

## **Resumen Col 6 day - 1º Edición (Español)**

**Pedro Ferrante Paiva - Fundación Noelia**

El 6 de junio tuvo lugar un evento muy esperado: la 1ª edición virtual del **COL6 DAY**. Este evento, concebido y ejecutado gracias al excelente trabajo de la asociación **Collagene VI Italia** y liderado por su presidenta, **Giulia Da Re**, a quienes felicitamos por la realización de un evento tan importante y por darnos la oportunidad de participar en este hito mundial en la trayectoria de la investigación relacionada con las miopatías y distrofias de Colágeno VI. Este evento virtual acogió a ponentes y participantes de todo el mundo, reuniendo a más de **150 asistentes** en 8 paneles con más de 20 trabajos presentados. Contó con representantes de toda Europa, Reino Unido, Asia, Estados Unidos y América Latina.

El COL6 DAY se considera un nuevo hito mundial para la **concienciación** y la **conexión** entre pacientes, familiares e investigadores de diversas áreas de la ciencia involucrados en temas relacionados con las miopatías de Colágeno VI y sus posibles tratamientos, terapias e implicaciones en la vida de los afectados por esta condición.

Entre las ponencias presentadas se encontraban investigaciones con aplicaciones terapéuticas utilizando células madre, el desarrollo y las aplicaciones de la terapia génica para corregir la información del ADN, herramientas epigenéticas para una nueva forma de terapia, terapia mitocondrial, cuantificación de los niveles de colágeno y el refinamiento de modelos celulares para COL6. También se presentaron otros estudios centrados en el manejo de los pacientes afectados, las vías de diagnóstico, la importancia del registro y la consiguiente obtención de datos estadísticos sobre la población afectada, modelos de músculo afectado con ingeniería tisular, entre otros, revelando una pluralidad muy interesante que demuestra diversas posibilidades en continuo y claro desarrollo en el escenario actual de la investigación en el campo de las miopatías asociadas con Col 6.

En el primer panel, procedente de Asia, contamos con la **Dra. Nana Takenaka**, quien aportó más detalles sobre su investigación con células madre pluripotentes inducidas (iPSC), que, gracias a su capacidad de diferenciación, abre la puerta a la implantación de células MSC (responsables de la síntesis de Col 6) generadas por iPSC, y así evaluar los resultados de esta implantación en modelos murinos. Entre los resultados ya presentados, se observa una mejora en las características de la distrofia muscular congénita de Ullrich (UCMD) en ratones y una mejora en algunos niveles de fuerza debido a esta restauración parcial de la presencia de Col 6 en el tejido muscular. También se observó que la inyección

intraperitoneal en ratones UCMD recién nacidos transporta células IPSC por todo el cuerpo (administración sistémica) y restaura la Col 6 en todos los músculos. Los próximos pasos de la investigación serán probar este modelo de administración sistémica en animales más grandes y desarrollar IPSC con Col 6 restaurado para pacientes específicos.

En el segundo panel, contamos con la ponente **Aysylu Murtazina**, jefa del laboratorio de neurogenética del Centro de Investigación de Genética Médica de Moscú, quien presentó un amplio análisis de varios pacientes con diferentes características clínicas y genéticas, mostrando la variedad de manifestaciones de la distrofia de Ulrich, casos intermedios y miopatía de Bethlem. Esta pluralidad demuestra que las miopatías relacionadas con Col VI constituyen un espectro de trastornos, con múltiples variaciones entre casos, y que estas diferencias específicas en la gravedad de las manifestaciones clínicas naturalmente afectan el tiempo hasta el diagnóstico en cada paciente. Tras las presentaciones del panel, tuvimos a **Diana S. Abramova**, principal responsable de la comunidad rusa de pacientes con Col 6, quien presentó un estudio muy reciente que mapeó datos de pacientes rusos, mostrando una vez más la variabilidad de las características de los pacientes, incluso aquellos con genotipos similares, demostrando la importancia del registro para comprender las correlaciones clínico-genéticas y para mejorar el diagnóstico predictivo en la progresión de la condición de los pacientes con Col 6. La siguiente presentación fue moderada por la neuróloga Anastasya Monakhova sobre el manejo de las colagenopatías en la Federación Rusa, que destacó la evaluación midiendo la función motora de los pacientes a lo largo del tiempo, con un total de 88 pacientes, entre las condiciones Ulrich, intermedia y Bethlem. En este seguimiento de la progresión de la pérdida de funciones, hubo una separación en 3 grupos de pacientes en diferentes niveles de fuerza, que concluyó que una mayor capacidad motora inicial predice mejores resultados a largo plazo para los pacientes. Finalmente, el panel ruso concluyó con la presentación del **Dr. Sergey Kurbatov**, quien presentó información general sobre enfermedades raras, miopatías y sus métodos de diagnóstico en diversas modalidades, como la resonancia magnética, la evaluación de la unidad de fuerza mediante electroneuromiografía y la evaluación genética. Uno de los puntos centrales fue que los diagnósticos de atrofia muscular espinal pueden, en algunos casos, ocultar la mutación del gen Col 6 A3, dando la impresión de un diagnóstico distinto al de las colagenopatías debido a cierta similitud en algunas características clínicas de los pacientes.

En el tercer panel, el Dr. Priyanshu Mathur presentó detalles del sistema de salud indio y su atención a pacientes con enfermedades del colágeno, las dificultades y barreras socioeconómicas para el autodiagnóstico y las vías para participar en ensayos clínicos e investigación global a largo plazo. El **Dr. Goknur Halioglu**, representante de Turquía, continuó el panel mostrando su experiencia en el diagnóstico de miopatías relacionadas con Col 6 durante los últimos 20 años y el comportamiento de algunos casos específicos de pacientes, detallando la importancia de un enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y las mejoras en el sistema de salud para el diagnóstico temprano. A continuación, la **Dra. Sophelia HS Chan**, de Hong Kong, ofreció una visión general del desarrollo motor y respiratorio, las características de cada tipo de paciente en diferentes partes del espectro de las enfermedades del colágeno, además de mostrar el análisis de las características de la resonancia magnética de cuerpo completo y las características del análisis de portaobjetos musculares de biopsia, la prevalencia mundial y un breve resumen de las terapias en desarrollo.

En el cuarto panel, en representación de profesionales de Alemania, **Franziska Haarich** presentó un estudio sobre biología molecular y herramientas epigenéticas para mutaciones del colágeno 6. Este es un enfoque diferente, ya que no requiere la edición genética de la mutación, sino opciones que resaltan o suprimen las características de la expresión génica (regulación de la expresión génica) de cada individuo. El estudio, que se encuentra en sus etapas iniciales, ya ha mostrado reducciones significativas en la expresión de la copia del gen mutado en un caso de Col6A2, y una restauración parcial de la secreción de colágeno 6, lo que apunta a una cierta dirección para el tratamiento en desarrollo, que actualmente busca mejorar la eficiencia y nuevas pruebas en modelos 3D. La siguiente presentación, moderada por el **Prof. Dr. Jan Kirschner**, abordó la importancia de recopilar datos clínicos y genéticos para los registros de pacientes, lo que permite una identificación más rápida a mediano y largo plazo para la preparación para participar en ensayos clínicos de tratamientos en desarrollo. Dada la rareza de las miopatías del colágeno, el registro es importante para la armonización de los datos internacionales. Se destacó que el centro EURO-NMD se está preparando para proporcionar recopilación de datos de centros en otras regiones del mundo fuera de Europa. **Malte Tiburcy** cerró el panel presentando las aplicaciones del modelado del músculo estriado mediante ingeniería tisular, lo que permite una comprensión más clara de los mecanismos y las estrategias terapéuticas para las distrofias relacionadas con Col 6.

El quinto panel, inaugurado por la **Dra. Vittoria Cenni**, PhD, representante de Italia, presentó un análisis de la respuesta mecánica en células tendinosas derivadas de UCMD, demostrando las alteraciones funcionales y morfológicas del cilio primario en estas células, así como cambios en la respuesta y la remodelación celular. El **Dr. Paolo Bonaldo** presentó los resultados de varios estudios que ha realizado en las últimas décadas, relacionados con la revisión de los efectos de las alteraciones de Col 6 en el cuerpo humano y sus implicaciones morfológicas y fisiológicas, como el proceso de autofagia para la "limpieza" de las células musculares y las alteraciones mitocondriales. Entre los modelos presentados, se incluyen modelos en pez cebra y ratones que recrean la mutación de Col 6, lo que permitió la identificación de enfoques nutraceuticos para reactivar la autofagia y mitigar los efectos estructurales y funcionales de las células afectadas. También se observó en el modelo de pez cebra una variedad de fármacos ya aprobados por las agencias reguladoras (FDA) que tienen la capacidad de mejorar la función muscular, al menos en este modelo animal. En otras palabras, se describe una vía que contempla un tratamiento combinado, en diferentes partes de los procesos celulares, para actuar contra la progresión de enfermedades relacionadas con Col 6. Estos procesos y modelos aún se encuentran en evaluación y desarrollo, pero con un modelado cada vez más preciso de lo que ocurre en el cuerpo humano. Otro investigador del mismo grupo, el **Dr. Paolo Bernardi**, proporcionó más detalles sobre la terapia mitocondrial para restaurar su funcionamiento completo, reduciendo así los niveles de muerte celular/apoptosis muscular a niveles normales. Una nueva ronda de ensayos clínicos con el fármaco Alisporivir está prevista para 2025, y sus primeros resultados se validarán en pacientes con Col 6 a partir de 2026.

Otro panel, que se llevó a cabo entre Francia y España, fue moderado por nuestro Director Científico de la Fundación Noelia, el **Dr. Eduard Goñalons**. Comenzó con la presentación de la **Dra. Valerie Allamand**, quien mostró el perfeccionamiento de modelos celulares de Distrofias relacionadas con el Colágeno VI y sus beneficios para la investigación y el diagnóstico de pacientes.. Tras este panel, la **Dra. Cecilia Jiménez-Mallebrera** presentó una visión general de la investigación en terapia génica con CrisprCas 9, silenciamiento y edición génica, que ya han tenido éxito en modelos celulares derivados de pacientes. También se presentaron los resultados de nuevos recursos para la monitorización de genes editados en modelos animales, y se mostraron los impactos de la edición a nivel genético y morfológico en pacientes con alteraciones en Col6a1. El último trabajo en el panel fue el de **Virginia Arachavala**, sobre el método Collablot que permite visualizar la organización y

cuantificación de Col VI en células, colaborando como un método que ayuda en el análisis de la efectividad de las terapias de edición genética y sus resultados en células editadas.

El penúltimo panel, en representación de Bélgica y el Reino Unido, fue inaugurado por la **Dra. Sara Aguti**, quien abordó la terapia con oligonucleótidos antisentido conjugados con péptidos para corregir mutaciones dominantes en pacientes afectados. Otro representante de Bélgica, el **Dr. Nicolas Deconink**, presentó un análisis de modificadores genéticos que podrían indicar la gravedad y la progresión de las enfermedades, dado que aún existe una incógnita sobre las mismas mutaciones en Col6a1/Col6a2/Col6a3 que provocan manifestaciones clínicas completamente diferentes. Se evaluó un modificador genético, pero no se demostró que fuera responsable de agravar la gravedad de la expresión de la enfermedad; se evaluarán otros modificadores. **Sam McDonald**, responsable de los registros globales de pacientes, presentó datos generales sobre la población registrada, principalmente en el Reino Unido y Estados Unidos, con estadísticas sobre la prevalencia de las características genéticas y clínicas del grupo analizado, lo que demuestra la importancia del registro para una comprensión global más clara de la población de pacientes afectados. Para cerrar el panel, el **Dr. Francesco Tedesco** presentó brevemente el modelado in vitro de modelos de ingeniería tisular de músculos afectados, así como terapias génicas y celulares para la edición de información celular y la corrección de aminoácidos transcritos y traducidos.

Finalmente, el último panel contó con representantes de México y Estados Unidos. La **Dra. Jillian Wise** inauguró el panel compartiendo su experiencia como madre de un paciente afectado y el desarrollo de proyectos en EE. UU., junto con las terapias en desarrollo. El **Dr. Gustavo Dziejczapolski** continuó con su presentación, repasando una vez más la importancia del registro de pacientes y ofreciendo una visión general de los tratamientos génicos y sus posibles vectores, así como sobre las pruebas en animales y células para tratamientos relacionados con ColVI. Al finalizar el evento, el ponente **Juan Manuel Medina, PhD**, abordó el manejo conservador de la condición clínica de cada paciente, destacando la necesidad de un tratamiento fisioterapéutico continuo y personalizado, así como la necesidad de ortesis de soporte para frenar la progresión de la enfermedad.

Así concluyó este evento, tan importante para toda la comunidad global de Col 6, ya sean pacientes, investigadores, médicos, padres o familiares. Cada tema aportó valor y contribuyó a la construcción de un futuro mejor y a abrir un espacio a cada vez más posibilidades terapéuticas para cada paciente.