

Investigación en Tay-Sachs y Sandhoff



INDICE

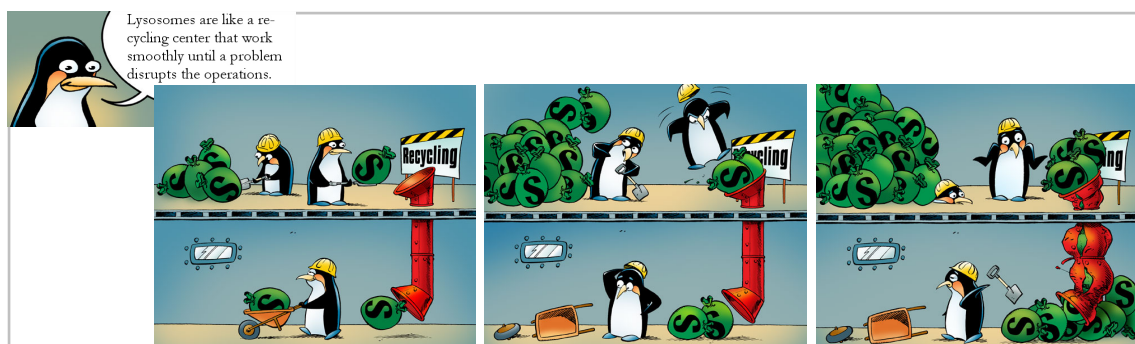
Investigación científica	3
Fases de un ensayo	4
Terapia génica	5
Investigación en Estados Unidos	7
Investigación en Reino Unido	10
Otras terapias	11
Bibliografía	15

Investigación científica

La asociación ACTAYS está dedicada a colaborar en la búsqueda de una cura definitiva para la enfermedad de Tay-Sachs y Sandhoff. La mayoría de los conceptos científicos sobre investigación y terapias son complicados, por lo que esta sección trata de explicarlos de la forma más sencilla posible para entender qué buscamos.

Hay varios conceptos sobre qué es Tay-Sachs que deben estar claros para comprender a qué apuntan las posibles terapias y la investigación. Un afectado de Tay-Sachs tiene dos problemas: **insuficiente producción de la enzima beta-hexosaminidasa (HEX-A)** y **acumulación de toxinas GM2** en el cerebro. La HEX-A es una enzima que se crea fuera de la célula para ser absorbida después, cuyo trabajo es descomponer toxinas en una zona de la célula que se llama área de depósito lisosomal. Cuando la enzima HEX-A está mutada, la célula no la reconoce y por lo tanto no la absorbe. No hay otro elemento que realice su trabajo en la célula. Las toxinas GM2 son unas cadenas de residuos lo suficientemente grandes y complicadas como para que la célula no las pueda descomponer sin que la HEX-A intervenga (y las rompa en cadenas más pequeñas que sí puedan ser absorbidas). Por tanto, los residuos GM2 empiezan a acumularse de modo que la zona de depósito de la célula empieza a hincharse causando malfuncionamiento y finalmente muerte celular.

El **aparato lisosomal** funciona como un centro de reciclaje que tiene cada célula. Cuando este centro de reciclaje no funciona correctamente, ocurre como si el camión de la basura nunca pasara por nuestra casa. En estas viñetas se explica cómo es ese proceso:



Fuente: www.ismrd.org/the_diseases/storage_in_lysosomal_diseases

Las terapias para curar Tay-Sachs apuntan por tanto a una doble tarea: **restaurar el déficit enzimático** y **disminuir la acumulación de toxinas**. El principal desafío para tratar y curar Tay-Sachs es crear terapias que sean

capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, es decir, llegar al cerebro que es donde se produce la enfermedad. Esto es muy complicado porque el cerebro está protegido del exterior. Una terapia efectiva necesitaría ser directamente inyectada en el cerebro (peligroso), tener la habilidad de atravesar la barrera (complicado) o de alguna forma circunvalar esa barrera (difícil). A continuación se explican las principales iniciativas de investigación en Tay-Sachs que muestran algo de esperanza para llegar a una cura.

Fases de un ensayo

Cuando un ensayo clínico se lleva a cabo es necesario observar un conjunto de normas éticas, leyes y directivas para la investigación en seres humanos formuladas por la comunidad médica internacional, que están reguladas bajo diferentes organismos según cada país. En la Unión Europea, es el departamento de Salud Pública del área de Medio Ambiente, Consumidores y Salud de la Comisión Europea, quien establece el marco regulatorio en temas sanitarios. En 1994 se creó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) que es el organismo encargado de la evaluación y aprobación de las medicinas desarrolladas por las compañías farmacéuticas, de uso en la Unión Europea.

En Estados Unidos la autoridad competente es la Administración de Alimentos y Fármacos (Food and Drugs Administration, FDA), que es la agencia del gobierno responsable de la aprobación de medicamentos de consumo humano y en general de cualquier producto de consumo humano o animal.

Para la autorización de un nuevo medicamento es necesario realizar ensayos clínicos controlados. En esta sección se explica brevemente en qué consiste un ensayo clínico. El objetivo es el de arrojar luz a todo el proceso que han de atravesar las investigaciones que llevan a cabo los equipos científicos que buscan una cura para Tay-Sachs. Es necesario para entender que estas investigaciones no consisten sólo en el trabajo de laboratorio de los científicos, si no que también implican un gran volumen de trabajo administrativo y clínico para cumplir con los requisitos sanitarios necesarios que demandan tiempo, fondos y burocracia.

Un **ensayo clínico** es una de las etapas finales a un largo proceso de investigación. Las fases de un ensayo clínico que conducen al desarrollo y aprobación de un nuevo fármaco o tratamiento en humanos se agrupan en tres grandes grupos: la etapa preclínica, las fases de ensayos clínicos y la comercialización.

Durante la **etapa preclínica** se prueban y se desarrollan en laboratorio nuevas ideas para desarrollar un fármaco, para lo que se harán estudios *in vitro* (en un tubo de ensayo) e *in vivo* (en animales vivos). Se realizará una evaluación

de su metabolismo y absorción, sus efectos tóxicos y la velocidad de eliminación del cuerpo de dicho fármaco. Tras la etapa preclínica se realiza la solicitud de nuevo fármaco de investigación ante la autoridad regulatoria competente que incluye la descripción de los experimentos y el plan de ensayos clínicos en humanos. Con esto se busca obtener la autorización de la autoridad (FDA o EMA) así como la aprobación de un Comité de Ética independiente.

El ensayo clínico se desarrolla en cuatro fases (que no siempre tienen la misma secuencia, desarrollo y repetición en todos los ensayos) diseñadas para descubrir diversa información, para lo que se selecciona una muestra limitada de participantes. La **Fase I** o investigación de farmacología humana es la fase en la que el fármaco se prueba por primera vez en humanos para evaluar sus efectos terapéuticos, químicos y secundarios, y es la que suele entrañar mayor riesgo por lo que implica mayor número de ensayos. En la **Fase II** también llamada de exploración terapéutica se evalúa la seguridad y eficacia en una población más grande de personas afectadas, y en función de la cantidad de personas que responden al tratamiento se considera si este es activo o no. En la **Fase III** o de confirmación terapéutica se busca comparar ese tratamiento con otros de referencia para demostrar el beneficio terapéutico con criterios clínicos directos. Por último la **Fase IV** o fase de uso terapéutico, se inicia después de la aprobación y comercialización del producto ensayado con el fin de establecer un proceso de farmacovigilancia y de realizar una investigación sobre los resultados.

Terapia génica

Los genes son las unidades básicas que contienen la información para codificar proteínas y así ejecutar funciones vitales y formar estructuras celulares. Cuando un gen tiene un defecto, esas funciones de las proteínas no pueden ser llevadas a cabo de forma efectiva resultando en desórdenes genéticos y enfermedades. La **terapia génica** es una técnica mediante la cual se corrige ese defecto genético responsable del desarrollo de una enfermedad en su origen. El enfoque más utilizado por los investigadores es el que propone insertar una copia corregida del gen defectuoso a través de un vector, que generalmente suele ser un virus que ha sido genéticamente alterado para poder portar ADN humano.

Las investigaciones en terapia génica han avanzado mucho en los últimos años. El concepto de **terapia génica para curar Tay-Sachs** implica la utilización de un vehículo molecular (vector) que transporte un gen terapéutico (un adeno-virus) hasta las células enfermas en el cerebro. Una vez dentro las células que van en el vector llevarán a cabo la producción de grandes cantidades de la enzima HEX-A que se distribuirá por todo el cerebro. Esto conducirá a eliminar los problemas de almacenamiento lisosomal,

revertirá la falta de enzimática de HEX-A y provocará la reanudación de un desarrollo neurológico normal.

Esta terapia génica es promisoriosa en la búsqueda de una cura, no obstante lo cual aún está considerada **terapia experimental** y no está aprobada por las autoridades sanitarias competentes ya que entraña una serie de desafíos para que sea efectiva y segura. Estos desafíos tienen que ver con la dificultad de crear vectores que puedan llevar de forma efectiva el gen hasta el cerebro, encontrar la forma de introducir ese gen a todas las áreas del cerebro afectadas en la cantidad necesaria y apropiada y controlar la posibilidad de la aparición de tumores como resultado de la inserción del gen en los cromosomas de las células.

Sin embargo la enfermedad es buena candidata para usar terapia génica por dos razones. La primera es que está causada por mutaciones en un solo gen, por lo que solo es necesario restaurar la actividad de una enzima, lo que se puede conseguir introduciendo la modificación para un solo gen (HEX-A) o dos (HEX-A y HEX-B simultáneamente). La segunda es que las células tienen la capacidad de tomar la hexosaminidasa desde fuera de la célula y absorberla. Si se puede crear hexosaminidasa en el cerebro, las células son capaces de tomarla y utilizarla.

En síntesis, la terapia génica debería actuar en el cerebro humano de la siguiente manera: todos los genes de un virus (un virus adeno-asociado - VAA), se extraen y son reemplazados con el gen HEX-A y otros elementos genéticos no virales necesarios para dirigir la producción de la enzima en las células que se infecten. Esto es lo que se conoce comúnmente como un **vector viral**; porque procede de un virus y porque puede actuar como un vehículo que lanza o deposita la información genética necesaria en las células afectadas. Por tanto el vector viral que se ha “infectado” con el gen HEX-A se inyecta en el cerebro y las células infectadas por él empezarán a fabricar cantidades activas de la enzima hexosaminidasa, que se liberará por el cerebro.

En esencia, el vector viral transforma las células del cerebro en micro-fábricas de la enzima normal. Las células enfermas tomarán esta enzima liberada de esos pequeños centros de producción y la utilizarán para metabolizar (reciclar) los gangliósidos de GM2 y así eliminar las toxinas acumuladas en los aparatos lisosomales. El concepto es muy simple y ha sido demostrado que es muy efectivo al tratar modelos de animales de diferentes enfermedades de depósito lisosomal, incluyendo Tay-Sachs y Sandhoff.

Trasladar este enfoque al **cerebro humano** entraña una serie de desafíos. Por una parte el tamaño del órgano tratado; el cerebro humano es unas 2000 veces más grande que el cerebro de un ratón, además de que tiene una anatomía de complejidad muy diferente. La forma de llegada del VAA es otro desafío; el ratón ha sido relativamente fácil de tratar, mientras que los puntos objetivo de llegada en el cerebro humano tendrán que ser escogidos de forma

muy cuidadosa para minimizar riesgos y al mismo tiempo conseguir una distribución global de la enzima por todo el cerebro.

El momento en el que efectuar el tratamiento también es clave, ya que no está nada claro si los pacientes que están severamente afectados podrían reanudar su desarrollo neurológico normal después de una intervención de esta dimensión. Algunos experimentos en ratones indican que cuanto antes se realice la intervención, mejor será el resultado. Esto deja abierta la pregunta de cuándo es demasiado tarde para un paciente para detener el avance de la enfermedad.

Uno de los beneficios más amplios que podríamos obtener del éxito de esta terapia génica, es que una vez que esté probado que el enfoque terapéutico funciona para Tay-Sachs y Sandhoff, los vectores pueden ser modificados con cualquier otro gen que sea necesario para otras enfermedades de depósito. Además de que, lo que se investigue y se aprenda de estos ensayos clínicos podrá también ser utilizado para el tratamiento de otras enfermedades neurológicas como el **Parkinson**, el **Alzheimer** o la **esclerosis múltiple**. De hecho algunos ensayos en curso relacionados con la enfermedad de Parkinson en pacientes han mostrado resultados esperanzadores.

Los escépticos pueden argumentar que introducir vectores virales en el cerebro es potencialmente peligroso. Cualquier intervención en el cerebro entraña peligro y el riesgo de daño cerebral o infecciones existe. El sistema de vectores es impredecible, de hecho, ¿cómo podemos anticiparnos al impacto a largo plazo? Las investigaciones propuestas ayudarán a encontrar las respuestas a estas preguntas antes de que un ensayo clínico en humanos sea llevado a cabo. Es importante tener en cuenta que el riesgo no puede ser eliminado de ninguna iniciativa de este tipo, pero puede ser reducido a niveles aceptables. No hacer nada no es una opción.

El consorcio Internacional de Terapia Génica para Tay-Sachs

El trabajo de partida para llegar a una terapia génica más interesante, es el que ha realizado durante varios años el Consorcio Internacional de Terapia Génica para Tay-Sachs, consorcio compuesto por investigadores de siete instituciones de gran trayectoria y prestigio: la **Universidad de Auburn**, **The Boston College**, la **Universidad de New York**, el **Hospital General de Massachusetts**, la **Facultad de Medicina de Harvard**, la **Universidad de Massachusetts**, en Estados Unidos, y la **Universidad de Cambridge**, en Reino Unido. El trabajo individual de los implicados ha estado centrado en la investigación de las enfermedades de depósito lisosomal que afectan al cerebro desde hace más de 15 años.

Investigación en Estados Unidos

Este equipo ha logrado grandes éxitos en **modelos de animales** pequeños (ratones) y animales grandes (gatos y una raza particular de oveja - la oveja de Jacob, cuya peculiaridad es que la enfermedad se da de forma natural en su especie sin necesidad de inducirla, el tamaño de su cerebro es más aproximado al humano y el desarrollo de la enfermedad es muy parecido al de la variante juvenil en niños), con muy buen resultado en la distribución del vector a través de todo el cerebro, entre 2008 y 2010. Los ratones con GM2 que no fueron tratados morían entre el 2º y 3º mes. Los miembros del Consorcio mostraron que los animales tratados con terapia génica sobrevivieron más de dos años. Aunque los animales tratados aún presentan algunos patrones motores anormales, su esperanza de vida ha sido aumentada hasta 8 veces más. Este fue un paso muy significativo pues probó que el vector funcionaba correctamente; el desafío entonces era llevar a cabo el ensayo en un modelo de animal con un cerebro similar al humano: los **primates**.

Entre 2010 y 2012, el equipo aborda una nueva etapa para trasladar la investigación a un modelo de animal muy similar a los humanos, que de tener éxito marcaría el paso previo al inicio de ensayos clínicos en pacientes humanos. Sin embargo, a finales de 2012, cuando el equipo estaba preparándose para presentar la solicitud de ensayo clínico a la FDA, surgieron obstáculos.

Al probar un nuevo dispositivo de administración de vectores que podía identificar y alcanzar áreas dañadas del cerebro con más precisión que nunca, el equipo se dio cuenta de que los vectores inyectados estaban causando síntomas no deseados en los primates. Los cerebros de los animales estaban teniendo una reacción adversa a los vectores. Este hallazgo fue una sorpresa para el equipo de investigación, que decidió que no podía avanzar sobre el esquema inicial de forma segura hasta que pudieran deducir por qué el cerebro de los primates reaccionaba de forma diferente al de los otros animales, y sobre todo; ¿cómo reaccionaría el cerebro humano? Por lo tanto, el esquema de trabajo cambió de un plan de ejecución inicial de tres años para ensayar en primates la terapia génica a un nuevo esquema que prevé dedicar 2013 y 2014 a buscar esas respuestas.

Los siguientes pasos

Los ensayos clínicos que estaba previsto empezar en Estados Unidos en marzo de 2013 tuvieron que ser suspendidos. El proyecto de terapia génica estaba yendo muy bien en modelos de animales grandes. Los vectores virales estaban en producción y el estudio de toxicidad iba según lo previsto en la Universidad de Florida, e incluso al hacer las pruebas de todo el nuevo equipamiento en primates todo parecía ir según lo previsto. Pero en el proceso de observación de los monos se empezó a apreciar **deterioro neurológico** en la respuesta al

tratamiento, es decir, reacciones negativas a los vectores. Esto fue algo inesperado. La teoría más probable es que se estaban usando dosis demasiado altas en los vectores, pero al probar nuevamente con dosis más bajas las reacciones permanecieron, aunque desarrollándose de forma más tardía y suavizada. Surgieron numerosas preguntas: ¿Aparece toxicidad al inyectar grandes cantidades de enzimas lisosomales en el cerebro? ¿Estaban defectuosos los vectores? ¿Era quizás un problema específico del cerebro de los primates? La primera conclusión la que el equipo pudo llegar es que hay un límite en la producción de enzimas HEX-A y HEX-B que se le puede exigir a las células del cerebro, y en las pruebas realizadas se había superado ese límite. Con todos los interrogantes que surgieron la premisa que prevaleció es que era necesario pausar los ensayos y rehacer un nuevo esquema de investigación.

El equipo ideó un **nuevo plan** que incluía cuatro pasos. En primer lugar era necesario replicar los resultados mismos observados en los monos, en otro tipo de animal, un modelo de ratón (*nude mice*) con un sistema inmunológico defectuoso. El segundo paso era desarrollar vectores con múltiples variaciones para probar en esos ratones para buscar una combinación que no desencadenara efectos negativos, para lo que se desarrollaron hasta 20 vectores diferentes. El paso tres ensayaría de nuevo en primates todo lo aprendido de los distintos vectores según las reacciones observadas en los nuevos ratones. La clave de este paso era encontrar la explicación a las reacciones anómalas de los primates que señalara cuál era el vector más seguro, ya que se estaba buscando el vector a usar en las pruebas clínicas con niños. El cuarto y último paso sería el de estudiar a los primates intervenidos con el vector seleccionado por un período de tiempo mayor al anterior (de 180 días) para asegurar que no se presenten nuevos inconvenientes. Este estudio se financió por la Fundación Cure Tay-Sachs y la NTSAD. La característica principal de este nuevo esquema es que no se avanzará hasta que no se completen con éxito cada una de las distintas etapas.

En febrero de 2014 el equipo alcanzó el primer objetivo al seleccionar para los ensayos tres vectores bastante promisorios. En abril seis primates recibieron los vectores seleccionados y están bajo observación desde entonces. Aproximadamente cada 30 días serán sometidos a resonancias magnéticas para controlar los efectos de la intervención y analizar todos los síntomas que vayan presentando. Hasta ahora la NTSAD continúa informando que los seis monos muestran comportamientos normales.

Proyecto en la Universidad Davis de California

Similar al proyecto que se llevó a cabo en el Instituto San Rafael de Milán en el 2011, con tres pacientes de leucodistrofia metacromática y tres del síndrome Wiskott-Aldrich, la **Fundación Cure Tay-Sachs** está financiando el desarrollo de una **terapia génica combinada con trasplante de médula ósea**, en la Facultad de Medicina de la Universidad Davis de California. El

tratamiento consiste en la extracción de células de la médula ósea para hacer una corrección genética en laboratorio y transfundirlas de nuevo a los pacientes (infusión de células modificadas). Se infecta a las células de la médula ósea del paciente con el gen que éste no puede producir de forma natural (en el caso de Italia a través del virus del VIH), que hace de “taxi”.

Todas las células de la sangre provienen de una célula madre específica denominada célula madre hematopoyética pluripotencial, que se encuentra principalmente en la médula ósea y circulando en menor cantidad por la sangre. Estas células están siempre presentes en nuestro cuerpo. Si estas células son modificadas de forma que puedan expresar las cantidades normalizadas de hexosaminidasa, todas las células nuevas que se generen a partir de ellas podrán generar la cantidad necesaria de dicha enzima hacia todas las partes del cuerpo donde sea necesaria. Por tanto la terapia apunta a extraer **células hematopoyéticas** de un paciente de Tay-Sachs, insertar en ellas el gen HEX-A normal y hacer la infusión a través de la médula ósea en el paciente, de modo que estas células puedan transferir el gen HEX-A a las neuronas. Es potencialmente un procedimiento único que tendría efectos para toda la vida del paciente.

En las investigaciones que se están llevando a cabo en la universidad Davis de California, se busca evaluar la seguridad y efectividad de las células madre hematopoyéticas modificadas con la inserción del gen HEX-A a través de un **vector lentivirus** (virus de larga incubación) para corregir el defecto genético de la gangliosidosis GM2.

El proyecto abarca toda la etapa preclínica de investigación bajo tres objetivos. El primero de ellos es la construcción y evaluación de los vectores con un lentivirus para desarrollar la expresión de la enzima hexosaminidasa (HEX-A y HEX-B). En esta fase se realizará la evaluación de la seguridad y funcionalidad de los vectores en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se llevará a cabo en ensayos humanos *in vitro* y en modelos pequeños de animales afectados (ratones con la enfermedad de Sandhoff). Finalmente se realizará la evaluación del desarrollo inmunológico de las células.

El segundo objetivo contempla evaluar la eficacia de los vectores en el estudio *in vivo* en los modelos animales (ratón con la enfermedad de Sandhoff). La eficacia se medirá en la cuantificación de la extensión de la esperanza de vida conseguida en el modelo animal respecto al desarrollo normal de la enfermedad y la evaluación de sus facultades psicomotrices. Y por último el objetivo 3 desarrollará la evaluación de la toxicidad de los vectores en los modelos animales para trasladarla a su expresión en células humanas en ensayos *ex vivo* (tubos de ensayo y cultivos en laboratorio de células humanas y su expresión en la producción de HEX-A y HEX-B).

El esquema inicial previsto para este proyecto abarcaría dos años de los cuales el primero se emplearía para los dos primeros objetivos y un segundo año para el objetivo 3.

Investigación en Gran Bretaña

El Consorcio Internacional de Terapia Génica para Tay-Sachs tiene su otra base en el departamento de Medicina de la **Universidad de Cambridge**. Aunque ambos equipos persiguen el mismo objetivo de un tratamiento efectivo para la enfermedad de Tay-Sachs y Sandhoff, los ensayos clínicos tienen algunas diferencias entre sí debido al diseño inicial y las distintas legislaciones en materia sanitaria de cada zona.

Durante los últimos 15 años este equipo ha trabajado en el desarrollo de transferencia genética al cerebro de animales mamíferos. Utilizando como agente de transferencia un virus no dañino y seguro en pacientes humanos, pudieron inocular vectores terapéuticos con la expresión necesaria de hexosaminidasa en la estructura cerebral de ratones y gatos. En sus hallazgos científicos previos, mostraron evidencias de que la restauración de la función de una enzima esencial para los lisosomas de las neuronas puede ser mantenida a través del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). La corrección definitiva del defecto genético de hecho resuelve los principales signos de la enfermedad y evita la pérdida crítica de células en el cerebro, que no podrían reemplazarse de otra manera. Los resultados son óptimos ante una aplicación temprana de la terapia génica, y de hecho los modelos de animales superaron las expectativas de vida de 2 a 3 meses, a más de dos años.

A mediados de 2013 el Consejo de Investigación Médica de Reino Unido otorgó al equipo de Cambridge una donación de más de 2 millones de libras para poder arrancar el proyecto de terapia génica para Tay-Sachs y Sandhoff en ese país. Gracias a esta subvención el equipo ha podido hacer una planificación inicial de los trabajos de investigación de entre 2 y 3 años a partir de 2014, para empezar con **ensayos clínicos en pacientes humanos**, que abarcarán las fases I y II de ensayos clínicos sobre evaluación de seguridad y eficacia del tratamiento. Desde entonces el equipo ha procedido a la incorporación de varios especialistas con base en Cambridge que estarán trabajando con el equipo de investigación.

El principal objetivo del plan alcanzado en esta primera etapa ha sido el **desarrollo de vectores** que serán utilizados para administrar los virus genéticamente modificados a los pacientes de Tay-Sachs y Sandhoff. Actualmente se está trabajando en tres versiones para determinar cual será la más efectiva para los ensayos. En la construcción de los virus que van insertados en los vectores está colaborando actualmente el University College of London. Esta es la primera de las tres etapas que conducirán a alcanzar los

objetivos planteados para el inicio del proyecto, que concluirá con la selección del vector apropiado a fin de 2014.

Estas etapas incluyen también la redacción de los protocolos de selección, desarrollo e intervención, un trabajo que deberá ser debidamente coordinado con los organismos reguladores pertinentes para obtener los permisos clínicos, legales y éticos para los ensayos, lo cual implica un importante volumen de trabajo administrativo y legal que abarcará toda la duración del proyecto y concluirá con la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos de la Unión Europea. Una vez que se concluya este trabajo, el equipo estará en condiciones de sentar las bases del proceso para establecer los criterios específicos que incluyan a pacientes humanos para iniciar las **fases I y II**. Hay muchos factores que influyen y deben acordarse previamente, por lo que la selección se realizará bajo estrictos estándares aún a determinar.

Otras terapias

Se han ensayado otras terapias en la búsqueda de una cura efectiva de Tay-Sachs que han concluido con resultados ineficaces o de escasa relevancia. La comunidad científica está de acuerdo en que ninguna de estas terapias es por sí sola una solución, pero que en algunos casos una combinación de varias de ellas puede llegar disminuir la velocidad en el avance de la enfermedad. En este apartado se mencionan de forma breve en qué consiste cada una de ellas.

Terapia de reemplazo enzimático

La terapia enzimática sustitutiva consiste en procurar el **aporte necesario de enzimas mediante infusiones periódicas**. Dado que las células pueden recoger del exterior las enzimas que necesitan y absorberlas, este enfoque resultó promisorio en su planteamiento. Esta terapia ha tenido éxito en otras enfermedades de depósito como la enfermedad de Gaucher, la de Fabry o la de Pompe, pero no está mostrando resultados efectivos en enfermedades con componentes neurológicos.

Las enzimas son moléculas relativamente grandes que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica y penetrar en el sistema nervioso central; esta es la principal razón por la que no ha sido efectiva para GM2. Además la respuesta de los leucocitos a la inyección enzimática, la calidad de esas enzimas y la corta duración de su efecto son otros factores que han influido en que la terapia haya resultado **ineficaz** (Desnick 72, Johnson 73, Von Specht 79).

No obstante, se están ensayando en modelos de animales alguna otra posibilidad relacionada con terapia enzimática intratecal.

Terapia de reducción de sustrato

Reducir la acumulación de toxinas es otra de las estrategias que se ha utilizado para tratar Tay-Sachs. Esta terapia no propone la producción de hexosaminidasa, si no su efecto, **la reducción de las toxinas GM2**. No tiene un alto potencial de cura de la enfermedad porque no apunta al problema principal que causa la enfermedad; la falta enzimática. Sin embargo, si fuera efectiva podría ralentizar la progresión de la enfermedad.

Los inhibidores de sustrato son pequeñas moléculas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro, que tienen la propiedad de disminuir la cantidad de residuos acumulados. Es necesario que exista cierta **actividad enzimática residual**, es decir, se puede emplear para formas de tardío desarrollo, pero no para la forma más precoz de Tay-Sachs infantil en la que hay nula producción de HEX-A. La explicación es que como esta terapia solo propone reciclar toxinas, aplicada a un paciente con formas tardías de Tay-Sachs, es decir, que produce HEX-A en muy bajas cantidades, se apunta a reciclar todo el GM2 que acumula la falta de HEX-A en ese paciente, de modo que se compensaría esa falta enzimática mediante una mayor actividad de reciclaje.

Estas pequeñas moléculas que se han utilizado en los ensayos son inminoazúcares cuyo principio activo es **Miglustat** (Zavesca®). En los ensayos con modelos pequeños de animales quedó demostrado que el Miglustat reduce el acúmulo lisosomal de gangliosidósidos y aumenta la supervivencia en más de un 40% en ratones, aunque les producía fuertes efectos secundarios. Sin embargo en los ensayos en pacientes humanos no se alcanzaron los mismos resultados y sí aparecieron los efectos secundarios.

Desde el punto de vista clínico se observó una buena tolerancia en dosis bajas, pero cuando se aumentaba aparecía diarrea, pérdida de peso y deterioro neurológico progresivo. Probada en la variante adulta tampoco se encontró beneficio alguno. Esto es lo que reflejan los ensayos llevados a cabo en niños por Bembi (2006) y Maegawa (2009), y en adultos por Shapiro (2009).

Por tanto esta terapia resultó **ineficaz**.

Tratamiento con chaperonas farmacológicas

Las células del cerebro tienen un sistema de “control de calidad”. Este sistema es el que cuando existe una mutación en el gen HEX-A, descarta esa hexosaminidasa mutada por no tener la forma adecuada y reconocible, y por tanto dejan al aparato lisosomal sin su herramienta para descomponer los residuos, provocando que estos se acumulen. Esta terapia propone que, si podemos enviar hasta esas células del cerebro a una **molécula** que sea capaz

de recomponer la forma de la HEX-A en una forma aceptable para el **sistema de calidad**, entonces podremos hacer que esta pase el control y llegue al aparato lisosomal para cumplir su función.

Las chaperonas farmacológicas son pequeñas moléculas capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y penetrar en el sistema nervioso central. Estas chaperonas tienen la propiedad de plegarse a una enzima inactiva para que esta adopte la forma funcional y pueda realizar su actividad normalmente (y pasar el sistema de control de calidad celular). Uno de los grandes inconvenientes que plantea es que las chaperonas solo funcionan con algunas mutaciones de la enfermedad, es decir no pueden arreglar las distintas formas en que las mutaciones afectan al gen HEX-A.

La terapia de mejora enzimática con chaperonas (usando como principio activo **pirimetamina**) ofrece por el momento resultados muy discutibles. En estudios *in vitro* muestran que determinadas mutaciones pueden ser rescatadas con pirimetamina y aumentar su actividad enzimática lisosomal. En estudios de fase I y II en pacientes de desarrollo tardío se aprecia un aumento de hexosaminidasa al administrar dosis bajas, pero al aumentar las dosis y prolongar el tratamiento aparecen efectos neurológicos adversos (Maegawa 2007, Clarke 2011, Osher 2011).

Las conclusiones a las que se han llegado es que las chaperonas ofrecen de momento un tratamiento de **dudosa eficacia**.

Transplante de médula ósea

Un trasplante de médula ósea apunta a reemplazar la médula de un paciente afectado con médula de un donante compatible que puede producir la enzima faltante. El procedimiento es muy arriesgado, invasivo y ha no ha presentado grandes avances en el tratamiento de Tay-Sachs, además de que en teoría debería realizarse en una fase asintomática de la enfermedad, por lo que una detección temprana es necesaria. Los niños sucumben con frecuencia en este tipo de procedimientos ya que es necesario destruir todo el sistema inmunológico antes de introducir la médula nueva. No está del todo claro cuántas de las nuevas células logran traspasar al sistema nervioso central.

Uno de los enfoques planteados para Tay-Sachs es el **trasplante de progenitores hematopoyéticos** (que son células madre pluripotenciales) con **sangre de cordón umbilical**, que trata de proveer al paciente de una población de células del donante con capacidad para producir la enzima deficitaria. Una de sus ventajas es que es más sencillo que sea aceptado por el receptor. El trasplante implica la destrucción del sistema inmunológico del paciente mediante un tratamiento con quimioterapia y tras su recuperación se trasfunde la sangre del cordón umbilical. La recuperación presenta innumerables desafíos como las posibilidades de sufrir rechazo de injerto contra huésped, y las dificultades de llegada al cerebro que se han mostrado

demasiado lentas para el rápido avance de Tay-Sachs, así como efectos secundarios y medicación que puede prolongarse durante años de recuperación, frente a una tasa de supervivencia muy variable. Algunos pacientes tratados con sangre de cordón umbilical han aumentado su esperanza de vida, pero el tratamiento no ha sido aprobado como tratamiento eficaz para la enfermedad de Tay-Sachs.

Por tanto se considera un tratamiento **ineficaz o poco eficaz**.

Terapia con células madre

Las **células madre** son células que no están especializadas, que poseen la capacidad de regenerarse a través de la división celular y que tienen el potencial de desarrollarse en el tipo de célula (tejidos, neuronas, órganos, sangre) que les sea inducido. Estas propiedades únicas las dotan de la posibilidad de ser utilizadas en terapias en las que las células madre sean alteradas genéticamente para producir la enzima faltante y hacerla llegar al cerebro a través del sistema nervioso central (en teoría a través de un proceso de trasplante de médula).

El tratamiento con células madre es prometedor para alcanzar la cura de numerosas enfermedades, pero **aún tiene por delante numerosos desafíos** para desarrollar una terapia efectiva y segura. Algunos de estos desafíos implican la posibilidad de que las células se desarrollen de forma imprevista, los riesgos propios del rechazo del sistema inmunológico de un trasplante, la capacidad para producir la cantidad de células necesaria que provea el aporte de enzimas requerido y la resolución de las cuestiones éticas que plantea la controversia de la manipulación de células de embriones.

Fuentes consultadas

- Nacional Tay-Sachs and Allied Diseases (NTSAD), “Research”, www.ntsad.org. (Consultado 2014)
- The Cure and Action for Tay-Sachs Foundation (CATS), “Research”, www.cats-foundation.org. (Consultado 2014)
- The Cure Tay-Sachs Foundation (CTS), “Research initiatives”, www.curetay-sachs.org. (Consultado 2014)
- Departamento de Salud Pública de la Comisión Europea; “Platform on access to medicines in Europe”, “European Medicines Agency”, http://ec.europa.eu/health/index_es.htm. (Consultado 2014)
- Karlberg, Johan Petter Einar; Speers, Marjorie A. “Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de Ética”. Centro de ensayos clínicos, Universidad de Hong Kong y Asociación de acreditación de los programas de protección para la investigación en seres humanos, Estados Unidos, 2010
- Research Council UK, “Gene Therapy for Tay-Sachs and Sandhoff Diseases”, <http://www.rcuk.ac.uk>. (Consultado 2014)
- López Marín, Laura; González Gutiérrez-Solana. Luis. “Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia”. AEEECM, Ediciones Mayo S.A., 2011
- López Marín, Laura; González Gutiérrez-Solana Luis, “Gangliosidosis GM1 y GM2”. En: Sanjurjo P., Baldellou A. “Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª edición. Ed. Ergon. 2013

Acción y Cura para Tay-Sachs se dedica a la lucha contra las enfermedades de Tay-Sachs y Sandhoff en España. Sus principales cometidos son captar fondos para la investigación, apoyar a las familias afectadas y crear conciencia y sensibilización sobre estas enfermedades

www.acciontaysachs.org