

DISTROFIA MUSCULAR POR DEFICIT DE COLAGENO VI: APROXIMACIONES TERAPEUTICAS ACTUALES

*Dr. Eduard Goñalons. Asesor Farmacéutico. Fundación Noelia
Julio 2018*

*Artículo basado en parte en la visita del Dr. Carsten Bönnemann¹ al Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
10/07/2018*

Resumen

La Distrofia Muscular Congénita por Déficit de Colágeno VI (DMC-COL6) es una enfermedad genética rara de carácter degenerativo, que se caracteriza principalmente por una manifiesta debilidad muscular y que actualmente no tiene cura. En la actualidad, se están desarrollando numerosas líneas de investigación orientadas al tratamiento de este tipo de enfermedades genéticas, algunas de las cuales pueden provocar la muerte del paciente en los primeros años de vida. Los abordajes que se están desarrollando tanto para la DMC-COL6 como para otras muchas de ellas, van desde la administración de medicamentos para paliar la sintomatología, hasta la terapia génica orientada a la corrección del defecto original en el ADN. En este artículo describimos las principales líneas de trabajo actuales, su estado de desarrollo y las perspectivas a corto y medio plazo como alternativas reales para los pacientes.

Introducción: el origen de la enfermedad

La Distrofia Muscular Congénita por Déficit de Colágeno VI (DMC-COL6) es una enfermedad rara (afecta a menos de 1 entre 30.000 niños) de carácter degenerativo, que afecta a los músculos, causada por una mutación en alguno de los tres genes implicados en la síntesis de colágeno del músculo esquelético (COL6A1, COL6A2, COL6A3). Se caracteriza por debilidad muscular, hiperlaxitud de los dedos, manos y pies, contracturas musculares, y rigidez espinal, y actualmente carece de cura.

El colágeno (COL) es una molécula presente en todo el organismo y que forma parte de la matriz extracelular, una estructura proteica que rodea todas las células y rellena los espacios que hay entre ellas. La función de la matriz extracelular es crucial para el buen funcionamiento de cualquier tejido ya que de ella depende la adecuada comunicación entre las células a la hora de desarrollar su función, multiplicarse y, eventualmente, morir y cambiarse.

Hay muchos tipos de colágeno (se han identificado hasta 28) cada uno de los cuales se encuentra prioritariamente en ciertos tejidos y no en otros: el colágeno de tipo VI (COL6), en particular, está presente de forma casi exclusiva en el músculo esquelético.

El COL6 es una estructura muy compleja, formada por tres cadenas de proteína (A1, A2 y A3) que se entrelazan para conformar la molécula de COL6. A su vez esta molécula se ensambla con otras para formar un complejo de 8 unidades, dando lugar así al COL6 funcional que formará parte de la matriz extracelular.

No obstante, si una de las cadenas posee una mutación que hace que tenga una longitud o forma inadecuada, el trenzado inicial de las tres cadenas no se produce como debe y el complejo resultante no posee las características necesarias para formar una matriz extracelular plenamente funcional. Ello provoca la aparición de la patología, la cual se manifiesta en forma de una disfunción del tejido muscular (distrofia muscular). La matriz extracelular construida con el colágeno defectuoso no es capaz de llevar a

¹ El Dr. Carsten Bönnemann es neuropediatra e investigador clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas de Estados Unidos (NINDS por sus siglas en inglés) y Jefe de la Sección Pediátrica de Enfermedades Neuromusculares y Neurogenéticas de esta institución. Actualmente se dedica a estudiar los mecanismos moleculares de las enfermedades neuromusculares (distrofias y miopatías congénitas) con el objetivo de identificar y desarrollar estrategias de terapia génica para el tratamiento de estas patologías.

cabo su función lo cual provoca, entre otros, dos efectos fundamentales: (a) debilidad muscular porque un componente del tejido muscular es defectuoso y (b) un aumento de la muerte celular programada (apoptosis) de las células musculares, lo cual es responsable del carácter degenerativo de la enfermedad.

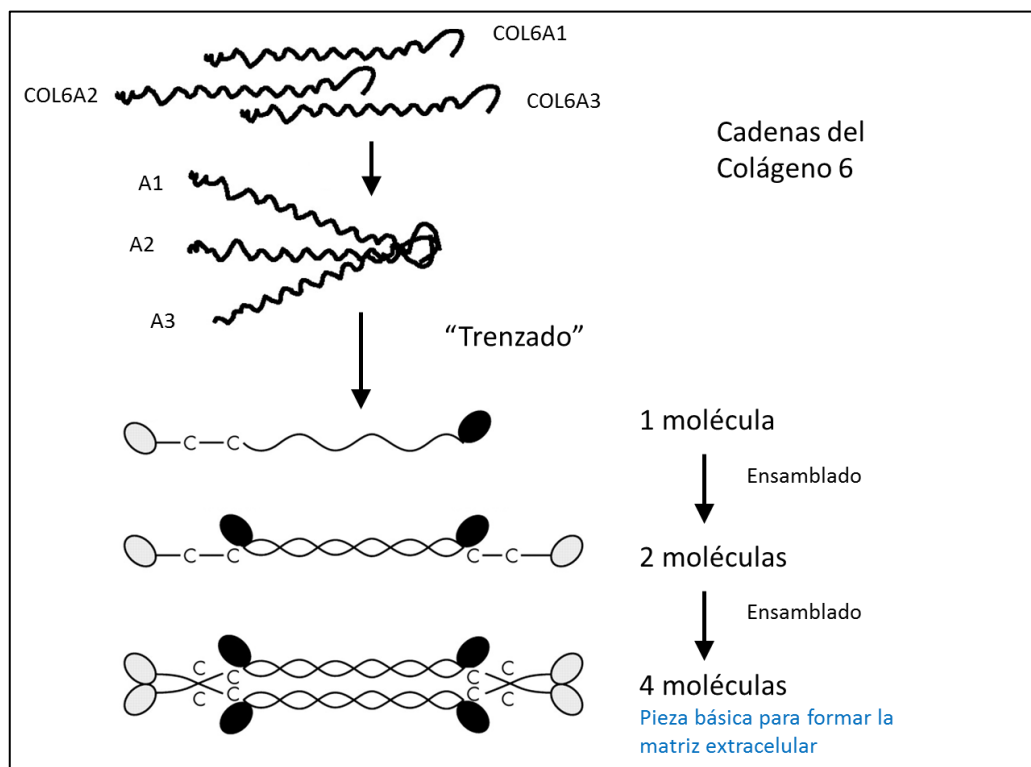


Fig. 1. Proceso de formación del Colágeno VI

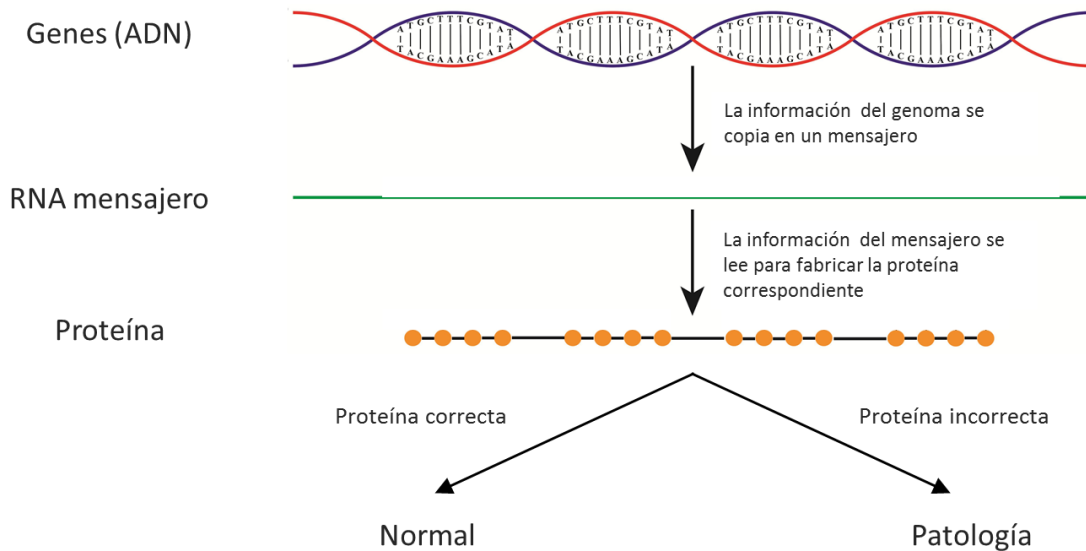
Sin embargo, no todas las mutaciones causan la enfermedad. Existen mutaciones que hacen que la proteína resultante sea tan corta que no llegue ni si quiera a unirse con el resto de las cadenas y sea degradada como otro desecho cualquiera del metabolismo. Puesto que todo ser humano tiene dos copias de cada gen (una procedente del padre y otra de la madre), la proteína generada por la segunda copia del gen, aun cuando esté presente en menor cantidad, es suficiente para formar una matriz extracelular funcional y evitar la aparición de la patología. Esto se ha comprobado en individuos a los que se les ha detectado una ausencia total de expresión de una de las dos copias del gen, los cuales no presentaban ninguna manifestación de la patología.

Las mutaciones que causan la patología son aquellas que producen una proteína suficientemente funcional como para poder ensamblarse con el resto de las cadenas, pero no como para formar un complejo de estructura normal. Se dice, en estos casos, que son mutaciones recesivas dominantes negativas, ya que la proteína mutada tiene un efecto tóxico e interfiere con la copia correcta. La enfermedad, por tanto, no viene causada por ausencia de la proteína, sino que, por el contrario, el que esté presente en el organismo provoca distorsiones en la función de las proteínas normales.

El alcance de la patología depende de cada mutación y de lo "defectuoso" que sea el colágeno producido por las células de cada individuo particular. Pensémoslo como una cuerda. Si tenemos una cuerda mal trenzada no podrá sostener tanto peso como una cuerda perfectamente fabricada. Pero cuánto peso pueda sostener de forma efectiva dependerá de cuán deshilachada esté la cuerda. Si está solo un poco floja apenas notaremos la diferencia, pero si las hebras van cada una por su lado, no podremos usarla para colgarnos de ella.

Aproximaciones terapéuticas a la distrofia muscular congénita por déficit de COL6

El proceso genérico de formación de cualquier proteína del organismo es común a todas las células y a todas las proteínas y es necesario tenerlo claro para entender las diversas alternativas terapéuticas que existen.



En resumen, los genes codificados en el ADN se copian en un mensajero para traspasar la información a la maquinaria que fabrica las proteínas como si fuera una receta de cocina. El mensajero es leído y, en base a la información que contiene, se fabrica la proteína correspondiente. Si hay un error en el ADN (una mutación), ésta se copiará en el mensajero y la “receta” de la proteína será errónea, causando que el producto final (la proteína) no sea correcto y cause la patología.

Para abordar el tratamiento de una enfermedad genética como la DMC-COL6, por tanto, podemos atacar cualquiera de los puntos de este proceso, desde corregir el error en el ADN, hasta compensar el efecto que causa en el organismo la proteína defectuosa. Cuanto más cerca del ADN lleguemos, más definitiva será la cura, pero a la vez más difícil de lograr.

1. *Compensar el efecto de la proteína defectuosa*

Una primera aproximación consiste en abordar el efecto que causa la proteína defectuosa en el organismo, en concreto, en el tejido muscular.

Recordemos que uno de los efectos de la patología es el incremento de la apoptosis en el tejido muscular. La apoptosis es la muerte celular programada de las células. Consiste en un mecanismo de autodestrucción organizada que todas las células del organismo llevan incorporado. Este mecanismo sirve para que si una célula “se descarría” (como sucede, por ejemplo, en el cáncer que empieza a crecer sin parar) exista un sistema de auto-apagado automático. Si, por el contrario, el organismo necesita que la célula siga viva y lleve a cabo su función, sólo tiene que mandarle de forma constante señales de supervivencia para evitar que se desencadene el proceso de autodestrucción. Estas señales llegan a la célula a través de la matriz extracelular. Es por ello que, cuando la matriz extracelular (formada, entre otros, por el colágeno) no funciona correctamente, las señales de supervivencia no llegan a la célula con la intensidad adecuada y ésta acaba autodestruyéndose antes de lo normal. Por ello, en los pacientes con déficit de COL6, en los que el defecto del colágeno hace que la matriz extracelular no funcione correctamente, las células musculares van menguando debido a que se produce más apoptosis de lo normal.

Para tratar de detener el proceso de la muerte celular programada, de momento, el medicamento más prometedor es omigapil. El omigapil es un producto que la compañía farmacéutica Novartis desarrolló hace años para la enfermedad de Parkinson y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) pero que, en estas enfermedades, no dio ningún resultado. Sin embargo, un tiempo más tarde, la empresa suiza Santhera viendo que tenía un efecto de bloqueo de la apoptosis, lo retomó para usarlo en distrofias musculares congénitas como el déficit de colágeno 6 y el déficit de LAMA2 (que causa un cuadro clínico similar, pero más severo).

Hasta el momento, se ha llevado a cabo un único estudio clínico con este medicamento en el *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos, en 24 pacientes (12 con déficit de COL6 y 12 con déficit de LAMA2) de entre 6 y 16 años. El resultado de este estudio se prevé que se publicará a finales de verano de este año 2018 pero el Dr. Carsten Bönnemann nos avanza que los resultados muestran que el producto es seguro para su administración en niños con estas patologías (no se han dado efectos adversos relevantes en los 3 meses que ha durado el estudio). Además, el estudio ha permitido determinar la dosis más adecuada para llevar a cabo los subsiguientes estudios que son necesarios para poder usar el medicamento en la terapia regular de estos pacientes.

El siguiente paso en el proyecto Omigapil es la realización de un nuevo estudio que permita demostrar que el fármaco, efectivamente, produce mejoras clínicas en los pacientes (estudio de eficacia). Este estudio, que constituye la fase II del desarrollo del fármaco, se realizará en un futuro cercano (está pendiente de revisión por parte de un comité de expertos que se prevé que tenga lugar en otoño 2018) y abarcará múltiples centros médicos a nivel internacional, no sólo en EEUU. Si todo va bien, los resultados podrían ver la luz a finales de 2019, ya que no se espera que el efecto sea inmediato y por tanto el tratamiento será de entre 6 meses y 1 año.

La efectividad que podríamos esperar de este fármaco está todavía por ver. Si, en efecto, demuestra tener efectos sobre el cuadro clínico de los pacientes, podríamos estar frente a un medicamento que, como mínimo, ralentiza o incluso detiene el proceso de deterioro del tejido muscular. En un escenario óptimo, podría incluso ser capaz de revertir parte del deterioro muscular ya que algunos datos sugieren que reduce la fibrosis que, con el tiempo, se va produciendo en la matriz extracelular.

No obstante, se ignora aún qué efecto puede producir a largo plazo, ya que la apoptosis es un mecanismo propio del organismo y anularlo podría causar efectos no deseados. A este respecto, los investigadores señalan que la apoptosis se produce por múltiples vías y que, por tanto, no queda anulada en su totalidad. Esto significa que, si bien el medicamento no es 100% efectivo ya que no bloquea completamente la apoptosis indeseada en las células del músculo (lo cual no es lo óptimo), sí permite que el proceso se produzca cuando es necesario en otros tejidos (lo cual interesa que sea así).

Aunque ésta es una terapia prometedora, no olvidemos que no aborda el origen del problema sino que sólo busca paliar el efecto de la proteína defectuosa que el organismo sigue produciendo. Se trata de una terapia crónica que, no obstante, nos permite ganarle tiempo a la enfermedad mientras se desarrollan nuevos abordajes terapéuticos más definitivos y que, en cualquier caso puede complementar otras terapias si realmente consigue mejorar la sostenibilidad del tejido muscular. Es muy probable que, en breve, vayan apareciendo nuevos fármacos que, sin ser específicos de las distrofias musculares, aborden síntomas comunes y que también puedan utilizarse como parte del arsenal terapéutico disponible.

2. Un paso más arriba: bloquear la producción de la versión defectuosa del COL6

Una de las alternativas para corregir un defecto genético suele ser la de introducir en el organismo una copia correcta del gen mutado. Por desgracia, en la distrofia muscular por déficit de COL6, dado que la copia mutada del gen tiene efecto tóxico sobre las copias correctas, esta aproximación no sirve de nada porque ello no bloquea la producción de la proteína defectuosa.

Sin embargo, se ha visto que los pacientes con una sola copia del gen de COL6 normal no presentan la patología. Por tanto, dado que todos tenemos dos copias de cada gen, si se consigue anular la producción de la copia defectuosa, aun cuando quede solo una de las dos copias en funcionamiento, se podría revertir de forma efectiva la patología.

Para ello, se están desarrollando diversas técnicas para bloquear de forma específica la lectura del mensajero que contiene el error, permitiendo, a la vez, que la copia correcta se lea normalmente.

Esto se hace por medio de la administración de pequeños fragmentos de ARN (oligonucleótidos antisense o siRNAs, parecidos al mensajero pero muchísimo más cortos) que se unen al mensajero y bloquean su lectura, evitando así que la proteína defectuosa se fabrique. Estos fragmentos tienen una secuencia sumamente específica de forma que sólo reconocen el mensajero mutado y no el normal.

La técnica consiste en tomar la secuencia de ADN diseñada específicamente contra la copia mutada del gen del COL6, aprovechando que la mutación que contiene la diferencia de los mensajeros normales. Esta secuencia genómica se introduce en un virus, el cual, tras ser inyectado en el sujeto, transportará el nuevo material genético hasta el núcleo de las células del músculo y lo liberará. Este material genético será leído igual que los genes de la célula y producirá la secuencia (el siRNA) que se unirá al mensajero defectuoso y lo bloqueará. El virus en cuestión es un tipo específico de virus utilizado en investigación genética que está programado específicamente para dirigirse hacia las células del músculo y no introducirse en el resto de células. Ello permite aplicar la terapia exclusivamente en el tejido diana (el músculo) evitando efectos indeseados en otros puntos del organismo.

La parte negativa de esta aproximación es que el siRNA que se introduce en el virus debe ser diseñado específicamente para cada paciente, dado que cada uno puede tener una mutación distinta (es cierto que hay algunas mutaciones que son mucho más frecuentes que otras, pero también que hay mucha variedad), lo cual dificulta la creación de una terapia que pueda servir de forma genérica a todos los pacientes de DMC-COL6. No obstante, se está trabajando en paralelo en la búsqueda de alternativas para hacer que este tipo de terapias sean aplicables de la forma más universal posible.

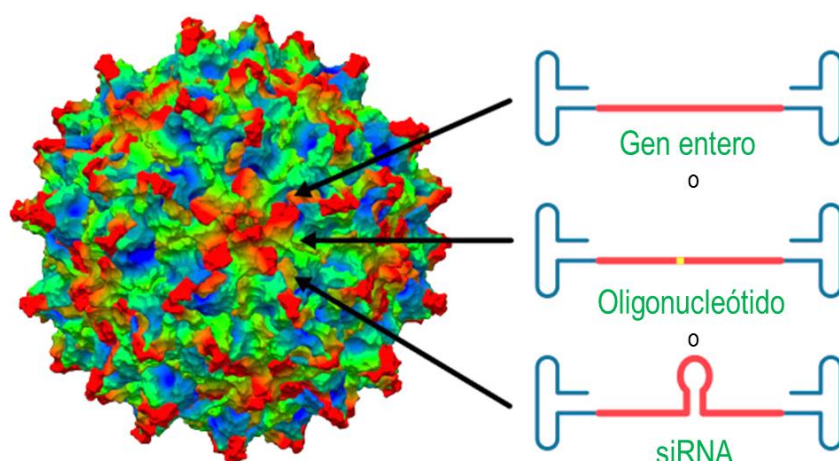


Fig. 2. Virus AAV utilizado como vector para transportar el nuevo material genético (sea un gen entero, un fragmento u oligonucleótidos) hasta las células diana

Este material genético que introducimos no se une al ADN sino que queda retenido en el núcleo de la célula, pero no se transmite cuando ésta se divide. Por tanto, el efecto irá desapareciendo poco a poco y será necesario administrar nuevas dosis de la terapia.

Esto comporta un problema que los investigadores ya tienen contemplado, aunque no totalmente resuelto. Dado que el material genético terapéutico se administra dentro de un virus, lógicamente el sistema inmunitario podría rechazarlo igual que ataca a cualquier virus (gripe, resfriado, etc.) que entra en nuestro organismo. Dado que se trata de un virus relativamente común aunque inocuo, se estima que entre un 20% y un 30% de los niños en edad escolar pueden haber estado expuestos a él, por lo que su sistema inmune lo atacaría y destruiría antes de que pudiera alcanzar su destino y la terapia perdería toda su efectividad. Del mismo modo, si pensamos en administraciones repetidas, después de la primera, el organismo estaría preparado y dispuesto a destruir este elemento extraño por lo que de nuevo la terapia sería inútil.

Para sortear este obstáculo, se plantean, de momento, dos opciones. La primera consiste en utilizar una cepa distinta del virus (el mismo virus pero con pequeñas diferencias que hacen que el sistema inmunitario no lo reconozca) para administrar cada dosis sucesiva. De este modo, el virus modificado pasaría inadvertido para el sistema inmunitario. La otra opción es administrar medicamentos inmunosupresores (como en los pacientes trasplantados) que bloqueen las defensas del organismo de forma temporal, para darle tiempo al virus para entregar su carga y retirarlos después para no comprometer las defensas del paciente durante demasiado tiempo.

Actualmente, esta técnica se introduce un oligonucleótido que bloquea la producción de la proteína defectuosa se está ensayando en pacientes de enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne o la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ambas de carácter mucho más grave que el déficit de COL6), en los cuales se les está administrando la terapia desde 1 vez al mes hasta cada 4 meses, según el caso. No obstante, el Dr. Bönnemann señala que la técnica aún no está depurada y queda camino para recorrer, tanto en la optimización de las secuencias de oligonucleótidos como en el proceso de producción de éstos, ambos aspectos capaces de mejorar mucho las expectativas de resultado.

A efectos prácticos y en lo que nos concierne, hasta el momento, en el área de distrofia muscular por déficit de COL6, esta técnica se ha probado únicamente *in vitro* (es decir, en el laboratorio, en un tubo de ensayo, utilizando células de ratón a las que se les ha introducido previamente la mutación). En estos ensayos se ha podido observar que este sistema es capaz de bloquear más del 90% de la producción de la proteína defectuosa, lo cual es tremendamente prometedor.

Adicionalmente, como siguiente paso, en el laboratorio del Dr. Bönnemann, han creado ratones modificados genéticamente con mutaciones conocidas en el gen de COL6 con el objetivo de probar esta terapia en un entorno más parecido al del cuerpo humano.

Preguntando sobre en qué plazo se prevé que estos ensayos puedan alcanzar la fase clínica, el Dr. Bönnemann apunta a un plazo de unos 3 años, durante los cuales se estima que los procesos de producción de los oligonucleótidos habrán mejorado lo suficiente como para ofrecer aún mejores garantías de éxito en ensayos en humanos.

Pero para que una terapia pueda ser usada con regularidad, fuera de los ensayos clínicos, es necesario que sea debidamente autorizada por las autoridades sanitarias. Dado que cada paciente tiene una mutación que puede ser diferente, se podría pensar que cada tratamiento debería ser considerado como un nuevo medicamento y, por tanto, sujeto a la infinidad de pruebas que se exigen para usarlo en la práctica clínica.

Para tranquilidad nuestra, no obstante, el Dr. Bönnemann indica que la aproximación que se está barajando con las autoridades norteamericanas es que, una vez demostrado que la técnica funciona y es segura, se pueda aprobar su uso de forma genérica, es decir, sin tener en cuenta la secuencia específica que va dentro del virus. De este modo quedaría aprobada la terapia para su uso, incluyendo el hecho de que para cada paciente la secuencia genética sea personalizada.

3. *El paso definitivo: corregir la mutación*

La última frontera es, lógicamente, llegar a la raíz del problema y revertir el defecto genético que tienen los pacientes, sea corrigiendo la secuencia errónea o bien, como hemos visto anteriormente, eliminando definitivamente la copia errónea del gen del COL6 en su totalidad para que quede sólo la copia correcta.

Desde el punto de vista técnico, existen herramientas que, sobre el papel, podrían hacerlo. La que está siendo explorada con más intensidad en innumerables campos de la genética, bien como herramienta de laboratorio o bien como plataforma terapéutica, es la técnica de CRISPR/Cas9.

Sin entrar en mayores detalles que no pertenecen al ámbito de este artículo, podemos decir que CRISPR/Cas9 consiste en una especie de tijeras biológicas para cortar el ADN. Con ellas, dirigidas adecuadamente, es posible cortar y re-empalmar secciones pre-definidas del genoma, con el objetivo de eliminar partes de la secuencia o incluso un gen entero.

No obstante, a día de hoy esta aproximación tiene importantes limitaciones. Por un lado, la eficiencia es muy baja, llegando sólo a un 2-3% de las células tratadas (recordemos que la terapia basada en bloquear la producción de la copia defectuosa por medio de oligonucleótidos estaba sobre el 90%). Por otro, no hay que olvidar que modificar el ADN es un proceso irreversible que hay que llevar a cabo de forma muy cuidadosa. Un error puede ser fatal: más allá de asegurarnos de que corta donde queremos debemos garantizar que no corta en ningún otro lugar, por muy parecido que sea.

En definitiva, este abordaje es ambicioso en cuanto al resultado que persigue pero aun está en una fase demasiado preliminar como para considerarla seriamente una opción terapéutica.

Suplementos nutricionales y dietas especiales

Se ha sugerido que ciertos suplementos nutricionales o regímenes alimenticios pueden contribuir a una mejora de algunos aspectos de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento, no se han presentado evidencias claras que puedan respaldar su implantación como terapia coadyuvante.

Espermidina

La espermidina es un compuesto bioquímico relacionado con multitud de procesos del organismo, entre otros, la regulación de la autofagia. La autofagia es un proceso de autodegradación encargado de eliminar componentes celulares dañados o innecesarios (en términos simples, un proceso natural de recogida de desechos a nivel celular). Se ha demostrado que un exceso de estos desechos celulares debido a una baja autofagia es clave en la patogénesis de la DMC-COL6. Algunos datos sugieren que la espermidina puede tener un efecto positivo sobre la distrofia muscular incrementando la autofagia. Por ello, en teoría, podría compensar algunas de las consecuencias bioquímicas no deseadas de la enfermedad. Sin embargo, aunque hay datos preliminares, todavía no son suficientes para demostrar este efecto y justificar su uso como coadyuvante terapéutico en pacientes con DMC-COL6.

Dieta baja en proteínas

En cuanto a dietas especiales que puedan mejorar la situación de los pacientes de la misma manera que se cree que ciertos alimentos ayudan en el tratamiento del cáncer, se ha sugerido que una dieta baja en proteínas puede, de manera similar a la espermidina, afectar positivamente el proceso de autofagia, contrarrestando así algunos de los trastornos bioquímicos causados por la patología. Una vez más, lamentablemente, no hay pruebas suficientes para concluir que este enfoque es eficaz y, dado que los pacientes con DMC poseen una masa muscular particularmente baja, privarlos de la materia prima para la síntesis muscular (como es la proteína de la dieta) no parece una buena idea.

Suplementos de colágeno

Si bien puede parecer sensato complementar la dieta de un individuo con déficit de colágeno por medio de suplementos, debemos comprender que el colágeno endógeno (el colágeno sintetizado por el organismo allí donde se necesita) no tiene nada que ver con el colágeno que podamos ingerir en forma de suplementos. Por un lado, el proceso de la digestión destruirá el colágeno ingerido igual que pasa con cualquier otra proteína que podamos comer. En segundo lugar, como hemos visto, hay muchos tipos de colágeno y sólo nos interesa uno de estos tipos, el colágeno VI, el cual es poco probable que esté presente en cantidades significativas en la fórmula. Finalmente, incluso si obviamos estos dos aspectos, queda el tema de si el colágeno ingerido llegará realmente al músculo que es dónde se necesita, en lugar de distribuirse por todo el organismo, y en qué cantidad. Por todo ello, la posibilidad de que un suplemento dietético de colágeno pueda contribuir de manera eficaz al bienestar de los pacientes se considera, a día de hoy, poco probable.

Conclusión

Hemos visto que, efectivamente, hay varios enfoques en curso para el tratamiento de la DMC-COL6, una enfermedad que, hasta el momento, no tiene cura. Ello se debe a su origen genético que, como en muchas otras patologías, constituye una importante barrera para la terapia médica.

No obstante, podemos concluir constatando que la ciencia está avanzando en este campo a pasos agigantados y cada día surgen nuevas iniciativas y opciones terapéuticas. Aunque no progresan tan rápido como las familias querrían, no se puede negar que la velocidad y los resultados son más que destacables. Cada logro es, sin duda, una nueva arma en la lucha contra estas enfermedades raras y una nueva herramienta para ganarle tiempo al tiempo hasta que se encuentre la solución definitiva, tanto para la DMC-COL6 como para otras muchas patologías de esta índole.