



Proyecto: “Estudio de la eficacia de fármacos con capacidad de restaurar la expresión de distrofina en mioblastos de pacientes afectos de DMD con mutaciones *nonsense*, análisis de las causas que condicionan la variabilidad en la respuesta y evaluación de estrategias destinadas a aumentar esta eficacia en mioblastos humanos y en el ratón mdx”

HUVH: Hospital Universitario Vall d’Hebrón, Barcelona

VHIR: Vall d’Hebrón Institut de Recerca, Barcelona

GEMAT: Grupo de Ingeniería de Materiales, Institut Quimic de Sarrià, Universitat Ramon Llull, Barcelona

Equipo investigador: Dra. Francina Munell (Neurología Pediátrica HUVH, VHIR), Dra. Elena Martínez Sáez (Anatomía patológica HUVH), Dr. Jordi Barquiner (Grupo de Investigación en terapias avanzadas VHIR), Dra. María José Pérez García (Grupo de investigación en enfermedades neuromusculares pediátricas, VHIR), Dr. Salvador Borrós, Dr. David Sánchez García y Dr. Ofir Arad (GEMAT).

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias destinadas a restablecer la expresión de distrofina en pacientes afectos de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), entre ellas la dirigida a corregir las mutaciones sin sentido (*nonsense*) con PTC124 (Ataluren). Estas mutaciones afectan alrededor del 13 al 15% de pacientes con DMD. El análisis de eficacia del tratamiento se ha realizado mediante el test de la marcha de 6 minutos y los resultados obtenidos han demostrado una mejoría en un subgrupo de pacientes. El análisis detallado de los resultados ha puesto de manifiesto una alta variabilidad de respuesta.

El objetivo de nuestro proyecto consiste en entender porque algunos pacientes con mutaciones *nonsense* responden menos a estos tratamientos y diseñar nuevas estrategias destinadas a corregir estos problemas. Estas estrategias consisten en (1) analizar la capacidad de diversos fármacos de corregir las mutaciones *nonsense* con distintos codones de parada y seleccionar los que demuestren mayor eficiencia, (2) comprobar el efecto beneficioso de añadir al tratamiento compuestos capaces de inhibir la degradación del RNA mutado de la distrofina (inhibidores del mecanismo de *Nonsense Mediated mRNA Decay*), (3) optimizar la llegada del fármaco al músculo esquelético mediante el desarrollo de nanopartículas poliméricas biodegradables. Estos polímeros permiten una liberación controlada del fármaco, lo que facilita un mejor control de la dosis y disminuir el potencial tóxico del medicamento. Por este motivo, **esperamos que su desarrollo beneficie no únicamente el tratamiento con fármacos destinados a corregir las mutaciones *nonsense*, sino también con oligonucleótidos antisentido, y otros fármacos con efectos comprobados sobre la regeneración muscular y/o la disminución de la fibrosis**, pero que no pueden utilizarse debido a su elevada toxicidad sistémica.

Consideramos que para alcanzar soluciones reales y trasladables a los enfermos con Distrofia Muscular de Duchenne, el mejor abordaje debe realizarse mediante la colaboración entre centros con experiencia en enfermedades neuromusculares a nivel clínico y traslacional y centros con experiencia contrastada en disciplinas que permitan abordar nuevos mecanismos y estrategias. La propuesta que se presenta ha estado diseñada y desarrollada por expertos en diferentes áreas: clínicos con experiencia en el manejo de la Distrofia Muscular de Duchenne, neuropatólogos expertos en la interpretación de los cambios específicos en las distrofias musculares, investigadores expertos en terapias avanzadas en miopatías y químicos expertos en nanobiología.