

# **Proyecto MAGAR**

Una Nueva Estrategia para el Tratamiento de la  
Acondroplasia

*Dr. Jesús Pintor*

# Proyecto MAGAR

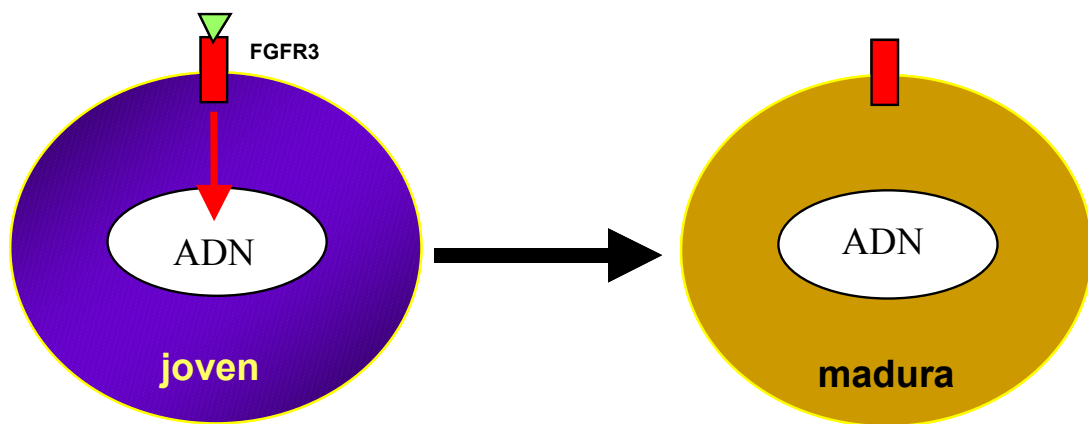
## Una Nueva Estrategia para el Tratamiento de la Acondroplasia

*Dr. Jesús Pintor*

### Introducción

La acondroplasia es una patología en la que el gen para el receptor de crecimiento de fibroblatos de tipo 3 (abreviado FGFR3) presenta una mutación. Este hecho hace que las células del cartílago (llamadas condrocitos) maduren con mayor rapidez de lo deseado haciendo que los huesos no crezcan en longitud como debieran.

Fundamentalmente lo que sucede es que el receptor FGFR3 en los pacientes con acondroplasia envía un mensaje al núcleo de la célula (al ADN) indicándole que la célula tiene que madurar. Esto sucede en un periodo de tiempo menor al que sucede en los individuos normales, donde también se produce la maduración pero donde ésta se hace de manera mucho más lenta.



**El receptor FGFR3 se encarga de la maduración de los condrocitos**

Tratar de atajar la acondroplasia supone una tarea difícil que algunas empresas farmacéuticas, como el laboratorio PROCHON, están intentando poner en marcha. Esta empresa, ha realizado estudios empleando un anticuerpo que lo que realizaría es el bloqueo del recetor FGFR3, por lo que, en principio, se podría frenar la maduración de las células del cartílago y permitir el desarrollo normal de los huesos.

## El Proyecto MAGAR

El proyecto MAGAR se fundamenta en dos estrategias fundamentales para evitar que el condrocito acondroplásico madure antes de tiempo. Para ello lo que estamos haciendo desde Febrero de este año es trabajar con células en cultivo obtenidas a partir de ratones acondroplásicos.

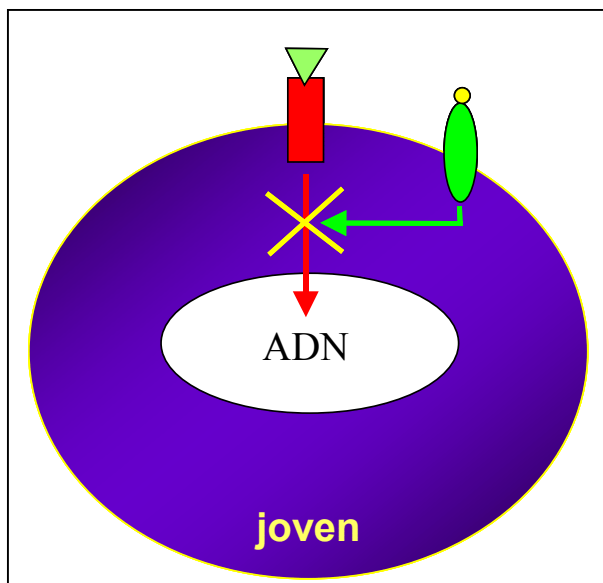


Ratones normal y acondroplásico

Las células son obtenidas a partir de estos ratones. Mantenido en cultivos en nuestro laboratorio, hemos ya comenzado a poner en marcha las dos estrategias anteriormente citadas y que a continuación se describen.

### **Primera estrategia: Intervención Intracelular**

Esta estrategia consiste en encontrar otro receptor en los condrocitos cuya activación permita cortar el mensaje que el receptor FGFR3 envía al núcleo. Para ello es necesario, por un lado encontrar un receptor y en segundo lugar conocer los mecanismos intracelulares necesarios para bloquear el efecto negativo producido por el receptor FGFR3.

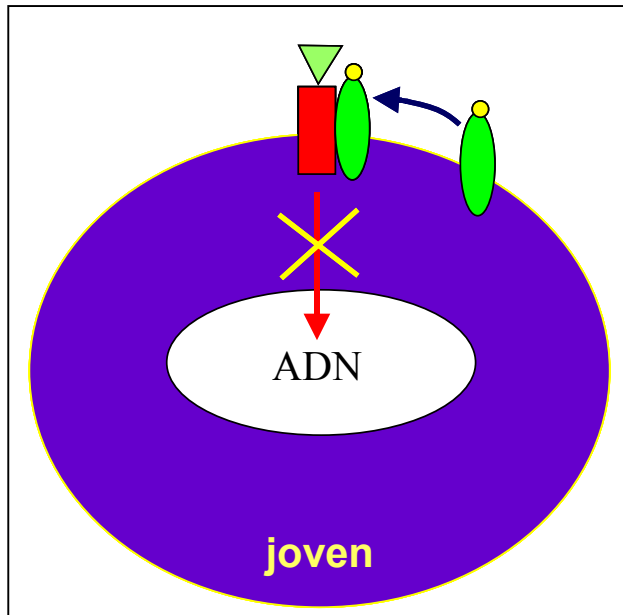


Estrategia I: Intervención intracelular

Si encontramos un receptor (representado en como un óvalo de color verde) y lo activamos (bolita amarilla) podremos bloquear la señal exagerada que envía el receptor FGFR3 (en rojo), que ya no podrá llegar al núcleo, impidiendo de ese modo la maduración prematura de los condrocitos. Como el bloqueo se realiza en el interior de la célula, le llamamos **intervención intracelular**.

## Segunda estrategia: Transactivación

Para esta estrategia también necesitamos encontrar un receptor como el que se ha descrito en el epígrafe anterior. Sin embargo, en éste caso lo que haremos es que el receptor que encontremos se aproxime lateralmente al receptor de FGFR3 y al tocarlo lo desactive.



Estrategia II: Transactivación

Una vez encontremos un receptor (representado como un óvalo de color verde) y lo activemos (por medio de la bolita amarilla), el receptor se desplazará hacia el receptor de FGFR3 (en rojo) y al unirse a él provocará un cambio estructural que lo inactivará. A este proceso se le denomina **transactivación** o en este caso trans desactivación.

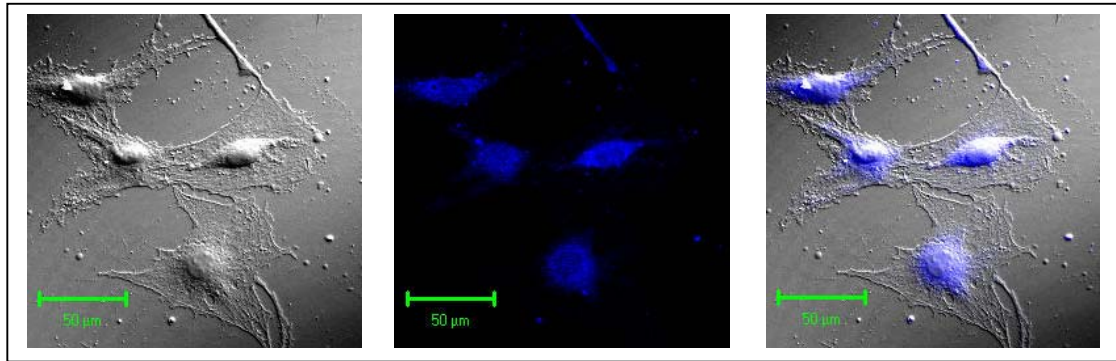
## ¿Qué hemos logrado hasta ahora?

### Mantenimiento de las células

Hasta ahora hemos conseguido tener células en cultivo que han crecido y se han dividido satisfactoriamente. Sobre estas células hemos investigado la presencia de los receptores que necesitamos para que cualquiera de las dos estrategias anteriormente citadas se pudiese hacer.

### Hallazgo de los receptores

Para nuestra alegría podemos decir que hemos encontrado **4 receptores** que tienen las características necesarias para poder satisfacer cualquiera de las dos estrategias. A estos cuatro receptores los denominamos receptores **tipo 1**, **tipo 2**, **tipo 4** y **tipo 11**. Para encontrar estos receptores hemos empleado técnicas modernas de biología celular, inmunocitoquímica e inmunotransferencia.

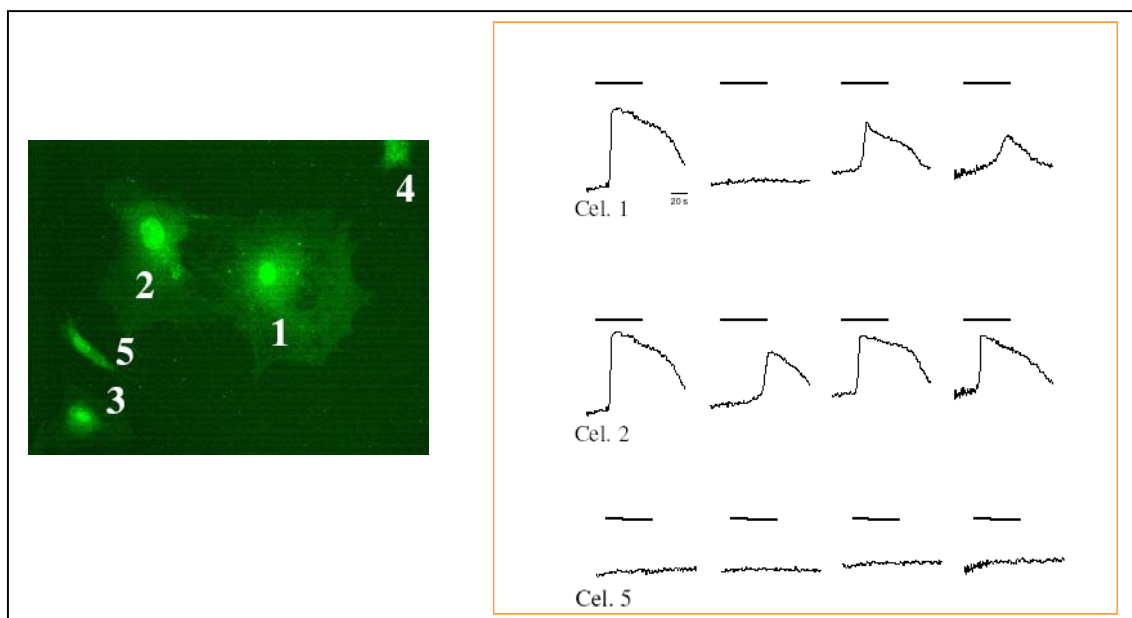


**Imágenes de condrocitos que presentan el receptor de tipo 4 (aparece de color azul)**

Como se ve en las fotografías, las células (imagen de la derecha) presentan el receptor de tipo 4, que en la imagen central se ve de color azul (imagen de fluorescencia). En la imagen de la derecha se ve la composición de las dos imágenes.

#### *Los receptores funcionan*

Las imágenes que nos demuestran la existencia de los receptores que necesitamos para nuestras estrategias no nos dicen si son funcionales o no. Por eso, realizamos estudios sobre la funcionalidad de estos receptores



**Estudio de la funcionalidad de nuestros receptores**

Las células que se pueden observar en la imagen de la izquierda, fueron estudiadas por medio del empleo de diferentes sustancias que activan estos receptores (lo que en los modelos anteriores se representaba como una bolita amarilla). Como se puede

observar en el panel de la derecha, la mayoría de las células respondieron, aunque no así la número 5. La diferencia en las respuestas es acorde con el hallazgo de 4 tipos diferentes de receptores. Esto quiere decir que por ejemplo la célula número 1 tiene un receptor diferente a la número 2. En la actualidad sabemos que tipo de receptor hay en cada tipo de célula no solo por el marcaje fluorescente sino por el tipo de respuesta.

### ***¿Hacia donde vamos?***

Ahora se acerca el momento más importante. Tenemos que demostrar que la activación de los receptores tipo 1, 2, 4 y 11, puede frenar el mensaje que el receptor FGFR3 envía al núcleo para que la célula madure. Para ello vamos a emplear los condrocitos y técnicas de inmunotransferencia. Una vez identifiquemos que receptor es el mejor para frenar la maduración de los condrocitos, ensayaremos una batería de sustancias en el modelo de los ratones acondroplásicos como paso previo a la experimentación con seres humanos.

### ***Nota final***

Los autores del trabajo realizado hasta la actualidad han demostrado un gran interés personal por solventar de una manera científica y rigurosa la patología que conocemos como acondroplasia. Su trabajo ha sido totalmente desinteresado ya que para este proyecto no existe en la actualidad financiación alguna. Deseamos todos que este proyecto fructifique y dé como resultado final la obtención de un preparado o de un fármaco que permita a la gente con acondroplasia desarrollar una vida normal.

Los autores,

Jesús Pintor, Teresa Peláez, Rosa Gómez, Jesús Sánchez,  
Marta Irazu y Assumpta Peral.