

Terapia génica para luchar contra la enfermedad de Wilson

> Centro de Investigación Medica Aplicada, en Pamplona.

Nuestra relación con la Fundación per amor a l'art comenzó de en septiembre del 2012, con la formación del "Equipo Wilson" como grupo de investigación integrado en el programa de terapia génica de la Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA). El equipo liderado por los investigadores Jesús Prieto, Rubén Hernández-Alcoceba y Gloria González Aseguinolaza y compuesto por los investigadores Oihana Murillo, Daniel Moreno y Cristina Gázquez tenía como objetivo desarrollar un protocolo de terapia génica para la enfermedad de Wilson. En el transcurso del proyecto se han unido dos nuevos investigadores noveles, Nerea Zabaleta y David Salas.

El proyecto comenzó con la puesta en marcha y caracterización exhaustiva de un modelo de ratón de la enfermedad de Wilson para en el cual testar los vectores de terapia génica que íbamos a testar. Durante el primer año 2012-2013 conseguimos sacar adelante la colonia de ratones y realizamos distintas construcciones del genoma viral portador del gen terapéutico. Desarrollamos técnicas *in vitro* que nos permitieran analizar la funcionalidad de las construcciones y pusimos en marcha las técnicas necesarias para poder monitorizar la patología de la enfermedad en animales, para ello contamos con la colaboración del departamento de bioquímica de la Clínica Universidad de Navarra (CUN) por parte de los Dres Ignacio Monreal y Debora Martínez-Espartosa, el departamento de edafología del la Universidad de Navarra (UNAV) por parte del Dr Iñigo Navarro Blasco y el departamento de morfología e imagen de la FIMA, por par de la Dra Laura Gueembe.

Durante el segundo año, 2013-2014, comenzamos a analizar la eficacia terapéutica de nuestros vectores de terapia génica en el los ratones. En estos estudios pudimos comprobar que un vector viral basado en el virus adenoasociado (AAV) y portador del gen que codifica la versión correcta de la proteína ATP7B corrige el origen y revierte los síntomas de la enfermedad; este trabajo ha sido publicado recientemente en la prestigiosa revista *Journal of Hepatology* y ha tenido una excelente acogida en el campo.

Una vez determinada la factibilidad de la terapia hemos seguimos (2014-2015) trabajando en la optimización de la terapia, construyendo formas mas activas de la proteína terapéutica, determinando el mejor vector AAV para la corrección de los hepatocitos humanos y la forma óptima para su administración. Además nuestro trabajo continúa analizando la eficacia del tratamiento en fases mas avanzadas de la enfermedad y en combinación con los tratamientos convencionales, con la idea de acercarnos más a la situación del paciente.

En estos momentos estamos trabajando en, completa la caracterización de la eficacia terapéutica del vector, la farmacología, su biodistribución y la tolerabilidad del tratamiento en modelos pre-clínicos, los siguientes pasos serán: 1) obtener autorización por parte de las entidades reguladoras; 2) producir el vector en condiciones GMP (Good Manufacturing Practices) llevando a cabo los análisis necesarios para cumplir los criterios de seguridad del producto que permitan su uso clínico; 3) Administrarlo a pacientes en un ensayo clínico fase I.