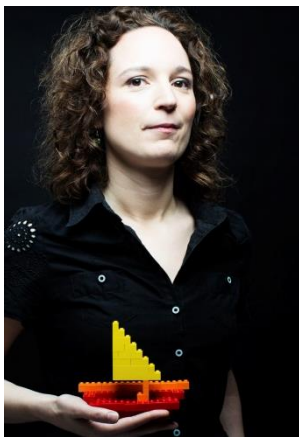


RESUMEN GENERAL DE INVESTIGACIÓN EN DMD

(Por la Dra. Annemieke Aartsma-Rus, traducido y adaptado por la
Dra. Virginia Arechavala Gomeza)



Annemieke Aartsma-Rus



Virginia Arechavala-Gomez

El objetivo de esta revisión es informar a los pacientes y a sus padres de las diferentes opciones terapéuticas que están siendo investigadas, describir las ventajas y desventajas de cada opción y hacer un listado de las barreras que habrán de ser superadas antes de que estas terapias puedan llegar a los pacientes.

También puede [descargarse](#) en esta sección un resumen complementario, escrito en distintos idiomas por el Dr. Gunter Scheuerbrandt.

NOTA: El campo científico que estudia las terapias para Duchenne es muy amplio y está evolucionando rápidamente, lo que hace imposible incluir todas y cada una de las posibilidades en un resumen corto como éste. Por ello, sólo ofrecemos una visión general de las principales opciones.

EL PROBLEMA

La Distrofia muscular de Duchenne (DMD) está causada por mutaciones (cambios genéticos) que interrumpen el código genético del gen de la distrofina. Este gen es traducido por las células musculares para producir la proteína distrofina, que une la estructura de las fibras musculares con la capa protectora en el exterior de estas fibras. Esta unión estabiliza las fibras musculares durante la contracción de los músculos, cuando estos se ejercitan. Es posible usar una analogía para explicar la función de la distrofina: un ancla (la estructura del interior de la fibra muscular) y un bote (la capa protectora del exterior), siendo la distrofina la cadena que conecta ambos (figura 1).

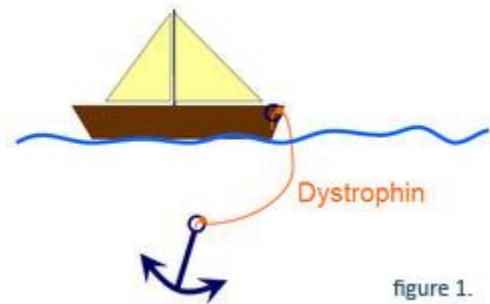


figure 1.

Cuando errores (mutaciones) interrumpen el código genético que ha de producir la distrofina, sólo el comienzo de esta proteína puede ser producido por la célula y su función de unión se pierde (el barco no está atado al ancla, figura 2). Debido a ello, las fibras musculares de pacientes de DMD se dañan fácilmente, incluso con ejercicio moderado.

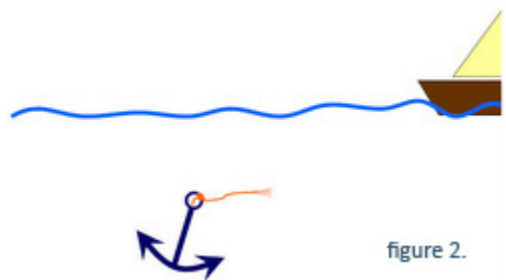


figure 2.

Otras mutaciones en el gen de la distrofina que no interrumpen el código genético permiten la generación de una distrofina que es parcialmente funcional (ej. puede atar al barco, pero es algo más corta (Figura 3)). Este tipo de mutaciones están asociadas a la distrofia muscular de Becker, que es menos severa.

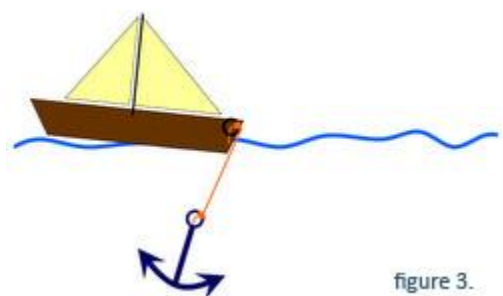


figure 3.

DESARROLLANDO NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS.

Hay muchas alternativas terapéuticas y la mayoría siguen un mismo camino desde los estudios preclínicos hasta los ensayos clínicos. En primer lugar, se prueban en cultivos de células de pacientes, más tarde se repiten los experimentos en modelos animales de la enfermedad (habitualmente el ratón *mdx*) y no es hasta entonces, cuando los resultados en cultivos y animales son lo suficientemente convincentes, cuando se prueban en pacientes, en los llamados ensayos clínicos. Esta parte del desarrollo puede llevar mucho tiempo, pues a menudo aparecen obstáculos inesperados, que han de ser superados. Los ensayos clínicos se dividen en unas primeras etapas que tienen el objetivo principal de demostrar que la terapia es segura, mientras que las siguientes etapas el objetivo es demostrar que el tratamiento es efectivo además de seguro. Es importante recordar que, aunque cada paso es crítico, el siguiente paso siempre será aún más difícil. Así que, si un compuesto funciona en uno de los primeros pasos (por ejemplo, en cultivos celulares) no hay garantías de que este éxito se repita en modelos animales o humanos.

POSIBLES SOLUCIONES.

- Terapia Génica
- Terapia Celular
- Medicamentos
- Aumento de la masa muscular
- Opciones para mutaciones específicas.

TERAPIA GÉNICA

Objetivo: Proporcionar un gen sano a los músculos afectados por DMD, para permitir la producción de distrofina.

Antecedentes: Los genes (instrucciones escritas en ADN), están localizados en los cromosomas de todas las células. El gen de la distrofina contiene las instrucciones para producir la proteína distrofina y es leído por las células.

Obstáculo 1: El músculo consiste en billones y billones de células, y este gen sano tendría que ser introducido en, al menos, un 20% de estas células.

Solución 1: Por suerte, existen organismos con gran capacidad para entrar en las células: los virus. Por ello la terapia génica ha desarrollado ciertos virus a los que se ha desprovisto de sus genes propios, por lo que no sólo hay espacio para los genes que se quieren introducir, sino que además estos virus modificados ya no es patogénicos (no causan enfermedades).

Obstáculo 2: La mayoría de los virus prefieren infectar células en división. El tejido muscular se divide poco, así que es un mal objetivo para el virus. A esto hay que añadir que las fibras musculares están envueltas por capas de tejido conectivo: este tejido atrapa las partículas virales con lo cual el virus no es capaz de llegar a la fibra muscular para introducir el gen de la distrofina.

Solución 2: Existe un virus con una considerable capacidad para infectar las células musculares, llamado el virus AAV. Este virus puede infectar células humanas sin ser patogénico.

Obstáculo 3: Lamentablemente, el citado virus AAV es tan pequeño que el código genético de la distrofina no cabe en su interior. (El gen completo de la distrofina ocupa unas 500 veces más que el espacio disponible e incluso el código editado es unas 4 veces mayor).

Solución 3: Grupos de investigación trabajan para crear la distrofina más corta posible, que sólo contenga los elementos esenciales para que sea funcional (micro-distrofina). El código genético editado de esta microdistrofina es lo suficientemente pequeño para incluirlo en el virus AAV. Se ha visto una mejora en la función y la calidad del músculo del modelo de ratón de Duchenne (el ratón *mdx*), tras tratamiento con virus AAV que transportaban un código de microdistrofina. .

Obstáculo 4: Cuando este virus AAV cargado con microdistrofina se utilizó en un modelo animal de perro con la enfermedad (el Golden Retriever Muscular Dystrophy dog, GRMD), se desencadenó una respuesta inmune. Debido a esta respuesta, las células que habían sido infectadas por el virus AAV-microdistrofina fueron destruidas por el sistema inmune de los perros. Sabemos, tras ensayos clínicos en los que se han utilizado virus

AAV con otros genes (ej. hemofilia), que estos virus también generan una respuesta inmune en humanos. El sistema inmune ataca a todos los “intrusos” (virus, bacterias, parásitos) sin distinguir si el intruso en cuestión transporta un gen beneficioso.

Solución: Se está trabajando en métodos para reducir la respuesta inmune. Esto puede hacerse tanto disminuyendo esta respuesta como encontrando variedades (subtipos) del virus AAV que sean menos inmunogénicos (que causen menos reacción inmune). Para ello, existen muchos subtipos de virus AAV que se pueden estudiar.

Ensayos clínicos: En los EEUU (Mendell, Xiao y Samulski) se llevó a cabo un primer ensayo clínico en el que los pacientes recibieron inyecciones locales de microdistrofina-AAV en el brazo. Los autores de este ensayo explicaron en su publicación que encontraron muy poca de la microdistrofina que habían introducido y, sorprendentemente, encontraron evidencia de una posible respuesta inmune pre-existente a la distrofina.

Obstáculo: El músculo representa el 30-40% de nuestro cuerpo. Para que el virus fuera efectivo, habrían de ser tratados todos los músculos o grupos musculares. Sin embargo, esto requeriría enormes cantidades de virus (un niño pequeño pesa unas 4000 veces lo que un ratón) y producir grandes cantidades de estos virus es complicado.

Solución: Tras mucho trabajo para optimizar el proceso de fabricación, ahora es posible producir muchas más partículas víricas aptas para el uso clínico, lo que permitirá llevar a cabo estudios en los que se tratarán grupos musculares enteros, en vez de pequeñas zonas de músculo.

Obstáculo: Cuando las partículas virales se inyectan en sangre, se distribuyen por todo el cuerpo, no sólo el musculo, por lo cual el tratamiento es poco eficiente.

Solución: Se han desarrollado nuevos sistemas para restringir la distribución del virus a ciertos músculos en modelos animales (ej. perfusión hidrodinámica de extremidades y perfusión regional.) De este modo es posible distribuir cantidades suficientes de virus a los músculos seleccionados.

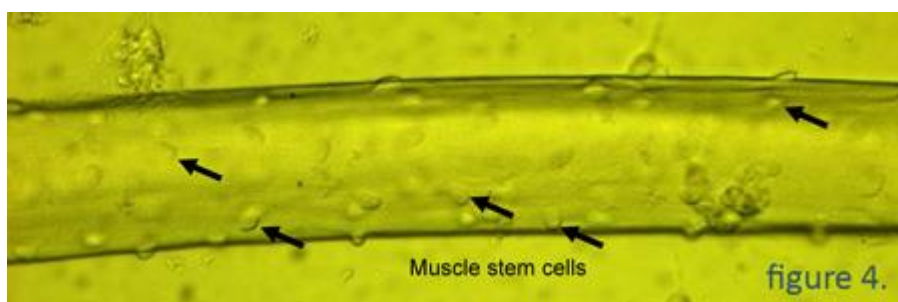
Ensayos clínicos: Para determinar si estos métodos de distribución serían bien tolerados en humanos, se ha llevado a cabo un ensayo con pacientes adultos de distrofias musculares en el cual se inyectaron grandes volúmenes de solución salina, procediendo del mismo modo que si se inyectara el virus. Este estudio ha revelado que la inyección de hasta un 20% del volumen de la extremidad es segura y bien tolerada (ej. hasta 2 litros de solución salina inyectada en una pierna de 10 kg de peso).

Futuro: Está en preparación un ensayo mayor donde uno o varios músculos de la pierna o el brazo se tratarán con microdistrofina-AAV en EEUU (coordinado por Solid Ventures) y Europa (colaboración entre George Dickson en el Reino Unido y Genethon en Francia). Otro ensayo ha comenzado recientemente en Columbus, Ohio, en el que los pacientes se tratarán con una inyección local en un músculo del pie.

TERAPIA CELULAR

Objetivo: Distribuir en el músculo de un paciente de Duchenne células musculares de un donante sano (que contienen el gen sano de la distrofina) para, por un lado, compensar la pérdida de tejido muscular y por otro, permitir la producción de distrofina normal a las células trasplantadas.

Antecedentes: El músculo consiste en fibras musculares, las cuales no se dividen, y células madres de músculo (también conocidas como células satélite), que se encuentran latentes sobre las fibras (figura 4). Cuando la fibra muscular es dañada, las células satélite comienzan a dividirse y se fusionan con el músculo dañado para repararlo. Las células satélite pueden extraerse de biopsias de músculo, multiplicarse en el laboratorio y más tarde ser trasplantadas en músculo de pacientes con Duchenne.



Obstáculo 1: Las células satélite no son capaces de viajar por el flujo sanguíneo hasta el músculo.

Solución 1: Inyectar las células directamente en los músculos afectados.

Obstáculo 2: Incluso inyectando las células directamente en el músculo, estas no se mueven más de 1 o 2 mm del lugar de inyección.

Solución 2: Realizar inyecciones múltiples (unas 100 en un cm²). Esto se ha probado ya en [pacientes](#) con Duchenne (ver también [aquí](#)) y se han podido observar células que expresaban distrofina en los lugares de inyección.

Ensayos clínicos: En un ensayo clínico en Canadá ([Tremblay](#) y [Skuk](#)) se inyectaron células satélite mediante 100 inyecciones en una zona pequeña de músculo (0.25-1 cm²). El tratamiento fue seguro y se detectaron fibras que expresaban distrofina en una biopsia de la zona tratada. Recientemente ha comenzado en Canadá un nuevo [ensayo clínico](#) en el que se trasplantarán localmente mioblastos (células de músculo) en pacientes mayores de 16 años.

Obstáculo 3: Este método no sería factible para tratar todos los músculos del cuerpo.

Solución 3: Existen otras células madre presentes en la sangre, vasos sanguíneos y tejido graso que también pueden participar en la formación del músculo. Estas células pueden extraerse y multiplicarse en el laboratorio. La ventaja es que estas células serán posiblemente capaces de viajar por el torrente sanguíneo hasta los músculos, con lo cual sería posible tratar todo el cuerpo.

Obstáculo 4: Aunque estas células son capaces de participar en la formación de músculo, por el momento esta técnica es muy poco eficiente (<1% de las células trasplantadas acaban en el músculo).

Solución 4: En Italia (Torrente) se llevó a cabo un ensayo en el cual células CD133+ obtenidas de pacientes con Duchenne (extraídas de su sangre) se multiplicaron en el laboratorio y fueron trasplantadas de vuelta en los músculos de la mano de pacientes con Duchenne. Las conclusiones de este [estudio](#) fueron que parecía ser un método seguro para los pacientes.

Futuro: Se está trabajando en alternativas para aumentar la eficiencia de este método. Los resultados obtenidos en modelos de ratón y perro utilizando otros tipos de células madre, (mesangioblastos- grupo de Giulio Cossu y CD133+ -Torrente) parecen prometedores.

Ensayo clínico: En Italia (Cossu) se está llevando a cabo un ensayo para establecer la seguridad del trasplante en pacientes de Duchenne de mesangioblastos obtenidos de sus hermanos sanos. Cinco pacientes han recibido múltiples inyecciones intra-arteriales de mesangioblastos y los resultados se publicarán pronto.

Obstáculo 5: El trasplante de células de donantes sanos puede provocar una respuesta inmune (como la que aparece en la donación de órganos o tejidos).

Solución 5a: La administración de medicamentos que suprimen el sistema inmune, como es habitual en individuos que reciben trasplantes. Desgraciadamente, el tratamiento crónico con estos medicamentos tiene efectos secundarios adversos (por ejemplo, se es más susceptible a las infecciones).

Solución 5b: Extraer células musculares de los propios pacientes, multiplicarlas en el laboratorio y tratar estas células (por ejemplo, con terapia génica). Una vez tratadas, trasplantar estas células de nuevo en el paciente (trasplante autólogo). Tiene la ventaja de que la terapia génica es mucho más eficiente en células cultivadas en el laboratorio que en el propio tejido. Además, las células son las propias del paciente, por lo cual no habría respuesta inmune al trasplante.

Obstáculo 6: Para que esto pudiera funcionar, han de ser optimizados los métodos de distribución de las células al músculo (ver obstáculos 1-4). Además, es posible que el sistema inmune aún ataque a las células, aunque sean del paciente, pues pueden haber cambiado lo suficiente en el laboratorio como para que el cuerpo las reconozca como “extrañas”.

Solución 6: Nuevos métodos en el laboratorio permiten hacer pequeñas variaciones en el ADN de las células sin tener que añadir un gen completo (utilizando “tijeras de ADN” de las que se están estudiando distintos modelos (SNF, TALEN y RGN)). Estas tijeras de ADN por el momento tienen muy baja eficiencia y funcionan sólo en cultivos celulares, en los cuales se han de identificar las células en las que las tijeras han cumplido su función (habitualmente menos de 1 entre 1000) y multiplicar estas células para tener suficientes para trasplantar en modelos de ratón.

Habitualmente los errores genéticos en el gen de la distrofina son muy grandes y estas tijeras de ADN no son capaces de reparar grandes errores. Sin embargo, es posible corregir pequeños errores (presentes en ~25% de los pacientes), o introducir un error deliberadamente para esconder permanentemente la región del gen que contiene la mutación (ver sección de salto del exón). Estos estudios están en fases muy iniciales y aún necesitan de mucho trabajo para evaluar si son seguros y aplicables a humanos.

MEDICAMENTOS

Objetivo: Utilizar medicamentos para tratar distintos aspectos de la patología.

Antecedentes: Debido al déficit de distrofina, durante el ejercicio las fibras musculares de los pacientes se dañan continuamente. Mucho de este tejido muscular se reemplaza por tejido cicatrizal (proceso conocido como fibrosis). Este proceso es irreversible y, tras el daño muscular, aparece una respuesta inmune que empeora este proceso (produce más cicatriz). Algunos medicamentos intentan compensar la pérdida de músculo favoreciendo el aumento de la masa muscular, otros medicamentos intentan inhibir la respuesta inmune para evitar la formación de tejido cicatrizal.

Inconveniente: Los medicamentos sólo tratan los síntomas de la enfermedad, no la causa. La mayoría de ellos sólo funcionan temporalmente ralentizando la progresión de la enfermedad.

Ventaja: Hay muchos medicamentos que pueden tomarse por vía oral y actúan en todos los músculos del cuerpo (sin los problemas que encuentra la terapia génica y celular). A veces, es posible utilizar en pacientes con Duchenne medicamentos que ya se usan en otras enfermedades. Esto acelera en gran medida su paso a la aplicación clínica, puesto que mucha de la información requerida para que se autorice su puesta en el mercado (como su toxicidad o dosis adecuada) ya es conocida.

Hay una gran cantidad de medicamentos que parecen ser beneficiosos en pacientes con Duchenne y/o en modelos de ratón. En este informe, exponemos algunos que se han probado ya en pacientes y otros que han ofrecido resultados prometedores en ratones. Hemos dividido esta sección en los siguientes tipos de medicamentos:

- Medicamentos antiinflamatorios
- Medicamentos para reducir la fibrosis
- Medicamentos que mejoran la vasodilatación
- Medicamentos que mejoran la masa muscular y su calidad

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATORIOS

Corticosteroides (prednisona, deflazacort etc.)

Objetivo: Inhibir el sistema inmune para reducir la formación de tejido cicatrizal.

Antecedentes: Los corticosteroides son un grupo de medicamentos que suprimen el sistema inmune. El daño que sufre el tejido muscular activa una respuesta inmune, ya que el cuerpo no sabe qué ha causado ese daño (podría ser un virus o bacteria de la que defenderse) Aunque el sistema inmune tenga las mejores intenciones (proteger al cuerpo de una infección) en este caso su acción aumenta el daño generado: células del sistema inmune secretan sustancias tóxicas (para matar bacterias o virus) que empeoran el daño muscular y la formación de cicatrices. Inhibiendo al sistema inmune con corticosteroides, el daño en el músculo será menos pronunciado y se formará menos tejido cicatrizal.

Ensayos clínicos: No ha habido [muchos ensayos clínicos](#) que comparen a pacientes tratados con corticosteroides con otros sin tratar o que comparen un corticosteroides en concreto con otro (ej. Prednisona y deflazacort), pero el consenso general es que los corticosteroides funcionan, retrasan la progresión de la enfermedad y es por ello que son parte de las [guías de tratamiento](#) de DMD. Su uso retrasa la dependencia de la silla de ruedas entre 1-3 años, mejora temporalmente la fuerza y función muscular y retrasa la pérdida de capacidad respiratoria. Aún no llevan usándose lo suficiente como para saber si mejoran también la supervivencia.

Es muy probable que los corticosteroides funcionen también a otros niveles además de la supresión del sistema inmune (se cree que pueden incrementar la expresión de utrofina y/o estabilizar las fibras musculares para que sean menos sensibles al daño). Esto está aún siendo investigado. Sin embargo, el descubrimiento de que algunos medicamentos, que únicamente suprimen el sistema inmune, son menos efectivos que los corticosteroides parece respaldar esta idea.

Obstáculo 1: Los corticosteroides han de tomarse regularmente y de forma crónica. Esto implica que la mayoría de los pacientes sufran efectos secundarios. Los más habituales son el aumento de peso, depresión, problemas de comportamiento, retraso en el crecimiento, pubertad tardía y pérdida de masa ósea, pero han sido descritos muchos otros.

Solución 1a: En algunos pacientes, se observan menos efectos secundarios cambiando de corticosteroides (deflazacort en vez de prednisona). En otros pacientes, los efectos secundarios se ven muy reducidos siguiendo un régimen “on/off”. En este régimen, los esteroides se toman en semanas alternas, o sólo en días laborables, o en dosis altas sólo en fin de semana.

Solución 1b: Algunos pacientes no toleran bien el tratamiento crónico con corticosteroides. Si los efectos secundarios sobrepasan a los beneficios (ej. un aumento de peso hasta el punto de impedir la correcta función de los músculos) puede ser

recomendable abandonar el tratamiento (siempre bajo prescripción médica puesto que abandonar repentinamente el tratamiento con corticoides puede causar graves efectos secundarios).

Obstáculo 2: Hay una gran variedad de pautas de tratamiento de corticosteroides entre distintos pacientes y no hay consenso para saber cuál es el mejor. Además, sería recomendable que al participar en ensayos clínicos todos los pacientes siguieran el mismo régimen s estandarizado de corticoides.

Solución 2: El ensayo clínico [FOR-DMD](#) compara los beneficios y los efectos secundarios de los regímenes más utilizados de prednisona (diaria vs 10 días si/10 días no) y diario con deflazacort. Este estudio se está llevando a cabo en al menos 40 centros de enfermedades neuromusculares en EEUU, Canadá, Reino Unido, Alemania e Italia.

Ciclosporina

Objetivo: Inhibir el sistema inmune para reducir la formación de tejido cicatrizal.

Antecedentes: La ciclosporina es un medicamento que inhibe el sistema inmune. El daño que sufre el tejido muscular activa una respuesta inmune, ya que el cuerpo no sabe qué ha causado ese daño (podría ser un virus o bacteria de la que defenderse). Aunque el sistema inmune tenga las mejores intenciones (proteger al cuerpo de una infección) en este caso su acción aumenta el daño generado: células del sistema inmune secretan sustancias tóxicas (para matar bacterias o virus) que empeoran el daño muscular y la formación de cicatrices. Inhibiendo el sistema inmune con ciclosporina, el daño en el músculo será menos pronunciado y se formará menos tejido cicatrizal. Se cree que la ciclosporina produce menos efectos secundarios que los corticosteroides.

Ensayos clínicos: En Friburgo, Alemania (Rudolf Korinthenberg) se realizó un ensayo clínico para evaluar si el tratamiento con ciclosporina era beneficioso para los pacientes. Lamentablemente, no se observaron diferencias entre los pacientes que fueron tratados con ciclosporina y los que no.

Otros compuestos anti-inflamatorios

Otros compuestos que inhiben el sistema inmune están en estos momentos en fase pre-clínica, como es el caso de CAT1004 de Catabasis y VBP15 de ReveraGen BioPharma e isofen 3.

CAT1004 se ha probado en adultos sanos y se está preparando un ensayo clínico de seguridad en pacientes de DMD en 2015. En el caso de VBP15, un ensayo de fase I en voluntarios sanos está en marcha y se está preparando un ensayo en fase II en pacientes. Por último, isofen 3 es un compuesto que se ha probado en estudios de seguridad en voluntarios sanos y pacientes DMD, tras lo que parece que es seguro. En estos momentos se está preparando un ensayo de seguimiento.

COMPUESTOS PARA REDUCIR LA FIBROSIS

Idebenone (Catena)

Objetivo: Reducir la formación de tejido cicatrizal.

Antecedentes: Debido al déficit de distrofina, el músculo esquelético y cardíaco de los pacientes con Duchenne está bajo continuo estrés (estrés oxidativo), el cual también contribuye a la formación del tejido cicatrizal. En el músculo esto desemboca en la pérdida de función muscular. En el corazón, reduce la función de bombeo del corazón (el corazón se vuelve más “rígido”). La Idebenona (Catena®) es un antioxidante que tiene como objetivo reducir el estrés oxidativo en el corazón y el tejido muscular para evitar la formación del tejido fibroso. De esta manera, parte de la patología cardíaca que se ve en muchos pacientes adolescentes podría ser retrasada o incluso evitada y la calidad del músculo esquelético podría mantenerse por más tiempo.

Ensayos clínicos: Santhera (Thomas Meier, Suiza) [ha evaluado](#) la Idebenona en pacientes con Duchenne y esta parece ser segura. Tras este ensayo, en un ensayo en [fase II](#) actualmente en marcha se quiere evaluar si un tratamiento más largo sería no solo seguro sino además efectivo. Se ha llevado a cabo un tercer [estudio en fase III](#) en varios centros de Europa y EEUU para evaluar la eficacia de Idebenone/Catena® en la función pulmonar, fuerza muscular y calidad de vida de pacientes que no usaban corticosteroides. Los [resultados](#) muestran que la idebenona se tolera bien y que promueve un declive más lento en la función respiratoria de los pacientes tratados, comparados con aquellos sin tratar. Santhera planea comenzar la petición para la autorización para su venta en 2015/2016.

Extracto de té verde y su polifenol principal, el EGCG.

Objetivo: Ralentizar la degeneración muscular.

Antecedentes: Debido al déficit de distrofina, el músculo esquelético y cardíaco de los pacientes con Duchenne está bajo un elevado y continuo estrés mecánico y oxidativo. Estos procesos llevan a la degeneración muscular y más tarde a la formación de tejido fibroso, lo que conlleva una pérdida de función. El té verde contiene polifenoles, los cuales son antioxidantes que reducen el estrés oxidativo y el proceso que lleva a la degeneración. En algunos experimentos en ratones *mdx* tratados con polifenoles, se ha comprobado que la calidad del músculo mejoraba y su función se mantenía por más tiempo (Urs Ruegg, Ginebra, Suiza).

Obstáculo: La cantidad de té verde que tendría que beber un individuo diariamente corresponde con unos 15-25 litros y la cafeína que lo acompaña tendría un gran número de efectos secundarios no deseados.

Solución: El extracto de té verde descafeinado (GTE, por sus siglas en inglés) existe en píldoras que se toman desde hace muchos años en Asia, particularmente en Japón. El

mayor componente del GTE es el galato de epigallocatequina (EGCG) que también se ha estudiado en el ratón *mdx*, con resultados esperanzadores (Urs Ruegg, Ginebra, Suiza).

Ensayos clínicos: Un ensayo clínico de EGCG en pacientes de Duchenne está en marcha en el Charité Hospital de Berlín (Dres. U. Grieben and F. Paul, Charité Berlin; Dr. A. v. Moers, DRK-Kliniken-Berlin). La información de contacto puede encontrarse [aquí](#).

Halofuginona

Objetivo: Reducir la inflamación y la fibrosis y mejorar la regeneración.

Antecedentes: La halofuginona es un compuesto que promueve la regeneración muscular, reduce la inflamación y la fibrosis.

Obstáculo: La halofuginona no se tolera muy bien (da problemas gastrointestinales)

Solución: Se ha desarrollado una nueva formulación de este compuesto (HT-100, Akashi Therapeutics) que parece ser mejor tolerado.

Ensayo clínico: Un primer [ensayo](#) clínico en EEUU evaluó la seguridad del tratamiento con halofuginona en pacientes con DMD. Este primer ensayo tuvo que suspenderse temporalmente debido a toxicidad observada en perros a altas dosis. Sin embargo, tras más pruebas y re-evaluación de los datos, la FDA permitió que continuara. Los resultados preliminares parecen indicar que el HT-100 se tolera bien y también se observó una mejora en la fuerza muscular con respecto a la inicial en pacientes tratados. Akashi está planeando un nuevo ensayo para confirmar estos datos.

Otros compuestos para reducir la fibrosis:

La **pentoxifilina** se ha evaluado en un [ensayo clínico](#) que no demostró que su uso tuviera ningún efecto en la progresión de la enfermedad, además de ser [mal tolerado](#) por los pacientes. El Flavocoxid es otro antioxidante que se ha probado en un [ensayo de fase I](#) en pacientes de DMD para evaluar su seguridad.

MEDICAMENTOS PARA MEJORAR LA VASODILATACIÓN

Objetivo: Mejorar la función cardíaca y muscular.

Antecedentes: Cuando los músculos se contraen la sangre es empujada fuera de los vasos sanguíneos, a pesar de que los músculos en contracción necesitan más sangre (oxígeno y nutrientes). Para compensar esto, los vasos sanguíneos se dilatan durante la contracción muscular. Esto es en parte regulado por la enzima nNOS sintasa. Esta enzima produce óxido nítrico (NO), una molécula que provoca la dilatación de los vasos sanguíneos permitiendo un mayor flujo de sangre en la zona, necesaria durante el ejercicio. La distrofina une la enzima nNOS sintasa a la membrana de las células musculares/cardíacas. Sin la distrofina, la nNOS sintasa no está correctamente localizada y por ello se reduce la capacidad de los vasos sanguíneos de músculo y corazón para

dilatarse. Esto puede provocar que haya un abastecimiento insuficiente de oxígeno al músculo y al corazón, lo que conllevaría un daño en sus células. Los medicamentos de la siguiente lista están siendo estudiados en Duchenne en varios ensayos clínicos.

Lisinopril

El lisinopril es un inhibidor de ACE (por las siglas en inglés de enzima convertidora de la angiotensina). ACE convierte la angiotensina 1 en angiotensina 2, la cual produce la constricción de los vasos sanguíneos. El lisinopril es un inhibidor de ACE, con lo cual se inhibe esta conversión de 1 a 2 y, al haber menos angiotensina 2, se reduce la constricción de los vasos sanguíneos. El efecto del lisinopril en la función cardíaca de pacientes DMD está siendo [estudiado](#) en estos momentos en centros de EEUU, Japón y Canadá. Este ensayo también estudia si el uso combinado de lisinopril con CoenzimaQ10 (un antioxidante) puede ser beneficioso para la función cardíaca.

Revatio (Sildenafil) y Tadalafil

El Revatio® (también conocido como Sildenafil o Viagra) y el tadalafil son inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5). La producción de óxido nítrico (NO) en el músculo da lugar a una cascada de reacciones que desembocan en la dilatación de los vasos sanguíneos. Las enzimas PDE contrarrestan esta dilatación, actuando sobre compuestos de esta cascada. La inhibición de estas enzimas da lugar a un efecto dilatador prolongado.

Ensayos clínicos: El Revatio se ha [evaluado](#) en pacientes de DMD y BMD en Baltimore, EEUU. Este ha sido [suspendido](#), puesto que resultados preliminares indican que es poco probable que ofrezca ningún beneficio al corazón del paciente Duchenne adulto, mientras que sí habría un riesgo potencial de problemas cardíacos.

Basándose en resultados esperanzadores de un estudio (Ron Víctor) en un pequeño número de pacientes con DMD tratados con tadalafil, Eli Lilly ha comenzado un [ensayo](#) doble ciego en 306 pacientes de DMD que finalizará en 2016.

Otros compuestos para la dilatación de los vasos sanguíneos.

La espironolactona ha mostrado resultados prometedores en modelos de ratón pero no hay ensayos planeados por el momento para este compuesto. El tratamiento con Eplerenon previene el fallo cardíaco en el ratón *mdx* y se está [estudiando](#) su validez en un ensayo con pacientes DMD.

También en fase preclínica se encuentran otros tratamientos para aumentar la expresión de utrofina. PTC Therapeutics está desarrollando compuestos que pueden mejorar la traducción de la proteína utrofina del transcrito genético, lo que permitiría una mayor producción de utrofina. Biglycan de Tivorsan intenta aumentar tanto la producción de utrofina como de nNOS. Laminin-111 de Prothelia aspira a aumentar la producción tanto de utrofina como de integrina (otra proteína que une las fibras musculares con el tejido conectivo y aumenta su estabilidad).

AUMENTO DE LA MASA MUSCULAR

Inhibición de la miostatina.

Objetivo: Incrementar la masa muscular, reduciendo los niveles de la miostatina, un inhibidor del crecimiento muscular, y otros factores relacionados.

Antecedentes: Existen factores que aumentan y otros que inhiben la formación de músculo (el músculo no es necesario en todas partes y requiere mucha energía, así que los músculos no deben ser más grandes de lo necesario). La miostatina es uno de los factores principales que inhiben el crecimiento muscular (baja el “regulador del volumen” en muchos genes musculares), pero hay también otras proteínas relacionadas que tienen funciones similares. Todas ellas se unen a receptores en las células musculares. Esta unión al receptor es la señal para que la fibra muscular deje de crecer (ej. se “baja el volumen” de los genes que provocan crecimiento muscular, con lo que se producen menos proteínas que forman el músculo). Se ha observado en humanos y animales (vacas azules belgas, ovejas Texel, perros greyhound, algunos ratones) que cuando el gen tiene una mutación que evita que se produzca miostatina en el cuerpo, esto provoca un aumento de formación de músculo. Por ello, si fuera posible bloquear a la miostatina para que no hiciera su trabajo, ello debería potenciar la formación de músculo. Esto se puede conseguir con anticuerpos contra la miostatina y podría compensar la pérdida de músculo en pacientes de Duchenne. Estos anticuerpos se unen a la miostatina e impiden que llegue a los “interruptores de volumen”, por lo que la miostatina no puede “bajarlo”. El mismo efecto se puede conseguir creando un receptor artificial soluble de la miostatina. Estos receptores se unen a la miostatina, pero no pasan la señal. Son interruptores falsos, sin conectar. Mientras la miostatina este unida a estos receptores, no podrá actuar sobre los verdaderos.

Ensayos clínicos: Los anticuerpos anti-miostatina se [probaron](#) en voluntarios sanos y se consideran seguros. Tras ellos se [probaron](#) en pacientes adultos con enfermedades neuromusculares y, aunque el tratamiento fue seguro, no provocó un aumento de masa muscular. Sin embargo, sólo fueron tratados durante 28 días, que puede no haber sido tiempo suficiente. Un nuevo [ensayo](#) clínico (PF06252616 de Pfizer) en voluntarios sanos también acaba de terminar y una fase II para probar tres dosis distintas de este anticuerpo ha comenzado en pacientes de DMD. Serán tratados durante 96 semanas en las que recibirán el anticuerpo bien las 96 semanas o las primeras o últimas 46 semanas.

Bristol-Meyers-Squibb ha desarrollado un medicamento similar a un anticuerpo anti-miostatina, llamado BMS-986089. Adnectin, que ha sido probado en voluntarios sanos y para el que se está planificando un ensayo en pacientes DMD.

La compañía Acceleron (ahora propiedad de Shire) ha desarrollado un receptor soluble para la miostatina (ACE-031) que, en modelos de ratón de Duchenne, es superior en su eficacia a los anticuerpos anti-miostatina, probablemente porque se una a otros factores además de a esta. Este receptor soluble se ha [probado en voluntarios sanos](#), en los que

fue seguro y aumentó la masa muscular de una forma dependiente de la dosis, con un aumento de ~1 kg en la dosis más alta durante un periodo de 2 semanas. Sin embargo, un [ensayo](#) de seguridad y búsqueda de dosis en pacientes de DMD tuvo que ser [abandonado](#) debido a que algunos pacientes presentaron sangrado de encías y nariz. La explicación más probable es que éste receptor se una a otros factores además de a la miostatina (probablemente por ser menos específico que los anticuerpos anti-miostatina). Se han efectuado estudios adicionales en modelos animales pero lamentablemente los resultados no respaldan que este compuesto siga en desarrollo.

Introducción del gen de la folistatina.

Objetivo: Aumentar la masa muscular antagonizando al inhibidor de crecimiento muscular miostatina.

Antecedentes: La folistatina es una proteína que inhibe a la miostatina. Como hemos explicado anteriormente, la miostatina es una proteína que inhibe el crecimiento muscular. Por ello, si se aumentan los niveles de folistatina, se “inhibe al inhibidor” del crecimiento muscular, lo cual provoca un aumento de la masa muscular. El gen de la folistatina se ha introducido en ratones y monos usando un vector AAV (ver sección de terapia génica para más detalles de obstáculos y posibilidades). Estas inyecciones provocaron un aumento de masa y fuerza muscular.

Ensayos clínicos: En el Nationwide Children’s Hospital (Columbus, EEUU) se está llevando a cabo un [ensayo](#) clínico en el que se inyectan en el músculo cuádriceps de pacientes de Becker vectores virales AAV con el gen de la folistatina. El objetivo es evaluar si este tratamiento es seguro y si puede mejorar la masa y fuerza muscular de los cuádriceps de estos pacientes. En un ensayo posterior, este medicamento se está probando también en pacientes DMD.

Otros métodos para aumentar la masa muscular:

Otro factor que aumenta la masa muscular es IGF1 (factor de crecimiento tipo insulina-1). Un [ensayo clínico](#) para evaluar este factor (IGF1, Increlex) ha terminado recientemente en Cincinnati, EEUU y los resultados se están analizando. De la misma manera, está en preparación un ensayo de otro factor que aumenta la masa muscular, el GALGT2. Este ensayo estudiará el efecto de una inyección local en el pie de pacientes DMD de vectores virales AAV con el gen de GALGT2 (Columbus, Ohio).

Métodos para aumentar la fuerza muscular:

La testosterona puede mejorar la fuerza muscular uniéndose a los receptores de andrógeno del músculo. Sin embargo, estos receptores también existen en otros tejidos, en los cuales esta unión de la testosterona tiene otros efectos, con lo cual el tratamiento con testosterona tendría muchos efectos secundarios. El compuesto DT-200 se une sólo a los receptores de testosterona en músculos y se cree que esto provocaría menos efectos secundarios.

En ratones *mdx* el DT-200 mejora la fuerza muscular. Un ensayo en voluntarios sanos ha demostrado que una sola dosis de DT-200 es segura y se está planeando un nuevo ensayo de dosis múltiples. Si este ensayo muestra que DT-200 es seguro y se tolera bien, se desarrollarán ensayos con pacientes de DMD.

Alternativa a mejorar la calidad del músculo: la inhibición de HDAC.

Nuestro cuerpo está hecho de proteínas. Estas proteínas son producidas por nuestras propias células utilizando unas instrucciones genéticas. Cada célula posee una copia de todos los genes, con lo cual en teoría podría producir cualquier proteína. Sin embargo, las células musculares sólo producen proteínas necesarias en músculo y las de hígado, por ejemplo, sólo producen proteínas necesarias en el hígado. Los humanos tenemos unos 20.000 genes pero lo habitual es que sólo una fracción se use en un tejido concreto. Para hacer este proceso más fácil, las células “marcan” los genes que se usan habitualmente (como quien deja un post-it en un libro de recetas en la página de su receta favorita) y también marcan los genes que no usan.

Debido a que las proteínas que se producen en el músculo son distintas (al menos en parte) de las proteínas del tejido cicatrizal, los genes marcados como “en uso” y “en desuso” son distintos entre estos dos tejidos. Esto significa que una vez que el músculo se vuelve fibrótico, estas marcas en los genes también cambian, haciendo que cada vez sea más probable que el tejido siga siendo fibrótico, puesto que en el libro de recetas los genes de músculo no están marcados para su uso y sí lo están los de fibrosis.

Los inhibidores HDAC son compuestos que pueden “resetear” el sistema, eliminando las marcas de tejido fibrótico. En el ratón *mdx* el tratamiento con inhibidores de HDAC mejora la regeneración y calidad del músculo, y disminuye la formación de fibrosis.

Ensayos clínicos: Givinostat es un inhibidor de HDAC que ha resultado ser seguro en niños y se está probando en un [ensayo clínico](#) en Italia en pacientes de DMD (Italpharmaco). Los resultados del primer ensayo clínico muestran una buena tolerancia al tratamiento durante 1 año. El análisis de las biopsias musculares sugiere una reducción en la fibrosis, necrosis y grasa, en comparación con las biopsias pre-tratamiento. Está en curso un ensayo abierto en un mayor número de pacientes y se está preparando un ensayo confirmatorio mayor.

Rycalls

Debido a la falta de distrofina los canales de calcio del músculo son más porosos y susceptibles a fugas. Esto provoca niveles anormales de calcio en músculo, lo cual provoca daño muscular, estrés oxidativo y fibrosis. Unos compuestos llamados “Rycalls” pueden normalizar este desequilibrio del calcio, corrigiendo estas fugas. La compañía ARM210 está preparando un ensayo clínico en pacientes de su compuesto Rycall ARM210.

AUMENTO DE LA EXPRESIÓN DE UTROFINA.

Objetivo: Incrementar los niveles en músculo de una proteína homologa de la distrofina: la utrofina.

Antecedentes: La utrofina es una proteína muy similar a la distrofina que, al igual que la distrofina, forma una unión entre el tejido conectivo y la estructura interior de las células, pero ejerce esta función mayoritariamente en células no musculares. En el músculo se expresa a niveles muy bajos y está localizada principalmente en la zona de transición entre el nervio y el músculo (llamada placa motora o unión neuromuscular). Sin embargo, en los pacientes de Duchenne y sus modelos animales la utrofina SÍ se expresa en el músculo, aunque en los pacientes estos niveles son demasiado bajos como para ser beneficiosos. Estudios en ratones han revelado que altos niveles de utrofina pueden llevar a cabo la función de la distrofina ausente y retrasar la progresión de la enfermedad.

Los genes tienen un “botón de volumen” que es regulado por proteínas específicas que pueden encenderlos, apagarlos o subir y bajar la intensidad en distintos tejidos, con lo cual esa proteína particular se expresa más o menos en esos tejidos. En músculo, el botón de volumen de la utrofina está a un nivel muy bajo. Se están probando cientos de medicamentos para ver si son capaces de subir ese volumen.

Ensayos clínicos: Summit PLC (John Tinsley y Kay Davies, Reino Unido), y BioMarin Pharmaceutical Inc., han identificado medicamentos que aumentan la expresión de utrofina en cultivos celulares y modelos animales. BioMarin completó un [ensayo](#) clínico en fase I, en el cual se evaluó BMN-195 en voluntarios sanos (ver [nota de prensa](#)). Lamentablemente, la cantidad de BMN-195 que llegaba a la sangre de los voluntarios se consideró demasiado baja para ser capaz de aumentar la expresión de utrofina, incluso en la dosis más alta o tras múltiples dosis. Debido a ello, BioMarin detuvo el desarrollo de este compuesto, pero está trabajando en la identificación de otros compuestos que actúen sobre la expresión de la utrofina. Mientras tanto, Summit ha producido una nueva formulación de BMN-195 (ahora llamado SMT C1100) que debería mostrar una mejor absorción.

Ensayos clínicos 2: Summit ha probado esta nueva formulación en voluntarios sanos y ha comprobado que la nueva formulación es suficiente para producir un aumento de la expresión de utrofina si se toma con las comidas. Esta formulación se probó en pacientes con DMD en tres dosis distintas y los niveles en sangre del compuesto fueron suficientes en 2 de los 12 pacientes que tomaron parte. Se está llevando a cabo un [nuevo ensayo](#) en el que se está probando la formulación acompañada de una dieta rica en grasas para mejorar su absorción.

Otros métodos para aumentar los niveles de utrofina.

Otros métodos para aumentar los niveles de utrofina están en fase pre-clínica. PTC Therapeutics está desarrollando compuestos que pueden aumentar la traducción de proteína desde el transcrito genético, lo cual implicaría tener más copias de la proteína por cada copia del mensaje. Biglycan de Tivorsan aspira a aumentar tanto la utrofina como el nNOS. Laminin-111 de Prothelia aspira a aumentar la utrofina y la integrina (otra proteína que ancla las fibras musculares al tejido conectivo y que, por lo tanto, estabiliza la fibra muscular).

ALTERNATIVAS PARA MUTACIONES ESPECÍFICAS

El salto del exón y la continuación de la lectura tras un codón stop (stop codon readthrough) son aproximaciones terapéuticas para mutaciones específicas. Esto significa que sólo funcionan para subgrupos de pacientes con esas mutaciones en concreto (ver abajo para más información). Para saber si un paciente es elegible para salto del exón o terapia de readthrough, es importante tener un buen diagnóstico genético de la enfermedad (es decir, se han de identificar exactamente las mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de la distrofina del paciente).

Salto del exón

Objetivo: Corregir el mensaje genético para permitir la producción de una distrofina parcialmente funcional.

Antecedentes: El mensaje genético de los genes está repartido en “capítulos” llamados exones que contienen el código para la producción de su proteína correspondiente, separados por intrones, que no tienen información sobre la proteína que codifica el gen. Cuando una proteína ha de producirse, los genes hacen una copia temporal (llamada ARN). Antes de que este mensaje pueda traducirse en la proteína adecuada los intrones han de eliminarse para dejar el ARN compuesto sólo por los exones. Este proceso se conoce como “splicing”.

En los pacientes de Duchenne el mensaje está interrumpido, lo que provoca que sea imposible de leer y el abandono prematuro de la traducción de este mensaje genético a proteína. En los pacientes de Becker las mutaciones, aunque lo recortan, mantienen un mensaje, con lo que se genera una proteína internamente recortada que conserva los dominios funcionales.

El salto del exón aspira a restaurar el código genético de los pacientes de Duchenne de forma que se pueda generar una proteína similar a la de Becker parcialmente funcional. Esto se consigue gracias a oligonucleótidos antisentido (AONs por sus siglas en inglés). Los AONs son pequeñas secuencias de ARN modificadas que reconocen un exón en concreto, se unen a él y lo esconden de la maquinaria celular responsable del splicing. Esto hace que esta maquinaria “se salte” este exón y se restaure el código genético.

Annemieke Aartsma-Rus explica el concepto de salto del exón en este [video](#) (en inglés) y también se puede ver en [este video](#) de una estudiante de doctorado.

Este método se probó en un principio en cultivos celulares derivados de biopsias de pacientes y en el modelo de ratón *mdx*. En ambos se detectó distrofina similar a la Becker y en los ratones esto estuvo acompañado de una mejora funcional.

Existen distintos tipos de AONs, según su estructura química.

Aplicabilidad: Al haber muchas mutaciones distintas, [distintos exones](#) tendrían que ser saltados para poder restaurar el código genético. Debido a que la mayoría de las mutaciones de los pacientes se concentran en unas zonas (“puntos calientes” de las mutaciones), el salto de algunos exones es aplicable a más pacientes que a otros. [Aquí](#) se puede consultar una representación de los exones del gen DMD se puede consultar. En esta otra [página](#) se puede consultar una explicación más elaborada del concepto del salto del exón, incluyendo imágenes para visualizar como funciona.

Aunque el salto del exón es una técnica aplicable a la mayoría de las mutaciones, hay algunas [excepciones](#).

Obstáculo 1: El salto del exón no se puede evaluar, como es habitual en otras terapias, en voluntarios sanos, puesto que este tratamiento, que en pacientes restablece el marco de lectura, en voluntarios sanos tendría el efecto contrario, interrumpiendo el mensaje y convirtiéndolos potencialmente en pacientes de Duchenne.

Ensayos Clínicos: El AON 20MePS para el exón 51 (ahora llamado drisapersen) se evaluó en un primer [ensayo](#) clínico en 4 pacientes de Duchenne tras una inyección local en el músculo de la espinilla (Prosensa, ahora BioMarin, y LUMC). En todos ellos, se detectó distrofina a nivel local.

En Londres (Muntoni/ AVI BioPharma, ahora llamada Sarepta Therapeutics) un segundo [ensayo](#) evaluó en pacientes de Duchenne otro AON para el exón 51, Eteplirsén, con una estructura química PMO distinta al anterior, detectando también distrofina a nivel local.

Obstáculo 2: Más del 30% del cuerpo es músculo, así que no sería factible inyectar el AON en todos y cada uno de los músculos del cuerpo.

Solución 2: Debido en parte a la enfermedad, el músculo de pacientes y modelos de ratón son “porosos” (están dañados). Los AONs no pasan de la sangre al músculo sano muy fácilmente, pero sí lo hacen en el músculo de los pacientes. En este caso, la enfermedad facilita el tratamiento. Inyecciones subcutáneas e intravenosas en los modelos de ratones han resultado en salto del exón detectado en todo su cuerpo y restauración de la expresión de distrofina.

Ensayos clínicos: Se han completado ensayos clínicos sistémicos con distintas dosis del 20MePS drisapersen (Prosensa Therapeutics/GSK) o el [PMO](#) eteplirsén (AVI-Biopharma ([Sarepta Therapeutics](#))). Estos AONs se inyectaron tanto de forma intravenosa como subcutánea. Tanto el tratamiento subcutáneo con el 20MePS como el intravenoso con PMO parecen producir una restauración de la expresión de distrofina con buenos perfiles de seguridad.

El PMO se llama ahora Eteplirsén. En el primer ensayo clínico con eteplirsén unos pacientes respondieron mejor que otros, por lo que se realizó [otro ensayo](#) con dos dosis más altas en 12 pacientes. 4 de ellos recibieron placebo semanalmente durante 24 semanas y después el tratamiento con eteplirsén también una vez por semana, mientras

que otros 8 recibieron el tratamiento con eteplirsén semanalmente desde el comienzo. Se observó expresión de distrofina en todos ellos tras 24 semanas de tratamiento. Estos pacientes han sido tratados hasta el momento durante 168 semanas y en los 10 pacientes que aún andan, el test de la marcha de 6 minutos ha disminuido menos de lo esperado según la historia natural de la enfermedad. Estos resultados han de ser evaluados con cautela, al no haber mantenido un grupo placebo durante todo el ensayo. Se está llevando a cabo un [ensayo en fase III](#) en el que se están tratando pacientes ambulatorios durante 48 semanas en dosis intravenosas semanales de 30 mg/kg. Además, han comenzado [ensayos en pacientes jóvenes](#) (menores de 6 años) y en pacientes con [deambulación limitada](#) o [no ambulatorios](#). Sarepta está preparando los documentos para pedir la aprobación acelerada por parte de la FDA de los EEUU.

Con respecto a drisapersén, el 2OMePS para el exón 51, todos los pacientes que tomaron parte en el primer ensayo subcutáneo se enrolaron en un ensayo posterior en el que recibieron el tratamiento semanalmente. En estos momentos los pacientes llevan en tratamiento unos 4 años. 8 de los 10 pacientes que aún eran ambulatorios al comenzar este ensayo han mostrado resultados estables en sus test de marcha de 6 minutos, cuando la historia natural predice un empeoramiento. Sin embargo, al no contar con un grupo placebo, estos resultados también han de evaluarse con cautela.

GlaxoSmithKline (GSK) adquirió temporalmente la licencia de drisapersén de Prosensa y coordinaron varios ensayos clínicos. En todos los ensayos en que se usó una administración subcutánea de drisapersén se observaron reacciones locales en la zona de inyección y proteinuria con mayor frecuencia en los pacientes tratados que en los no tratados. Un [ensayo](#) recientemente completado ha comparado distintos regímenes y dosis en pacientes en fases iniciales de la enfermedad (capaces de levantarse del suelo en menos de 7 segundos). 54 pacientes se dividieron en tres grupos que recibieron durante 48 semanas semanalmente placebo o drisapersén subcutáneo o un régimen intermitente. Tras 48 semanas, ambos grupos de pacientes tratados anduvieron unos 35 metros más que los del grupo placebo.

Otro ensayo, en pacientes en fases tempranas de la enfermedad (capaces de incorporarse del suelo en 15 segundos) ha comparado [distintas dosis](#) de drisapersén. Los pacientes recibieron placebo, 3 o 6 mg/kg de drisapersén durante 24 semanas. Los pacientes tratados con 6 mg/kg anduvieron unos 27 metros más que los tratados con placebo o con 3 mg/kg.

Otro [ensayo](#) con grupo placebo de fase III comenzó en 2011, para evaluar la seguridad del tratamiento con drisapersén en 186 pacientes ambulatorios. Los resultados de este ensayo no mostraron diferencias significativas en la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos a las 48 semanas. Mientras esto ocurría, GSK devolvió la licencia de la patente a Prosensa y Prosensa ha sido comprada por BioMarin.

Prosensa/BioMarin han analizado los datos agregados de los distintos ensayos clínicos. Los resultados sugieren una progresión más lenta de la enfermedad en los pacientes tratados más jóvenes, pero también en pacientes mayores tratados durante 24 meses. Basándose en esos datos, han solicitado en el 2015 la [aprobación acelerada de la FDA y autorización para la comercialización a la Agencia Europea de Medicamentos \(EMA\)](#). Además, han comenzado a re-dosificar a pacientes en estudios post-ensayo que se habían dejado de tratar tras la publicación de los resultados del ensayo en fase III.

Por el momento, los ensayos de Drisapersen se han llevado a cabo en pacientes mayores de 5 años. Sin embargo, BioMarin está preparando ensayos en pacientes menores de 5 años y no ambulantes.

Obstáculo 3: Cada nuevo AONs para saltar distintos exones es considerado un nuevo medicamento por las agencias reguladoras. Esto significa que el desarrollo de nuevos AONs es muy caro y lento, puesto que cada uno tiene que pasar por todas las etapas de desarrollo pre-clínico y clínico.

Solución 3: Se espera que el desarrollo de nuevos AONs sea más rápido una vez que se hayan evaluado 2 o 3 distintos. [TREAT-NMD](#) está coordinando conversaciones con agencias reguladoras, científicos expertos en salto del exón, médicos e industria farmacéutica. La [reunión más reciente](#) se llevó a cabo en Abril del 2015.

Ensayos clínicos: Prosensa/BioMarin completó recientemente un ensayo fase I/II el que se inyectaron de forma intravenosa y subcutánea distintas dosis de un AON 20MePS [para el exón 44](#) y ha comenzado un [ensayo de continuación](#) de éste. La misma empresa ha comenzado también ensayos de 20MePS AONs para los [exones 45 y 53](#). Nippon Shinyaku (Japón) está evaluando en un [ensayo clínico](#) un PMO para el exón 53 y Prosensa también está llevando a cabo un [ensayo clínico](#) para el exón 53 con un AON 20MePS. Sarepta, (en colaboración con Francesco Muntoni en Londres) está probando PMOs en un [ensayo para el exón 53](#) y preparando ensayos para los [exones 45 y 53](#).

MEDICAMENTOS DE CONTINUACIÓN DE LA LECTURA (readthrough)

PTC124 y gentamicina

Usos: Estos medicamentos sólo son aplicables en pacientes con una mutación que provoca una “señal de stop” en medio del mensaje genético, además de la señal de stop habitual al final del mensaje. Este es el caso para un 15% de los pacientes de Duchenne y estos medicamentos también podrían ser beneficiosos para otras enfermedades con este tipo de mutación, como la fibrosis quística.

Objetivo: Obligar a la célula a ignorar esta señal de stop para que pueda seguir produciendo la proteína distrofina.

Antecedentes: Todos los genes tienen señales de comienzo y final de lectura para que la maquinaria celular que las traduce en proteínas sepa dónde empezar y dónde acabar. A

veces, una pequeña mutación puede introducir una señal de stop en el gen (además de la que el gen ya tiene al final). Las señales de stop habituales son algo diferentes de estas nuevas señales (como el asombro al encontrarse una señal de stop en una autopista), pero la maquinaria las sigue reconociendo como una señal para parar y la proteína deja de producirse. Hay algunos medicamentos que pueden reconocer estas nuevas señales y evitar que sean leídas, sin afectar a las señales de stop habituales. El primer medicamento en el que se identificó esta propiedad, la gentamicina (un antibiótico de tipo aminoglucósido), se descubrió estudiando cultivos celulares y modelos de ratón de Duchenne..

Ensayos clínicos: La gentamicina se [ha evaluado](#) en pacientes de Duchenne, pero no ha demostrado convincentemente el restablecimiento de la expresión de distrofina.

Obstáculo 1: Además de su baja eficiencia, la gentamicina es tóxica si se usa durante periodos prolongados (puede dañar los oídos y el riñón).

Solución 1: Tras estudiar un gran número de compuestos, se identificó un medicamento que también es capaz de obligar a la célula a ignorar estas señales falsas, sin los efectos secundarios de la gentamicina. Este medicamento se llama [PTC124](#), [ataluren](#) o Translarna™ y está siendo desarrollado por PTC Therapeutics (EEUU). Puede tomarse por vía oral y resulta en el restablecimiento de la expresión de distrofina en cultivos celulares y el modelo de ratón de Duchenne.

Ensayos clínicos: PTC124 se ha estudiado en voluntarios sanos, en los que fue considerado seguro. En un [ensayo clínico](#) con pacientes de Duchenne, los pacientes recibieron distintas dosis de PTC124 diariamente durante 4 semanas. El tratamiento fue bien tolerado y se observó un incremento de distrofina. Se han realizado [ensayos](#) clínicos en EEUU y Europa para evaluar si hay una mejora funcional. Lamentablemente, cuando se compararon los resultados del grupo placebo y el grupo tratado, no se vieron resultados convincentes y los ensayos se [interrumpieron](#). Los pacientes que tomaron parte en esos ensayos en [EEUU](#) y Europa pueden ahora tomar parte en un nuevo [ensayo](#) abierto.

Tras un [análisis detallado](#) de los datos que se recogieron y una optimización de las dosis utilizadas, se está realizando actualmente un nuevo [ensayo](#) en fase III que aspira a reclutar a 220 pacientes de DMD en América, Asia, Australia y Europa. Se esperan resultados en 2016.

La comisión europea concedió a PTC una autorización condicional para la comercialización de PTC124 (Ataluren/Translarna) en Agosto del 2014. Translarna está autorizado para el tratamiento de pacientes ambulatorios mayores de 5 años cuya distrofia muscular de Duchenne esté causada por mutaciones sinsentido (que generan una señal stop prematura). Dentro de la Unión Europea translarna está disponible en Alemania, Austria, Dinamarca y Noruega, mientras que Francia, España, Italia y Grecia tienen procesos de acceso por uso compasivo. Fuera de la unión europea, el uso de

Translarna ha sido autorizado en Israel, y también está disponible en Turquía, Brasil y Colombia. La lista de países en las que está disponible se puede consultar con PTC (medinfo@ptcbio.com).