**Equipo Wilson CIMA, Universidad de Navarra**

Oihana Murillo, Daniel Moreno, Cristina Gazquez, Jesus Prieto, Ruben Hernandez-Alcoceba, Gloria Gonzalez-Aseguinolaza.

**Terapia génica de Wilson más cerca de la cínica**

En un trabajo anterior mostramos como la administración de un vector de terapia génica basado en el virus adenoasociado (AAV) portador del gene ATP7B completo era capaz de curar la enfermedad de Wilson en un modelo de ratón. Este vector aunque muy eficaz en el modelo de ratón presentaba importantes limitaciones de cara a su desarrollo clínico. La más importante de ellas el tamaño de su genoma que sobrepasaba la capacidad de clonaje del AAV, lo cual no permitía su producción en grandes cantidades. En segundo lugar el serotipo de AAV utilizado, el serotipo 8, cuyo uso para la enfermedad de Wilson había sido bloqueado por una compañía Americana de terapia génica. Durante este último año hemos trabajado en el diseño de un vector más pequeño pero con igual eficacia terapéutica y con un nuevo serotipo. El primer problema se ha resuelto utilizando una versión reducida de la proteína ATP7B de la cual hemos eliminado 4 sitios de unión a metales del extremo amino terminal, a la que denominamos ATP7B-T2. El vector portador de este muestra un efecto terapéutico superior al del vector portador de la secuencia salvaje del gen. Por otro lado, hemos sustituido el AAV serotipo 8 por un nuevo serotipo diseñado por investigadores de la Universidad de Harvard y denominado AAVAnc80 y cuya eficacia terapéutica es equivalente a la del AAV serotipo 8.

Actualmente estamos trabajando en la puesta a punto de la producción de este vector en grandes cantidades y compatible para su uso clínico con el objetivo de iniciar el estudio de toxicología del vector a finales de este año.

Colaboraciones:

Dr Ignacio Sandoval: Nos ha proporcionado anticuerpos apara el análisis de la expresión de la proteína ATP7B y asesorado en las tácnicas de análisis.

Dra Marina Beranguer. E colaboración con la Dra Berenguer vamos a analizar el daño en el DNA presente en biopsias hepáticas de patientes con la enfermedad de Wilson.

Colaboraciones que nos gustaría establecer:

Estamos interesados en el desarrollo de iPS de pacientes con distintas mutaciones en el gene ATP7B para posteriormente diferenciarlos a hepatocitos y comprobar el efecto de los vectores de terapia génica.