



Neurologic Features of TSC¹⁻³

Seizures	>80% of cases - Often begin at <1 year of age – Infantile spasms (~40% of cases): often 4 to 6 months of age; <2 years of age
Intellectual disabilities	~50% of cases
Autism spectrum disorder	30% to 50% of cases
TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND)	>90% of cases - Manifestations include ADHD, OCD, aggression, sleep disturbances, learning disabilities, depression, anxiety, bipolar disorder, etc

1. Curatolo P et al. *Lancet Neurol*. 2015;14:753-765. 2. Specchio N et al. *Front. Neurol*. 2020;11:639. 3. deLoraine P et al. *Ann J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;178:309-320.

PeerView.com

Copyright © 2000-2021, PeerView

Other TSC Features Associated With High Morbidity and Reduced Quality of Life^{1,2}

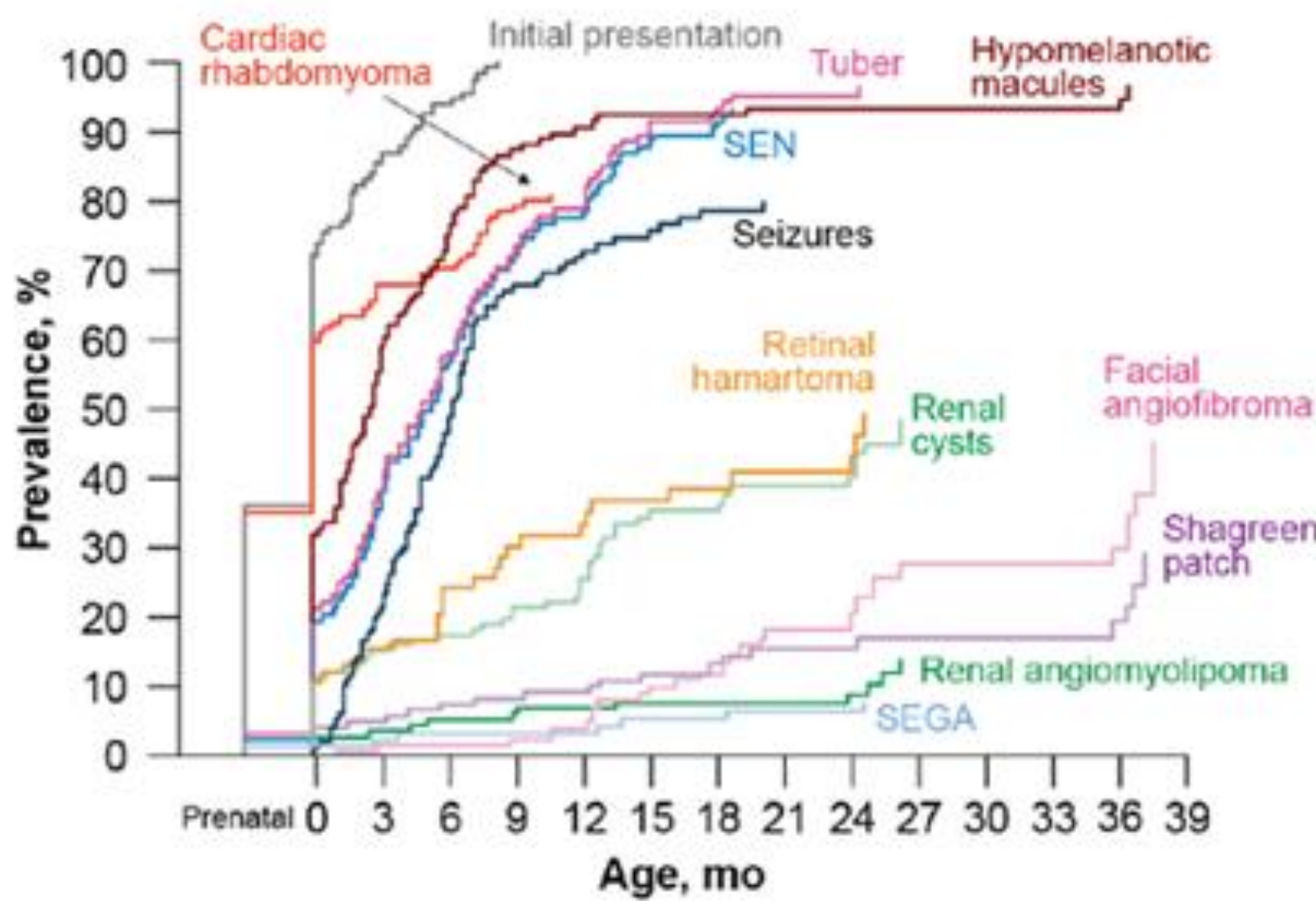
	Angiomyolipomas found in the kidneys of 80% of patients with TSC - Some patients develop large tumors that can cause significant health problems in adulthood - PKD1/TSC2 contiguous gene deletion syndrome leads to aggressive polycystic kidney disease in some children with TSC
	Cystic changes consistent with LAM found in lungs of 40% of women with TSC - Onset after puberty - Risk of LAM increases with age
	Facial angiofibromas occur in 75% of patients and become more prominent at puberty Can be disfiguring and cause significant distress and reduced quality of life in affected individuals

1. Malaga-Dieguez L et al. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:91-95. 2. Cuddeboe CJ et al. *Chest*. 2013;144:578-585.

PeerView.com

Copyright © 2000-2021, PeerView

Age of Onset or Recognition of TSC Features in Infants



EL HORIZONTE TERAPÉUTICO EN ESCLEROSIS TUBEROSA

INHIBIDORES DE mTOR (mammalian target of rapamycin).

En las células normales, la cascada de señalización de mTOR (también conocida como la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa [PI3K]/proteína quinasa B [Akt]/mTOR) juega un papel importante en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular . Los estimulantes, como los factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento similar a la insulina-1, se unen a los receptores de tirosina quinasa, lo que conduce a la fosforilación de PI3K. Esta activación de PI3K da como resultado una cascada de eventos de fosforilación, lo que resulta en la activación de Akt, que a su vez inhibe el complejo TSC1/TSC2, que regula negativamente mTOR al actuar como una proteína activadora de GTPasa hacia el homólogo de Ras enriquecido en el cerebro (Rheb) , un regulador directo y positivo de mTOR. Como resultado, la inhibición del complejo TSC1/TSC2 da como resultado la sobreactivación de mTOR, lo que lleva al crecimiento y proliferación celular. Dos proteínas adicionales, la neurofibromina codificada por NF1 y la Merlin codificada por NF2 , también actúan como reguladores negativos de la vía mTOR.

mTOR forma dos complejos multiproteicos distintos, mTORC1 y mTORC2, que se diferencian por sus socios de interacción (proteína reguladora asociada de mTOR [RAPTOR] para mTORC1 y compañera insensible a la rapamicina de mTOR [RICTOR]/SIN1 para mTORC2), selectividad de sustrato y sensibilidad a la rapamicina (sirolimus) y sus análogos (p. ej., everolimus). Los efectos posteriores de mTORC1 incluyen la transcripción de genes y la traducción de proteínas, la proliferación y supervivencia celular, y la angiogénesis, mientras que se cree que mTORC2 media en la dinámica del citoesqueleto. La desregulación de la vía mTOR se ha implicado en el desarrollo de muchos tipos de cáncer, incluido el CET, junto con otros trastornos neurológicos. El TSC es causado por una mutación en el gen TSC1 o TSC2 , cuya pérdida desencadena la activación constitutiva de la vía de señalización mTOR, lo que conduce a un crecimiento/proliferación celular anormal y la posterior formación de lesiones hamartomatosas. El descubrimiento de la relación entre TSC1/TSC2 y mTOR ha resultado en importantes avances clínicos en el uso de inhibidores de mTOR, particularmente sirolimus y su análogo everolimus, para el tratamiento de varias manifestaciones de CET. El sirolimus y el everolimus funcionan uniéndose y formando un complejo con la proteína 12 de unión a FK506 (FKBP12) que luego inhibe mTORC1. La experiencia con sirolimus en el tratamiento de SEGA se evaluó en informes de casos y como criterio de valoración secundario en un ensayo de fase dos con un pequeño número de pacientes. En estos casos, sirolimus demostró una regresión observable de las lesiones SEGA.

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0596-2>

ESTRACTO PURIFICADO DE CANNABIDIOL

Cannabidiol, ha sido autorizado como tratamiento concomitante de crisis asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el Síndrome de Dravet (SD) junto con clobazam, para pacientes desde los 2 años de edad. La relevancia clínica del efecto del cannabidiol sin clobazam en las variables estudiadas no ha sido establecida por lo que debe ser administrado siempre en asociación. La mayor eficacia de la combinación de los dos fármacos parece deberse a una interacción farmacocinética. El cannabidiol asociado a clobazam, comparado con placebo, ha mostrado reducir la frecuencia de crisis de caída en SLG y de crisis convulsivas en SD (con unos valores en reducciones de riesgo asociado al tratamiento de 0,46-0,70), en pacientes con un insuficiente control de las crisis [cuyas medianas basales en 4 semanas eran de 36 crisis primarias (crisis de caída en SLG y crisis convulsivas en SD) y de 94 crisis totales] a pesar del tratamiento con una mediana de 3 FAEs. Los antiepilépticos más utilizados fueron clobazam, valproato, levetiracetam y lamotrigina en los pacientes con SLG y valproato, clobazam, estiripentol en los pacientes con SD. En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron somnolencia, disminución del apetito y de peso, diarrea, fiebre, cansancio y vómitos. Se ha observado un aumento de transaminasas y del riesgo de hepatotoxicidad, sobre todo cuando se administra conjuntamente con ácido valproico. Por tanto, se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento y en caso de que se eleven, suspender o reducir el tratamiento hasta su normalización.

Dado que estas patologías cursan con dificultad para controlar las convulsiones a pesar de estar recibiendo tratamiento con antiepilépticos, se hace necesario disponer de nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos para el control de la sintomatología de estas enfermedades minoritarias. Así mismo, se deberían contemplar medidas no farmacológicas como la dieta cetogénica o la estimulación del nervio vago, entre otras. En conclusión, y teniendo en cuenta su perfil de eficacia y seguridad, cannabidiol es una opción adecuada como terapia añadida (tratamiento concomitante) al tratamiento con clobazam a dosis máximas eficaces toleradas (de CBD junto a CLB) en pacientes a partir de los 2 años con convulsiones asociadas a SLG o SD y con resistencia a 3 fármacos antiepilépticos. Ahora también en Esclerosis Tuberosa. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_43-2021-cannabidiol.pdf

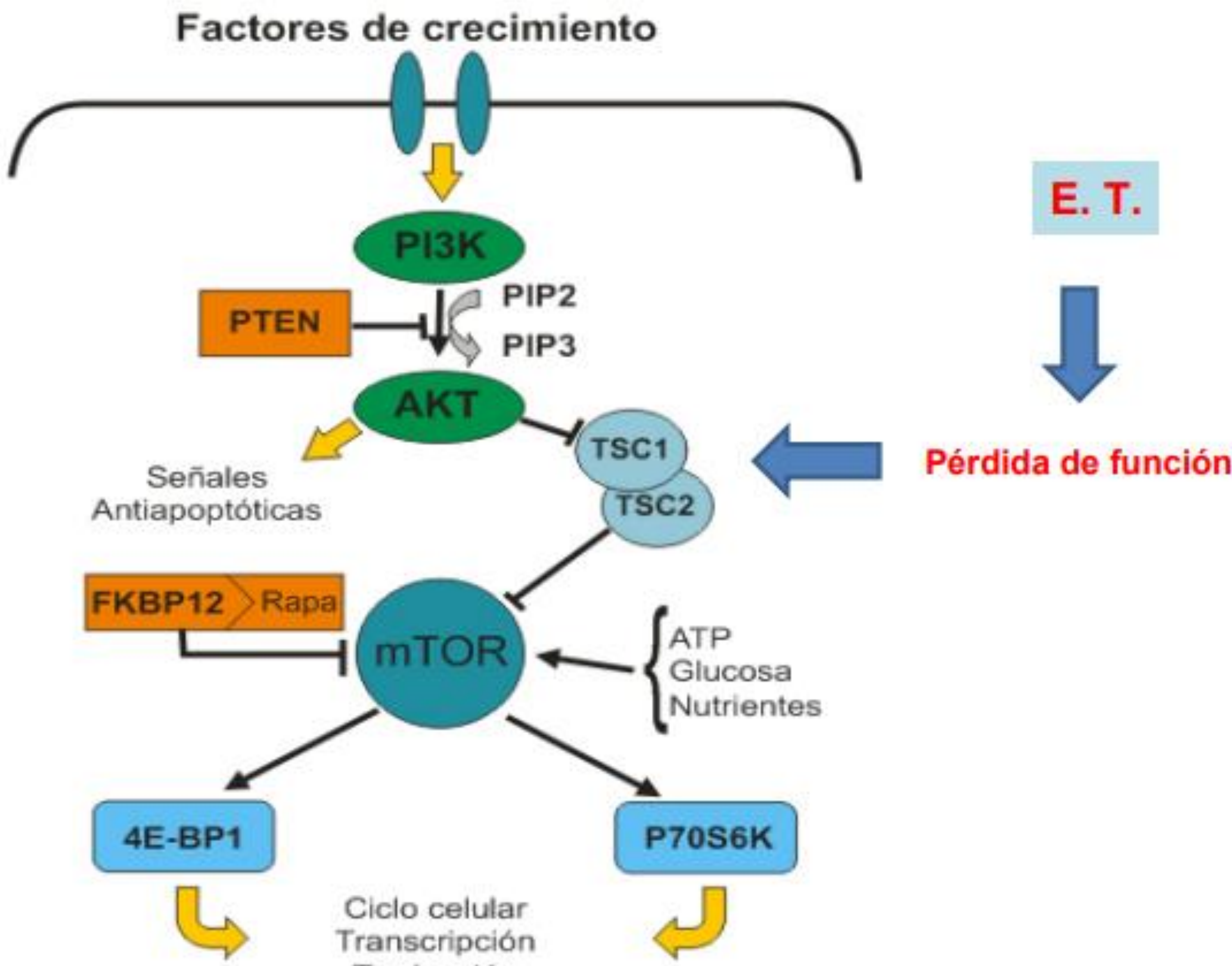
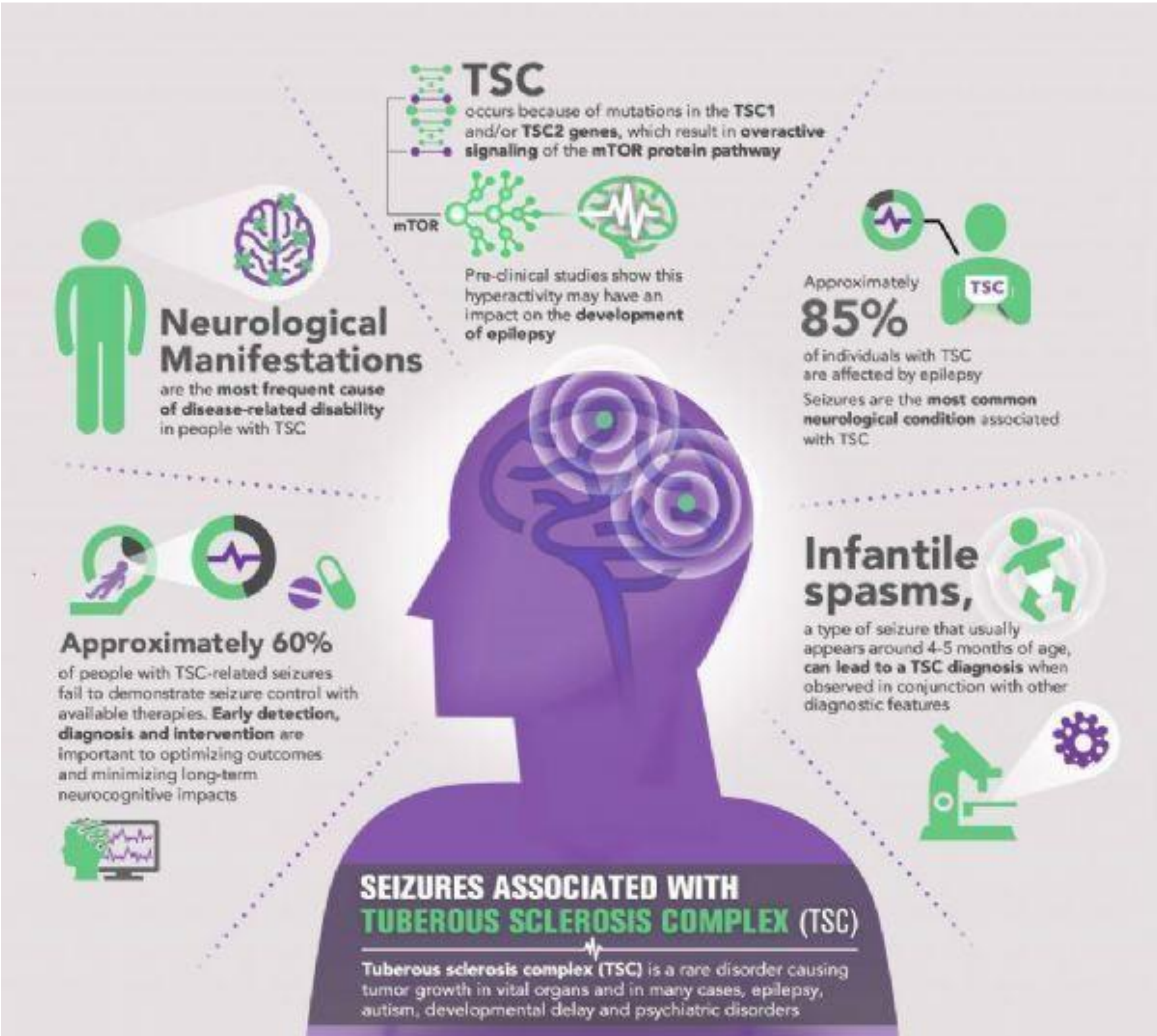


Figura 1. Vía de transducción de señales de mTOR (PI3K, fosfatidilinositol 3-quinasa; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina en deleción en el cromosoma 10; TSC, complejo de la esclerosis tuberosa; mTOR, blanco de la rapamicina en los mamíferos; FKBP12, proteína fijadora de FK506 12; 4E-BP1, proteína fijadora de e1F4E 1; p70S6K, proteína p70 S6 cinasa)



GANAXOLONA

CBD FULL ESPECTRUM

Actualmente se encuentra en marcha Ensayo en fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo del tratamiento adyuvante con ganaxolona (GNX) en niños y adultos con epilepsia relacionada con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) (TrustTSC). Los estudios clínicos han demostrado que GNX tiene actividad anticonvulsiva con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable en el intervalo de dosis de 900 a 1800 mg en adultos y niños. Además, GNX reduce las crisis epilépticas en niños con EI y epilepsia pediátrica resistente al tratamiento. En un estudio abierto, los participantes pediátricos de 2 a 60 meses de edad con crisis epilépticas resistentes y antecedentes de EI recibieron tratamiento con dosis de GNX de hasta 36 mg/kg durante un máximo de 3 meses. Hubo 15 participantes con antecedentes de EI que completaron el tratamiento; 5 de los 15 participantes tuvieron una disminución con respecto al inicio en el número de espasmos ≥50 %, 5 tuvieron una disminución del 25 % al 50 % y 5 tuvieron una disminución <25 %. Hubo 1 participante que dejó de tener espasmos y 1 que no respondió (con una disminución <25 %) estuvo libre de espasmos de las semanas 2 a 7.

Además de su actividad anticonvulsiva, se ha demostrado que GNX reduce la ansiedad, la hiperactividad y la atención en niños con síndrome de X frágil. Se producen problemas de comportamiento similares en personas con CET, con tasas de aproximadamente el 50 % para el TDAH y el TEA. Es posible que el tratamiento con GNX aumente la señalización mediada por GABAA y, posiblemente, mejore los síntomas neuroconductuales en personas con CET.

<https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>

Próximo Ensayo: Tratamiento, con extracto de cannabis de espectro completo, de la epilepsia refractaria asociada a complejo Esclerosis Tuberosa (CET). <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html> En los últimos años, se ha observado un resurgimiento del interés por el potencial terapéutico de los compuestos derivados de la planta de cannabis. Específicamente, el compuesto no psicoactivo cannabidiol (CBD) ha mostrado ser un antiepiléptico prometedor con nuevos mecanismos de acción y un perfil de efectos secundarios favorable. Las terapias basadas en cannabinoides ya están aprobadas para condiciones tan diversas como espasticidad, náuseas y dolor. Una abundancia de pruebas preclínicas y datos anecdóticos humanos, apoya el uso de cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia. En el estudio de los Doctores Ethan Russo y Geoffrey w.Guy (3) se examina el conocimiento actual de los efectos fisiológicos y clínicos del tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) y presenta una justificación para su combinación. Se exploran los efectos de los receptores de cannabinoides y vaniloides, así como mecanismos no receptores, como la capacidad de THC y CBD para actuar como sustancias antiinflamatorias independientes de la inhibición de ciclooxigenasa (COX).

Se demuestra que el CBD antagoniza algunos efectos indeseables del THC incluyendo intoxicación, sedación y taquicardia, a la vez que aporta propiedades analgésicas, antieméticas y anti-carcinógenas. En los ensayos clínicos modernos, esto ha permitido la administración de dosis más altas de THC, proporcionando pruebas de la eficacia clínica y la seguridad de los extractos a base de cannabis en el tratamiento de la espasticidad, dolor Neuropático/central y síntomas del tracto urinario inferior en la esclerosis múltiple. Además, se estudian las perspectivas para la futura aplicación de extractos enteros de cannabis en neuroprotección, Se apoya la hipótesis de que la combinación de THC y CBD aumenta la eficacia clínica y reduce los eventos adversos. Hay dos variedades de la planta, la cannabis sativa y la cannabis indica, que contienen cerca de 489 compuestos, de los cuales existen aproximadamente 113 diferentes cannabinoides. De estos, el psicoactivo tetrahidrocannabinol (THC, aislado en 1964) y el no-psicoactivo cannabidiol (CBD, aislado en 1963), son los más importantes y se encuentran en variables concentraciones en las diferentes cepas de la planta de cannabis.. La razón entre ambos determina los efectos terapéuticos y los efectos psicoactivos.

Se conoce que el sistema endocannabinoide está compuesto por algunos cannabinoides endógenos como la anandamina y el 2araquidonoilglicerol, y por sus receptores, siendo CB1 y CB2 los más conocidos. El receptor CB1 está altamente expresado en el sistema nervioso central. Se ubica en diferentes tipos neuronales, principalmente en los ganglios de la base, la sustancia nigra, el globo pálido, el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral. El conocimiento del receptor CB2 es mucho más limitado. Se sabe que está presente en células inmunes, tanto del sistema nervioso central como en la periferia. Su rol aún no se ha establecido claramente. Adicionalmente, se conocen otros receptores que tendrían relación con un rol antinociceptivo y vías metabólicas variadas.

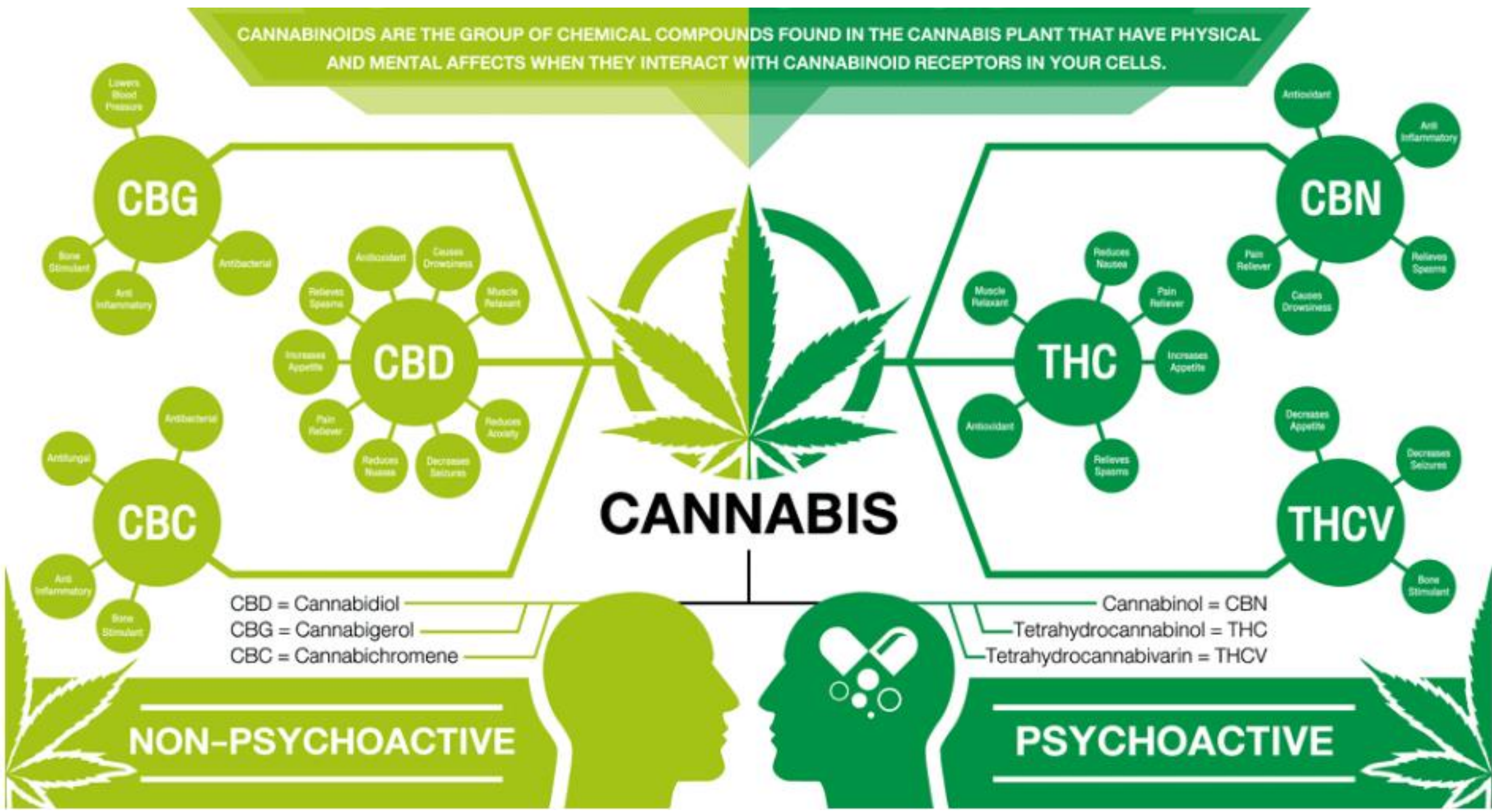
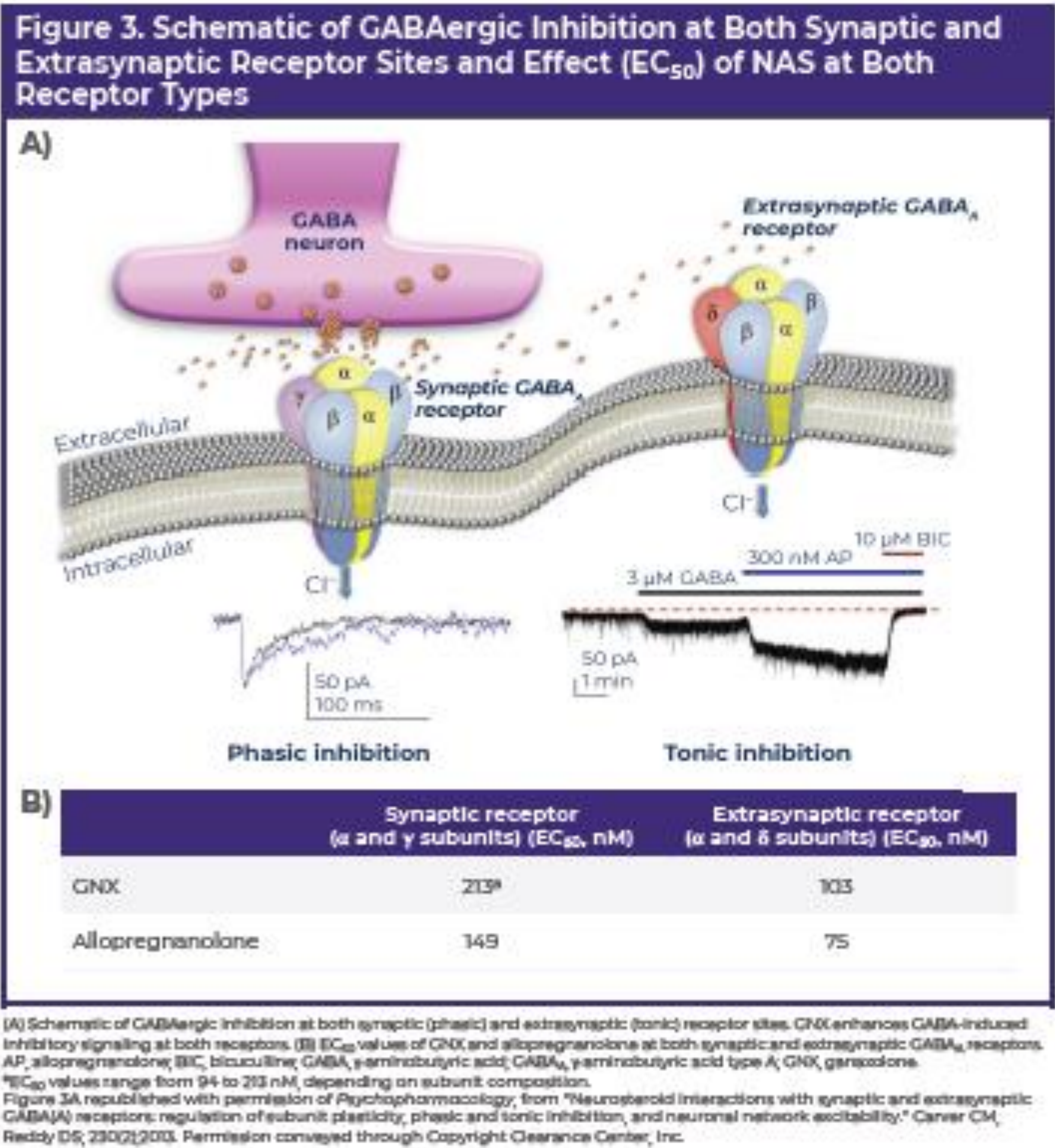


Figure 5. Change in Total EEG Power in Animals Induced With Status Epilepticus and Treated With Vehicle

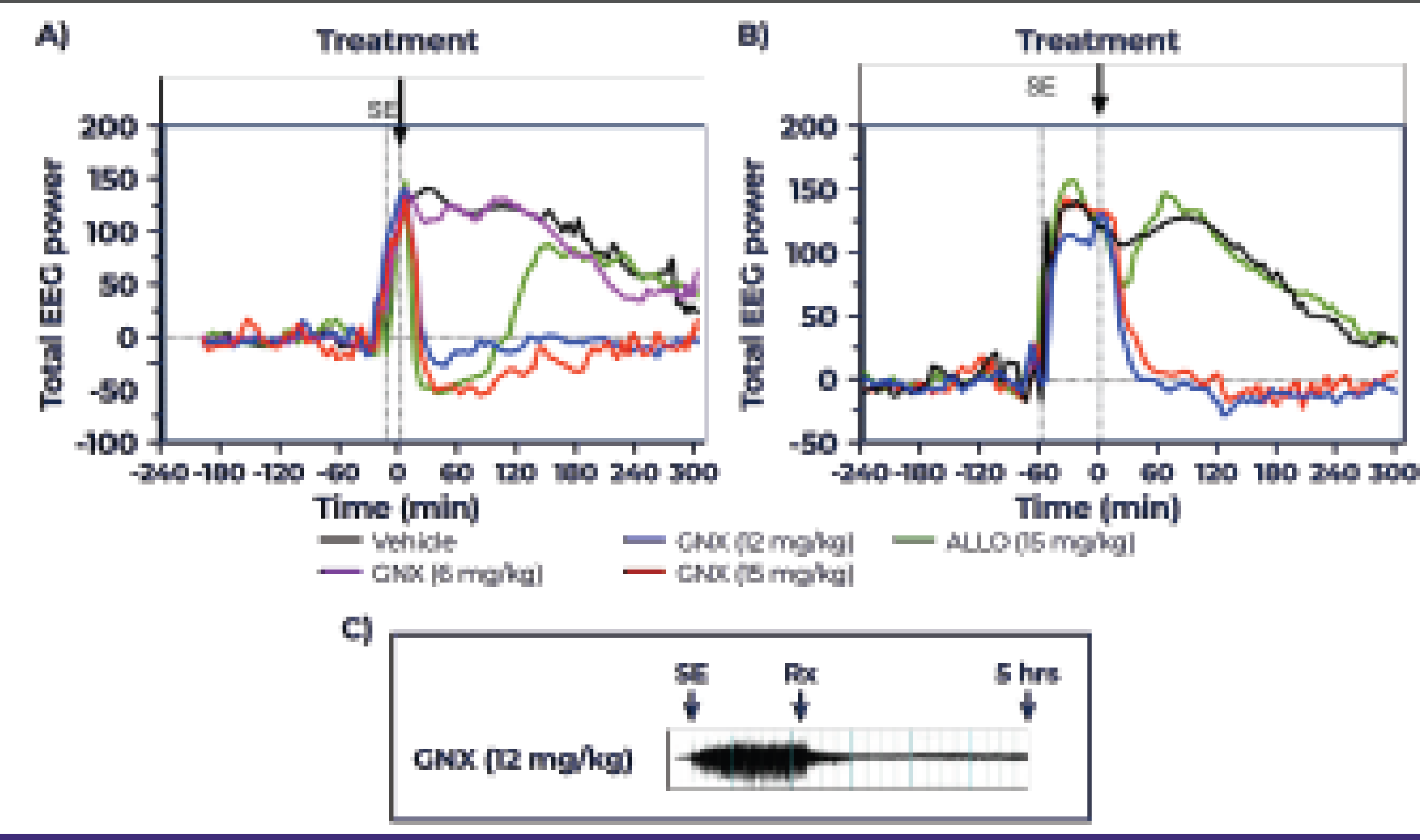
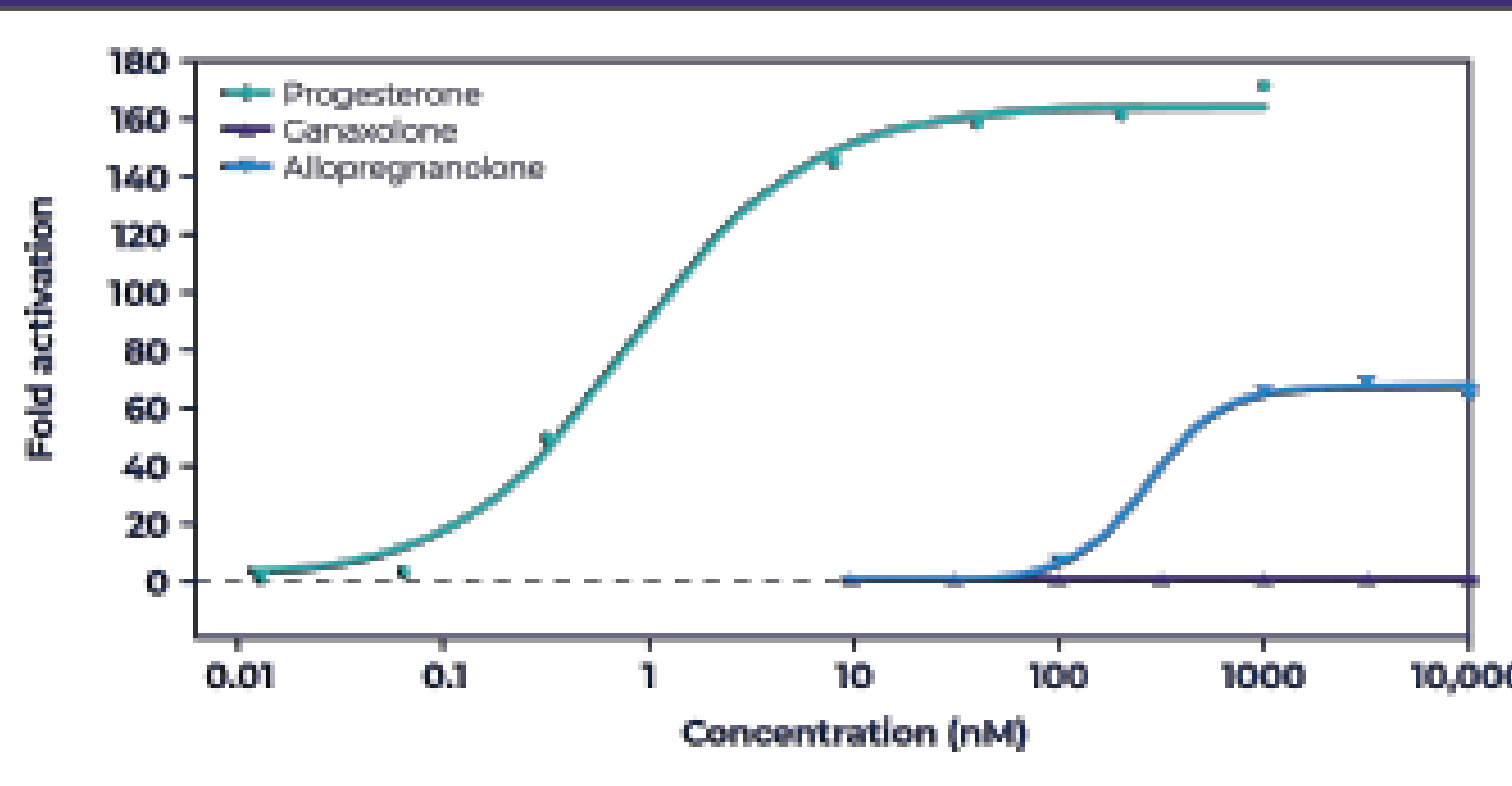


Figure 4. Activity of Progesterone, Allopregnanolone, and Ganaxolone at the Nuclear Progesterone Receptor



La mayor parte de los datos obtenidos a partir de estudios pre-clínicos muestran de forma convincente que los dos principales cannabinoides biológicamente activos; THC y CBD, tienen propiedades antiepilépticas. El Dr. Mechoulam, pionero en la investigación de las propiedades del cannabis y cannabinoides, publicó un artículo en Science en el año 2003 comentando el nuevo descubrimiento de Marsicano y colaboradores, sobre la activación de receptores cannabinoides realizada por el cannabinoide endógeno anandamida, que protege contra el daño por excitotoxicidad destrucción de neuronas por sobre activación) en un modelo de epilepsia inducido en ratas . El mismo año, otro estudio reafirmó la capacidad antiepiléptica de los cannabinoides; los autores del estudio señalaron: “Estos datos indican no sólo la actividad antiepiléptica de los cannabinoides aplicados exógenamente pero también sugieren que el tono cannabinoide endógeno modula la terminación y duración de la crisis a través de la activación del receptor CB1” (Wallace et al., 2003). Un estudio anterior demostró que la anandamida (un cannabinoide endógeno), tiene actividad antiepiléptica en un modelo animal (Wallace et al., 2002).

Experimentos en modelos de epilepsia en ratas demostraron una reducción significativa de la actividad epileptica, así como también una supresión en la actividad epileptiforme en células cerebrales inducida por el Δ9 Tetrahidrocannabivarin (THCV) Hill et al. 2010) llegaron a la conclusión: "Los resultados de este estudio multicéntrico sobre el tratamiento de la epilepsia intratable con CDB en una población de niños y adolescentes son muy prometedores. Se necesitan más ensayos clínicos prospectivos, bien diseñados usando cannabis medicinal enriquecido en CBD".

¿Qué es el efecto séquito?

El llamado efecto séquito (o entourage effect) es un término utilizado por vez primera en un estudio sobre la interacción entre diversos compuestos presentes en el cannabis, estudio que fue publicado en julio de 1998 en el European Journal of Pharmacology. Dicho texto (An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity) fue redactado por investigadores y científicos de la talla del profesor Raphael Mechoulam o Shimon Ben-Shabat entre otros, y demuestra el incremento en la actividad de un cannabinoide concreto gracias a la presencia de otro compuesto, en este caso los ésteres de un ácido graso. Sin embargo, y a medida que la investigación ha ido avanzando a lo largo de los años, se ha acuñado este término para referirse a la interacción o sinergia entre los diversos cannabinoides, terpenos y flavonoides presentes en la planta y que definen los efectos del cannabis.

En definitiva, y como veremos a continuación con más detalle, se trata de un principio por el que la asociación entre los distintos compuestos presentes en la marihuana puede potenciar (o mitigar) el efecto de cada uno de ellos, mejorando en muchos casos el conseguido con la administración de cannabinoides aislados. Un ejemplo clásico de esto se encuentra en la potenciación de los efectos de los fitocannabinoides cuando THC y CBD son administrados conjuntamente, pues se llega a un nivel de efectividad imposible en el caso de usar los dos compuestos por separado, además de evitar algunos de los efectos adversos o no deseables del primero. Por ello, cada vez más pacientes buscan variedades de cannabis con un abanico de cannabinoides y terpenos más amplios, de manera que se aseguran conseguir esta interacción entre las diversas moléculas y, por tanto, un efecto más potente y efectivo desde el punto de vista medicinal.

Ethan B. Russo, eminente neurólogo estadounidense y apasionado estudioso del cannabis, es otro de los muchos investigadores que apuestan por el efecto séquito como manera de conseguir sacar el verdadero partido que el cannabis puede ofrecer a miles de pacientes. Según sus estudios, el efecto séquito puede ser de gran utilidad para tratar un elevado número de dolencias, como el dolor, la inflamación, la depresión, la ansiedad, diversos casos de adicción, la epilepsia, el cáncer o las infecciones causadas por hongos o bacterias. Aunque cuidado, también recalca lo siguiente: el THC o tetrahidrocannabinol sigue siendo imprescindible para conseguir los mejores resultados, se trate de la combinación de compuestos que se trate. Según este investigador, la administración de CBD junto a THC mitiga de manera ostensible los posibles efectos psicóticos (o de ansiedad/paranoia) que puede causar este último en caso de ser administrado de manera aislada.

<https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/5/1/e001234>
<https://neurologia.com/noticia/8434/el-tratamiento-con-cannabis-medicinal-de-planta-entera-puede-reducir-en-un-86-la-frecuencia-de-crisis-epilepticas-en-pacientes-pediatricos>

