

## Terapias Avanzadas para el tratamiento de laminopatías. Un año de camino.

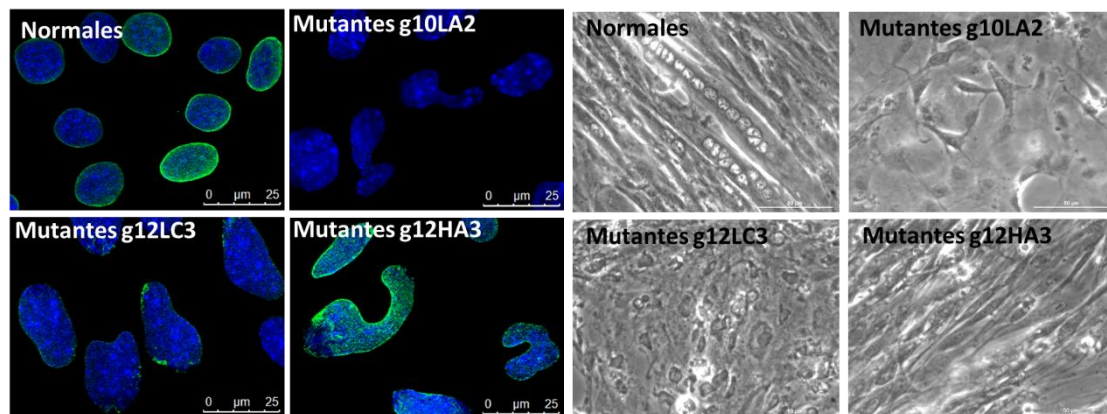
El pasado 3 de febrero de 2016 la **Fundación Andrés Marcio, niños contra la laminopatía (FAM)** y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) firmaron un convenio por el cual se comprometían a colaborar en un proyecto de investigación titulado “Terapias avanzadas para el tratamiento de laminopatías”. Desde entonces, los Dres. Ignacio Pérez de Castro y Fernando de Miguel Pedrero del grupo de Terapia Génica del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII, y Carolina Epifano, investigadora postdoctoral de la FAM, con el apoyo del técnico de laboratorio Borja Vilaplana, dedican gran parte de sus actividades científicas al proyecto citado que pretende explorar el posible uso de la terapia génica y la terapia celular en el tratamiento de las distrofias musculares congénitas asociadas a LMNA (L-CMD).



*El grupo de Terapia Génica del IIER. De izqda. a drcha.: Fernando de Miguel Pedrero, Ignacio Pérez de Castro, Paloma Navarro, Alberto Martín, Carolina Epifano y Borja Vilaplana.*



**El potencial del editado génico mediado por CRISPR/Cas.** La tecnología CRISPR, desarrollada en los últimos años, es una metodología de editado génico dirigido, es decir, permite modificar el ADN de forma específica y controlada. Nuestro objetivo es usar CRISPR para (i) modificar el gen LMNA en células sanas de manera semejante a la observada en pacientes con L-CMD y poder estudiar las consecuencias de estas mutaciones, y (ii) producir el efecto contrario en células obtenidas de pacientes con L-CMD, es decir, eliminar las mutaciones causantes de la enfermedad, y observar si las células recuperan sus funciones normales. Durante este primer año de trabajo hemos cumplido gran parte del primero de nuestros objetivos y hemos avanzado significativamente en el segundo.



*En los cuatro paneles de la izquierda se muestra cómo células de músculo (mioblastos) de ratones normales al ser modificadas genéticamente mediante CRISPR dan lugar a nuevas células que presentan alteraciones en la forma de sus núcleos (en azul) y en la producción de la proteína LMNA (en verde). Las alteraciones genéticas inducidas tienen consecuencias funcionales para las células ya que les impiden diferenciarse de forma adecuada en fibras musculares multinucleadas tal y como se muestra en los paneles de la derecha.*

**Un nuevo modelo de ratón para el estudio de las laminopatías.** Por el momento nuestros experimentos los estamos realizando en cultivos de células musculares (mioblastos) obtenidos de ratones normales y de pacientes portadores de mutaciones asociadas a L-CMD. El siguiente paso en nuestra investigación es generar un animal que tenga una de esas mutaciones, estudiar si se reproducen las características de la enfermedad y, si es así, probar diferentes estrategias terapéuticas para acercarnos al tratamiento en humanos. Está previsto que este modelo pre-clínico esté listo para su estudio y uso para finales de 2017. En él pondremos a prueba la capacidad terapéutica de CRISPR en L-CMD usando distintos agentes que nos permitan llevar la maquinaria CRISPR a las células afectadas por la enfermedad.

**Terapia celular mediada por células progenitoras mesenquimales (MSC).** Las MSC son células “madre” que se pueden extraer de la médula ósea o de la grasa y ya se están utilizando como tratamiento en algunas enfermedades. A lo largo del año 2017 iniciaremos nuestro segundo gran objetivo, el uso de MSC para paliar los efectos dañinos de L-CMD. Utilizaremos inicialmente modelos de ratón con la enfermedad para estudiar la capacidad de este tipo de células para mejorar o regenerar el tejido dañado, con dos estrategias. En la primera, implantaremos MSC obtenidas de animales sanos en animales portadores de mutaciones. En otra, extraeremos las MSC de un animal enfermo y las modificaremos mediante la tecnología CRISPR. Las MSC corregidas serán reimplantadas en el mismo individuo.