

Reposicionamiento de fármacos en LGMDD2: validación en modelo celular

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL

Rubén Darío Artero Allepuz

CENTRO

Universidad de Valencia

RESUMEN. La enfermedad LGMDD2 es considerada rara debido al bajo número de personas que la padecen. En España hay unos 60 pacientes diagnosticados. Recientemente se han descrito nuevos casos en países europeos con mutaciones diferentes a la descrita inicialmente, por lo que es muy probable que existan muchos más casos sin diagnosticar.

Tras haber desarrollado un modelo de la enfermedad en la mosca del vinagre y haber identificado 11 fármacos que mostraron tener un efecto terapéutico en dicho modelo, ahora planteamos probarlo en células musculares de pacientes LGMDD2. A partir de una biopsia de músculo de un paciente, se ha desarrollado una línea celular que permite, por un lado, estudiar la enfermedad a nivel molecular y, por otro lado, probar potenciales fármacos dirigidos a tratar la enfermedad.

En este proyecto, primero se estudiarán y caracterizarán dichas células comparándolas con las de un donante sano. Una vez concluido esta etapa, las células se tratarán con cada uno de los 11 fármacos que dieron resultados positivos en el modelo en mosca. Posteriormente, se estudiará si mejora alguna de los marcadores que tienen afectados con respecto a los controles. Así, se espera identificar un número reducido de moléculas (1 o 2) que podrán pasar a fases clínicas con el fin de desarrollar un tratamiento contra LGMDD2. Es importante destacar que los 11 compuestos que se probarán se están utilizando o se han utilizado para el tratamiento de otras patologías. Por lo tanto, su desarrollo para aplicarlo en LGMDD2 resultará mucho más rápido y económico que si se tratara de una molécula nueva de la cual no se tiene ningún tipo de información.

RESULTADOS OBTENIDOS. La distrofia muscular de cinturas tipo D2 (LGMDD2) es una enfermedad genética ultra rara que afecta a menos de 100 personas en todo el mundo y para la cual no existe tratamiento. Las principales características clínicas de la LGMDD2 son la debilidad y degeneración muscular progresiva que, principalmente, afecta a los músculos de la cadera y hombros. Hasta hace relativamente poco se desconocía la causa de la LGMDD2 y tampoco había modelos experimentales de esta distrofia con los que comprender el mecanismo de patogénesis y ensayar terapias.

Tras haber desarrollado un modelo en la mosca del vinagre y haber identificado 11 fármacos con efecto terapéutico en dicho modelo, para el presente proyecto nos planteamos validarlos en un modelo celular de la enfermedad recientemente disponible. En colaboración con el grupo de Patología Neuromuscular y Ataxias del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia se ha caracterizado las células musculares de un paciente con LGMDD2 comparándolas con las de un donante sano.

Este estudio nos ha permitido profundizar sobre esta distrofia, identificando alteraciones a nivel proteico que ocurren en las células de pacientes y dan pistas sobre cómo se produce la degeneración muscular. Posteriormente, se ha utilizado el modelo celular de LGMDD2 para validar 6 de los 11 fármacos candidatos, ya que mejoran diferentes marcadores que tienen afectados con respecto a los controles. Estos resultados pre-clínicos avalan los obtenidos previamente en el modelo de LGMDD2 en mosca y permiten avanzar hacia su reposicionamiento como terapia para la enfermedad.

Publicaciones:

- Poyatos-García J, Blázquez-Bernal Á, Selva-Giménez M, Bargiela A, Espinosa-Espinosa J, Vázquez-Manrique RP, Bigot A, Artero R, Vilchez JJ. CRISPR-Cas9 editing of a TNPO3 mutation in a muscle cell model of limb-girdle muscular dystrophy type D2. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023 Jan 11; 31:324-338. doi: 10.1016/j.omtn.2023.01.004. PMID: 36789274; PMCID: PMC9898580.
- Los resultados obtenidos durante el presente proyecto se han presentado mediante comunicaciones orales en diferentes congresos científicos internacionales, como el 8th International Istanbul Research Congress y el 5th Internacional New York Academic Research Congress, entre otros, y en nacionales como el ConBioPreval 2022. Destacar que el pasado noviembre también se participó en el XV Congreso Internacional de Enfermedades

Raras organizado por la asociación D'genes y la UCAM, y patrocinado por FEDER. Durante este proyecto, también hemos participado en las diferentes reuniones y congresos internacionales organizados por la asociación Conquistando Escalones, donde hemos compartido nuestros resultados y avances con expertos mundiales en LGMDD2 y con los propios afectados por esta distrofia. Los resultados del proyecto forman parte de la tesis doctoral de Agueda Blazquez Bernal, titulada "Desarrollo de modelos experimentales de LGMDD2 y rastreo de fármacos", con fecha prevista de defensa para el 14 de julio de este año.

ENTIDAD DE PACIENTES QUE APOYA EL PROYECTO



Asociación Conquistando Escalones