

AGOSTO 2020

Actualización 3

No hay mal que por bien no venga: actualización del proyecto AAV agosto de 2020

El proyecto de AAV sigue avanzando y ambos hemos progresado, y algunos desarrollos inesperados para informar.

Una actualización – ¿Qué es el Proyecto AAV?

El Proyecto AAV se originó como el mejor camino hacia una terapia viable para los niños que ya viven con enfermedades ATP1A3 (por ejemplo: Hemiplejia Alternante de la Infancia). Comenzó después de más de 6 meses de investigación intensiva de nuestro equipo científico sobre opciones terapéuticas. Esencialmente, las únicas dos opciones reales eran los medicamentos y las terapias genéticas.

- La investigación de medicamentos incluye (A) medicamentos diana y (B) medicamentos no diana, pero es una propuesta cara. El coste para encontrar medicamentos nuevos para nuestras enfermedades relacionadas con ATP1A3 es enorme (por ejemplo 6,6 mil millones de dólares para fibrosis quística). Otros retos incluyen inexactitudes del modelado in-silico, costoso cribado de bajo rendimiento, dificultad para reducir grandes bibliotecas de drogas a las que podrían funcionar, etc.
- Una opción más viable son las terapias genéticas, que incluyen (A) la entrega de transgen (como la terapia génica mediada por AAV), (B) opciones de eliminación (como antisentido oligonucleótidos) y (C) edición de genes (como CRISPR). El más inmediato y rentable de la entrega transgénica a través de genes mediados por la terapia AAVa – **esto es lo que hemos estado llamando «El Proyecto AAV».**

Seguimos avanzando, pero también experimentamos varios resultados imprevistos. En la siguiente actualización verá que no hay mal que por bien no venga.

Primavera y verano: comenzó la fase de prueba inicial

El 10 de marzo de 2020, el Laboratorio Jackson («JAX») expandió nuestra colonia de ratones ATP1A3 usando FIV. Esperábamos que nacieran 200 ratones, y aproximadamente la mitad de ellos albergarían una mutación D801N en ATP1A3 y síntomas presentes de AHC. Esto es lo que ocurrió:

- 198 ratones nacieron el 29 y 30 de marzo

- Sin embargo, las pruebas en sus secuencias genéticas mostraron que JAX había usado esperma de primera generación en lugar del esperma de segunda generación previsto para producir la colonia.
- Esto resultó en solo 37 ratones con Hemiplejia Alternante de la Infancia. Once de estos murieron antes de empezar la prueba, dejando muy pocos ratones para una estadística significativa.
- Aún pudimos recopilar información valiosa de este tamaño de muestra más pequeño.

Debido a su error, JAX acordó pagar tanto por la expansión de FIV como por un estudio piloto en los 26 ratones de Hemiplejia Alternante de la Infancia. Inyectaron a nuestros ratones con uno de nuestros vectores AAV y los probó para un rescate sin coste para el proyecto. A pesar de que retrasó el proyecto, aprendimos muchísimo.

Descubrimientos importantes antes de las pruebas costosas

En los experimentos que siguieron en el estudio piloto de JAX, los ratones tratados con la terapia vector mostraron:

- Algunos datos iniciales de peso corporal marginalmente mejores, recuperación de distonía y datos de la marcha.
- Sin embargo, un porcentaje significativo de ratones inyectados murieron, incluidos los ratones de control (aquellos que recibieron un vector vacío «similar al placebo») y ratones tratados (aquellos que recibieron el vector terapéutico).
- Muchos de esos ratones murieron durante un traslado de la instalación de almacenamiento a la instalación de las pruebas de comportamiento, probablemente debido al estrés del traqueteo de la jaula, ruidos, luces brillantes, etc., similares a los estímulos que estresan a nuestros hijos.
- Otras causas de muerte podrían estar relacionadas con el trauma de la cirugía cerebral en un ratón. modelo propenso a convulsiones y muerte súbita o por problemas con el vector.

Ahora estamos calibrando las numerosas variables en juego. Estas incluyen identificar la causa de muerte en nuestros ratones, la adecuación de la distribución y expresión de nuestra vectores en el cerebro del ratón, toxicidad potencial de nuestros vectores, la secuencia de ADN óptima de nuestros vectores (incluido el análisis de promotores), especificidad de expresión de nuestros vectores (expresión en las partes correctas del cerebro y sin expresión en las partes incorrectas), pruebas de dosis para asegurarnos de que no estamos dosificando en exceso a los ratones (sobreexpresión o toxicidad),

y optimizar el sitio de entrega para asegurarnos de que nuestras inyecciones no dañen a los ratones y provocando muertes o convulsiones adicionales.

Vemos esto como una prueba muy importante antes de iniciar la investigación significativamente más costosa.

No hay mal que por bien no venga

El error de JAX y sus pasos para corregirlo nos ha permitido pausar y fortalecer el siguiente paso: la costosa y extensa ronda de pruebas de comportamiento.

Los científicos colaboradores han sido informados sobre nuestros resultados y han ofrecido importantes aportaciones en todas las áreas. Los científicos tienden a tomarse estas correcciones de rumbo con calma, pero los padres sienten ya el retraso. Con ese fin, actualmente estamos persiguiendo estos próximos pasos:

- Investigar las causas de los problemas en nuestro estudio piloto y trabajar rápidamente para resolverlos.
- Realizar una serie de experimentos adicionales para ayudar a refinar el vector, el método de administración y dosis.
- Usar los datos recopilados para decidir los cambios a realizar y cuándo seguir adelante con el estudio más grande.
- Continuar optimizando el dinero, sin perder de vista nuestro cronograma.
- Continuar explorando otras posibles alternativas de tratamiento en paralelo, desde edición de genes (CRISPR-Cas9) para detección de drogas.

Las razones de peso que hacen que la terapia génica mediada por AAV sea una opción tan sólida para la Hemiplejia Alternante de la Infancia se mantiene. Es una terapia madura, bien probada y de gran éxito que puede aprobarse por la FDA con relativa facilidad. Con un plan fuerte y este golpe de buena suerte, el Proyecto AAV sigue avanzando.

Fuente: AHC Foundation