las fibras dañadas, reparándolas, bien entre ellas, formando nuevas fibras musculares. Se conocen algunas de las moléculas que participan en la activación de las células satélite tras el daño muscular.

**El Dr. Palau y su equipo trabaja en la búsqueda de marcadores de estas células.**

ANKK1, conocido también como RIP5, es una proteína que participa en los procesos de señalización celular. Esta molécula se ha relacionado con diferentes procesos hasta el momento, entre ellos las adicciones a sustancias, como el alcohol, pero también en el desarrollo de la glía.

El equipo del Dr. Palau ha descubierto que ANKK1 es un marcador de célula satélite. De hecho las células satélite en cultivo lo expresan, especialmente en el interior del núcleo, durante la fase de proliferación. Posteriormente cuando diferencian a miotubo, forma primordial en cultivo de una fibra muscular, es posible localizar esta misma molécula en el citoplasma. Si bien no se conoce con exactitud cuál es su función, es posible que participe en el proceso de diferenciación de las células satélite. En las biopsias de músculo esquelético de ratones es posible encontrarlo en el interior de algunas fibras musculares, en una localización que podría corresponder a las miofibrillas o en los túbulos T. Asimismo, parece estar expresada en un subtipo de fibras, pendiente de determinar.

El grupo del Dr. Palau está trabajando también en el **proceso de inflamación y fibrosis muscular**. Está interesado en estudiar la importancia que puede tener la expresión de TNF-alfa, una molécula proinflamatoria, en la progresión de las distrofias musculares.

### **Exposición del Dr. Vílchez (Valencia). Ensayos clínicos en enfermedades musculares.**

El **Dr. Vílchez** realiza desde hace años en su hospital ensayos clínicos con diversas moléculas en distrofias musculares. Tiene una amplia experiencia en la aplicación de escalas clínicas y funcionales que permiten evaluar la respuesta terapéutica de los pacientes.

Ha participado con su equipo en los últimos ensayos clínicos realizados en la distrofia muscular de Duchenne. En relación con éstos mismos, ha presentado los datos que se conocen sobre el nuevo ensayo de **Ataluren (PTC124)**. La función de esta molécula se basa en la capacidad de bloquear el ribosoma, permitiendo "saltar" las mutaciones stop presentes en el gen de la distrofina de los pacientes.

En estos momentos el equipo del Dr. Vílchez está participando en un **estudio de extensión de Ataluren** en niños con distrofia muscular de Duchenne en el que se va a evaluar la respuesta clínica de los pacientes, mediante test de la marcha de los seis minutos, a dosis bajas del fármaco.

Por otra parte, ha participado también en uno de los dos estudios realizados con **oligonucleótidos antisentido** en la enfermedad de Duchenne incluyendo 3 pacientes en el estudio. Estas moléculas permiten realizar un salto del exón 51 (conocido como exón-skipping) y han mostrado resultados muy alentadores. El grupo del Dr. Vílchez participa también de otros ensayos clínicos en la distrofia muscular de Duchenne, uno de ellos usando coenzima Q10, del que se esperan resultados en breve, y otro centrado en el uso de antioxidantes.

Por otra parte, su actividad se implementa con la participación del grupo en el desarrollo y cumplimentación de bases de datos clínicas, dentro del marco que ofrece CIBERNED.



**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: 320.000 €
- Pendiente: 80.000 €

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

- Coste: 300.000 €
- Importe financiado: 206.800 €
- Pendiente: 93.200€

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

- Coste: 180.000 €
- Importe financiado: 45.000 €
- Pendiente: 135.000 €