

Transferencia



NÚMERO 18 | DICIEMBRE DE 2019

LA LUCHA CONTRA LAS ENFERMEDADES RARAS GANA IMPULSO



La lucha contra las enfermedades raras gana impulso

En la última década las enfermedades raras se han convertido en una prioridad para grupos de investigación de todo el mundo. Aunque todavía queda un largo recorrido para curar las más de 7.000 que existen, el número de terapias aprobadas crece cada año y cada vez son más los casos de éxito en los que un trastorno letal se convierte en tratable.

Lucas nació en España en 2002, aparentemente sano. Sin embargo, a los cuatro meses, su peso estaba muy por debajo de lo normal. Un cardiólogo le diagnosticó una miocardiopatía hipertrófica, es decir, un engrosamiento del miocardio, el músculo del corazón, que dificultaba el bombeo de la sangre. Lucas ingresó en el hospital y se sometió a una batería de pruebas para esclarecer la causa. Se empezó a sospechar que tenía un trastorno metabólico: la enfermedad de Pompe, una enfermedad genética que afecta a entre 1 y 9 de cada 100.000 personas, causada por la deficiencia de una enzima, la alfa glucosidasa ácida, que provoca daños en los músculos de todo el cuerpo¹. No obstante, no fue hasta tres meses más tarde, cuando Lucas tenía ya siete, que los médicos confirmaron el diagnóstico. Para entonces había perdido la movilidad en las piernas y era incapaz de respirar por sí mismo².

Los médicos explicaron a los padres de Lucas que no había nada que hacer. La enfermedad de Pompe infantil es mortal. La mayoría de niños no alcanzan el primer año de edad por culpa del deterioro progresivo del corazón. Sin embargo, la familia de Lucas descubrió que la compañía Genzyme estaba ensayando a nivel clínico un fármaco experimental, llamado Myozyme, cuyo principio activo es la alfa glucosidasa alfa, una forma artificial de la enzima alfa glucosidasa ácida. Este fármaco se inyecta por vía intravenosa para corregir la deficiencia de la enzima³. El pequeño tuvo acceso a esta terapia por uso compasivo cuando tenía nueve meses.⁴ Poco a poco fue mejorando y, aunque nunca logró andar ni volver a respirar por sí mismo, Lucas sobrevivió al primer año de vida⁵. En 2011, cuando su

¹ Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2pa29Qv>

² Fuente, testimonio de Lucas, International Pompe Association: <https://bit.ly/2NjGDRI>

³ Fuente, Myozyme: EPAR - Product Information, Agencia Europea del Medicamento (EMA): <https://bit.ly/2pa2e6L>

⁴ Se entiende por uso compasivo de medicamentos en investigación la utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. Fuente, Boletín Oficial del Estado (BOE), Real Decreto 1015/2009: <https://bit.ly/2Cgh8uT>

⁵ En el ensayo clínico que determinó su aprobación por las agencias regulatorias en 2006, el Myozyme aumentó la supervivencia de los niños en el primer año de vida de un 26% a un 100%. Fuentes, Myozyme: EPAR - Product Information, Agencia Europea del Medicamento (EMA); Myozyme Drug Approval Package, Medical Review(s), Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA): <https://bit.ly/2osuMba>

padre compartió su historia para ayudar a otros pacientes, el pequeño vivía con una severa discapacidad, pero a sus nueve años seguía estable.

Los esfuerzos de la investigación han convertido la enfermedad de Pompe, letal hace sólo dos décadas, en un trastorno tratable. La lucha contra esta y las más de 7.000 enfermedades raras que existen continúa con paso firme⁶. Actualmente sólo hay tratamiento para alrededor de 300 de ellas, la mayoría centrados en paliar los síntomas, no en curarlas, según informa Juan Luque, gestor científico en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). No obstante, el avance es cada vez más rápido: en la última década el número de fármacos aprobados anualmente para estas enfermedades se ha multiplicado por cuatro en Europa⁷.

En España se estima que hay 3 millones de personas afectadas por enfermedades raras⁸, y la búsqueda de nuevos tratamientos es la prioridad de múltiples grupos de investigación a nivel básico y clínico. Muchos se centran en enfermedades raras especialmente prevalentes, como la retinosis pigmentaria⁹ o las enfermedades mitocondriales¹⁰, explica Juan Luque. Entre las más investigadas también están los cánceres poco frecuentes, las enfermedades neuromusculares, la fibrosis quística¹¹, la anemia de Fanconi¹², la enfermedad de Lafora¹³ y los trastornos congénitos de glicosilación¹⁴. Según Luque, además de la prevalencia, en la investigación tienen un importante peso las asociaciones de pacientes, que promueven y financian proyectos.

⁶ Se calcula que hay entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras, que afectan a menos del 0,05% de la población, según la definición vigente en Europa. Más información en el Boletín de Transferencia de la Fundación Botín, Número 17. “El reto de acabar con las más de 7.000 enfermedades raras”: <https://bit.ly/31Vtgfg>

⁷ En 2008, la EMA aprobó un total de 11 fármacos para enfermedades raras. En 2018, la cifra fue de 41. Fuente: Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, Orphanet Report Series, July 2019: <https://bit.ly/2NiqA63>

⁸ Fuente, Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): <https://bit.ly/2WlXrA3>

⁹ Distrofia hereditaria de la retina que provoca la pérdida de fotorreceptores, las células que captan la luz, con lo que termina produciendo ceguera. Afecta a entre 10 y 50 personas de cada 100.000. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2PqisTG>

¹⁰ Grupo de enfermedades genéticas en las que las mitocondrias, las centrales de energía de las células, no funcionan correctamente. Eso produce graves alteraciones en todo el cuerpo y puede ser letal. Se calcula que en conjunto afectan a más de 1 de cada 5.000 personas. Fuente, Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease, Annals of Neurology (2015): <https://bit.ly/2NfqGeO>

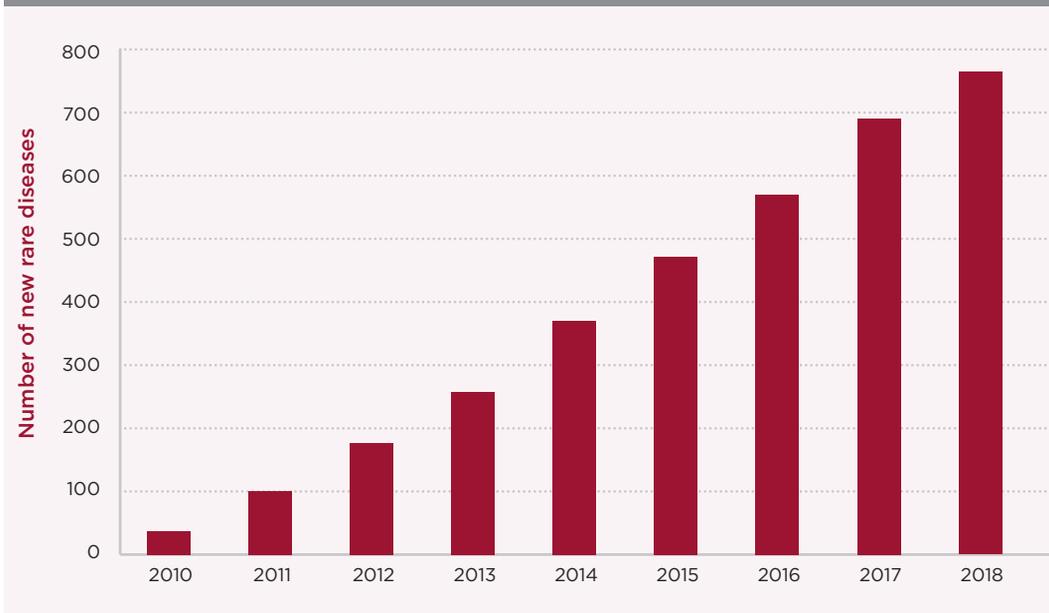
¹¹ Enfermedad que altera la viscosidad del moco, lo que conlleva problemas respiratorios. Es especialmente común en Europa, donde la prevalencia se podría situar entre 1 de cada 8.000 y 1 de cada 10.000 individuos. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2WHOzA3>

¹² Trastorno hereditario en la reparación del ADN, en el que se produce insuficiencia de la médula ósea, malformaciones congénitas variables y predisposición a desarrollar tumores. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2NcyqPY>

¹³ Forma de epilepsia grave y hereditaria, que cursa con un deterioro neurológico progresivo. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/329sY4A>

¹⁴ Conjunto de enfermedades en las que falla el proceso conocido como glicosilación, mediante el cual las células añaden cadenas de azúcares a algunas proteínas. Los síntomas son muy variables, desde un retraso en el desarrollo hasta alteraciones en múltiples órganos. Fuente, Genetic and Rare Diseases Information Center, NIH: <https://bit.ly/2JOyxz8>

Cumulative number of new rare diseases by year since 2010



El número de enfermedades raras conocidas aumenta cada año gracias a los esfuerzos de la investigación. Fuente, IRDiRC

En estos momentos las líneas más prometedoras son las llamadas terapias avanzadas, como la terapia génica o la edición genética, afirma Juan Luque. “En este campo las enfermedades raras van por delante de otras. Muchas tienen una causa genética bien identificada y eso permite corregirlas de manera más eficiente”.

“En los últimos diez años se ha multiplicado por cuatro el número de fármacos aprobados cada año en Europa para tratar enfermedades raras”

La terapia génica se puede aplicar en enfermedades en las que, un gen defectuoso, impide que se produzca una proteína correctamente. Consiste en utilizar un vector para insertar una variante funcional del gen en las células del paciente. Generalmente, se emplean vectores virales capaces de infectar células humanas, pero diseñados para que no puedan provocar ninguna enfermedad. Cuando el vector infecta las células del paciente, introduce en su interior material genético con el gen de interés. Las células reciben así las instrucciones correctas para producir una proteína que antes eran incapaces de fabricar, de modo que se corrige el déficit.

En la edición genética se modifica el ADN de las células como si se editara un documento con un procesador de texto: se corta un gen defectuoso y en su lugar se pega una variante funcional. La estrategia que más interés atrae a día de hoy es el sistema CRISPR-Cas9, que se puede adaptar para que corte y pegue en un punto específico del genoma. Se está ensayando para editar células fuera del cuerpo de los pacientes, corregir su defecto, y volverlas a introducir para revertir la enfermedad.



El grupo de investigación dirigido por Fàtima Bosch (tercera fila en el centro), fotografiado en IDEAL, Centro de Artes Digitales de Barcelona. Fuente, Fàtima Bosch

La terapia génica es la especialidad del grupo liderado por Fàtima Bosch, catedrática de biología molecular de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Su equipo desarrolla esta aproximación para un grupo de enfermedades raras llamadas mucopolisacaridosis. “Estas enfermedades están causadas por mutaciones en enzimas que degradan unas grandes moléculas llamadas mucopolisacáridos”, detalla Bosch. Cuando fallan estas enzimas, en las células se acumulan distintos tipos de mucopolisacáridos, lo que “da lugar a grandes alteraciones en la funcionalidad de las células. En el sistema nervioso, por ejemplo, provocan muerte celular y una gran neurodegeneración”, explica. Las mucopolisacaridosis se clasifican en siete tipos, en función de las sustancias que se acumulan.

“Las enfermedades raras son dianas prioritarias para las terapias avanzadas basadas en la terapia génica y la edición genética”

Fàtima Bosch investiga cinco de estas enfermedades: el síndrome de Hunter (o mucopolisacaridosis tipo II) el síndrome de Sanfilippo A, B y D (o mucopolisacaridosis tipo IIIA, IIIB y IIID), y la enfermedad de Morquio (o mucopolisacaridosis tipo IV).

En los síndromes de Hunter y de Sanfilippo, que tienen cada uno una prevalencia de entre 1 y 9 casos por cada millón de nacimientos y por lo tanto son enfermedades ultra raras¹⁵, la acumulación de mucopolisacáridos afecta sobre todo al sistema nervioso, ya que provoca una grave neurodegeneración. En las formas más graves de ambos síndromes, los pacientes no suelen sobrevivir más allá de la segunda década de vida¹⁶.

¹⁵ Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2BRGX4d>, <https://bit.ly/2BNZGOd>

¹⁶ Fuente, Genetic and Rare Diseases Information Center, NIH: <https://bit.ly/36dW1Hm>

Actualmente existe una terapia de sustitución enzimática para la enfermedad de Hunter, que consiste en inyectar una versión funcional de la enzima afectada, con una técnica similar a la que se utiliza en la enfermedad de Pompe. Sin embargo, no es suficientemente eficaz para corregir los casos más graves, e implica un tratamiento crónico, explica Fàtima Bosch. El síndrome de Sanfilippo, en cambio, no tienen ningún tratamiento específico, aunque hay varios ensayos clínicos en marcha.

Por otra parte, el síndrome de Morquio es más frecuente, ya que afecta a entre 1 y 5 de cada 10.000 niños. En este caso, el exceso de mucopolisacáridos afecta mayoritariamente a los huesos, con lo que se producen anomalías en el esqueleto. Con un tratamiento sintomático adecuado y numerosas cirugías, los pacientes pueden vivir hasta los 50 años¹⁷. También existe una terapia de sustitución enzimática que compensa el déficit de enzima, pero no logra corregir los defectos óseos.

Fàtima Bosch entró en contacto con este grupo de enfermedades hace unos 15 años. “Nunca habíamos trabajado en mucopolisacaridosis. Hace quince años vino a vernos el padre de una niña afectada por síndrome de Sanfilippo, en un estadio bastante avanzado, buscando un tratamiento para su hija. En ese momento trabajábamos en terapia génica para tratar la diabetes, pero insistió y terminamos aceptando”.

El equipo de Bosch comenzó entonces a desarrollar una terapia génica específica para uno de los tipos de síndrome de Sanfilippo, el tipo A, aunque pronto los familiares de pacientes de las otras formas de la enfermedad (Sanfilippo B y D), en las que fallan otras enzimas, le pidieron que las investigase también. Bosch aceptó de nuevo. “Luego, al ver que podíamos tratar casi todas las formas de Sanfilippo, pensamos en aplicar nuestra aproximación a otras mucopolisacaridosis, primero al síndrome de Hunter y más tarde al síndrome de Morquio”, relata.

Los síndromes de Hunter y Sanfilippo entrañan un reto complejo para la terapia génica: debe llegar a las neuronas del sistema nervioso central, que es donde se producen los daños más graves. Y entre la circulación sanguínea y el sistema nervioso central, que engloba el cerebro y la médula espinal, hay una protección que evita que entren patógenos o sustancias nocivas, llamada barrera hematoencefálica. Así pues, la mayoría de los vectores virales de terapia génica no pueden alcanzar el cerebro.

Sin embargo, el grupo de Fàtima Bosch utiliza como vector una versión modificada de un virus llamado AAV9 (virus adenoasociado serotipo 9) que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. En ensayos en modelos animales, han demostrado que, si se inyecta el vector viral con el gen funcional directamente al líquido cefalorraquídeo, este se distribuye rápidamente por el cerebro y la médula espinal. Es más: también atraviesa la barrera hematoencefálica y llega a modificar otros tejidos periféricos, especialmente el hígado, que posteriormente secreta la proteína terapéutica a la circulación sanguínea. “Una sola inyección de una dosis baja consigue curar la enfermedad en todo el cuerpo del ratón y revertir el fenotipo muy a largo plazo. En los ratones, casi toda su vida, y en perros, hemos po-

¹⁷ Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2WhmG1A>

dido detectar la proteína terapéutica en el líquido cefalorraquídeo 7 años después de la administración del vector”, declara Fàtima Bosch.

“Tenemos mucha esperanza en nuestra aproximación de terapia génica. Aunque la administración sea un poco invasiva, es la misma vía que se utiliza comúnmente para administrar otros fármacos, como los que se usan para tratar algunos cánceres, y está muy establecida en todos los hospitales”, afirma la investigadora. “La terapia génica podrá funcionar mejor que otros tratamientos, como la sustitución enzimática, porque la producción de la enzima es continuada. El vector se queda en las células, pero no se integra en el genoma y, por lo tanto, si las células no se dividen, como en el caso de las neuronas, el tratamiento tendrá muy probablemente un efecto a muy largo plazo”, añade.

El grupo de Fàtima Bosch ha establecido una colaboración con la empresa farmacéutica Esteve para ensayar su aproximación a nivel clínico. En 2018 comenzaron un ensayo clínico de fase I/II para la terapia génica del síndrome de Sanfilippo A en el Hospital Sant Joan de Déu, en Esplugas de Llobregat¹⁸. Los primeros resultados se esperan para 2020. Paralelamente, existen otros grupos que están llevando a cabo otros ensayos clínicos con terapias génicas similares, basadas también en vectores virales adenoasociados, aunque con vías de administración diferentes, como es el caso de Abeona Therapeutics¹⁹.

“La terapia génica podrá funcionar mejor que otros tratamientos, como la sustitución enzimática, porque la producción de la enzima es continuada”, explica Fàtima Bosch

La terapia génica de enfermedades raras es también una de las líneas prioritarias del Grupo de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Uno de sus miembros es José Carlos Segovia, jefe de la Unidad de Diferenciación y Citometría del CIEMAT, que ha liderado el desarrollo de una terapia génica para la deficiencia de piruvato quinasa.

La deficiencia de piruvato quinasa afecta a uno de cada 20.000 niños nacidos en el mundo, tiene una herencia autosómica recesiva, y se produce por mutaciones en el gen de la piruvato quinasa, una enzima clave en la glucólisis, la vía de obtención de energía de los glóbulos rojos. En los afectados, este tipo de células tienen un déficit de energía que provoca que se destruyan de forma masiva, lo que produce anemia.

“Las anemias pueden ser desde leves, casi asintomáticas, hasta muy severas, con requerimientos de transfusiones de sangre cada tres o cuatro semanas”, explica José Carlos Segovia. Eso conlleva un deterioro de la calidad de vida para los pacientes, especialmente en los casos más graves.

El equipo de Segovia ha desarrollado una terapia génica que utiliza un vector lentiviral para introducir una versión funcional del gen de la piruvato quinasa en células madre hematopoyéticas²⁰ extraídas de los propios pacientes. El tratamiento

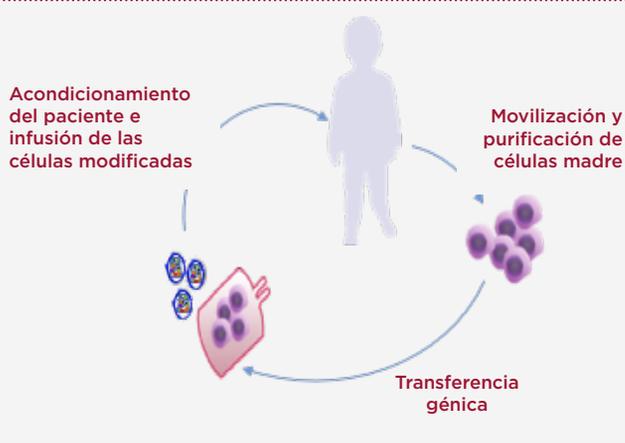
¹⁸ Fuente, EU Clinical Trials Register: <https://bit.ly/2NK4UQL>

¹⁹ Fuente, In Vivo Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis Type III (Sanfilippo Syndrome): A New Treatment Horizon, Human Gene Therapy: <https://bit.ly/33yEOG2>. Ver la sección “La transferencia es posible” del presente boletín para más información sobre el caso de Abeona Therapeutics.

²⁰ Las células madre hematopoyéticas son las progenitoras de las células sanguíneas.



Equipo de José Carlos Segovia (el primero a la izquierda). Fuente, José Carlos Segovia



Pie de imagen: Esquema de la terapia génica de células madre hematopoyéticas mediante vectores lentivirales. Fuente, CIEMAT

se hace *in vitro*, en un laboratorio, y, una vez corregido el defecto de las células, se vuelven a introducir en los pacientes para que den lugar a glóbulos rojos sanos.

La terapia ha entrado en un ensayo clínico de fase I que ha comenzado en noviembre de este año, de la mano de la farmacéutica estadounidense Rocket Pharmaceuticals, y con asesoramiento de la Fundación Botín. Actualmente está en proceso de reclutamiento de pacientes en los tres hospitales en los que se llevará a cabo: el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, ambos en Madrid, y el Centro Médico de la Universidad de

Stanford (Estados Unidos)²¹. El objetivo de este primer ensayo es tratar a un total de seis pacientes, dos adultos y cuatro pediátricos. “Siendo muy optimistas, si todo el proceso es exitoso, podríamos estar hablando de que se apruebe como medicamento quizá en cinco años, pero todo dependerá de cómo evolucionen los pacientes”, puntualiza José Carlos Segovia.

Una aproximación similar es la de la terapia génica para la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 (LAD1 por sus siglas en inglés) en la que trabajan investigadores del mismo grupo del CIEMAT. La LAD1 es un tipo de inmunodeficiencia congénita, una enfermedad ultra rara que afecta sólo a entre uno y nueve niños por cada millón de nacimientos en el mundo. “Se produce por mutación del gen ITGB2, que codifica una proteína fundamental para que los leucocitos de la sangre, una de

²¹ Fuente, ClinicalTrials.gov: <https://bit.ly/2OUzAPR>

las primeras líneas de defensa, lleguen a los tejidos para combatir las infecciones”, relata Elena Almarza, investigadora del CIEMAT que trabaja en esta terapia. Los niños afectados requieren tratamientos con antibióticos cuando sufren infecciones, pero en los casos más graves ni siquiera estos fármacos son suficientes para frenarlas. “En los casos más severos, los niños acaban falleciendo en los primeros dos años de vida”, explica Almarza.

Por ahora la única cura que existe para la LAD1 es el trasplante de médula ósea, pero conlleva un riesgo de rechazo y, en los casos más graves, a menudo no hay tiempo de encontrar un donante compatible. Es por eso que los investigadores del CIEMAT han desarrollado una terapia génica, que también implica la modificación de las células madre hematopoyéticas mediante vectores lentivirales, para restaurar el gen ITGB2 en los leucocitos y volverlos capaces de llegar a los lugares de infección.

El tratamiento ha empezado con un ensayo clínico de fase I con Rocket Pharmaceuticals como sponsor, en el que por ahora participan el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y el Centro Médico de la Universidad de California en Los Ángeles (Estados Unidos)²². En la primera fase se tratarán nueve pacientes, de los cuales uno ya ha empezado a recibir la terapia, en Estados Unidos. Los resultados preliminares, publicados este diciembre por Rocket Pharmaceuticals, indican que el tratamiento es seguro y potencialmente eficaz.



Grupo de investigación de la LAD1 del CIEMAT, dirigido por Juan Bueren, responsable de la División de Terapias Innovadoras del centro. De izquierda a derecha, Carlos Damián, Montserrat Aldea, Elena Almarza y Cristina Mesa. Fuente, Elena Almarza

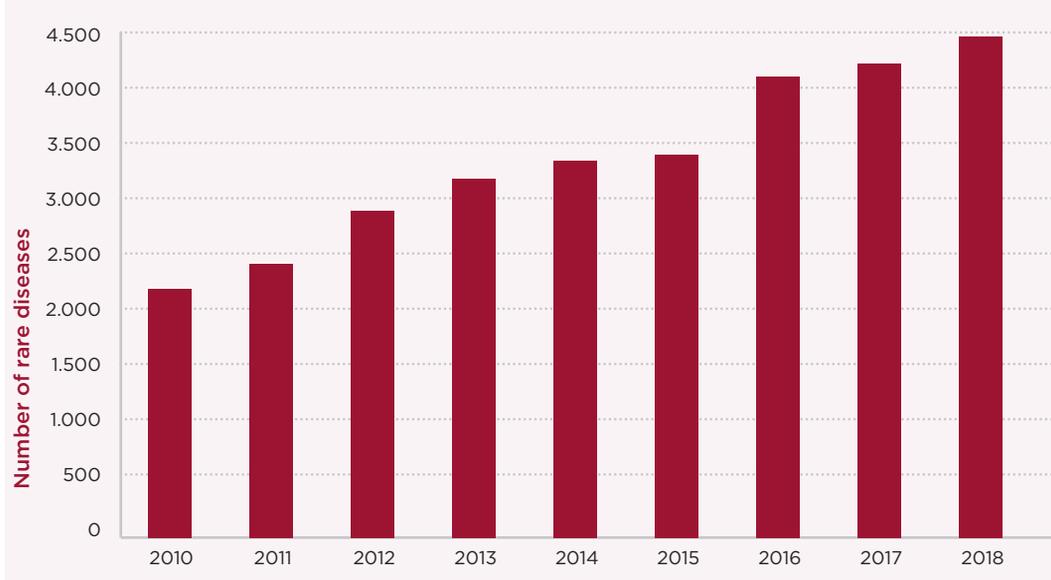
“Múltiples estrategias de terapia génica para enfermedades raras se están empezando a poner a prueba en ensayos clínicos en los que participan centros españoles”

Otra de las prioridades de la investigación en enfermedades raras es el diagnóstico²³. A causa de su baja prevalencia, son poco conocidas por los profesionales sanitarios, y a menudo el primer diagnóstico es incorrecto. Eso retrasa el tratamiento, algo que, en trastornos graves, degenerativos o que afecten al desarrollo puede ser muy perjudicial. Afortunadamente, en los últimos años el diagnóstico molecular ha permitido acelerar significativamente este proceso, e incluso descubrir la causa de trastornos antes desconocidos.

²² Fuente, ClinicalTrials.gov: <https://bit.ly/2OytDsN>

²³ El primer objetivo de del Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC por sus siglas en inglés) es que, para 2027, todos los pacientes que acudan al médico con una posible enfermedad rara reciban su diagnóstico en menos de un año si la enfermedad es conocida. Fuente, IRDiRC: <https://bit.ly/31YcLiy>

Number of rare diseases for which there is a genetic test available according to Orphanet data



Número de enfermedades raras para las cuales existe un test diagnóstico, según datos de Orphanet. Fuente, IRDiRC

Ese es precisamente el caso de las GRINpatías, un conjunto de enfermedades que afectan al desarrollo del cerebro. Están causadas por mutaciones de los siete genes de la familia GRIN, que codifican un grupo de receptores neuronales: los receptores de glutamato de tipo NMDA. Estos receptores captan las señales que transmiten las neuronas mediante el neurotransmisor glutamato, y participan en la memoria, el aprendizaje y la formación de redes neuronales durante el desarrollo del cerebro.

“Las técnicas de análisis molecular a gran escala han permitido acelerar significativamente el diagnóstico de las enfermedades raras, e incluso descubrir la causa de trastornos antes desconocidos”

“Las manifestaciones clínicas de las GRINpatías pueden ser muy variables, dependiendo del gen mutado y de la región codificante que esté alterada”, explica Xavier Altafaj, investigador principal en la Unidad de Neurofarmacología del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). En general, los pacientes presentan discapacidad intelectual, desde muy leve hasta severa, alteraciones del movimiento, déficits de comunicación y una elevada incidencia de epilepsia.

La variabilidad de los síntomas ha hecho que, a menudo, las GRINpatías se hayan clasificado como otras patologías. No fue hasta 2010 que por primera vez se asociaron mutaciones en los genes GRIN2A y GRIN2B con alteraciones del desarrollo. “Hubo que esperar hasta 2016 a que la acumulación de datos demostrara una elevadísima correlación entre las mutaciones de genes GRIN y un patrón de herencia dominante que causaba afectación del neurodesarrollo”, relata Altafaj. Por ahora no se sabe a cuántas personas podrían afectar, ya que la mayoría no están diagnosticadas. En el mundo hay documenta-



Líderes del equipo de investigación de GRINpatías. De izquierda a derecha, Mireia Olivella (ESCI-UPF), Xavier Altafaj (IDIBELL) y David Soto (UB)

dos 500 casos, pero solo en Europa podría haber 10.000 casos de pacientes con GRINpatías que aún no están diagnosticados.

“Antes una enfermedad rara era “rara” porque nadie desarrollaba terapias para tratarla. Eso ahora ya no es así. Si las cosas se hacen bien, se puede llegar incluso a sacar adelante una terapia personalizada”, afirma Juan Luque

“A día de hoy, la única forma de diagnosticar inequívocamente los pacientes con GRINpatías es a través de un estudio genético”, subraya Xavier Altafaj. Su equipo ha puesto en marcha una plataforma de diagnóstico molecular y computacional en colaboración con los Dres. David Soto, de la Universidad de Barcelona (UB), y Mireia Olivella, de la Universidad Pompeu Fabra (ESCI-UPF), para analizar de forma personalizada las mutaciones GRIN de los pacientes. El objetivo es determinar el impacto de estas mutaciones en el funcionamiento de los receptores para que, en caso que sea posible, se pueda administrar un tratamiento adecuado a los pacientes. Actualmente tienen 60 casos en lista de espera, y están desarrollando un algoritmo predictivo que permita realizar el diagnóstico molecular con la ayuda de herramientas bioinformáticas, un método mucho más rápido que el actual, que precisa de análisis en el laboratorio.

Además, están ensayando una terapia nutracéutica que podría paliar la enfermedad en ciertos casos en que la mutación reduce la función del receptor NMDA afectado. La estrategia consiste en administrar L-serina, “un aminoácido que ingerimos en la dieta de forma natural, que no presenta efectos secundarios y que se ha utilizado en el caso de otras patologías pediátricas”, explica Altafaj. La L-serina es el precursor de la D-serina, un coactivador natural de los receptores NMDA. Con niveles altos de D-serina en el cerebro, los receptores mutados, que tienen menor capacidad funcional, pueden activarse con mayor frecuencia, lo que potencialmente puede mitigar las consecuencias de este tipo de mutaciones.

En un estudio piloto en colaboración con la Dra. Àngels García Cazorla, neuróloga del Hospital Sant Joan de Déu, han administrado suplementos de L-serina en la dieta de una paciente de siete años con una GRINpatía. “Ha tenido resultados muy esperanzadores. Antes del tratamiento, la paciente era muy irritable, se comunicaba muy poco con el mundo exterior y tenía un control motor muy limitado. Después del tratamiento, que empezó hace dos años, la pequeña está menos irritable y mucho más conectada con el mundo exterior. Los cambios han sido muy evidentes también a nivel motor. Tras nueve meses de tratamiento, ya era capaz de andar con ayuda de un deambulador y su motricidad fina había mejorado de forma significativa”, relata Xavier Altafaj.

Los investigadores están estudiando ahora la estrategia en un grupo de 30 pacientes con GRINpatías, en un ensayo que podría proporcionar resultados clínicos este mismo año. “Si son positivos, ampliaremos el estudio clínico y reclutaremos pacientes de toda la Unión Europea”, añade Altafaj.

“El panorama de la investigación en las enfermedades raras ha cambiado radicalmente en los últimos cuatro o cinco años”, afirma Juan Luque. “Hay muchísimos proyectos en marcha. Hay fondos de inversión y empresas dedicados a este campo. Las asociaciones de pacientes están muy implicadas. Antes una enfermedad rara era ‘rara’ porque nadie desarrollaba terapias para tratarla. Eso ahora ya no es así. Si las cosas se hacen bien, se puede llegar incluso a sacar adelante una terapia personalizada”, concluye.