

232 taller internacional ENMC: Recomanacions per al diagnòstic i el tractament amb nucleòsids dels trastorns del manteniment de l'ADN mitocondrial

Heemskerk, Països Baixos, 16-18 juny 2017

Organitzadors

Ramon Martí (Barcelona, Catalunya, Espanya) i Michio Hirano (Nova York, NY, EEUU)

Descripció

Durant el cap de setmana del 16 al 18 de juny de 2017, quinze clínics, científics bàsics, parents de pacients i representants farmacèutics es van reunir a Heemskerk (Països Baixos). Els delegats treballen en quatre països membres de l'ENMC, un país membre associat i quatre països no membres. La reunió ha estat el tercer taller de l'ENMC dedicat al manteniment de l'ADN mitocondrial (mtDNA). Els dos tallers previs dedicats a aquest tema es van realitzar al setembre del 2007, taller 155: "Polimerasa gamma i trastorns de la síntesi de l'ADN mitocondrial", i al desembre de 2008, taller 163: "Trastorns de l'ADN mitocondrial".

Antecedents i objectius del taller

Unes estructures minúscules anomenades mitocondris, presents en gairebé totes les cèl·lules humanes, produeixen energia que permet les reaccions químiques a les cèl·lules i, per tant, la seva correcta funcionalitat. Per aquest motiu, de vegades els mitocondris són anomenats com a "centrals energètiques" de les cèl·lules. Els mitocondris contenen el seu propi "material genètic" (ADN), que s'anomena "ADN mitocondrial" abreujat com mtDNA. El mtDNA és essencial per al funcionament normal dels mitocondris. Un grup important de malalties mitocondrials, anomenades "trastorns del manteniment del mtDNA, està causat per canvis ("mutacions") en els gens que codifiquen les proteïnes necessàries per replicar i mantenir el mtDNA, la qual cosa provoca danys al mtDNA. Com que moltes proteïnes importants i altres elements necessaris per a la correcta funció mitocondrial es fabriquen d'acord amb les instruccions contingudes en el mtDNA, els defectes en el manteniment d'aquesta molècula provoquen una disfunció mitocondrial que va lligada a problemes clínics que afecten de manera greu als pacients. Depenent del gen afectat i d'altres factors, apareixen diferents símptomes. En alguns casos, la malaltia afecta principalment la funció muscular, la qual cosa pot provocar insuficiència respiratòria i la mort en la infància. Altres presentacions clíniques inclouen disfunció greu del fetge, del tracte gastrointestinal o el sistema nerviós central, que sovint també són fatals a edats primerenques. L'objectiu d'aquest taller ha estat millorar el reconeixement clínic, el diagnòstic i el tractament d'aquests pacients, amb un focus especial en la discussió dels tractaments per a dues malalties: deficiència de timidina kinasa 2 (TK2) i encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE).

Objectius del taller

- (i) Presentar i discutir les darreres troballes i l'estat actual dels mètodes diagnòstics i de tractament de les malalties degudes a defectes del manteniment del mtDNA, incloent-hi la recopilació de nous gens, noves troballes sobre perquè i com aquests gens disfuncionals i proteïnes relacionades donen lloc als greus símptomes que s'hi associen, així com evidències preclíniques i clíniques sobre la plausibilitat dels nous tractaments.
- (ii) Desenvolupar pautes consensuades per al tractament de la deficiència de TK2 i altres malalties de manteniment de mtDNA.
- (iii) Desenvolupar una estratègia per reclutar pacients per a un assaig clínic internacional per tractar pacients amb deficiència de TK2, ja que el taller inclou neuròlegs, neuròlegs pediàtrics i representants de grups de pacients.

Resultats del taller

El taller va començar amb presentacions sobre els mecanismes bàsics de la replicació del mtDNA (Drs. Copeland, Rampazzo i Wang) i sobre les malalties humanes causades per defectes en el manteniment del mtDNA (Drs. Rahman i Martí). Aquesta sessió més introductòria i bàsica va ser seguida de discussions sobre els principals símptomes i signes d'aquestes malalties, amb les seves alteracions bioquímiques i genètiques, la seva evolució des de la fase preclínica fins les fases finals de les malalties, aproximacions per assolir un diagnòstic ràpid i acurat d'aquests trastorns, i la identificació de les variables clíniques que es puguin utilitzar com a indicadors objectius de l'eficàcia i millora dels tractaments en assajos clínics (Dr. Lombès, Garone i Saada). Atès que els models animals de les malalties són eines fonamentals per comprendre com les mutacions causen les malalties i per provar teràpies, els investigadors van presentar les seves experiències amb diversos models mutants, tant de ratolins com de peix zebra (Dr. Hirano, Karlsson, Suomalainen, Spinazzola i Horvath). Diversos estudis científics desenvolupats amb ratolins i amb models cel·lulars han posat de manifest la importància del correcte equilibri dels quatre desoxinucleòsids trifosfat necessaris per a la síntesi de mtDNA: dATP, dGTP, dCTP i dTTP. Aquestes quatre molècules, conegudes col·lectivament com "dNTPs", són els blocs bàsics per al manteniment del mtDNA. Algunes d'aquestes malalties afecten gens i proteïnes implicades en la síntesi de dNTPs. Per exemple, la proteïna timidina kinasa (TK2) és necessària per a la síntesi de dTTP i dCTP dins els mitocondris, i la proteïna desoxiguanosina kinasa (dGK) també és necessària per a la síntesi de dATP i dGTP en mitocondris. Existeixen moltes evidències dels possibles beneficis terapèutics de l'administració de desoxinucleòsids i desoxinucleòtids, que són precursors o molècules intermèdies necessàries per a la síntesi dels dNTPs. L'administració d'aquestes substàncies a cèl·lules (in vitro) o models animals (in vivo) pot compensar la disfunció de TK2 i dGK tot restituint l'equilibri dels dNTPs.

Per tal d'aclarir si aquest tractament pot traslladar-se a altres malalties de manteniment del mtDNA són necessaris estudis addicionals en models in vivo (Drs. Horvath, López, Cámara i Saada). En base a aquests tipus d'estudis de laboratori, alguns pacients amb deficiència de TK2 d'Europa i Amèrica del Nord, Centre i Sud han estat tractats amb teràpies de desoxinucleòstids i desoxinucleòtids sota protocols d'ús compassiu amb resultats encoratjadors (Drs Hirano i Paradas, Sr. Arturo Estopiñán i Sr. Lander Nogués). Amb l'objectiu d'obtenir els permisos i aprovacions de les agències reguladores dels medicaments (Food and Drug Administration, FDA; i l'Agència Europea del Medicament, EMA) per poder utilitzar desoxinucleòsids per tractar la deficiència de TK2, caldria portar a terme un assaig clínic que demostrés formalment l'eficàcia del producte. Per això, els metges, representants de la indústria i un expert en assaig clínic i bioestadístic van presentar els múltiples passos i possibles esculls involucrats en el trasllat de nous fàrmacs a assaigs clínics (Peter Barber, Curtis Cui, John Thompson). A diferència de la deficiència de TK2, el MNGIE té diverses teràpies disponibles (Dr. Hirano, Carelli, Martí i De Co). Es van generar pautes terapèutiques per al MNGIE.

Com beneficiarà tot això als pacients?

Un dels principals punts d'aquest taller va ser la planificació del seguiment de les proves de teràpia de desoxinucleòsids per deficiència de TK2. Si aquest seguiment confirma els efectes beneficiosos d'aquesta prometedora teràpia, l'aprovació definitiva del tractament permetrà un accés més fàcil als pacients del primer tractament específic i efectiu d'aquesta malaltia.

Altres temes adreçats a beneficiar els pacients van ser: 1) un diagnòstic més ràpid de la deficiència de TK2; 2) unes pautes més clares per ajudar els metges a triar l'opció més adequada entre les múltiples teràpies innovadores per a MNGIE; i 3) possibles nous assaigs clínics futurs de teràpia de desoxinucleòsids per a altres trastorns de manteniment del mtDNA.

Llistat de participants

Ramon Martí, PhD, Institut de Recerca Vall d'Hebron i CIBERER, Barcelona, Catalunya, Espanya.

Michio Hirano, MD, Columbia University Medical Center, Nova York, EEUU

Peter H. Barber, Meves Pharmaceuticals, Inc., Nova York, EEUU

Yolanda Cámara, PhD, Institut de Recerca Vall d'Hebron i CIBERER, Barcelona, Catalunya, Espanya.

Valerio Carelli, MD, PhD, Universitat de Bolonya, Itàlia.

René de Co, MD, PhD, Neuromuscular and Mitochondrial research center (NeMo), Rotterdam, Països Baixos.

William C. Copeland, PhD, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, EEUU

Curtis Cui, Hongene Biotechnology USA, Morrisville, NC, EEUU

Arturo Estopiñán, Baltimore, MD, EEUU

Caterina Garone, MD, PhD, Medical Research Council Mitochondrial Biology Unit, Universitat de Cambridge, Cambridge, Regne Unit

Rita Horvath, MD, PhD, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, Regne Unit.

Anna Karlsson, MD, PhD, Karolinska Institutet, Estocolm, Suècia

Juan Cruz Landoni, BSc, Universitat de Helsinki, Finlàndia.

Anne Lombès, MD, PhD, Inserm UMR 1016, Institut Cochin, París, França.

Carlos López, PhD, Columbia University Medical Center, Nova York, EEUU.

Lander Nogués, Donostia, País Basc, Espanya.

Carmen Paradas, MD, PhD, Hospital Universitari Virgen del Rocío, Sevilla, Espanya.

Shamima Rahman, FRCP, PhD, University College, Londres, Regne Unit

Chiara Rampazzo, PhD, Departament de Biologia, Universitat de Pàdua, Itàlia.

Ann Saada, PhD, Hadassah-Hebrew Medical Center, Jerusalem, Israel

Antonella Spinazzola, MD, PhD, University College London, Londres, Regne Unit.

Anu Suomalainen Wartiovaara, MD, PhD, Research Programs Unit, Molecular Neurology, Iniversitat de Helsinki, Finlàndia.

John LP (Seamus) Thompson, PhD, Mailman School of Public Health, Columbia University, Nova York, EEUU.

Liya Wang, PhD, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Suècia.



Els participants del 232 taller ENMC sobre trastorns del manteniment del mtDNA

Un informe complet d'aquest taller ENMC es publicarà en la revista científica Neuromuscular Disorders.

Aquest taller ha estat co-patrocinat per MDA (EEUU)