

**Futuro de la investigación y tratamiento de AME.
El proyecto GENAME (Definición de dianas terapéuticas en
Atrofia Muscular Espinal)**

Coordinador Eduardo Tizzano, Hospital de Sant Pau.

1) INTRODUCCION A LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

En todo el mundo es conocida la poliomielitis, producida por el ataque de un virus a las neuronas motoras de la médula espinal. Los avances científicos han erradicado prácticamente la poliomielitis en nuestros niños y hoy en día constituye una enfermedad del pasado gracias a la vacunación. Si tuviéramos que describir la atrofia muscular espinal (AME) en pocas palabras, la definiríamos como una poliomielitis mucho más agresiva que afecta a todo el cuerpo (a diferencia de la polio que era localizada) y a causa de un gen que está ausente o no funciona como corresponde. A diferencia de la polio, esta enfermedad genética está lejos de ser erradicada. Con una incidencia aproximada de 1/6000 a 1/10000 nacimientos, y una frecuencia de portadores de 1/40-1/60, la AME es considerada como una de las principales causas hereditarias de mortalidad infantil. Se calcula que hay actualmente más de 1000 afectados y casi 1.000.000 de portadores de la enfermedad en toda España. La AME presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, es decir se necesitan dos copias del gen alterado para que se manifieste. Ese gen es el Survival Motor Neuron 1 (SMN1) localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13). La AME es siempre grave y cursa con invalidez progresiva y se clasifica en tres grupos. El tipo I o agudo, aparece en recién nacidos o durante los 4 o 5 primeros meses de vida y su evolución y complicaciones son siempre muy graves antes de los dos años y están asociadas a una alta tasa de mortalidad. Las otras formas son crónicas y se conocen como el tipo II o intermedio en el que los pacientes llegan a sentarse pero no deambulan por sus propios medios y están confinados a las sillas de ruedas. En el tipo III los pacientes llegan a caminar pero una proporción de ellos pierden esta capacidad a lo largo de los años y están también confinados en sillas de ruedas.

La ausencia o mutación del gen SMN1 causa una reducción de la producción de la proteína funcional SMN. El gen SMN2, que es la copia homóloga del SMN1, está presente en todos los pacientes aunque es incapaz de evitar la enfermedad. El SMN2 produce una cantidad reducida de mRNA y proteína SMN. En realidad la AME aparece por estos niveles insuficientes de SMN en las neuronas motoras y no por su ausencia, que es incompatible con la vida. La proteína SMN tiene un papel en el metabolismo del RNA mensajero en el axón y las terminaciones nerviosas de las neuronas. En muchos de los pacientes, la enfermedad se correlaciona inversamente con el incremento del número de copias del gen SMN2 (cuanto más copias, menos grave). Estas observaciones sugieren que el incremento de los niveles de SMN puede ser de beneficio para los pacientes AME. Se están investigando muchas maneras para hacerlo, ya sea haciéndolo trabajar más, produciendo más RNA y proteína completa, estabilizándola y también protegiendo las neuronas (neuroprotección) y reemplazando o introduciendo el gen SMN1.

El aspecto del tratamiento de la AME ha cobrado inusitada actualidad dado que existen algunos medicamentos o compuestos farmacéuticos que, a pesar de

no curar la enfermedad, podrían aliviar parte de las manifestaciones clínicas mejorando la calidad de vida, aunque esto debe probarse específicamente en la AME con ensayos clínicos controlados. La evidencia es parcial y todavía no hay ningún medicamento que haya demostrado ser realmente efectivo. Pero hay muchos estudios que se están llevando a cabo. Las investigaciones genéticas en la AME cobran así una importancia fundamental como medida de control de tratamiento farmacológico en ensayos clínicos. Así la determinación del número de copias del gen complementario SMN2, el patrón de expresión del RNA y la proteína SMN (es decir cuanto trabaja el gen SMN2) son estudiados para su validación como marcadores biológicos para aplicar en dichos ensayos.

2) El proyecto GENAME

Gracias a una propuesta de la Fundación Genoma España para enfermedades raras y al apoyo de FUNDAME, la Fundación Atrofia Muscular Espinal (surgida de un grupo de padres que se conocieron por las actividades de ASEM), se ha podido conseguir financiación para poder involucrar a distintos investigadores de la geografía española en el estudio de la AME. Por primera vez existe un macroproyecto exclusivo de la AME con más de 16 grupos investigadores. Si calculamos que mínimamente cada grupo tiene al menos un supervisor y uno o dos colaboradores (hay grupos más numerosos), podemos considerar que gracias a este proyecto podemos decir que más de 50 personas en nuestro país están motivadas por avanzar e investigar en los conocimientos de la AME. Este proyecto tiene como objetivos llevar a cabo una aproximación multidisciplinaria en cuatro grandes áreas de la enfermedad: clínica, genética-metabólica, neurobiológica y terapéutica. Los aspectos clínicos incluyen la historia natural de la enfermedad, la disponibilidad de una adecuada subclasificación por manifestaciones clínicas, la posibilidad de intervención temprana y la definición y validación de marcadores biológicos. Asimismo se busca determinar las influencias genéticas que afectan directamente la abundancia de la proteína SMN o su papel en la neurona motora por medio de estudios genómicos, transcryptómicos y proteómicos. Se pretende realizar una aproximación neurobiológica minuciosa de la enfermedad a través del estudio de modelos animales. En particular, este acercamiento busca obtener modelos in vitro de neuronas motoras todavía no disponibles. De acuerdo con estos resultados, se considerará el estudio en modelos humanos empleando tejidos en desarrollo. Finalmente, se investigarán nuevas maneras de llegar a estas neuronas motoras y protegerlas.

La actuación precoz en la AME puede ser una de las alternativas más importantes para detener la evolución o evitar la aparición de la enfermedad. Los ensayos clínicos en AME presentan un conjunto de desafíos, incluyendo la validación de medidas de seguimiento y marcadores biológicos de la enfermedad. De esta forma se proponen definir dianas específicas para la terapia en AME. El proyecto será un paso importante para encontrar un tratamiento efectivo para la AME y además de Genoma España y FUNDAME cuenta con el apoyo y colaboración de SMA Foundation (EEUU), Fundación Accenture, Fundación Arpegio y el IACS entre otros. Esta amplia variedad en las fuentes de financiación reflejan el gran interés que ha generado este proyecto. Si a eso le sumamos todos los investigadores que trabajan en la AME

en el resto del mundo, con los que se han realizado estrechas colaboraciones y se comparte información, podemos mirar con cierto optimismo los próximos años dado que estamos ante una rueda que ha echado a andar y no se detendrá hasta que lograr el objetivo de mejorar en todo lo posible la calidad de vida de nuestros pacientes y contar con tratamientos efectivos.

Los investigadores principales y el área de objetivo primordial de cada grupo son:

Coordinador

Eduardo Tizzano. Servicio de Genética e Institut de Recerca Hospital Sant Pau, Barcelona.

Clínico

Jaume Colomer. Servei de Neurologia, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

Anna Febrer. Servei de Rehabilitación, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

Genética

Salud Borrego. Unidad de Genética y Reproducción, Virgen del Rocío, Sevilla

José María Millán, Servicio de Genética, Hospital La Fe, Valencia.

Concepción Hernández, Unidad de Genética Molecular, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Aspectos Metabólicos

Teresa Pámpols, IBC, Hospital Clínic. Barcelona.

Laboratorio Proteómica

Joaquín Abián.

CSIC/UAB Laboratorio de Proteómica

Neurobiología

Manel Roig

Grupo Patología Neuromuscular, Neurología Infantil, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Rosa Soler. Unidad de Señalización. Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universitat de Lleida.

Josep Esquerda

Unidad de Neurobiología. Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universitat de Lleida.

Jerónia Lladó. Unidad de Neurobiología. Universidad de Islas Baleares

Lucía Tabares, Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina.

Universidad de Sevilla.

Nuevas terapias

Rafael Yáñez

Department of Medical Genetics, Royal Holloway and Bedford New College, Londres.

Rosario Osta

Facultad de Veterinaria, Instituto Aragonés Ciencias de la Salud.

José Aguilera

Departamento de Bioquímica y Biología Celular, UAB.

La Dra. Teresa Pámpols, responsable de los estudios metabólicos, la Dra. Cristina Lebrero, del grupo del Dr. Abián, responsable de la plataforma de proteómica y la Dra. Rosario Osta, del IACS, serán algunos de los investigadores que explicarán su participación en el proyecto.