

AVANCES en la enfermedad de Kennedy

- > Enfermedad de Kennedy
- > Amiotrofia bulboespinal ligada al cromosoma X



Este documento presenta el estado actual de los conocimientos científicos sobre la enfermedad de Kennedy. Se trata de una versión actualizada con ocasión de las Jornadas de las Familias, organizadas en 2014 por la AFM-Téléthon (Asociación francesa contra las Miopatías).

Estos textos, destinados a las personas con una enfermedad neuromuscular y a sus familias, están disponibles, en francés, en la web de la AFM-Téléthon:

WEB www.afm-telethon.fr .

Estos documentos no pueden, bajo ningún concepto, sustituir la opinión de un especialista, aunque sí pueden facilitar el diálogo con el equipo asistencial.





Índice

Redacción del texto original

▪ Myoinfo, (Departamento de información sobre las enfermedades neuromusculares de la AFM situado en Évry (Francia)

Supervisión del texto original

▪ Dr. J. Andoni Urtizbera, facultativo público, Hospitales de París Centro de investigación de enfermedades neuromusculares (Garches-Necker- Mondor-Hendaye, Hendaye)

Traducción al español (2015)

▪ Sara Barbosa da Silva & Elena Sánchez Trigo (Universidade de Vigo), Vigo (España)

Revisión experta

▪ Dra. Carmen Navarro Fernández Balbuena, Neuropatóloga, Emérito Clínico*, Ex-directora del Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (CHUVI) (España), Ex-Jefe de Servicio de Patología (Hospital Meixoeiro, CHUVI)

Coordinación

▪ ASEM Galicia, Vigo para la Federación ASEM, Barcelona (España)

Editada en Barcelona por Federación ASEM 2015

Serie: Saber y entender. Avances en investigación.

ISSN 2340-7832

Aspectos destacados.....	2
¿Cuál es la causa de la enfermedad de Kennedy?.....	3
La enfermedad de Kennedy se debe a una anomalía en el gen que codifica el receptor de andrógenos.....	3
¿Cuál es el estado actual en la investigación de la enfermedad de Kennedy?.....	5
Desarrollar herramientas para la investigación.....	6
Pistas terapéuticas en la enfermedad de Kennedy.....	6
Degradar los receptores de andrógenos anormales.....	6
Actuar en los genes desregulados por los receptores de andrógenos.....	7
El ensayo de clembuterol en el ser humano.....	8
El ensayo de un antidiabético en el ser humano.....	8

* *
* *

Aspectos destacados

> **Conferencia internacional de la *Kennedy's Disease Association*** (Asociación estadounidense de la enfermedad de Kennedy), San Diego (Estados Unidos) del 6 al 8 de noviembre de 2013.

> Pistas terapéuticas en estudio en modelos animales:

- Favorecer la destrucción de receptores anormales :
 - con flutamida, un antiandrógeno que bloquea los receptores de andrógenos;
 - con el compuesto paeoniflorina, utilizado en la medicina tradicional china;
 - con oligonucleótidos antisentido, que bloquean los receptores de andrógenos del músculo.

• **Ensayo de fase II de un antidiabético, el BVS 857**, en 38 personas con la enfermedad de Kennedy, en fase de selección, en Alemania, Dinamarca, Estados Unidos e Italia.



¿Qué es la enfermedad de Kennedy?

Las amiotrofias bulboespinales son enfermedades neuromusculares extremadamente raras. Se caracterizan por una degeneración de las células nerviosas situadas en el bulbo raquídeo y la médula espinal que transmiten el estímulo de contracción muscular: las motoneuronas. La debilidad muscular de las extremidades, de los músculos respiratorios y/o de los músculos faciales y de la garganta son manifestaciones de estas enfermedades.

Algunas formas aparecen en la infancia (amiotrofias bulboespinales infantiles, enfermedad de Fazio-Londe, síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere), y otras en la edad adulta (amiotrofia bulboespinal ligada al cromosoma X o enfermedad de Kennedy).

La **enfermedad de Kennedy** o **amiotrofia bulboespinal recesiva ligada al cromosoma X** (BSMA) es una enfermedad neuromuscular rara de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Solo afecta a los hombres. Las mujeres pueden ser portadoras de esta anomalía genética, si bien salvo casos excepcionales, no presentan ningún síntoma. Los hombres afectados presentan signos de insuficiencia de hormonas masculinas y debilidad muscular, especialmente en las extremidades inferiores. La enfermedad de Kennedy aparece en la edad adulta y tiene una evolución relativamente lenta de manera general.

¿Cuál es la causa de la enfermedad de Kennedy?

La enfermedad de Kennedy es de origen genético. Las anomalías genéticas que conlleva aparecen al azar. Conocer las leyes de transmisión genética permite evaluar el riesgo de la aparición de esta enfermedad genética en una familia.

La enfermedad de Kennedy se debe a una anomalía en el gen que codifica el receptor de andrógenos.

La enfermedad de Kennedy se debe a una anomalía genética situada en el gen AR, localizado en el cromosoma X en la región Xq11-q12. El gen AR codifica el receptor de las hormonas masculinas: el receptor de andrógenos. Este se expresa preferentemente en los órganos sexuales, pero también en los músculos, en la piel y en las motoneuronas de la médula espinal y del tronco encefálico.

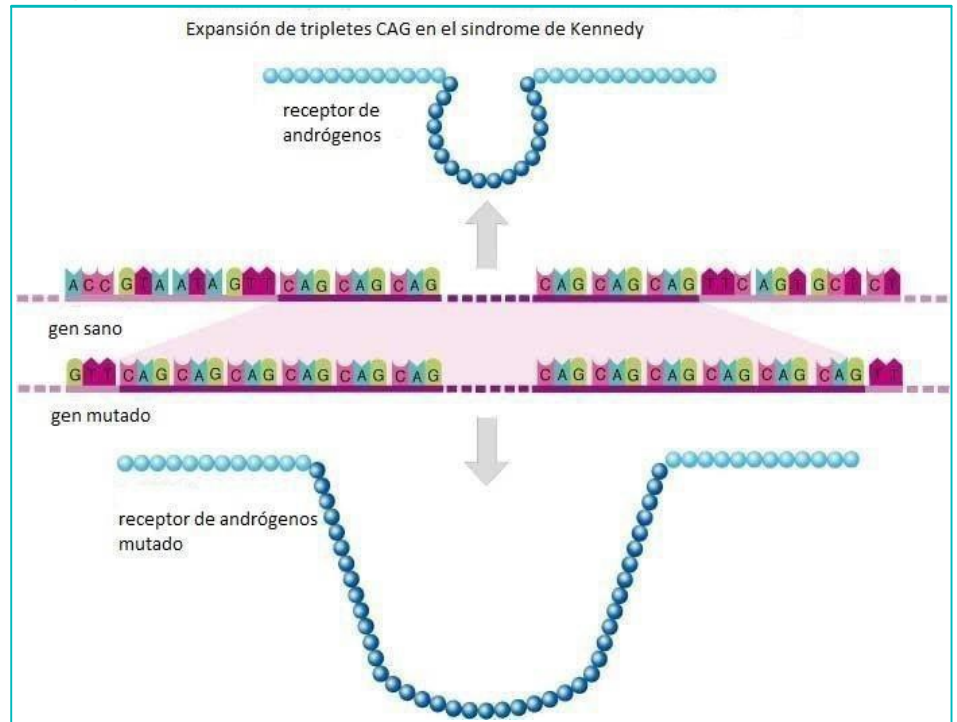
La anomalía en la enfermedad de Kennedy se debe a la expansión de tres nucleótidos CAG en el gen AR. El resultado es la producción de residuos, denominados «poliglutamina», unidos al receptor de andrógenos. Los andrógenos son hormonas masculinas producidas y secretadas por las gónadas (testículos en los hombres y ovarios en las mujeres) y las glándulas suprarrenales. El andrógeno más conocido es la testosterona.

*Una **enfermedad rara** es aquella que afecta a una de cada 2000 personas. Las enfermedades raras en Francia son objeto de una política de salud pública común en los ámbitos de la investigación, la información y el tratamiento.*

*Una **motoneurona** es una neurona (célula nerviosa) que transmite/ conduce las órdenes motoras (bajo la forma de impulso nervioso) del cerebro y de la médula espinal hacia los músculos que efectúan el movimiento que se ha ordenado. Se diferencian dos tipos de motoneuronas: centrales y periféricas. Las motoneuronas centrales, situadas en el cerebro, integran y conducen los impulsos nerviosos del cerebro y del cerebelo hacia la médula espinal. Las motoneuronas periféricas reciben el impulso nervioso de las motoneuronas centrales y lo conducen hacia los músculos.*

*Las **enfermedades de origen genético** son enfermedades debidas a anomalías del ADN, en otras palabras, a la información que determina el funcionamiento biológico de nuestro organismo. Esta información está presente en nuestras células en forma de cromosomas. La heredamos de nuestros padres y nuestros hijos la heredan de nosotros. Debido a esto, en muchas ocasiones, las enfermedades genéticas son familiares, es decir, puede haber diversos miembros de una misma familia con la enfermedad genética.*

*Un **nucleótido** es la unidad básica de la molécula de ADN. Existen 4 tipos diferentes: A, T, G, C. Cada combinación de 3 nucleótidos (tripletes o trinucleótidos) del gen corresponde a un aminoácido en la proteína.*



La expansión de tripletes CAG

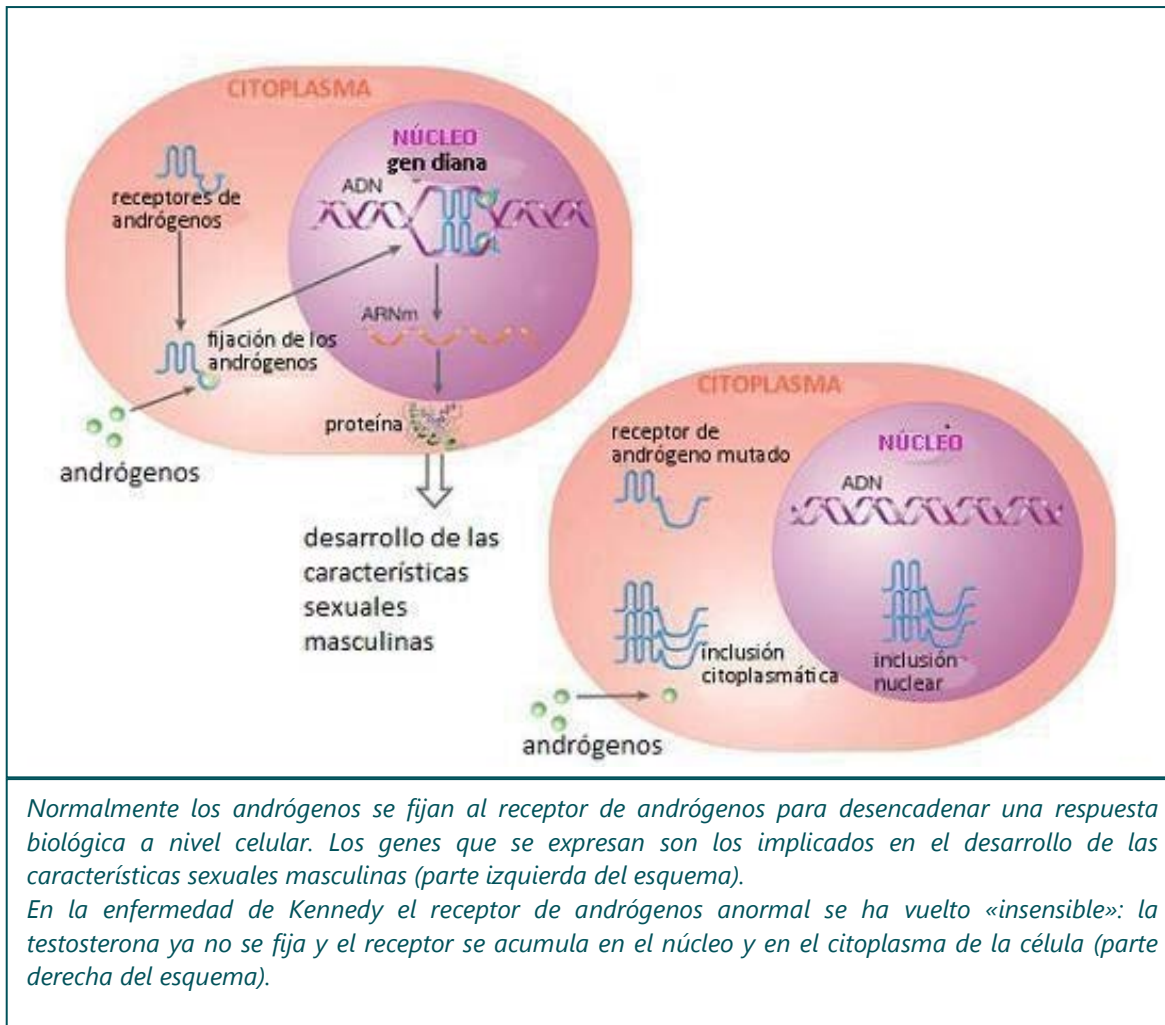
La enfermedad de Kennedy se debe a un aumento importante del número de repeticiones de una pequeña secuencia de ADN compuesta por 3 nucleótidos (tripleto o trinucleótido). Cada combinación de 3 nucleótidos (tripleto) del gen corresponde a un aminoácido en la proteína codificada por el gen. Cuando el tripleto CAG, que codifica el aminoácido de la glutamina, se repite muchas veces, la proteína anormal va a tener una cadena larga de glutamina (poliglutamina), lo que afecta a su actividad normal en la célula.

En la enfermedad de Kennedy, el **receptor de andrógenos** anormal (mutado) se ha vuelto «insensible»: la testosterona ya no se fija y el receptor se acumula en forma de pequeños acúmulos (las denominadas inclusiones) en el núcleo de la célula y en menor medida en el citoplasma. Estas inclusiones, al no poder ser destruidas por el sistema de purificación de la célula, se vuelven tóxicas.

La **expresión de los genes** es la cantidad de proteína fabricada a partir de este gen. Un gen cuya expresión es muy alta produce una gran cantidad de proteínas, mientras que un gen cuya expresión es baja, produce proteína en poca cantidad.

Las inclusiones situadas en el núcleo serían las responsables de la muerte de las motoneuronas, mientras que las que están en el citoplasma explicarían las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad (en especial las endocrinas).

La acumulación de receptores de andrógenos anormales en el núcleo conlleva una modificación en la expresión de algunos genes. Algunos están sobreexpresados y otros, por el contrario, pueden volverse inactivos



¿Cuál es el estado actual en la investigación de la enfermedad de Kennedy?

La investigación sobre la enfermedad de Kennedy o amiotrofia bulboespinal ligada al cromosoma X (BSMA) se realiza desarrollando diversas líneas derivadas de las características de la enfermedad. Esta afecta a la motoneurona, está causada por una expansión de tripletes CAG y afecta al receptor de andrógenos.

En esta investigación están involucrados especialmente los investigadores implicados en el estudio de los mecanismos de la degeneración de las motoneuronas, en las enfermedades neurodegenerativas originadas por expansión de tripletes (enfermedad de Huntington, la ataxia cerebelosa...), o también, por ejemplo, especialistas en cáncer de próstata.

Equipos de investigación de diferentes países estudian los aspectos fundamentales de la enfermedad de Kennedy desde hace muchos años. Son los mismos que están intentando desarrollar los primeros tratamientos en el laboratorio con la esperanza de probarlos en los ensayos clínicos en seres humanos en un futuro próximo.

La enfermedad de Kennedy se aborda habitualmente en los congresos internacionales dedicados a la patología neuromuscular o a las enfermedades neurodegenerativas con expansión de tripletes (enfermedad de Huntington...).

La Kennedy's Disease Association (KDA) es una asociación estadounidense de pacientes, sin ánimo de lucro, cuyo objetivo principal es acelerar el desarrollo de un tratamiento para la enfermedad de Kennedy. Financiar y dirigir programas de investigación científica, financiar estudios o ensayos clínicos e informar y apoyar a las familias son algunas de sus actividades.

WEB www.kennedysdisease.org



Un **modelo celular** permite estudiar los mecanismos biológicos de una enfermedad a partir de células cultivadas en laboratorio que reproducen las características de la misma. Estas células pueden provenir de personas que tienen la enfermedad.

Asimismo, un modelo celular permite evaluar los efectos de un tratamiento potencial.

Un **modelo animal** es un animal que reproduce las características de la enfermedad (tanto genéticas como clínicas), lo que permite el estudio de los mecanismos de la misma o el ensayo de los posibles tratamientos.

Los **microARN** (miARN) son pequeños ARN producidos por la célula que no están traducidos en la proteína. Su papel es regular la expresión de los genes bloqueando la traducción del ARN mensajero de estos últimos en proteína.

La expresión de estos miARN varía en función de las situaciones. En las enfermedades neuromusculares, algunos miARN se expresan y otros no. La expresión de la combinación de los miARN que se expresan es diferente de una enfermedad neuromuscular a otra y específica en cada una.

El **virus adeno-asociado** (AAV por sus siglas en inglés de adeno-associated virus) es un virus pequeño con ADN que puede infectar al ser humano. No obstante, no provoca una enfermedad en el paciente, tan solo conlleva una respuesta inmunitaria de defensa moderada. Ya en el interior de las células, el AAV, como todos los virus, incorpora sus genes al conjunto de genes de la célula infectada. Se emplea en la industria genética como vector para la terapia génica.

La *Kennedy's Disease Association* (KDA), con sede en Estados Unidos, es una asociación de pacientes muy activa. Casi todos los años organiza un encuentro entre pacientes e investigadores. En 2013, la conferencia y el simposio educativo de la KDA tuvo lugar del 6 al 8 de noviembre en San Diego (Estados Unidos). La última edición se celebró del 12 al 14 de noviembre de 2014 en Virginia (Estados Unidos).

Desarrollar herramientas para la investigación

Para comprender mejor los mecanismos de la enfermedad, los investigadores están desarrollando modelos celulares o animales de la BSMA.

En Francia, un equipo de investigación de Montpellier (en el marco de su investigación sobre la médula espinal) ha elaborado un modelo de cultivo de larga duración de las motoneuronas de la médula espinal de roedores con el que estudian la influencia de la transfección de los receptores de andrógenos anormales.

Este tipo de modelo celular también podrá servir para el estudio de otras enfermedades por poliglutamina en las que la función de la proteína anormal se conoce poco o mal, como la enfermedad de Huntington.

Pistas terapéuticas en la enfermedad de Kennedy

Diversos enfoques terapéuticos tienen por objetivo degradar los receptores de andrógenos anormales. Otros actúan en los genes modificados por los receptores de andrógenos anormales en el núcleo o incluso directamente sobre los músculos, etc.

Degradar los receptores de andrógenos anormales

En un estado normal numerosas moléculas interactúan con los receptores de andrógenos estabilizándolos en la membrana del núcleo (CELF-2, ARA70...). Estas moléculas también estabilizan los receptores de andrógenos anormales. Estos no están degradados y se acumulan en el núcleo.

Un método terapéutico en la BSMA consiste en romper esta asociación para desestabilizar los receptores de andrógenos anormales y provocar su degradación.

Eliminar la proteína CELF-2

La administración a los modelos de ratón de un micro-ARN (el miR-196a) transportado por un virus adeno-asociado (AAV) elimina la expresión de CELF-2 y mejora las manifestaciones clínicas de la BSMA. La desaparición de la proteína CELF-2 provoca la degradación de receptores anormales.

Separar el receptor de andrógenos de la proteína ARA70

En los modelos de ratón de la BSMA la disociación del receptor de andrógenos y de la proteína correguladora 70 asociada a los receptores de andrógenos (ARA70 del inglés *AR-associated coregulator 70*) provoca una fuerte degradación de los receptores de andrógenos anormales y una mejoría de los síntomas.

La **genisteína** es una molécula que proviene de la soja e inhibe la interacción del receptor de andrógenos con la proteína ARA70. Su administración a los modelos de ratón BSMA provoca una degradación de



los receptores de andrógenos anormales y mejora los signos clínicos de los ratones tratados.

Actuar en los sistemas de degradación de las proteínas

Otro método terapéutico se basa en la sobreexpresión de las proteínas que degradan los receptores de andrógenos anormales, como por ejemplo la **proteína p62**. Esta proteína está implicada en el proceso de degradación de las proteínas por el sistema proteosómico.

En los modelos de ratón de la BSMA, la eliminación de p62 aumenta considerablemente los niveles de receptores de andrógenos anormales y acentúa los resultados clínicos de la enfermedad. Por el contrario, la sobreexpresión de la proteína p62 protege de la toxicidad de los receptores de andrógenos anormales y mejora las manifestaciones clínicas de los ratones.

La **paeoniflorina** es un compuesto de una planta (la peonía de China) utilizada en la medicina tradicional china.

Su uso en los modelos de ratón de la BSMA aumenta la degradación de los receptores de andrógenos anormales en los músculos y en las motoneuronas. De este modo se ralentiza el avance de la enfermedad y se aumenta la esperanza de vida de los ratones. La paeoniflorina actuaría, a la vez en el sistema de autofagia y en el sistema ubiquitina-proteasoma.

Utilizar un antiandrógeno

La **flutamida** es un antiandrógeno que actúa bloqueando los receptores androgénicos. Se utiliza para tratar el cáncer de próstata. En 2014 muchos trabajos presentaron la prueba de concepto para evaluar la eficacia de la flutamida en el tratamiento de la BSMA en diferentes modelos de ratón de la BSMA y la mejora de su función motora.

Actuar en los receptores de andrógenos anormales del músculo

Si bien la BSMA se considera una enfermedad de la motoneurona, diferentes estudios ponen de manifiesto la toxicidad de los receptores de andrógenos anormales en el músculo. Una vía terapéutica consiste principalmente en bloquear los receptores de andrógenos anormales de ese tejido.

En 2014 un equipo de investigación desarrolló unos oligonucleótidos antisentido que, inyectados por vía subcutánea, eliminan la expresión del gen de los receptores de andrógenos anormales en la periferia, pero no en el sistema nervioso central. Los ratones modelo de BSMA tratados con oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea presentaron una mejora de la función motora y de la fuerza muscular así como una mayor longevidad.

Estos resultados confirman que la presencia de los receptores de andrógenos anormales en la periferia (al margen del sistema nervioso central) contribuye al desarrollo de la enfermedad.

Actuar en los genes desregulados por los receptores de andrógenos

Los receptores de andrógenos anormales provocan un aumento de la expresión del gen *CGRP1* (siglas en inglés de *calcitonin gene-related peptide α*). Sin embargo, la sobreexpresión del gen *CGRP1* es tóxica para las células nerviosas en la BSMA y disminuye su viabilidad. Este tipo de alteración que se observa en el modelo de BSMA también se encontró en los modelos celulares o animales de otras enfermedades por poliglutamina (como la enfermedad de Huntington).

*La **autofagia** es un proceso que permite a una célula degradar una parte de su contenido.*

*El **proteasoma** es un complejo enzimático responsable de la degradación de las proteínas mal plegadas, alteradas y obsoletas de la célula. Las proteínas para degradar están marcadas por una proteína llamada ubiquitina. Es necesaria una cadena de al menos cuatro ubiquitinas para que el proteasoma reconozca la proteína que hay que degradar.*

*Un **oligonucleótido antisentido** es un fragmento de ARN, generalmente sintetizado en laboratorio que se une específicamente con un ARN mensajero natural (la secuencia del oligonucleótido antisentido es complementaria de la del ARN mensajero). Por este motivo puede modificar el ARN mensajero (salto o incorporación del/los exón/es) al intervenir en la etapa de su maduración (proceso de corte y empalme)*



La administración de un antimigrañoso, el **naratriptan**, a cultivos de células BSMA o a un modelo de ratón BSMA disminuye la expresión del gen CGRP1 así como la alteración de las células nerviosas. No obstante, se necesitan otros estudios para evaluar la eficacia e inocuidad del tratamiento a largo plazo con naratriptan en pacientes con BSMA.

El ensayo de clenbuterol en el ser humano

El clenbuterol es una molécula de uso veterinario utilizada en el tratamiento del asma que es capaz de engrosar los músculos. Al administrarlo a los modelos de ratón de la BSMA, ejerce un efecto protector sobre el músculo.

Un **estudio piloto**, realizado durante 12 meses en Italia, ha evaluado la tolerancia y los efectos del clenbuterol en 20 personas con BSMA. En las 16 personas que participaron en la totalidad del estudio, los resultados obtenidos pusieron de manifiesto un aumento significativo de la distancia de marcha en 6 minutos y de la capacidad vital. No se registró ningún efecto secundario grave.

El ensayo de un antidiabético en el ser humano

Un **ensayo de fase II** del BVS 857, un antidiabético que aumenta el volumen muscular, se puso en marcha en febrero de 2014 en Alemania, Dinamarca, Estados Unidos e Italia.

Se trata de un ensayo controlado con placebo para evaluar la inocuidad, tolerancia y eficacia preliminar del tratamiento. En un ensayo clínico controlado con placebo se utiliza un placebo — producto similar al medicamento probado, pero que no contiene el principio activo— para valorar la acción real del medicamento al comparar los efectos del medicamento con los del placebo.

Se están seleccionando 38 participantes.

En un ensayo clínico de fase II, se administró un fármaco, que previamente había demostrado una buena tolerancia (en un ensayo de fase I), a un grupo de enfermos para determinar su eficacia terapéutica, las dosis óptimas y la seguridad del tratamiento (¿Cuál es el modo de administración y la dosis máxima tolerada?). La fase II se puede dividir en dos etapas: la fase IIa, que estudia la dosificación, y la fase IIb, que se centra en la eficacia del tratamiento.

>> [Essais cliniques et maladies neuromusculaires \(Ensayos clínicos y enfermedades neuromusculares\)](#). Repères Savoir & Comprendre, AFM, Juillet 2010.

>> El estado actual de la investigación sobre enfermedades neuromusculares puede consultarse permanentemente en francés en **WEB** www.afm-telathon.fr > Actualités > Voir toutes les Actus > Maladies.