

Distrofias musculares de cinturas: salir de la crisis de identidad

Informe realizado por Françoise Dupuy-Maury para VLM nº 122

Fecha de publicación en internet: junio de 2006.

AFM – Asociación Francesa contra las Miopatías

Original AFM en

http://www.afmfrance.org/ewb_pages/d/dossier_thematique_14399.php#

*Traducción promovida por ASEM Galicia – Asociación Gallega contra las
Enfermedades Neuromusculares (www.asemgalicia.com),*

*Traducido por: Dña Tamara Varela Vila y Dña Elena Sánchez Trigo
(Universidade de Vigo 2007). Revisión médica: Dra. Carmen Navarro
(Hospital do Meixoeiro de Vigo)*

ISBN 978-84-690-9253-8

para la Federación ASEM (www.asem-esp.org)

Distrofias musculares de cinturas: salir de la crisis de identidad

Más de 200 especialistas internacionales en distrofias musculares de cinturas se reunieron en Évry en un coloquio organizado por la AFM, los días 12 y 13 de mayo de 2006.

Los científicos y los médicos invitados tuvieron la oportunidad de realizar una revisión de los progresos alcanzados en la última década en relación con el conocimiento de estas patologías, aunque un gran número de los mecanismos que las provocan siguen siendo un misterio.

Investigaciones básicas, modelos animales, diagnóstico clínico y genético, estrategias terapéuticas, asistencia médica... Esos dos días permitieron compartir gran cantidad de información, lo que debería favorecer la creación de proyectos comunes y trabajos en red.

Informe realizado por Françoise Dupuy-Maury para VLM nº 122

Fecha de publicación en internet: junio de 2006.

p.3 Ficha técnica de las distrofias musculares de cinturas conocidas

Existen 14 proteínas, 18 genes y más de 500 mutaciones identificadas... Si bien las miopatías de cinturas forman un conjunto bastante heterogéneo de enfermedades, todas ellas se caracterizan por una afectación preferente de los músculos, de los hombros y de la pelvis. A este cuadro clínico se suman a veces complicaciones cardíacas o respiratorias que exigen una asistencia particular.

p.6 Diagnóstico: una larga investigación

Aunque tienen el mismo nombre, las miopatías de cinturas constituyen un grupo de patologías muy heterogéneas con síntomas, evolución y origen genético variados. Una complejidad que no facilita el diagnóstico pero que no impide una asistencia adaptada.

p.10 Investigaciones para adentrarse en la complejidad de las enfermedades

Hoy en día, las miopatías de cinturas son causadas por 14 proteínas y 500 mutaciones genéticas. Sin embargo, el trabajo de los investigadores está lejos de terminar: deben precisar el papel de las proteínas y los vínculos que las unen.

p.13 Entrevista a Thomas Voit

Después del coloquio «Distrofias musculares de cinturas», Thomas Voit, de la universidad de Essen, en Alemania, volvió a hablar sobre los progresos realizados en esas patologías destacando las acciones que habrá que llevar a cabo en el futuro.

p.15 La terapia génica a las puertas de las miopatías de cinturas

En el hospital de La Pitié-Salpêtrière debería iniciarse, en la segunda mitad de 2006, un ensayo de terapia génica de fase I sobre la gamma-sarcoglicanopatía, bajo el impulso de Généthon. Éste podría ser seguido en 2007 por un segundo ensayo sobre las calpainopatías. Se trata de los dos primeros ensayos de terapia génica llevados a cabo en las miopatías de cinturas.

http://www.afm-france.org/ewb_pages/d/dossier_thematique_14724.php

Informe

Distrofias musculares de cinturas Salir de la crisis de identidad

Ficha técnica de las miopatías de cinturas conocidas

Existen 14 proteínas, 18 genes y más de 500 mutaciones identificadas... Si bien las miopatías de cinturas forman un conjunto bastante heterogéneo de enfermedades, todas ellas se caracterizan por una afectación preferente de los músculos, de los hombros y de la pelvis. A este cuadro clínico se suman a veces complicaciones cardíacas o respiratorias que exigen una asistencia particular.

Miofibrillas

<p>Miopatía de cinturas con déficit de miotilina o LGMD 1A</p> <ul style="list-style-type: none">> Gen: MYOT situado en el cromosoma 5> Transmisión: autosómica dominante> Síntomas asociados: debilidad de los músculos, de las piernas y de los brazos, dificultades de elocución> Inicio: en la edad adulta> Evolución: lenta	<p>Miopatía de cinturas con déficit de teletonina o LGMD 2G</p> <ul style="list-style-type: none">> Gen: TCAP situado en el cromosoma 17> Transmisión: autosómica recesiva> Síntoma asociado: afección cardíaca inconstante> Inicio: desde la infancia> Evolución: progresión notable a partir de los 20 años, pérdida de la capacidad de marcha entre los 30 y los 40 años> Atención particular: seguimiento cardíaco	<p>Miopatía de cinturas con déficit de titina o LGMD 2J</p> <ul style="list-style-type: none">> Gen: TTN situado en el cromosoma 2> Transmisión: autosómica recesiva> Síntomas asociados: desconocidos> Inicio: desconocido> Evolución: desconocida
---	--	--

Citoplasma

<p>Miopatía de cinturas con déficit de FKRP o LGMD 2I</p> <ul style="list-style-type: none"> > Gen: FKRP situado en el cromosoma 19 > Transmisión: autosómica recesiva > Síntomas asociados: afectación cardíaca y/o respiratoria en las escasas formas graves > Inicio: en todas las edades > Evolución: en las formas graves: pérdida de la capacidad de marcha en la adolescencia y esperanza de vida reducida/en las formas moderadas: evolución lenta con esperanza de vida normal > Atención específica: seguimiento cardíaco 	<p>Miopatía de cinturas con déficit de POMT1 o LGMD 2K</p> <ul style="list-style-type: none"> > Gen POMT1 situado en el cromosoma 9 > Transmisión: autosómica recesiva > Síntoma asociado: retraso mental > Inicio: desconocido > Evolución: desconocida 	<p>Myopathie des ceintures avec déficit en TRIM32 ou LGMD 2H</p> <ul style="list-style-type: none"> > Gène : TRIM32 situé sur le chromosome 9 > Transmission : autosomique récessive > Inicio: entre los 20 y los 30 años > Evolución: lenta, pérdida de la capacidad de marcha hacia los 50 años (descrita sólo en canadienses huteritas)
--	--	---

Núcleo

<p>Miopatía de cinturas con déficit de lamina A/C o LGMD 1B</p> <ul style="list-style-type: none"> > Otra denominación: laminopatía > Gen: LMNA situado en el cromosoma 1 > Transmisión: autosómica dominante > Síntomas asociados: retracciones importantes en los codos, la columna y los tendones de Aquiles, afección cardíaca potencialmente grave > Inicio: antes de los 20 años > Evolución: lenta > Atención específica: seguimiento cardíaco

Miofibrillas/núcleo

Miopatía de cinturas con déficit de calpaína 3 o LGMD 2A

- > **Otra denominación:** calpainopatía
- > **Gen:** CAP3 en el cromosoma 15
- > **Transmisión:** autosómica recesiva
- > **Síntomas asociados:** hipertrofia de pantorrillas y afectación cardiorrespiratoria muy raras
- > **Inicio:** a partir de los 10 hasta los 15 años
- > **Evolución:** lenta, pérdida de la capacidad de marcha de 10 a 30 años después de los primeros síntomas

Sarcolema

Miopatía de cinturas con déficit de caveolina 3 o LGMD 1C

- > **Otra denominación:** caveolinopatía
- > **Gen:** CAV3 situado en el cromosoma 3
- > **Transmisión:** autosómica dominante
- > **Síntomas asociados:** ondulaciones involuntarias de ciertos músculos (*rippling*), hipertrofia de pantorrillas variable
- > **Inicio:** muy variable, a veces en la infancia o a una edad muy avanzada
- > **Evolución:** lenta

Miopatía de cinturas con déficit de gamma-sarcoglicano o LGMD 2C

- > **Otra denominación:** gamma-sarcoglicanopatía
- > **Gen:** SCGC situado en el cromosoma 13
- > **Transmisión:** autosómica recesiva
- > **Síntomas asociados:** hipertrofia de pantorrillas, frecuente macroglosia (lengua grande), afectación cardíaca en el 30% de los casos
- > **Inicio:** entre los 3 y los 5 años, a veces más tardío
- > **Evolución:** comparable a las miopatías de Duchenne y Becker, algunas formas más benignas
- > **Atención específica:** seguimiento cardíaco

Miopatía de cinturas con déficit de beta-sarcoglicano o LGMD 2E

- > **Otra denominación:** beta-sarcoglicanopatía
- > **Gen:** SGCB situado en el cromosoma 4
- > **Transmisión:** autosómica recesiva
- > **Síntomas asociados:** hipertrofia de pantorrillas, frecuente macroglosia (lengua grande), posible afectación cardíaca
- > **Inicio:** edad variable, más bien en la infancia
- > **Evolución:** variable, existencia de formas con afectación cardíaca
- > **Atención específica:** seguimiento cardíaco

<p>Miopatía de cinturas con déficit de disferlina o LGMD 2B</p> <p>> Otra denominación: disferlinopatía</p> <p>> Gen: DYSF situado en el cromosoma 2</p> <p>> Transmisión: autosómica recesiva</p> <p>> Síntomas asociados: déficit muscular distal (extremidades) de los miembros inferiores</p> <p>> Inicio: en los adultos jóvenes</p> <p>> Evolución: muy variable, a veces pérdida de la capacidad de marcha después de varios años de evolución</p>	<p>Miopatía de cinturas con déficit de alfa-sarcoglicano o LGMD 2D</p> <p>> Otra denominación: alfa-sarcoglicanopatía</p> <p>> Gen: SGCA situado en el cromosoma 17</p> <p>> Transmisión: autosómica recesiva</p> <p>> Síntomas asociados: hipertrofia de pantorrillas, frecuente macroglosia (lengua grande), afectación cardíaca poco frecuente</p> <p>> Inicio: entre los 3 y los 5 años o entre los 10 y los 40 años</p> <p>> Evolución: muy variable, existencia de formas benignas</p>	<p>Miopatía de cinturas con déficit de delta-sarcoglicano o LGMD 2F</p> <p>> Otra denominación: delta-sarcoglicanopatía</p> <p>> Gen: SGCD situado en el cromosoma 5</p> <p>> Transmisión: autosómica recesiva</p> <p>> Síntomas asociados: hipertrofia de pantorrillas, frecuente macroglosia (lengua grande), afectación cardíaca frecuente</p> <p>> Inicio: edad variable, más bien durante la infancia</p> <p>> Evolución: variable, existencia de formas cardíacas</p> <p>> Atención específica: seguimiento cardíaco</p>
--	---	---

Enfermedad cuya proteína se desconoce

<p>LGMD 1D</p> <p>> Gen: localizado en el cromosoma 7</p> <p>> Transmisión: autosómica dominante</p> <p>> Inicio: no específico</p> <p>> Evolución: desconocida</p>	<p>LGMD 1E</p> <p>> Gen: localizado en el cromosoma 6</p> <p>> Transmisión: autosómica dominante</p> <p>> Inicio: desconocido</p> <p>> Evolución: desconocida</p>	<p>LGMD 1F</p> <p>> Gen: localizado en el cromosoma 7</p> <p>> Transmisión: autosómica dominante</p> <p>> Síntomas asociados: gran variedad</p> <p>> Inicio: variable</p> <p>> Evolución: desconocida, sólo se conoce un grupo familiar amplio</p>	<p>LGMD 1G</p> <p>> Gen: localizado en el cromosoma 4</p> <p>> Transmisión: autosómica dominante</p> <p>> Inicio: desconocido</p> <p>> Evolución: desconocida</p>
--	--	---	--

Nomenclatura

Al lado de la sigla inglesa LGMD para designar la *Limb Girdle Muscular Dystrophy*, que significa 'distrofia muscular de cinturas' aparecen las cifras 1 o 2 seguidas de una letra.

Estas cifras designan el modo de transmisión genética. El 1 es utilizado para las LGMD de transmisión autosómica dominante, mientras que el 2 indica una transmisión autosómica recesiva.

En cada uno de estos dos subgrupos, las letras se atribuyeron a medida que se fue descubriendo cada miopatía de cinturas.

Informe

Distrofia muscular de cinturas Salir de la crisis de identidad

Diagnóstico: una larga investigación

Aunque tienen el mismo nombre, las miopatías de cinturas constituyen un grupo de patologías muy heterogéneo con síntomas, evolución y origen genético variados. Una complejidad que no facilita el diagnóstico pero que no impide una asistencia adaptada.

Las miopatías de cinturas se llaman así porque se caracterizan por una afectación preferente de las cinturas escapular y pelviana, es decir, de los músculos de los hombros y de la pelvis.

Como demostró el coloquio «Distrofias musculares de cinturas» de los días 12 y 13 de mayo de 2006, esta denominación –durante mucho tiempo considerada cajón de sastre– designa hoy muchas enfermedades diferentes. «No obstante, y a pesar de que se hayan realizado grandes esfuerzos desde hace 10 años, este inventario no está todavía acabado, porque del 30 al 40% de los pacientes continúan sin diagnóstico molecular», recalcó en su presentación Bjarne Udd de la universidad de Helsinki, Finlandia (Departamento de Genética Médica, Haartman Institute, Facultad de Medicina). «Además, para proponer un tratamiento es necesario tener una definición precisa de las LGMD.

Mientras esperan, los pacientes necesitan una atención precisa y apropiada en función de la diferente afectación.» En relación con esta cuestión, el seguimiento de numerosos pacientes muestra una gran variabilidad en el grado de afectación de los hombros y de la pelvis, incluso cuando el gen causante es el mismo. Por ejemplo, el estudio llevado a cabo desde 1986 por Claude Mignard del hospital de Saint-Pierre, en Reunión, muestra que tres pacientes afectados por calpainopatías pueden caminar todavía con 50 años mientras que otros perdieron la capacidad de marcha en torno a los 30 o 40 años. En ese mismo sentido, Karine Nguyen, del equipo de Nicolas Lévy, del Complejo Hospitalario Universitario la Timone de Marsella (Departamento de Genética Médica, Laboratorio de Genética Molecular), presentó el caso de dos evoluciones extremas debidas a una misma ausencia total de disferlina, una proteína implicada en la miopatía de cinturas denominada LGMD 2B. «Uno de nuestros pacientes experimentó los primeros síntomas de la enfermedad con 16 años y tuvo que recurrir a la silla de ruedas apenas seis años después, mientras que su mutación hacía pensar en una evolución menos rápida», indicó la investigadora marsellesa. «Por el contrario, conocemos a un hombre de 58 años que está en perfecto estado de salud a pesar de la ausencia de disferlina.»

UNA MEJOR EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS DE COMPLICACIÓN

Dadas las experiencias relatadas por los participantes en el coloquio, podríamos multiplicar infinitamente los ejemplos de evolución o de síntomas atípicos. De la misma opinión es Andoni Urtizberea, del Hospital Marín de Hendaya: «A veces estamos desorientados por la multiplicidad de genes y de signos clínicos. Sin embargo, el avance de los conocimientos ha permitido evaluar mejor el riesgo de

complicaciones asociadas a ciertas miopatías de cinturas, especialmente a nivel cardiorrespiratorio.»

De hecho, se observan frecuentemente problemas cardíacos en las miopatías de cinturas con déficit de lamina A/C (LGMD 1B), de beta, gamma y delta-sarcoglicanos (respectivamente LGMD 2E, 2C y 2F), de FKRP (LGMD 2I) y de teletonina (LGMD 2G).

A pesar de estas similitudes, casi todos los enfermos poseen su propia «historia clínica», lo cual no facilita la atención médica. Sin embargo, ésta no deja de existir. «Desde el punto de vista ortopédico, la rehabilitación e incluso el uso de prótesis deben llevarse a cabo de forma precoz, continua y personalizada», insiste Andoni Urtizberea. En efecto, esto permite ralentizar la evolución de la enfermedad y, particularmente, conservar la flexibilidad de las articulaciones dañadas por la disminución de la fuerza muscular.

Si sobrevienen complicaciones respiratorias, los médicos pueden proponer una ventilación asistida, preferentemente no invasiva. Por otra parte, hoy en día se vigila el corazón en cada chequeo médico.

«En el caso de las miopatías de cinturas que presentan un riesgo elevado de complicaciones cardíacas, esta atención es más constante y se emprenderá precozmente un tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión [IEC, N. de la R.]», precisa Andoni Urtizberea. «Sin embargo, los IEC no han sido todavía propuestos de manera preventiva como en la miopatía de Duchenne.»

UN VERDADERO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Si el establecimiento del diagnóstico es siempre una etapa delicada en todas las enfermedades musculares, en las miopatías de cinturas ese parece ser uno de los aspectos fundamentales del problema. En los casos más simples, el enfermo presenta síntomas que orientan el diagnóstico hacia una forma de miopatía de cinturas particular. El análisis de las proteínas a partir de la biopsia muscular confirma entonces la ausencia o el bajo nivel de una de ellas y los estudios genéticos demuestran una mutación particular.

Por desgracia, ese posible caso no es tan común. Muchas veces, médicos y genetistas deben llevar a cabo una verdadera investigación y buscar el mínimo indicio esperando que les lleve por el buen camino. La primera etapa continúa siendo el examen clínico y la búsqueda de indicios complementarios. Por ejemplo, la hipertrofia de pantorrillas o de la lengua orientan hacia las caveolinopatías, las sarcoglicanopatías o la miopatía con déficit de FKRP.

Después es necesario observar qué sucede con las proteínas gracias a la biopsia muscular. La ausencia o la disminución del nivel de una proteína supone una información capital, pero la relación entre el defecto de expresión de la proteína y la anomalía genética no siempre es simple. «Así pues, en la mayoría de los casos que hemos estudiado, la ausencia de las dos proteínas alfa y gamma-sarcoglicano se asocia a mutaciones en el gen del gamma-sarcoglicano», relató France Leturcq, genetista del Institut Cochin, en París (Institut Cochin, Laboratorio de Bioquímica Genética y Molecular). «Sin embargo, una disminución cuantitativa de las dos proteínas corresponde a mutaciones en el gen del alfa-sarcoglicano.»

CONTINUAR CON LAS INVESTIGACIONES BÁSICAS

En otras palabras, la anomalía de un gen puede implicar la disminución de la expresión de dos proteínas. El segundo indicio que los médicos buscan es la actividad de las proteínas –cuando saben lo que se espera que hagan-, porque su presencia no garantiza que funcionen correctamente.

De hecho, «en el 68% de los casos de biopsias LGMD 2A se encontró una actividad proteolítica [es decir, la capacidad de una proteína de descomponer a uno de sus congéneres, N. de la R.] reducida o ausente de la calpaína 3», indicó Astrid Milic, del equipo de Isabelle Richard de Généthon (Généthon, CNRS, UMR 8115). Por el contrario, si se realiza esta función, la proteína no está automáticamente indemne porque, como señaló la investigadora, «en el otro 32% [de las biopsias LGMD 2A,

N. de la R.], se encontró una actividad normal a pesar de la presencia de mutaciones de la calpaína 3».

Una vez recogidos todos estos indicios, los genetistas pueden centrarse en el o los genes sospechosos. Si conocen la anomalía, la investigación será, *a priori*, un éxito. Si no se encuentra ninguna anomalía, los genetistas tendrán que explorar otras partes del gen para así descubrir nuevas mutaciones.

Gracias a la calidad de estas investigaciones, entre el 60 y el 70% de los enfermos saben a qué subgrupo de miopatías de cinturas pertenecen. Pero quedan por descubrir nuevos genes y nuevas proteínas. De ahí el interés de las investigaciones básicas que hay que continuar realizando.

Entrevista

Andoni Urtizberea, neuropediatra, uno de los coordinadores médico-científicos del coloquio «Distrofias musculares de cinturas».

VLM: ¿A qué se debe la dificultad de establecer un diagnóstico genético en las miopatías de cinturas?

Andoni Urtizberea: En primer lugar, hay que estudiar muchos genes diferentes, entre los que hay algunos, como los de la titina o la disferlina, que son particularmente grandes y complejos. Además, ya sabemos que quedan muchos genes y proteínas por identificar. Por otra parte, ciertas miopatías sólo fueron descritas en una o dos familias en el mundo. Los genetistas tienen, por lo tanto, muy poca información para trabajar.

VLM: Los enfermos que tienen un diagnóstico antiguo, ¿están interesados en que se haga una revisión del mismo?

A. U.: Esta iniciativa es importante, porque podrán beneficiarse de un mejor consejo genético familiar. Esos nuevos análisis pueden también contribuir a afinar los conocimientos sobre esas patologías. Sin embargo, no podemos negar el hecho de que no siempre puede establecerse el diagnóstico. Por lo tanto, podemos entender las reticencias de los pacientes a la idea de correr el riesgo de encontrarse sin diagnóstico mientras que, durante años, han vivido con el nombre que se le dio a su enfermedad, aunque no fuese el adecuado.

Una prevalencia geográfica

La consanguinidad favorece la aparición de enfermedades recesivas. Ciertos grupos étnicos o geográficos tienen tendencia, por lo tanto, a verse afectados por una patología o incluso una mutación particular.

Así, la mutación de I525T del gamma-sarcoglicano es muy frecuente en la población magrebí y, por lo que parece, en el oeste de India. Las calpainopatías afectan sobre todo a la isla de Reunión, al País Vasco y a la comunidad amish de Estados Unidos. La miopatía con déficit en TRIM32 se encontró exclusivamente entre los huteritas en Canadá. En Finlandia, la mutación R77C del alfa-sarcoglicano es la que está más extendida.

Informe

Distrofia muscular de cinturas Salir de la crisis de identidad

Investigaciones para profundizar en la complejidad de las enfermedades

En la actualidad las miopatías de cinturas se atribuyen a 14 proteínas y a 500 mutaciones genéticas. Sin embargo, el trabajo de los investigadores dista mucho de estar finalizado, puesto que todavía debe precisarse el papel de las proteínas y los vínculos que las unen.

De modo esquemático se puede decir que las proteínas implicadas en las proteínas de cinturas se distinguen por su posición en la célula muscular. La caveolina 3, la disferlina y los sarcoglicanos se sitúan a nivel de la membrana celular. La miotilina, la teletonina y la titina son componentes de la miofibrilla, la unidad contráctil de la célula. La calpaína 3 se encuentra también en ese lugar, pero además está en el núcleo de la célula, como las laminas A y C. TRIM32 se encuentra en el citoplasma. Por último, FKRП interviene en el aparato de Golgi, una de las organelas de la célula. Esta disposición da indicaciones sobre las funciones de cada una de las proteínas y también sobre los vínculos que las unen entre ellas y con otras.

Por ejemplo, la calpaína 3 interactúa con la titina, «pero también sería capaz de cortar la CARP (del inglés, *Cardiac Ankyrin Repeat Protein*), una proteína conocida por regular la transcripción genética», indicó Lydie Laure, de Généthon (Généthon, Centro Nacional de Investigación Científica francés [CNRS], UMR 8115), durante el coloquio «Distrofias musculares de cinturas».

En esta misma línea, en diversas intervenciones se precisaron los diferentes papeles de la caveolina 3. Harold Couchoux, del equipo de Christine Berthier de la universidad Claude Bernard de Lyon (UMR CNRS 5123, Fisiología integrada celular y molecular), mostró que «la caveolina 3 parece influir sobre el número de canales de calcio [poros que dejan o no pasar el calcio, N. de la R.] que se fijan en la membrana de las células.»

LOS INVESTIGADORES SE ENFRENTAN A UN PUZZLE

Por otro lado, según Darius Köster del Institut Curie, de París (Fisicoquímica Curie, CNRS UMR 168), «las caveolas [vesículas que bordean la membrana de las células, N. de la R.], formadas entre otras cosas de caveolina 3, permitirían a la membrana celular estirarse sin romperse.»

Durante las presentaciones, los investigadores también propusieron numerosos mecanismos de acción de las proteínas implicadas en las miopatías de cinturas. No obstante, hay que reconocer que parecen estar ante las piezas de un puzzle que están a la espera de que alguien las encaje unas con otras.

Para poner orden en esa gran cantidad de descubrimientos, Bjarne Udd, de la universidad de Helsinki, Finlandia (Departamento de Genética Médica, Haartman Institute, Facultad de Medicina) es categórico: «¡Hay que colaborar, difundir los resultados!» Gisèle Bonne, del instituto de Miología, París (Inserm U 582) quiso suavizar esta afirmación precisando «que aún en caso de no difundir todo, los equipos que trabajan sobre asuntos comunes podrían compartir sus datos.»

A la espera de que se pongan en común los esfuerzos, el coloquio fue una ocasión para que los investigadores hiciesen propuestas terapéuticas. Uno de ellos consistiría en actuar sobre el proteasoma, un complejo de proteínas que degradan otras proteínas y contribuyen así a la disminución de la masa muscular.

Para limitar su acción en las calpainopatías, Lydie Laure propuso la idea de un cribado de moléculas con el fin de encontrar una capaz de regular CARP, el factor de transcripción que parece activar el proteasoma.

Por su parte, Nicolas Basse, del Institut Jacques Monod, París (Laboratorio de Enzimología Molecular y Funcional, FRE 2852, CNRS), que investiga sobre las caveolinopatías, presentó una molécula sintética que puede inhibir específicamente el proteasoma.

INHIBIR LA MIOSTATINA

«Siguiendo esa vía, debería quedar suficiente caveolina 3 salvaje [sana, N. de la R.] para bloquear el efecto negativo de la mutante», indicó el investigador.

La otra propuesta que se hizo consistiría en inhibir la miostatina, una proteína que normalmente evita el crecimiento desmesurado de los músculos. «Nuestro estudio muestra que esto tiene interés para las calpainopatías, pero no para el alfa-sarcoglicano», precisó Isabelle Richard de Généthon (1).

Por último, hoy en día se baraja la transferencia de genes para las calpainopatías y la gamma-sarcoglicanopatía.

Esta lista no exhaustiva de las terapias que se contemplan es alentadora. Sin embargo, no debe hacernos olvidar que las miopatías de cinturas siguen siendo un misterio y que sin duda serán necesarias intensas investigaciones y numerosas colaboraciones.

Dos nuevas formas de miopatía de cinturas

Durante el coloquio, Bernard Brais, del Hospital Notre-Dame de Montreal (Centro para el Estudio de Enfermedades Cerebrales, Centro Hospitalario Universitario de Montreal, Montreal), presentó una nueva forma de miopatía de cinturas de transmisión recesiva, asociada a una atrofia de los cuádriceps femorales, es decir, de los músculos del muslo. Esta nueva LGMD, que es más frecuente en los canadienses francófonos, se debe a una anomalía genética situada en el cromosoma 11. Por su parte, Sebahattin Cirak, de la universidad de Essen (Hospital Infantil, universidad de Essen, Alemania), localizó en el cromosoma 7 una anomalía que causa una miopatía de cinturas de inicio precoz, asociada a una disminución de la expresión del alfa-distroglicano sin afección cerebral.

Ventana abierta sobre Modelos animales: un paso obligado pero no simple

Casi todas las miopatías de cinturas tienen su modelo animal, esencialmente murino. Sin embargo, los investigadores no cantan victoria. En primer lugar, los modelos animales son difíciles de obtener, como demostró Monica Moza de la universidad de Helsinki, Finlandia, a la que le interesa la miopatía de cinturas con déficit de miotilina y que indicó que la inactivación de ese gen en un ratón no era suficiente para provocar los síntomas de la enfermedad humana.

Por otro lado, en cuanto a las patologías complejas que no afectan a todos los músculos, uno de los problemas mayores de esos modelos es el determinar previamente lo que los investigadores deben observar y por lo tanto, evaluar.

Por lo demás, los modelos actuales tienen su razón de ser, aunque sea necesario continuar investigando otros nuevos.

Informe

Distrofia muscular de cinturas Salir de la crisis de identidad

Entrevista con Thomas Voit

« Se han hecho muchos progresos, pero...»

Después del coloquio «Distrofias musculares de cinturas», Thomas Voit, de la universidad de Essen, en Alemania, volvió a hablar sobre los progresos realizados en esas patologías y destacó también las acciones que habrá que llevar a cabo en el futuro.

VLM: ¿Qué destaca del coloquio?

Thomas Voit: El coloquio mostró que se han hecho numerosos progresos en las distrofias musculares de cinturas, particularmente en lo referente a la fisiopatología, la comprensión de los mecanismos proteicos y la localización de nuevos genes. Por otro lado, la pluralidad de los enfoques terapéuticos es muy beneficiosa. Sin embargo, quedan muchos problemas por solucionar, en particular en los diagnósticos moleculares.

VLM: A propósito de eso, ¿cree que es necesario estandarizar los pasos que se siguen?

T. V.: No, no existe un enfoque único. El diagnóstico depende de la frecuencia relativa de la mutación que se investiga y de las herramientas disponibles para sacar los análisis adelante. Existen por lo tanto diferencias en la manera de trabajar de los médicos y de los investigadores, pero no un desacuerdo de fondo entre los equipos.

VLM: ¿Qué se debe hacer para mejorar la descripción clínica de esas patologías?

T. V.: Hay que multiplicar los estudios clínicos, para lo cual es necesaria una implicación mayor de los médicos pero también de los pacientes. Además, la mayor parte de los enfermos debería participar en estudios sobre la historia natural de las patologías.

VLM: De manera general, ¿cómo pueden los científicos orientarse con esta profusión de información?

T. V.: Las bases de datos son muy útiles en este ámbito. Existen ya algunas como la de la universidad médica de Leiden, en los Países Bajos, y se consultan mucho aunque sería necesario completarlas. Sin duda deberían crearse otras. En los dos casos se necesitarán inversiones económicas.

VLM: ¿Cuáles son las acciones que deben llevarse a cabo en el futuro?

T. V.: Deben desarrollarse colaboraciones más específicas, porque los laboratorios no publican ciertos datos. Desde ese punto de vista, la AFM puede estimular los proyectos de colaboración. Existen, sin embargo, ciertos equipos que tienen sitios en internet a los que se puede acceder fácilmente, pero que carecen de publicidad. Por lo tanto, sería buena idea editar un anuario de todos esos sitios que investigan sobre los músculos.

Asimismo, es importante que los pacientes con un diagnóstico antiguo puedan beneficiarse de los datos que existen en la actualidad. El sitio en internet del ENMC [European Neuromuscular Centre, Centro Neuromuscular Europeo, N. de la R.] podría poner en contacto a enfermos y médicos con el fin de que los primeros puedan hacer consultas a los segundos sobre su diagnóstico.

Semblanza

Thomas Voit es médico en el servicio de pediatría general y pediatría neurológica de la universidad de Essen, en Alemania. Investiga en particular sobre las enfermedades neuromusculares. Es autor de numerosas publicaciones científicas, entre las que hay algunas de 2005 y 2006 que ponen énfasis en las distrofias musculares congénitas y las afecciones respiratorias en las miopatías.

Thomas Voit es miembro del Consejo Científico de la AFM.

Informe

Distrofia muscular de cinturas Salir de la crisis de identidad

La terapia génica a las puertas de las miopatías de cinturas

Antes del final del año 2006 debería haberse iniciado en el hospital de La Pitié-Salpêtrière, bajo el impulso de Généthon, un ensayo de terapia génica de fase I sobre la gamma-sarcoglicanopatía. Éste podría ser seguido en 2007 por un segundo ensayo sobre las calpainopatías. Estos serán los dos primeros ensayos de terapia génica llevados a cabo en las miopatías de cinturas.

A finales de 2006 o principios de 2007, debería haberse iniciado un ensayo de terapia génica de fase I sobre la gamma-sarcoglicanopatía bajo la dirección de Serge Herson, del hospital de La Pitié-Salpêtrière, en París. «Se llama ensayo de fase I porque tiene como objetivo verificar la tolerancia y la factibilidad del tratamiento. En ese estadio no se espera ninguna eficacia», precisa Hafedh Haddad, que participó en su elaboración en el seno de Généthon (Évry).

En la práctica, el ensayo consistirá en inyectar en un músculo del antebrazo de los pacientes un vector viral AAV1 (Virus Adenoasociado de serotipo 1) encargado de transportar el gen sano del gamma-sarcoglicano al corazón de las células musculares. En total, se incluirán nueve pacientes en el estudio. Serán divididos en tres grupos que recibirán una dosis diferente de tratamiento. Un mes después de la inyección se hará una biopsia de la zona del músculo tratada».

EL PERFIL DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

A continuación se hará un seguimiento constante de los enfermos durante seis meses. «Por razones de seguridad, los pacientes recibirán su única inyección unos después de otros, con un intervalo de dos a seis semanas entre dos pacientes», insiste Hafedh Haddad. El principal objetivo del ensayo es verificar la tolerancia a la inyección local del gen terapéutico y de su vector.

Por otra parte, los médicos evaluarán las reacciones inmunitarias así como la calidad de la transferencia génica en las células musculares, particularmente en función de la dosis inyectada.

En resumen, como explica el médico e investigador de Généthon, «verificamos por supuesto si la distrofia muscular no se modificó y si los niveles de creatina quinasa [una proteína liberada por los músculos dañados, N. de la R.] cambian.»

En el momento de cerrar este número de *VLM*, se presentó el protocolo a la Afssaps, la agencia francesa que expide las autorizaciones para realizar los ensayos en seres humanos, y al comité de protección de los pacientes. Los investigadores esperan ahora las preguntas de esos expertos.

Al mismo tiempo, médicos e investigadores estudian el perfil de los pacientes que podrían incluirse. Éstos tendrán que tener 15 años o más, y tener una deleción particular (525T) del gen del gamma-sarcoglicano.

Sólo podrán participar en los ensayos si no presentan síntomas demasiado graves de la enfermedad, complicaciones cardíacas o respiratorias, ni otras patologías asociadas. Por último, el músculo que vaya a ser inyectado no debe estar

demasiado afectado. «Según nuestras últimas estimaciones, 40 personas responderían a los criterios de inclusión en Francia», indica Hafedh Haddad.

MÁS EXPERIENCIA

El número de candidatos potenciales es suficiente para este ensayo. De todos modos, «para las fases siguientes, se corre el riesgo de que sea limitado» precisa Anne-Marie Masquelier, directora general de Généthon. «Por eso, a partir de ahora, nos planteamos la posibilidad de realizar colaboraciones internacionales, particularmente con Estados Unidos.» Sería cerrar el círculo, ya que los estudios preclínicos de este ensayo se llevaron a cabo con el Harvard Gene Therapy Initiative de Boston y el equipo de Lee Sweeney en Pensilvania.

Para entonces sin duda se habrá puesto en marcha ya un segundo ensayo construido básicamente sobre el mismo modelo e igualmente iniciado por Généthon. En efecto, después de los resultados alentadores obtenidos con un modelo murino de calpainopatía, el equipo de Isabelle Richard está acabando un ensayo clínico de transferencia génica para esta patología. Tampoco ahí se tendrá en cuenta el beneficio clínico. Sólo se evaluará la tolerancia. El estudio toxicológico se está llevando a cabo y debería estar terminado el próximo mes de diciembre. El informe de petición de autorización debería presentarse, por lo tanto, en el primer trimestre de 2007.

Después de esto, los investigadores ya no son responsables de los plazos, pero esperan poder comenzar la inclusión de los pacientes antes de que finalice el año 2007. Paralelamente, se está llevando a cabo un estudio sobre la historia natural de las calpainopatías (cf. artículo siguiente), lo que debería facilitar particularmente la referencia de los pacientes y la determinación de los criterios de evaluación de los tratamientos más adecuados.

Traten sobre la gamma-sarcoglicanopatía o sobre las calpainopatías, esos primeros ensayos no aportarán beneficios directos a los pacientes. Sin embargo, suponen una adquisición de experiencia que podrá servir para poner a punto otros medicamentos y que aporta esperanza.

La historia natural de las calpainopatías

Se prevé que el estudio de historia natural de las calpainopatías, iniciado en 2004, dure 2 años. Actualmente forman parte de él 21 pacientes en París, 35 en San Sebastián y 30 en la Isla de Reunión. Los enfermos tienen entre 15 y 65 años.

Son hombres y mujeres que pueden caminar o que están en silla de ruedas y que presentan dos mutaciones en el gen de la calpaína o una disminución de la expresión de ésta.

El examen clínico y la evaluación motora y funcional se llevan a cabo cada seis meses.

Por otra parte, se realizan al principio y al final del estudio balances de las funciones cardíaca y respiratoria, y un escáner muscular.

Ventana abierta sobre Carné de identidad de la gamma-sarcoglicanopatía

La gamma-sarcoglicanopatía es particularmente común en la cuenca mediterránea y entre los gitanos de Europa. A esta distrofia de cinturas se asocia muchas veces una hipertrofia de pantorrillas, una macroglosia (hipertrofia de la lengua) y a veces una cardiomiopatía. Su evolución es muy variable. Cuanto antes comienza, más grave se revela, con una pérdida de la capacidad de marcha antes de los 20 años y una esperanza de vida reducida. Se identificó el gen del gamma-sarcoglicano. Se encuentra en el cromosoma 13. Es una patología autosómica recesiva, es decir, sólo se expresa si la persona recibió una copia defectuosa del gen de cada uno de sus padres.