

# ¿Qué hay en el Horizonte para la LGMD2A/R1?

Dra. Jennifer Levy, Directora Científica de la Coalición para Curar la Calpainopatía 3  
LGMD News, Volumen 2, Número 1 – Invierno 2022

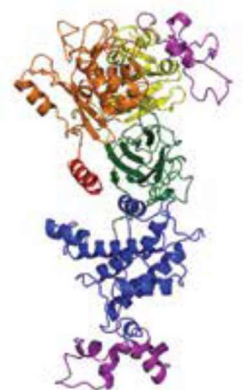
*La distrofia muscular de cinturas tipo 2A/R1 (LGMD2A/R1, también llamada LGMDR1 relacionada con calpaína 3, o calpainopatía) es la forma más común de distrofia muscular de cinturas (LGMD). El gen asociado con la LGMD2A/R1, el gen de la calpaína 3, fue el primero en vincularse a una LGMD. Esto deja a los pacientes y a sus seres queridos preguntándose: ¿cuándo habrá una cura para la LGMD2A/R1?*

La Coalición para Curar la Calpainopatía 3 (C3), una organización sin ánimo de lucro dedicada a la LGMD2A/R1, fue fundada en 2010 por dos mujeres que viven con LGMD2A/R1. Se dieron cuenta de que no había ninguna organización dedicada específicamente a comprender y curar esta enfermedad. En los 11 años transcurridos desde la fundación de C3, han entregado casi 2 millones de dólares en subvenciones a organizaciones internacionales líderes en el campo de la distrofia muscular, aportando más fondos para la investigación sobre la LGMD2A/R1 en la última década que cualquier otra organización sin ánimo de lucro con sede en los Estados Unidos. C3 también alberga reuniones científicas, mantiene un registro de pacientes y promueve la concienciación global acerca de la LGMD2A/R1.

## Tijeras moleculares

Las mutaciones en el gen de la calpaína 3 causan LGMD2A/R1. Esta distrofia muscular lentamente progresiva afecta al músculo esquelético, pero usualmente no lo hace al corazón o a los pulmones. El inicio de la debilidad generalmente ocurre en la niñez o al comienzo de la vida adulta y afecta primero a los músculos de la parte superior de la pierna. Caminar de puntillas y la protrusión de los omóplatos (escápula alada) son comunes, y los pacientes generalmente pierden su capacidad para caminar entre 10 y 30 años después de la aparición de los primeros síntomas.

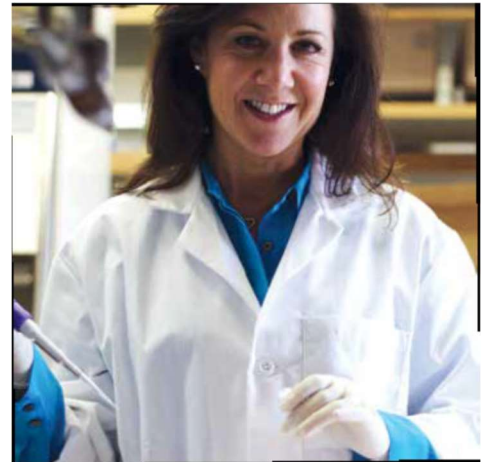
La calpaína 3 es una proteasa, lo que significa que tiene la capacidad de cortar otras proteínas en la célula. Las mutaciones asociadas con la LGMD2A/R1 pueden provocar la ausencia de calpaína 3 o la expresión de calpaína 3 inactiva o parcialmente activa. Se han dedicado muchos esfuerzos a comprender el papel celular de la calpaína 3 y por qué defectos en su función conducen a esta enfermedad. Los experimentos muestran que cuando la calpaína 3 corta las proteínas musculares, se facilita la remodelación del músculo en respuesta al ejercicio. Esto significa que la calpaína 3 ayuda a los músculos a adaptarse y a cambiar en respuesta a diferentes tipos de ejercicio. La calpaína 3, además de su papel proteolítico, también parece tener un efecto estructural. Para ello se une a un complejo proteínico que es crítico para la señalización muscular y lo estabiliza. La pérdida de expresión o actividad de la calpaína 3 conduce a una variedad de cambios en el músculo, incluyendo crecimiento anormal, mitocondrias irregulares y alteraciones metabólicas. De las muchas funciones celulares de la calpaína 3, no está claro si es la pérdida de una o de un subconjunto de ellas la causa primaria de la progresión de la enfermedad LGMD2A/R1.



*Ilustración que representa la estructura de la calpaína 3. La deficiencia de calpaína 3 causa la LGMD2A/R1.*

## Reemplazo genético

La forma más directa de tratar la LGMD2A/R1 consistiría en reemplazar el gen defectuoso de la calpaína 3 por una copia sana. Las estrategias de reemplazo genético, a menudo denominadas simplemente como terapia génica, se están probando en varias distrofias musculares, incluyendo la distrofia muscular de Duchenne y otras LGMD. Este enfoque utiliza normalmente un vector viral como el virus adenoasociado (AAV) para entregar el gen de reemplazo a las células y tejidos diana. En el caso de la LGMD2A/R1, es seleccionado un vector AAV (vehículo de transporte para un gen) que pueda entregar el gen de la calpaína 3 al músculo. Una pequeña secuencia de ADN llamada promotor funciona para garantizar que sólo expresen el gen los tejidos que son el objetivo. Se espera que una única administración del gen terapéutico baste para varios años, y algunos investigadores creen que incluso puede bastar para toda la vida del paciente.



*Dra. Melissa Spencer, Presidenta del Consejo Asesor Científico de C3 y profesora, Universidad de California, Los Ángeles*

El primer estudio de terapia génica LGMD2A/R1, dirigido por la Dra. Isabelle Richard de Généthon (Francia), usó el reemplazo del gen AAV en un modelo de ratón de la enfermedad.

Resultó tóxico para los músculos del corazón e ilustró que era necesario que la calpaína 3 se expresara únicamente en el músculo esquelético. De hecho, estudios posteriores de la Dra. Richard, así como de la Dra. Zarife Sahenk del Nationwide Children's Hospital (EEUU), demostraron que, si se suprime la expresión del músculo cardíaco, entonces la entrega del gen calpaína 3 mejora el músculo en un modelo de ratón LGMD2A/R1. Estos avances, cada uno financiado en parte por becas de investigación de la Coalición C3, están siendo actualmente utilizados por empresas de biotecnología. El programa de terapia génica LGMD2A/R1 de la Dra. Richard es ahora parte de la cartera de productos de Atamy Therapeutics. El programa de la Dra. Sahenk se ha incorporado recientemente a la cartera de productos de Sarepta Therapeutics. Ambas empresas están completando estudios para demostrar que la terapia génica para LGMD2A/R1 es segura y eficaz en animales antes de iniciar ensayos clínicos en humanos.

C3, junto con los Institutos Nacionales de Salud, ha fundado recientemente el Consejo Asesor Científico de C3, presidido por la Dra. Melissa Spencer (Universidad de California, Los Ángeles) y por el Dr. Jeffrey Chamberlain (Universidad de Washington), para desarrollar medidas de seguridad adicionales que aseguren que la terapia génica para la calpaína 3 se dirige al músculo esquelético y en ningún caso al corazón.

“El compromiso y la inversión en investigación en distrofia muscular de cinturas (LGMD) de Sarepta no tiene parangón, con líneas de investigación sobre seis subtipos de LGMD, incluida la LGMD2A/R1. Estamos trabajando diligentemente para ofrecer opciones innovadoras de tratamiento que traerán una mejoría clínicamente significativa en el pronóstico y la calidad de vida de las personas con LGMD. El programa de Sarepta para LGMD2A/R1 se encuentra actualmente en etapa preclínica. A medida que los programas sobre LGMD avanzan atravesando las diferentes etapas de su desarrollo, hay cosas importantes que la comunidad de pacientes puede hacer para colaborar, como por ejemplo inscribirse en un registro de enfermedades aprovechando las opciones de las pruebas genéticas, actividades que ayudan al avance de nuestra comprensión científica de la LGMD y sus subtipos.”



**Dra. Louise Rodino-Klapac**  
*Vicepresidenta ejecutiva,  
Responsable de I+D  
Directora Científica  
Sarepta Therapeutics, Inc.*

## Edición de genes

Recientemente, se han desarrollado tecnologías que pueden editar directamente el ADN dentro de una célula. En lugar de reemplazar el gen de la calpaína 3 con una copia normal, como se describió anteriormente para la terapia génica, la edición de genes corrige las mutaciones en el gen de la calpaína 3. Esto se puede lograr *in vivo*, aplicando tecnologías de edición de genes sistémicamente a los tejidos afectados, o *ex vivo*, editando los genes en las células fuera del cuerpo. Estas células editadas genéticamente luego se trasplantan en el cuerpo del paciente.

Hay importantes desafíos para el desarrollo *in vivo* de la edición de genes para distrofias musculares debido a la naturaleza de las células musculares. Sin embargo, al menos dos grupos están dedicados a la aplicación de tecnologías de edición de genes *ex vivo* a la LGMD-2A/R1. La Dra. Rita Perlingeiro de la Universidad de Minnesota ha probado la viabilidad de usar edición mediante CRISPR-Cas9 para corregir mutaciones en el gen de la calpaína 3 en células madre derivadas de pacientes LGMD2A/R1. Posteriormente, estas células se implantaron en un modelo de ratón de LGMD2A/R1. Vita Therapeutics, una compañía de ingeniería celular, anunció recientemente sus planes para utilizar corrección genética para desarrollar un tratamiento para la LGMD2A/R1. Su previsión es que la tecnología ayudará a reparar y reemplazar las células musculares con células que expresan la calpaína 3 corregida. Vita completó recientemente la inscripción de cinco pacientes para un estudio preliminar para generar células madre editadas genéticamente a partir de una extracción de sangre. El reclutamiento para este estudio se hizo a través del Registro de Pacientes LGMD2A/R1. Si los resultados son prometedores, Vita espera iniciar un primer ensayo en humanos para insertar células madre en los pacientes a través de una serie de inyecciones intramusculares.

La Coalición para Curar la Calpaína 3 (C3) se compromete a tratar y, en última instancia, a curar la distrofia muscular de cinturas tipo 2A (LGMD2A, también llamada LGMDR1 relacionada con calpaína 3, o calpainopatía). Nuestra misión es financiar investigaciones y ensayos clínicos de alto potencial mientras educamos a la comunidad mundial sobre esta rara enfermedad.

**¿VIVES CON LGMD2A/R1? ¡QUEREMOS CONTACTAR CONTIGO!**

**INSCRÍBETE EN NUESTRO REGISTRO** [LGMD2A.org](http://LGMD2A.org)

para recibir alertas cuando los estudios de investigación estén buscando participantes.

**VISITA NUESTRA PÁGINA WEB** [CureCalpain3.org](http://CureCalpain3.org)

para leer más acerca de cómo C3 está consiguiendo grandes avances en el camino hacia una cura.

**SÍGUENOS EN FACEBOOK** [Facebook.com/CureCalpain3](https://Facebook.com/CureCalpain3)

para estar al día de las novedades en investigación.

**ÚNETE A LA “COMUNIDAD C3”** [Facebook.com/CureCalpain3/groups/LGMD2A/](https://Facebook.com/CureCalpain3/groups/LGMD2A/)

un grupo privado de Facebook que conecta a pacientes de todo el mundo para ayudarles a afrontar los retos inherentes a vivir con una enfermedad rara.

Es importante destacar que, mientras los grupos anteriores están desarrollando células madre modificadas genéticamente para tratar la LGMD2A/R1, actualmente no hay tratamientos aprobados con células madre para esta enfermedad. Cualquier clínica que venda algún tratamiento con células madre como terapia está haciendo afirmaciones sin fundamento sobre la seguridad y la eficacia de este enfoque. Estas clínicas ponen a los pacientes en riesgo, y C3 insta a los pacientes a no buscar este tipo de tratamientos.

### ¿Pueden ser efectivos los fármacos de molécula pequeña?

Se espera que la terapia génica y la edición de genes conduzcan a una cura para la LGMD2A/R1 reemplazando o reparando el gen de la calpaína 3. Estas tecnologías de vanguardia son relativamente nuevas. Además de buscar una cura, algunos investigadores están explorando fármacos de molécula pequeña que se dirigen a las vías celulares con las que interactúa la calpaína 3. Si estos fármacos pudieran compensar la pérdida de calpaína 3 funcional, entonces podrían ser beneficiosos en pacientes con LGMD2A/R1. Estos medicamentos podrían tomarse solos o en combinación con terapia génica, en el caso de que fueran aprobados.

Recientemente la Dra. Spencer ha identificado una pequeña molécula prometedora. El trabajo de su laboratorio muestra que la pérdida de actividad de la calpaína 3 está asociada con una señalización inadecuada de un mensajero químico, la CaMK. La CaMK es conocida por jugar un papel crítico en la respuesta del músculo al ejercicio, y, por lo tanto, la CaMK alterada podría desempeñar un papel central en los síntomas de la LGMD2A/R1. La Dra. Spencer realizó un cribado químico para identificar AMBMP, una sustancia química que activa la señalización de CaMK. Cuando se administra a ratones, mejora la estructura del músculo y se incrementa la capacidad de carrera en comparación con los animales que recibieron un placebo. Estos resultados sugieren que utilizar como diana terapéutica a CaMK o a una proteína relacionada podría ser beneficioso para los pacientes. Los investigadores están explorando actualmente compuestos similares que esperan sean aptos para su uso en humanos.



Las biopsias musculares de los pacientes muestran anomalías en la estructura de las mitocondrias, las partes de la célula encargadas de generar la energía que la célula puede utilizar para realizar sus funciones. La Dra. Kanney Naggaraju (Universidad de Binghamton), junto con sus colegas, ha demostrado recientemente que el tratamiento de un ratón LGMD2A/R1 con un químico dirigido a las mitocondrias mejora la función mitocondrial y la reparación muscular. Estos experimentos sugieren que los medicamentos que se dirigen a las mitocondrias podrían ser beneficioso para los pacientes con LGMD2A/R1.

La Dra. Amets Sáenz (Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia) y sus colegas han descubierto que las células de los pacientes son defectuosas en algunos componentes de vías de señalización llamadas Wnt y mTOR, que median la regulación celular. Los científicos han restaurado con éxito estas vías en las células del paciente administrando pequeñas moléculas que inhiben una proteína llamada GSK-3beta. Es posible que este enfoque pueda conducir a un tratamiento que ayude a los pacientes con LGMD2A/R1.

*Inscribirse en el registro C3 ayuda a los pacientes y a la comunidad científica.*

robusto es un requisito previo para llamar la atención del mundo científico para que asuma nuestra causa y busque una cura. Únete al registro de C3 hoy para ayudar a los investigadores, y a todos nosotros, a ser más conscientes de la cantidad de personas que viven con LGMD2A/R1 y las muchas formas en que se manifiesta y progresa. Los participantes serán informados sobre noticias de C3 y oportunidades de ensayos clínicos”.



**Dra. Jennifer Levy**  
Directora Científica  
Coalición para Curar  
la Calpaína 3 (C3)



*La estudiante del Máster en Ciencias Anthonia Anowai (izquierda) y el gerente de laboratorio Daniel Young (derecha) investigando la calpaína 3 en el laboratorio del Dr. Antoine Dufour, Universidad de Calgary.*

### ¿Qué es lo siguiente?

C3 busca activamente enfoques innovadores para curar la LGMD2A/R1. El Dr. Antoine Dufour, beneficiario de una beca de investigación de la Universidad de Calgary, está investigando actualmente el papel biológico de la calpaína 3 desde un punto de vista proteómico. Este proyecto podría conducir a la identificación de nuevos enfoques para el tratamiento de la enfermedad.

También puede haber futuras terapias que mejoren la fuerza y la función de los músculos y que tengan el potencial de ralentizar la progresión de las distrofias musculares. Algunos de estos tratamientos están siendo desarrollados para otras enfermedades similares y podrían resultar eficaces en el tratamiento de la LGMD2A/R1.

¡Nunca ha habido tanta actividad en el campo de la LGMD2A/R1! Mientras C3 está ansioso por que estos posibles tratamientos lleguen a la comunidad mundial de pacientes, pues los enfoques descritos anteriormente sólo han sido probados en células y ratones. Queda por hacer investigación para demostrar que las terapias son seguras y efectivas en pacientes humanos. A través de su Programa de Becas de Investigación, C3 financia este tipo de estudios así como el desarrollo y el ensayo de nuevos enfoques terapéuticos.

### Cómo la comunidad LGMD2A/R1 puede impulsar la investigación

C3 anima a todos los pacientes a unirse a su Registro Global de Pacientes en **LGMD2A.org**. Un reto importante en el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras, como la LGMD2A/R1, es comprender los síntomas y la progresión de la enfermedad. El registro recopila información directamente de personas que viven con LGMD2A/R1 acerca de cómo les afecta la enfermedad. Cuando los datos del registro se utilizan para la investigación todos los datos personales se eliminan para mantener la intimidad. El conocimiento obtenido de esta investigación ayuda a que los científicos aprendan sobre la enfermedad, diseñen ensayos clínicos efectivos e identifiquen dónde están los pacientes para que puedan ser contactados para ensayos.

C3 se compromete a mantener a la comunidad LGMD2A/R1 informada. Los pacientes que se unen a su registro reciben noticias de investigación y se les notifica cuándo hay estudios de investigación tales como ensayos de fármacos. C3 está entusiasmado con todo el trabajo que se está realizando para desarrollar curas y tratamientos para la LGMD2A/R1 y se compromete a compartir actualizaciones a medida que avanza la investigación y surgen oportunidades.