



# Cimera científica per lluitar contra les malalties neuromusculars

Científics i pacients es reuneixen a l'IBEC per buscar noves estratègies de tractament per a aquestes patologies minoritàries

**Xavier Pujol Gebellí**

Si les comptem bé, que tampoc és gens fàcil, ben aviat arribarem a la xifra de 150 malalties neuromusculars. Són aquelles en què la connexió entre el sistema nerviós i la musculatura està malmesa. De vegades, perquè la neurona motora té alguna deficiència. Altres cops, la deficiència és a la fibra muscular. Ocasionalment, és la mateixa connexió la que falla. Al capdavant, el resultat sol ser el mateix. Els músculs, siguin quins siguin, deixen de contraure's quan toca i amb el temps s'atrofien. En conjunt formen part d'aquella mena de calaix de sastre que coneixem amb el nom de malalties minoritàries, un extensíssim catàleg en què podem trobar de 5.000 a 8.000 patologies, segons la font.

Les malalties neuromusculars conegudes poden presentar-se a qualsevol edat, per bé que abunden les de caràcter pediàtric, són progressives i degeneratives i acostumen a tenir algun gen mutat com a origen. Majoritàriament un i prou. El problema és trobar-lo, definir correctament la malaltia que causa i trobar-hi una solució. La jornada sobre bioenginyeria per a les malalties neuromusculars celebrada aquesta setmana a Barcelona i organitzada per l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) ha evidenciat l'enorme manca de coneixement que hi ha encara en aquest camp i el nou abordatge que s'està fent. La recerca amb organoides, òrgans en un xip i teràpia gènica marca la pauta a tot el món, també a Catalunya.

## Malalties genètiques poc conegudes

El cas és que es tracta d'un gran conjunt de malalties que en general són desconegudes per a la ciència i, malauradament, també per a la medicina. Tot i que la literatura científica tendeix a créixer, de moltes se'n sap poca cosa més que la clínica que presenten, la simptomatologia més habitual i la resposta a tractaments pal·liatius. Malgrat tot, assenyalava Juanma Fernández, investigador postdoctoral a l'IBEC i organitzador de la jornada, el panorama no és tan devastador avui com fa tot just una dècada. "Hem guanyat temps a les malalties", diu. La millora en els tractaments i les cures, a més de millors teràpies pal·liatives, ha permès allargar la supervivència gairebé de manera generalitzada, sobretot en les malalties pediàtriques. "La supervivència en malalts condemnats a no passar dels vint anys avui arriba als trenta". Pot semblar poc, admet, però és "un gran pas". I encara més quan parlem de distròfies musculars com la de Duchenne, miopaties, paràlisis musculars, malalties



Il·lustració que recrea la degradació de les neurones motores per alguna malaltia neurodegenerativa, tema de la trobada d'aquests dies a Barcelona. GETTY

musculars inflamatòries, metabòliques o neuropaties. L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) també s'inclou en aquest grup.

En la major part l'origen és genètic. És habitual que la mutació d'un únic gen desencadeni la malaltia i no és estrany que sigui hereditària. Per aquesta raó els experts insisteixen en eines com la mutagènesi profunda per trobar patrons d'expressió gènica i arribar així a un diagnòstic precoc. En el cas de l'ELA, per exemple, cada vegada és més freqüent la seqüenciació del genoma per trobar gens implicats en la malaltia. Però, com explicava Marta Badia, també de l'IBEC, la seqüència ens pot donar "moltes variants" amb "resultats incerts". Un cas paradigmàtic és el gen TDP43, al qual s'atribueix el 90% de les agregacions de proteïnes en l'ELA, però que en canvi només presenta mutacions en un 4% dels casos.

Arran de discrepàncies com aquesta, Fernández insisteix en la necessitat d'establir correctament la patogènesi molecular de cada una de les malalties. I això vol dir dissenyar més i millors models d'estudi. "Els animals de laboratori, encara útils, són insuficients per estudiar les malalties neuromusculars", diu l'expert. Els organoides, raona, ja són una "alternativa viable", de la mateixa manera que els òrgans en un xip, una tecnologia que està guanyant presència en laboratoris de tot el món. "A partir d'una cèl·lula de pacient cultivada *in vitro* podem reproduir una estructura d'un teixit" per provar-hi fàrmacs de manera ràpida i eficient, per exemple.

## Distròfia de Duchenne

En la distròfia de Duchenne, Fernández "dissenya" estructures d'aquesta mena. A partir del concepte de microfluídica, que ve a ser la disposició de canonades de mida microscòpica en una superfície determinada, es fan "créixer" fibres musculars amb una orientació determinada per aconseguir que es contreguin. Per aquestes canonades hi corre el mateix líquid que s'utilitza com a medi de cultiu. "Així accelerem la recerca".

El gran objectiu d'aquest model d'estudi és integrar en un mateix sistema diferents tipus cel·lulars, com més millor. El resultat final vindria a ser el que els experts anomenen *humà en un xip*, una mena de representació dels diferents teixits i òrgans del nostre organisme. Seria una fórmula "ideal" per avaluar l'impacte d'un fàrmac no només sobre un tipus cel·lular concret, sinó sobre tot l'organisme.

L'objectiu és compartit amb els organoides, models a escala dels òrgans generats a partir de cèl·lules mare. Hi ha projectes per interconnectar-los en un únic sistema, de manera que la seva funció es complementaria amb la dels òrgans en un xip.

El que es busca en tots els casos és reproduir les malalties i veure quin impacte hi tenen els fàrmacs. Tot plegat, mentre la substitució d'un o més gens al cos no s'acabi de consolidar. Amb la teràpia gènica, la gran promesa pendent de la biomedicina moderna, passa allò que arregles una cosa i n'espantes una altra. Per exemple, substituïes un gen mutat per la seva versió sana i et pots trobar que s'activa el sistema immunitari per culpa del medi utilitzat per introduir-lo a la cèl·lula. Això sí, bescanviar gens "dolents" per "bons" seria "la millor opció" si mai s'arriba a fer realitat. —