

Desarrollo de un alimento para usos médicos especiales para el tratamiento dietético de la distrofia miotónica tipo 1: MYO-DM

ABSTRACT

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es una enfermedad genética neuromuscular multisistémica con una prevalencia estimada de aproximadamente un millón de personas en función de su amplia variación étnica. Actualmente, no hay cura para los pacientes con DM1, sino tratamientos paliativos de la sintomatología. Myogem Health Company, S.L en 2017 lanzó al mercado un complemento alimenticio, MYO-DM, a base de una combinación binaria de cafeína y teobromina, a una proporción peso/peso muy concreta. La composición fue seleccionada mediante ensayos in vitro e in vivo en modelos de DM1 en *Drosophila*. Ahora, gracias a los resultados publicados del estudio clínico piloto intervencionista realizado, se puede fundamentar el expediente del producto alimenticio en investigación, no únicamente como complemento alimenticio, sino como “alimento para usos médicos especiales para el tratamiento dietético de la distrofia miotónica tipo 1”, cumpliendo las recomendaciones de la EFSA en el contexto del artículo 3 del Reglamento (EU) nº609/2013.

Introducción

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1 o enfermedad de Steinert, OMIM: 160900) es una enfermedad neuromuscular rara, la más prevalente dentro de las distrofias musculares en adultos (prevalencia media estimada: 1/8.000 nacimientos). Se trata de una enfermedad hereditaria que afecta los músculos y otros sistemas del cuerpo como el corazón, los ojos, el páncreas, etc. Clínicamente, la DM1 se caracteriza por una atrofia y debilidad muscular progresiva, la incapacidad de los músculos de relajarse rápidamente después de contraerse (miotonía), cataratas, y función anormal del corazón, entre otras; pudiendo llegar a limitar la esperanza de vida y la calidad de vida de los portadores de la enfermedad.

La DM1 es causada por mutaciones en el gen *DMPK* y heredada de manera autosómica dominante. La expansión [CTG]_n responsable de DM1 puede variar de 50 a más de 1000 repeticiones, y contribuye a una amplia gama de fenotipos diferentes.

Actualmente, no hay cura para los pacientes con DM1, sino tratamientos paliativos de la sintomatología, por lo que existen múltiples necesidades médicas no cubiertas en este colectivo de enfermos. Myogem Health Company, S.L en 2017 lanzó al mercado un complemento alimenticio, MYO-DM (Ilustración 1), a base de una combinación binaria de cafeína y teobromina, y que con los resultados del estudio reciente se puede fundamentar el expediente de alimento de uso médico especial destinado a la mejora de la calidad de vida de personas afectadas por la distrofia miotónica tipo 1.



Ilustración 1. Complemento alimenticio, MYO-DM.

Desarrollo del producto: efecto de las metilxantinas en modelos in vitro e in vivo de DM1

La composición se definió a partir de una cascada de selección que comprende ensayos in vitro e in vivo en modelos DM1 realizados secuencialmente, primero en xantinas individuales y luego en combinaciones de metilxantinas seleccionadas adicionales, filtradas para cumplir con las restricciones regulatorias vigentes. Las metilxantinas son metabolitos secundarios de plantas derivados de nucleósidos purínicos, y están presentes en casi 100 especies diferentes de plantas (entre ellas, *Theobroma cacao*, *Coffea arabica* y *Camelia sinensis*).

La combinación binaria que contenía cafeína y teobromina en relación molar 1:2, equivalente a la relación peso/peso 1:1.85, mostró el mayor efecto y un efecto sinérgico, y fue la seleccionada como la composición en el producto formulado. Esta composición demostró mediante ensayos in vitro e in vivo en modelos *Drosophila melanogaster* DM1:



- Aumento de los niveles de proteína MBNL1 y MBNL2 in vitro (MBNL1 está involucrada en el 80% de los mecanismos que regulan los efectos multisistémicos de la DM1).
- Rescate en la capacidad funcional de escalada y vuelo. La capacidad de vuelo se triplicó, lo que se tradujo en un rescate de alrededor del 60-70 % en la capacidad de vuelo en comparación con las moscas de control sanas sin DM1.
- Mejora en la cuantificación del área muscular de moscas modelo distróficas. En particular, se alcanzó una mejora de aproximadamente el 40 % en el área muscular de las moscas modelo de enfermedad.
- Rescate en casi todos los parámetros que miden la disfunción cardíaca en el modelo in vivo.
- Mejora en la esperanza de vida. La composición seleccionada fue capaz de aumentar la esperanza de vida en un 96% y la supervivencia media en un 65% en moscas distróficas en comparación con moscas de control sanas.

Estudio clínico observacional MD Project

La investigación del estudio clínico tuvo como objetivo la evaluación de la relación entre metilxantinas dietéticas y CVRS (Calidad de vida relacionada con la salud) en DM1.

La cohorte de estudio estuvo compuesta por 38 sujetos de 18 a 69 años (edad media, 45 ± 14 años), de ambos sexos (66% mujeres, 32% hombres), con diagnóstico previo de DM1, y 405 ± 261 (CTG)n recuento medio de repeticiones.

El estudio reveló que la ingesta de los participantes de los grupos de alimentos arroz, pasta, pan, verduras, frutas, legumbres, aceite de oliva y frutos secos no cumplían con la frecuencia de consumo recomendada por ASEM/FEEN en personas afectadas por enfermedades neuromusculares. Para los grupos de alimentos leche y derivados, pescado y carnes magras y huevos, las frecuencias de consumo se cumplieron adecuadamente e incluso superaron las pautas mencionadas, confirmando que la ingesta proteica se consideraba el activo más relevante en sus hábitos nutricionales.

En cuanto al consumo de metilxantinas en la dieta, el 86% de la cohorte informó consumir diferentes alimentos y bebidas con una frecuencia menor a moderada, mientras que el 14% no las consumía. La principal fuente de cafeína en la dieta fue el café, para el cual el 51 % de los participantes consumía al menos una porción al día de manera regular, lo que se tradujo en una mediana de $82,0 \pm 80,0$ mg de cafeína/día, con tendencias similares en ambos sexos. El consumo de teobromina fue casi insignificante ($0,9 \pm 13,2$ mg de teobromina mediana/día).

La cohorte de estudio sugiere niveles de calidad de vida realmente moderados ya que todas las puntuaciones medias

del cuestionario SF-36 se obtuvieron en el rango central de la escala, en el rango inferior de los puntajes de CVRS ya informados en DM1. 22 de los 38 participantes informaron un estado de salud regular (58 %), seguido de un buen estado de salud en 13 de los 38 participantes (34 %). Solo 2 de 38 participantes consideraron tener un muy buen estado de salud (5%) y ningún participante señaló un estado de salud excelente, aunque tampoco malo.

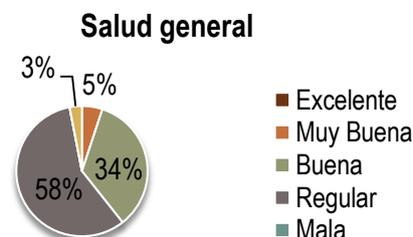


Ilustración 2. Salud general de los pacientes.

Al comparar las puntuaciones resumen del SF-36 en consumidores de metilxantinas versus no consumidores no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Sin embargo, curiosamente el consumo de metilxantinas en la dieta sí mostró una correlación estadísticamente significativa frente a las escalas SF-36 particularmente relacionadas con la salud emocional y mental ($p < 0,05$).

Estudio clínico piloto intervencionista MYODM-FSMP

El estudio clínico que tuvo lugar en el Hospital Universitario Donostia–Unidad neuromuscular, Departamento neurología, tuvo como objetivo proporcionar datos en humanos que documentaran los efectos sobre la CVRS, la fatiga y la hipersomnia del producto alimenticio formulado a base de cafeína y teobromina en el manejo nutricional de personas que viven con DM1, para respaldar las declaraciones de propiedades saludables del producto AUME (alimento para usos médicos especiales).

Participaron en este estudio un total de 30 sujetos con edades entre 28 y 72 años (edad media, 46 ± 10), de ambos sexos (37% mujeres, 63% hombres), con diagnóstico previo de DM1, 602 ± 73 (CTG)n de recuento medio de repeticiones y debilidad proximal media de leve a moderada (MIRS $3,0 \pm 1,1$).

Aunque el producto en investigación fue bien tolerado por la gran mayoría de los pacientes, el 20 % de los participantes abandonaron el estudio antes del plazo de seis meses debido a un factor externo, la pandemia de COVID-19, que afectó la normal evolución del ensayo clínico piloto. Aún así, la cohorte de estudio fue suficiente para extraer resultados, especialmente en hombres:



- El 75% de los pacientes hombres que terminaron el tratamiento del brazo activo disminuyeron su somnolencia diurna, con un promedio del 51% de mejora. Este efecto fue estadísticamente significativo en los hombres, mientras que, curiosamente, en las mujeres no se observó, probablemente debido a que el grupo era demasiado pequeño para fines estadísticos. Aún así, teniendo en consideración ambos géneros, el 63% de los pacientes que terminaron el tratamiento del brazo activo disminuyeron su somnolencia diurna, con un promedio del 33% de mejora.

La Ilustración 3 representa gráficamente las comparaciones de las puntuaciones de ESS (Epworth sleepiness scale) de los pacientes hombres del brazo activo al final del estudio (6 meses) en comparación con la situación inicial. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 24, considerando un resultado entre 0 y 6 normal, 7-8 somnolencia media, 9-24 somnolencia anormal/patológica.

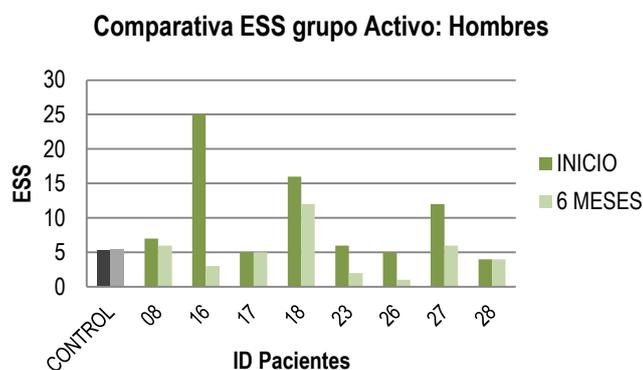


Ilustración 3. Comparativa de la puntuación EES al inicio y a los 6 meses de tratamiento con MYO-DM en hombres.

- Respecto a la función motora, los hombres del brazo activo experimentaron en la escala 6MWT (del inglés, *six-minute walk test*), un aumento estadísticamente significativo desde la visita inicial, en concreto, un aumento promedio de 53 metros más, equivalente a una mejora del 16%.

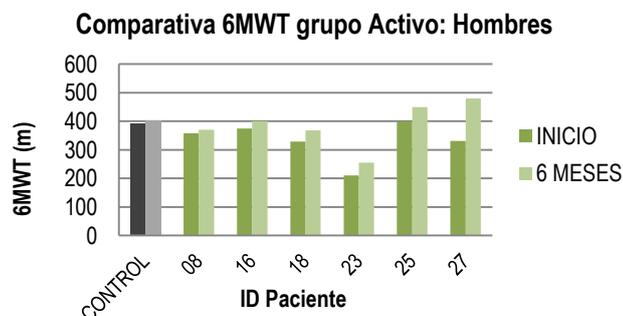


Ilustración 4. Comparativa de los metros recorridos en 6MWT al inicio y a los 6 meses de tratamiento con MYO-DM en hombres.

En el caso de las mujeres los resultados no son estadísticamente significativos. En los resultados generales de los pacientes que finalizaron el tratamiento teniendo en consideración ambos géneros se observa una mejora del 12% respecto al inicio del estudio.

- Los datos de los cambios en los niveles de colesterol total y triglicéridos pueden sugerir una tendencia a la disminución a lo largo del estudio. Aunque formalmente no son estadísticamente significativos, merecen una mayor evaluación en cohortes más grandes.

Conclusiones

Los datos obtenidos en el estudio clínico piloto intervencionista sugieren que la administración controlada y dosificada de cafeína y teobromina a lo largo del tiempo en el MYO-DM podría proporcionar mejoras significativas para disminuir la somnolencia diurna excesiva y aumentar la distancia recorrida, al menos en varones adultos con DM1.

Aunque el estudio abarcó un conjunto de datos limitados y los anteriores resultados alientan a que se realicen más ensayos clínicos en cohortes con un número mayor de mujeres, y de este modo poder revelar sin ambigüedades los efectos de género, este estudio permite tener los datos científicos necesarios para fundamentar la transformación del complemento alimenticio MYO-DM, en un alimento para fines médicos especiales para el control nutricional de la DM1.

Agradecimientos

Myogem agradece al Dr. Adolfo López de Munaín y al Dr. Roberto Fernández de la Unidad Neuromuscular Departamento neurología del Hospital Universitario Biodonostia, y a la Dra. Ioana Croitoru de Miaker Developments. Codigos estudio intervencionista: Protocolo RFT-MYO-2020-01, Ensayo clinicaltrials.gov: NCT0463468.

También agradecer al Dr. Rubén Artero y al Dr. Arturo López Castel del Grupo de Genómica Traslacional de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad de Valencia por el trabajo realizado en los modelos *in vitro* e *in vivo* de DM1.

Referencia del Estudio

Tesis Doctoral "Nutritional management of Myotonic Dystrophy Type 1" (2022 NIUB) autora Dra. Marta Pascual Gilabert*. Directores de Tesis: Dr. Josep Castells Boliart* y Dr. David Miguel Centeno*. Obteniendo la máxima cualificación con los miembros del tribunal de Tesis: Dr. Rafael Mañez Mendiluce**, Dra. Carmen Escolano Mirón***, Arturo López Castel****

* Myogem Health Company, S.L., Barcelona, España.

** Hospital Universitari de Bellvitge

*** Facultat de farmacia. Universitat de Barcelona.

**** Facultat de biologia. Universitat de Valencia

