

La terapia génica para las ataxias

Filip Lim

Christina Mauritz

Gloria Palomo

Alfredo Giménez-Cassina

Belén Illana

Francisco Wandosell

Javier Díaz-Nido



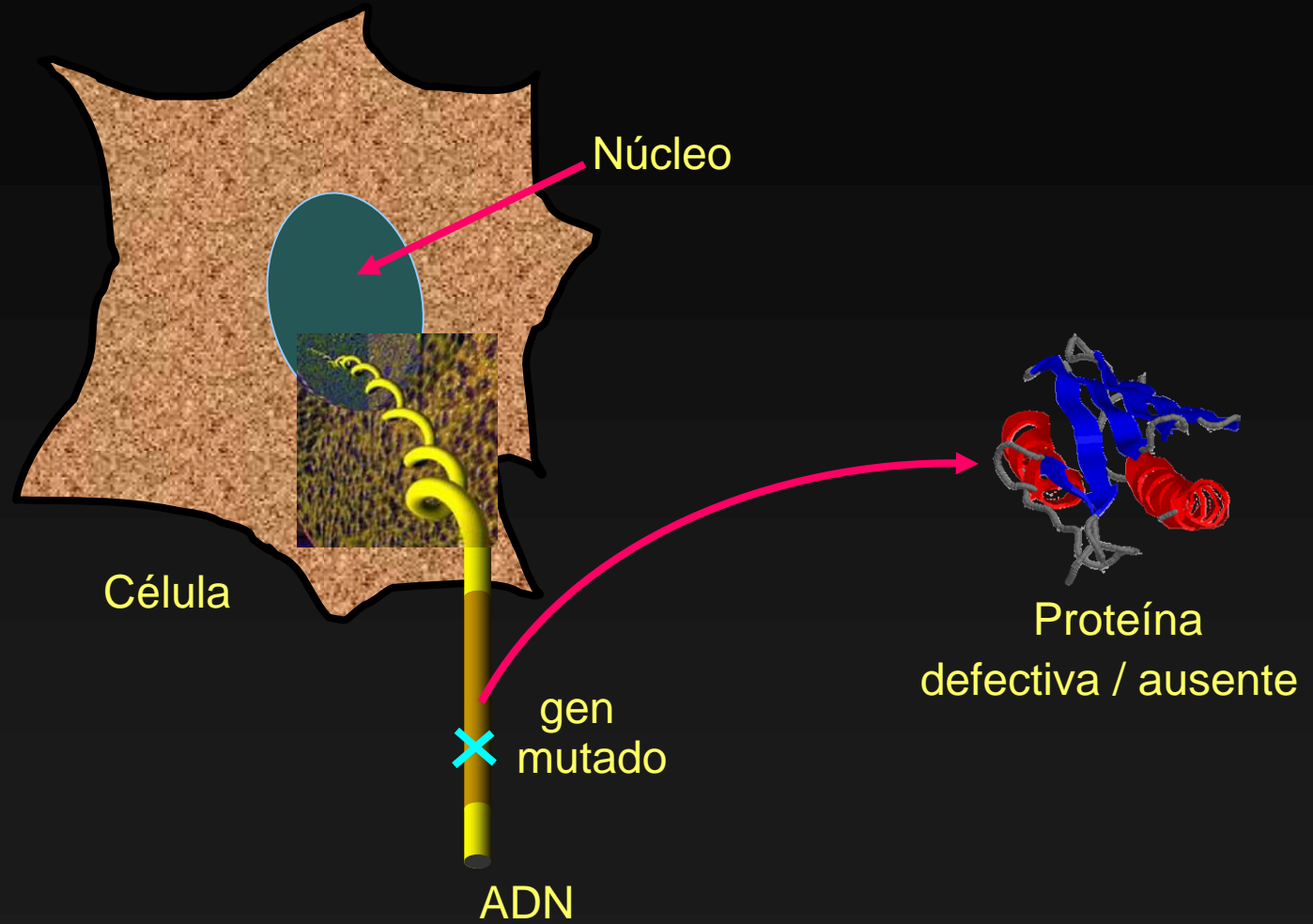
Jesús Avila

Richard Wade-Martins

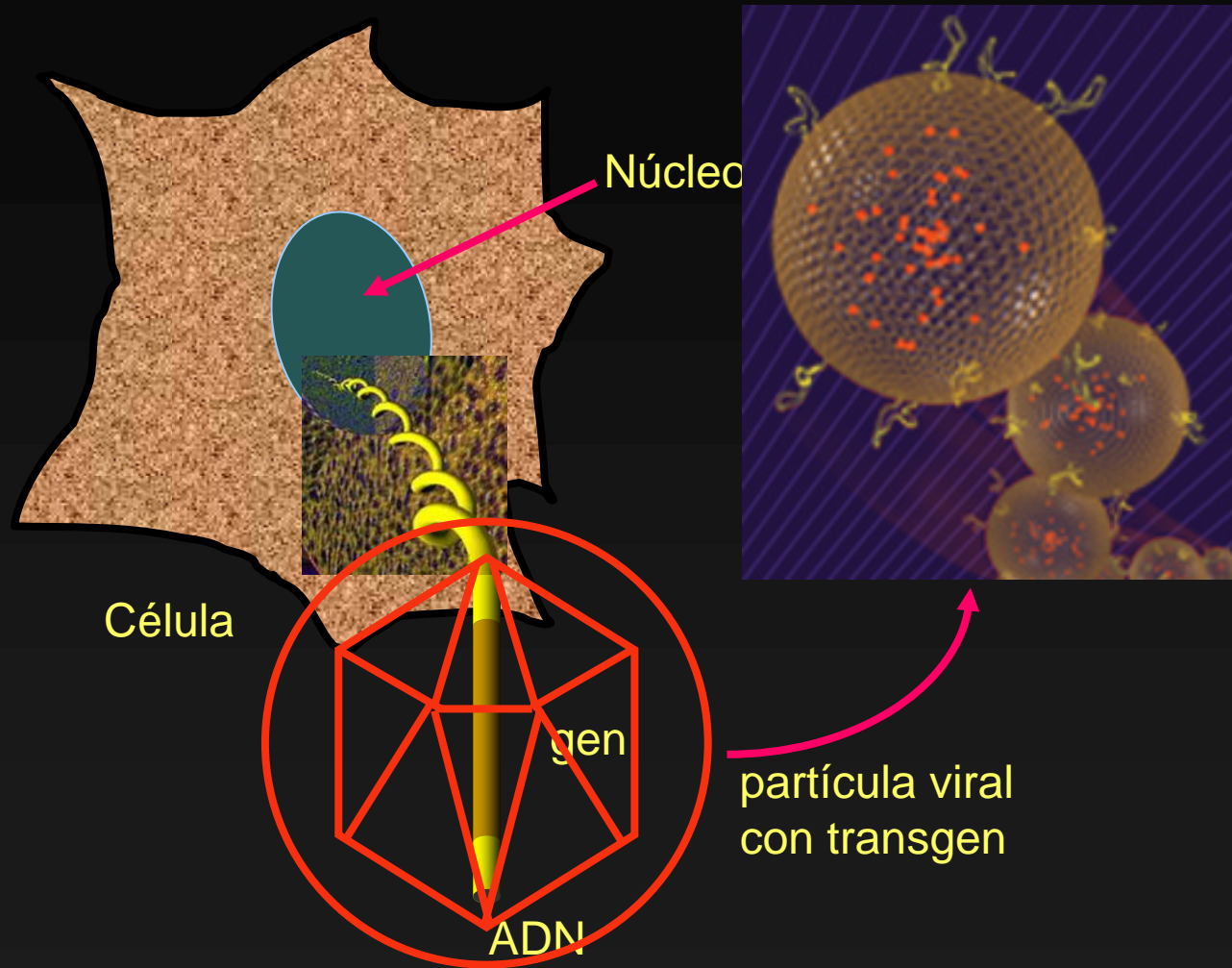
Silvia Gómez-Sebastián



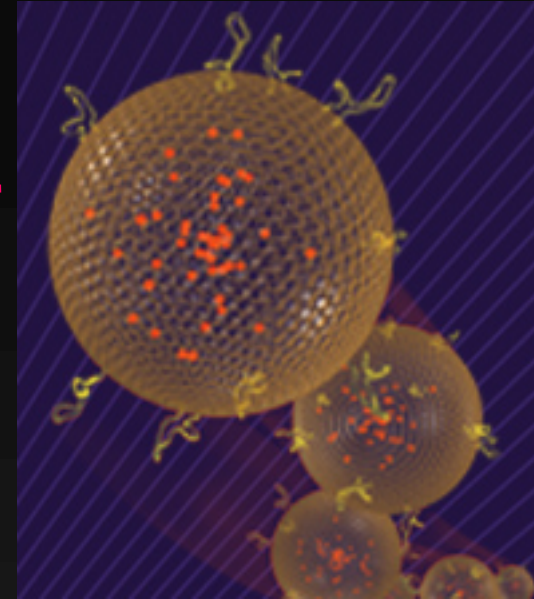
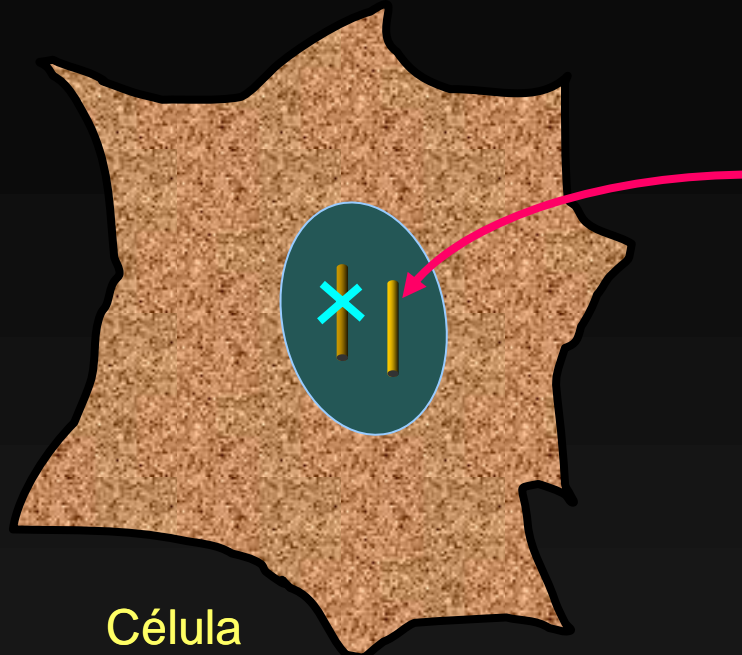
¿Que es la terapia génica?



¿Que es la terapia génica?



¿Que es la terapia génica?



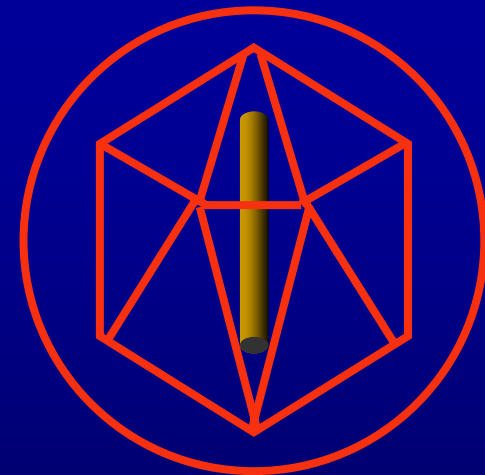
Célula
(enferma) con gen dañado

El lenguaje

La terapia génica puede ocurrir: **ex vivo**
in vivo

El medicamento consiste en: el **transgen** (fármaco)
el **vector** (la píldora)

Temas importantes:
toxicidad (principalmente del vector)
delivery (alcance del vector)
expresión (nivel y persistencia del transgen)



¿Funciona la terapia génica?

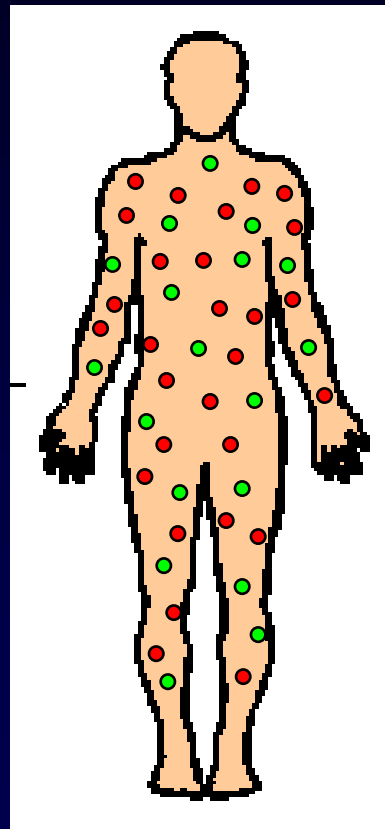
ADA-SCID, X-SCID, CGD



¿Como funciona la terapia génica para:

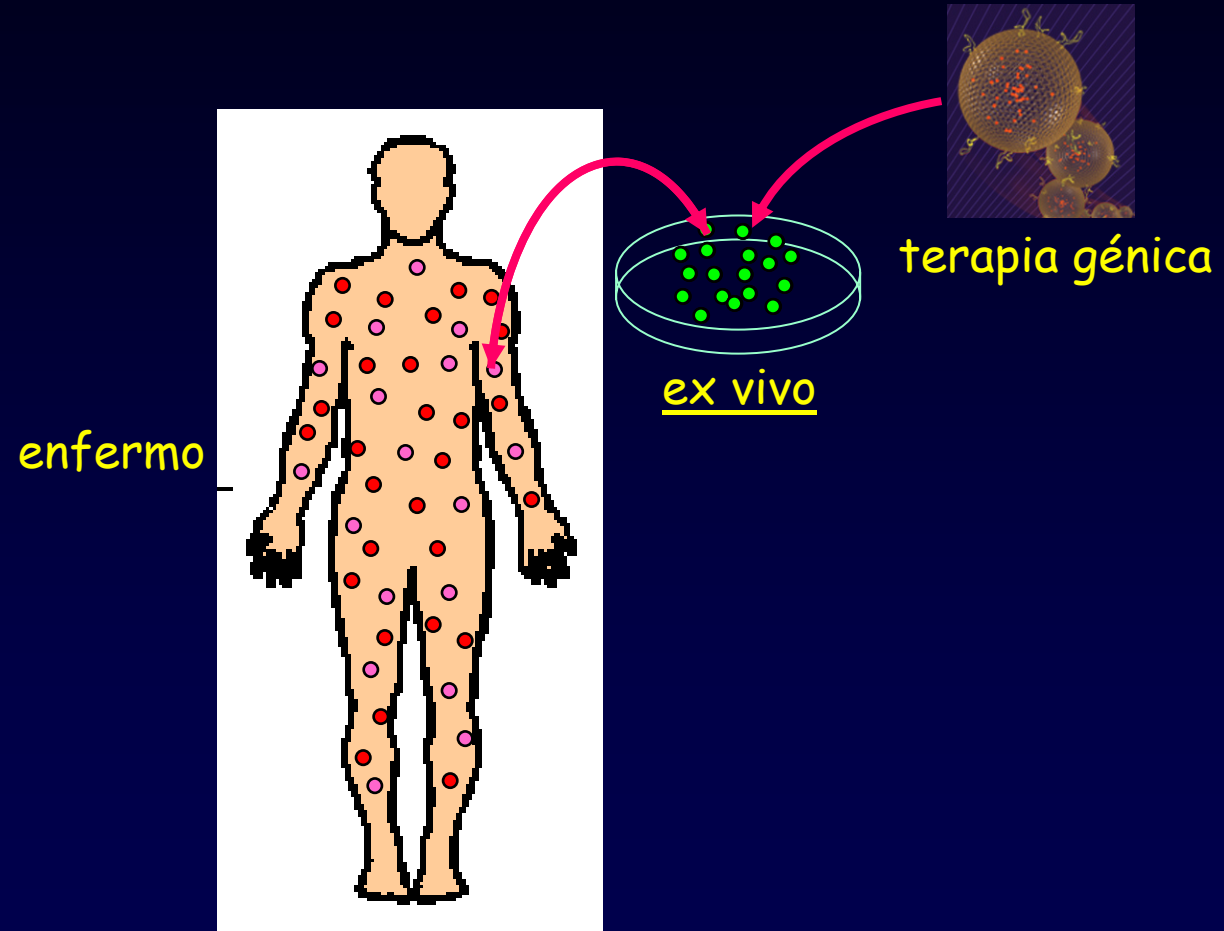
ADA-SCID, X-SCID, CGD?

normal



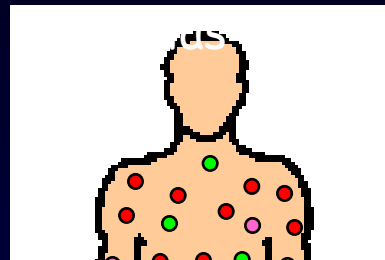
¿Como funciona la terapia génica para:

ADA-SCID, X-SCID, CGD?



¿Como funciona la terapia génica para:

ADA-SCID, X-SCID, CGD?



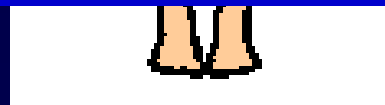
re - circulan en líquido
- multiplican

Vector retroviral

Tratamiento ex vivo

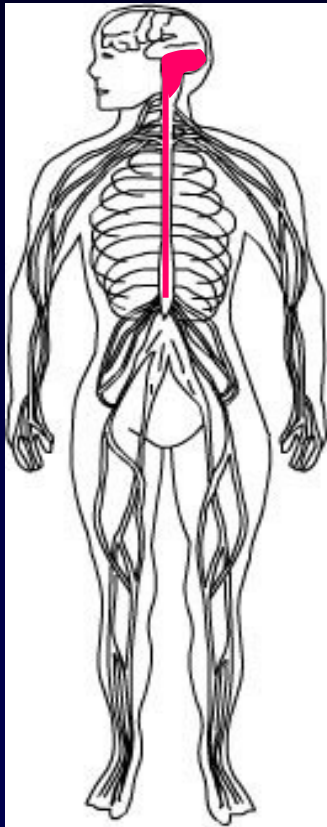
Expansion y seleccion de células curadas

Sitio de introducción no crucial



¿Como funcionaría la terapia génica para:

las ataxias?



neuronas - ancladas en tejido
- no replican

Vector lentiviral o de herpesvirus

Tratamiento in vivo

No hay expansion de células curadas

Sitio de introducción crítico

Estrategias de la terapia génica para las ataxias

ataxias recesivas

- rescate génico (*FRDA, ATM...*)

ataxias dominantes

- anulación génica con RNAi (contra *poliglutamina....*)

general

- neuroprotectores (IGF1, GH, Lazarillo....)
- protección frente al estrés oxidativo

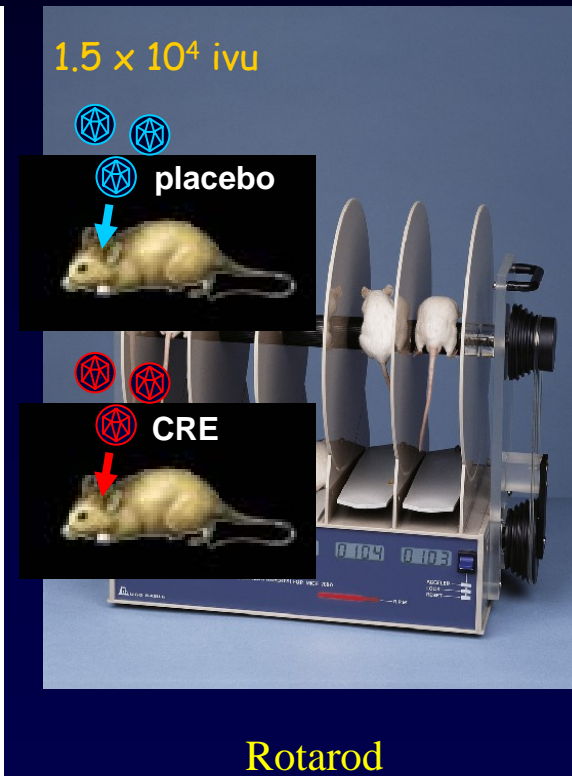
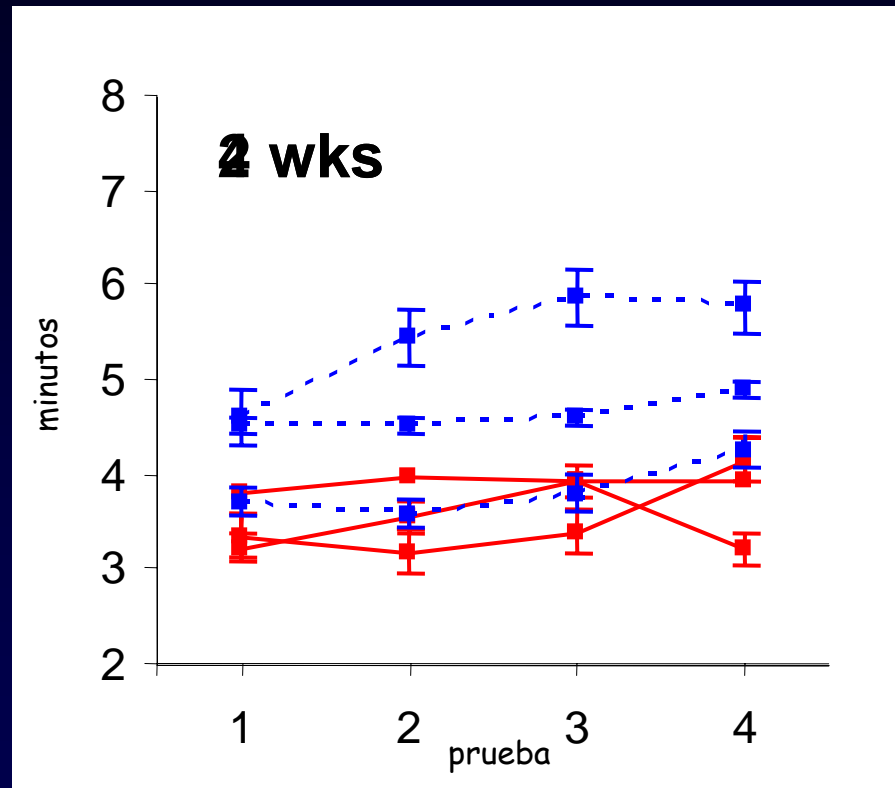
Un Modelo animal de la Ataxia de Friedreich

Hélène Puccio & Michel Koenig
IGBMC, Strasburgo

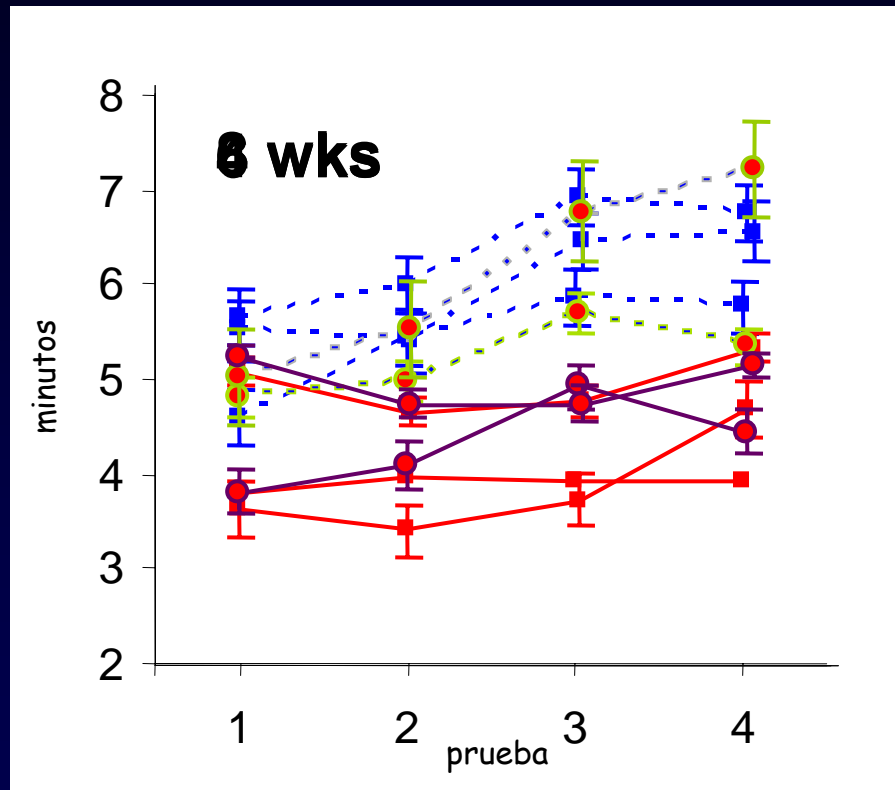


Ratones genéticamente modificados

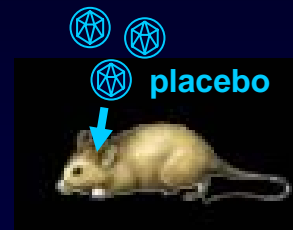
Eliminación de la frataxina en ratones Como medir ataxia en un raton transgenicos con un vector CRE



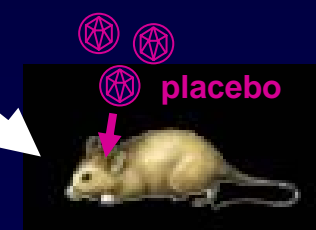
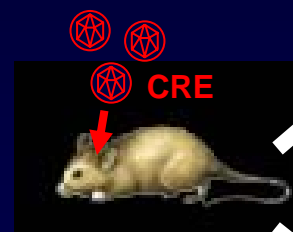
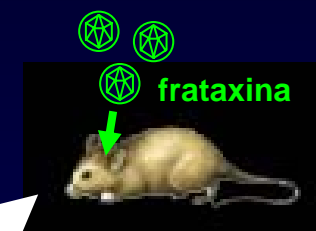
Rescate génico con un vector *frataxina*



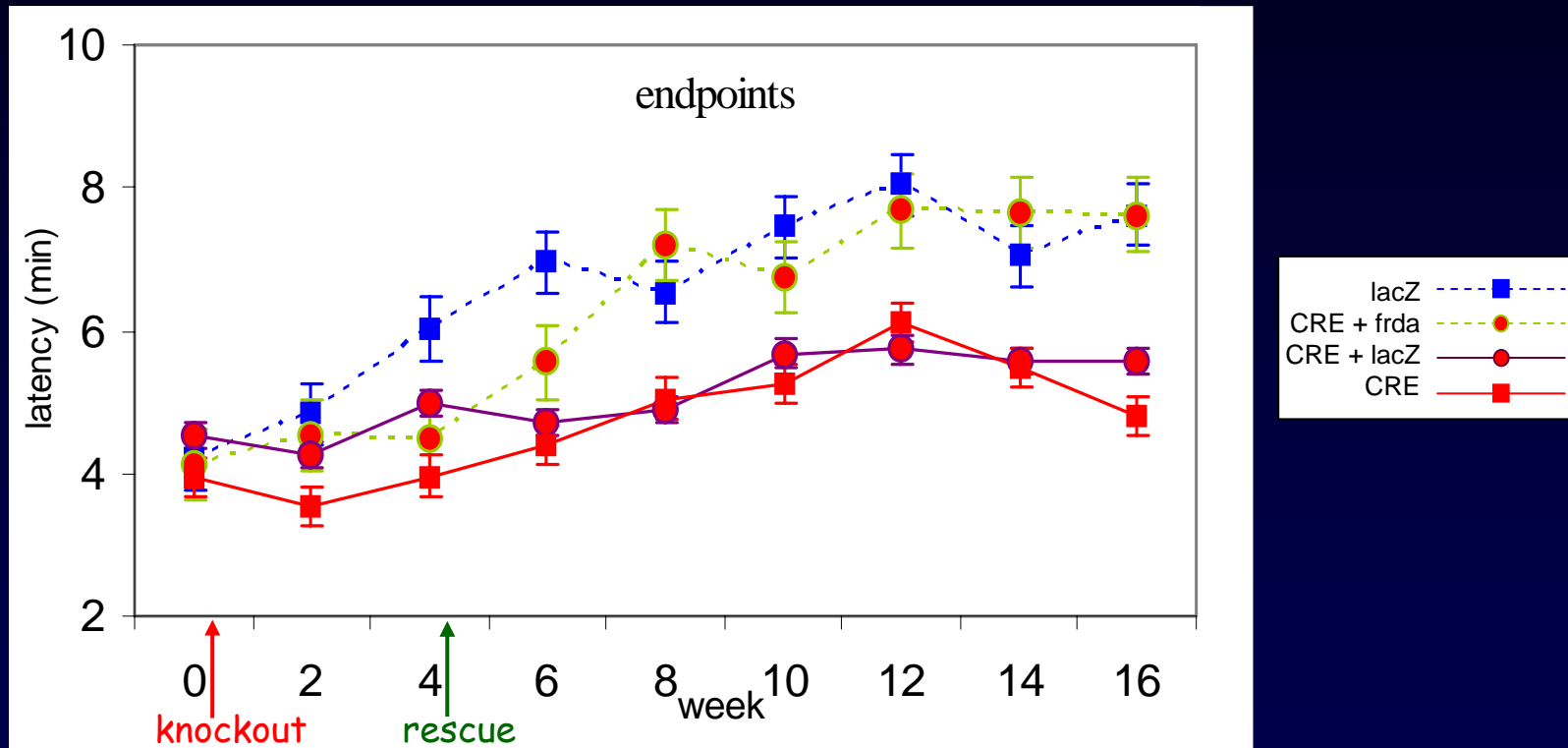
1.5×10^4 ivu



1.5×10^4 ivu



Rescate génico con un vector *frataxina*



¿Como regular la expresión del transgen?

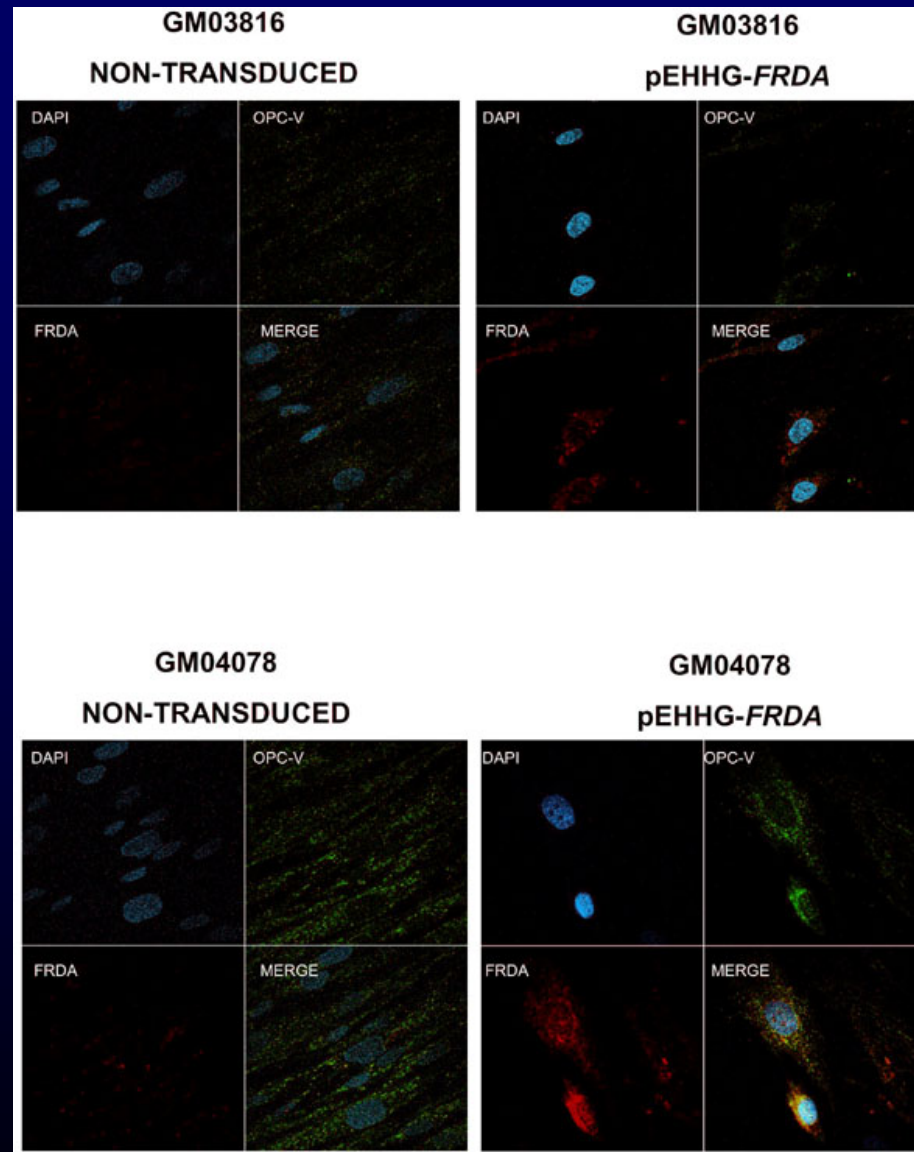
un transgen tradicional (cDNA)

- solo contiene el código de la proteína
- se expresa a alto nivel pero tal vez de manera transitoria
- es pequeño y cabe en muchos tipos de vectores

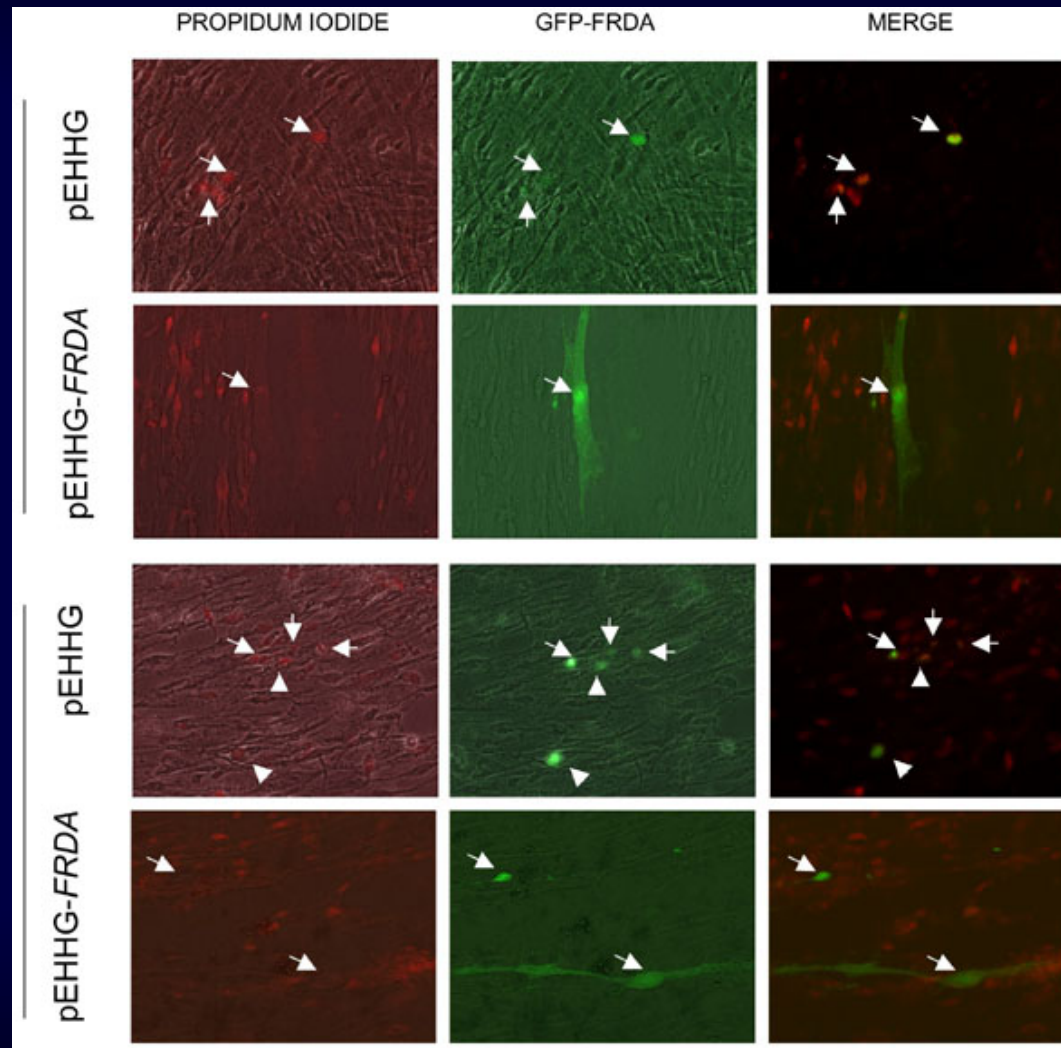
un gen entero (locus genómico)

- contiene toda la información de regulación fisiológica
- puede expresarse a bajo nivel pero de manera persistente
- puede ser enorme (>100kb) y solo cabe en herpesvectores

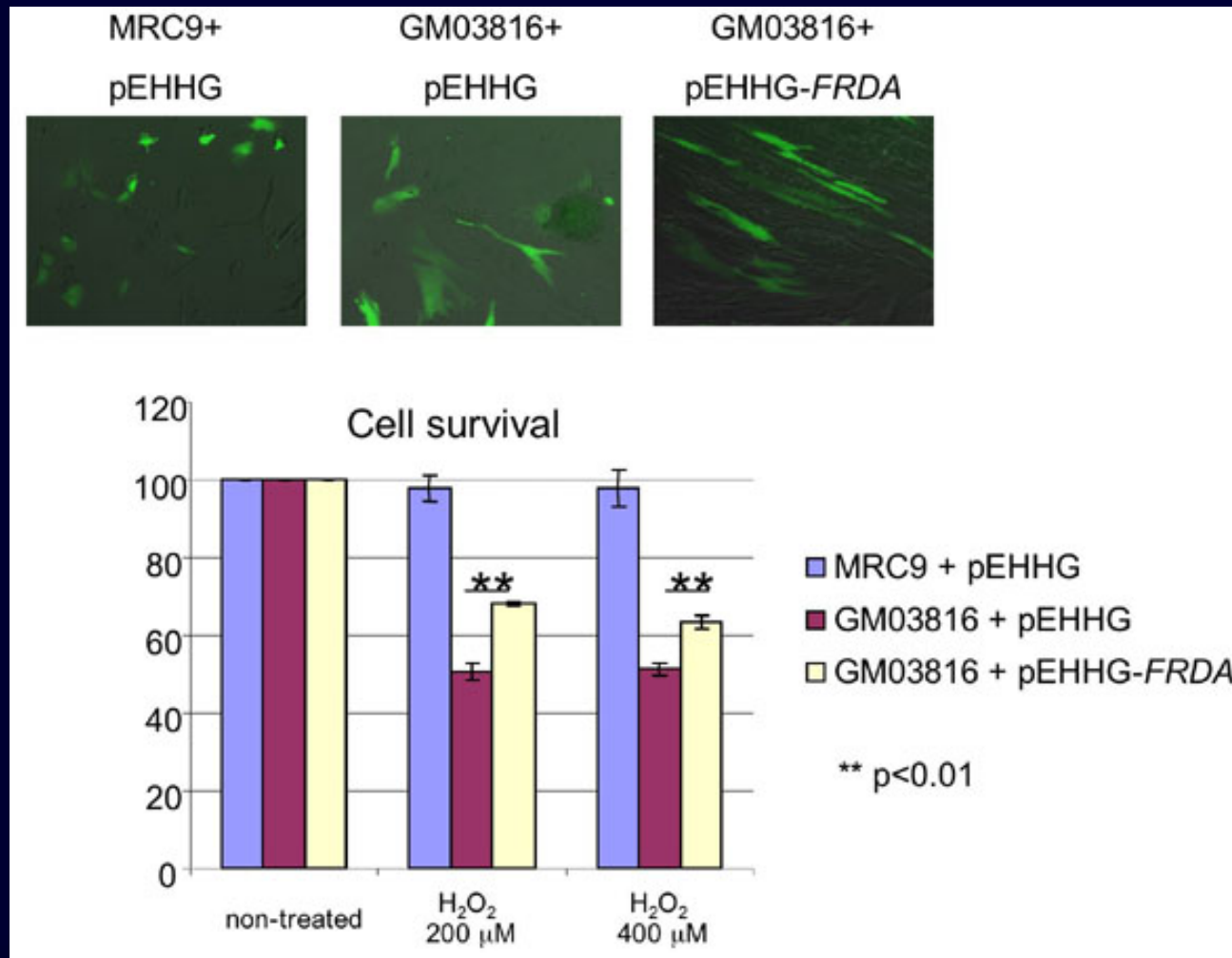
Terapia génica en células de pacientes de AF con el gen entero de FRDA (150x tamaño!)



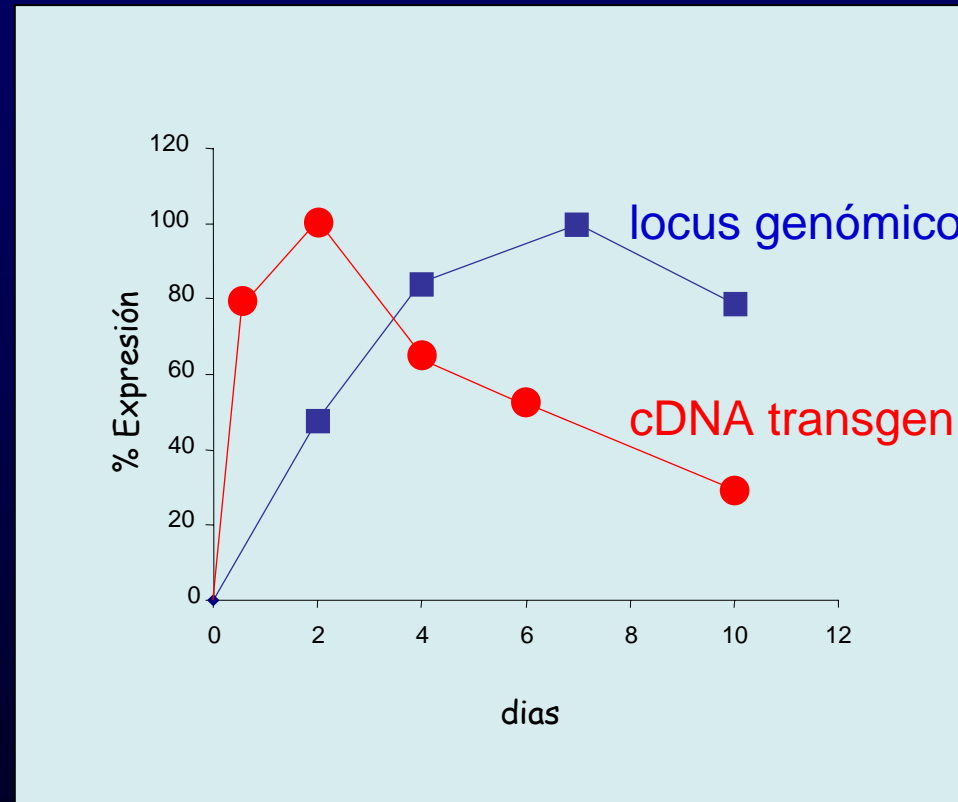
El gen entero de FRDA protege células de pacientes de FA contra el estrés oxidativo



El gen entero de FRDA protege células de pacientes de FA contra el estrés oxidativo



Expresión regulada por el locus génomico de FRDA es mas persistente en neuronas



Conclusiones

- Terapia génica con herpesvectores que codifican la frataxina pueden prevenir la disfunción neuronal que produce ataxia en un modelo animal
- Es posible revertir la disfunción motora un tiempo después de la aparición de ataxia
- Terapia génica con herpesvectores que codifican el locus genómico FRDA pueden proteger células de pacientes de la AF contra el estrés oxidativo
- Herpesvectores que codifican el locus genómico FRDA demuestran mejor regulación de la expresión de la frataxina en neuronas