



Hôtel Barceló Sevilla Renacimiento
Avda. Álvaro Alonso Barba s/n
41092 Sevilla

XV Congreso Nacional
de la
SECAL

6, 7 y 8 de noviembre 2019 • Sevilla

Desarrollo de un producto de terapia génica: desde su construcción y optimización, al análisis de eficacia y seguridad en el modelo de la enfermedad de Wilson.

Gloria González-Aseguinolaza

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre que puede presentarse con trastornos hepáticos, neurológicos o psiquiátricos, o una combinación de estos, si no se trata la EW puede ser mortal. La enfermedad se debe a mutaciones en gen que codifica el transportador de cobre ATP7B.

Recientemente, hemos desarrollado un vector de terapia génica basado en un vector adenoasociado (AAV) que transporta la secuencia codificante de una versión reducida de la proteína ATP7B humana (AAV-miniATP7B). La administración de las distintas dosis AAV-ATP7B a ratones con la EW proporciona una corrección a largo plazo del metabolismo del cobre en ratones tanto machos como hembras y en diferentes estadios de la enfermedad. Además, comprobamos que la terapia génica de la EW, mejoró significativamente una serie de parámetros adicionales que incluyen colestasis y alteraciones hematológicas durante más de un año. La administración de cobre radiactivo en ratones tratados nos permitió comprobar de manera no invasiva que la administración de AAV-miniATP7B resulta en la restauración de la eliminación fisiológica del cobre. Adicionalmente, evaluamos la toxicidad potencial del vector en C57BL6 de ambos géneros. Todos los parámetros séricos analizados fueron normales, es decir, no se observaron diferencias significativas con animales WT no tratados. Además, el contenido hepático de cobre fue similar en todos los grupos, independientemente del tratamiento y la histología hepática fue completamente normal, incluso en animales tratados con la dosis más alta.

Nuestros datos demuestran que la terapia génica proporciona una corrección a largo plazo del metabolismo del cobre y aspectos patológicos adicionales asociados con la acumulación de cobre en animales con la EW independientemente del género y la etapa de la enfermedad. Estos resultados allanan el camino para la implementación de la terapia génica en pacientes con la EW.