

## UN BRI DE CIÈNCIA

### Ep 5. Les malalties neuromusculars, amb Gisela Nogales

#### MÚSICA

Les malalties neuromusculars afecten a poques persones però tenen un gran impacte en el seu dia a dia.

La recerca esdevé més important que mai.

**GISELA** *Fer recerques en minoritàries en general pot produir molts avantatges de cara al diagnòstic, el seguiment i fins i tot del tractament dels pacients. Per a aquest pacients a vegades sense recerca no hi ha esperança o no hi ha futur i la realitat és aquesta, no? Si no coneixem bé a què ens estem enfrontant no podem atacar amb les eines adequades.*

Avui recordarem què mou a un científic a investigar

**ENTRA MÚSICA INTRO** mentre parlem del conjunt divers de malalties anomenades neuromusculars.

**TAMARA** Un bri de ciència, el pòdcast de ciència de l'Institut de Recerca Germans Trias i Pujol.

**TAMARA** Amb Gisela Nogales Gadea, líder de GRENBA, el Grup de Recerca Neuromuscular de Badalona de l'IGTP.

#### FORA MÚSICA INTRO

Una malaltia es considera minoritària quan afecta a una de cada 2.000 persones.

N'hi ha moltíssimes i, tot i que per si mateixes són poc prevalents, si sumem als afectats de totes elles el número és ben elevat.

**GISELA** *Hi ha tractaments per algunes d'elles, però un dels principals problemes que ja tenim al principi que igual davant d'altres malalties no ens trobem és que no es diagnostiquen. Hi ha un retard tan gran en el diagnòstic que aquí també s'ha de posar molts esforços en recerca, perquè si no les diagnostiquem no podem aplicar un bon seguiment clínic.*

Ara mateix hi ha unes 350.000 persones diagnosticades amb malalties minoritàries a Catalunya.

D'aquestes, 60.000 són afectades per malalties neuromusculars.

Però què són aquestes malalties?

**GISELA** *La malaltia neuromuscular engloba, com diu el seu nom, neuro i múscul. I són aquelles malalties que afecten o la musculatura o els nervis que activen aquella musculatura d'alguna manera o la unió entre ambos que es diu unió neuromuscular.*

*Una de les malalties neuromusculars que més es coneixen a dia d'avui és l'Esclerosis Lateral Amiotròfica o la ELA, que és molt coneguda perquè ha afectat algun famós i darrerament hi ha com un moviment que intenta apostar més per la recerca en aquesta malaltia. Però també hi ha distròfies molt conegudes, com la Distròfia Muscular de Duchenne, que és la distròfia dels nens, més freqüent que trobem a les consultes. O la distròfia més freqüent de l'adult es diu Distròfia Miotònica Tipus 1 o malaltia de Steinert i també és de les que més trobem a la consulta.*

## **MÚSICA**

El grup de recerca de l'IGTP estudia algunes malalties neuromusculars minoritàries i fins i tot ultrarares des de l'any 2015.

Tot i no portar gaire temps, la seva feina ha estat reconeguda a nivell nacional i internacional.

Un dels seus pilars principals és connectar amb les persones i especialment amb els pacients.

La Gisela creu que sovint es té una idea de científic errònia.

**GISELA** *Sembla que el científic és aquella persona tan intel·ligent, molt inaccessible que sap de coses que ningú més entén, i crec que això està molt lluny de la realitat perquè els científics al final treballem en problemes reals que passen en el nostre dia a dia i per als quals intentem trobar solucions. Són persones, crec que en la majoria o almenys en l'entorn en què jo treballo molt accessibles, que intenten fer una bona tasca de divulgació per intentar transmetre bé el coneixement que fan.*

*Penso que hem de començar a canviar una mica el xip i a veure una mica els investigadors com un element més de la nostra societat normal.*

El grup de la Gisela té una gran implicació amb la divulgació de la seva feina.

Col·laboren molt amb la plataforma Acció per Badalona, que organitza alguns actes per recaptar diners per la recerca.

Una cursa, una gala benèfica, una matinal motera, una ruta en mountain bike...

**GISELA** *M'he trobat gent de tot tipus en els actes benèfics que ve a ajudar i que s'aixeca súper d'hora per muntar la ruta de la cursa o els escenaris o que ve a fer proves de so al teatre... Vull dir, gent que ni tan sols conec, que ens ha ajudat en aquests moments i que, per mi també és una gran empenta per seguir, perquè és gent que creu en lo que fem i que també aposta per això, per les malalties minoritàries i per intentar que els malalts pues tinguin més opcions. I això sempre és d'agrair.*

**MÚSICA**

Una altra col·laboració del grup molt interessant és el taller “Sistemes complexos”, que van fer amb la Fundació Èpica La Fura dels Baus a finals del 2019.

El taller ajuntava les arts escèniques i la ciència.

Uns grups d'actors van simular 24 hores amb ELA i amb distròfia facioescapulohumeral.

**GISELA** *El grup de Esclerosis Lateral Amiotròfica tenien uns guants i no podien agafar les coses amb les mans, eren com unes manoples i això mimetitzava una mica la parestèsia, la pèrdua de sensibilitat i de mobilitat a vegades que tenen en aquesta extremitat. No podien parlar i això mimetitzava pues la pèrdua de parlar que tenen algun d'aquests pacients. Tenien que menjar sobretot els líquids amb espessants per també sentir com aquests malalts de vegades han d'usar aquests espessants per tragar, perquè tenen problemes també en la deglució. I havien de dormir en un angle de 45 graus.*

*La Distròfia Facioescapulohumeral i gràcies a unes pròtesis que ens va deixar la Fundació Guttmann i també de l'Hospital Germans Trias i Pujol, havien de portar algunes fèrules que els impediè flexionar correctament les cames o alguna cama o també en alguns casos portaven una corda que els lligava els braços mimetitzant l'escàpula alada que tenen aquests pacients.*

*I a més hi havia uns cuidadors. O sigui, hi havia uns altres actors que cuidaven d'aquests actors que patien les malalties.*

Després de l'experiència es van passar unes preguntes de qualitat de vida als participants.

L'impacte que havien tingut era tan gran que les seves respostes eren similars a les de pacients reals.

**GISELA** *Els participants van dir que va ser una experiència molt heavy. De fet, alguns d'ells van dir que va ser l'experiència, més*

*dura que havien viscut a la seva vida d'enfrontar-se amb això i que ara estaven com més sensibilitzats amb tot això.*

I pels investigadors també va resultar un taller molt útil.

**GISELA** *Ens va servir molt i va ser una experiència súper enriquidora. Va ser molt diferent de lo que fem normalment en el laboratori i de fet tenim pendent escriure els resultats per publicació científica perquè realment vam prendre dades que podien publicar-se.*

## **MÚSICA**

En aquest episodi destacarem la recerca del grup liderat per la Gisela, GRENBA, en relació a dues malalties neuromusculars: la malaltia de Steinert o distròfia miotònica tipus 1, i la malaltia de McArdle o glucogenòsi tipus 5.

La malaltia de Steinert és la distròfia més freqüent en adults.

Afecta a la musculatura, però també al cor, als ulls o a d'altres òrgans.

Actualment no hi ha un tractament efectiu per aturar-ne la progressió o revertir una part dels símptomes.

**GISELA** *Són pacients que tenen una esperança de vida més curta que la població normal i el risc de mort sobretot és causat per els problemes cardíacs i els problemes de respiració que al final van lligats a la musculatura, perquè és el múscul del diafragma el que fa la respiració i el que, al final, si està molt dèbil i no fa la seva funció, pues els hi causa bastants problemes respiratoris que són la principal causa de mort dels pacients amb aquesta malaltia.*

El gran desafiament que presenten aquestes complicacions i específicament les del cor és detectar-les a temps.

Existeixen les ressonàncies magnètiques cardíques però pacients amb claustrofòbia o amb algun aparell implantat no se les poden fer i són molt cares.

Des de GRENBA han estan buscant biomarcadors proteics que permetin només amb un anàlisi de sang veure el risc de tenir una patologia cardíaca.

**GISELA** *Lo que hem fet amb el projecte DM1-Heart és intentar estudiar els malalts abans que pateixin els problemes cardíacs quan a nivell clínic estan cardiològicament normal.*

*Lo que hem fet és agafar mostres d'aquests pacients en aquest moment i és un estudi retrospectiu perquè nosaltres sabem com ha evolucionat el pacient després i quins pacients han presentat símptomes cardíacs i quins no els han presentat. I aleshores, comparem les mostres en el estadi inicial per intentar veure si ja hi ha alguna molècula que ens indiqui quins pacients manifestaran problemes cardíacs.*

*Després els biomarcadors que tinguem que indiquin que aquells pacients tindran la patologia cardíaca, els utilitzarem per estudiar una cohort de 100 pacients, lliures de patologia cardíaca durant dos anys.*

*Lo que farem és prendre mostres cada sis mesos i també fer estudis del cor amb tècniques d'imatge per intentar veure si aquests biomarcadors que nosaltres hem trobat són realment bons biomarcadors en aquesta nova cohort per predir els pacients que tindran patologia cardíaca, que estimem que seran un 13% dels casos.*

## **MÚSICA**

Un altre projecte molt interessant que tenen en marxa per la malaltia de Steinert és DISMIOTATX, juntament amb l'empresa Arthex i la Universitat de València.

Volen aplicar noves tècniques de seqüenciació per mesurar el defecte genètic dels pacients i poder predir si respondran bé al tractament o no.

En aquest cas, a una teràpia que es troba en la primera fase d'assajos clínics.

**GISELA** *Fins ara la seqüenciació normalment que es feia era fragmentant el DNA. És com si diguéssim tu tens un puzle de milers i milers de peces, el trenques, mires que hi ha cada peça i després les reorganitzes sobre un puzle base on t'indica on has de posar cada peça. Però això què passa, que quan fas aquest tipus de fragmentacions, malalties com la Distròfia Miotònica Tipus 1 no es poden estudiar, perquè tenen una zona repetitiva que diguéssim que és com si fos un tros del puzle que sempre és el mateix i no saps ben bé on l'has de situar. Aleshores, les tècniques noves de seqüenciació lo que fan és que no necessiten fragmentar el DNA, el poden seqüenciar de manera íntegra. Aleshores, són molècules de milers i milers de bases que es poden seqüenciar de manera seguida i és la única via que nosaltres podem seguir per intentar veure quin és el defecte genètic que tenen aquests malalts.*

Relacionat amb aquesta expansió genètica, GRENBA també porta anys estudiant uns pacients concrets.

Pacients amb certs canvis a la seqüència que es pensa que disminueixen la severitat de símptomes.

Però la Gisela no creu que això sigui així.

**GISELA** *Nosaltres ja portem anys estudiant aquest tipus de pacients, que hem tingut la sort de tenir molts, a la cohort que tenim allà a Germans Trias i veiem que realment els símptomes no són més benignes que els pacients, que no tenen aquestes variants i que realment s'han de tenir en compte de cara als assajos clínics. O sigui, han de ser igualment participants d'assajos clínics i se'ls ha de seguir de manera molt estreta perquè tenen manifestacions*

*cardíaques, respiratòries i de sistema nerviós central tan severes o més, fins i tot, que els pacients que no tenen aquestes variants. I és una cosa en la que hem treballat molt de temps i que també estem tenint resultats molt interessants, que ara, de fet, anem a comunicar en algunes conferències específiques per a aquesta àrea de recerca.*

## **MÚSICA**

Una malaltia neuromuscular que afecta a una de cada cent-quaranta mil persones és l'anomenada malaltia de McArdle.

Als malalts no els funciona un enzim molt important per fer exercici físic.

Un enzim que s'encarrega d'alliberar peces de glucosa de la reserva de glucogen perquè el múscul les pugui aprofitar.

La malaltia apareix en edat infantil, però no es sol detectar fins bastant més tard.

Hi ha un retràs diagnòstic molt i molt gran, d'uns 20 anys.

**GISELA** *Són nens que se'ls hi sol dir que són vagos i que no volen fer res. Són nens que estan molt còmodes asseguts i tal, i de vegades el seu entorn els pressiona una mica perquè facin més de lo que poden fer i a vegades també acaben tenint aquests problemes, que és quan les famílies se senten molt culpables, no? després del diagnòstic de veure que estaven forçant un nen que no podia tenir una activitat física normal. És una malaltia que sí que té tractament, però el tractament és justament el exercici físic.*

*Des de fa molts anys hi ha un equip investigador aquí a Espanya molt potent format per el doctor Alejandro de Lucía i el doctor Alfredo Santalla que han demostrat àmpliament en un registre de pacients en el qual jo també he col·laborat, que l'exercici físic, programat i controlat i ben supervisat per un especialista,*



*realment redueix molt els símptomes que aquests pacients tenen i al final si s'aplica bé poden fer fins i tot una vida normal.*

El principal repte novament és detectar els casos quan abans millor per abordar-los de manera directa i específica.

Però no és gens fàcil. El gen que provoca la malaltia és molt gran i hi ha alguns pacients que s'han diagnosticat per una de les mutacions, però no per l'altra.

I la biòpsia muscular, que és una altra eina que podria ajudar, no es pot fer de forma generalitzada.

**GISELA** *Hem pensat que una manera igual més ràpida de diagnosticar-los és a través també de la eina de biomarcadors. De identificar biomarcadors que siguin específics per a aquesta malaltia i aplicar-los com a mètode diagnòstic. I no només això, sinó també fer projectes amb atenció primària, sobretot amb els professionals pediàtrics, per intentar veure si podríem fer algun projecte conjunt, per intentar diagnosticar aquests pacients molt ràpidament en edat molt temprana. I també amb la col·laboració de l'associació de pacients de Glucogenosis espanyola i també una mica guiats.*

*[...] per la seva experiència, veure quins criteris d'inclusió hauria de tenir el nostre estudi. O sigui que també volem fer participar els mateixos pacients en el disseny del projecte.*

## **MÚSICA**

Per anar acabant, la Gisela comenta els reptes que té el seu grup de cara al futur.

**GISELA** *Els reptes, per a nosaltres continuen sent tenir accés a fons d'investigació, a diners per poder fer la nostra recerca i sobretot tenir el cap molt clar de que volem fer recerca que estigui molt a prop dels pacients i que realment tingui un significat per ells i que ajudi. Estar en aquesta posició pues de intentar millorar el seu*

*diagnòstic o intentar buscar tots aquests biomarcadors que hem dit de pronòstic o de resposta a teràpia i ajudar a avançar en les teràpies que estiguin en desenvolupament, ja sigui participant amb altres grups internacionals o amb empreses per intentar fer que tots aquests descobriments puguin arribar als pacients d'alguna manera.*

També ha volgut valorar la recerca multidisciplinària que es fa al Campus de Can Ruti.

**GISELA** *Hi ha molts especialistes de diferents àrees que ara sumen esforços per fer una bona recerca i molt enfocada al que volem. I crec que és un campus molt vocacional. És un campus jove amb gen que està molt dedicada a l'estudi de diferents malalties i que vol ajudar els pacients. I penso que fem les coses d'una manera més moderna ajudant-nos més, col·laborant més, i crec que això fa que la recerca sigui més eficient i que sigui més ràpida. I crec que el Campus de Can Ruti es mou en aquesta línia de intentar que els professionals estiguin més a prop i que ajuntin esforços per avançar en la recerca.*

## **MÚSICA DE LA OUTRO**