

Posible Tratamiento para la Distrofia Miotónica

Le estamos enviando este estudio de investigación importante que se completó en Osaka, Japón y Polonia. Este estudio ha mostrado el primer tratamiento potencial de la distrofia miotónica por un medicamento de molécula pequeña aprobado por la FDA. Mientras que la prueba se hizo en células de ratón y ratones con Distrofia Miotónica tipo 1 inducida, se muestra prometedora en el tratamiento en pacientes con DM1. Se incluyen algunos aspectos destacados del estudio.

Resumen:

[Ann Clin Transl Neurol](#). 2015 Dec 10;3(1):42-54. doi: 10.1002/acn3.271. eCollection 2016.

La administración oral de Eritromicina disminuye la toxicidad del ARN en la distrofia miotónica.

[Nakamori M](#)¹, [Taylor K](#)², [Mochizuki H](#)¹, [Sobczak K](#)², [Takahashi MP](#)¹.

Información del Autor

Resumen

OBJETIVO:

La Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1) es causada por la expansión de una repetición de CTG en la región 3' no traducida de DMPK. Las transcripciones que contienen una repetición CUG expandida (CUG (exp)) dan como resultado una ganancia de función tóxica mediante la formación de focos ribonucleares que secuestran el factor de *splicing* alternativa *muscleblind* tipo 1 (MBNL1). Aunque varias moléculas pequeñas al parecer mejoran toxicidad del RNA, ningunos están listos para su uso clínico debido a la falta de datos de seguridad. A continuación, se realizó una prueba de reposicionamiento de drogas para identificar una molécula pequeña segura y eficaz para futuros ensayos clínicos de la DM1.

MÉTODOS:

Se examinó la potencia de moléculas pequeñas en la inhibición de la interacción entre CUG (exp) y MBNL1 por secuestro *in vitro* y ensayos de análisis volumétrico fluorescentes. Se estudió el efecto de los compuestos de plomo en las células modelo DM1 mediante la evaluación de la reducción de focos y rescate de *splicing*. También hemos probado sus efectos sobre missplicing y miotonía en ratones modelo DM1.

RESULTADOS:

De las 20 moléculas pequeñas probados, aprobadas por la FDA, la eritromicina mostró la mayor afinidad al CUG (exp) y una capacidad para inhibir su unión a MBNL1. La eritromicina

disminuye la formación de focos y *missplicing* rescatados en modelos celulares DM1. Tanto la administración oral y sistémica de la eritromicina en los ratones modelo DM1 mostró reversión de *splicing* y la mejora de la miotonía sin toxicidad. La administración oral a largo plazo de eritromicina en la dosis utilizada en los seres humanos también mejoró la anomalía de *splicing* en los ratones modelo DM1.

INTERPRETACIÓN:

El tratamiento de eritromicina oral, que ha sido ampliamente utilizado en los seres humanos con una excelente tolerabilidad, puede ser una terapia prometedora para la DM1.

He aquí algunos extractos del estudio. El estudio completo se puede descargar aquí.

*"La eritromicina también tiene un efecto anti-inflamatorio en el tracto respiratorio, y una dosis baja de tratamiento con eritromicina por vía oral a largo plazo ya ha sido bien establecida en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) con una excelente tolerabilidad. Debido a que un nivel de estado estacionario constante de un agente terapéutico podría proporcionar una inhibición continua de interacciones CUGexp-MBNL1, la administración oral a largo plazo de eritromicina sería una terapia más relevante y conveniente para DM1 en lugar de inyecciones parenterales periódicas. De hecho, se observó una corrección de *splicing* significativo en los ratones modelo DM1 con la administración de la dosis de eritromicina aprobado para uso humano (50 o 100 mg / kg por día, p.o.). Este es un resultado alentador que indica futuros ensayos clínicos de DM1, debido a que la dosis administrada a los ratones a largo plazo por tratamiento de Etilsuccinato, eritromicina oral, equivaldría a ~ 10 mg / kg por día para adultos humanos, basado en los cálculos de equivalencia de ratón a humanos, lo que está dentro del rango de dosis recomendada para los pacientes con EPOC".*

"En un estudio anterior, el éster etilsuccinato de eritromicina fue probado para mejorar el vaciado gástrico en pacientes con DM1 cuando se administra a una dosis de 50 a 200 mg / día durante 4 semanas. Si bien no se observó ningún cambio significativo en la velocidad de vaciado gástrico en el estudio, algunos de los síntomas gastrointestinales, como náuseas, capacidad de comer y diarrea, fueron atenuadas en pacientes con DM1. Aunque la dosis de eritromicina fue relativamente baja y los síntomas del músculo esquelético no fueron evaluados, estas mejoras podrían haber ocurrido a través de la neutralización de ARN tóxico".

Sin embargo, hay una advertencia cardiaca con esta droga!

La eritromicina se ha demostrado que induce la prolongación del intervalo QT en algunos pacientes mediante el bloqueo de los canales de potasio de rectificación retardada. Las anomalías de la conducción cardíaca son síntomas críticos en DM1, lo que a veces lleva a muerte súbita. Aunque la principal manifestación es la prolongación del intervalo PR y la

duración del QRS, varios estudios informan de un intervalo QT prolongado en DM1.⁴¹ Por lo tanto, se requiere una cuidadosa consideración de la indicación para el tratamiento y la observación cautelosa para la administración de la eritromicina en pacientes con DM1.

Los autores concluyen con la siguiente declaración:

"Nuestro estudio reveló que la eritromicina como la primera pequeña molécula aprobada por la FDA mejora la anomalía del splicing en DM1, según la dosis habitual para el uso humano. Además de su potencial para la terapia de combinación con oligonucleótidos antisentido que degradan el ARN tóxico, el tratamiento de eritromicina tiene ventajas clínicas distintas, ya que es eficaz por administración oral, es de bajo costo, y notablemente seguro, tal como lo indica su largo historial de uso para el tratamiento de infecciones y enfermedades pulmonares. Nuestros resultados indican buenas perspectivas para el futuro de la terapia DM1 mediante el uso de eritromicina. Por otra parte, la disponibilidad de información detallada con respecto a la seguridad de la eritromicina acelera la preparación de ensayos clínicos".

Los autores están planeando realizar estudios futuros con humanos. Traemos este importante estudio a su atención ya que la distrofia miotónica es lentamente progresiva Hasta que se vuelve la primera causa de muerte es la insuficiencia cardíaca súbita o respiratoria relacionada. Este medicamento puede ser un candidato para pacientes en el punto final de la vida o que tienen formas congénitas de la enfermedad