

Una actualización de potenciales terapias coadyuvantes en distrofia muscular por déficit de colágeno VI (Col6-CMD): Alisporivir, Givinostat y Omigapil

Dr. E. Goñalons, Noelia Foundation
Marzo 2021

Resumen

En los últimos años, han surgido puntualmente noticias y reseñas que apuntan al posible beneficio de algunos fármacos en distrofias musculares congénitas. Aunque no aspiran a curar la enfermedad, estos fármacos sí buscan paliar los efectos dañinos que una matriz de colágeno disfuncional provoca en las células musculares, promoviendo lentamente su destrucción. Este es el caso de alisporivir o givinostat que, igual que omigapil, han sido mencionados frecuentemente en algunas publicaciones y han sido objeto de estudios tanto preclínicos como clínicos. En este artículo resumimos lo que se sabe de estos productos, su potencial aplicabilidad en pacientes de distrofia muscular por déficit de colágenos VI y el estado de su desarrollo clínico.

Omigapil

Omigapil es un inhibidor de la GAPDH, uno de los principales mediadores de la apoptosis, el proceso natural de destrucción celular, el cual se ve anormalmente exacerbado en las células musculares de estos pacientes, provocando el deterioro progresivo del músculo.

Omigapil fue desarrollado inicialmente por Novartis para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Aunque se descartó su uso en estas dos enfermedades por falta de eficacia, la compañía Santhera Pharmaceuticals compró el compuesto para desarrollarlo en el tratamiento de la distrofia muscular congénita (sin especificar una patología particular). En mayo de 2008, omigapil obtuvo la designación de medicamento huérfano, lo que permitió el inicio de los estudios clínicos en estas enfermedades.

Gracias a los estudios para Parkinson y ELA, se ha demostrado que Omigapil es un fármaco seguro para su uso en humanos y que no presenta efectos secundarios graves destacables. En cuanto a su potencial uso en distrofias musculares, hay datos preclínicos que sugieren que puede mejorar la sintomatología en estos pacientes, ya que podría ayudar a restablecer el equilibrio entre destrucción del tejido muscular (que sucede por causa de una apoptosis exacerbada) y su regeneración.

En este sentido, cabe destacar que, en un modelo de ratón de distrofia muscular congénita por déficit de laminina-alfa (MDC1A) se observó una respuesta positiva al tratamiento con omigapil, con inhibición de la apoptosis en el músculo, reducción de la pérdida de peso corporal y la deformación esquelética, un aumento de la actividad locomotora y prevención de una mortalidad temprana.

Tras estos datos prometedores, en diciembre de 2014 se inició el estudio Callisto 1. Este estudio tenía por objeto identificar la dosis más adecuada del producto en niños y adolescentes para poder, a partir de estos resultados, diseñar un nuevo estudio mediante el cual determinar la eficacia de Omigapil en el tratamiento de distrofias musculares congénitas por déficit de merosina y por déficit de Colágeno 6, dos enfermedades que se consideran susceptibles de tratamiento con este fármaco.

¹ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01805024>

El estudio se concluyó en 2018 y los resultados indican que se pudo determinar la dosis más adecuada y que el producto es seguro y bien tolerado. La corta duración del estudio, sin embargo, no permitió determinar el posible efecto terapéutico del tratamiento en ninguno de los dos grupos de pacientes (déficit de merosina y déficit de colágeno 6).

En base a la información de que disponemos, el siguiente paso en este proyecto de investigación debía incluir básicamente dos aspectos: (i) ampliar la información sobre la relación dosis-efecto en modelos animales y obtener datos preclínicos adicionales en un modelo de DMC-Col6; y (ii) identificar biomarcadores que permitan valorar de forma precisa el efecto del producto sin depender únicamente de pruebas funcionales (como, por ejemplo, la prueba de 6 minutos de marcha).²

A la fecha, sin embargo, carecemos de noticias sobre el desarrollo de estas iniciativas, y la página web de la compañía Santhera no ofrece información alguna sobre el desarrollo de omigapil en DMC-Col6 desde la finalización del estudio Callisto en 2018.³

Alisporivir

El alisporivir (Debio 025) es un inhibidor de la ciclofilina (una nueva categoría de agentes antivirales) con una potente actividad frente al virus de la hepatitis C.

Actualmente se está desarrollando para el tratamiento de la hepatitis C por parte de Debiopharm y Novartis, así como para el tratamiento del SARS-Cov2 (COVID).

Sin embargo, en 2009 se publicó un estudio preclínico que indicaba que este fármaco es capaz de normalizar la apoptosis muscular y los defectos estructurales en un modelo de ratón de déficit de colágeno 6.⁴ En efecto, el papel crucial que juega la función de las mitocondrias en el proceso de la apoptosis es una opinión generalizada hoy en día, por lo que un producto enfocado a corregir esta disfunción puede ofrecer una opción terapéutica para los pacientes con distrofia muscular, en general.⁵

Por esta razón, en 2015, Debiopharm (el originador del fármaco) junto con otra empresa farmacéutica, Solid Biosciences (dedicada al desarrollo de productos para Duchenne), decidieron iniciar una colaboración para explorar el uso de alisporivir en distrofias musculares, en particular, en la distrofia de Duchenne.⁶ No obstante, dado su mecanismo de acción que no es específico de esta patología, los resultados pueden ser extrapolables a la DMC-Col6.

Nuevos datos obtenidos posteriormente en modelos animales de distrofia muscular parecen confirmar el efecto positivo del alisporivir en la recuperación del metabolismo y la estructura de las células musculares⁷

Actualmente, sin embargo, Debiopharm indica en su web que el alisporivir está en desarrollo para el tratamiento de COVID y para indicaciones gastrointestinales (hepatitis C), pero no se mencionan estudios en curso para DMD.⁸ Por su lado, Solid Biosciences, aunque muestra una clara orientación a DMD, tampoco menciona alisporivir en su pipeline⁹, lo cual sugiere que la colaboración del 2015 pueda haber acabado en resultados insuficientes para que el proyecto continuase a una fase clínica.

No se han encontrado datos publicados de los resultados de dichos ensayos.

² Comunicación oral. CURE-CMD Scientific & Family Conference 2019, Chicago, IL (USA)

³ <http://www.santhera.com/>

⁴ The cyclophilin inhibitor Debio 025 normalizes mitochondrial function, muscle apoptosis and ultrastructural defects in Col6a1 - / - myopathic mice. July 2009. British Journal of Pharmacology 157(6):1045-52

⁵ Forty years later: Mitochondria as therapeutic targets in muscle diseases. Alessandra Zulian, Marco Schiavone, Valentina Giorgio, Paolo Bernardi. Pharmacological Research, Volume 113, Part A, 2016, Pages 563-573

⁶ Nota de prensa de Debiopharm; <https://www.debiopharm.com/drug-development/press-releases/debiopharm-international-sa-and-solid-biosciences-llc-announce-a-collaboration-to-explore-the-use-of-alisporivir-debio-025-in-muscular-dystrophy/>

⁷ Schiavone M, Zulian A, Menazza S, Petronilli V, Argenton F, Merlini L, Sabatelli P, Bernardi P. Alisporivir rescues defective mitochondrial respiration in Duchenne muscular dystrophy. Pharmacol Res. 2017 Nov;125(Pt B):122-131.

⁸ <https://www.debiopharm.com/drug-development/pipeline/>

⁹ <https://www.solidbio.com/research-development/pipeline-programs/pipeline/>

Givinostat

El givinostat (ITF2357) es un inhibidor de la deacetilasa de las histonas con posible actividad antiinflamatoria, anti-angiogénica y antineoplásica.

Específicamente, se trata de un inhibidor de las HDAC (o deacetilasas de las histonas). Estas proteínas son unas enzimas implicadas en el control de la expresión génica. Actúan en equilibrio con otras enzimas, las acetiltransferasas de las histonas (o HAT), como un sistema de activación-desactivación de la expresión de ciertos genes: cuando las HDAC están muy activas, las histonas unidas al DNA están muy acetiladas, el ADN estará transcripcionalmente activo y los genes se expresarán. Cuando las HAT están muy activas, las histonas están poco acetiladas, el ADN se encuentra en un estado muy compactado y la expresión génica queda bloqueada.

El producto fue desarrollado por la compañía italiana Italfarmaco, que lo patentó en 1997 y fue descrito por primera vez en la literatura en 2005.

Actualmente se están llevando a cabo diversos estudios clínicos con givinostat, incluyendo algunos en fase II para el tratamiento de cánceres diversos (como leucemia o mielomas). Además, después de que el producto recibiera la designación de fármaco huérfano en la Unión Europea para el tratamiento de ciertas enfermedades raras, se inició un estudio en fase III para evaluar su uso en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Se sabe que, en Duchenne, cuando las HDAC están muy activas, contribuyen al deterioro de la regeneración del tejido muscular, ya que la expresión de ciertos genes como la folistatina, que juegan un papel clave en el proceso regenerativo, está disminuida o bloqueada.

En coherencia, se ha observado que los inhibidores de la HDAC estimulan la formación del músculo *in vitro* y, por tanto, actúan contra la degeneración muscular. En un modelo de ratón de la enfermedad de Duchenne (ratones mdx) se ha visto que estos productos promueven la expresión de una serie de factores, entre los que se encuentra la folistatina. Adicionalmente, givinostat también posee un potente efecto anti-inflamatorio, por lo que se espera que la combinación de ambos efectos permita re-equilibrar el proceso de destrucción-reparación del músculo en pacientes de Duchenne hacia un aumento de la regeneración muscular y una reducción de la infiltración grasa y fibrosis.

En vista de estos datos, en 2017, Italfarmaco inició un estudio clínico de fase III con el objetivo de determinar si givinostat es capaz de ralentizar la progresión de la enfermedad en niños con Duchenne, a la vez que evaluar la seguridad y la tolerabilidad del medicamento¹⁰. Los datos básicos de este estudio son los siguientes:

- Título: Estudio multicéntrico randomizado, a doble ciego, frente a placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de givinostat en pacientes ambulantes con distrofia muscular de Duchenne
- Población del estudio: niños ambulantes, de entre 6 y 17 años.
- Tratamiento: givinostat (10 mg/ml), dos veces al día, por vía oral
- Valoración de los resultados: La variable principal en base a la cual se determinará el efecto es la mejora del tiempo de subida de 4 tramos de escleras (*4 standard stairs climb test*) tras 18 meses de tratamiento. Adicionalmente, se realizarán otras pruebas de función muscular tras el mismo periodo de tratamiento que se tendrán en cuenta como variables secundarias

El estudio está actualmente en curso, habiendo finalizado ya la fase de reclutamiento con un total de 169 pacientes, y se espera que los primeros resultados estén disponibles en marzo de 2022.

La información contenida en este artículo procede de fuentes públicas. Tiene carácter meramente informativo y no pretende ser completa ni exhaustiva, por lo que en ningún momento debe ser utilizada como base para la toma de decisiones médicas o personales, las cuales deben consultarse siempre con un profesional sanitario.

¹⁰ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02851797/>