

RSRT hace el lanzamiento del *Consortio de Terapia Genética del MECP2* con una inversión de 1.6 millones de dólares

por *Monica Coenraads*

Los videos de abajo son probablemente los mas conocidos en la comunidad Rett. Si Ud. ama a un niño con Rett es muy probable que los haya visto obsesivamente.



(before link

http://www.youtube.com/watch?v=CFfx5wNvCT0&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=14)

(after link

http://www.youtube.com/watch?v=Clj6Uv6_w&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=15)

Este trabajo publicado en 2007 por Adrian Bird, declaro al mundo que Rett es reversible, pero no nos explico como esto se puede llevar acabo.

Si nos adelantamos 6 años el video de abajo realizado por el laboratorio financiado por RSRT de Gail Mandel y Adrian Bird nos puede dar la respuesta: Terapia Genética.



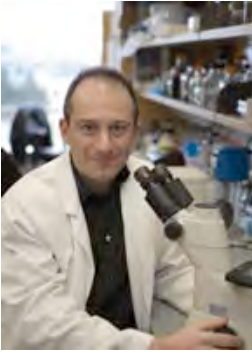
(http://www.youtube.com/watch?v=eBxPU6pdvhY&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=1)

El "ratón RETT" que se mueve recibió MeCP2 sanos por medio de terapia genética. El ratón inmóvil no recibió tratamiento. El video fue grabado 4 semanas después del tratamiento.

Como damos ahora el gran salto entre ratones recuperados a niños recuperados?

Para movernos hacia este objetivo RSRT ha lanzado el *Consortio de Terapia Genética del MECP2*. Con un presupuesto de 1.6 millones de dólares los miembros de esta colaboración internacional están entusiasmados en abordar los experimentos necesarios que nos lleven a ensayos clínicos lo mas pronto posible.

Recientemente contacte a los investigadores participantes para conversar sobre esta insólita colaboración:



Brian Kaspar
Nationwide Children's Hospital



Stuart Cobb
University of Glasgow



Steven Gray
UNC Chapel Hill



Gail Mandel
OHSU

Coenraads: Vamos a entrar de lleno en el tema. Por que Rett? Por que ahora?

Cobb: Si bien ha habido grandes avances en la comprensión de las acciones moleculares de la proteína MECP2 aun es difícil concebir una pequeña y tradicional molécula medicinal que sea capaz de imitar su función. Mientras que el enfoque de una medicina tradicional probablemente se restrinja a corregir aspectos específicos de lo que no funciona correctamente con Rett, es concebible que la terapia genética pueda corregir la causa del Rett directamente de la fuente principal y por lo tanto proporcionarnos una profunda recuperación de la función.

Mandel: Se ha sabido desde hace algún tiempo que cuando MECP2 se introduce genéticamente en células de un ratón con deficiencias en MECP2 los peores síntomas son reversibles en los ratones. Por lo tanto 2 de las principales preguntas que resultan son: 1) Esto será posible también en los humanos? 2) Podemos introducir MeCP2 a pacientes y lograr una reversión? La primera pregunta es aun una pregunta abierta, aunque próximos experimentos utilizando neuronas humanas y astrocitos derivados de iPSCs y xenoinjertos (trasplante de células humanas en ratones) pueden proporcionar algunas pistas importantes. La segunda pregunta es difícil porque en la actualidad no existen formas confiables para introducir MECP2 en todo el cerebro, aunque estudios recientes en ratones, financiados a través de Consorcios de RSRT, sugieren que la transducción mediada de AAV9- podría tener potencial. Por lo tanto, dos tecnologías que avanzan, virus iPSCs y AAV9, están convergiendo para obligarnos a entrar de lleno en esto ahora.

Kaspar: Una de las mayores ventajas en Rett es que el objetivo esta definido: MECP2. Otra ventaja es que no es neurodegenerativo – las neuronas no mueren. Y algo muy importante, es que sabemos que restaurando un apropiado nivel de MECP2 , inclusive ya después de años, por lo menos en ratones, resulta en mejoras dramáticas.

Por que ahora? Por que el campo de la terapia genética tiene ahora un arsenal de nuevas y potentes herramientas. Tenemos a nuestra disposición un conjunto de herramientas que pueden expresar genes durante largos periodos de tiempo y que pueden dirigirse a muchos tipos de células de manera eficiente a través de todo el sistema nervioso. Nuestro reto será utilizar nuestra herramienta para dar en las células precisas con el correcto nivel de expresión. Estoy convencido que podemos lograr este objetivo.

Gray: Dicho esto, el diablo está en los detalles. Tenemos que introducir MeCP2 ampliamente distribuida por todo el cerebro, que es algo que se ha hecho en los animales, pero aún no en los seres humanos. Igualmente importante es que tenemos que tener mucho cuidado para obtener el nivel correcto de MeCP2 - demasiado poco puede no funcionar lo suficientemente bien y mucho puede causar un espectro diferente de la enfermedad.

Coenraads: ¿Qué hemos aprendido hasta ahora en relación con la terapia génica para Rett?

Kaspar: Hemos aprendido que una sola administración de un agente terapéutico de genes puede tener un resultado clínicamente significativo en el modelo de ratones de esta enfermedad, aunque se proporcionen después de varios años. Los resultados han sido muy prometedores, y ahora varios laboratorios tienen resultados prometedores similares, no es sólo un manuscrito aislado de un laboratorio. Utilizando enfoques similares, varios grupos tienen resultados alentadores. Eso es bueno para la ciencia y eso es bueno para los pacientes de Rett.



Steve Gray (a la derecha) y Stuart Cobb (segundo de la derecha) en una reunión científica del RSRT a finales del 2012

Cobb: Los estudios también han demostrado que el nivel de proteína MeCP2 producido por la terapia genética no está produciendo ningún defecto obvio por si solo y por lo tanto, parece posible administrar la proteína dentro de los límites que son tolerables a las células.

También hemos aprendido que no es necesario “pegarle” a todas las células con el virus, esto nunca va a ser factible en la práctica de todos modos. Afortunadamente, un impacto terapéutico sustancial se puede conseguir mediante el suministro del gen a un subconjunto de células. Por supuesto que el número absoluto de células, los tipos de células y la ubicación en el cerebro es probable que sean muy significativos. Estos son temas importantes que serán investigados por el *Consortio*.

Gray: Por último, los estudios nos dicen que tenemos que ser muy cuidadosos en cómo dirigimos el gen MECP2, para asegurarnos de no introducir demasiado a un órgano en particular, como el hígado.

Coenraads: ¿Alguna vez han trabajado en colaboración con varios laboratorios? ¿Cuales creen que son las ventajas? ¿Podría haber desventajas?

Mandel: He tenido la suerte de ser parte de una colaboración productiva financiada por RSRT para conocer cómo funciona MeCP2 normalmente y como funcionan los MECP2

mutados, y también he colaborado con el grupo de Kaspar y Adrian Bird, en la prueba piloto para la terapia génica de Rett, utilizando vectores AAV9.

Gray: La mayor parte de mi trabajo la hago en colaboración con otros laboratorios y estoy muy cómodo en hacer la investigación de esa manera. Tengo un laboratorio pequeño y bastante especializado. No somos expertos en todo, y es mucho más eficiente colaborar con alguien que tiene la experiencia que tratar de adquirirla por tu cuenta. Esto acelera las cosas y aumenta la calidad del trabajo. La clave para hacer que esto funcione es que cada uno tiene que estar totalmente comprometido, y tiene que haber un gran nivel de confianza entre los miembros del *Consortio*. Confiar que se puede compartir datos abiertamente, y confiar en que el trabajo se está llevando a cabo con los más altos estándares. Si un investigador no está haciendo su parte o hace un trabajo descuidado entonces las cosas pueden desmoronarse.



Stuart Cobb (derecha) con David Katz.

Cobb: He disfrutado de una serie de colaboraciones bilaterales exitosas en el pasado, pero la formación del *Consortio* de cuatro laboratorios va a ser una nueva aventura para mí. Es obvio que habrá grandes ventajas en términos de compartir conocimientos técnicos para avanzar rápidamente. Sin embargo, también habrá desafíos, uno de ellos será la necesidad de mantener muy buena comunicación dentro del *Consortio* para coordinar nuestros esfuerzos y trabajar juntos de manera eficiente.

Kaspar: Mi laboratorio está involucrado en una serie de colaboraciones y son una de las principales razones que hemos tenido éxito. Nuestras colaboraciones internacionales nos han dado acceso a muestras de pacientes, así como ha abierto la puerta a nuevas ideas e interacciones que no se podrían lograr en el aislamiento. Las Colaboraciones aportan la experiencia y los conocimientos de todos a los proyectos y permiten que los participantes respondan rápidamente a preguntas difíciles. No siempre tenemos que llegar a un consenso, pero el equipo adecuado estará abierto a compartir ideas y dispuesto a escuchar críticas, así como a alinear las metas y enfocarse en los pacientes.

Coenraads: Cuales son las fortalezas que sus laboratorios ponen sobre la mesa?



Steve Gray en su laboratorio de UNC Chapel Hill

Gray: Somos parte de uno de los mejores centros de terapia genética en el mundo, con una instalación de base de vectores que hace cientos de preparaciones de investigación y varias preparaciones clínicas cada año. Mi laboratorio en particular, tiene, como objetivo principal, la misión de desarrollar plataformas de terapia genética del sistema nervioso. Hemos logrado enormes progresos usando vectores existentes en todo su potencial, y somos también líderes en desarrollo de nuevos y mejores vectores. Además, nuestra experiencia en lograr que nuestro enorme proyecto de Neuropatía Axonal llegara al ensayo clínico nos dio la experiencia en el proceso de mover lo biológico del laboratorio a la cabecera del paciente.

Cobb: Mi laboratorio aporta su experiencia en el ramo de la neurobiología en términos de mapear adecuadamente las características del síndrome de Rett en ratones y en el cerebro y en la evaluación a detalle de las posibilidades de la terapia genética para mejorar los aspectos de la enfermedad.

Mandel: Somos un laboratorio de ciencia básica y tenemos fortaleza en la aplicación de herramientas moleculares de vanguardia para preguntas relacionadas con la terapia genética. Mi laboratorio también tiene mucha experiencia en la histología del cerebro.

Kaspar: Hemos llevado con éxito dos programas de investigación del laboratorio a los ensayos clínicos en humanos. Tenemos la flexibilidad para centrarnos en cuestiones complejas de biología básica, sin perder de vista nuestro objetivo de llevar terapias avanzadas hacia ensayos clínicos humanos.

Coenraads: **La terapia genética ha tenido un camino difícil. ¿Cómo ve el sector en este momento?**

Kaspar: Las expectativas y las promesas eran demasiado altos en los primeros días de la terapia genética. Creo que terapias transformativas pasan por esa vía del fracaso para luego triunfar. Uno simplemente tiene que ver el sector del trasplante de órganos como un ejemplo. Creo que la terapia genética triunfará, pero todavía tenemos mucho que aprender y prestar atención. Hay una gran cantidad de entusiasmo y esperanza en el sector hoy en día. Tenemos que ser buenos custodios de esta tecnología con enfoque láser en la seguridad y el diseño de los ensayos clínicos en humanos.

Gray: Hay un montón de cosas buenas que están sucediendo en el sector en este momento con los pacientes que ven mejoras importantes en sus vidas como resultado de la terapia genética. El primer producto de terapia genética ha recibido la aprobación regulatoria el año pasado en Europa. Las compañías de biotecnología están tomando interés en la terapia genética. Francamente, es un buen momento para estar en el sector.

Cobb: Modernos y más seguros enfoques de terapia genética están siendo desarrollados rápidamente y es uno de los sectores más vibrantes de la genética y de la medicina molecular en el momento.

Mandel: Creo que hay un impulso importante y creciente ahora para la terapia genética debido a los enormes avances en las tecnologías de biología molecular y viral.

Coenraads: Me parece que el área de la terapia genética es polarizante – a la gente le encanta o la odia - ¿Se han encontrado con una respuesta similar?

Cobb: Sí, de hecho he encontrado tales puntos de vista contrastantes. Incluso dentro de la comunidad de los médicos de Rett, he tenido puntos de vista que la terapia genética es “la ruta obvia a seguir” frente a otros que expresan un gran escepticismo. Curiosamente, la visión dentro de la industria ha sido más tolerante, tal vez debido al desplazamiento masivo hacia productos biológicos (alternativas a medicamentos clásicos de moléculas pequeñas) que se ha producido en los últimos años.

Kaspar: Por lo general los que no son fanaticos de esta tecnología se enfocan en los fracasos del pasado. Con cualquier conclusión de transformación habrá incrédulos. Me recuerda a una cita de Alexander von Humboldt: “Hay tres etapas del descubrimiento científico: primero la gente niega que es verdad, luego niegan que es importante, y por último se lo atribuyen a la persona equivocada.”

Gray: No puedo culpar a algunas personas por odiarlo. La terapia genética prometía mucho desde el principio, antes de que la tecnología estuviera muy desarrollada. Las expectativas debieron ser moderadas mientras que la ciencia estaba lista, pero al contrario el sector se movió demasiado rápido y gente salió herida. Dicho esto, no creo que debamos darle la espalda a una tecnología médica potencialmente revolucionaria debido a errores cometidos hace más de una década, cuando el sector estaba en sus inicios. Si tomamos una nueva mirada a las cosas que suceden hoy en día, hay una gran cantidad de optimismo real y bien fundada.



Gail Mandel en una reunión de RSRT reciente.

Mandel: Como en cualquier área de la ciencia, hay partidarios y detractores. Hay problemas técnicos con la terapia genética, como los ajustes y los efectos secundarios que deben ser abordados antes de que más gente adquiera algo de escepticismo, Aunque algo de escepticismo es bastante saludable y nos empuja a ser lo más riguroso posible.

Coenraads: Dr. Kaspar, cuéntenos un poco acerca de su experiencia en lograr que su proyecto de la Atrofia Muscular Espinal (SMA) llegara a ensayo clínico. ¿Cuánto tiempo le tomó desde los experimentos con ratones hasta el ensayo? ¿Cuánto dinero se ha invertido de su laboratorio?



Brian Kaspar (centro) en un taller de RSRT.

Kaspar: Nuestro programa de SMA es bastante emocionante. Descubrimos la capacidad única de AAV9 para cruzar la barrera hematoencefálica en 2009, en 2010 estábamos en proceso de tener el ratón SMA con vida más larga del mundo. Además hicimos la prueba de seguridad y navegamos el proceso regulatorio incluido el Comité Asesor Recombinante de NIH, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y nuestra junta de revisión institucional. A finales de 2013 se nos concedió la aprobación de la FDA y estaremos inyectando nuestros primeros pacientes en un ensayo clínico de fase 1/2 a principios de este año. Fue un proceso agitado de 3 años que ha costado \$ 4 millones de dólares y contando. Estamos muy contentos y esperanzados en poder ayudar a los niños con SMA tipo 1.

Coenraads: Dr. Gray, Ud. está desarrollando un tratamiento de terapia génica para una enfermedad que se llama Neuropatía de Axonal Gigante (Giant Axonal Neuropathy GAN). ¿Puede hablarnos de su experiencia con este proyecto? ¿Qué tan lejos está de los ensayos clínicos? ¿Cuánto tiempo le tomó a partir de experimentos con ratones hasta el ensayo? ¿Cuánto dinero le ha costado?

Gray: Mi proyecto GAN ha sido una experiencia de vida. Este fue el proyecto que hizo la conexión entre los paciente y yo y cambió mi forma de pensar acerca de la investigación. Antes de esto todo era sólo para conseguir un buen artículo o una beca, o hacer las cosas correctas para avanzar en mi carrera. Ahora se trata de hacer una verdadera diferencia en las vidas de la gente que he llegado a conocer y amar. Estamos en camino para tratar al primer paciente en el primer semestre de 2014. Hemos desarrollado el tratamiento en unos 3 años y medio después de comenzar el proyecto, esto incluye probar el tratamiento en el laboratorio y el desarrollo de un enfoque que se debe traducir a los seres humanos. Hemos tardado dos años para iniciar el ensayo clínico. Nuestros estudios preclínicos de apoyo fueron de aproximadamente \$ 1.5 millones de dólares. Los estudios de seguridad requeridos por la FDA fueron otro 750.000 dólares. Estamos presupuestando otros \$ 1.5 millones de dólares para el ensayo clínico. La mayor parte de estos fondos fueron proporcionados por una pequeña fundación base denominada Fondo de la Esperanza de Hannah (Hannah's Hope Fund).

Coenraads: Estoy encantada de que todos ustedes han decidido colaborar. Espero con ansia nuestras llamadas de teléfono cada dos meses y las reuniones en persona dos veces al año. Los padres de todo el mundo estarán esperando ansiosamente para escuchar acerca de su progreso. Como ustedes saben, hay mucho en juego.