

OFERTA DE TESIS DOCTORAL

Departamento: Area Terapia Celular

Persona de contacto: Ana Pérez (aperu@unav.es; CIMA: ext. 1022)

Tema: Terapia celular para el tratamiento de la Distrofia muscular de Duchenne

Perfil: Licenciado en Biología

Resumen: La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad muscular devastadora ligada al cromosoma X, que afecta a uno de cada 3500 varones. Los afectados por esta patología muscular son portadores de mutaciones en el gen que codifica la distrofina. La ausencia de distrofina conduce a la ruptura del complejo proteico asociado a esta proteína, aumentando la fragilidad de las fibras musculares, haciéndolas más susceptibles a necrosis y a la consiguiente fibrosis, inabilitando su capacidad regeneradora. Este daño progresivo y acumulativo del músculo lleva a parálisis y a la muerte. Es fundamental entender por qué el músculo pierde su capacidad regenerativa para el tratamiento de DMD y para la búsqueda de nuevas estrategias para tratar esta enfermedad que hasta la actualidad no tiene cura.

El músculo esquelético adulto es un tejido diferenciado altamente especializado, compuesto por grupos de miofibras contráctiles. Cada miofibrila es un sincitio celular único que contiene cientos de mionúcleos post-mitóticos. En ausencia de daño, la generación de mionúcleos es extremadamente baja. Sin embargo, tras daño muscular, el músculo esquelético tiene la capacidad de regenerarse, de modo rápido y coordinado. La principal fuente para generar nuevos mionúcleos es la célula satélite, situada adyacente a la lámina basal de cada miofibrila muscular. La célula satélite adulta es una célula quiescente, pero en respuesta a daño se activa y prolifera generando precursores miogénicos que se diferenciarán y fusionarán con miofibrilas pre-existentes o entre sí para reparar las miofibrilas dañadas u originar otras nuevas. Esta característica de las células satélite hace que sean buenas candidatas para su uso en Terapia regenerativa.

Sin embargo, uno de los mayores problemas en Terapia celular regenerativa es la dificultad de lograr la supervivencia de las células transferidas, su adecuada migración hacia el área dañada y su eficaz y duradero implante. Además, en pacientes con DMD, hay que añadir que las fibras musculares son frágiles, de modo que se rompen continuamente y entran en un ciclo de degeneración del músculo. Como respuesta a esta degeneración o ruptura muscular, las células satélite se activan y proliferan, entrando en un ciclo de regeneración muscular. Tras repetidos ciclos de degeneración/regeneración, las células satélite se agotan, acumulándose tejido fibrótico en el espacio intersticial del músculo esquelético, apareciendo una cicatriz como proceso patológico secundario. La aparición de este tejido fibrótico en músculo distrófico dificulta el movimiento de estos precursores miogénicos implantados, impidiendo la formación de miotubos necesarios para la regeneración muscular, dificultando así el éxito de esta terapia celular.

El trabajo de tesis doctoral que se oferta consiste en estudiar nuevos mecanismos que lleven a la caracterización de la célula satélite, célula madre de músculo esquelético, y con ello estudiar nuevas rutas para mejorar la regeneración muscular mediante terapia celular regenerativa. Se realizarán tanto estudios in vitro como in vivo. Se obtendrán células satélite a partir de músculos de ratón para su estudio in vitro; se crearán distintos retrovirus para infectar estas células con el fin de analizar el comportamiento de la célula satélite. Posteriormente, se implantarán en músculo dañado para evaluar su capacidad regeneradora. Se emplearán ratones mdx, homólogo de la patología humana DMD, y se generarán ratones transgénicos mediante tecnología cre/lox para estudiar cómo modular la fibrosis generada tras daño muscular, mejorando la migración y supervivencia de las células implantadas en tejido muscular dañado.