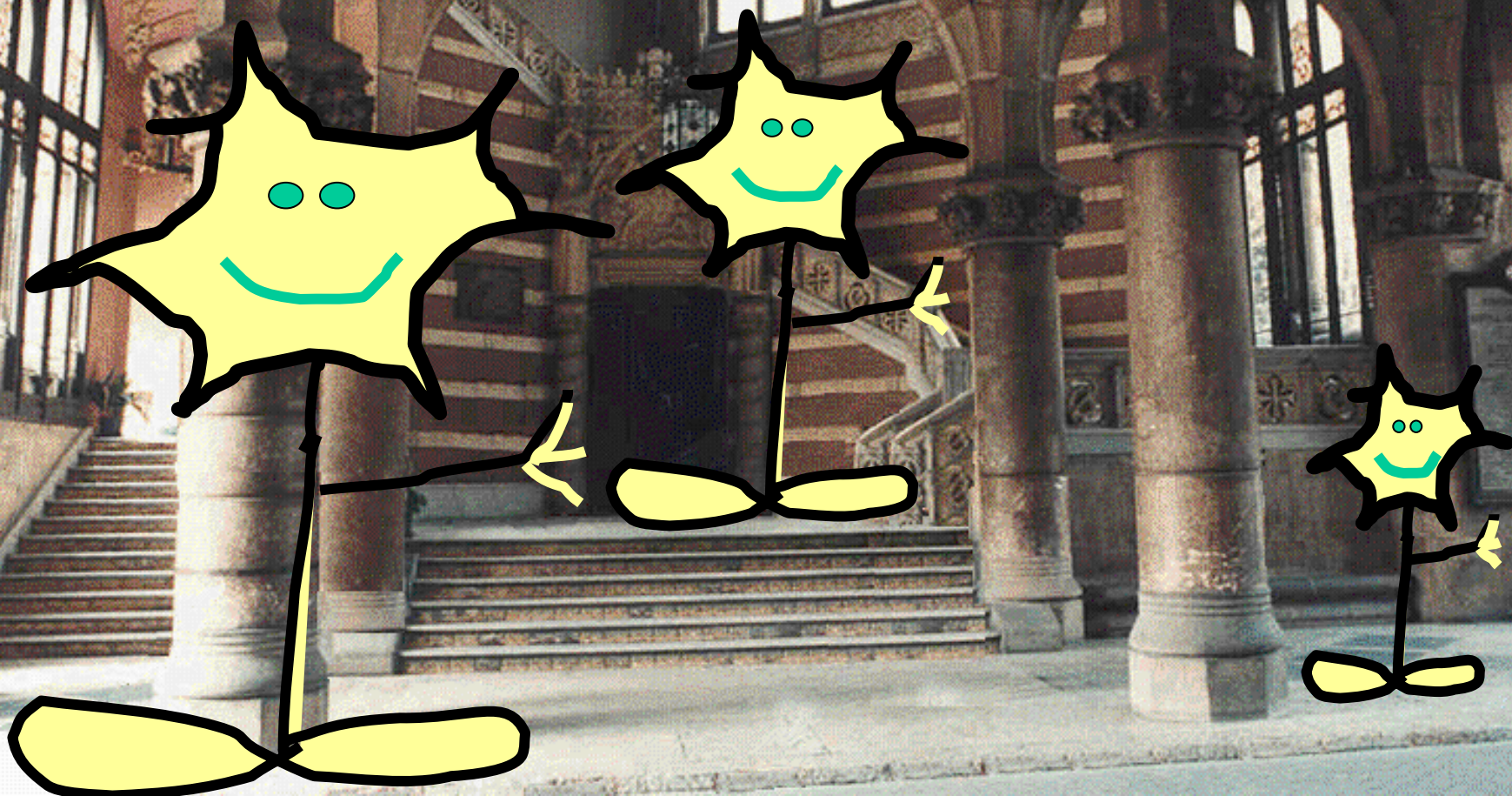


Atrofia muscular espinal

Presente y futuro de la investigación



A



SMN 2

SMN 2

SMN 1

SMN 1



Individuo no afectado con cuatro copias de gen SMN (2 de SMN1 y dos de SMN2)

B



SMN 2

SMN 2

SMN 1



Individuo portador con una copia de gen SMN1 y dos de SMN2

C

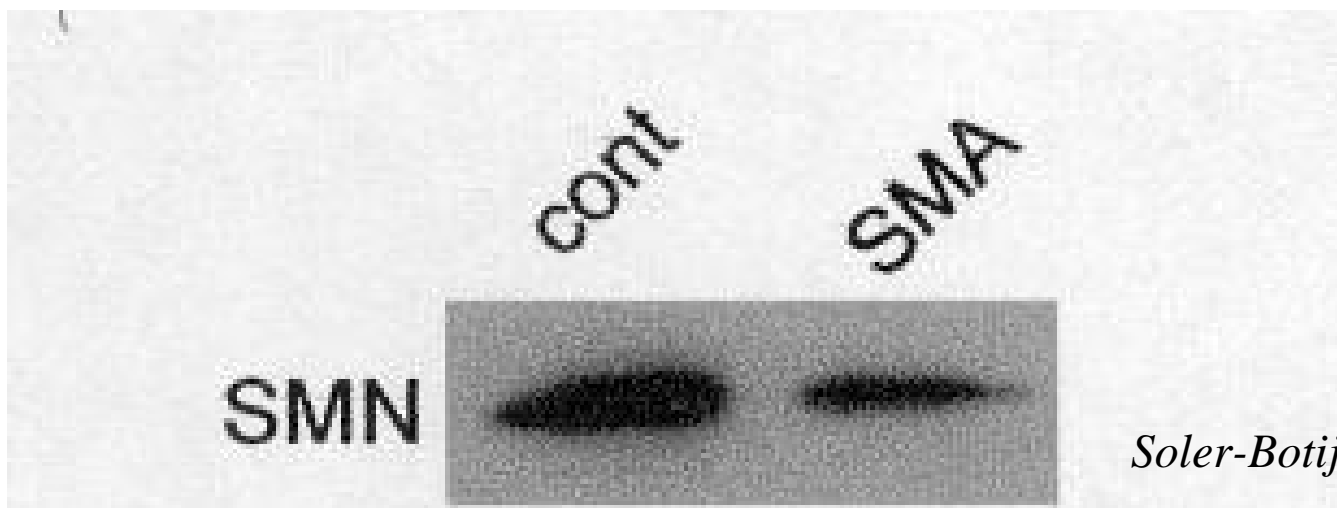


SMN 2

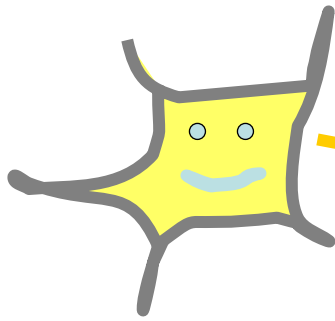
SMN 2

Individuo afectado con ninguna copia de SMN1 y dos de SMN2

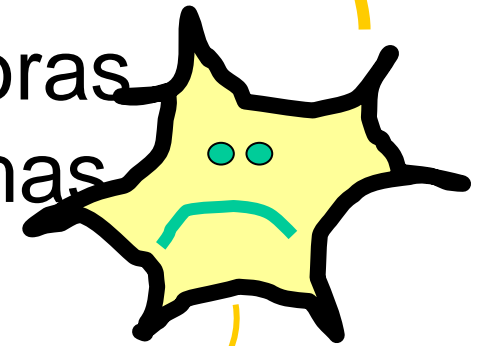
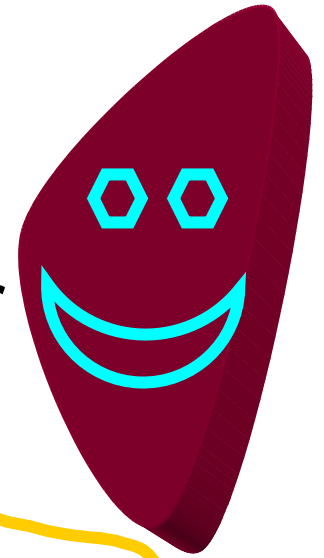
- Una disminución de la cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras produce la enfermedad
- El gen SMN2 es capaz de producir algo de proteína SMN funcional pero no alcanza para evitar la enfermedad



Soler-Botija et al., JNEN, 2005



- Sin proteína SMN no se puede vivir y las demás células del organismo con menos se conforman, incluyendo las neuronas cerebrales. Las neuronas motoras necesitan más y por eso son más sensibles y mueren.





El gen determinante SMN1

La identificación del gen SMN1 como determinante de la AME ha abierto nuevas perspectivas para el diagnóstico de la enfermedad en afectados y portadores y un mejor conocimiento de su fisiopatología.



El gen modificador SMN2

Todos los pacientes con AME tienen al menos una copia del gen SMN2 (cuya función no evita la aparición de la enfermedad), y cuanto más copias tiene un paciente, el fenotipo es en general menos grave.

Características de la AME

- Es una enfermedad de dos genes, la mutación en el SMN1 la determina y el número de copias de SMN2 modifica el fenotipo.
- La disminución de la proteína SMN en neuronas motoras parece la causa inicial de la enfermedad.
- Tres grandes formas clínicas
- Existen fenotipos discordantes intrafamiliar y en no emparentados.
- La presencia y estudio del gen SMN2 puede servir de herramienta terapéutica.

Estrategias terapéuticas AME

- 1. Incrementar la cantidad de proteína producida por el gen SMN2.
- 2. Proteger las neuronas motoras del daño de la enfermedad.
- 3. Incrementar la fuerza y resistencia muscular.
- 4. Transferir copias normales del gen SMN1 a la médula espinal (terapia génica).
- 5. Sustituir las neuronas motoras por medio de la terapia celular (células madre).

Estrategias terapéuticas AME

- 1. Incrementar la cantidad de proteína producida por el gen SMN2.
 - Con medicamentos que regulen el SMN2
 - Ac. Valproico, Fenilbutirato, Hidroxiurea, Salbutamol
 - Incrementando la inclusión del exón 7 en los transcritos generados por SMN2.
 - Pequeñas moléculas que se pegan al RNA y hacen incluir el exón 7 (Oligonucleótidos antisense o antisentido)

Otros fármacos en investigación: PTC SSN/Q/X (PTC Therapeutics) RG3039 (Repligen Corporation).

Estrategias terapéuticas AME

2. Proteger las neuronas motoras del daño de la enfermedad.

- Independientemente del SMN, existen medicamentos neuroprotectores que podrían detener o enlentecer el proceso de muerte neuronal.
 - Riluzol, Olesoxime (Trophos), Carnitina.

Estrategias terapéuticas AME

3. Incrementar la fuerza y resistencia muscular.

- Fisioterapia, ejercicio moderado.
- Folistatina incrementa el crecimiento muscular dado que es un antagonista de la miostatina (que inhibe el crecimiento). El ejercicio estimula la producción de folistatina y disminuye la miostatina.
- Salbutamol puede estimular la fuerza muscular.
- Carnitina está disminuída en el músculo AME.

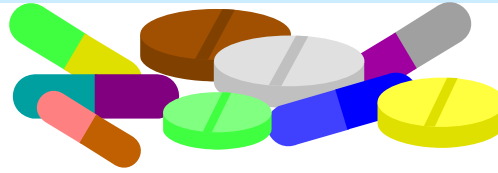
Estrategias terapéuticas AME

4. Transferir copias normales del gen SMN1 a la médula espinal (terapia génica).
 - AAV9 que pasa la barrera hematoencefálica
 - Aumenta la supervivencia cuando se administra muy precozmente al ratón SMA.
 - Se está estudiando en primates

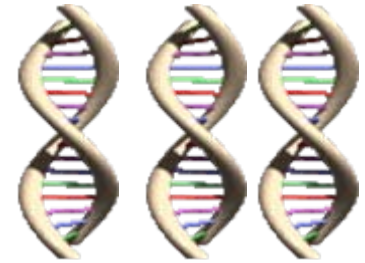
Estrategias terapéuticas AME

5. Sustituir las neuronas motoras por medio de la terapia celular (células madre).
 - La inyección de células madres de la estirpe neuronal es capaz de generar neuronas
 - Produce factores en el ambiente de las motoneuronas que puede ser de beneficio.
 - No migran a otros sectores de la médula (Wyatt et al., Stem cells Int 2011)

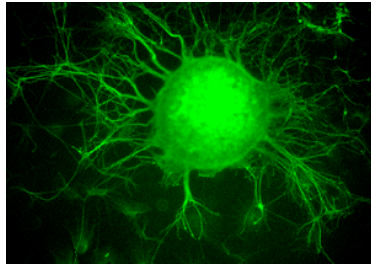
EL FUTURO: TERAPIA COMBINADA DE LA AME



Fármaco que active SMN2



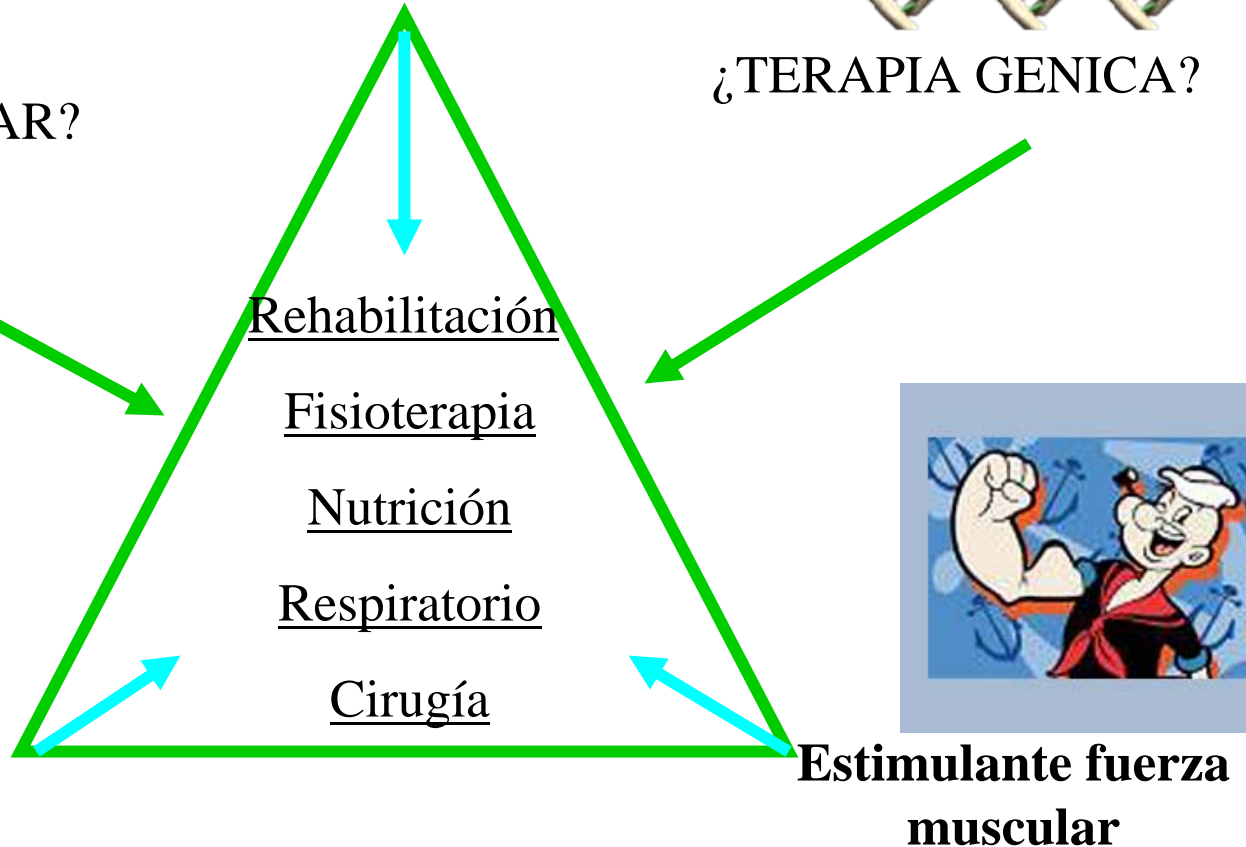
¿TERAPIA GENICA?



¿TERAPIA CELULAR?



Neuroprotector



Es poco probable que una sola acción farmacológica suponga una completa solución terapéutica.

ORGANISMOS
OFICIALES

FUNDACIONES
PUBLICAS Y
PRIVADAS

INVESTIGACION

GENETISTAS
FARMACOLOGOS

NEUROLOGOS
NEUMOLOGOS
REHABILITADORES
CIRUJANOS

Curación

Detener o
retrasar el
proceso

Mejorar la calidad
de vida

DIAGNOSTICO y
PREVENCION

SEGUIMIENTO

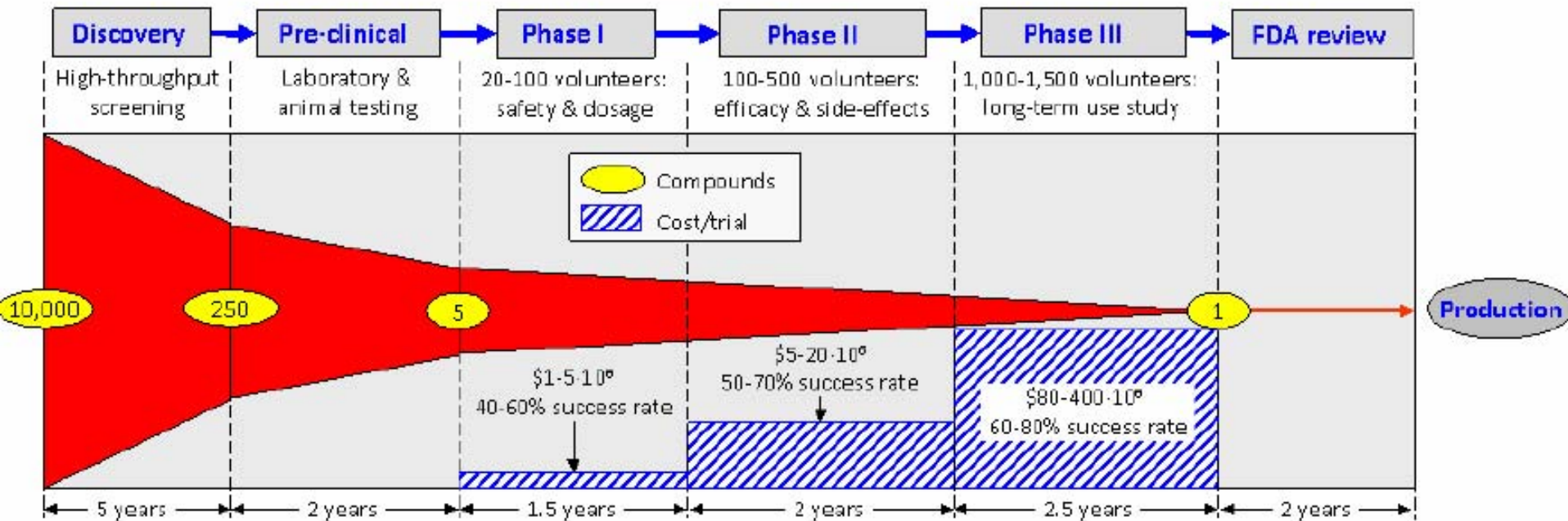
TRABAJADORES SOCIALES
ASOCIACION FAMILIAS

Trabajo multidisciplinario ENM

- Registro (Censo) de pacientes
- Centros de apoyo, información, seguimiento y atención especializada
 - Centros de excelencia
- Docencia y formación continuada de los profesionales
- Contacto con grupos internacionales
- Preparación para ensayos clínicos

PREPARANDOSE PARA LOS ENSAYOS CLINICOS

Pharmaceutical research and development pipeline



modified from [Buril and Company Biotechnology Report, 2006](#)

Ensayos clínicos terapéuticos

Enmascaramiento Abierto/Cerrado (ciego)

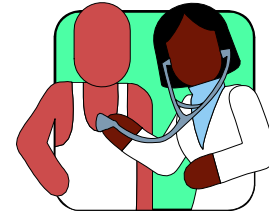
Aleatorización

Sí-No

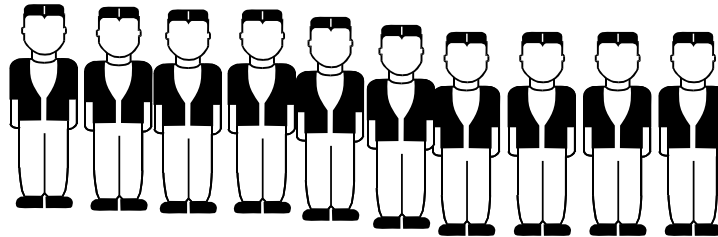
Grupo control (placebo)

Sí-No

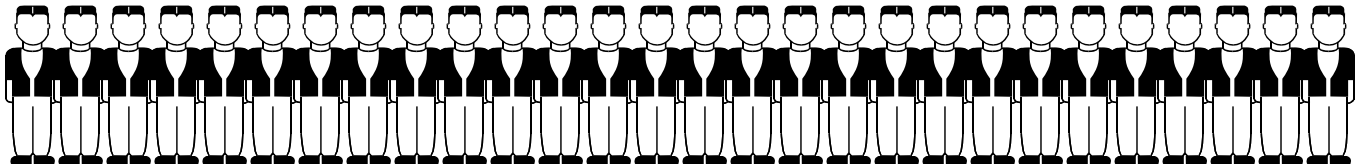
- FASE I - Toxicidad (tolerancia de la medicación)



- FASE II - Eficacia en un grupo (¿hay algún beneficio?)



- FASE III - Eficacia en grupos mayores



Qué cosas necesitamos para un ensayo clínico

Registro de pacientes

Estudios genéticos

Marcadores biológicos

Medidas de seguimiento:

Escalas Funcionales, Fuerza muscular, EMG, Función respiratoria, aspecto nutricional.

Medicamento o estrategia terapéutica candidata que pueda ser de beneficio.

Gastos-Personal

Qué aspectos tenemos que tener en cuenta para diseñar un ensayo clínico lo mejor posible.

Estratificación de pacientes

Edad

Tipo de AME

Número de copias SMN2

Historia natural-períodos de mejoría sin tratamiento

Respuesta in vitro-in vivo a medicamentos

Número de pacientes necesarios

Estudios multicéntricos nacionales e internacionales