

232 taller internacional ENMC: Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento con nucleósidos de los trastornos del mantenimiento del ADN mitocondrial

Heemskerk, Países Bajos, 6-18 junio 2017

Organizadores

Ramon Martí (Barcelona, Cataluña, España) y Michio Hirano (Nueva York, NY, EEUU)

Descripción

Durante el fin de semana del 16 al 18 de junio de 2017, quince médicos, científicos básicos, familiares de pacientes y representantes farmacéuticos se reunieron en Heemskerk, Países Bajos. Los delegados trabajan en cuatro países miembros del ENMC, un país miembro asociado y cuatro países no miembros. La reunión fue el tercer taller de ENMC dedicado a los trastornos del mantenimiento del ADN mitocondrial (mtDNA). Los dos talleres anteriores dedicados a este tema se llevaron a cabo en septiembre de 2007, taller 155: "Polimerasa gamma y trastornos de la síntesis del ADN mitocondrial", y diciembre de 2008, taller 163, "Trastornos del ADN mitocondrial".

Antecedentes y objetivos del taller

Pequeñas estructuras llamadas mitocondrias, presentes en casi todas las células humanas, producen energía que impulsa las reacciones químicas en las células y, por tanto, aseguran el correcto funcionamiento de las mismas. Por esta razón, a veces se les llama las "centrales energéticas" de la célula. Las mitocondrias contienen su propio "material genético" (ADN), que se llama "ADN mitocondrial" abreviado como mtDNA. El mtDNA es esencial para el funcionamiento normal de las mitocondrias. Un importante grupo de enfermedades mitocondriales, denominado "trastornos de mantenimiento del mtDNA", es causado por cambios ("mutaciones") en genes que codifican proteínas necesarias para replicar y mantener mtDNA, lo que da lugar a alteraciones del mtDNA. Debido a que muchas proteínas importantes y otros elementos necesarios para la correcta función mitocondrial se fabrican de acuerdo con las instrucciones contenidas en el mtDNA, el mantenimiento defectuoso de esta molécula resulta en una disfunción mitocondrial asociada a problemas clínicos que afectan gravemente a los pacientes. Dependiendo del gen particular afectado y de otros factores, aparecen diferentes síntomas. En algunos casos, la enfermedad afecta principalmente a la función muscular, que puede dar lugar a insuficiencia respiratoria y la muerte en la infancia. Otras posibles presentaciones clínicas son disfunción grave del hígado, del tracto gastrointestinal o del sistema nervioso central, que a menudo son fatales a edades tempranas.

Este taller tuvo como objetivo mejorar el reconocimiento clínico, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes, con una discusión centrada sobre todo en los tratamientos de dos enfermedades: la deficiencia de timidina kinasa 2 (TK2) y la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE).

Objetivos del taller

- (i) Presentar y discutir las últimas actualizaciones y el estado actual del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades relacionadas con el mantenimiento del mtDNA, con recopilación de nuevos genes, nuevos descubrimientos sobre el por qué y como la disfunción de estos genes da lugar a los graves síntomas que se les asocian, así como evidencias preclínicas y clínicas sobre la plausibilidad de nuevos tratamientos.
- (ii) Elaborar directrices de consenso para tratar la deficiencia de TK2 y otras enfermedades de mantenimiento del ADN mitocondrial.
- (iii) Desarrollar una estrategia para reclutar pacientes para un ensayo clínico internacional para tratar pacientes con deficiencia de TK2, ya que el taller incluyó neurólogos, neurólogos pediátricos y representantes de grupos de pacientes.

Resultados del taller

El taller comenzó con presentaciones sobre los mecanismos básicos de la replicación del mtDNA (Dr. Copeland, Rampazzo y Wang) y sobre las enfermedades causadas por defectos en el mantenimiento del mtDNA (Drs. Rahman y Martí). Esta sesión de antecedentes fue seguida de discusiones sobre los principales síntomas y signos, alteraciones bioquímicas y genéticas, su evolución desde la fase pre-sintomática hasta los estadios finales de las enfermedades, aproximaciones para conseguir un diagnóstico rápido y correcto de estos trastornos, y la identificación de las variables clínicas que se puedan utilizar como indicadores objetivos de eficacia y mejora en los ensayos clínicos (Dr. Lombès, Garone y Saada). Puesto que los modelos animales de las enfermedades son herramientas cruciales para entender como las mutaciones causan enfermedades y para poder probar terapias, los investigadores presentaron sus experiencias con varios modelos animales de ratón y pez cebra de estas enfermedades (Drs. Hirano, Karlsson, Suomalainen, Spinazzola y Horvath). Varios estudios científicos desarrollados en modelos celulares y en ratones han puesto de manifiesto la importancia del equilibrio de los cuatro desoxinucleósidos trifosfato necesarios para la síntesis del mtDNA: dATP, dGTP, dCTP y dTTP. Estas cuatro moléculas, conocidas colectivamente como "dNTPs", son los componentes básicos para el mantenimiento del mtDNA. Algunas de estas enfermedades afectan a los genes y proteínas implicados en la síntesis de dNTPs. Por ejemplo, la proteína timidina kinasa (TK2) es necesaria para la síntesis de dTTP y dCTP en las mitocondrias, y la proteína desoxiguanosina kinasa (dGK) es necesaria para la síntesis de dATP y dGTP en las mitocondrias también. Existen evidencias de los beneficios terapéuticos potenciales de la administración de desoxinucleósidos y desoxinucleótidos, que son precursores o moléculas intermedias necesarias para la síntesis de dNTP. La administración de estas sustancias a células (in vitro) o modelos animales (in vivo) puede compensar la disfunción de TK2 y dGK y restituir el equilibrio de dNTPs.

Para comprobar si este tratamiento se podría trasladar a otras enfermedades del mantenimiento de mtDNA serán necesarios estudios adicionales en modelos in vivo (Drs. Horvath, López, Cámara y Saada). A partir de estos estudios de laboratorio, los pacientes con deficiencia de TK2 en Europa y América del Norte, Centro y Sur han sido tratados con desoxinucleósidos y desoxinucleótidos bajo protocolos de uso compasivo, con resultados muy alentadores (Dr. Hirano y Paradas, Sr. Arturo Estopiñán y Sr. Lander Nogués). Para poder obtener las aprobaciones reglamentarias de la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para usar desoxinucleósidos para tratar la deficiencia de TK2, se debería llevar a cabo un ensayo clínico que confirme la eficacia del producto. Con este objetivo en mente, los médicos, los representantes de la industria y un experto en bioestadística / ensayos clínicos presentaron de los pasos y los posibles dificultades que implica el traslado de nuevos fármacos a ensayos clínicos (Peter Barber, Curtis Cui y John Thompson). A diferencia de lo que ocurre con la deficiencia de TK2, existen varias terapias disponibles para el MNGIE (Drs. Hirano, Carelli, Martí, y De Co). Se generaron directrices para la terapia del MNGIE.

Cómo beneficiará todo esto a los pacientes?

Uno de los principales objetivos de este taller fue planificar los ensayos con desoxinucleósidos para tratar la deficiencia de TK2. Si estos tests confirman los efectos beneficiosos de esta prometedora terapia, la aprobación definitiva del tratamiento permitirá un acceso más fácil a los pacientes del primer tratamiento específico y efectivo para esta enfermedad.

Otros temas que pueden beneficiar a los pacientes tratados en el taller fueron: 1) un diagnóstico más rápido de la deficiencia de TK2; 2) directrices más claras para ayudar a los médicos a elegir la opción más adecuada entre las múltiples terapias innovadoras para MNGIE; y 3) nuevos potenciales ensayos clínicos futuros de la terapia con desoxinucleósidos para otros trastornos del mantenimiento del mtDNA.

Listado de participantes.

Ramon Martí, PhD, Institut de Recerca Vall d'Hebron y CIBERER, Barcelona, Cataluña, España.

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

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

Yolanda Cámara, PhD, Institut de Recerca Vall d'Hebron i CIBERER, Barcelona, Cataluña, España.

Valerio Carelli, MD, PhD, Universidad de Bolonia, Italia.

René de Coo, MD, PhD, Neuromuscular and Mitochondrial research center (NeMo), Rotterdam, Países Bajos.

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, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido.

Rita Horvath, MD, PhD, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, Reino Unido.

Anna Karlsson, MD, PhD, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

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

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

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

Lander Nogués, Donostia, País Vasco, España.

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

Shamima Rahman, FRCP, PhD, University College, Londres, Reino Unido.

Chiara Rampazzo, PhD, Departament de Biologia, Universidad de Padua, Italia.

Ann Saada, PhD, Hadassah-Hebrew Medical Center, Jerusalén, Israel.

Antonella Spinazzola, MD, PhD, University College London, Londres, Reino Unido.

Anu Suomalainen Wartiovaara, MD, PhD, Research Programs Unit, Molecular Neurology, Iniversidad de Helsinki, Finlandia.

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

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



Los participantes en el 232 taller ENMC sobre trastornos del mantenimiento del mtDNA

Un informe completo de este taller ENMC se publicará en la revista científica Neuromuscular Disorders.

Este taller ha sido co-patrocinado por la MDA (EEUU).