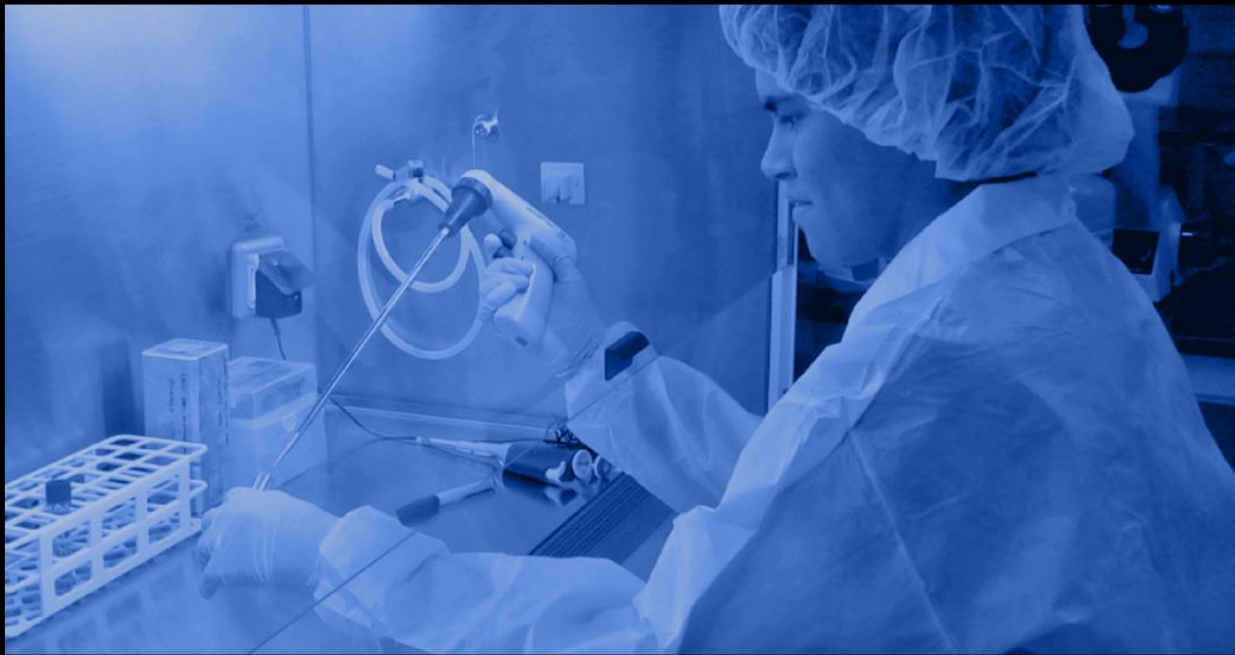


Cèl·lules Mare

REGENERACIÓ i NEUROPROTECCIÓ en la malaltia de Huntington

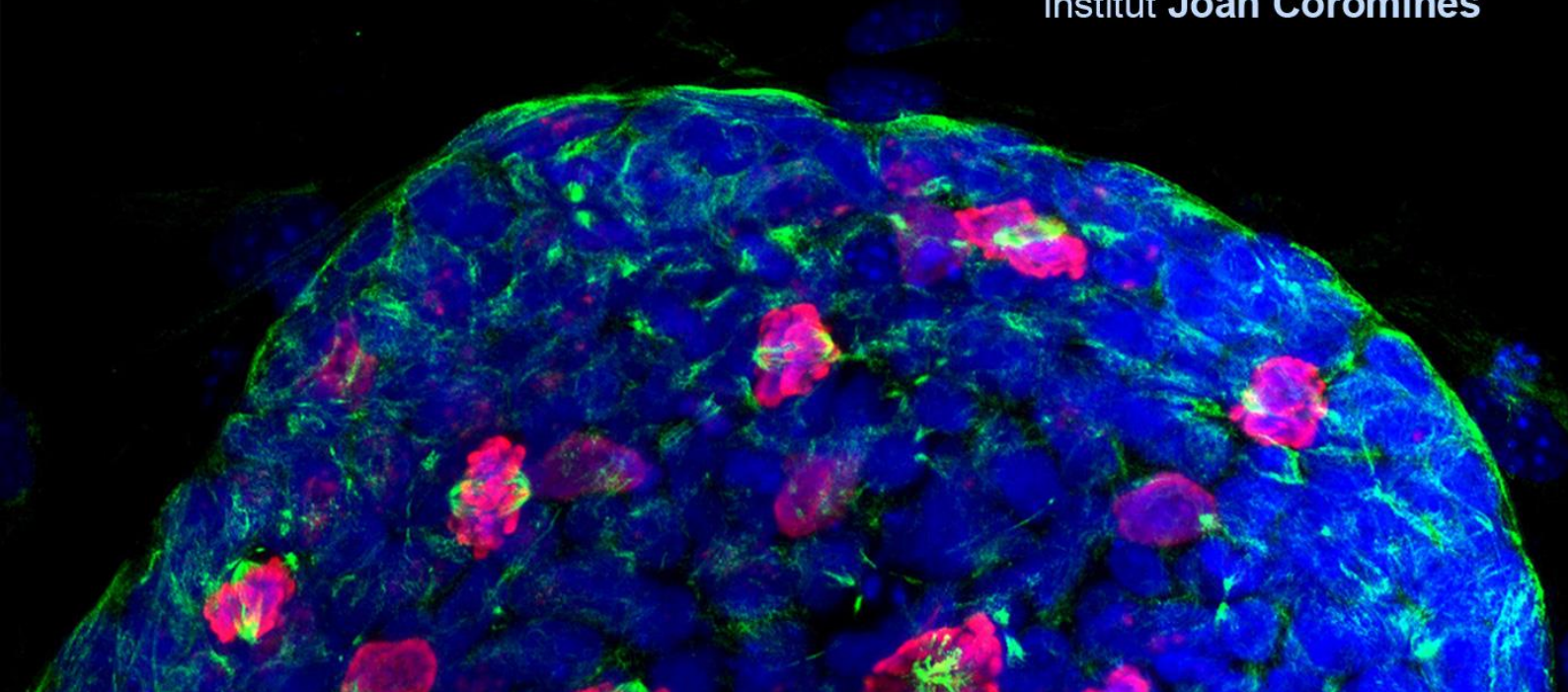


Alumne: **Kevin Saavedra** Turora: **Mireia Mora**

TREBALL DE RECERCA

Curs: **2n Batx A**

Institut Joan Coromines



Introducció

Avui en dia, moltes de les malalties d'origen nerviós no gaudeixen d'una cura o tractament definitiu. Dins d'aquestes malalties, ens troben davant les malalties neurodegeneratives, que a poc a poc, s'han convertit en un gran repte per a la comunitat científica.

Enguany, les possibilitats d'apropar-nos més cap a una sortida d'aquests lamentables trastorns són més grans. Un d'aquests granets d'esperança, un d'aquests fils de llum el dóna la medicina regenerativa, llurs pilars rau en les cèl·lules mare. Així doncs, aquestes cèl·lules de gran potencialitat han revolucionat el món científic. Tot i que avui en dia no tinguin un ús clínic gaire rutinari, els resultats prometedors en cada laboratori fan que aquest fill de llum creixi en una línia sorprenentment exponencial.

Podrien ser les cèl·lules mare la solució a aquestes malalties? Científics d'arreu del món investiguen perquè sigui així. Tot i que cada malaltia sigui un món diferent, les laborioses publicacions i els treballs en conjunt estan donant els seus fruits.

El meu treball tracta sobre l'aplicació les cèl·lules mare en models de ratolins per frenar els símptomes de malalties neurodegeneratives, centrant-lo fonamentalment en la malaltia de Huntington. Així doncs, ens plantegem que les cèl·lules mare poden oferir un tractament neuroprotector i possiblement regeneratiu davant els símptomes més significatius de la malaltia en qüestió.

Per últim, espero sense dubte que aquest treball desperti una esperança positiva davant les malalties neurodegeneratives i el desig en cada lector de poder introduir-se en el sorprenent i fascinant món de la ciència.

Podem doncs començar amb la pregunta: és possible que les cèl·lules mare puguin tractar malalties neurodegeneratives com ara la malaltia de Huntington?

OBJECTIUS

Els principals objectius que m'he plantejat en fer el treball són els següents:

- Ampliar els meus coneixements sobre la medicina regenerativa, la teràpia cel·lular i les malalties neurodegeneratives.
- Fer recerca sobre la malaltia de Huntington al Perú i a Catalunya.
- Tractar directament amb pacients que pateixen la malaltia.
- Entendre els mecanismes cerebrals que actuen sobre les malalties neurodegeneratives.
- Conèixer els usos de les cèl·lules mare en la clínica d'avui en dia.
- Veure de prop els processos a nivell de laboratori que calen per obtenir progenitors neurals destinats a millorar els símptomes de la malaltia de Huntington.
- Comprovar el potencial de les cèl·lules mare *in vitro*, per després veure els resultats *in vivo*.
- Comprovar si les cèl·lules mare poden millorar la simptomatologia més significativa de la malaltia de Huntington.

HIPÒTESI

La meva hipòtesi afirma que les cèl·lules mare sí tenen efectivitat en un tractament neuroprotector i neuroregeneratiu per millorar la simptomatologia de la malaltia de Huntington.

Tenint com a referència aquest punt de partida, he fet tota la recerca possible per tal de poder justificar amb arguments vàlids, que efectivament existeix una millora en els símptomes de la malaltia neurodegenerativa quan s'aplica la teràpia cel·lular.

Índex

1. Les cèl·lules mare	4
1.1. Concepte.....	4
1.2. Tipus de cèl·lules mare.....	5
1.2.1. Segons la seva font	5
1.2.2. Segons la potencialitat.....	8
1.2.3. Segons el cultiu.....	10
1.3. Obtenció de cèl·lules mare.....	13
1.4. Reprogramació de les cèl·lules somàtiques.....	15
1.4.1. Reprogramació per a transplantament nuclear.....	15
1.4.2. Fusió de cèl·lules somàtiques i cèl·lules mare embrionàries.....	16
1.4.3. Cèl·lules mare pluripotents induïdes.....	16
1.5. Autoregulació i proliferació de les cèl·lules mare.....	17
2. Regeneració neuronal	18
2.1. Introducció a la neurogènesi.....	18
2.2. Neurogènesi.....	19
2.2.1. Neurogènesi en el desenvolupament humà.....	19
2.2.2. Neurogènesi en adults.....	20
3. Malaltia de Huntington.....	26
3.1. Definició de la malaltia.....	26
3.2. Història de la malaltia.....	27
3.3. Epidemiologia.....	28
3.3.1. A nivell internacional.....	28
3.3.2. A nivell local	29
3.4. Causes.....	30
3.5. Característiques de la malaltia.....	31
3.5.1. Estudi genètic.....	31
3.5.2. Síntomes clínics	34
3.5.2.1. Característiques motores.....	37
3.5.2.2. Característiques no motores.....	38
3.6. Diagnòstic.....	40
3.6.1. Diagnòstic clínic.....	40
3.6.2. Diagnòstic molecular.....	41
3.7. Tractament.....	43
3.7.1. Recerca al Perú.....	44
3.7.1.1. Estudi clínic i molecular de la Malaltia de Huntington.....	44
3.7.1.2. Recerca amb cèl·lules mare per tractar la malaltia.	48
4. Procediments pràctics.....	50
4.1. Usos de les cèl·lules mare en la medicina estètica.....	50

4.2. Les cèl·lules mare com a possible tractament de la malaltia de Huntington.....	55
5. Conclusions.....	64
6. Agraïments.....	65
7. Annexos.....	66
7.1. Entrevista a la Dra. Aurora Sánchez	66
7.2. Entrevista al Dr. Fernando Berrendero.....	70
7.3. Entrevista al Dr. Canals.....	73
8. Bibliografia.....	78

1. Les cèl·lules mare

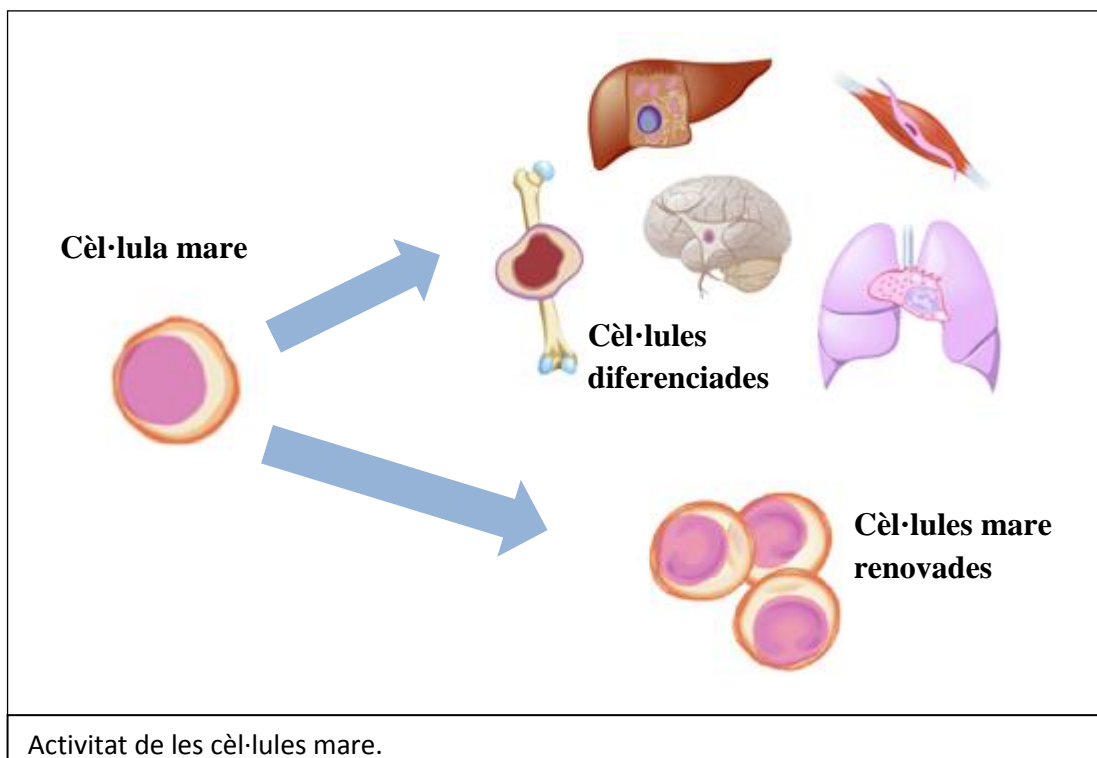
La investigació amb cèl·lules mare és un camp de constants avenços que explora les característiques cel·lulars de regeneració i les seves possibles aplicacions clíniques en diverses malalties.

A més d'això, les cèl·lules mare derivades de pacients poden utilitzar-se com a models de malalties per a valorar la eficàcia d'un fàrmac prèviament a l'ús clínic.

Per tant, les cèl·lules mare s'estan tornant el centre d'atenció de la investigació biomèdica ja que aconsegueixen funcions clau en l'homeòstasi i reparació de teixits i òrgans, que són dianes terapèutiques de moltes malalties i de l'envelliment cel·lular.

1.1. Concepte

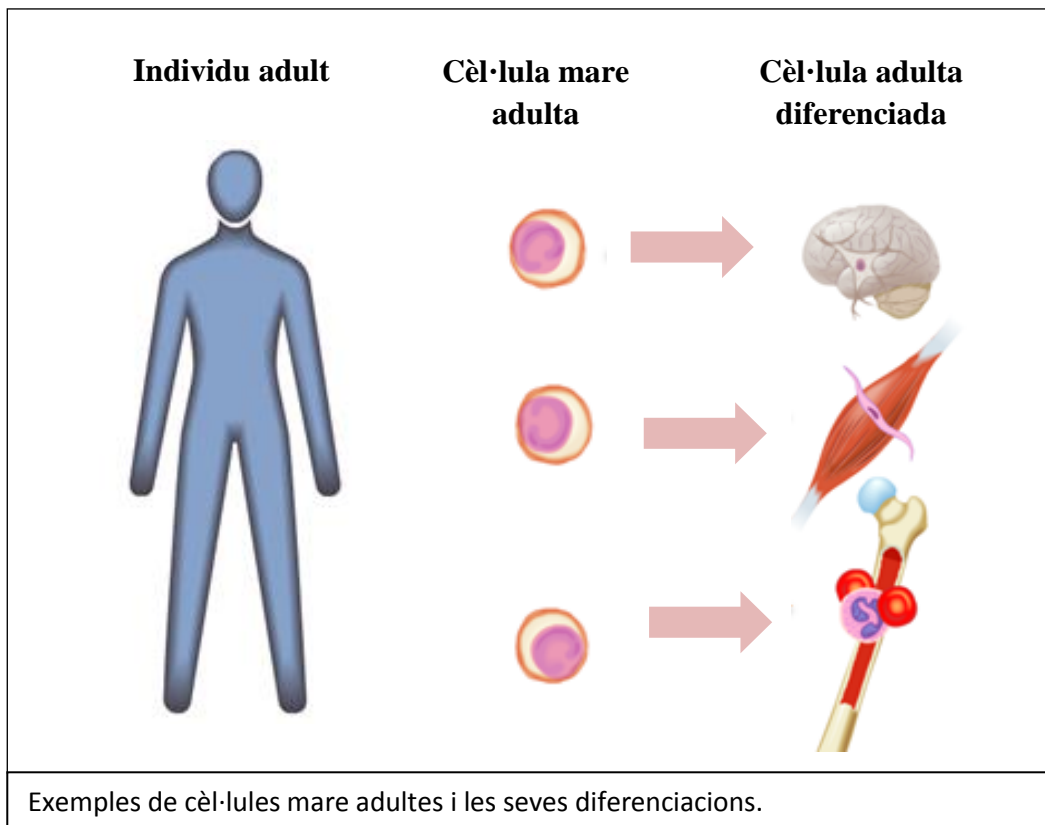
Les cèl·lules mare són cèl·lules que estan dotades simultàniament de les capacitats de diferenciació i autorenovació, és a dir, per una banda poden donar lloc a cèl·lules especialitzades de diferents tipus cel·lulars, i per altra banda poden generar altres cèl·lules mare. Tot això suposa una increïble font de regeneració tissular i una nova eina com a possible tractament de malalties on hi ha necrosi i apoptosi cel·lular.



1.2. Tipus de cèl·lules mare

1.2.1. Segons la seva font

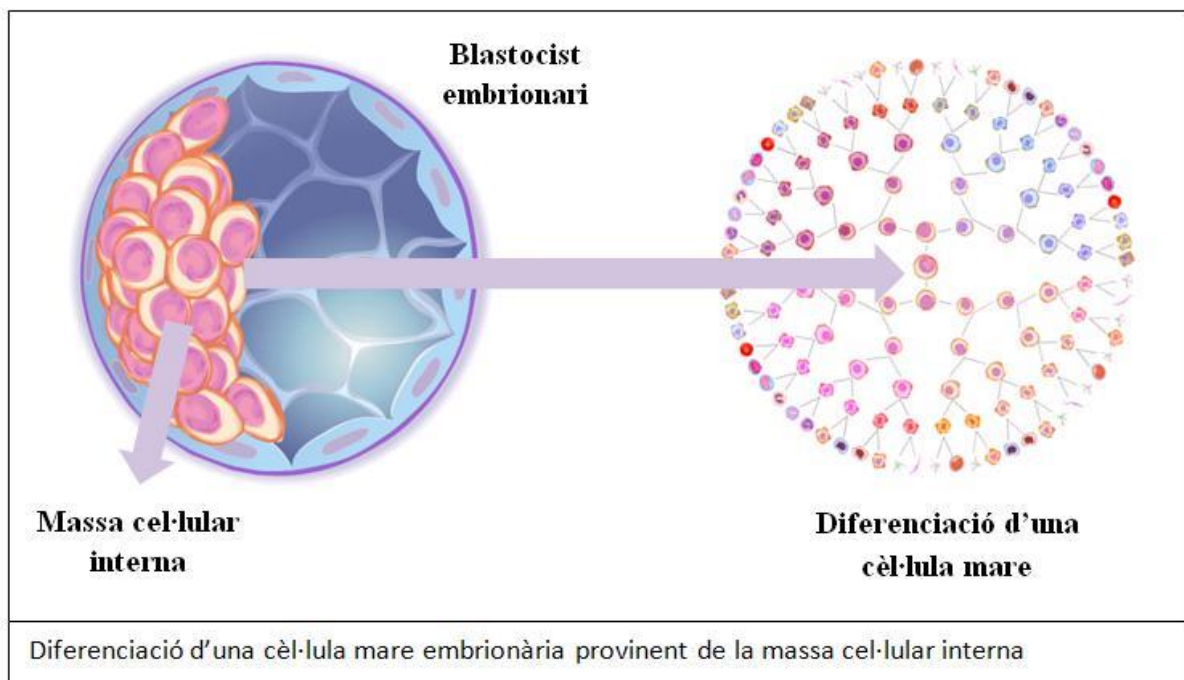
- **Cèl·lules mare adultes somàtiques** : són aquelles cèl·lules mare no diferenciades que tenen la capacitat de crear còpies de si mateixes i diferenciar-se per regenerar òrgans i teixits. Les cèl·lules mare adultes més conegudes i emprades en la medicina des de fa temps són les cèl·lules mare hematopoètiques, que es troben tant en la medul·la òssia com en el cordó umbilical del nadó.



- Cèl·lules mare embrionàries:** Les cèl·lules mare embrionàries només existeixen en les primeres fases del desenvolupament embrionari i són capaces de produir qualsevol tipus de cèl·lula en el cos. Sota les condicions adequades, aquestes cèl·lules conserven la capacitat de dividir-se i fer còpies de si mateixes indefinidament. Els científics estan començant a comprendre com fer que aquestes cèl·lules es converteixin en qualsevol dels més de 200 tipus diferents de cèl·lules del cos humà.

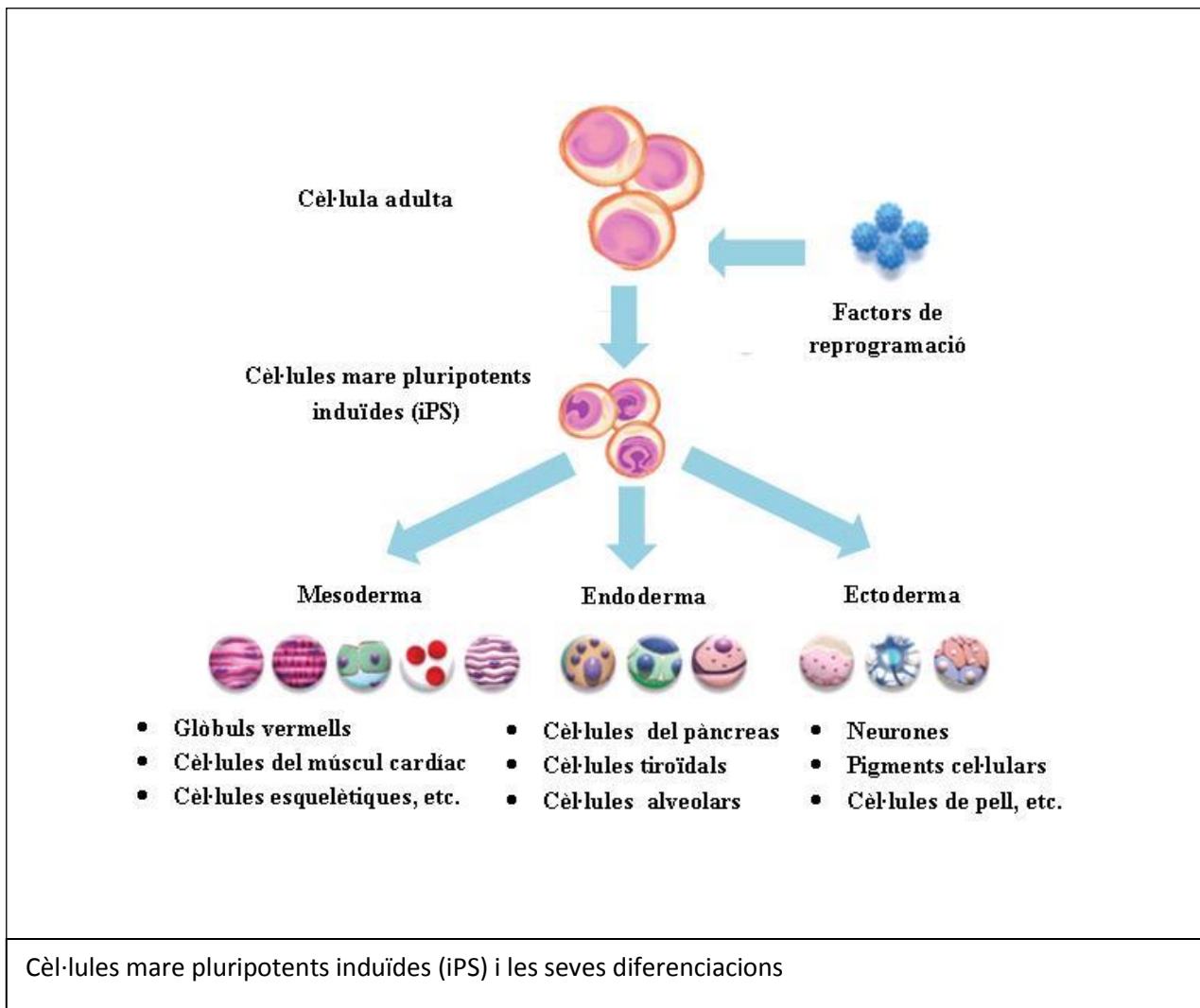
POSICIÓ DELS DIFERENTS PAÏSOS RESPECTE AL TREBALL AMB CÈL·LULES MARE EMBRIONÀRIES			
Països	A favor	En contra	Altres opcions
Europa	Suècia Finlàndia Dinamarca Bèlgica Luxemburg Regne Unit Irlanda França Espanya	Alemanya Àustria Itàlia Portugal	
Nacions Unides			Moratòria
Estats Units			No amb fons federals, només amb privats*

Posició de diferents països respecte a la manipulació de cèl·lules mare embrionàries.



- **Cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPS¹ per les sigles en anglès):** Les cèl·lules iPS són cèl·lules adultes reprogramades per a comportar-se com a cèl·lules mare embrionàries. La cèl·lula mare adulta és induïda a la pluripotència mitjançant gens exògens² com ara Oct4, Sox2, c-Myc i Klf4, que a través d'un retrovirus³ són capaços de reprogramar la cèl·lula adulta.

Si bé les cèl·lules iPS són un descobriment emocionant, no se sap si aquestes cèl·lules podrien ser utilitzades en els pacients ja que l'ús dels virus per reprogramar les cèl·lules adultes encara es continua investigant. Com a resultat, aquestes cèl·lules no podrien de moment reemplaçar l'ús de cèl·lules mare embrionàries.



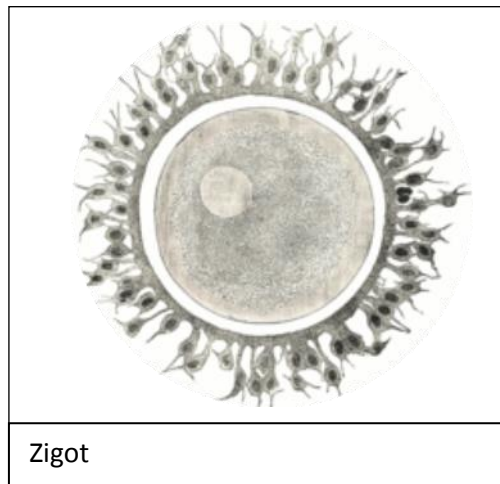
¹ *Induced pluripotent stem cell*

² Gens de l'exterior que s'afegeixen a la cèl·lula mitjançant enginyeria genètica.

³ Un retrovirus és un virus constituït per molècules d'ARN, que al fer ús d'un enzim anomenat transcriptasa inversa, pot convertir el seu material genètic en ADN. En la pluripotència induïda s'introdueixen els 4 gens exògens dintre de la cèl·lula, on el retrovirus faria la retrotranscripció. Conseqüentment els gens es tornarien ADN i podrien acoblar-se sense problemes a la cèl·lula.

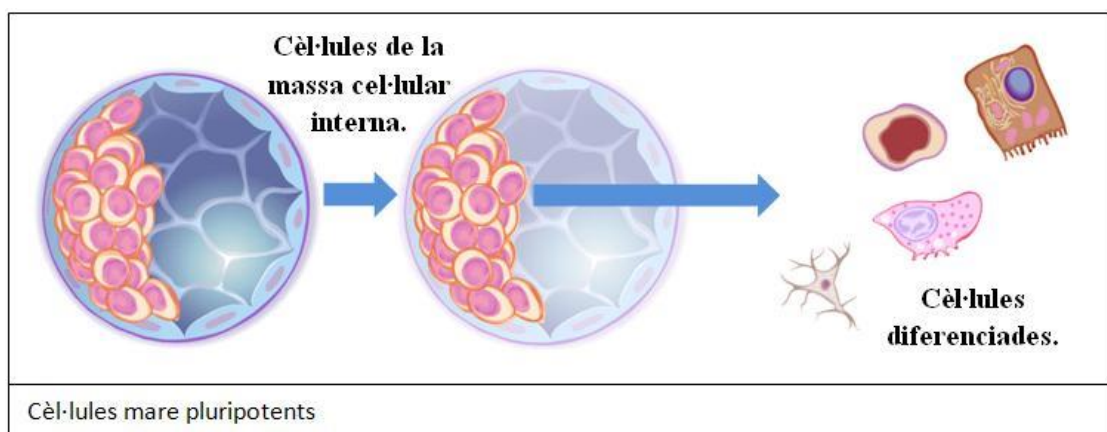
1.2.2. Segons la potencialitat

- **Cèl·lules mare totipotents:** Poden originar teixit embrionari (ectoderma, mesoderma, endoderma, el llinatge germinal, i els teixits que donaran lloc al sac vitel·lí) i extraembrionari (placenta). És a dir, poden créixer, formar un organisme sencer i generar tots els tipus cel·lulars. L'exemple més exacte de cèl·lula mare totipotent és el zigot⁴.



- **Cèl·lules mare pluripotents:** Són cèl·lules que es poden diferenciar en teixits provinents de qualsevol de les tres capes germinatives⁵ (ectoderma, mesoderma, endoderma), també poden donar lloc a cèl·lules germinals i al sac vitel·lí, però no a la placenta.

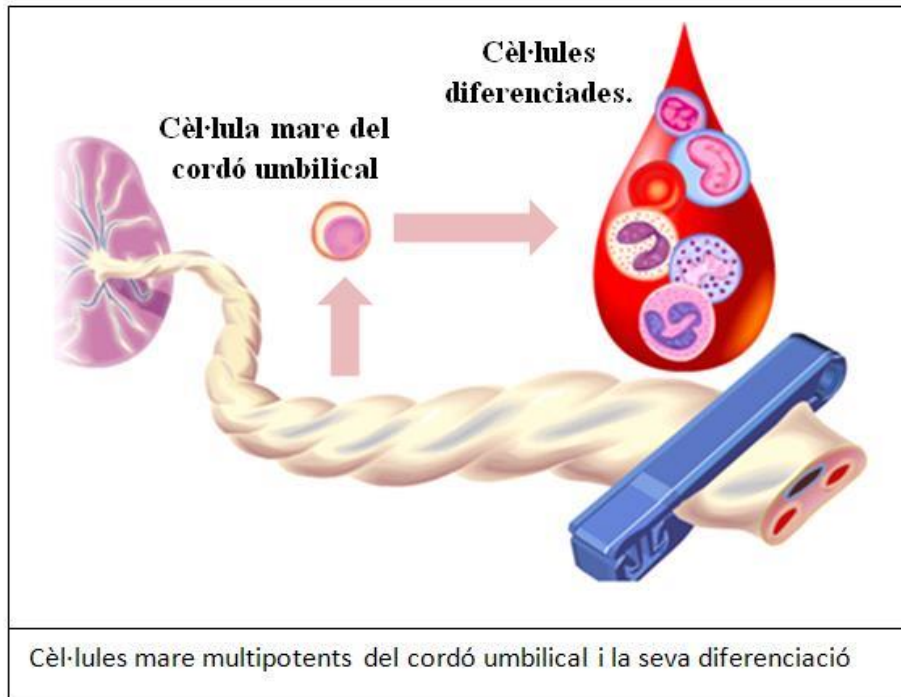
Les més estudiades són les cèl·lules que s'aïllen de la massa cel·lular interna del blastòcit.



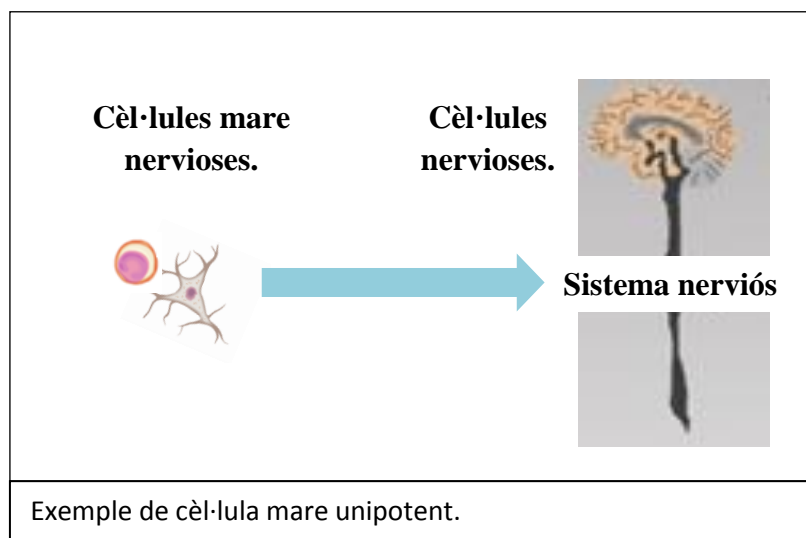
⁴ Un zigot és la primera cèl·lula d'un nou individu que s'obté de la fusió d'un gàmeta femení (ovòcit) amb un gàmeta masculí (espermatozoide).

⁵ Són estructures temporals de l'embrió, que donaran lloc, en última instància, als teixits i òrgans de l'animal.

- Cèl·lules mare multipotents:** Són cèl·lules que es poden diferenciar en tipus cel·lulars a partir només d'una capa germinativa.
 Exemple: Cèl·lules mare hematopoètiques, aquestes cèl·lules sanguínies poden diferenciar-se en diferents tipus cel·lulars de la sang.
 També són exemples les cèl·lules mare mesenquimals de medul·la òssia ja que, al tenir naturalesa mesodèrmica, donaran lloc a cèl·lules d'aquella capa com ara miòcits, adipòcits, osteòcits, entre altres.



- Cèl·lules mare unipotents:** Tenen la capacitat de diferenciar-se en un sol tipus de cèl·lula. Per exemple, les cèl·lules mare nervioses només poden diferenciar-se en cèl·lules nervioses.



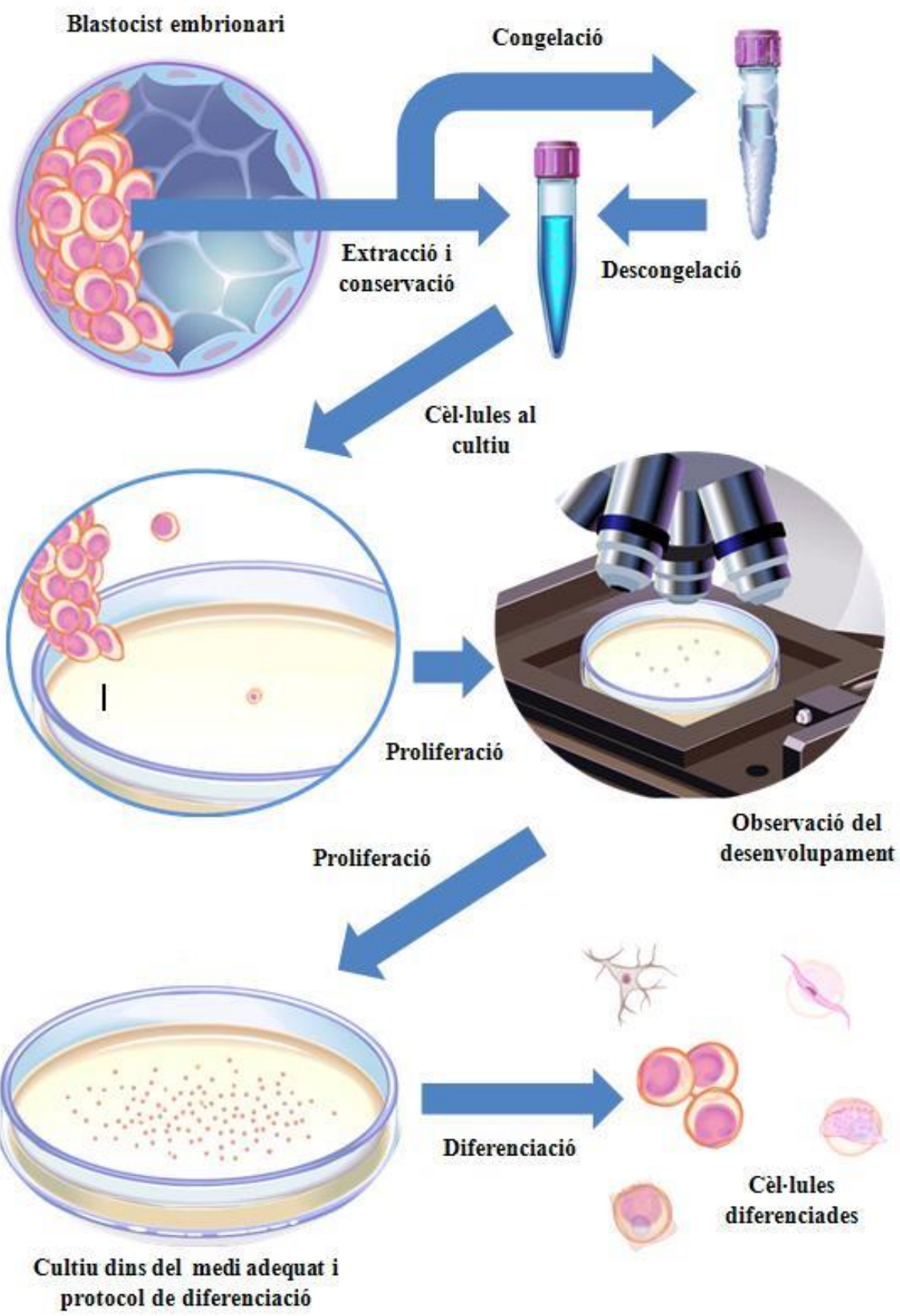
1.2.3. Segons el cultiu

Les cèl·lules mare, a més de la seva classificació segons la seva font i la seva potencialitat, es poden classificar en funció del cultiu on creixen. Això suposa disposar al laboratori de cultius classificats i poder fer línies de recerca amb aquestes cèl·lules.

En la taula següent, representarem els ratolins amb la lletra “m”(de l’anglès *mice*) i els humans amb la lletra “h”.

Nom	Origen	Propietats
Cèl·lules mare embrionàries (ES, ESC)	Massa cel·lular interna (ICM) aïllada per mètodes immunoquirúrgics dels blastòcits.	En humans, les cèl·lules ES formen colònies compactes, relativament planes amb una població que es duplica en 35-40 hores.
Cèl·lules germinals embrionàries (EG, ÉGC)	Cèl·lules primordials germinals (PGC) de embrions. Teixit gonadal d’embrions/fetus de 5-11 setmanes posteriors a la fertilització.	Les cèl·lules EG mostren gairebé la mateixa pluripotència que les cèl·lules ES quan s’injecten als blastòcits de ratolins (m).
Cèl·lules endodèrmiques extra-embriòniques (XEN)	ICM de blastòcits.	Les cèl·lules XEN poden contribuir solament al llinatge de l’endoderma parietal quan s’injecten a un blastòcit.
Cèl·lules de carcinoma embrionari (EC)	Teratocarcinoma(Tipus de càncer que es desenvolupa als testicles i ovaris).	Les cèl·lules EC amb freqüència posseeixen un cariotip aneuploide i altres alteracions genòmiques.
Cèl·lules mare mesenquimals (MS, MSC)	Medul·la òssia, múscul, teixit adipós, sang perifèrica i sang de cordó umbilical.	Les cèl·lules MS es poden diferenciar en tipus cel·lulars mesenquimàtics, incloent adipòcits, osteòcits, condrocits i miòcits (m, h).

Cèl·lules mare adultes multipotencials (MAPC)	Cèl·lules mononuclears de medul·la òssia; múscul, cervell post-natal.	Es troben en cultius de MSC de medul·la òssia post-natal. Es poden diferenciar en tots els teixits <i>in vivo</i> quan s'injecten a un blastòcit de ratolí i es poden diferenciar <i>in vitro</i> en els 3 llinatges cel·lulars (endoderma, ectoderma, mesoderma).
Cèl·lules mare de la línia germinal (GS, GSC)	Testicles de nounats (m).	Les cèl·lules GS es poden diferenciar en tres capes germinals <i>in vitro</i> i poden contribuir a una varietat de teixits, incloent la línia germinal, quan s'injecten en blastòcits (m).
Cèl·lules mare de la línia germinal adultes multipotencials (maGSC)	Testicles adults (m).	Les maGSC es poden diferenciar en tres capes germinals <i>in vitro</i> i poden contribuir a una varietat de teixits, incloent la línia germinal, quan s'injecten en blastòcits.
Cèl·lules mare neurals (NS, NSC)	Cervell fetal i adult (zona subventricular, zona ventricular e hipocamp).	Les cèl·lules NS es poden diferenciar en neurones i cèl·lules glials <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> . Recentment s'ha fet possible el cultiu d'una població pura de cèl·lules NS adherents que es divideixen simètricament.
Cèl·lules mare pluripotencials induïdes (iPS)	Diverses cèl·lules completament diferenciades i de cèl·lules progenitores hístiques.	Les cèl·lules iPS són fonamentalment indistingibles de les cèl·lules ES. Nombrosos tipus cel·lulars somàtics poden convertir-se en cèl·lules iPS fent ús de diferents factors de reprogramació.



Procés de cultiu embrionari.

1.3. Obtenció de cèl·lules mare

Hi ha diferents tècniques per a l'obtenció de cèl·lules mare.

Les cèl·lules mare embrionàries i algunes cèl·lules mare adultes poden aïllar-se des de la seva localització original en embrions o teixits i mantenir-se en condicions especials de cultiu de manera més o menys indefinida. Les fonts que s'utilitzen de manera rutinària o que han començat a postular-se són:

- **Embrions crioconservats:** La criopreservació o crioconservació és un mètode que fa ús de nitrogen líquid (-196 ° C) per aturar totes les funcions cel·lulars i així poder-les conservar durant anys. Aquests embrions procedeixen dels tractaments de reproducció humana assistida. Això és degut a que normalment, quan es realitzen aquest tractaments es fecunden més embrions dels necessaris. Això permet que els embrions sobrants puguin ser cedits per part de les pacients que han estat sotmeses al tractament.

Aquests embrions criopreservats en fase de blastòcit poden conservar-se aproximadament durant cinc anys.



Traient mostres de cèl·lules crioconservades amb nitrogen líquid.

- **Blastòmers individuals:** Amb aquesta tècnica s'aconsegueix no destruir l'embrió. S'utilitzen òvuls fecundats que es deixen créixer fins que tenen d'entre 8 a 10 cèl·lules, i finalment, una d'aquestes cèl·lules s'extreu i se'n fa un cultiu. Amb aquesta tècnica s'ha aconseguit obtenir línies cel·lulars normals que presentaven característiques de pluripotencialitat. L'embrió del qual s'obté aquesta cèl·lula és completament viable. Això permetria implantar-lo en un úter sense cap problema i seguir un desenvolupament normal.



Blastòmers individuals.

- **Partenogènesi:** És una forma de reproducció basada en el desenvolupament de cèl·lules sexuals femenines no fecundades. Aquest procés reproductiu no es dona naturalment en mamífers. No obstant això, la partenogènesi pot ser induïda en mamífers mitjançant mètodes químics o físics *in vitro*. Com a resultat d'aquesta activació, s'obté una massa cel·lular anomenada *partenot* de les que es poden aïllar cèl·lules mare pluripotents.
- **Obtenció a base de donants cadavèriques:** Recents investigacions han descrit que les cèl·lules mare musculars sobreviuen i mantenen les seves propietats després d'un procés de congelació post-mortem.

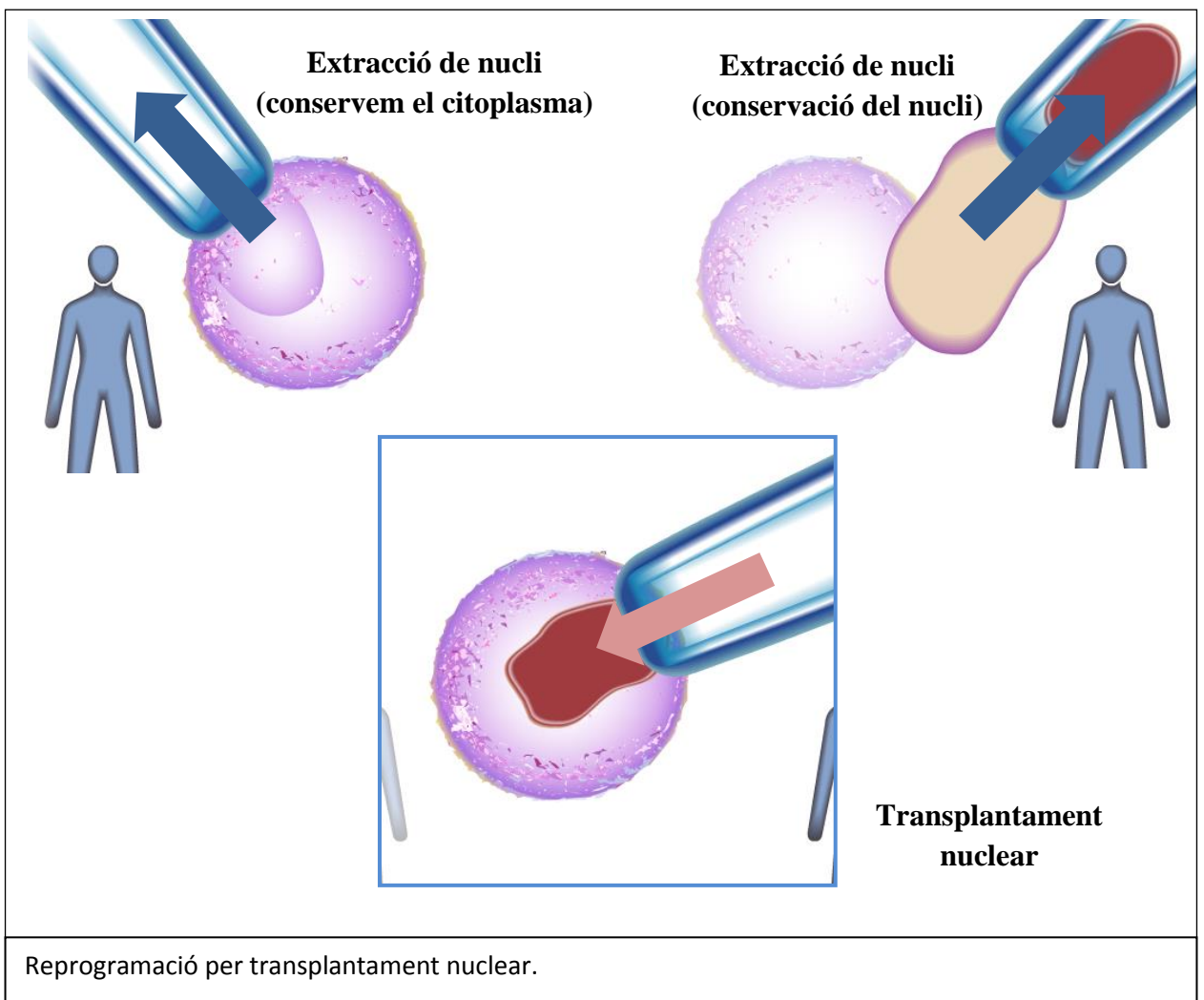
1.4. Reprogramació de les cèl·lules somàtiques

A més de l'expansió de cèl·lules mare obtingudes de l'organisme, s'han desenvolupat tècniques per reprogramar cèl·lules somàtiques i convertir-les en cèl·lules mare pluripotents.

1.4.1. Reprogramació per transplantament nuclear

Consisteix a extreure un nucli d'un òvul no fecundat i substituir-los pel nucli d'una cèl·lula somàtica adulta. En trobar-se el nucli en el citoplasma de l'òvul, és capaç de reprogramar-se.

Una avantatge d'aquesta tècnica (en les seves aplicacions biomèdiques) és poder obtenir cèl·lules mare que continguin la mateixa dotació genètica que el pacient i evitar així problemes de rebuig. Aquesta tècnica s'ha realitzat amb èxit en múltiples espècies animals. En humans, aquesta pràctica s'ha fet per primera vegada entre el juliol i l'agost del present any (2013).

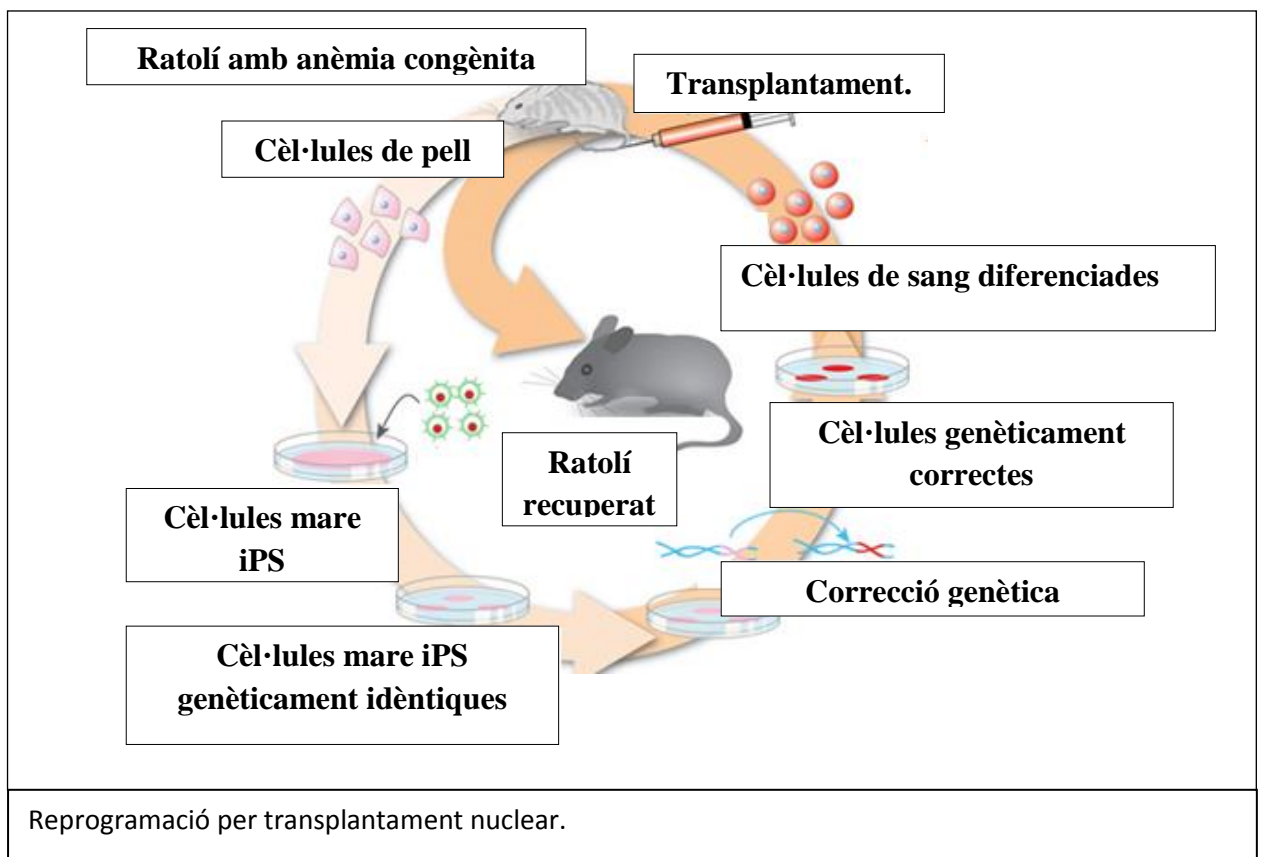


1.4.2. Fusió de cèl·lules somàtiques i cèl·lules mare embrionàries

Els híbrids entre diverses cèl·lules somàtiques i cèl·lules mare embrionàries comparteixen moltes característiques amb les cèl·lules mare, el que indica que el fenotip pluripotent és dominant en els productes resultants de la fusió. Aquest tipus de cèl·lules híbrides, són valuoses per a l'estudi dels mecanismes genètics i bioquímics implicats en la pluripotència.

1.4.3. Cèl·lules mare pluripotents induïdes

L'any 2006 el grup dels doctors Shin'ya Yamanaka de la Universitat de Kyoto, va demostrar que és possible reprogramar cèl·lules somàtiques adultes fins a cèl·lules mare mitjançant l'expressió ectòpica de factors de transcripció, generant les anomenades cèl·lules mare pluripotents induïdes o cèl·lules iPS. En el protocol original, es van reprogramar amb èxit fibroblasts embrionaris de ratolí (MEFs⁶) i fibroblasts adults després de la infecció amb retrovirus.



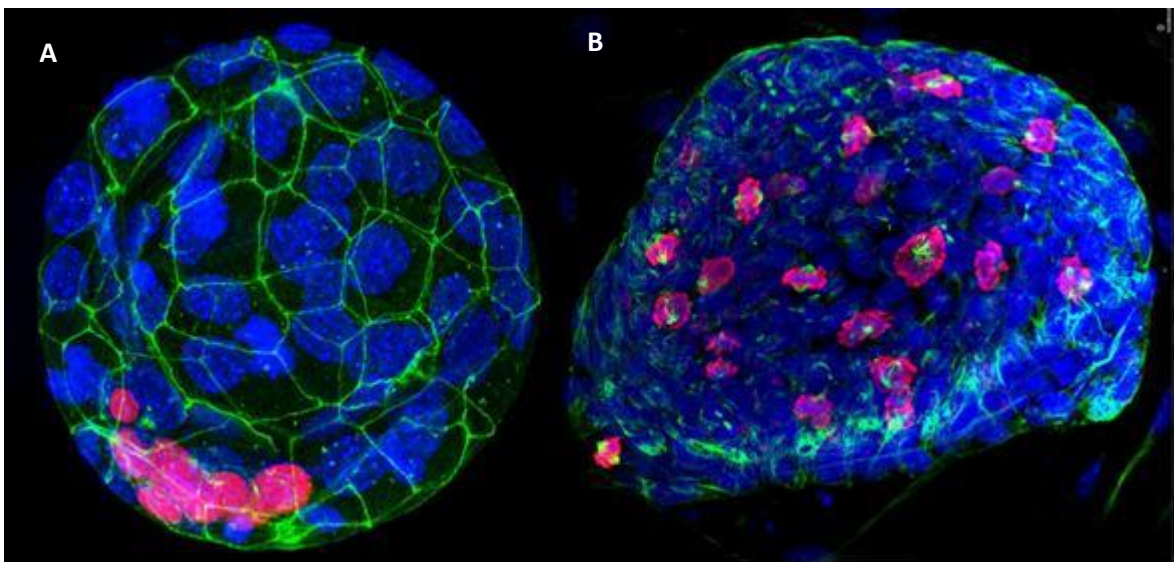
⁶ Mouse embryonic fibroblasts (en anglès): s'utilitzen sovint com "cèl·lules d'alimentació" en la investigació amb cèl·lules mare d'embrions humans.

1.5. Proliferació de les cèl·lules mare

La definició més acceptada de cèl·lula mare és la d'una cèl·lula amb la capacitat única per produir cèl·lules filles sense cap alteració (autoregulació) i per generar tipus cel·lulars especialitzats (potència). L'autoregulació es pot realitzar de dues maneres:

Per una banda, la divisió cel·lular asimètrica produeix una cèl·lula filla que és idèntica a la cèl·lula parental i una cèl·lula filla diferenciada que és diferent de la cèl·lula parental. Aquesta divisió cel·lular no incrementa el nombre de cèl·lules progenitores.

Per altra banda, La divisió cel·lular simètrica produeix dues cèl·lules idèntiques. Així doncs, perquè les cèl·lules mare proliferin *in vitro*, han de dividir-se primordialment de forma simètrica.



A) Divisió simètrica de cèl·lules mare embrionàries d'un ratolí. En fúcsia s'aprecia la massa cel·lular interna.

B) Divisió asimètrica de cèl·lules mare iPS en un cervell. En fúcsia s'aprecia la divisió mitòtica.

2. Regeneració neuronal

2.1. Introducció a la neurogènesi

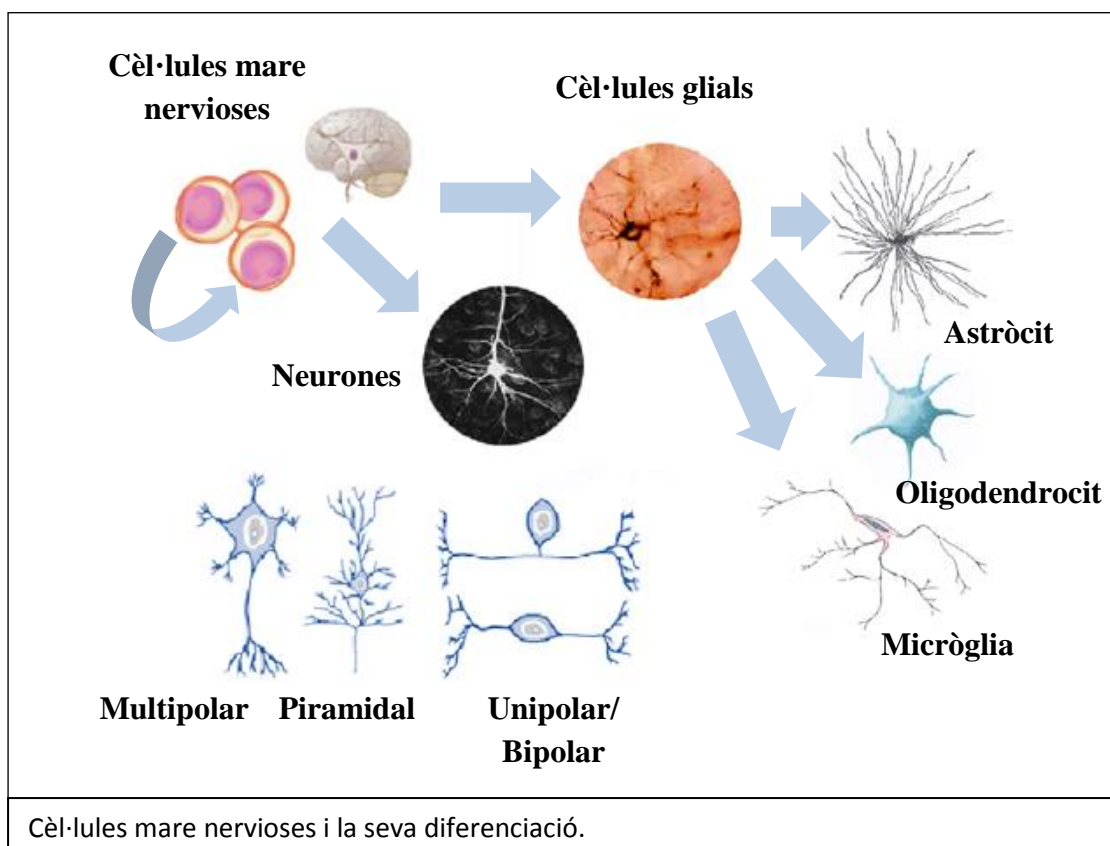
Les neurones són cèl·lules especialitzades a rebre estímuls interns i externs, a transmetre aquest estímul en forma d'impulsos electroquímics cap a les zones nervioses d'integració de la informació (l'encèfal i la medul·la espinal), i a més, un cop analitzada la informació, a transmetre la resposta cap a altres neurones, músculs i glàndules.

L'especialització neuronal comporta la pèrdua de la seva capacitat de divisió un cop acabat el desenvolupament neuronal embrionari. Les neurones formen el teixit nerviós, on també es troben les cèl·lules glials (neuròglies) i els nervis.

2.2. Neurogènesi

La neurogènesi és la producció de les cèl·lules del sistema nerviós central (SNC), és a dir, de neurones i cèl·lules glials.

Cal distingir entre la neurogènesi en el desenvolupament embrionari i la neurogènesi que té lloc en els éssers adults, descoberta al darrer terç del Segle XX.



2.2.1 Neurogènesi en el desenvolupament humà

La neurogènesi en el desenvolupament és el procés de formació de les neurones dins d'un procés més ampli: La formació del sistema nerviós (SN) o morfogènesi.

En la següent descripció ens centrarem en la neurogènesi humana, tot i que es dona un procés similar en la majoria de mamífers i altres vertebrats.

- **Fase de proliferació cel·lular**

Es denomina fase de proliferació cel·lular a l'origen o naixement de les cèl·lules que componen el sistema nerviós (neurones i cèl·lules glials).

En els éssers humans aquesta fase del desenvolupament es dona en la quarta setmana de gestació a partir del neuroepiteli, que està format per les anomenades cèl·lules mare del sistema nerviós central (SNC). Aquestes cèl·lules mare produeixen les anomenades cèl·lules progenitores, que al seu torn donaran neurones immadures. Un cop neixen les neurones, encara immadures, perden la seva capacitat mitòtica. Les progenitores, però, conserven la seva capacitat replicativa tota la vida.

Després d'aquesta fase de proliferació cel·lular es produeix la migració cel·lular, en què les cèl·lules nervioses migren fins al seu destí. Les cèl·lules en aquestes fases encara són indiferenciades, per tant passen a la fase de diferenciació neuronal per adquirir les característiques morfològiques i fisiològiques de la neurona madura. Així mateix, s'estableixen les diferents connexions (sinapsi), si bé en la sinaptogènesi s'estableixen moltíssimes més sinapsi de les necessàries, moltes d'aquestes connexions són posteriorment eliminades. A més, durant el desenvolupament fetal, l'ésser humà crea moltes més neurones de les que necessita, de manera que les que funcionalment resulten supèrflues moren⁷.

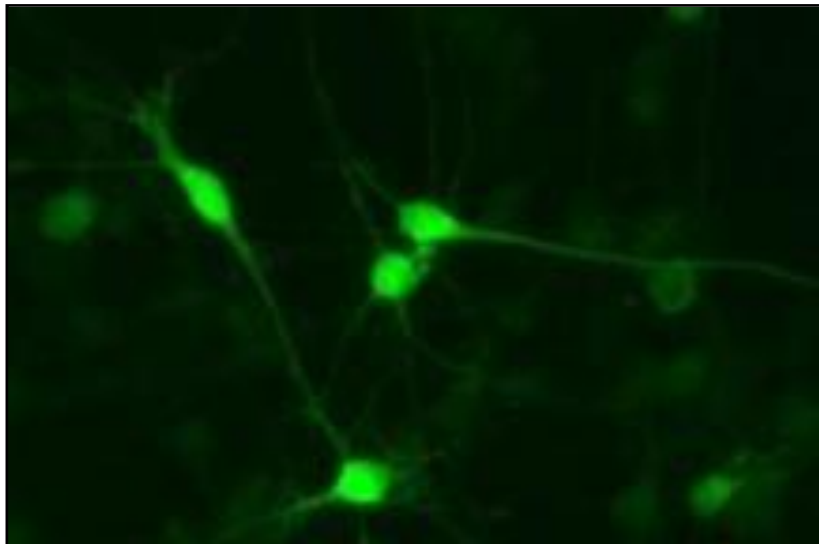
⁷ Aquesta mort neuronal es coneix com apoptosi neuronal i pot arribar a afectar entre el 25 i el 75% de les neurones creades.

2.2.2 Neurogènesi en els adults

Durant més d'una centúria, la ciència mèdica va suposar fermament que el nostre cervell no es podia reparar per si mateix, i que ja naixíem amb el nombre de cèl·lules en el cervell que sempre tindríem. Aquesta hipòtesi, finalment ha canviat.

Durant generacions ens han ensenyat que en el cervell adult no es produeixen cèl·lules noves. Es creia que les cèl·lules que tenies al néixer eren gairebé les mateixes que sempre tindries, i una neurona perduda estaria perduda per sempre. Ara, la ciència mèdica ha après una lliçó diferent.

En l'última dècada, els científics han aconseguit trobar cada vegada més proves que l'adult humà produeix neurones noves, procés que es coneix com a neurogènesi.



Neurones espinoses mitjanes humanes marcades amb proteïna verd fluorescent.

Resultats recents mostren que moltes d'aquestes neurones sobreviuen i s'integren a les activitats del cervell, suggerint que el cervell té potencial d'autoreparació. Si els investigadors poden aprofitar i augmentar la neurogènesi, això pot millorar els tractaments de molts desordres, malalties, i lesions -des de l'Alzheimer i l'epilèpsia fins als vessaments i traumatismes cerebrals – a més, pot ajudar-nos a enfortir la nostra ment i memòria.

En aquest moment la investigació:

- Ha identificat les àrees del cervell on és evident la neurogènesi.
- Ha descrit el procés que pot promoure o inhibir la neurogènesi.
- Ha exposat un panorama de com les noves neurones es poden integrar en les activitats del cervell.



ADN en forma de neurona. (Foto del museu del cervell-Perú)

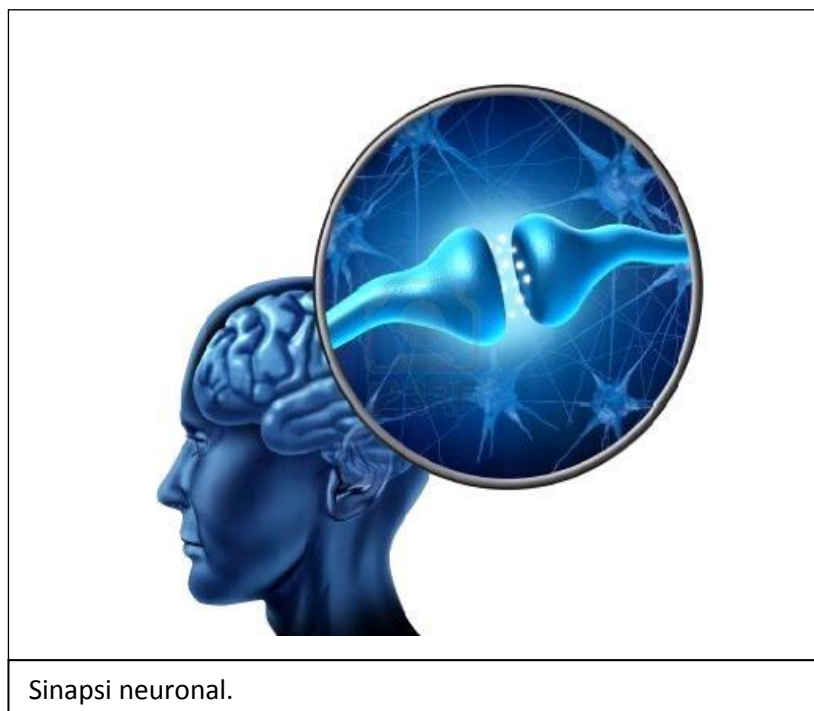
- **De la destrucció al gènesi**

El que va començar amb el cant d'un petit ocell ha canviat tot un paradigma en les neurociències. Fa gairebé 20 anys, la recerca de l'habilitat dels ocells cantors adults per aprendre nous sons, va mostrar que els seus cervells creaven cèl·lules noves i que aquestes els ajudaven a la formació de records dels sons nous. Això va generar la controvèrsia de si el mateix procés podria tenir lloc en els humans.

Posteriorment es va confirmar la neurogènesi en l'humà, i ara les preguntes giren al voltant de com passa, on passa i la funció que exerceixen les neurones noves en les activitats del cervell.

Per comprendre millor la neurogènesi, cal dir que no totes les neurones noves viuen molt de temps després del naixement. De fet, moren més de les que sobreviuen, el que pot ser una raó per la qual els investigadors han trigat tant de temps a reconèixer la neurogènesi en el cervell adult.

Per viure i arribar a ser part del cervell, una neurona nova no només necessita el suport de les cèl·lules glials, veïnes neurals i dels nutrients sanguinis; sinó també, i més important encara, necessita sinapsi: connexions amb altres neurones. Sense aquestes connexions, les neurones s'atrofiarien i moririen.



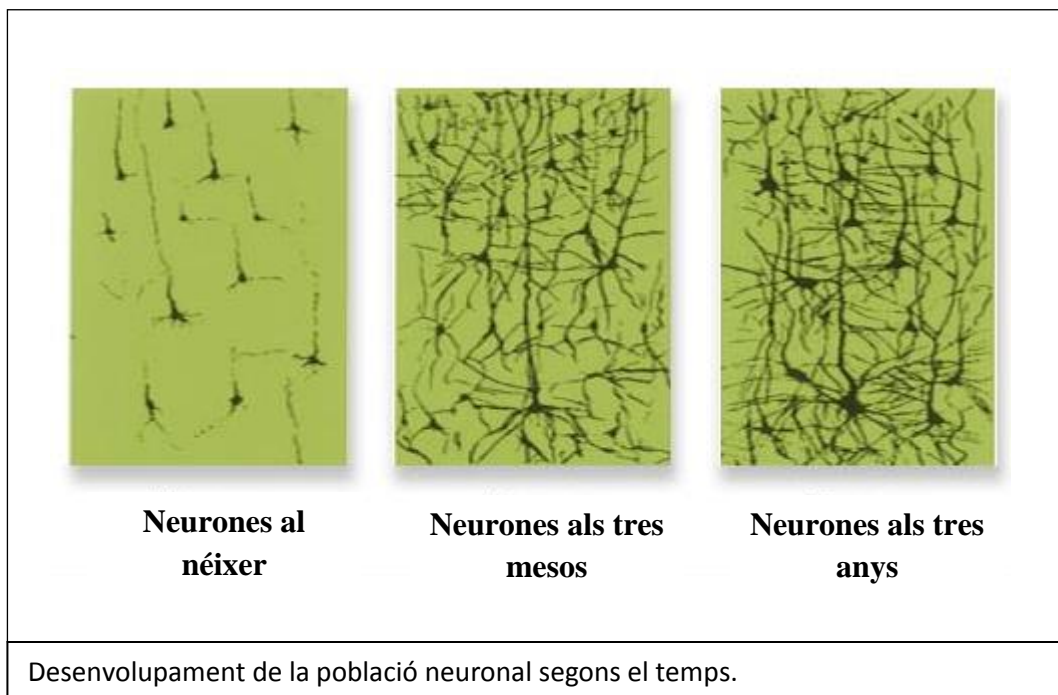
Sinapsi neuronal.

La investigació suggereix que l'àrea de la neurogènesi més activa del cervell és l'hipocamp, una regió profunda que participa en l'aprenentatge i en la memòria.

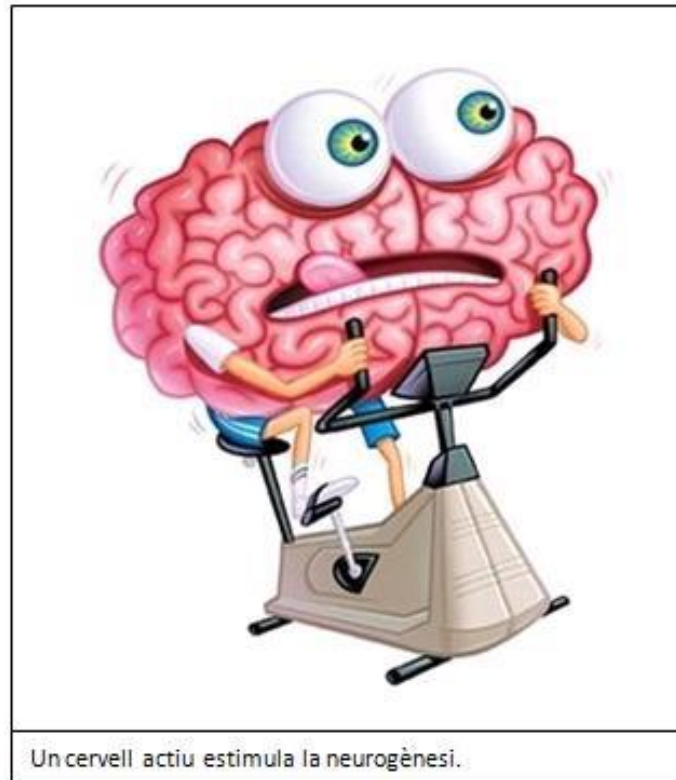
La recerca ha mostrat que cada dia es produeixen milers de neurones a l'hipocamp, encara que moltes moren després d'algunes setmanes del seu naixement.

Estudis recents en animals han mostrat l'existència d'una correlació entre l'aprenentatge i les noves neurones supervivents en l'hipocamp. Després d'ensenyar a rosegadors una varietat de tasques en què van participar diverses àrees del cervell, els científics van trobar que generalment mentre més neurones sobreviuen en l'hipocamp, més aprèn l'animal.

Es va veure que l'increment en la supervivència neuronal tenia relació amb tasques que depenien de l'hipocamp i també amb aquelles tasques que requerien d'un esforç significatiu per aprendre.



Tots saben que l'exercici és bo per al cor, però en els últims anys, les proves han demostrat que l'exercici també és bo per al cervell. Els experiments han trobat que els ratolins que van usar una roda per córrer van experimentar un augment de neurones noves, comparats amb ratolins que no van fer exercici. Així, l'exercici mental pot ser necessari per preservar aquestes generacions de neurones creades.



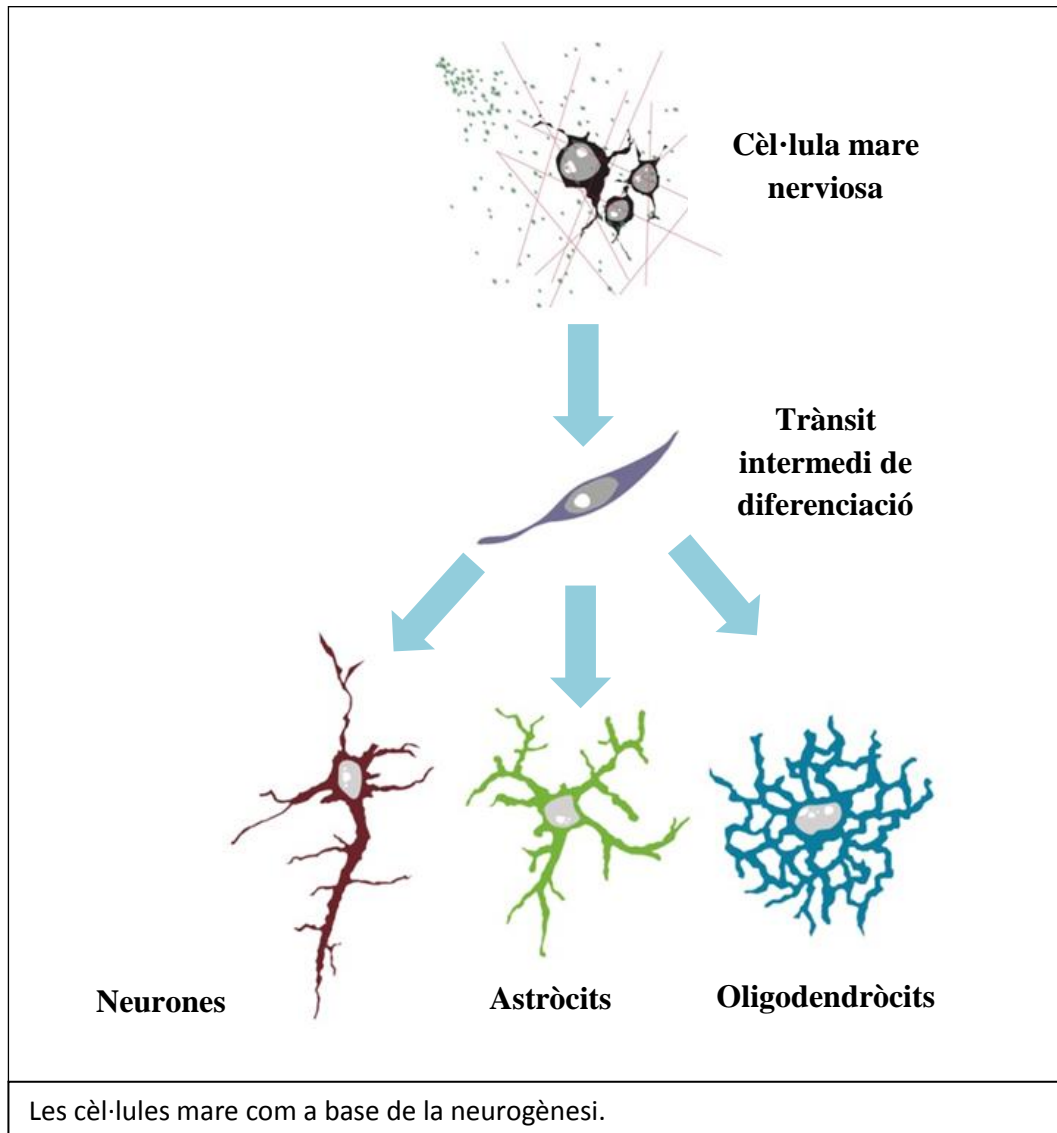
Una altra investigació ha trobat que la β -endorfina⁸, pot tenir un paper en l'efecte de l'exercici sobre el cervell. Ratolins que van produir β -endorfina i que van ser exercitats, van mostrar increments en el nombre de cèl·lules novades i en la seva taxa de supervivència en l'hipocamp. Sense això, ratolins que no van produir β -endorfina però que van ser exercitats no van mostrar canvis en la neurogènesi.

Tot i que encara els científics estan debatent l'abast i el propòsit de la neurogènesi en el cervell adult, la investigació ja ha identificat certes àrees del cervell on la neurogènesi és més evident. Aquestes àrees inclouen l'hipocamp, el nucli caudat i el bulb olfatori.

Ara una pregunta clau per als investigadors és què fan aquestes neurones noves una vegada que sobreviuen i arriben a formar part del cervell. Es limiten a reemplaçar

⁸ “ β -endorfina”: Compost químic que aixeca l'estat d'ànim i que és produïda en l'hipotàlem i a la glàndula pituitària.

neurones velles, o formen circuits totalment nous? Són responsables de nous records? Alguns estudis suggereixen que la força d'un record pot relacionar-se amb la quantitat de neurones noves que romanen al cervell després de l'aprenentatge. Així, amb el coneixement actual del funcionament del cervell, els científics desenvolupen moltes i excitants línies d'investigació, entre elles, el futur de la medicina regenerativa: les cèl·lules mare.



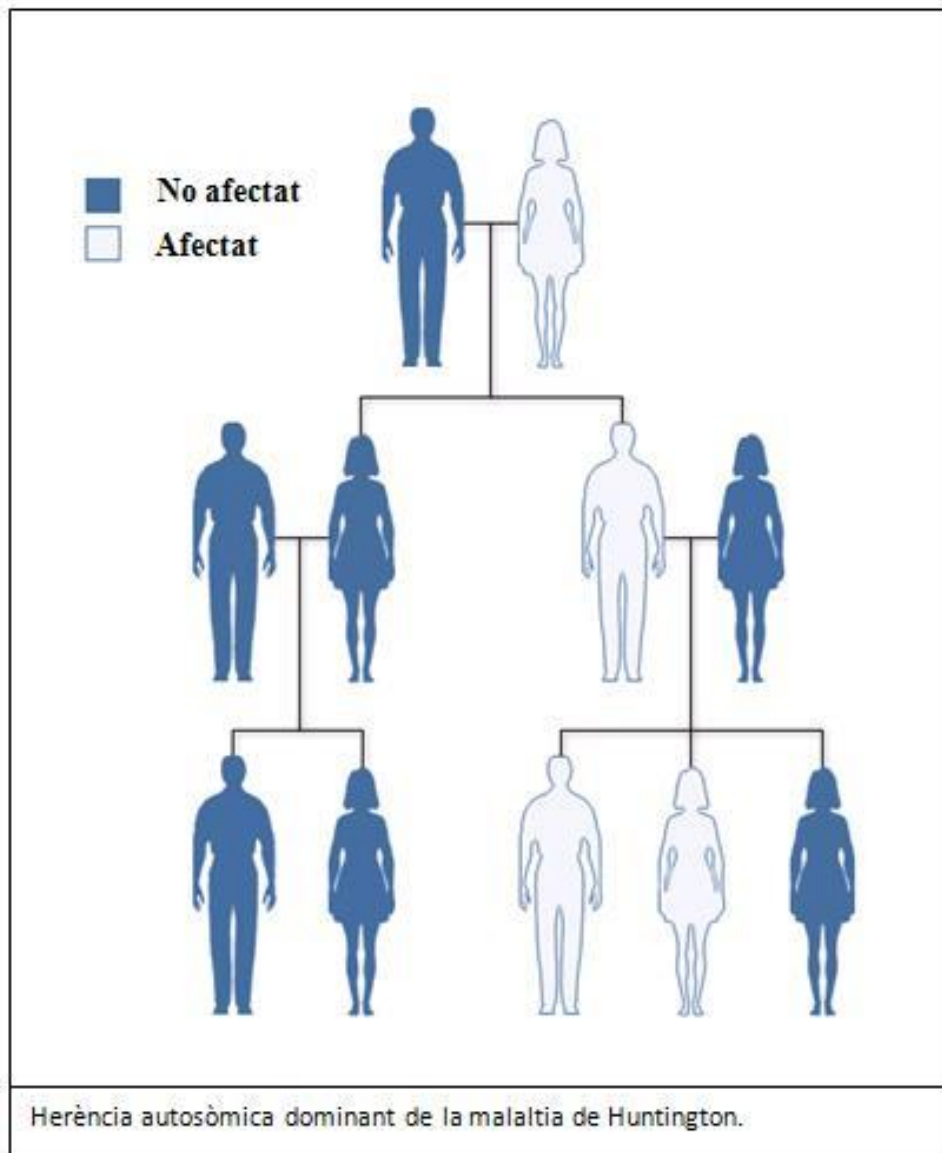
3. Malaltia de Huntington

3.1. ¿Què és?

La malaltia de Huntington és una malaltia neurodegenerativa de caràcter genètic i hereditari que afecta específicament els ganglis basals del cervell.

Aquesta malaltia presenta el tipus de herència autosòmica dominant, és a dir, qualsevol fill d'una família en la qual un dels progenitors pateixi la malaltia, té un 50% de probabilitats d'heretar la mutació que causa la malaltia a llarg termini.

Encara que un fill tingui la malaltia, els seus símptomes es podran anar desenvolupant a través dels anys segons les rèpliques de la mutació del gen afectat. Per tant, els símptomes poden fer-se presents a qualsevol edat.

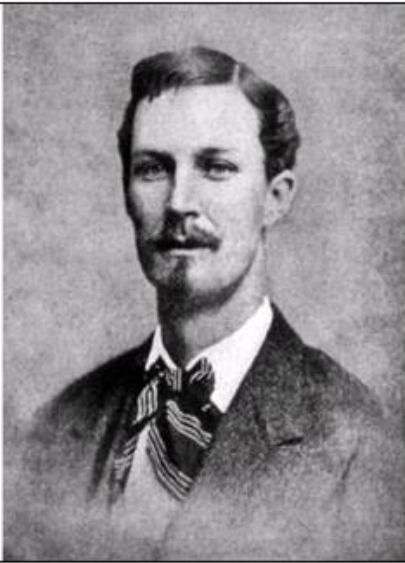


3.2. Historia de la malaltia:

Es creu que és originària del nord-oest europeu i que des d'allà es va estendre a la resta del món, especialment a Amèrica, on trobem taxes elevades d'aquesta afecció.

Tot i que no es conegui l'origen exacte, la primera descripció d'aquesta malaltia va tenir lloc l'any 1872, pel metge nord-americà George Huntington. L'estudi fet pel metge es va basar en l'observació de les característiques d'una família americana portadora de la malaltia. Després de fer l'anàlisi de la malaltia, li va donar el nom de «malaltia de Huntington».

Tot i que aquest nom va ser el primer, avui en dia aquesta afecció té noms alternatius com ara la «corea de Huntington». Aquest nom ve donat perquè entre els símptomes visibles i característics de la malaltia, trobem moviments involuntaris i bruscs de les extremitats, coneguts al món de la medicina com a «corea».

<p>THE MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.</p> <hr/> <p>No. 789.] PHILADELPHIA, APRIL 13, 1872. [Vol. XXVI.—No. 15.</p> <hr/> <p style="text-align: center;">ORIGINAL DEPARTMENT.</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Communications.</p> <p style="text-align: center;">ON CHOREA.</p> <p style="text-align: center;">By GEORGE HUNTINGTON, M. D., Of Pomeroy, Ohio.</p> <p><small>Essay read before the Meigs and Mason Academy of Medicine at Middleport, Ohio, February 13, 1872.</small></p> <p>Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to the disease on account of the <i>dancing</i> propensities of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease, as it is commonly seen, is by no means a dangerous or serious affection, however distressing it may be to the one suffering from it, or to his friends. Its most marked and char-</p>		
<p>The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.</p> <p>If the patient attempt to protrude the tongue it is accomplished with a great deal of difficulty and uncertainty. The hands are kept rolling—first the palms upward, and then the backs. The shoulders are shrugged, and the feet and legs kept in perpetual motion; the toes are turned in, and then everted; one foot is thrown across the other, and then suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable attitude and expression is assumed, and so varied and irregular are the motions gone through with, that a complete description of</p>		
<p>George Huntington i la seva publicació sobre la malaltia de Huntington titulada <i>On Chorea</i>.</p>		

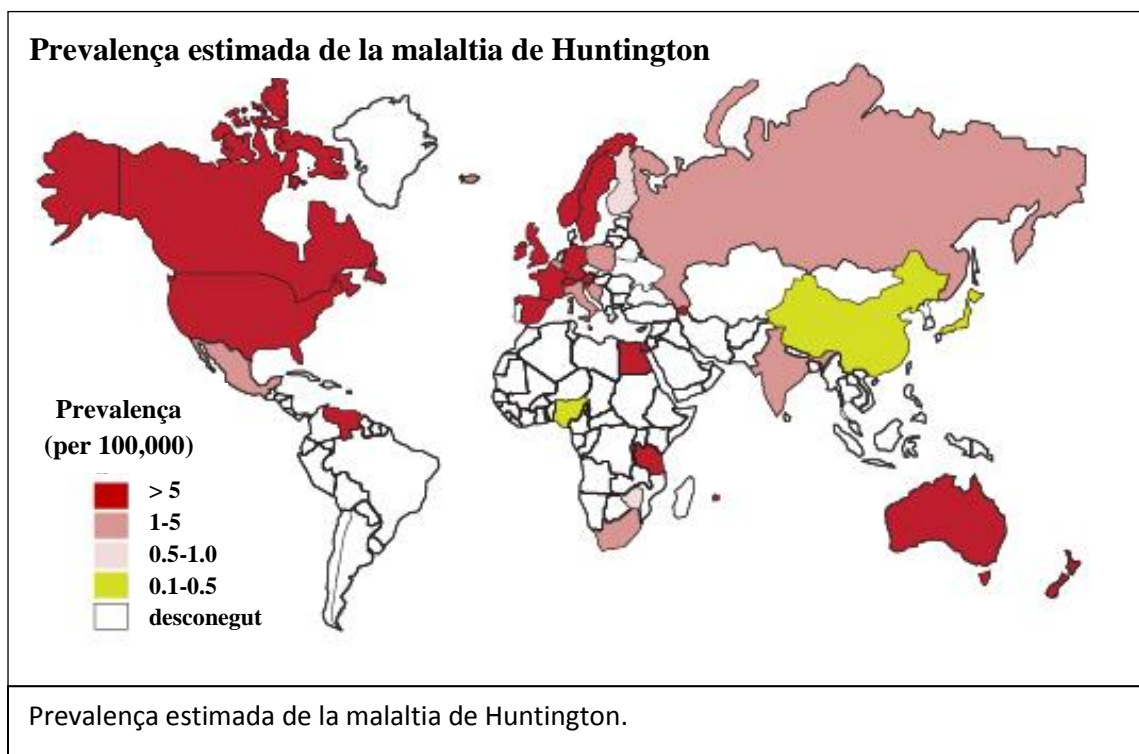
3.3. Epidemiologia

3.3.1. A nivell internacional

La malaltia de Huntington afecta totes les races, amb una **incidència** de 4-7/100.000 habitants en els països occidentals, essent molt més baixa, aquesta incidència, en individus de raça negra, orientals i finlandesos. Hi ha, però, grups amb més incidència a la regió de Zulia (de Veneçuela, al costat del llac Maracaibo), a l'illa de Tasmània (sud d' Austràlia) i a Moray Firth (mar del Nord, Escòcia).

L'any 2011, es va publicar a la revista "Nature" un estudi que mostrava les diferències de prevalències entre els països occidentals i els asiàtics.

Tal com es veu a la imatge, la **prevalença** en els sectors occidentals és més elevada que la dels sectors orientals.



Un informe més recent, que data del mes de juny del present any (2013) realitzat pel grup "Orphanet" sobre malalties rares, estima que la prevalença de la malaltia de Huntington a nivell mundial és de 7 casos per cada 100.000 habitants a nivell mundial, dades similars a les de la incidència de l'any 2011.

3.3.2. A nivell local

Pel que fa de l'epidemiologia a nivell local, es calcula que a Espanya existeixen entre 3000 i 4000 casos. Tot i que no s'hagi elaborat un estudi detallat, se sap que la major incidència té lloc a Les Illes Balears i a Extremadura.

Existeixen estimacions que van des de 5,4 casos per cada 100.000 habitants a la Comunitat Valenciana fins als 8,4 casos pel mateix nombre d'habitants a Salamanca. Cal destacar que d'entre les comunitats sense estudi d'epidemiologia es troba Catalunya, que fins ara no ha tingut un cens sobre la incidència i la prevalença de la malaltia.

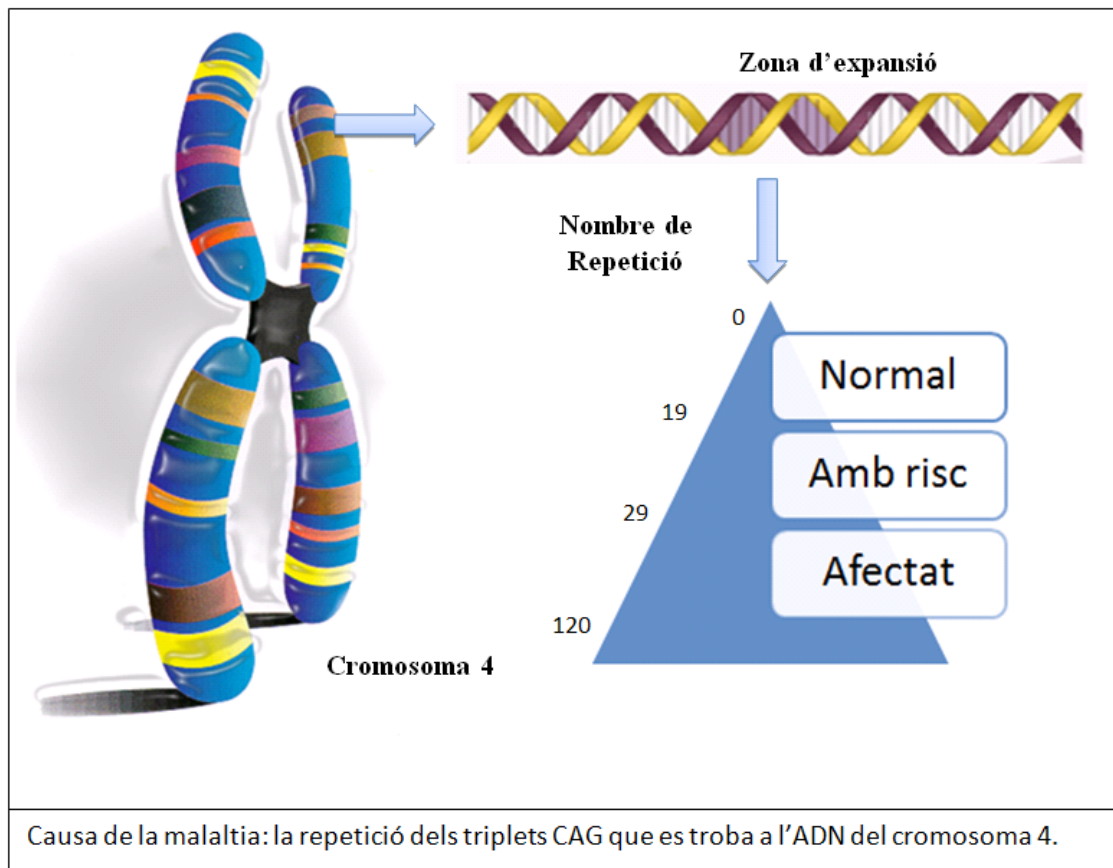
En conjunt, la prevalença de la malaltia de Huntington a Espanya es d'uns 8 a 10 casos per cada 100.000 habitants i si parlem d'incidència, les xifres varien de 4 a 5 casos anuals per cada 1.000.000 d'habitants.



3.1.4. Causes que provoquen la malaltia de Huntington

La malaltia de Huntington està provocada per un gen defectuós en el cromosoma 4. El gen, que produeix una proteïna anomenada *Huntingtina*, fou descobert l'any 1993. Per alguna raó encara desconeguda el gen defectuós arriba a ocasionar danys en les cèl·lules nervioses de zones del cervell que comprenen els ganglis basals i el còrtex cerebral. Aquests danys indueixen a l'aparició de canvis físics, mentals i emocionals.

Una persona amb un progenitor que pateixi la malaltia de Huntington neix amb una probabilitat del 50% d'heretar el gen defectuós. Qualsevol persona que hereti el gen defectuós acabarà per desenvolupar la malaltia. Existeixen diversos centres a Espanya on es pot fer el test genètic. Normalment, aquesta prova ens indica si algú ha heretat el gen defectuós. No obstant això, no ens diu a quina edat es manifestarà la malaltia.



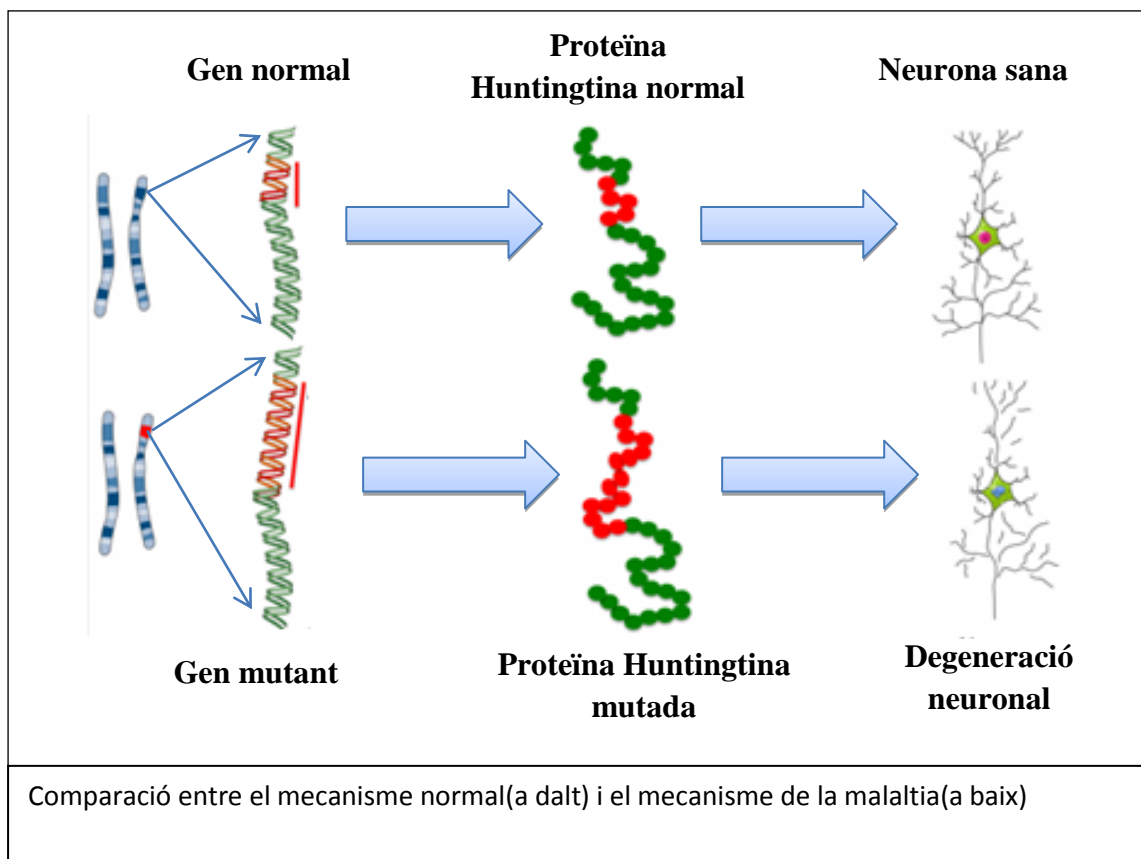
3.5. Característiques de la malaltia:

3.5.1. Estudi genètic:

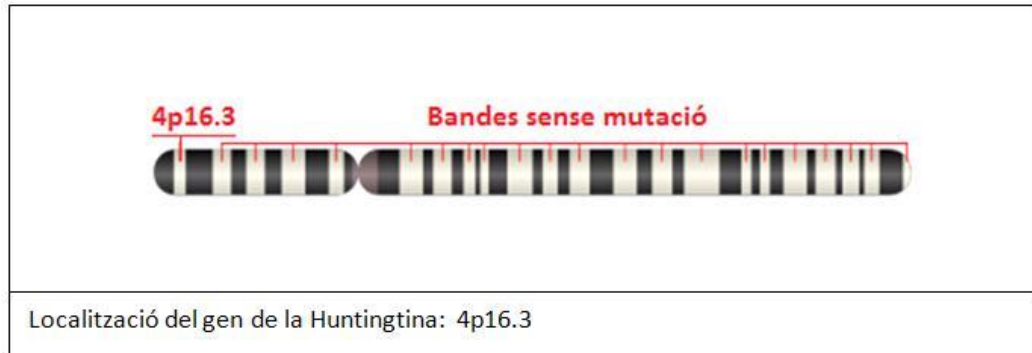
- El descobriment del gen: La malaltia de Huntington és una de les primeres en què els mètodes de genètica molecular van ajudar al descobriment d'un marcador d'ADN lligat al gen, cosa que permet realitzar diagnòstics presimptomàtics, i fins i tot diagnòstics prenatals.

Llavors, amb els coneixements que va deixar el Dr.Huntington, es va poder establir una relació directa entre el gen mutat i la degeneració neuronal.

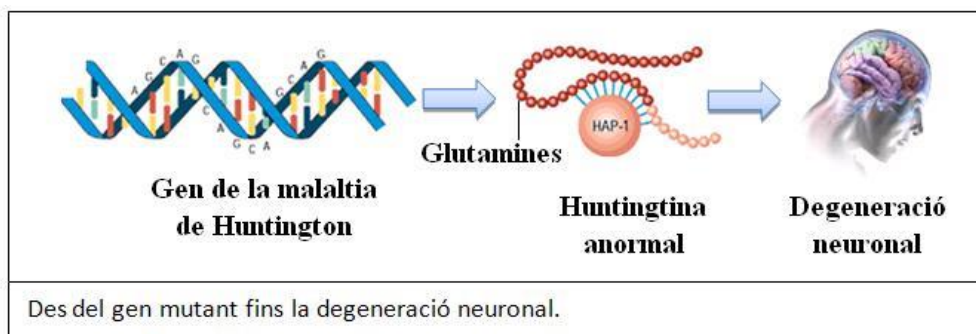
Com que el dogma central de la biologia molecular enuncia que per a cada gen existeix una proteïna, els científics van arribar a la conclusió que el gen directament no causava la degeneració cel·lular, sinó que, aquest gen mutat codificava una proteïna (Huntingtina) que després estaria involucrada en la apoptosi i la necrosi neuronal.



- Gen de la Huntingtina: La malaltia de Huntington és un tipus de malaltia per expansió de trinucleòtids de poliglutamina⁹ (repetició de triplet CAG). El gen de la Huntingtina, localitzat en la posició del cromosoma 4 “4p16.3” , codifica una proteïna coneguda com *Huntingtina*, la funció de la qual se centra en la neurogènesi, ja que ajuda en el procés d’orientació de les cromàtides germanes i la regulació de l’apoptosi cel·lular.



- Proteïna de la Huntingtina: La proteïna de la Huntingtina interactua amb més de 100 proteïnes i la seva funció en humans no està del tot aclarida, però se sap que juntament amb les altres proteïnes intervé en la transcripció i el transport intracel·lular¹⁰. El comportament de la proteïna mutant no està del tot clar. Malgrat això se sap que aquesta mutació fa la proteïna tòxica davant alguns tipus cel·lulars, majorment del cervell, com ara les neurones del nucli estriat.



⁹ La poliglutamina és un fragment peptídic consistent en una repetició de l’aminoàcid glutamina. Una quantitat anormal i excessiva d’aquest aminoàcid es relaciona amb malalties neurodegeneratives com ara la malaltia de Huntington.

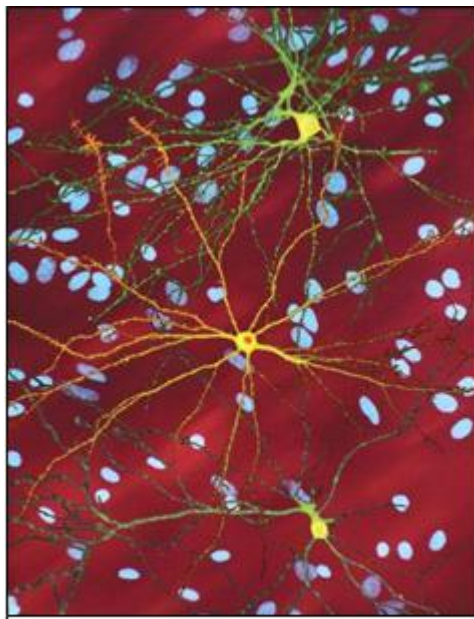
¹⁰ El tràfic de proteïnes cap als lisosomes està alterat en la malaltia de Huntington tal com ho demostra un estudi liderat per Josep M.Canals i Jordi Alberch de l’Hospital Clínic, publicat en la revista “*Molecular Biology of the Cell*”.

- ✓ **Patogènia:** La pèrdua de neurones estriatals espinoses mitjanes condueix a una alteració de la regulació del circuit dels ganglis basals que modula els moviments motors.

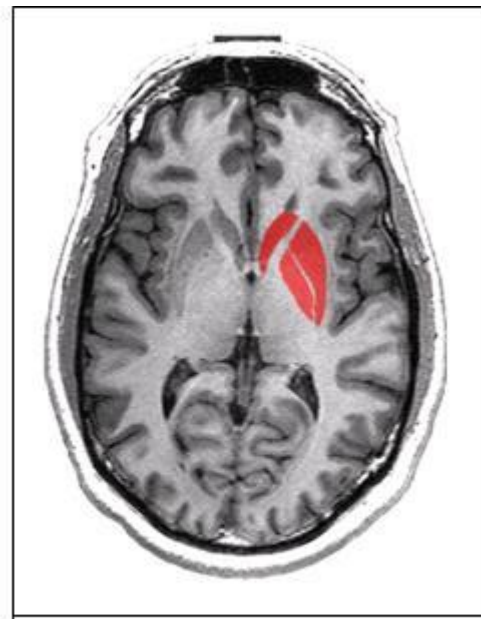
Aquestes neurones normalment funcionen disminuint l'activitat motora, per això, la seva degeneració en la malaltia de Huntington dóna lloc a un augment dels moviments motors que sovint es manifesten com a moviments coreics.

Els canvis cognitius associats amb la malaltia probablement estiguin relacionats amb la pèrdua neuronal en la escorça cerebral.

La funció biològica de la Huntingtina normal continua sent desconeguda, però hi ha poques proves que suggereixin que la malaltia estigui causada per una haploinsuficiència¹¹ relacionada amb l'al·lel mutat. A més, l'expansió de la regió de poliglutamina sembla conferir un augment de funció a la Huntingtina. Malgrat que la repetició de poliglutamina expandida dóna lloc a l'agregació proteica i formació d'inclusions intranuclears, com s'ha descrit abans, no està establert que aquesta sigui una via directa per a la lesió cel·lular.



Neurones espinoses mitjanes en procés degeneratiu (grog).



Tall transversal. La degeneració s'expressa a l'estriat (vermell).

¹¹ Una situació en la qual la proteïna produïda per una sola còpia d'un gen normal, no és suficient per garantir un funcionament normal.

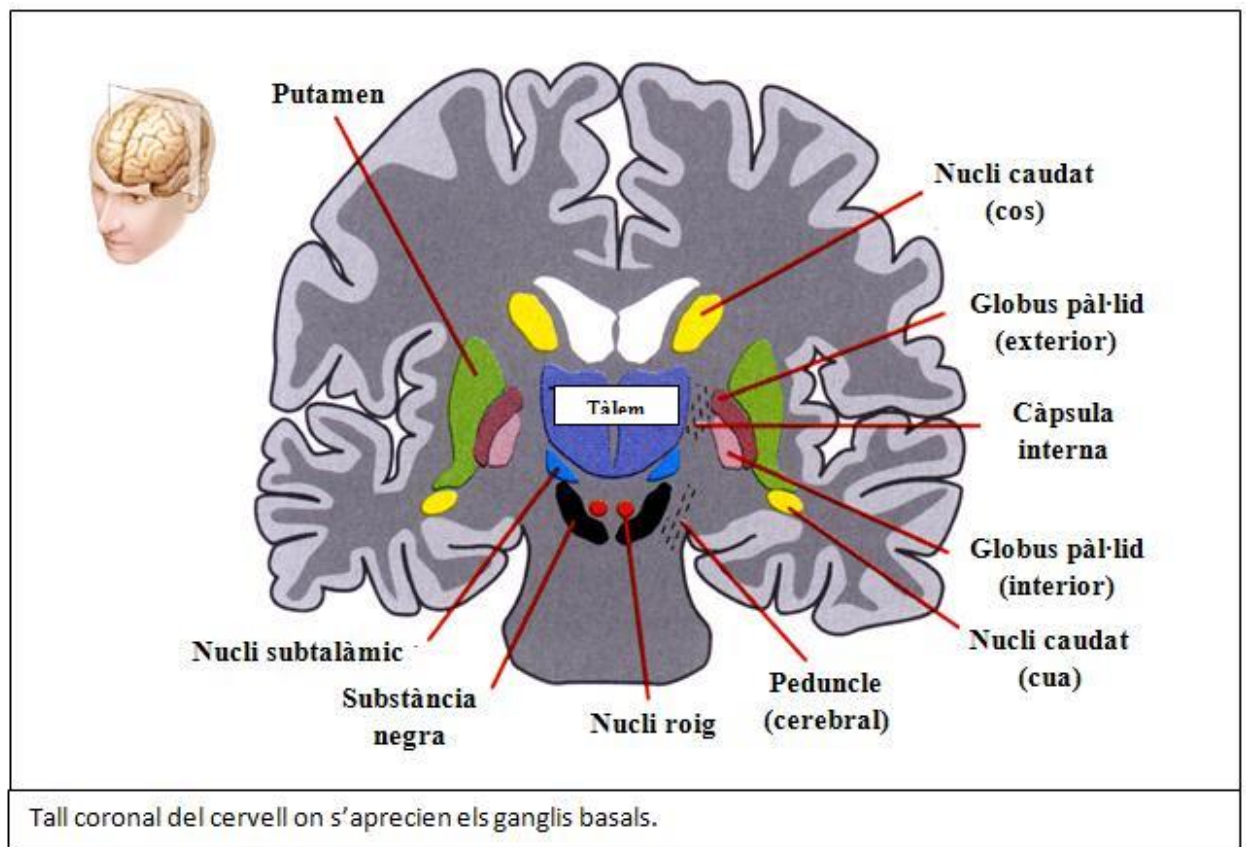
3.5.2. Síntomes clínics

La simptomatologia es manifesta tardanament (entre els 40 i 50 anys), i es relaciona amb la repetició del codó CAG al gen de la Huntingtina.

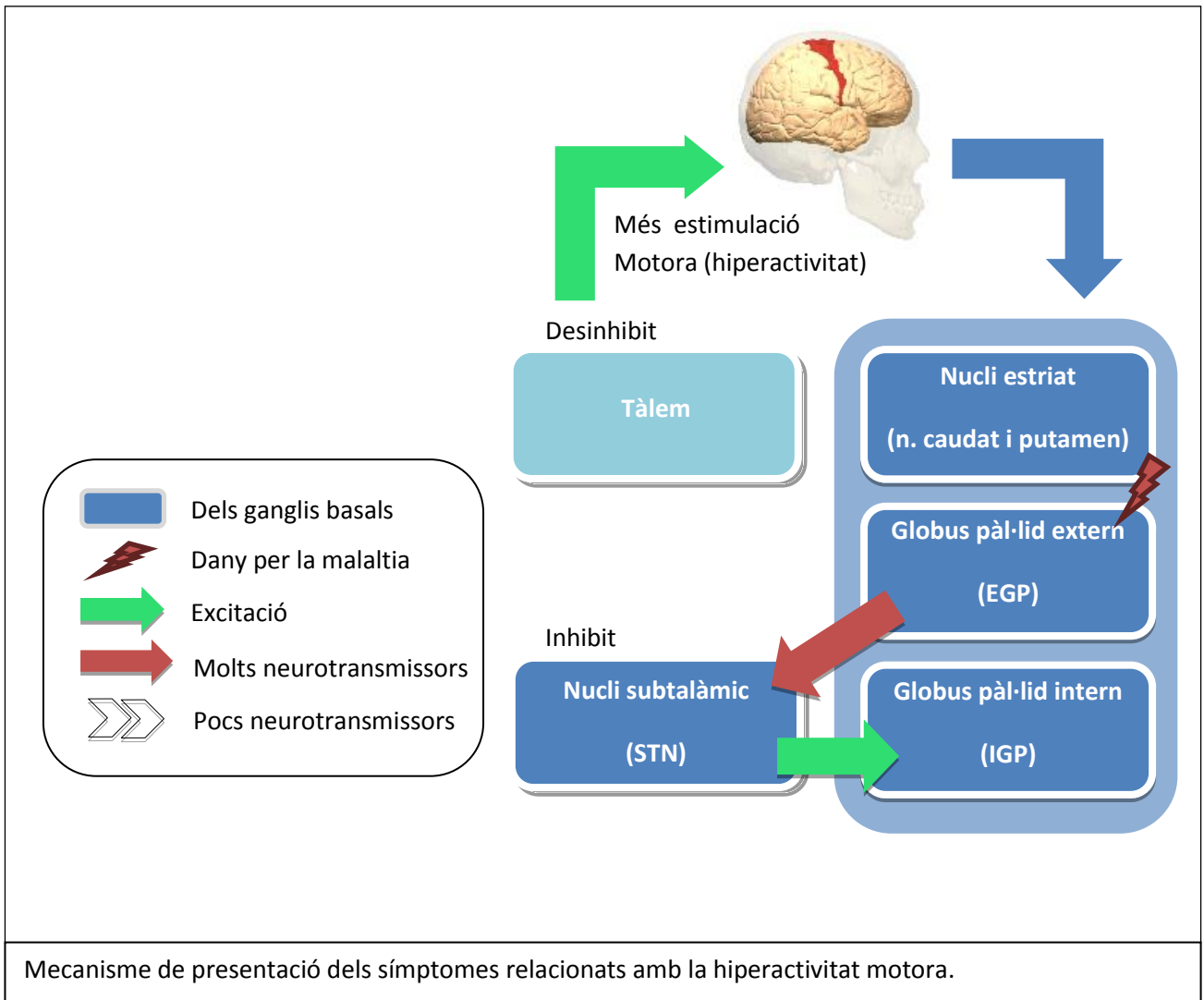
Durant la primera meitat d'aquest segle, diversos estudis clínics i patològics van demostrar una estreta relació entre algunes malalties neurològiques que es caracteritzaven per un funcionament motor anormal i la presència de lesions en els ganglis basals i cerebel.

Coneixem com a ganglis basals els següents nuclis: l'estriat (nucli caudat i putamen), el globus pàl·lid (constituït per dos segments: extern- GPE i intern - GPi), la substància negra (SN) i el nucli subtalàmic (NST). Aquestes estructures es relacionen anatòmicament en un complex circuit per a la planificació i control dels moviments.

En el cas de la malaltia de Huntington hi ha un procés degeneratiu d'origen genètic, les manifestacions anormals que es produeixen estan donades per la pèrdua de la major part dels cossos cel·lulars de les neurones secretores de GABA en el nucli caudat i el putamen, i de les neurones secretores d'acetilcolina de moltes parts de l'encèfal.



L'explicació de la simptomatologia en la malaltia de Huntington rau en l'afecció a les neurones GABA dels ganglis basals. Aquestes neurones, que es projecten cap al GPE, provoquen una excitació a nivell de l'estriat – GPE. En conseqüència, el GPE es torna hiperactiu, i a l'alliberar molts neurotransmissors (GABA), causa una inhibició del nucli subtalàmic. Aleshores, el nucli subtalàmic deixarà anar menys neurotransmissors i com que el GPE rebrà aquesta insuficiència, també alliberarà poc GABA. Per tant, es disminueix l'activitat inhibitòria del GPI sobre les connexions tàlem-corticals, el que condueix a un excés d'estimulació cortical, que es tradueix clínicament per moviments anormals anomenats corea o moviments coreica. La corea és una manifestació principal de la malaltia, cosa per la qual serà abordada amb més deteniment en epígrafs posteriors.



3.5.2.1. Síntomes motors

Els símptomes físics poden consistir inicialment en una certa activitat nerviosa (tics, moviments) o una agitació excessiva. Es pot observar certa inhabilitat en les tasques diàries. Aquests símptomes inicials aniran progressant gradualment, produint moviments involuntaris més marcats:

- ✓ **Corea:** La corea es caracteritza per moviments mitjanament bruscos desordenats i impredecibles que no tenen aparent intencionalitat. Són de petita o mitjana amplitud i quan afecten les extremitats, generalment ho fan a nivell distal¹². És característic el continu fluir dels moviments passant sense transició d'un grup muscular a un altre. Com a exemples típics de moviments coreics estan l'obertura i tancament de la mà, acompanyats de pronació, supinació i extensió del membre , amb la subsegüent flexió de l'avantbraç sobre el braç , per darrere del tronc.



¹² Allunyat de la base

- ✓ **Distonies:** Augment del to muscular que afecta tant als músculs agonistes com als antagonistes, ocasionant una postura persistent i extrema. Les distonies són presents en un 95 % dels pacients al llarg de la seva malaltia. Aquest símptoma progressa segons la malaltia i tendeix a substituir la corea.
- ✓ **Mioclònies:** Contraccions musculars brusques i irregulars en ritme i amplitud, que solen desencadenar-se per un estímul sensorial.
És molt típic en l'EH juvenil i a vegades és un símptoma d'inici.

3.5.2.2. Símptomes no motors

- ✓ **Trastorns cognitius:** A més de les alteracions de la memòria , hi ha alteracions executives i organitzatives. També s'altera la capacitat de planificació, d'organització, la presa de decisions i la flexibilitat mental.

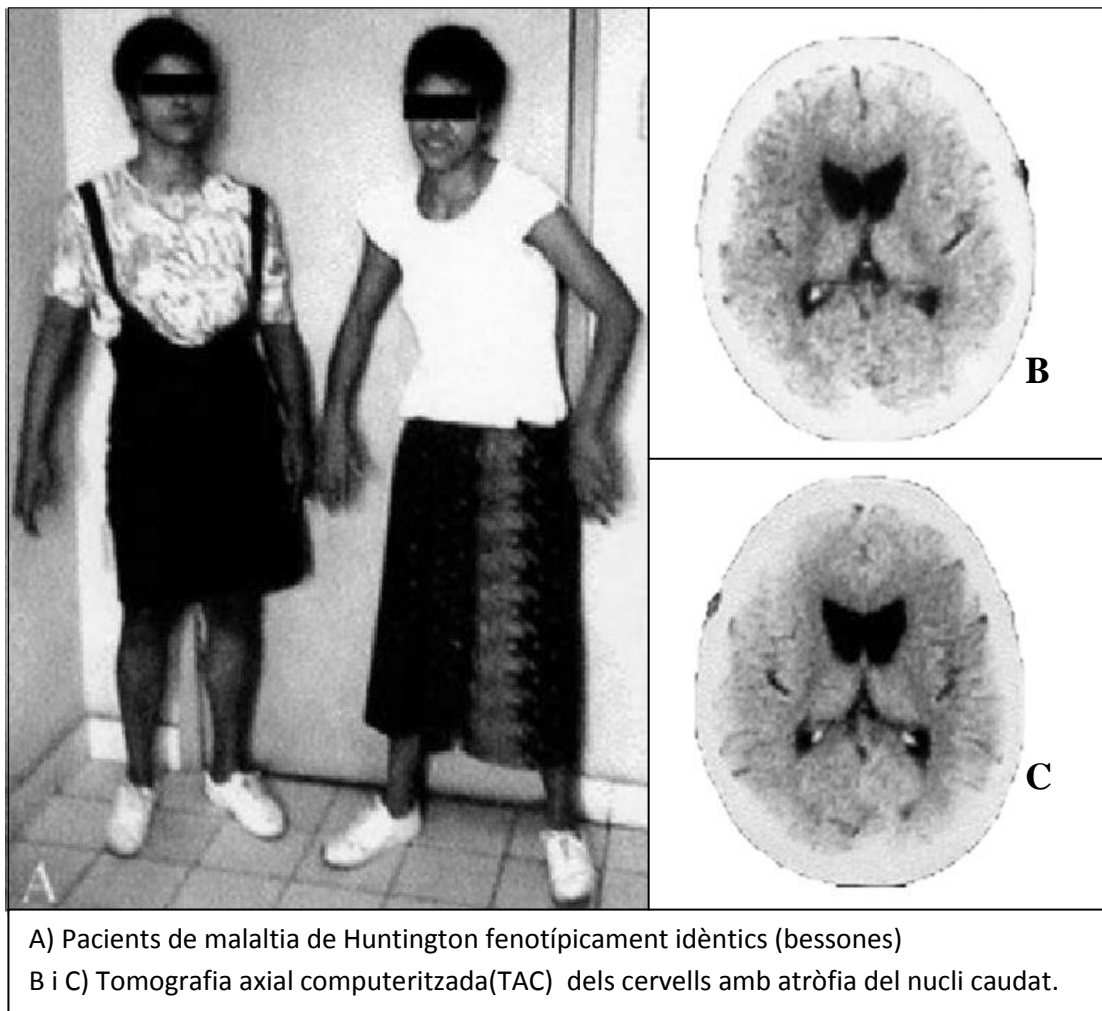
Tot això es tradueix en una rigidesa en la seva conducta habitual i en la seva dificultat per canviar hàbits .

- ✓ **Trastorns psiquiàtrics:** Apareixen freqüentment la depressió, l'apatia i aïllament social i la irritabilitat que excepcionalment poden ser els símptomes del començament de la malaltia. En ocasions, els pacients presenten deliris¹³ i comportaments obsessiu-compulsius .

La demència, que empitjora lentament, és un símptoma psiquiàtric que sovint apareix al llarg de la malaltia. Aquest trastorn inclou la pèrdua progressiva de la memòria, la pèrdua de la capacitat de discerniment, canvis en el llenguatge i de personalitat i per últim la desorientació o confusió.

¹³ Trastorn de les facultats intel·lectuals, que es manifesta per una sèrie de pensaments erronis, absurds i inaccessibles a tota crítica, i pot acompanyar-se o no d'alteracions de la consciència.

- ✓ **Problemes de deglució dels aliments:** Els problemes a l'empassar els aliments associats amb la malaltia de Huntington inclouen la impulsivitat en menjar, la dificultat de controlar la velocitat d'ingestió, la dificultat per mastegar els aliments i la demora del reflex d'empassar.
- ✓ **Problemes de comunicació:** La disàrtria¹⁴ es manifesta amb la debilitat muscular i la lentitud o manca de coordinació dels llavis, la llengua, la gola i la mandíbula. Aleshores, aquestes mancances evidencien els problemes de comunicació que posseeixen els malalts de Huntington.



¹⁴ Grau moderat d'anàrtria que consisteix en l'alteració de la funció motora de les paraules.

3.6. Diagnòstic

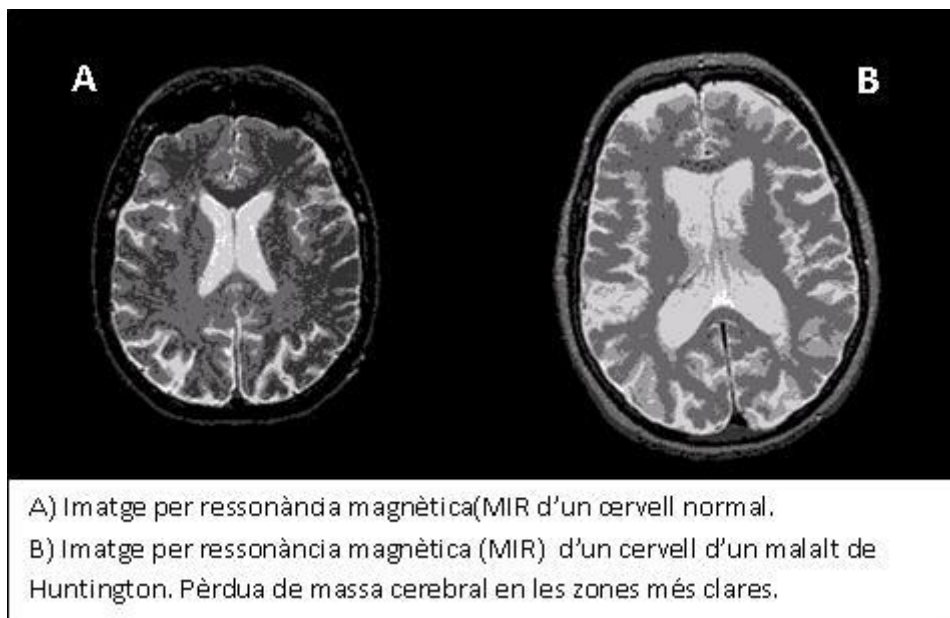
3.6.1. Diagnòstic clínic

Un examen físic, de vegades combinat amb un examen psicològic, pot determinar si l'aparició de la malaltia ha començat. L'excés de moviments involuntaris de qualsevol part del cos són sovint la raó de la consulta mèdica; si aquests moviments són bruscos, duradors i descontrolats, suggereixen el diagnòstic de la malaltia de Huntington.

Els símptomes cognitius i psiquiàtrics són rarament els primers en ser diagnosticats, normalment es reconeixen en retrospectiva o quan aquests símptomes segueixen desenvolupant-se.

El diagnòstic per imatge compara la tomografia computada (TC) i la ressonància magnètica (RM) i permet mostrar atròfia del nucli caudat¹⁵ al començament de la malaltia, però aquesta anomalia no permet un diagnòstic sencer de la malaltia de Huntington.

Tècniques de neuro-imatge funcional, com la imatge per ressonància magnètica funcional (IRMf) i la tomografia per emissió de positrons (PET) poden mostrar canvis en l'activitat cerebral abans de l'aparició dels símptomes físics. Tot i així, aquestes tècniques no s'utilitzen gairebé en l'àmbit clínic, ja que normalment es fa un diagnòstic pre-sintomàtic als pacients que tenen antecedents familiars de la malaltia de Huntington.



¹⁵ En la corea, un dels símptomes de la malaltia de Huntington, es caracteritza l'atrofia del cos estriat, principalment del nucli caudat.

✓ Diagnòstic diferencial

El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb esquizofrènia, corea familiar, atàxies hereditàries, acantocitosis neural, malaltia d'Alzheimer, malaltia de Pick o malaltia de Creutzfeldt-Jakob.

3.6.2. Diagnòstic molecular

✓ Test presimptomàtic:

És el test d'identificació de la malaltia en persones portadores del gen de la Huntingtina abans de l'aparició de símptomes.

Utilitza la longitud de repetició de CAG per detectar la presència de la mutació en la sang. Pot requerir una mostra d'ADN d'un familiar afectat molt proper, preferiblement d'un pare.

La prova genètica consisteix en una anàlisi de sang que compta el nombre de repeticions del triplet CAG en cada un dels al·lels involucrats. Els resultats es donen com segueix:

Nº de Repeticions CAG	Classificació	Resultat
<28	Rang normal	Sense desenvolupament de la malaltia
29-34	Intermedi	La següent generació esta en risc
35-39	Penetrància reduïda	No tot son malalts, la següent generació en risc
>39	Penetrància total	Desenvolupament de la malaltia.

Aquesta tècnica no es recomana a menors de 18 anys per protegir la confidencialitat, excepte si hi ha una raó mèdica convincent com ara la presència de símptomes. S'ha d'informar al pacient i a la família sobre els riscos relatius, clínics, psicosocials i els beneficis de conèixer l'estat genètic de la malaltia.

✓ Diagnòstic genètic preimplantacional:

Els embrions produïts mitjançant fecundació in vitro poden ser sotmesos a proves genètiques per determinar la malaltia de Huntington fent ús del diagnòstic genètic preimplantacional (DGP). En aquesta tècnica, una o dues cèl·lules s'extreuen d'un embrió que té entre 4 i 8 cèl·lules. Després s'investiga l'anomalia genètica; això permet assegurar que els embrions afectats amb gens de la malaltia no s'implantin, i per tant, qualsevol descendència no heretarà la malaltia.

✓ Les proves prenatales

També és possible obtenir un diagnòstic prenatal d'un embrió o fetus en l'úter, utilitzant material genètic fetal adquirit a través d'una mostra de vellositats coriòniques¹⁶.

L'amniocentesi¹⁷ es pot realitzar si l'embaràs ja ha passat les 14 setmanes. Aquest procediment es veu en el líquid amniòtic que envolta al bebè per als indicadors de la mutació de la malaltia de Huntington. Això també es pot combinar amb la prova d'exclusió per evitar la divulgació del genotip parental.

Les proves prenatales es poden fer quan un pare ha estat diagnosticat amb la malaltia de Huntington, quan han tingut les proves genètiques que mostra l'expansió del gen Huntingtina, o quan tenen un 50% de probabilitats d'heretar la malaltia.

Els pares poden rebre assessorament sobre les seves opcions, que inclouen la interrupció de l'embaràs perquè el nen ja té el gen de la malaltia identificat.

A més, en els embarassos en situació de risc a causa d'una parella masculina afectada, el diagnòstic prenatal no invasiu es pot realitzar mitjançant l'anàlisi d'ADN fetal lliure de cèl·lules, que es fa per punció a la vena de la mare que hauria de tenir entre 6 i 12 setmanes d'embaràs.

¹⁶ La mostra de vellositats coriòniques és un procediment de diagnòstic prenatal per determinar si hi ha anomalies cromosòmiques a l'embrió.

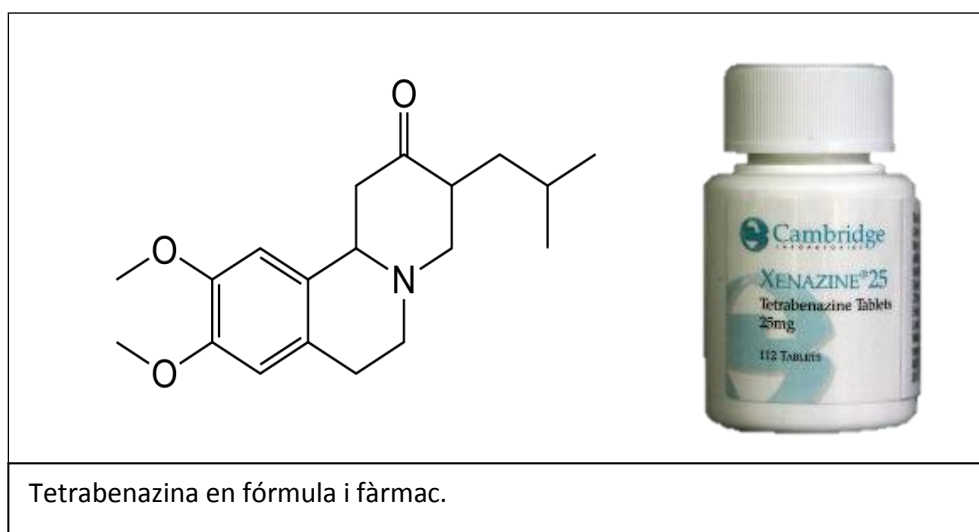
¹⁷ L'amniocentesi és una prova prenatal comuna en la qual s'extreu una petita mostra del líquid amniòtic que envolta al fetus per ser analitzada.

3.7. Tractament

No existeix cura per a la malaltia de Huntington i no hi ha forma coneguda d'aturar l'empitjorament de la malaltia. L'objectiu del tractament és reduir els símptomes i ajudar a la persona a valer-se per si mateixa pel major temps i en la forma més còmoda possible.

A mesura que la malaltia progressa, la capacitat de tenir cura del pacient declina. Tot i que hi ha hagut relativament pocs estudis d'exercicis i teràpies que ajuden a rehabilitar els símptomes cognitius de la malaltia de Huntington, hi ha alguna evidència de la utilitat de la teràpia física, teràpia ocupacional i teràpia de la parla com a benefici per al pacient.

El fàrmac anomenat Tetrabenazina va ser aprovat l'any 2008 per al tractament de la corea en la malaltia de Huntington als EUA. Altres fàrmacs que ajuden a reduir la corea inclouen neurolèptics i benzodiazepines. Els compostos com ara l'amantadina o remacemida encara estan sota investigació, però han mostrat resultats positius preliminars. La Bradicinèsia i rigidesa, especialment en els casos de menors, poden ser tractades amb medicaments antiparkinsonians.



Finalment, els símptomes psiquiàtrics poden ser tractats amb medicaments similars als utilitzats en la població general. Els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina i la mirtazapina s'han recomanat per a la depressió, mentre que recomanen els fàrmacs antipsicòtics atípics per als problemes de psicosi i de comportament. Es recomana d'entrada el tractament neuropsiquiàtric ja que els pacients poden requerir tractament a llarg termini amb múltiples medicaments en combinació.

3.1.7. Recerca al Institut Nacional de Ciències Neurològiques (INCN), Perú.

Al Perú, a l'any 1950, es dona a conèixer el primer cas de malaltia de Huntington en un pacient de 39 anys, procedent de La Unió, Arequipa, amb una història de 9 parents afectats. La malaltia la va heretar del pare, que era provinent de Cotahuasi, Arequipa.

El 1983, es van presentar les primeres dades sobre l'epidemiologia de la malaltia al Perú, i va cridar l'atenció l'alta prevalença a la província de Cañete - Lima.

Aquest estudi va ser el primer que es realitzà al Perú amb confirmació genètica de la malaltia de Huntington i es correlacionà l'expansió de trinucleòtids CAG, l'edat d'inici i la presentació clínica de la malaltia .

Anys després, el 2010 es va publicar l'estudi clínic-molecular de la Malaltia de Huntington en pacients del "Valle de Cañete, Perú" amb els objectius d'estudiar les característiques clíniques i moleculars de 30 pacients amb Malaltia de Huntington provinents del "Valle de Cañete".

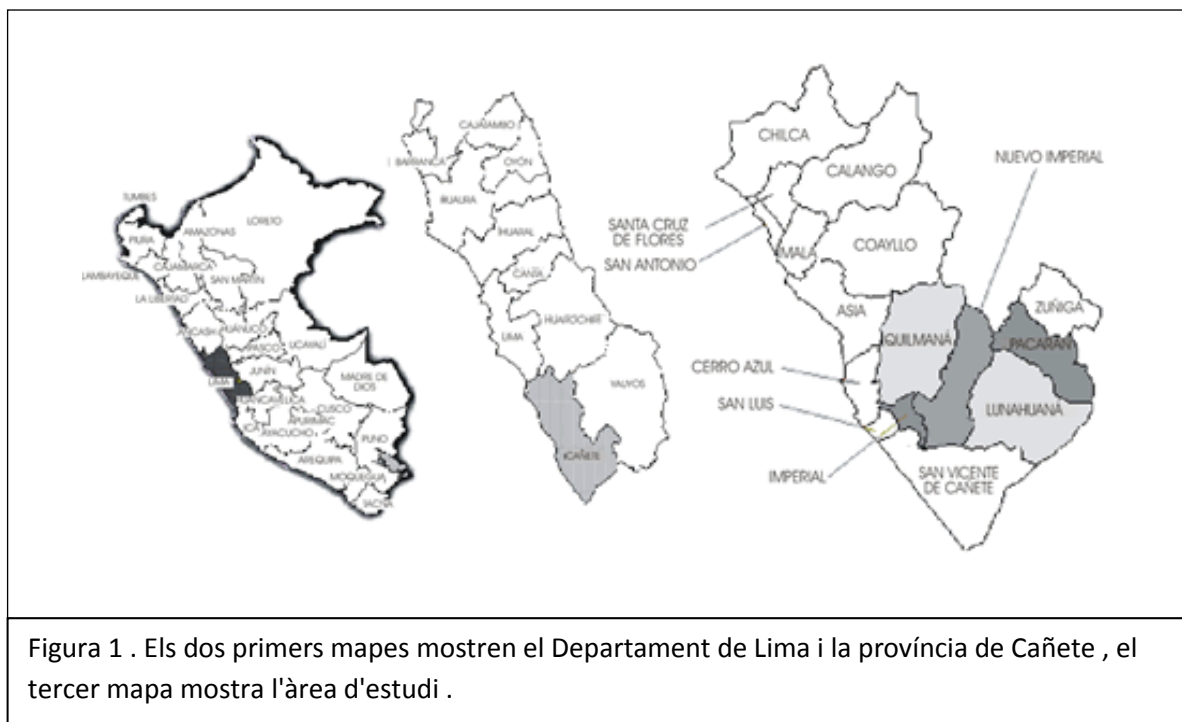
3.1.7.1. Estudi clínic i molecular de la Malaltia de Huntington en pacients del "Valle de Cañete".

✓ Característiques de l'Estudi i criteris de selecció

Es tracta d'un estudi analític de tall transversal realitzat entre l'agost de 2003 i el juny de 2004 pels autors¹⁸ en col·laboració amb la Unitat de Moviments Involuntaris i la Unitat de Neurogenètica de l'Institut Nacional de Ciències Neurològiques del Perú.

La població de l'estudi van ser 30 pacients corresponents a 12 famílies provinents de cinc districtes del "Valle de Cañete": Nou Imperial, Imperial, Pacarán, Lunahuana i Quilmaná (Figura 1) . Les dotze famílies van formar un total de 1397 individus.

¹⁸ Els autors de l'article "Clinical molecular study of Huntington's disease in patients of Cañete's Valley – Peru" van ser el Dr. Luis Torres, el Dr. Mori Quispe, la Dra. Mendoza Cabanillas, el Dr. Montoya Henriquez, el Dr. Cuentas Jara, el Dr. Domínguez Calderón, la Dra. Mendoza Chávez, el Dr. Pérez Díaz i la Dra. Mazzetti Soler.



Es van incloure en l'estudi pacients amb confirmació genètica per RCP (Reacció en Cadena Polimerasa) amb quantificació del nombre de triplets CAG i que tinguessin informació clínica detallada en relació a edat, sexe, història familiar, troballes clíniques, curs de la malaltia i que acceptessin participar voluntàriament, previ consentiment informat.

No es van incloure en l'estudi subjectes amb altres malalties neurodegeneratives o que haguessin consumit neurolèptics o levodopa almenys 6 mesos abans, nens o adolescents amb antecedents de faringitis estreptocòccia o pacients que es negaven a participar en l'estudi.

✓ **Població i mètodes : Estudi analític, transversal .**

Es va estudiar l'ADN de 30 pacients per determinar el nombre de triplets CAG. Dels 30 pacients, 17 eren homes i 13 dones, amb edats compreses entre els 23 i els 71 anys, amb una mitjana de 43.2 anys.

La manifestació clínica d'inici de la malaltia més freqüent va ser la corea. L'expansió dins del límit patològic del triplet CAG de 20 pacients va oscil·lar entre 40 i 56 repeticions mentre que en els al·lels normals estava compresa entre 14 i 33 repeticions.

Deu pacients van presentar rangs entre 36 i 39 triplets. Un pacient amb 43 repeticions va iniciar la malaltia abans dels 20 anys. Així, es va establir una relació entre el nombre de triplets CAG i l'edat d'inici de la malaltia.

TAULA				
EDAT D'INICI DELS SÍMPTOMES EN PACIENTS AMB DIAGNÒSTIC DE MALALTIA PER GRUP D'EDAT I SEXE				
	Edat	Sexe		Total de casos N (%)
		Homes N (%)	Dones N(%)	
	<20	1 (3.3)	-	1
	20-29	7 (23.3)	2 (6.7)	9 (30)
	30-39	2 (6.7)	6 (20)	8 (26.7)
	40-49	3 (10)	2 (6.7)	5 (16.7)
	50-59	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (10)
	60-69	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (13.3)
	Total	17(56.7)	13(43.3)	30(100)

(*) Els percentatges en parèntesi es calculen en funció del total dels cassos.

✓ Estudis de Genètica Molecular

Prèvia a l'extracció de mostres de sang es va obtenir un consentiment informat, on es va detallar l'ús d'aquesta mostra. Es va obtenir una mostra de 5 ml de sang perifèrica dels individus afectats, i dels seus familiars en primer grau, extraient ADN mitjançant els procediments habituals. Posteriorment es va realitzar RCP per determinar el nombre de repeticions del triplet CAG dels individus estudiats.

El processament de la mostra i determinació del nombre de triplets es va realitzar al Laboratori de Neurogenètica de l'Institut Nacional de Ciències Neurològiques i el resultat de l'estudi genètic va ser atorgat al pacient només quan ho va sol·licitar i en cas de menors d'edat se'l atorgarà quan compleixin la majoria d'edat. Els resultats es van expressar de manera global sense identificacions.

Resultats dels estudis genètics: La mitjana de l'edat d'inici dels símptomes va ser 38.5 anys. Per sexes, la mitjana d'edat en homes va ser de 36.82 anys ($DS^{19} \pm 15.72$) i en dones de 40.69 anys ($DS \pm 12.62$). No hi havia diferència significativa respecte a l'edat d'inici i el sexe. Pel que fa a l'edat d'inici de la malaltia, 1 pacient (3.3 %) va presentar la malaltia de Huntington juvenil, 22 pacients (73.4%) van presentar la malaltia de Huntington de l'adult , i 7 pacients (23.3%) van correspondre a la malaltia de Huntington d'inici tardà.

¹⁹ Desviació estàndard: és una mesura de dispersió per a variables quantitatives o quantitats racionals i d'interval. La desviació estàndard és una mesura que informa de la mitjana de distàncies que tenen les dades respecte de la seva mitjana aritmètica, expressada en les mateixes unitats que la variable.

✓ Correlació Clínic-molecular

Es va observar una correlació inversa entre el nombre de triplets CAG i l'edat d'inici de la malaltia. (Figura 2)

L'únic cas amb HD²⁰ juvenil tenia 46 repeticions i va iniciar la malaltia als 18 anys. Els quatre casos amb més expansió (52, 54 i 56 repeticions) van iniciar la seva malaltia en la tercera dècada de la vida. Dels 10 pacients amb triplets dins del rang conegut com a "zona incerta", 7 van presentar inici tardà de la malaltia, amb edats d'inici entre els 53 i 64 anys.

Es va obtenir informació sobre l'edat d'inici dels progenitors en 17 dels 30 pacients, observant-se que en aquells pacients amb transmissió paterna de la malaltia hi havia una tendència a avançar-se l'edat d'inici, amb una diferència mitjana de 6.55 anys.

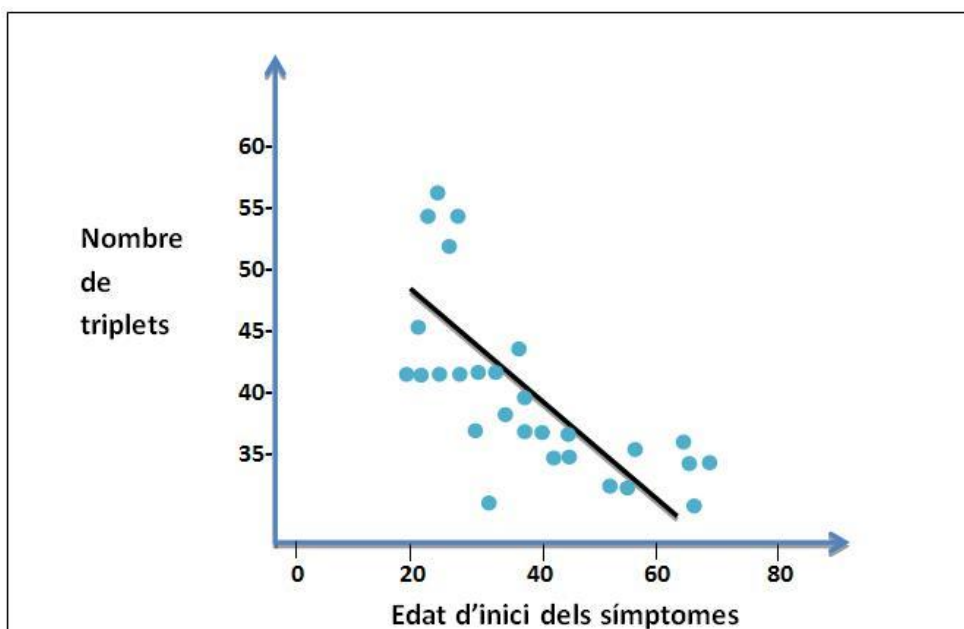


Figura 2. Correlació entre el nombre de triplets CAG i l'edat d'inici de la malaltia.

✓ Conclusions

Encara que el nombre de repeticions està fortament correlacionat amb l'edat d'inici, aquestes dades no seran particularment útils en el diagnòstic presimptomàtic excepte en aquells pacients amb un alt nombre de repeticions. Si l'increment del nombre de triplets és evident en un pacient, això significarà que la persona en risc ha heretat la mutació associada amb la malaltia de Huntington, però no proveirà cap informació referent a l'estat clínic actual del pacient.

²⁰ Huntington Disease, traduït al català com malaltia de Huntington

3.1.8. Recerca amb cèl·lules mare per tractar la malaltia de Huntington

Com s'ha explicat anteriorment, la majoria (encara que no tots) dels símptomes de la malaltia són deguts a la pèrdua de neurones espinoses mitjanes del cervell²¹. Així doncs, els esforços dels científics s'han centrat en l'obtenció de noves MSNs²² per reemplaçar a les danyades.

A l'any 2000 uns metges van trasplantar neurones fetals en el cervell d'un petit grup de pacients amb malaltia de Huntington. Això els va donar una millora a curt termini, tant del moviment com dels símptomes psicològics, però dos anys després de la cirurgia, els símptomes van tornar una altra vegada.

És possible que la millora dels procediments per a l'ús d'aquestes MSNs fetals puguin ajudar en el tractament de l'HD i actualment aquest és un front en què s'està treballant, però hi ha problemes significatius, tant tècnics com científics: per exemple, l'ús de teixits presos de fetus avortats tan sols proporciona una font limitada de cèl·lules que no es poden purificar ni millorar-se.

Els investigadors esperen poder utilitzar les cèl·lules mare embrionàries o les cèl·lules mare induïdes com una font il·limitada de MSNs per al tractament de la malaltia de Huntington. Aquests dos tipus de cèl·lules mare tenen la capacitat de formar tots els tipus cel·lulars del cos, el repte consisteix en trobar la manera en què tan sols produeixin MSNs.

El 2008 es van aconseguir en laboratori les primeres neurones semblants a MSNs obtingudes a partir de cèl·lules mare humanes, però quan van ser trasplantades en rosegadors van mostrar creixement tumoral.

Més recentment, el 2012, dos laboratoris van obtenir MSNs a partir de cèl·lules mare embrionàries humanes amb un protocol que evitava que aquestes formessin tumors. Els trasplantaments d'aquestes MSNs cultivades en laboratori produeixen certa millora del moviment en els ratolins malalts de Huntington. En un dels casos, les neurones també van ser capaces de desenvolupar moltes de les funcions que duen a terme les autèntiques MSNs al cervell. Cal investigar molt més per millorar la qualitat i la quantitat de neurones obtingudes i per confirmar si aquesta eina podria aplicar-se de manera segura i eficaç en pacients humans.

Uns quants estudis recents han demostrat que també és possible obtenir cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPS Cells) de pacients afectats de la malaltia de Huntington.

Un consorci d'institucions d'HD format per sis laboratoris americans i dos europeus va aïllar cèl·lules de pell de pacients i va reprogramar-les per obtenir iPS Cells.

²¹ Les neurones espinoses mitjanes formen part de les neurones del nucli estriat.

²² Del anglès: *medium spin neurons* (MSNs), conegudes en català com a neurones espinoses mitjanes. Són un tipus especial de cèl·lules inhibidores que representen entre el 90-95% de les neurones del nucli estriat dels ganglis basals.

Les iPS Cells obtingudes tenien el mateix codi genètic que els pacients , de manera que les cèl·lules també tenien l'error genètic causant de l'HD i mostraven algunes de les característiques típiques de la malaltia. Els investigadors van corregir el problema genètic en el laboratori de manera que les cèl·lules produïen la forma funcional de la Huntingtina. Les MSNs obtingudes a partir d'aquestes cèl·lules iPS corregides genèticament van mostrar signes de ser saludables: en laboratori van mostrar ser igual de resistents que les MSNs de persones no afectades de la malaltia.

És necessària molta més investigació , però algun dia aquesta aproximació podria arribar a ser una eina important per a ser usada en teràpies cel·lulars



Foto feta al laboratori de biologia cel·lular i neurociències on la principal recerca tracta de l'estudi de cèl·lules mare en la malaltia de Huntington. Agraïments a la Georgina B.

4. Procediments pràctics

Ara, que ja hem adquirit tots els coneixements teòrics sobre les cèl·lules mare i la malaltia de Huntington, podem realitzar la part pràctica. Aquest apartat consta d'una intervenció quirúrgica i un experiment al laboratori. Per una banda, en la intervenció quirúrgica veurem un dels usos de les cèl·lules mare en la medicina estètica.

Per l'altra, enfocarem un experiment que podrà verificar la hipòtesi inicial del treball: Les cèl·lules mare sí tenen efectivitat en un tractament neuroprotector i regeneratiu per millorar la simptomatologia de la malaltia de Huntington.

4.1. Intervenció quirúrgica: usos de les cèl·lules mare en la medicina estètica.

Malgrat l'enorme potencial que les cèl·lules mare alberguen, actualment l'única teràpia d'ús rutinari és el transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques (de sang). A més d'aquest tractament, s'ha demostrat que amb cèl·lules mare embrionàries és possible fer una millora en els símptomes de pacients amb lesió macular²³ sense cap efecte secundari. Per últim, altres usos són possibles gràcies a les cèl·lules mare mesenquimàtiques adiposes, com per exemple la seva aplicació en la medicina estètica.

Gràcies a l'ajut del Dr. Fontdevila i del Dr. Juan Cruz-Gimeno, he tingut l'oportunitat de presenciar l'ús de les cèl·lules mare en el món de la medicina estètica. En el següent apartat, s'explica la metodologia i els resultats obtinguts de la teràpia cel·lular en la medicina estètica.

Vaig tenir la sort poder assistir a dues intervencions quirúrgiques, efectuades en dos pacients malalts de SIDA. Com a simptomatologia secundària d'aquesta malaltia, tots dos presentaven una considerable caiguda de les galtes, a l'alçada dels ossos maxil·lars superiors²⁴.

✓ Objectius de la intervenció quirúrgica.

L'objectiu principal d'aquest procediment era injectar teixit adipós purificat i enriquit amb cèl·lules mare -prèviament tractades-, per omplir els buits de les galtes, reforçar volums, eliminar arrugues i reformar deformitats. Per això, es van aplicar tècniques quirúrgiques i de teràpia cel·lular.

²³ La degeneració macular és una malaltia degenerativa de la zona central de la retina.

²⁴ Ossos que es situen en la cara, per sobre de la cavitat bucal, per sota de la cavitat orbitària (cavitat de l'ull) i lateralment a les cavitats nassals.

- **Procediment de la intervenció quirúrgica**

- ✓ **Liposucció**

Una font rica en cèl·lules mare és el teixit adipós. Aquest teixit, conté cèl·lules mare mesenquimàtiques. Per tant, conté cèl·lules amb capacitat de regeneració cel·lular i tissular.

En el procés de liposucció efectuat, es va treure el teixit adipós de tots dos pacients mitjançant liposucció abdominal. El greix que es treia, sortia mitjançant una cànula i se n'anava cap a una ampolla de conservació.

Un cop extret el teixit gras necessari, es va continuar amb el procediment de teràpia cel·lular.

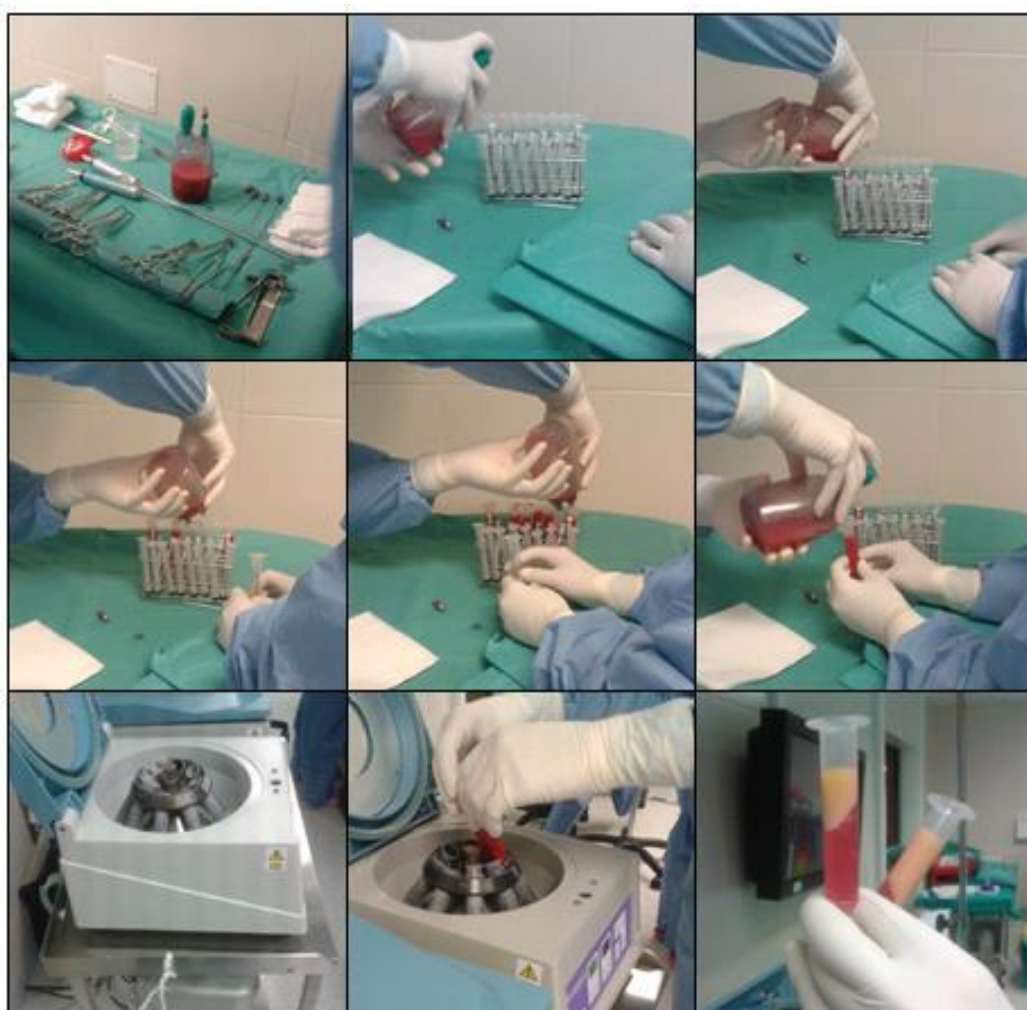


A) Procediment de liposucció. S'aprecia l'esterilització de la zona abdominal.
B) Greix extret en el procés de liposucció a l'ampolla de conservació.

✓ Centrifugació del teixit adipós

El teixit adipós extret, estava format per una massa gran, però com que només es necessitaven les cèl·lules mare, s'havia de fer passar per un procediment de centrifugació. El teixit de l'ampolla, es va introduir en diferents tubs de mida més petita. Finalment, els tubs de mostra plens de teixit adipós es van posar en la centrifugadora (a 2000 revolucions/minut) per poder diferenciar les cèl·lules mare del greix inservible.

Com a resultat, el greix enriquit es va dividir en tres capes força visibles: en la part superior es va trobar el greix inservible, en la part del mig es van trobar les cèl·lules progenitores i en la part inferior va trobar la sang.



Procés de centrifugació del teixit adipós: En la primera i segona fila s'aprecia el traspàs de l'ampolla cap a les xeringues provisionals. En l'última fila s'aprecien el centrifugador i el resultat que dona. En l'última imatge s'aprecien el greix inservible(part superior), les cèl·lules progenitores (al mig) i la sang(a sota).

✓ Transplantament

Després de la centrifugació, l'últim pas fou el transplantament.

De les mostres obtingudes de la centrifugació, es van separar les cèl·lules del greix inservible i es van posar en xeringues d'1ml.

Les cèl·lules obtingudes es van injectar al pòmul del pacient, a raó de 10 xeringues d'1 ml a cada pòmul.

La tècnica d'injecció havia de ser molt precisa, ja que un error podia provocar un teratoma²⁵ en el teixit injectat. Amb anestèsia local, es van injectar cèl·lules mare amb un moviment d'entrada i sortida molt lent. Aquest moviment va expandir al màxim les cèl·lules perquè no es concentrassin en un sol punt, i així es van minimitzar les possibilitats de crear un teratoma.



A les imatges superiors s'aprecia l'aïllament dels progenitors cel·lulars i la seva translació cap a les xeringues d'1ml.

A les imatges inferiors s'observa el transplantament. L'última imatge reflecteix l'expansió del greix enriquit amb progenitors cel·lulars de manera que no es formin teratomes (aquesta expansió quedaria així dins de les galtes).

²⁵ Tumoració que resulta del excés de cèl·lules mare replicant-se en un sol lloc.

✓ Resultats

Els resultats no es van poder veure instantàniament. Això es deu a que la inflamació de la zona tractada no els deixava veure correctament.

S'espera que les cèl·lules al trobar-se en un medi adequat, s'aniran diferenciant cap a les cèl·lules del teixit on es troben. Quan hagin passat unes setmanes els resultats seran més visibles ja que la proliferació cel·lular s'haurà vist augmentada.

✓ Experiència personal

La meua presència dins d'aquest procediment només ha estat possible gràcies a l'ajuda del Dr.Fontdevila, que em va posar en contacte amb el Dr.Juan Cruz Gimeno. Tots dos m'han aportat coneixements que fins el moment no sabia, i aprofito per agrair aquest suport que m'han donat en l'àmbit tant teòric com pràctic. Sense dubte, aquesta oportunitat de veure més a prop uns procediments com aquests ha estat una experiència inoblidable.



Foto feta a la unitat de cirurgia plàstica de l'Hospital Clínic. Agraïments al Dr.Juan Cruz-Gimeno.

4.2. Les cèl·lules mare com a possible tractament per a la malaltia de Huntington

Actualment, molts dels estudis amb cèl·lules mare es basen en l'ús de cèl·lules mare pluripotents induïdes. En el cas que ens ocupa també s'ha utilitzat el mateix procediment, és a dir, s'ha fet servir la pluripotència induïda per arribar a les neurones espinoses mitjanes.

- **Objectius**

Estudiar el desenvolupament d'un ratolí transgènic malalt de Huntington en aplicar la teràpia cel·lular. Com que es vol estudiar la malaltia que afecta directament als humans, s'aïllaran cèl·lules de pell d'un malalt de Huntington humà i es convertiran en cèl·lules mare pluripotents per finalment fer el transplantament a un model de ratolí per veure les millores i el desenvolupament de la simptomatologia.

- **Procediments al laboratori**

- ✓ **Pluripotència induïda**

En aquest pas, el que es pretén és obtenir cèl·lules mare pluripotents a partir de cèl·lules adultes del mateix pacient. En aplicar la pluripotència, la nova cèl·lula mare tindrà el mateix genoma del pacient, i així, en el cas que es faci un possible transplantament, no hi haurà rebuig immunològic.

Un cop obtinguda la cèl·lula mare del pacient, s'introdueixen els factors genètics (Factors Yamanaka), amb la finalitat d'obtenir cèl·lules mare pluripotents. A l'obtenir les cèl·lules mare noves, ens trobem davant d'un problema: com que les cèl·lules adultes són del pacient, les cèl·lules mare tindran el mateix genoma, per tant la mateixa mutació genètica.

Aquest problema es veu solucionat gràcies a l'enginyeria genètica, que modifica la mutació, donant lloc a cèl·lules sense mutació.

Després de fer la pluripotència induïda, les noves cèl·lules mare estan preparades per ser sotmeses als estudis i modificacions perquè es converteixin en neurones, per tant, després del primer pas, es fa la seva congelació, amb l'objectiu que no morin mentre esperen el seu destí dins del laboratori.

✓ Descongelació

Les cèl·lules mare pluripotents induïdes es congelen per fer una correcta conservació en nitrogen líquid (a -190°C). Després d'això, quan es volen estudiar les cèl·lules, cal descongelar-les. Per tant, es treuen del cilindre de nitrogen líquid i es posa en marxa la descongelació. Per fer la descongelació, primer es posa el tub de mostra que conté les cèl·lules en aigua esterilitzada a una temperatura ambient perquè la descongelació no sigui brusca.



✓ **Dels tubs de mostra cap a les plaques de cultiu**

Al trobar-se les cèl·lules en un medi a temperatura ambient es fa la centrifugació. Les cèl·lules s'ubiquen en la part inferior del tub i el medi que estava amb elles s'ubica en la part superior.

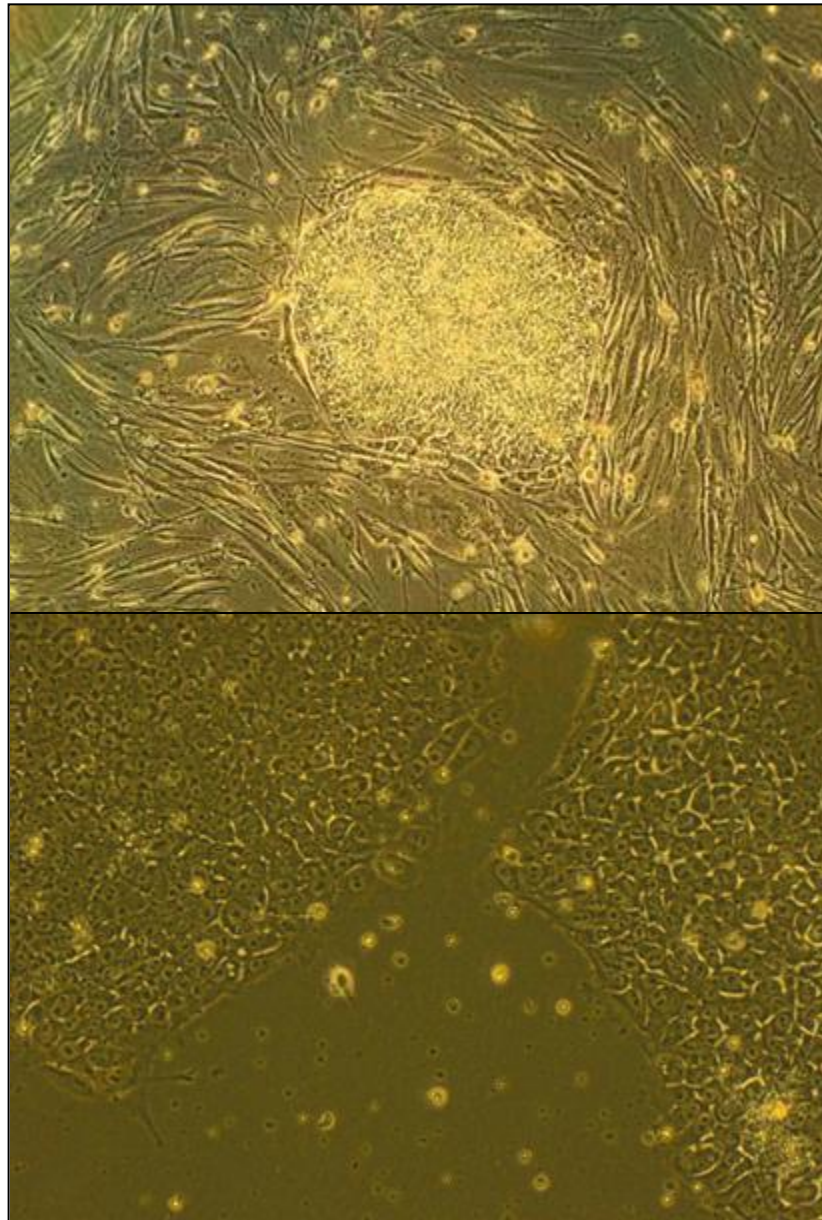
Una vegada localitzades les cèl·lules en la part inferior, es procedeix a treure el medi. En una campana de laboratori, es treu el medi i es posen les cèl·lules en unes plaques de cultiu cel·lular amb un medi de cultiu adequat perquè proliferin.



Després de la centrifugació, en una campana de cultiu cel·lular es traslladen les cèl·lules mare iPS des dels tubs de mostra cap a les plaques de cultiu cel·lular, amb un medi d'alimentació adequat perquè proliferin.

✓ **Proliferació cel·lular**

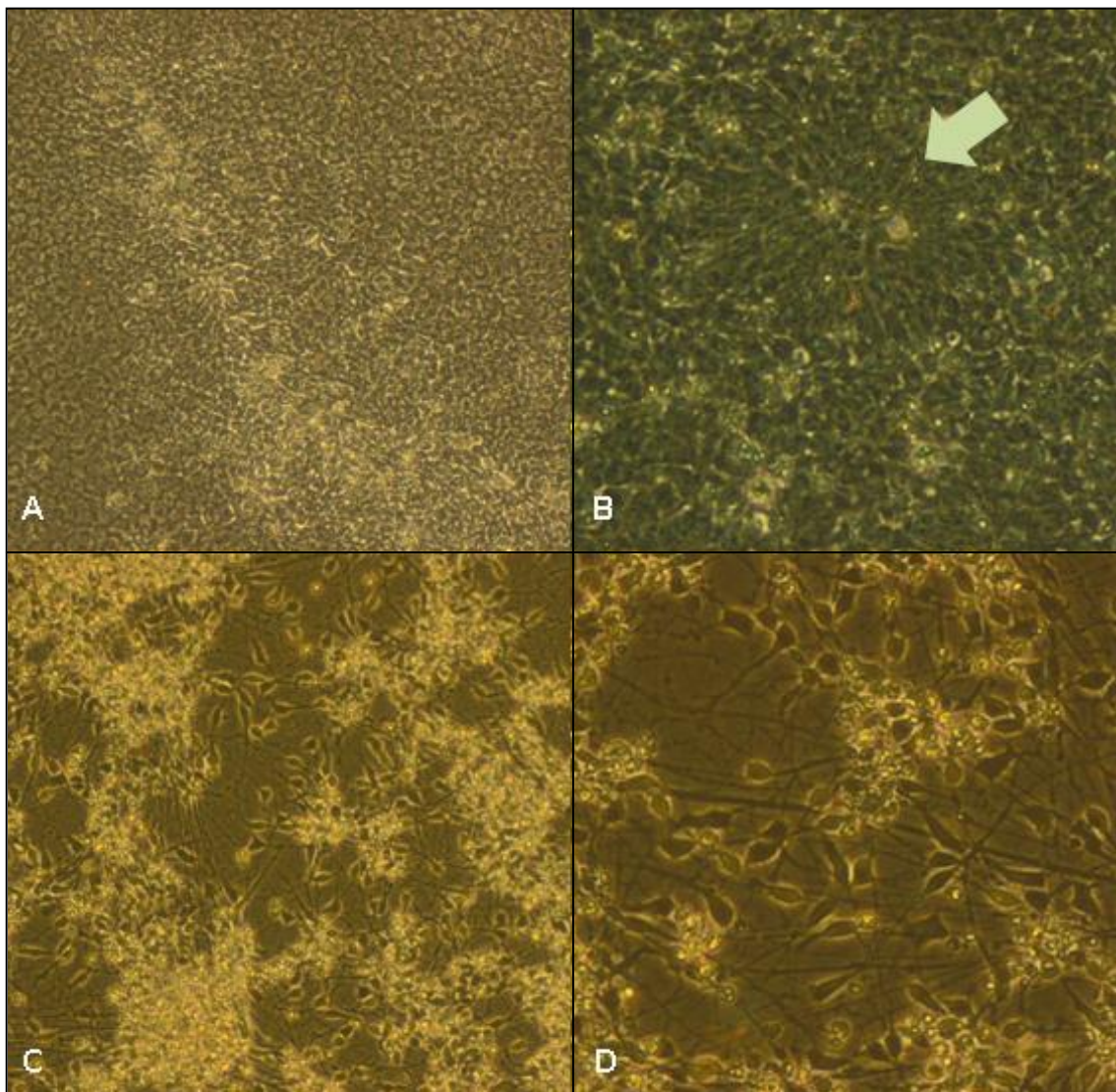
Amb el pas dels dies, aquestes cèl·lules faran divisió cel·lular per mitosi, i s'obtindran més cèl·lules mare pluripotents de les que havien estat cultivades. Perquè aquesta proliferació sigui possible, caldrà posar un medi d'alimentació cel·lular adient en unes condicions adequades de temperatura i de CO₂.



A) Colònia de cèl·lules mare iPS.
B) Fase de proliferació cel·lular.

✓ **Diferenciació cel·lular**

L'objectiu principal de la diferenciació cel·lular és obtenir neurones espinoses mitjanes. Per obtenir aquestes neurones, s'ha de seguir un protocol de diferenciació cel·lular. Al medi de cultiu cel·lular de les cèl·lules pluripotents induïdes s'hi afegeix el medi adequat perquè les cèl·lules esdevinguin en primer lloc, neurones, i després neurones espinoses mitjanes.



Diferenciació cel·lular.

A) Formació de connexions neuronals (part clara).

B) Formació de rosetes neuronals, fase intermèdia entre cèl·lules mare i neurones diferenciades.

C) Diferenciació a neurones espinoses mitjanes (de forma allargada).

D) Neurones espinoses mitjanes totalment diferenciades.

✓ Suport de les neurones espinoses mitjanes

El creixement de les neurones espinoses mitjanes ha de ser amb la intervenció d'unes altres cèl·lules: els astròcits. Dins del cervell, els astròcits formen pilars que fan de suport de les neurones espinoses mitjanes. Els astròcits són un tipus de cèl·lules del cervell que s'ubiquen entre la sinapsi neuronal i els vasos sanguinis. Compleixen diferents funcions com ara la diferenciació cel·lular o el suport nerviós.

En aquest experiment, els astròcits serien el suport de les neurones espinoses mitjanes del cultiu principal. Per tant, caldrà fer la extracció i el cultiu d'astròcits paral·lelament al cultiu de neurones espinoses mitjanes.

Per fer l'extracció d'aquestes cèl·lules es treu el cervell a ratolins de 2 dies post-naixement. Després, s'extreuen les meninges que cobreixen l'encèfal i el tub neural, ja que aquestes meninges tenen un poder de proliferació important. Com que només es vol veure el potencial de les cèl·lules mare espinoses mitjanes, la membrana de les meninges ha de ser estreta.

A continuació, es procedeix a extreure els ganglis basals i l'hipocamp per quedar-nos amb els hemisferis cerebrals. Un cop es tenen aquests hemisferis, es conserven en un tub de mostra.

Seguidament es procedeix a treure els astròcits dels hemisferis. Per fer això, primer s'ha de centrifugar la mostra, per aconseguir decantar les cèl·lules al fons del tub. Després, es treu el medi i només es queden els astròcits, els quals s'han de posar en un medi de cultiu perquè proliferin.

Passat un temps de proliferació s'hauran d'unir tots dos cultius (el de neurones mitjanes amb el d'astròcits), ja que s'ha d'aconseguir la connexió entre els mencionats tipus cel·lulars.



A i B) Cervells de ratolí vistos des d'una lupa.

C) Traient les meninges del cervell.

D) Els hemisferis cerebrals i les meninges tretes (membranes més petites).

E) Fent el procés de cultiu d'astròcits.

✓ **Transplantament cel·lular en ratolins modificats genèticament**

L'objectiu principal de l'experiment consisteix en millorar la simptomatologia de la malaltia de Huntington mitjançant la teràpia cel·lular. Per això es pretén contrarestar la degeneració neuronal amb una protecció i regeneració de les neurones. Com que ja s'han fet els cultius de cèl·lules mare, només falta el transplantament.

Els transplantaments de progenitors neurals es realitzen principalment en ratolins transgènics. Es procedeix a fer el transplantament amb les tècniques adequades en la zona del cervell que està afectada per la malaltia: els ganglis basals. Després del transplantament, els ratolins es sotmeten a exercici continu, ja que l'exercici fomenta el correcte desenvolupament de les cèl·lules mare i les seves divisions.



Transplantament cel·lular en model animal de ratolí transgènic.

✓ Verificació de resultats

Els resultats dels experiments resulten difícils de veure, ja que els models animals no sempre mostren els mateixos símptomes que mostren els humans. Per exemple, els pacients amb malaltia de Huntington humans solen mostrar corea mentre que els models animals no ho fan. Llavors s'han d'idear estudis més rigorosos per mesurar els problemes de moviment dels animals, com ara col·locar-los en una barra giratòria i veure el progrés. Els ratolins amb la mutació de Huntington cauen abans, cosa que indica que tenen problemes de moviment, encara que no tinguin corea físicament. Mentre que els ratolins tractats amb cèl·lules mare solen durar més temps en la barra giratòria i milloren els símptomes de la patologia en un 20%.



Prova dels moviments motors dels ratolins.

5. Conclusions

Al llarg del meu treball he arribat a diverses conclusions de molta importància, tant pel que fa a les pràctiques com pel que fa a la meva experiència personal.

Pel que fa a la part experimental, en primer lloc, he confirmat la meua hipòtesi: El món de les cèl·lules mare ens dona l'oportunitat de millorar els símptomes clínics de la malaltia de Huntington en els models de ratolins. Aquesta millora de la simptomatologia suposa un 20% de reducció en el trastorn del moviment. Tot i així, encara calen molt més anys de recerca per arribar al possible ús clínic d'aquesta nova eina.

En segon lloc, he comprovat que ara per ara, la utilització de les cèl·lules mare en la medicina clínica no és gaire rutinària ja que la medicina regenerativa encara és una font d'investigació molt extensa.

Pel que fa a la meua experiència personal en el treball, he pogut veure que al Perú, concretament a la zona d'Ica, la malaltia de Huntington ha estat perjudicant a moltes famílies generacions rere generacions.

A més a més, he volgut comparar l'evolució de la malaltia entre els malalts del Perú i els de Catalunya.

D'una banda, la diferència rau en que al Perú, els malalts de Huntington viuen en condicions precàries i sense gaire ajut. Els malalts conviuen en zones concretes sense associacions que els ofereixin suport i consells, cosa que explica la continuïtat de la malaltia entre generacions.

Per altra banda, a Catalunya existeix l'ACMAH (Associació catalana de malalts de Huntington), una institució que dona molt de suport als malalts perquè tinguin una millor qualitat de vida, oferint consell genètic, teràpies per millorar els símptomes i sobre tot, l'oportunitat de conviure amb gent malalta i gent sana.

Per finalitzar, m'agradaria comentar que estic molt satisfet d'haver pogut aconseguir tots els meus objectius respecte al treball de recerca, i que això m'ha permès consolidar els meus coneixements i refermar els meus desitjos de cara a realitzar una carrera de salut o d'investigació.



Visita al parc de recerca biomèdica de Barcelona amb el meu amic David.

6. Agraïments

Tinc un profund deute de gratitud amb tantes persones que m'han ajudat a dur a terme aquest treball que, per anomenar-les totes, caldrien moltes més pàgines. He volgut destacar les següents:

Al meu germà Victor i als meus pares, la Martha i l'Alfredo, per tot el suport al llarg de la meua vida i perquè gràcies als seus esforços, mai ha faltat una poma sobre la taula.

A la professora Mireia Mora, la meua tutora del treball de recerca, sense ella aquest treball no hagués estat possible. Per la seva paciència, les correccions i els ànims que m'ha donat per poder continuar el treball.

Al Dr. Josep M. Canals, per donar-me l'oportunitat de treballar junt al seu equip de laboratori al llarg de tot el treball i per proporcionar-me tots els coneixements necessaris sobre la malaltia de Huntington i les cèl·lules mare.

Al Dr. Marco Straccia, per ensenyar-me i aconsellar-me al llarg del treball, per solucionar els meus dubtes i fer possible tota la part pràctica en el laboratori.

A la Georgina, al Jordi, a la Mònica i a la Inés, per donar-me l'oportunitat de viure amb ells els estudis de les cèl·lules mare dins del laboratori.

Al Dr. Fontdevila i el Dr. Juan Cruz-Gimeno, per donar-me l'oportunitat de viure de prop les intervencions quirúrgiques.

Al professor Lluís Moragues, per solucionar els meus dubtes respecte a les estadístiques de l'estudi fet al Perú.

A la professora Anna Rodríguez, per viure junt amb mi les millors experiències que vaig tenir al realitzar el treball. Pel suport i el seu interès a solucionar els últims problemes tècnics que es van presentar.

Al professor Santi, per ajudar-me a fer la portada del treball.

A la Dra. Pilar Mazzeti, ex ministra de salut del Perú, sense ella no hagués aconseguit l'estudi molecular de la malaltia de Huntington al Perú.

Al Dr. Xavier Estivill, per explicar-me i brindar-me els seus coneixements sobre la malaltia de Huntington.

Al Dr. Fernando Berrendero i a la Dra. Aurora Sánchez, pel seu interès en ajudar-me i per donar-me l'oportunitat de fer les respectives entrevistes.

A la María Lourdes Aldea, pel suport al llarg del treball i pels coneixements sobre l'anatomia i fisiologia dels ganglis basals.

Al Christian i al Christopher Ramos, per solucionar els meus dubtes respecte al coneixement patològic de la malaltia de Huntington i l'estudi anatòmic del cervell.

Al CMRB, centre de medicina regenerativa de Barcelona, per permetre'm l'accés a les seves instal·lacions i poder veure de prop els seus estudis amb cèl·lules mare.

Per últim, reconec el meu immens deute amb l'ACMAH, per obrir-me les portes a la seva institució i fer-me viure experiències inoblidables juntament amb els pacients de Huntington.

7. Annexos

7.1. Entrevista a la Dra. Aurora Sánchez

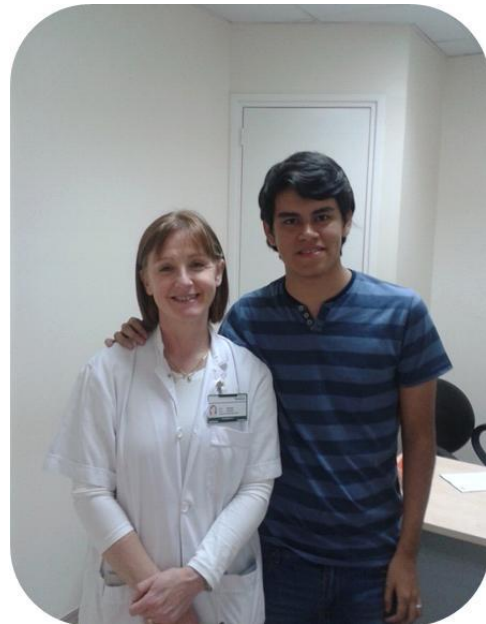
La Dra. Aurora Sánchez treballa actualment al centre de diagnòstic biomèdic de l'Hospital Clínic i ha fet aportacions rellevants sobre malalties genètiques.

La genètica és un món ampli i difícil però que avui en dia té molta importància. Què la va fer especialitzar-se en genètica i bioquímica?

De fet va ser per casualitat. Va arribar un moment en el que havia de decantar-me per una especialitat i vaig trobar un forat en la genètica, el que abans s'anomenava Servei de Genètica. Vaig provar, realment per casualitat i curiositat, ja que els meus coneixements sobre genètica no eren amplis perquè al llarg de la carrera de medicina es dona molt poc de genètica.

Llavors aquest món nou em va agradar molt, moltíssim. Em van agradar molt el consell genètic i la genètica clínica, la citogenètica també, però més les dues que t'he dit abans.

A partir d'aquest moment em vaig enamorar de mica en mica del que en realitat és la genètica i em vaig quedar aquí. Sense dubte va ser per casualitat, no va ser



vocacional, em vaig especialitzar pels coneixements que la genètica m'aportava i encara segueix aportant-me.

Què es el que més li agrada del seu treball?

Sense dubte el que més m'agrada del meu treball és la clínica diària. És a dir, el contacte amb el pacient definitivament és el que més m'agrada.

Quina considera que ha sigut la millor aportació que ha fet en el món de la genètica?

(Riu) Home considero que he fet molt poques aportacions i molt modestes, totes molt modestes. De la que em sento més orgullosa sense dubte és la petita aportació que vaig fer per al bon tractament i la bona praxis pel que fa a la malaltia de Huntington.

En la seva experiència i al llarg del seu treball, com ha evolucionat la genètica en tots aquests anys?

Ha fet una evolució molt ràpida i molt important. S'ha de tenir en compte que des de que jo vaig començar a dedicar-me a la genètica fins avui s'ha arribat a seqüenciar tot el genoma humà i això ha sigut molt important. Tot això permet unes vies de diagnòstic molt àmplies de les quals encara ignorem moltes coses. És a dir, realment sabem la seqüència del nostre genoma però no sabem quina relació hi ha entre un gen i un altre, això ens obriria moltes portes. Tot i així, hi ha hagut una evolució molt gran, una evolució que encara no hem sabut digerir correctament. Ens calen més anys per esbrinar el que ens diu el nostre genoma.

Abans d'arribar a l'ús clínic, s'ha de fer molta investigació. Quina importància creu que té la recerca en genètica en l'actualitat? ... i en el seu ús clínic?

Són dos coses diferents, per una banda tenim el que és la genètica assistencial i per l'altra tenim el que és el camp de recerca. El camp de

recerca en genètica és infinit, perquè tenim al nostre abast totes les eines, ara, les hem de desenvolupar. Per tant tenim un potencial de recerca immens. Pel que fa de la part assistencial, és la aplicació dels descobriments en la part clínica.

Tots dos camps són realment importants però clar, com arribar a nous mètodes i a la millora del camp assistencial sense una recerca adequada?

Hi ha un munt de malalties d'origen genètic com per exemple la Malaltia de Huntington que afecta el sistema nerviós central. ¿Què ens ha aportat la genètica per saber més sobre aquesta malaltia?

Home doncs ha sigut molt important, perquè pensa que en poc temps, desde que la malaltia va ser descrita per George Huntington en el segle XX fins ara hem fet moltes descobertes. Clínicament hem avançat molt poc perquè en George Huntington ja va deixar molt clar quines eren les característiques de la malaltia, però genèticament hem avançat moltíssim. Hem passat des de l'any 1983 que es descobreix la posició del gen, fins el 1993 que es descobreix realment el defecte genètic i a partir d'aquí es pot fer el diagnòstic.

Jo crec que hem avançat moltíssim en la malaltia de Huntington. A més

sabem com la malaltia funciona a nivell proteic, ja sabem que és una malaltia de guanys i excessos, aportacions molt importats per a una possible terapèutica.

La malaltia de Huntington és de caràcter autosòmic dominant, és a dir la probabilitat de cada descendent d'heretar el gen defectuós és del 50%... Ens podria comentar les proves genètiques a les quals es pot sotmetre un malalt o un possible malalt de Huntington?

Sí, a veure... Quan tenim un individu que és fill d'un pacient afectat i sabem que té un 50% de risc de patir la malaltia s'ha de tenir en compte que la malaltia és de presentació tardana, per tant sovint apareix en la quarta dècada de l'individu. Quan apareix, l'individu probablement ja té descendència, aquesta és la part lletja de la malaltia.

Doncs aquests individus, fills del primer malalt tenen un 50% de risc de patir la malaltia i es poden sotmetre a un diagnòstic pre-sintomàtic. És a dir, conèixer l'existència de la possible malaltia abans que aquesta aparegui. Tot això té una implicació ètica molt important perquè hi ha individus que poden no arribar a assumir aquesta realitat, aquesta notícia, al sentir-se afectats encara sense estar "malalts". Llavors les proves s'han de fer amb molta cura en un

context de consell genètic que comprèn perfectament la situació de l'individu respecte a la malaltia, sempre amb el suport psicològic perquè el pacient pugui assumir els resultats.

A més d'això, també hem de donar l'opció de no saber. L'individu pot arribar a no voler saber el seu estat sobre la malaltia i això s'ha de respectar.

Quins són els passos que cal fer per realitzar aquestes proves genètiques?

Normalment, l'individu que està en risc sol·licita al seu metge de capçalera una visita amb un assessor genètic, el qual li donarà totes les facilitats per fer-se les proves amb el suport adequat.

Aquesta malaltia suposa un problema davant el fet de tenir fills. La fecundació in vitro o altres tècniques de reproducció assistida poden ser la solució als problemes familiars?

Si, i tant. De fet així és en la realitat. Els pacients que pateixen la malaltia o que en un futur ho faran, se sotmeten a proves per no tenir fills afectats. Tot i així s'ha de tenir en compte que aquesta malaltia obeeix un fenomen d'anticipació, és a dir que els fills normalment presenten la malaltia abans que els pares. Per tant, la malaltia, amb el pas de generacions es va agreujant de mica en mica. Això fa que

l'individu no vulgui tenir descendència afectada, per aquestes raons hem de recórrer a tècniques de fecundació *in vitro* amb diagnòstic pre-implantacional o amb donació de gàmetes de donants o amb diagnòstics pre-natals.

Per raons que encara es desconeixen el gen defectuós ocasiona danys en les cèl·lules nervioses dels ganglis basals i el còrtex cerebral. ¿Creu que quan es descobreixin tots aquests mecanismes desconeguts es podrà curar la malaltia?

Bé, curar la malaltia igual no, però que no arribi a presentar-se la simptomatologia és molt probable. Si nosaltres aconseguim que la proteïna, la Huntingtina, no torni a entrar el nucli que és quan exerceix el mal, segurament aconseguirem que els símptomes no es presentin. Llavors no podrem parlar d'una cura però sí d'una "semi-cura".

Ens pot aportar la teràpia gènica a un tractament futur per a la malaltia de Huntington?

És possible. El que passa és que la teràpia gènica en aquest cas consistiria en reparar el gen defectuós, de fet aquesta seria l'única forma de curació total de la malaltia...Tot i així, la veig una mica

llunyana, encara que no perdo les esperances.

Per finalitzar, que ens diria als joves que encara ens estem formant i volem estudiar en un futur carreres relacionades a la ciència, a la investigació o a la sanitat?

Home, us animaria molt perquè és un món apassionant i un món molt molt bonic. I és clar, cada vegada descobreixes coses noves que pots relacionar amb altres i això t'obre unes expectatives tremendes.

És molt bonic, si t'agrada la sanitat, si t'agrada veure feliç a un pacient jo t'animaria a fer-ho indubtablement. A més que es necessita, és una experiència molt agradable.

“L'evolució genètica ha sigut molt gran, no hem sabut digerir-la correctament.

Ens calen més anys per esbrinar què és el que ens diu el nostre genoma”.

El Dr. Fernando Berrendero és neuro-farmacòleg. Treballa al Parc de recerca biomèdica de Barcelona. Els seus articles obren les portes a noves teràpies a dependències d'origen nerviós.

Unir el món de la neurologia amb el de la farmacologia és un repte a gran escala. Què el va conduir a especialitzar-se en neuro-farmacologia?

Casualitats de la vida. Vaig estudiar farmacologia a Madrid perquè sempre m'ha agradat la química que ens construeix i la que ens repara. Vaig tenir l'oportunitat de treballar en un laboratori de neurociències, on vaig decidir que aquest món era el meu. En un començament, quan era universitari volia tractar el càncer, però no me'n penedeixo de formar part de les neurociències, d'això tan complicat. De fet, no les canviaria.

Certament la recerca és la base de futurs tractaments clínics, com d'important és avui dia la recerca en la neurologia?

La recerca és el primer pas per arribar al futur clínic, als pacients. La recerca és important perquè sense ella la clínica no existiria i per tant l'eficàcia dels tractaments tampoc, és per això que és tan important. I no solament en la neurologia, això s'aplica en totes les branques.



Creu que l'estat finança de manera correcta les recerques? Com ha afectat la crisi als científics?

La crisi afecta directament. L'entitat de l'estat que finança les recerques és el "Banc Nacional de Recerca" que cada any fa convocatòries perquè els investigadors presentin els seus projectes. Et comento això perquè aquest 2013 aquesta entitat encara no ha fet les convocatòries, faltant 3 mesos perquè acabi l'any.

Darrere d'un fàrmac o una droga hi ha una llarga història, i darrere de la història hi ha protagonistes; a més dels

científics ens trobem els models animals. Què aporten els animals de laboratori a la recerca neuro-farmacològica?

Els animals de laboratori són fonamentals en el camp de la recerca. Si parlem de neuro-farmacologia fan aportacions impressionants, des del camp psiquiàtric podem estudiar els seus comportaments i addiccions fins al camp netament físic com a trastorns motors. Tot això ens aporten els models animals, però cal ser molt rigorosos ja que darrere de la recerca hi ha un comitè ètic que ho està moderant tot.

Al llarg dels anys, les comunitats científiques han buscat cures definitives per a moltes de les malalties neurodegeneratives com la malaltia de Huntington, el Parkinson, l'Alzheimer, l'esclerosi múltiple...entre d'altres. Creu vostè que en un futur aquestes malalties es podran guarir?

Esperem que sí, l'últim a perdre és l'esperança. Perquè una malaltia d'aquest calibre es guareixi s'han de descobrir els mecanismes que la causen, com actuen sobre el cervell i com podríem reduir-les. Mentre que no se sàpiguen els perquè encara ens enfrontarem a un futur llunyà.

Existeix alguna relació entre el sistema cannabinoide i les malalties neurodegeneratives com la corea de Huntington?

Sí, els cannabinoïdes participen en la sinapsi motora i emocional. Per

relacionar-los directament amb la corea de Huntington hem d'esmentar als inhibidors de recaptació. Aquests inhibidors actuen sobre neurotransmissors des de la sinapsi fins a les neurones pre-sinàptiques, en aquest cas el neurotransmissor seria l'àcid gamma-amino butíric. Aquests inhibidors bloquejarien la recaptació del GABA que s'encarrega en alguns casos de reduir l'activitat motora. Per tant, aquests inhibidors per recaptació del sistema cannabinoide s'oposarien a aquest efecte que genera el GABA i en efecte a la hipoactivitat, que és el que fa falta en un pacient de Huntington.

Segons tinc entès, en la seva tesi va tenir l'oportunitat d'experimentar un possible ús dels cannabinoïdes en la malaltia de Huntington, Quins resultats va obtenir de la seva hipòtesi? Per què Huntington i no una altra malaltia?

Perquè la malaltia de Huntington era una malaltia rara, que pocs coneixien. L'interès per la malaltia va ser fruit d'una mescla d'emocions i neguits. El fet que aquesta malaltia no es pugui guarir i que a més en gairebé tots els casos acabés en suïcidi va cridar la meua atenció.

Pel que fa als resultats, van ser una mica decebedors, ja que no succeïa el que esperava. Mentre tractaves de millorar els moviments motors el ratolí queia en depressió i tot es tornava més difícil i en conseqüència els resultats no van ser els millors que diguem...

Tracta habitualment amb pacients o es dedica del tot a la recerca?

Em dedico a la recerca, així que no tracto directament amb pacients. Encara que participo en el comitè ètic sobre assajos en humans, pot ser que aquí hi hagi una relació en el meu cas, però no directament.

Quina creu que ha estat la seva millor aportació al món de les neurociències?

Al contrari, crec que les neurociències m'han aportat coses a mi, com per exemple la paciència. Imagina't que estàs esperant uns resultats sobre un model de ratolins, fa 2 mesos has estat treballant molt: posant catèters, criant als animals, tractant que no s'estressin. I arriba el dia de la prova final o decisiva i de tots els ratolins se't moren la 3era part. Tot això és molt dur, i cal ser realment pacient perquè donin els seus fruits, això és la que les neurociències m'han aportat.

Si et refereixes als articles que he publicat o els estudis que he fet, crec que el que tractava sobre orexines és molt interessant. Però és una cosa més del que faig, solament espero que serveixi per a algú en el futur.

Què és el que més li agrada de la seva vocació com a científic?

Si sóc sincer, el desafiament intel·lectual, la curiositat que m'aporta la ciència i l'aportació que li retorno jo al futur.

Sens dubte és aquesta il·lusió d'enfrontar la ciència, d'aprendre.

Per finalitzar, fa aproximadament un mes es va publicar en la revista *Biology Psychiatry* un estudi realitzat pel seu equip de laboratori. Aprofito per felicitar-lo i si em permet, per preguntar-li si podria resumir-nos una mica la història d'aquest estudi sobre “les hipocretines com una possible diana farmacològica per tractar la dependència al cànnabis”?

Aquest és l'estudi que et comentava abans. Va començar l'any 2007 i en resum, tractem de demostrar que les hipocretines, que es trobaven curiosament en unes poques neurones, tenien relació amb l'addicció a la nicotina i no solament això sinó que podrien suposar un tractament farmacològic per tractar la dependència al cànnabis, cosa que fins ara no es podia regular amb fàrmacs...

Els resultats van ser molt clars i vam estar molt contents. Sens dubte l'esforç va donar els seus fruits i pel complicat que va ser va fer gran el mèrit.

“Amb una malaltia neurodegenerativa l'últim a perdre és l'esperança”.

7.3. Entrevista al Dr. Josep M. Canals

El Dr. Canals és el cap del departament de biologia cel·lular i neurociències de l'Hospital Clínic. Les seves publicacions han aportat a la comunitat científica nous coneixements sobre les cèl·lules mare i la malaltia de Huntington.

Pel que he après aquest any, tant les neurociències com la biomedicina resulten dos mons compatibles i sorprenents. Què li va conduir a fer investigació sobre biomedicina i les neurociències en general?

L'interès que tenia des de feia temps. No tant en neurociències perquè jo vaig començar més interessat amb coses de biologia molecular i clonació. Així doncs, quan vaig buscar feina, vaig trobar-ne una que encaixava amb el que jo volia dintre del departament en un projecte de neurociències. Llavors vaig començar a estudiar neurociències i treballar en això.

Què es el que li dona més satisfaccions del seu treball?

Evidentment quan publiques. Sobretot ara, el que em dona més satisfaccions és que tens una hipòtesi i hi ha gent treballant per comprovar que aquesta hipòtesi sigui veritat. De fet, fa aproximadament 10 anys, en vaig proposar una d'hipòtesi i està donant resultats. Evidentment, enmig d'aquest procés hi ha hagut publicacions, però clar, això que has

proposat fa temps i ho has portat una vegada darrere l'altra, has perseverat amb la idea, doncs al final veus que aquesta idea era correcta i et dona una satisfacció inimaginable.

Tenint en compte aquells articles en els que ha participat. Quina considera que ha sigut la millor aportació que ha fet en les neurociències?

En quan a treball propi, és a dir, portat per mi en el laboratori, considero que la millor contribució que he fet és demostrar que el BDNF és una molècula essencial en la malaltia de Huntington. Que té un paper importantíssim per a l'aparició i la severitat de la malaltia. En quant al treball conjunt, crec que una aportació destacable ha estat la determinació de nous factors de transcripció que no estaven descrits fins al moment en el desenvolupament del nucli estriat.

Al llarg de la seva experiència, com han evolucionat les neurociències en el camp de la investigació?

En els últims 20 anys, les neurociències, sense dubte, han evolucionat d'una manera sorprenentment exponencial. Jo vaig començar a fer recerca des dels anys 90 en neurociències, i és clar, els mètodes que hi havia abans i els mètodes que hi ha ara no tenen res a veure. Com et deia, el creixement ha sigut exponencial, però és una pena que s'ho estiguin carregant tot econòmicament.

Just aquesta era la següent pregunta. Creu que aquesta evolució, a nivell local, s'ha vist aturada per la crisi?

Si, més que aturada s'ha vist! Ara aquesta evolució està minvada. Vull dir, hi ha gent molt bona que conec i està buscant laboratoris fora per marxar. És clar, no estem parlant de gent mediàtica, que surt per la TV, però sí de gent que publica en les millors revistes del món. Llavors, la crisi està fent marxar tota aquesta gent.

“En els últims 20 anys, les neurociències han evolucionat, sense dubte, d'una manera sorprenentment exponencial”.

Avui en dia, malalties d'origen nerviós com ara la malaltia de Huntington, l'Alzheimer, el Parkinson i moltes de les atàxies, no tenen una cura o tractament definitiu. Com són les expectatives d'aquestes malalties avui en dia? Creu que aquestes malalties tindran cura en un futur?

Comencem per la segona pregunta per ser optimistes. Sí, jo crec que tindran cura en un futur, però aquest futur no serà immediat. Tampoc puc assegurar que serà en molt de temps, perquè la ciència a vegades fa salts que un no s'espera. Hi ha descobriments que trenquen barreres i això mai es pot predir. Però les expectatives a curt termini no existeixen. Encara s'ha de fer molta recerca.

Si que hi ha alguna expectativa bastant propera (entre 5 a 10 anys), sobretot per fer teràpies de neuroprotecció. És a dir evitar que la degeneració progressi.

Les cèl·lules mare ens obren les portes i encenen una llum més d'esperança pel tractament de moltes d'aquestes malalties. Com ha evolucionat la medicina regenerativa pel que fa a les malalties nervioses?

Pel que fa a la medicina regenerativa en malalties nervioses, s'han fet alguns assajos clínics i no han funcionat. S'han fet trasplantant progenitors neurals, de fet en humans s'han trasplantat en diferents pacients de Parkinson i Huntington, però no van funcionar. Es van fer entre els anys 1980 i 2000 però els resultats van ser molt escassos.

Personalment, jo hi crec poc en la medicina regenerativa com a tal. És a

dir, intentar substituir cèl·lules i que facin la funció i tot això... El que passa és que les cèl·lules mare si que ens aporten molt bon models per estudiar fàrmacs i els processos de neurodegeneració. Poder tenir cèl·lules mare d'un pacient con un mètode iPS que tu després puguis diferenciar en una neurona i saps que aquella neurona en una placa de cultiu té el Huntington del pacient, és un model excepcional que fins al moment no es tenia.

El seu equip de laboratori treballa amb la malaltia de Huntington i les cèl·lules mare. Ens podria explicar una mica sobre com va sorgir aquest equip i com ha anat evolucionant?

Jo vaig acabar la tesi doctoral el 1996, i me'n vaig anar a fer un post-doctorat fora per la situació econòmica del moment. Vaig començar a treballar amb cèl·lules mare per al tractament del Parkinson. Així doncs, em va fascinar tot el tema i tot el futur que suposava. Quan vaig tornar, vaig guanyar una plaça al Ramón i Cajal i amb aquesta plaça ja vaig començar a demanar projectes i a plantejar els estudis de teràpia cel·lular per Huntington. Això va començar cap a l'any 2001-2002. Es va muntar aquí el grup i al 2004 va sortir la primera publicació.

I aquesta publicació de què tractava?

Aquesta publicació era sobre la diferenciació de les cèl·lules mare cap a les neurones del nucli estriat. Bàsicament vam publicar que l'activitat

sinàptica quan induïem cèl·lules mare ajudaven a la diferenciació neuronal.

Perquè va triar la investigació sobre cèl·lules mare? i perquè, entre tantes malalties neurodegeneratives, va triar la malaltia de Huntington?

Vaig triat la malaltia de Huntington, perquè quan vaig acabar la tesi, vaig venir a treballar amb el Dr. Jordi Alberch que estudiava Huntington. I era una malaltia que quan la comences a conèixer i comences a conèixer a la gent que té Huntington realment és impactant perquè no tenen res, no tenen cap tractament. Vull dir que amb un pacient de Parkinson pots controlar molt la simptomatologia amb Levodopa però per Huntington no hi ha absolutament res que els ajudi. A més quan veus als pacients (que tu també ho has viscut) i parles amb ells o fas alguna exposició és sorprenent, perquè clar, ells et diuen "Jo no vull que em curis a mi, jo vull que curis al meu fill que tindrà Huntington" i veus realment la magnitud del problema. Això em va enganxar molt pel que fa a Huntington. I en quan a cèl·lules mare, va ser el coneixement sobretot i la potencialitat de què gaudeixen.

Hi ha resultats prometedors respecte a la teràpia de la malaltia de Huntington amb cèl·lules mare en el models animals que s'estudien?

Hi ha resultats prometedors però no tant amb models animals. Com et deia, els resultats prometedors jo crec que són més els fets de poder agafar una cèl·lula mare i posar-la en una placa de

cultiu i allà estudiar com avança el model in vitro de la malaltia. També utilitzem les cèl·lules mare per modificar-les genèticament, per afegir factors tròfics i trasplantar-les com a bombes, o sigui administradors de factors tròfics en cervells de ratolins transgènics.

L'anatomia d'un ratolí respecte a la d'un humà és molt diferent. Per exemple, en la malaltia de Huntington, els ganglis basals dels ratolins són diferents als humans. Això suposa un problema?

Són i no són diferents. És a dir, anatòmica i estructuralment són diferents, però quan tu te'n vas a les poblacions que hi ha dintre d'aquests nuclis no són tan diferents. Com has vist al laboratori, bàsicament la gran diferència és que l'estriat es diu estriat perquè en l'humà, la comissura anterior no està compactada amb un sol *pathway*, sinó que el que fa és formar estries dintre del caudat i putamen que estan junts l'estriat. Però, a nivell de fisiologia i a nivell de grups de cèl·lules i funcionament cel·lular, és el mateix. Llavors encara que tinguin una petita distribució espacial diferent, les connexions que reben i que emeten són les mateixes. Per això crec que el model del ratolí es prou bo.

Els models d'animals més grans serien una millor idea? Vull dir, mentre que el cervell sigui més gran, potser seria més fàcil l'estudi i més proper al cervell humà.

No, no perquè per a la malaltia de Huntington és més difícil. El millor model és el model de ratolí transgènic. De models més grans, n'hi ha. Es va publicar un cop un model de monos transgènics, però que van viure un mes, van tenir problemes i no reproduïen bé la malaltia. Llavors no hi ha un model bo d'animal gran. Sí que hi hauria relació citotòxica, per exemple amb fàrmacs. El problema és que els models amb fàrmacs, es basen en una lesió aguda, no en una lesió crònica com ara la malaltia de Huntington, ja que la mutació es posseeix abans del naixement.

Jo hi crec molt poc en els models d'animals per lesió amb fàrmacs perquè els models transgènics són molt millors. De fet la malaltia de Huntington posseeix el millor model animal transgènic de totes les malalties neurodegeneratives del sistema nerviós central.

“La malaltia de Huntington posseeix el millor model animal transgènic de totes les malalties degeneratives del sistema nerviós central”.

Encara falta molt per arribar a l'ús clínic de la medicina neuro-regenerativa o neuro-protectora?

Pel que fa de la regenerativa si, jo crec que falta molt més. Però pel que fa a la neuro-protectora jo crec que falta molt menys. Podem avançar més en neuro-protecció que no pas en neuro-regeneració. De fet, la "Red de terapia cel·lular espanyola" s'ha centrat en un àrea de neurociències que el que pretén és investigar molt més sobre la neuro-protecció.

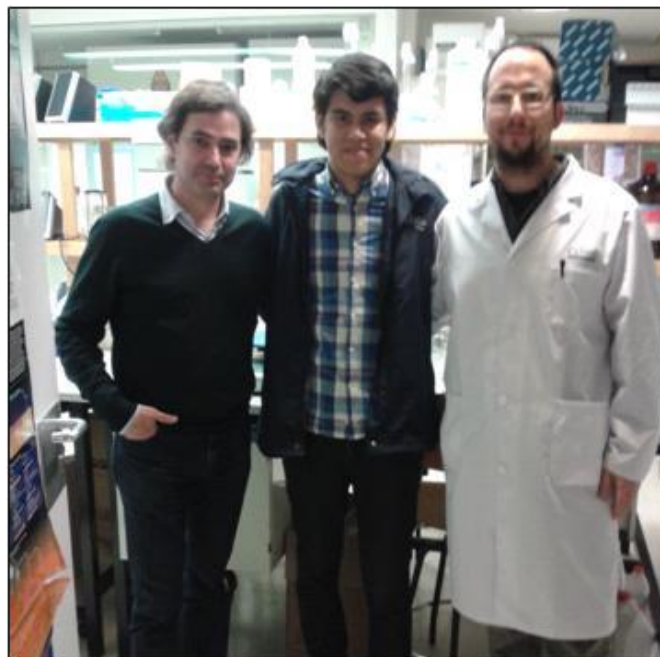
Llavors quan falta aproximadament per arribar al ús clínic de la neuro-protecció?

(Riu) Aquesta és la pregunta que tothom fa i aquesta pregunta no la vull respondre. (Riu) Ja m'agradaria que només faltés 1 dia per arribar a la

clínica, tot i així, en aquests casos, és impredecible.

Per últim, que ens diria als joves que encara ens estem formant i volem estudiar en un futur carreres relacionades a la ciència, a la investigació o a la sanitat?

Jo et donaria ànims, crec que és una cosa que val la pena i que si realment t'agrada és una professió molt bona. Et diria que no ho vegis com un hobby, no és passar la estona, perquè això és una professió. Encara que fer recerca a Espanya no és del tot ben reconegut, trobo que és una professió apassionant i que si realment t'agrada, doncs endavant. Has de lluitar per això i per arribar als teus somnis. Ja saps que sempre hi serem per ajudar-te.



A l'esquerra, el Dr. Josep M. Canals; a la dreta el Dr. Marco Straccia; i al mig, en Kevin Saavedra. Foto feta al laboratori de biologia cel·lular i neurociències.

8. Bibliografía

- ✓ Robins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. 8na edició.
- ✓ Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 18 edició
- ✓ Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica*. 12 edició.
- ✓ Dennis W. Dickson, Roy O. Weller. *Neurodegeneración: Patología molecular de la demencia y los trastornos del movimiento*. 1a edició
- ✓ *Acta médica peruana, órgano oficial del Colegio Médico del Perú*. Vol 25. 2008, Lima- Perú.
- ✓ *Guía sobre la Enfermedad de Huntington*. Ed. Fundació Institut Guttmann. Col. Blocs núm 16.
- ✓ *Trastornos del movimiento. Enfermedad de Huntington*. Esteban Muñoz García.
- ✓ Hernando Rafael "Clinical uses for omental tissue in the central nervous System". *Revista de Neurología*. 16-31 de Marzo, 2006 Vol. 42. 176-180.
- ✓ del Toro D, Xifró X, Pol A, Humbert S, Saudou F, Canals JM, Alberch J. "Altered cholesterol homeostasis contributes to enhanced excitotoxicity in Huntington's disease". *Journal of neurochemistry*. Oct, 2010. Vol 115.
- ✓ Pineda JR, Canals JM, Bosch M, Adell A, Mengod G, Artigas F, Ernfors P, Alberch J. "Brain-derived neurotrophic factor modulates dopaminergic deficits in a transgenic mouse model of Huntington's disease". *Journal of neurochemistry*. Jun, 2005. Vol 93.
- ✓ Torres Ramírez, Luis; Mori Quispe, Nicanor; Mendoza Cabanillas, Marleni; Montoya Henríquez, Jorge; Cuentas Jara, Mariano; Domínguez Calderón, José; Mendoza Chávez, Hilda; Pérez Díaz, David; Mazzetti Soler, Pilar. "Clinical molecular study of Huntington's disease in patients of Cañete's Valley – Peru". *Diagnóstico (Perú)*;45(3):102-108, jul.-sept. 2006.

- ✓ <http://www.e-huntington.com/>
- ✓ <http://es.hdbuzz.net/151>
- ✓ http://en.wikipedia.org/wiki/Huntington's_disease
- ✓ http://ca.wikipedia.org/wiki/C%C3%A8l%C2%B7lula_mare
- ✓ http://www.bionetonline.org/catala/content/sc_cont1.htm
- ✓ <http://www.tv3.cat/videos/1131419>
- ✓ http://en.wikipedia.org/wiki/Brain-derived_neurotrophic_factor
- ✓ http://www.accc.cat/papers/bsoria_cat.pdf
- ✓ <http://www.webconsultas.com/categoria/salud-al-dia/enfermedad-de-huntington>