



Ramon Martí, investigador principal del grupo de Patología Neuromuscular y Mitocondrial del Instituto de Investigación Vall d'Hebron

Nacido en la localidad valenciana de Bétera, Ramon Martí es un investigador licenciado en Química por la Universidad de Valencia. Al finalizar la carrera, se presentó al examen de Químico Interno Residente (QIR), obteniendo una plaza en bioquímica clínica que lo llevó hasta el barcelonés Hospital Universitario Vall d'Hebron. Se doctoró por la Universidad Autónoma de Barcelona y posteriormente realizó una estancia postdoctoral de tres años en la neoyorquina Universidad de Columbia, donde se especializó en enfermedades mitocondriales¹, campo que sigue siendo protagonista de su investigación desde que regresó al Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), donde dirige el grupo de Patología Neuromuscular y Mitocondrial.

¿Qué enfermedades raras investigan en su grupo de Patología Neuromuscular y Mitocondrial? ¿Podría hablarnos brevemente sobre la prevalencia de estas enfermedades, su impacto social y epidemiología?

Ramon Martí (RM): Nuestro grupo de investigación se centra en enfermedades mitocondriales, que en una amplia proporción son neuromusculares, aunque también estudiamos algunas que no están relacionados con las mitocondrias. Entre las dolencias que investigamos se encuentran las conocidas como síndromes de depleción² y de delecciones³ del ADN mitocondrial. Las mitocondrias tienen su propio ADN y hay diversas enfermedades que se producen porque dicho material genético no replica correctamente, dando lugar a una disminución en su can-

¹ Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos metabólicos. Las mitocondrias son las centrales energéticas de las células. Cuando son defectuosas, las células no tienen suficiente energía para desarrollar sus funciones. Fuente, MedlinePlus: <https://bit.ly/2S2RIAP>

² El síndrome de depleción del ADN mitocondrial se refiere a un grupo de condiciones caracterizadas por una disminución significativa en el ADN mitocondrial que afecta a uno o más tejidos. Fuente, Elsevier: <https://bit.ly/31iNrDq>

³ El síndrome de delecciones múltiples del ADN mitocondrial es un trastorno de la fosforilación oxidativa mitocondrial poco frecuente y de origen genético caracterizado por miopatía de inicio tardío con oftalmoplejía externa progresiva y debilidad muscular. En la biopsia muscular de estos pacientes se observan múltiples delecciones en el ADN mitocondrial. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/32kMhsz>

tividad (depleción) o a la generación de moléculas de ADN mitocondrial donde faltan fragmentos (deleciones múltiples). Todo ello origina una disfunción mitocondrial y la consiguiente presentación clínica de la enfermedad. En muchos casos, la causa primaria de la replicación defectuosa del ADN mitocondrial radica en mutaciones en genes necesarios para el correcto metabolismo de los nucleótidos, que son los eslabones necesarios para que el ADN mitocondrial replique. Cuando la homeostasis⁴ de los nucleótidos se ve comprometida, se producen los defectos en la replicación del ADN mitocondrial descritos anteriormente, dando lugar a diferentes enfermedades mitocondriales, dependiendo de qué gen está mutado. Dentro del grupo de síndromes de depleción y de deleciones del ADN mitocondrial estudiamos, entre otras, la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial⁵, que esperamos poder abordar con terapia génica, o la deficiencia TK2⁶. Pero no nos limitamos a este grupo de enfermedades. Por ejemplo, hace pocos años iniciamos una línea dedicada a estudiar enfermedades que afectan a la traducción de las proteínas mitocondriales, y también dedicamos muchos esfuerzos a investigar una enfermedad neuromuscular de origen no mitocondrial, la glucogenosis⁷ tipo V o enfermedad de McArdle⁸, de origen metabólico y producida por mutaciones en un gen que moviliza la glucosa a partir del glucógeno en los músculos. En este caso, hemos generado un modelo animal, en ratones, para estudiarla.



Todas ellas son enfermedades raras. Es muy difícil estimar la prevalencia de las enfermedades que no son comunes, que suelen estar infradiagnosticadas debido a diferentes razones. Además, los médicos no las conocen en profundidad y no

⁴ Conjunto de fenómenos de autorregulación, que conducen al mantenimiento de la constancia en la composición y propiedades del medio interno de un organismo. Fuente, RAE: <https://bit.ly/2J4YMAM>

⁵ La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial o síndrome de encefalopatía mioneurogastrointestinal (MNGIE, siglas en inglés) se caracteriza por la asociación de dismotilidad gastrointestinal, neuropatía periférica, oftalmoplejía externa progresiva crónica y leucoencefalopatía. Las primeras manifestaciones clínicas aparecen generalmente entre los 10 y 40 años (más frecuentemente después de los 20 años de edad). Los síntomas son progresivos y el cuadro clínico está dominado por graves trastornos gastrointestinales (cólicos, vómitos, diarrea, pseudo obstrucción intestinal, disfagia y gastroparesia) debidos a una motilidad intestinal anormal. Los trastornos gastrointestinales progresan gradualmente hacia una pseudo obstrucción crónica que conduce a la caquexia. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/33E97vA>

⁶ La deficiencia de TK2 o miopatía por depleción de ADN mitocondrial relacionada con TK2 (TK2-MDS) es una enfermedad hereditaria, cuyos signos y síntomas suelen comenzar en la primera infancia. El gen TK2, codifica la enzima timidina-quinasa 2 que se encuentra dentro de las mitocondrias. Fuente, Instituto Valenciano de Microbiología: <https://bit.ly/2pylwmt>

⁷ Los pacientes con glucogenosis no son capaces de transformar los depósitos de glucógeno en glucosa. Fuente, Glucogenosis.org: <https://bit.ly/2C3HiB1>

⁸ El déficit de miofosforilasa (enfermedad de McArdle), o enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo 5 (GSD5), es una forma grave de enfermedad de almacenamiento de glucógeno. La aparición se produce durante la infancia. Los pacientes presentan un síndrome de intolerancia al ejercicio muscular con mialgia, calambres, fatiga y debilidad muscular. Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2WzjfDz>

suele ser su primera opción a la hora de hacer un diagnóstico. Entre las enfermedades que nos ocupan, la que dispone de una estimación de prevalencia más fiable es la enfermedad de McArdle, que se encuentra en torno a un enfermo por cada 140.000 habitantes, a partir de un registro de pacientes en España⁹. En cambio, para el déficit de TK2 las estimaciones de prevalencia son mucho más difíciles de obtener, pero podríamos situarla en torno a un paciente por cada millón de habitantes. Y es aún menor para la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial, teniendo en torno a un paciente por cada 10 millones.

¿En qué consiste la deficiencia de TK2 y cuáles son los síntomas más comunes en los pacientes que padecen esta enfermedad? ¿Cuántos pacientes se estima que existen en España?

(RM): Se trata de una enfermedad monogénica –es decir, que solo afecta a un gen–, causada por mutaciones en el gen TK2. Este gen codifica la proteína timidina kinasa 2, que actúa en la mitocondria, participando en la síntesis de los nucleótidos, los eslabones que forman el ADN. En los pacientes esta proteína no funciona, por lo que los nucleótidos no se forman correctamente, habiendo menos de los necesarios, lo cual interfiere la correcta síntesis del ADN y da lugar a menos copias del ADN mitocondrial –de ahí que se denomine depleción– que finalmente provoca una miopatía, es decir, un problema en la musculatura. Las afectaciones que más comprometen la supervivencia de los pacientes son la disfunción de la musculatura respiratoria o las dificultades de deglución.

Los pacientes de esta enfermedad se pueden clasificar en varios grupos en función de la presentación clínica¹⁰. En la forma más grave de la dolencia, que afecta a niños pequeños y debuta en el primer o segundo año de vida, sólo el 25% de los pacientes sobreviven más de tres años desde el diagnóstico. Los afectados que aprenden a andar empiezan a caerse, a no poder levantarse, tienen dificultades para caminar... hasta acabar con insuficiencia respiratoria y, en la mayoría de los casos, fallecer. Las formas menos graves de la enfermedad, que afectan sobre todo a adultos, también conducen a una mortalidad prematura en la mayoría de los casos.

Como he indicado antes, la prevalencia del déficit de TK2 se puede estimar en un paciente por cada millón de habitantes. En estos momentos, existen unos 30 pacientes en España, aunque es posible que haya alguno más del que todavía no tengamos noticia. Hemos de recordar que muy probablemente la enfermedad se encuentra infradiagnosticada, como la mayoría de las enfermedades raras.

¿Cuándo empezó a investigar esta enfermedad y cuál ha sido la aportación principal de su grupo?

(RM): En mi estancia postdoctoral en Columbia, entre los años 2000 y 2002, empecé a estudiar las enfermedades mitocondriales. A partir del 2003, a mi regreso al VHIR, comenzamos a abordar aspectos que tienen que ver con el déficit de TK2, no tanto sobre cómo tratarlo sino más bien sobre cómo entender su funcionamiento. A partir del 2011 nos dedicamos a trabajar en la forma de enfrentarnos clínicamente a esta dolencia, todo ello en colaboración con grupos de investigación de otros centros. Comprobamos que la administración de unas moléculas

⁹ *Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update.* Fuente: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4188-2>

¹⁰ *Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency.* Fuente: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105012>

naturales que todos tenemos en bajas concentraciones en nuestro organismo, los nucleósidos, podrían ser útiles para estas enfermedades¹¹. Nos basamos en trabajos científicos precedentes que proponían abordar los nucleótidos, la forma fosforilada¹² de las mismas moléculas para tratar esta enfermedad, pero demostramos que el fosfato se perdía antes de ser absorbido, de manera que la forma molecular que debe ser administrada es el nucleósido, que no tiene fosfato. La aportación de nucleósidos proporciona una vía metabólica alternativa, que sustituye la vía defectuosa –es decir, la de la TK2– para dar lugar a los nucleótidos, ahora ya dentro de la célula, necesarios para replicar el ADN mitocondrial. Esta propuesta está resultando ser eficaz para el déficit de TK2, tal y como se ha podido comprobar en pacientes, pero también existen datos que indican que igualmente podría ser efectiva para el conjunto de enfermedades en las que se necesita estimular la síntesis del ADN mitocondrial. La propuesta del uso de nucleósidos para el déficit de TK2, y su extensión a otros síndromes de depleción y deleciones del ADN mitocondrial, es nuestra principal aportación, junto con los trabajos para comprobar estas hipótesis, tanto a nivel preclínico como de investigación clínica.

Gracias a sus investigaciones se propuso el tratamiento experimental con nucleósidos del déficit TK2: ¿en qué consiste este tratamiento? ¿Ha llegado a la fase de ensayo clínico?

(RM): En efecto, la primera fase del tratamiento experimental de pacientes con déficit de TK2 con los nucleósidos timidina y desoxicitidina se llevó a cabo mediante la modalidad de uso compasivo¹³, es decir, la autorización de un tratamiento nuevo para su uso individualizado por paciente, en base a que se trata de una enfermedad mortal sin tratamiento y que existe alguna evidencia de que podría funcionar para esta dolencia. En el caso del tratamiento del déficit de TK2 con nucleósidos, disponíamos de datos sobre su eficacia en un modelo de ratón de la enfermedad, sin indicios de toxicidad.

El uso compasivo se inició con un paciente en Madrid y posteriormente se extendió, caso por caso, a otros pacientes en hospitales de Madrid, Andalucía, Extremadura, País Vasco y Cataluña, y también en Italia y Estados Unidos. Los resultados del estudio y experiencia acumulada en 16 de estos pacientes –12 de ellos en España– se han publicado en un artículo científico¹⁴ en forma de estudio retrospectivo¹⁵.

¹¹ *Feeding the deoxyribonucleoside salvage pathway to rescue mitochondrial DNA:* [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23817075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817075)

Administration of deoxyribonucleosides or inhibition of their catabolism as a pharmacological approach for mitochondrial DNA depletion syndrome: [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362886)

¹² La fosforilación es la introducción de un grupo fosfato dentro de una biomolécula, en un proceso que normalmente está controlado por una quinasa. El fosfato es capaz de combinar fácilmente con un compuesto inerte, transformándolo en químicamente activo. Fuente, Biodic: <https://bit.ly/2NjBIU1>

¹³ Se entiende por uso compasivo de medicamentos en investigación la utilización de un medicamento antes de su autorización 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>

¹⁴ *Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy.* Fuebte, Pubmed: <https://bit.ly/2qlbMAO>

¹⁵ Se consideran retrospectivos aquellos estudios cuyo diseño es posterior a los hechos estudiados y los datos se obtiene de archivos o de lo que los sujetos o los profesionales refieren. Fuente, Universidad de Valencia: <https://www.uv.es/invsalud/invsalud/disenyo-tipo-estudio.htm>

“La supervivencia en TK2 ha pasado de ser el 25% al 100% en nuestro grupo de pacientes más afectados”

También hemos comenzado un ensayo prospectivo¹⁶ de fase II promovido por la empresa Modis Therapeutics, que gestiona la fabricación de los nucleósidos, la timidina y desoxicitidina en condiciones de prácticas adecuadas de fabricación –en inglés, *good manufacturing practices*–, que implica controles de calidad muy estrictos. Aunque todos los humanos tenemos timidina y desoxicitidina en el organismo, el tratamiento consiste en proporcionar un suplemento adicional de estos compuestos para los pacientes con déficit de TK2. Es lo que se denomina una terapia de reforzamiento de sustrato, un alimento extra a la célula para poder restituir la correcta replicación del ADN mitocondrial.

¿Participan en estos ensayos también familias españolas? ¿En qué medida abre una puerta a la esperanza a los afectados y a sus familiares?

(RM): Tanto en los casos tratados de forma compasiva, como en el ensayo clínico actual, participan familias españolas tratadas en hospitales de nuestro país. El promotor del ensayo todavía no ha publicado ningún resultado, solo sabemos que ya se están tratando pacientes en el marco del propio ensayo y que el objetivo es reclutar un total de 40 afectados para completar el estudio en diciembre del año 2021. El desarrollo de ensayos clínicos para comprobar la eficacia de los tratamientos es una exigencia de las agencias reguladoras del medicamento, tanto a nivel estatal –es el caso de la FDA estadounidense o de la Agencia Española del Medicamento– como supraestatal –la Agencia Europea del Medicamento, la EMA–. El objetivo es demostrar que los productos en las condiciones que se fabrican son seguros y mejores que otros tratamientos, en caso de que existan, para tratar la enfermedad. Solo una vez demostrada la seguridad y eficacia a través de un ensayo clínico, o varios ensayos clínicos en diferentes fases, los promotores reciben autorización para comercializar el tratamiento para su uso asistencial regulado y generalizado en los sistemas de salud. En este sentido, esta fase es necesaria para extender el tratamiento sin límites a toda la población, en el marco de un sistema público de salud, de manera que abre la puerta a la esperanza a todos los pacientes con déficit de TK2.

Estamos convencidos que el ensayo clínico confirmará los resultados positivos observados en los casos de uso compasivo, ya que se trata del mismo tratamiento y sus efectos son positivos en todos los pacientes, aunque son mucho más notables en los niños¹⁷. Como ejemplos, una paciente de menos de un año a la que se le había practicado una traqueostomía para poder respirar, al cabo de pocos meses, tras iniciar el tratamiento, se le pudo retirar y ahora respira y come normalmente; tres pacientes han vuelto a caminar y todos los que tenían déficit de peso lo han recuperado a niveles normales. Antes de existir el tratamiento, todos los pacientes tenían una evolución inexorablemente negativa, de manera que estas observaciones de franca reversión son altamente significativas. Por último, un dato que resume la eficacia del tratamiento es que todos los pacientes del grupo de afectación más grave sobreviven y han mejorado notablemente, mientras que la supervivencia de

¹⁶ Se consideran prospectivos aquellos estudios cuyo inicio es anterior a los hechos estudiados y los datos se recogen a medida que van sucediendo. Fuente, Universidad de Valencia: <https://www.uv.es/invsalud/invsalud/disenyo-tipo-estudio.htm>

¹⁷ *Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy*: [ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31125140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31125140)

“Hemos conseguido que algunos pacientes vuelvan a caminar”

más de tres años en ausencia de tratamiento para este grupo es sólo de un 25%. Así pues, los resultados preliminares son muy positivos en términos de eficacia y sin efectos secundarios relevantes. Aun así, hay que ser cautos, ya que se desconocen los efectos a largo plazo. Esperamos que el ensayo clínico contribuya a generar más información y confiamos en que, cuando se acabe dentro de dos años, el resultado será el mismo y, por tanto, el tratamiento se podrá aprobar como fármaco, pudiendo ser accesible para todos los pacientes. De hecho, mantenemos contacto con las familias, con las que realizamos reuniones anuales para trasladarles cómo va nuestra investigación.

¿Cómo ha sido el camino hasta llegar al ensayo clínico? ¿Habéis contando con apoyo por la gestión de la transferencia tecnológica?

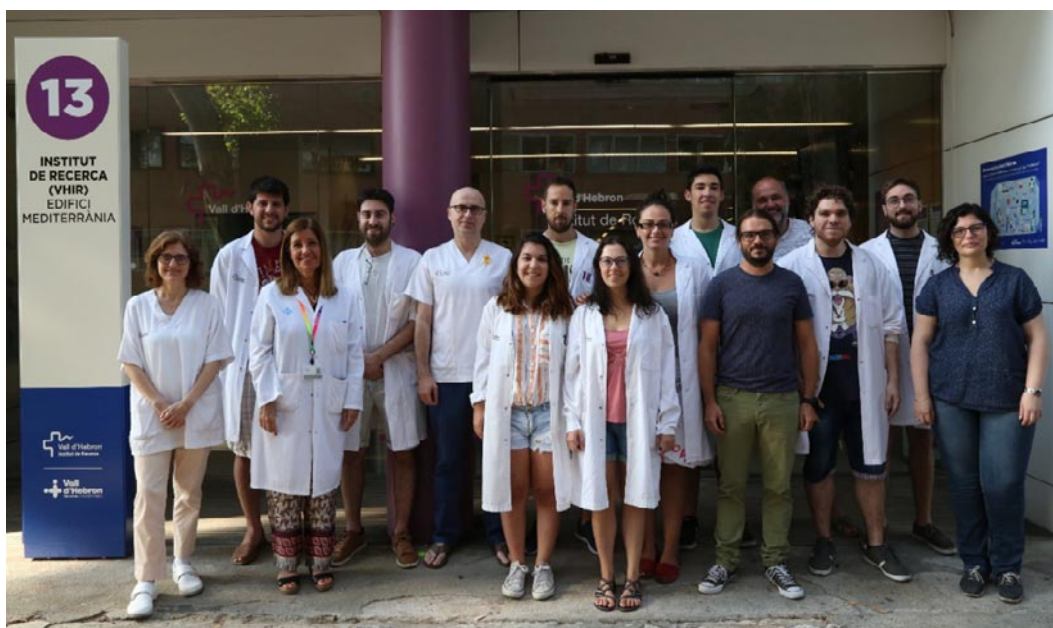
(RM): En cuanto a la financiación, hemos recibido fondos públicos de agencias competitivas para la investigación preclínica en el laboratorio. El ensayo clínico, que es multicéntrico e internacional, se está llevando a cabo en varios hospitales en el contexto del propio sistema de salud. Ha sido posible gracias a la empresa Modis Therapeutics, que desde el principio se interesó por el tratamiento y con quien nuestra institución ha firmado acuerdos de licencia para dos patentes, una sobre el tratamiento del déficit de TK2 y otra sobre el uso de los nucleósidos para otras enfermedades del mismo grupo. A parte de los acuerdos de licencia, hemos firmado otro de investigación con Modis que contribuye a financiar parte de nuestra investigación en esta línea. Para todo ello, hemos contado con la ayuda muy valiosa de la oficina de transferencia del VHIR, cuya experiencia, conocimiento y asesoramiento han sido imprescindibles para gestionar los acuerdos.

Es la primera vez en toda mi carrera que mi grupo ha tenido una transferencia tan clara del conocimiento al mundo de la empresa. Modis ha facilitado que el medicamento pueda producirse y esperamos que, en el futuro, quien lo necesite pueda acceder al tratamiento.

¿Cuál es la principal dificultad de enfrentarse a las enfermedades raras?

(RM): Suponen un limitado retorno económico para las empresas farmacéuticas, pese a que en los últimos años se han establecido mecanismos para incentivar la inversión en paliar estas enfermedades. En cuanto a las posibilidades para conseguir financiación para este campo, aunque existen algunas convocatorias concretas orientadas a las enfermedades raras en su conjunto, se trata de muchísimas dolencias diferentes, con lo que existe mucha competencia desde muchos campos de la biomedicina. Como investigadores, resulta más fácil encontrar financiación para trabajar en enfermedades prevalentes y de alto impacto sociosanitario, como el cáncer o la diabetes; despiertan más interés social, porque todos contamos con personas cercanas que las padecen y la industria farmacéutica invierte más en ellas porque son más viables económicamente. Quienes investigamos enfermedades raras estamos en desventaja relativa. Por ejemplo, pese a que nuestro grupo dispone de resultados preclínicos sólidos que indican que la encefalopatía gastrointestinal mitocondrial podría ser tratada mediante terapia génica¹⁸, nos está resultando muy difícil conseguir

¹⁸ *Gene therapy using a liver-targeted AAV vector restores nucleoside and nucleotide homeostasis in a murine model of MNGIE.* Fuente: <https://doi.org/10.1038/mt.2014.6>
Alpha-1-Antitrypsin Promoter Improves the Efficacy of an Adeno-Associated Virus Vector for the Treatment of Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. Fuente: <https://doi.org/10.1089/hum.2018.217>



“Es la primera vez en mi grupo ha tenido una transferencia del conocimiento tan clara”

interés para un ensayo clínico porque la prevalencia actual es extremadamente baja, un paciente por cada 10 millones de habitantes.

Desde el punto de vista de los pacientes, cuando se les diagnostica una enfermedad rara tienen que encontrar un centro médico experto, o que como mínimo conozca algún otro caso o tener la suerte de que se investigue sobre su dolencia. Realmente, los pacientes con enfermedades raras se encuentran

bastante desamparados y muchas veces no tienen más remedio que ofrecerse ayuda mutua a través de las asociaciones de pacientes.

Su centro de investigación está directamente vinculado a un hospital, el de la Vall d’Hebron de Barcelona. ¿Hasta qué punto es determinante esta estrecha relación de proximidad entre el hospital y el centro de investigación para encarar sus proyectos de investigación?

(RM): De hecho, el Instituto de Investigación Vall d’Hebron (VHIR) es el organismo encargado de promover, desarrollar y gestionar la investigación, la innovación y la docencia biosanitaria del Hospital Universitario Vall d’Hebron. Aunque orgánicamente el VHIR es una institución diferente del hospital, en

“Tenemos potenciales terapias para enfermedades con una prevalencia tan baja, que no es fácil trasladarlas a la práctica clínica”

la práctica se trata del organismo dedicado a la investigación del propio hospital. Nos encontramos en el mismo recinto, el Campus Vall d’Hebron, y gran parte de los investigadores del VHIR son los profesionales del propio hospital. Esta es una situación común a muchos hospitales públicos españoles de grandes dimensiones, que permite que los investigadores no asistenciales podamos trabajar cerca de los profesionales de la salud. Poder trabajar codo con codo, en nuestro caso, con neurólogos, neuropediatras, gastroenterólogos, y otros especialistas con los que podemos colaborar en campos de mutuo interés, tiene un valor indudable. Nos facilita el acceso

a información clínica muy útil y la sinergia nos permite enriquecer la visión de las enfermedades que investigamos o tratamos a partir de nuestros respectivos campos de experiencia y conocimiento, estableciendo colaboraciones más traslacionales, es decir, con resultados más cercanos a promover la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

¿Qué consejos daría a jóvenes investigadores?

(RM): Tengo 54 años y he dedicado más de 27 a la investigación biomédica. Cuando eres joven debes entender desde el principio que uno de los motores más potentes para incentivar el trabajo y aumentar sus posibilidades de éxito es la ilusión por los proyectos y experimentos que desarrollas. Esta ilusión se debe adquirir de joven y se debe mantener durante toda la vida profesional. Es diferente de la ambición, que también puede jugar su papel en este trabajo, pero con límites muy claros, ya que debe de ser

medurada y en ningún caso debe ser un freno o dificultad para establecer colaboraciones con otros profesionales.

“La investigación como profesión necesita más ilusión que ambición”

Otro factor importante es ser muy exigente en el rigor científico de nuestro trabajo. Desafortunadamente, creo que en ocasiones existe el riesgo de descuidar este aspecto, que es lo que proporciona garantías a lo que hacemos. En la investigación existe mucha competencia y presión por publicar en

revistas de alto impacto, pero no hay que caer en la tentación de ser laxo con el control de la calidad de nuestros resultados. Los científicos jóvenes deben saber que su trabajo solo será útil en el futuro si son muy exigentes con su investigación. Ante dificultades como experimentos no concluyentes, la clave está en insistir y ser creativo en las estrategias. También es clave ser perseverante para conseguir financiación que facilite continuar con la investigación.