

València, 5 de juny de 2015

## La Societat Espanyola de Pneumologia Pediàtrica recolza l'estudi de malalties rares respiratòries

**El grup d'investigació en malalties rares respiratòries format per professors de la Universitat de València consolida la nova investigació de la síndrome de discinèsia ciliar primària**

La Societat Espanyola de Pneumologia Pediàtrica (SENP) aposta per la recerca de la síndrome de discinèsia ciliar primària i concedeix un ajut de 10.000 € a la Dra. Amparo Escribano, cap de secció de Pneumologia Pediàtrica del Servei de Pediatria de l'Hospital Clínic Universitari de València i investigadora de l'Institut d'Investigació Sanitària INCLIVA.

Aquesta ajuda s'uneix al premi concedit per la Societat Valenciana de Pneumologia i es correspon amb el projecte d'investigació "Caracterització de l'estrès oxidatiu en cèl·lules epitelials nasals de pacients amb discinèsia ciliar primària". Els professors de la Facultat de Medicina Amparo Escribano, Francisco Dasí i Miguel Armengot lideren el projecte que serà la base de la tesi doctoral de Shirley Camacho, investigadora predoctoral de l'INCLIVA.

En paraules del professor Dasí: "Hem d'agrair l'esforç de les societats mèdiques per recolzar la investigació de l'especialitat respiratòria, ja que les retallades en els programes de R+D+I governamentals fan molt difícil iniciar noves línies d'investigació, sobretot en malalties poc freqüents, en què cal assumir més riscos per l'escàs coneixement del mecanisme biològic."

La línia d'investigació és una col·laboració entre l'Institut d'Investigació de l'Hospital Clínic i l'Hospital General Universitari de València, centre de referència d'aquesta malaltia. L'estudi es durà a terme a les instal·lacions de la Unitat Central d'Investigació de la Facultat de Medicina de la Universitat de València.

La **síndrome de discinèsia ciliar primària (SDCP)** és una malaltia rara, hereditària, que es caracteritza perquè els pacients presenten des del naixement inflamació i infecció crònica de la via aèria i altres aspectes clínics com ara la disminució de la fertilitat o, en un 50% dels casos, situs inversus, orientació a l'atzar dels òrgans interns.

Per a la professora Amparo Escribano, El projecte finançat té per objectiu principal determinar el perfil d'estrès oxidatiu en cèl·lules ciliades de l'epiteli nasal de pacients amb discinèsia ciliar primària i relacionar aquests paràmetres amb les seues característiques clinicopatològiques per tractar d'aconseguir una diana terapèutica que pugui millorar la seua condició.

El mètode de l'estudi consisteix en establir línies de cultiu cel·lular de l'epiteli nasal, amb la nova tècnica de cultiu in vitro que permet el creixement i la diferenciació cel·lular en una interfase aire-líquid, tal com és el seu creixement en condicions naturals. Una vegada cultivades les mostres, es determinarà el seu perfil oxidatiu mitjançant detecció fluorimètrica amb citometria de flux. Així, es valorarà el paper de l'estrès oxidatiu en l'expressió clínica i evolutiva de la malaltia. L'estudi tindrà la participació d'un grup de subjectes sans –també

anomenats controls– i de tres grups distints de pacients, entre els quals s’inclouen els diagnosticats de DCP; els que presenten una simptomatologia similar a la SDCP, però amb funció ciliar normal, i els que mantenen una inflamació crònica de les vies respiratòries d’origen.

Un diagnòstic precís de la malaltia sol recórrer diverses etapes que inclouen la realització de diversos tests. Alguns només serveixen com a cribratge inicial i d’altres són els tests diagnòstics definitius. Entre els primers hi ha la determinació dels nivells d’òxid nítric nasal exhalat (molt baixos en la majoria d’aquests pacients) o la valoració del transport mucociliar. Entre els segons s’inclou l’estudi de la velocitat i el patró de la batuda ciliar, mitjançant la utilització d’un vídeo d’alta resolució digital i alta velocitat, que és considerat actualment com a “patró d’or” per al diagnòstic, encara que no amb una fiabilitat del 100%, ja que algunes alteracions secundàries poden produir falsos positius o negatius i l’estudi de la ultraestructura ciliar només serà diagnòstic en un percentatge dels casos. Actualment s’han identificat prop de 21 mutacions genètiques interessades en la malaltia, que poden ser estudiades en els nostres centres.

Imatge: Cèl·lules en cultiu de pacients amb Síndrome de Discinèsia Ciliar Primària. MNG

Valencia, 2 de junio de 2015

## La Sociedad Española de Neumología Pediátrica apoya el estudio de enfermedades raras respiratorias

### El grupo de investigación en enfermedades raras respiratorias formado por profesores de la Universitat de València consolida la nueva investigación del Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria

La Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) apuesta por la investigación del Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria, y concede una ayuda de 10.000€ a la Dra. Amparo Escribano, jefa de sección de neumología pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia e investigadora del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.

Esta ayuda se une al premio concedido por la Sociedad Valenciana de Neumología y corresponde al proyecto de investigación titulado “*Caracterización del estrés oxidativo en células epiteliales nasales de pacientes con Discinesia Ciliar Primaria*”. Los profesores de la Facultad de Medicina, Amparo Escribano, Francisco Dasí y Miguel Armengot, lideran el proyecto que será la base de la tesis doctoral de Shirley Camacho, investigadora predoctoral del INCLIVA.

En palabras del Prof. Dasí: “debemos agradecer el esfuerzo de las sociedades médicas por apoyar la investigación de la especialidad respiratoria, ya que los recortes en los programas de I+D+i gubernamentales hacen muy difícil iniciar nuevas líneas de investigación, sobre todo, en enfermedades poco frecuentes en las que hay que asumir más riesgos, por el escaso conocimiento del mecanismo biológico”.

La línea de investigación es una colaboración entre el Instituto de investigación del Hospital Clínico y el Hospital General Universitario de Valencia, centro de referencia de esta enfermedad. El estudio se realizará en las instalaciones de la Unidad Central de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universitat de València.

El **Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria (SDCP)** es una enfermedad rara, hereditaria, que se caracteriza porque los pacientes presentan desde su nacimiento, inflamación e infección crónica de la vía aérea y otros aspectos clínicos como disminución de la fertilidad o, en un 50% de los casos, *situs inversus* -orientación al azar de los órganos internos-.

Según la profesora Amparo Escribano, el proyecto financiado tiene como objetivo principal determinar el perfil de estrés oxidativo en células ciliadas del epitelio nasal de pacientes con Discinesia Ciliar Primaria, y relacionar estos parámetros con sus características clínico-patológicas, para tratar de conseguir una diana terapéutica que pueda mejorar su condición.

El **método del estudio** consiste en establecerán líneas de cultivo celular del epitelio nasal, con la novedosa técnica de cultivo *in vitro* que permite el crecimiento y diferenciación celular en una interfaz aire-líquido, tal y como es su crecimiento, en condiciones naturales. Una vez cultivadas las muestras, se determinará su perfil oxidativo mediante detección fluorométrica con citometría de flujo. Así, se valorará el papel del estrés oxidativo en la expresión clínica y evolutiva de la enfermedad. El estudio contará con la participación de un grupo de sujetos sanos, llamados también controles, y de 3 grupos distintos de pacientes, entre los que se incluyen los diagnosticados de DCP; los que presentan una sintomatología similar a la SDCP, pero función ciliar normal, y quienes mantienen una inflamación crónica de las vías respiratorias de otro origen.

Un diagnóstico certero de la enfermedad suele recorrer varias etapas que incluyen la realización de diversos test, algunos que sólo sirven como cribado inicial, y otros, que son los test diagnósticos definitivos. Entre los primeros estarían la determinación de los niveles de óxido nítrico nasal exhalado (muy bajos en la mayoría de estos pacientes), o la valoración del transporte mucociliar. Entre los segundos, se incluye el estudio de la velocidad y

patrón de la batida ciliar, mediante la utilización de un vídeo de alta resolución digital y alta velocidad, que se considera actualmente el “patrón de oro” para el diagnóstico, aunque no con una fiabilidad del 100%, dado que algunas alteraciones secundarias pueden producir falsos positivos o negativos y que el estudio de la ultraestructura ciliar, solo será diagnóstico en un porcentaje de casos. Actualmente se han identificado cerca de 21 mutaciones genéticas implicadas en la enfermedad, que pueden ser estudiadas en nuestros centros.

Imagen: Células en cultivo de pacientes con Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria. MNG

## The Spanish Society of Paediatric Pneumology supports the study of rare respiratory diseases

### The research group on rare respiratory diseases made up of lecturers from the University of Valencia consolidates new research on the primary ciliary dyskinesia syndrome

The Spanish Society of Paediatric Pneumology (SENP) shows its commitment to research on the primary ciliary dyskinesia syndrome and grants aid of €10,000 to Dr Amparo Escribano, head of the paediatric pulmonology section of the Paediatrics Department at Valencia Clinical University Hospital and researcher at INCLIVA Health Research Institute.

This aid adds to the prize awarded by the Valencian Society of Pneumology and is granted to the research project "Characterisation of oxidative stress in nasal epithelial cells from patients with primary ciliary dyskinesia". Lecturers from the Faculty of Medicine Amparo Escribano, Francisco Dasí and Miguel Armengot lead the project which will serve as a basis for the doctoral thesis by Shirley Camacho, a predoctoral researcher at INCLIVA.

In the words of Dasí, "we must thank the effort of medical societies to support research on respiratory medicine, because budget cuts in R&D governmental programmes make it very difficult to launch new lines of research, especially in rare diseases, which involve more risks given our little knowledge of their biological mechanisms".

This study is the result of collaboration between the research institute at Valencia Clinical University Hospital and the University General Hospital of Valencia, a reference centre for this disease. It will be conducted on the premises of the Central Research Unit of the Faculty of Medicine at the University of Valencia.

The primary ciliary dyskinesia syndrome (PCDS) is a rare, hereditary disease characterised by the fact that, from birth, patients suffer from chronic inflammation and infection of the airways and other clinical aspects such as decreased fertility or, in 50% of the cases, *situs inversus*, i.e., inverted placing of internal organs.

According to Amparo Escribano, "the project funded is mainly aimed at determining the profile of oxidative stress in hair cells of the nasal epithelium of patients with primary ciliary dyskinesia, and at relating these parameters to their clinical and pathological features with a view to getting a therapeutic target that can improve their condition".

The method of study is to establish lines of nasal epithelial cell culture through the new technique of in vitro culture, which allows cell growth and differentiation at an air-liquid interface, mimicking their growth under natural conditions. Once the samples grow, the next step is to determine their oxidative profile by fluorescence-based flow cytometry. This will serve to assess the role of oxidative stress in the clinical and developmental expression of the disease. The study will involve a group of healthy subjects, also called control group, and 3 different groups of patients including those diagnosed with PCD, those with symptoms similar to PCD but normal ciliary function, and those with a chronic inflammation of the airways of a different origin.

An accurate diagnosis of the disease often covers several steps including conducting various tests, some of which only serve as an initial screening, and others which are the final diagnostic tests. Among the former there would be those to determine the levels of exhaled nasal nitric oxide (very low in most of these patients) or those to assess mucociliary transport. The latter would include the study of the ciliary beat frequency and pattern by using a high-resolution and high-speed digital video. This is currently considered the "gold standard" for diagnosis, even if it is not a 100% reliable for the fact that some minor disturbances can lead to false-positive or false-negative results and that the study of the ciliary ultrastructure will only diagnose a percentage of cases. So far, researchers have identified some 21 genetic mutations involved in the disease, which can be studied in our centres.