

6ª Jornada Informativa para Pacientes y Familias con Enfermedades Neuromusculares

Hospital Universitario de Sant Joan de Déu, Barcelona, 26 de octubre de 2019

Dr. Eduard Goñalons

El pasado sábado se celebró por sexto año consecutivo, en Barcelona, la Jornada Informativa para Pacientes y Familias con Enfermedades Neuromusculares (ENMs), cuya organización debemos agradecer, como cada año, a la Unidad de Tratamiento Integral Neuromuscular (UTIN) del Hospital de Sant Joan de Déu. Más allá de su labor clínica, este grupo de dedicados profesionales invierte sus esfuerzos en facilitar este foro de encuentro y actualización a las familias y los pacientes de todo tipo de enfermedades neuromusculares. En ella participaron los neuropediatras responsables en primera instancia de los pacientes, pero también multitud de colaboradores de otras disciplinas como fisioterapia, cirugía ortopédica, psicología o el propio equipo de investigación y diagnóstico.

Como en otras ocasiones, los Dres. Andrés Nacimiento y Carlos Ortez hicieron un repaso de las causas subyacentes a las enfermedades de tipo genético con el fin de acercar estos conceptos tan sumamente técnicos a los pacientes y a sus familias, con especial orientación a los asistentes de reciente incorporación y que, con toda seguridad, agradecieron el lenguaje llano y próximo de los facultativos. Para ello, más allá de sus explicaciones, proyectaron un vídeo en el que se describe de forma muy gráfica cómo el ADN se convierte en una proteína y los problemas que causa un error en el proceso. El vídeo, disponible en Youtube, puede verse en este enlace (<https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>).

Asimismo, el Dr. Ortez presentó una actualización de las enfermedades neuromusculares a día de hoy, señalando que en el último año se han caracterizado genéticamente 115 patologías adicionales, llegando a sumar un total de 955. También señaló, igual que hizo la Dra. Cecilia Jiménez-Mallebrera en su intervención posterior, que semana a semana aparecen novedades relacionadas con nuevas aproximaciones terapéuticas útiles en enfermedades genéticas, sean o no de tipo neuromuscular, muchas de las cuales derivan del famoso sistema CRISPR. Esta técnica se considera actualmente una de las herramientas que puede hacer posible la corrección de mutaciones a nivel del genoma. A este respecto el Dr. Ortez proyectó un vídeo explicativo del mecanismo de esta terapia génica avanzada, el cual se puede visualizar en el siguiente enlace (<https://www.youtube.com/watch?v=4YKfw2KZA5o>).

En particular, es de destacar un reciente estudio realizado en la Universidad de Texas, en EE.UU. en el que utilizan la tecnología CRISPR para restaurar la expresión de la distrofina en un modelo de perro de la enfermedad de Duchenne. Aunque los resultados son insuficientes porque el efecto no es completo, los investigadores lograron restablecer la expresión de la proteína faltante a niveles muy notables, lo cual respalda el concepto de que, con un mayor desarrollo, los enfoques de edición de genes pueden resultar clínicamente útiles para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

Además de la investigación de nuevas terapias, destaca la importancia que todos los profesionales otorgaron a seguir trabajando en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y al valor que poseen los registros de pacientes, al respecto de lo cual, debemos recordar que ambas iniciativas (Historia Natural y Registro de Pacientes) relativas al déficit de Colágeno-VI están en curso en el Hospital de Sant Joan de Déu, gracias a la financiación de la Fundación Noelia. Conocer la evolución espontánea de la enfermedad (sin tratamiento, ya que a día de hoy aún no existe) es crucial para disponer de un punto de referencia para determinar el efecto real de las posibles nuevas terapias. Los registros de pacientes, más allá de aflorar la existencia de pacientes con una enfermedad rara, les da a éstos la oportunidad de ser identificados como candidatos a ensayos clínicos que puedan iniciarse a nivel mundial.

Además de la ciencia y la clínica, a lo largo de la jornada, todos los expertos pusieron de manifiesto el papel fundamental del colectivo asociativo de pacientes, como Fundación Noelia entre otros, ya que son los que hacen posible que los proyectos de investigación se puedan llevar a cabo. Varias de estas asociaciones, algunas nuevas, otras conocidas, cada una orientada a una enfermedad concreta, presentaron sus perfiles y se

dieron a conocer, todas ellas compartiendo los mismos objetivos fundamentales: difusión y notoriedad de la enfermedad, así como información y apoyo a las familias, más allá de recaudar fondos para la investigación de estas enfermedades raras.

Asimismo, la magistral Ángela Hitos, una joven paciente de atrofia muscular espinal, nos deleitó nuevamente con una extraordinaria charla llena de optimismo y pragmatismo. Con su arrolladora personalidad, que inspira admiración, ofreció perspectivas inigualables ante las dificultades que implica un periodo, ya de por sí conflictivo, como es la adolescencia y los retos que representa para pacientes con una discapacidad muscular. Al final, compartió una serie de recursos de las redes sociales útiles para los pacientes que puedan beneficiarse de un apoyo a su autoestima, en especial en Instagram, la red más popular entre los jóvenes a día de hoy (@tess.daly, @Weloversize, @zinceta, @lacopecope, @solamegusto), sin olvidar su propia cuenta para los que quieran seguirla (@Oyirum).

La parte que, tal vez, aportó más novedades, fue la intervención de la Dra. Jiménez-Mallebrera, en la que presentó una actualización de las tendencias en investigación en el campo de las enfermedades neuromusculares de origen genético. Si bien las novedades consisten en resultados obtenidos en células en el laboratorio (los cuales aún tienen que trasladarse a modelos de ratón antes de poder ser considerados para su uso en humanos), lo que sí dejó claro es que los avances se están produciendo de forma muy rápida. “Entramos en la era de las terapias” –declaró la Dra. Jiménez-Mallebrera. “Mientras que hace solamente dos años,” –explicó– “en los congresos sólo se hablaba de ciencia básica, en 2019 la mitad de las comunicaciones y publicaciones que se presentan tienen que ver con nuevas terapias y, en especial, la terapia génica”.

Lo que está claro es que para poder ofrecer una terapia, lo primero es conocer la causa de la enfermedad, identificando el gen causante y el mecanismo por el cual se produce, aún cuando a día de hoy no exista una cura conocida. El tiempo que transcurre desde la caracterización de la enfermedad y el volumen de trabajo de investigación que se realiza en ella, son directamente proporcionales a la cantidad de aproximaciones terapéuticas que acaban surgiendo, razón por la cual es crucial seguir invirtiendo en investigación para facilitar que se puedan descubrir terapias adecuadas para cada patología.

Por otro lado, la ponente hizo especial hincapié en la importancia de los biomarcadores. Como sabemos, éstos son pequeñas moléculas presentes de forma natural en el organismo en muy bajas concentraciones y cuyos niveles en la sangre o los tejidos nos permiten identificar la presencia o la progresión de una enfermedad determinada. Gracias a los biomarcadores podemos, según el caso, (i) determinar el riesgo de que una persona padezca una enfermedad, (ii) establecer el diagnóstico, (iii) dar un pronóstico de cómo se espera que evolucione, (iv) predecir la respuesta a un tratamiento o (v) determinar el efecto de una nueva terapia. De ahí el valor de disponer de biomarcadores claros que definan cada patología y su progresión. No obstante, para poder utilizarlos con seguridad en cada enfermedad, es necesario en primer lugar identificarlos de forma inequívoca. Lamentablemente, si bien se conocen biomarcadores para Duchenne, las miopatías mitocondriales o la atrofia muscular espinal, para el caso de CMD-Col6 aún se está trabajando en ello.

En el capítulo de actualizaciones de investigación, la Dra. Jiménez-Mallebrera nos presentó el plan estratégico del grupo de Sant Joan de Déu en enfermedades neuromusculares para los próximos años, el cual debemos decir, con satisfacción, que está muy centrado en el déficit de colágeno VI. A este nivel indicó que trabajan en base a tres ejes:

- 1) Desarrollo de **terapias avanzadas**, fundamentalmente, antisense y CRISPR. Se están estudiando estas técnicas con dos objetivos distintos. Por un lado, se busca silenciar la expresión del gen mutado cuando la célula dispone de una copia correcta del gen, lo cual están probando, de forma específica, en el gen del Col6A1. Por otro lado, los investigadores intentan reparar la mutación en aquellos casos en que ambas copias del gen están dañadas, reinsertando la secuencia correcta en el genoma.
- 2) Desarrollo de **modelos** que sean lo más cercanos posibles a los humanos, de modo que los resultados obtenidos en estos modelos sean predictivos de lo que sucederá cuando se administre la terapia a pacientes. Aquí se incluyen tanto modelos celulares, como modelos de tejidos (células en su ambiente natural en lugar de aisladas en un tubo de ensayo) o modelos animales (un organismo completo), los cuales se utilizarán para probar las nuevas terapias que desarrollen en el laboratorio. A nuestros efectos,

debemos recordar que el laboratorio de Sant Joan de Déu dispone de un modelo de ratón con déficit de Col6A1.

- 3) Desarrollo de **nuevas técnicas de diagnóstico**, para facilitar el proceso de identificar la patología concreta de la forma más rápida y eficiente posible, evitando al máximo procedimientos invasivos para el paciente. En este sentido, el equipo de la Dra. Jiménez-Mallebrera publicó un artículo en el que exponen cómo han desarrollado un sistema de inteligencia artificial para ayudar al diagnóstico del déficit de colágeno VI. El sistema realiza el análisis a partir de imágenes de microscopía de los tejidos del paciente, comparándolo con las de tejido sano y las de pacientes previamente diagnosticados, con el fin de generar un sistema de diagnóstico totalmente automático con una fiabilidad superior al 95%. Esta valiosa herramienta permitirá evaluar de forma objetiva y cuantitativa la efectividad de cualquier nueva terapia que se pueda desarrollar.

Y todo ello, sin olvidar el trabajo que se está realizando en colaboración con diversos grupos de todo el mundo para identificar y perfeccionar sistemas de administración de esta nueva categoría de terapias, como pueden ser los vectores víricos (adenovirus asociados o AAV) o las nanopartículas de oro, lo cual es uno de los grandes obstáculos que hay que superar antes de poder aplicar estas terapias a pacientes.

Por último, debemos mencionar algunas informaciones extraídas de la reunión específica de miopatías congénitas en el que se agruparon familias y pacientes de distrofia muscular por déficit de colágeno VI, déficit de merosina, miopatía miotubular y, por primera vez, titinopatía. En este foro, surgieron algunas dudas que la Dra. Dra. Jiménez-Mallebrera, moderadora de la sesión, ayudó a esclarecer.

Es de particular mención las dificultades a las que algunos pacientes adultos, especialmente los residentes en comunidades autónomas distintas de Catalunya, se enfrentan cuando solicitan la derivación desde sus centros de Salud al equipo de especialistas de la UTIN de Sant Joan de Déu, dado que éste es un centro exclusivamente pediátrico y no atienden a pacientes más allá de cierta edad. En este caso, la recomendación es solicitar la remisión a los hospitales de la Santa Creu i Sant Pau o el Hospital de Bellvitge, ambos en Barcelona, donde se está dando seguimiento de forma habitual, por parte de un equipo experimentado y coordinado con la UTIN, a aquellos pacientes adultos que ya han abandonado el circuito de Sant Joan de Déu.

También se comentó el limitado conocimiento que, en general, existe del funcionamiento de los estudios clínicos. Ante esto, se informó de la existencia de la escuela de verano de Eurordis en la que se dan cursos básicos sobre este tema a familias, pacientes y profesionales de la salud. A efectos informativos, EURORDIS- Rare Diseases Europe es una alianza sin ánimo de lucro de 869 organizaciones de pacientes de enfermedades raras de 71 países que trabajan juntas para mejorar las vidas de los 30 millones de personas que viven con una enfermedad rara en Europa. En el siguiente link se puede acceder a información en castellano de estas formaciones (<https://www.eurordis.org/summer-school-edicion-espanola>) y a los detalles de la edición 2018 (<https://www.eurordis.org/content/express-expert-patient-and-researcher-eurordis-summer-school-edicion-en-espanol>)

Con todo, un año más, se han podido reunir en la misma sala a clínicos, investigadores, terapeutas, pacientes y familias para compartir los avances y las tendencias en el campo de las enfermedades neuromusculares raras de origen genético, gracias a lo cual podemos sentirnos todos un poco más arropados en este, a veces, difícil camino. Agradecemos una vez más a los organizadores el tiempo y el esfuerzo dedicado a dar este apoyo tan necesario a las familias y los pacientes. ¡Hasta el año que viene!