

La investigación traslacional en las enfermedades neuromusculares: la atrofia muscular espinal como ejemplo.

Eduardo Tizzano, Hospital de Sant Pau

Durante muchos años la investigación en enfermedades se consideraba como básica (cuando no tenía aspectos prácticos de aplicación a los pacientes sino que servía para entender o conocer mejor sus mecanismos) o clínica (cuando se realizaba en pacientes con pruebas de laboratorio o ensayos terapéuticos). Los avances en los conocimientos de la patología molecular (descubrimiento de genes responsables y de su alteración en los pacientes) así como los adelantos en el desarrollo de modelos celulares y animales han formado un puente para mejor aprovechamiento de los conocimientos obtenidos en ambas investigaciones, denominado investigación traslacional. Se trata de una investigación destinada a definir dianas para posibles intervenciones terapéuticas. En las enfermedades neuromusculares, muchas de ellas sin ningún tratamiento efectivo, la investigación traslacional resulta imprescindible para avanzar en sus conocimientos y tratamientos.

La atrofia muscular espinal afecta fundamentalmente las neuronas motoras de la médula espinal. El músculo que recibe el estímulo de estas neuronas motoras se debilita y atrofia causando las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La AME se detecta en 1/6000 a 1/10000 nacimientos, y 1/40-1/60 son portadores asintomáticos que pueden transmitir la enfermedad a sus hijos si su pareja es también portadora. Se calcula que hay actualmente más de 1500 familias con afectados y casi 1.000.000 de portadores de la enfermedad en toda España. Se necesitan dos copias alteradas del gen Survival Motor Neuron 1 para que se manifieste la enfermedad. La AME es consecuencia de una disminución de proteína SMN en las neuronas motoras (su ausencia es incompatible con la vida) lo que lleva a una invalidez progresiva. Se clasifica en tres grupos fundamentales: el tipo I o agudo, aparece en recién nacidos o durante los 6 primeros meses de vida y su evolución y complicaciones son siempre muy graves antes de los dos años, estando asociadas a una alta tasa de mortalidad. Las otras formas son crónicas, el tipo II o intermedio en el que los pacientes llegan a sentarse pero no deambulan por sus propios medios y están confinados a sillas de ruedas y el tipo III cuyos pacientes llegan a caminar pero una proporción de ellos pierde esta capacidad a lo largo de los años.

La investigación traslacional en AME tiene como objetivos llevar a cabo una aproximación multidisciplinaria en cuatro grandes áreas de la enfermedad: clínica, genética-metabólica, neurobiológica y terapéutica. A través del proyecto GENAME (propuesta de la Fundación Genoma España con apoyo de FUNDAME), se han involucrado distintos investigadores de la geografía española para dicho fin. Los aspectos clínicos incluyen el registro de pacientes y la definición de la historia natural de la enfermedad en ellos, la posibilidad de intervención temprana y la definición y validación de medidas de la fuerza muscular y de marcadores biológicos. Asimismo se busca determinar las influencias genéticas que afectan directamente la abundancia de la proteína SMN o su función en la neurona motora. Se está realizando una aproximación neurobiológica minuciosa de la enfermedad a través del estudio de modelos animales y de muestras en humanos para determinar el verdadero papel que las neuronas motoras, los axones, la unión neuromuscular y el músculo tienen en la enfermedad. En particular, este acercamiento busca obtener modelos *in vitro* de neuronas motoras. En ese contexto, la producción de células pluripotenciales (iPS) a partir de células de la piel humana para diferenciarlas a neuronas motoras es un avance muy importante que se está empezando a aplicar a la investigación.

El aspecto del tratamiento farmacológico de la AME ha cobrado mucha actualidad dado que existen algunos medicamentos que aumentarían la cantidad de proteína SMN. A pesar de no curar la enfermedad, estos fármacos podrían aliviar parte de las manifestaciones clínicas mejorando la calidad de vida, aunque esto debe probarse específicamente en la AME con ensayos clínicos controlados. Todavía ninguno de estos compuestos ha demostrado una eficacia categórica y se está descubriendo que la respuesta individual de cada paciente puede ser diferente lo que debería determinarse antes de iniciar los ensayos.

Finalmente las nuevas terapias continúan en fase de experimentación. Se han producido avances muy significativos en terapia génica y terapia celular (células madre) en ratones AME aunque todavía hay que esperar las condiciones de seguridad y eficacia para hacerlos extrapolables a humanos.

