

# ¿Qué es el síndrome de Alport?

## Resumen de la ponencia de la Dra. Roser Torra

**E**l síndrome de Alport es una de las nefropatías glomerulares, llamada así porque afecta al glomérulo, que es cada uno de los diminutos ovillos de capilares situados en el riñón donde se filtra la sangre y se elabora la orina. Forma parte de las enfermedades hematóricas porque suele presentar sangre en la orina, a causa de la alteración que presentan los glomérulos, que pueden deformarse lo suficiente como para permitir el paso de sangre hacia la orina, y una de las características del síndrome de Alport es que con cuadros catarrales o gripales la hematuria es más visible.

La superficie de filtrado de la sangre para obtener la orina es un sistema muy complejo que recibe el nombre de Barrera de Filtración Glomerular y está formada por tres partes fundamentales:

- El Endotelio que está en contacto con la sangre.
- La Membrana Basal Glomerular que es donde se sitúan los capilares y donde está el problema en el caso del síndrome de Alport.
- Los Podocitos que están en contacto con la orina.

La Membrana Basal Glomerular está formada por colágeno Tipo IV, que es la proteína más abundante en las membranas basales en general ya que conforma su estructura básica.

### ¿Cuál es el origen del síndrome de Alport?

Durante la fase embrionaria de la evolución del cuerpo humano, las membranas basales están for-

madas por un colágeno 121, la importancia es que en la fase embrionaria es débil, tolera mal la presión fuerte, por ese motivo, a medida que el organismo madura y envejece el colágeno endurece y pasa a ser colágeno del tipo 345 que soporta mejor la presión. En el síndrome de Alport esta evolución del colágeno no se produce. Los síntomas del síndrome de Alport son: Hematuria, problemas en el oído, en la función renal y en la vista, y todos ellos están relacionados con los problemas que genera la falta de colágeno de tipo IV.

El síndrome de Alport es una enfermedad genética con 3 patrones:

1. Ligada al sexo por una mutación en el cromosoma X (el más conocido)

El 20% de las mujeres afectadas con el síndrome de Alport entran a diálisis a los 60 años, y la sordera también es más frecuente en mujeres, y es así porque las mujeres tienen 2 copias del cromosoma X, y por lo tanto tienen más posibilidades.

Hay una variabilidad grande entre mujeres, eso es debido a que en la fase embrionaria algunos de los cromosomas X se inactivan de manera natural (para impedir que el sexo femenino tenga el doble de productos génicos que el sexo masculino, que posee una sola copia del cromosoma X), y en función de si se inactivan cromosomas X afectados o no afectados por la enfermedad, esta se desarrollará de manera más leve o más severa.

2. Recesivo no está relacionado al cromosoma X y por lo tanto afecta de igual manera a hombres que

a mujeres. Es la variante más grave que puede llevar a pacientes con 20 o 30 años a diálisis, y que para manifestarse, las dos copias del gen tienen que estar mutadas.

### 3. Variante dominante

Esta variante se puede manifestar de varias formas, es posible que no produzca ningún síntoma, solo hematuria, solo proteinuria o incluso que sea necesario un tratamiento de diálisis y trasplante renal, aunque la mayoría de pacientes con una sola mutación nunca lleguen a diálisis, y justamente por ese motivo es una gran desconocida, que suele estar infradiagnosticada. En esta variante, es muy difícil que haya afectación auditiva u ocular.

### ¿Cómo se puede diagnosticar el síndrome de Alport?

El síndrome de Alport tiene que tener un diagnóstico genético, no hay ninguna otra forma de que sea diagnosticado. Esta es una de las principales causas de su infra diagnóstico, pero es importante señalar que, en todas sus variantes, si no hay proteinuria (pérdida de proteína por la orina), no hay insuficiencia renal.

Es una enfermedad con una alta variabilidad intrafamiliar, por motivos que no se conocen, los miembros de una misma familia reaccionan de forma diferente al síndrome de Alport, y que la mutación de los mismos genes puede conllevar pronósticos totalmente distintos.

Aún no se conocen los factores que intervienen en esta variabilidad en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

### ¿Qué tratamientos hay para el síndrome de Alport?

#### Tratamientos específicos

De momento no existen tratamientos específicos para tratar el síndrome de Alport, que tendrían que

ser tratamientos orientados a cubrir los defectos en el colágeno de la membrana basal glomerular, pero no existe este medicamento, que tendría que ser un medicamento huérfano.

Un medicamento huérfano es aquel medicamento destinado a tratar, diagnosticar o prevenir una enfermedad rara y enfermedad rara se define por la que afecta a menos de 5 por cada 10.000 habitantes. Si no consideramos la probabilidad de que la variante dominante de síndrome de Alport sea más común que enfermedades como la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (que es la única de las enfermedades renales genéticas que no es rara, ya que afecta a uno de cada 1.000 habitantes), lo cual no está demostrado, hablamos de una enfermedad rara. La designación de medicamento huérfano está avalada por la agencia europea del medicamento.

Crear un medicamento huérfano conlleva una media de 12 años desde el inicio de los primeros estudios clínicos, sólo un 4,9% llegan a ser aprobadas y el coste medio es de 2,7 billones de euros. Aunque fabricar este tipo de medicamentos es muy caro, existen una serie de estímulos para hacerlo, como su elevado precio o el poder mantener la patente durante más años, y este conjunto de factores son los que hacen que la industria farmacéutica vaya sacando algunos medicamentos específicos para enfermedades como Alport, a pesar del bajo número de pacientes que lo van a necesitar.

#### Tratamientos genéricos o más inespecíficos

Lo que sí se hace es ensayar y usar fármacos que frenen el deterioramiento del riñón, o traten la fibrosis renal y la inflamación renal, y eso permite a la industria farmacéutica trabajar en ensayos clínicos para medicamentos huérfanos que luego también serán aplicables a enfermos renales de otras enfermedades.

Hay dos grandes grupos que se usan siempre en el síndrome de Alport porque se ha demostrado ampliamente que funcionan muy bien retrasando el deterioro de la función renal por el control que realizan de la tensión arterial, por la reducción de pérdida de proteína por la orina, por la protección que realizan sobre el riñón y retraso de su deterioramiento:

1. Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) funcionan bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es decir, el mecanismo bioquímico que "da la orden de tensarse" a las arterias. Esta familia de medicamentos es la de los fármacos con nombres terminados en "-pril" (enalapril, enalapril, lisinopril, ramipril...).

2. Antagonistas de los Receptores de Angiotensina dos: (ARA-II) Es la familia de los "-sartanes": valsartán, losartán, candesartán, irbesartán, telmisartán. Los antagonistas de los receptores de angiotensina-II funcionan bloqueando el mecanismo renina-angiotensina directamente sobre las arterias: se forma angiotensina, pero no se le deja funcionar.

### **¿Qué tratamientos están en estudio o en fase de aprobación para el síndrome de Alport?**

#### **Bardoxolone**

La Bardoxolone es un fármaco inespecífico que parece prometedor para el tratamiento de la enfermedad renal genética porque tiene un efecto antiinflamatorio sobre el riñón, antioxidante, mejora la producción de energía y reduce la fibrosis renal, al parecer, sin apenas efectos secundarios. El proyecto de aprobación argumenta que aumenta la superficie de filtración glomerular sin afectar la presión sobre el capilar y que tiene efectos antifibróticos.

Por un defecto de forma en el estudio clínico, la FDA Americana frenó su aprobación a la espera de que se repita rectificando los errores del primer estudio, aunque parecía que mejoraba el filtrado renal en el primer estadio del tratamiento.

Se están realizando nuevos estudios con Bardoxolone en síndrome de Alport, Poliquistosis Renal Autosómica Dominante sobre todo a la espera de que arrojen resultados positivos que posibiliten la aprobación de la Bardoxolone.

#### **Anti-miRNA-21 (MicroRNA)**

Este ensayo clínico está en marcha en su fase 2 y consiste en un pequeño trocito de RNA que regula que se fabrique o no se fabrique una proteína. Aunque las personas que participan en el estudio no han tenido problemas de efectos secundarios, el ensayo aún no dispone de suficientes resultados para poder compartir. Debemos esperar a fases más avanzadas del ensayo.

#### **Tratamiento con células madre**

La investigación en este ámbito, aunque ya existe, no está cerca de arrojar resultados en el síndrome de Alport. Aunque se intuye que podría ser la respuesta adecuada para prevenir esta enfermedad, no se ha encontrado ninguna forma de modificar la función de los genes defectuosos.

#### **Investigación relacionada con la neutralización de la proteína IL-11**

La proteína IL-11 es una citoquina aislada en 1990. Las citocinas son pequeñas proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas. Cuando se liberan, le envían una señal al sistema inmunitario para que cumpla con su función.

Están apareciendo nuevas y relevantes investigaciones (por el momento en ratones) que parecen muy prometedoras para el tratamiento del síndrome de Alport, basadas en la evidencia de que la neutralización de esta IL-11 mejora la función renal y aumenta la esperanza de vida de ratones afectados con esta enfermedad.