

VI CONFERENCIA EUROPEA CIENTÍFICO-FAMILIAR DE TAY-SACHS Y SANDHOFF

MADRID

DEL 18 AL 20 DE MAYO DE 2018

EL CONSORCIO EUROPEO DE TAY-SACHS Y SANDHOFF (ETSCC) SUPONE UNA VOZ
UNIFICADA EN LA LUCHA CONTRA LAS ENFERMEDADES DE TAY-SACHS Y SANDHOFF -
ETSCC.ORG

EL CONSORCIO

El Consorcio Europeo de las Enfermedades de Tay-Sachs y Sandhoff (ETSCC) fue creado para permitir a las organizaciones de pacientes de Europa unir esfuerzos para llegar a una cura para estas enfermedades. Todos los miembros son reconocidas organizaciones en sus países de origen, siendo de Reino Unido, España, Alemania y Francia.

Los principales objetivos del Consorcio son sensibilizar sobre la problemática de Tay-Sachs y Sandhoff, apoyar la investigación de un potencial tratamiento y representar una sola voz en Europa. Los miembros del ETSCC se reúnen una vez al año en la Conferencia Europea para acercar a las familias afectadas los avances científicos en la investigación. Nuestro objetivo como colectivo es ayudar a encontrar un tratamiento para estas enfermedades, para lo que recaudamos fondos para la investigación y el apoyo a las familias afectadas de toda Europa, ya que desde el Consorcio tratamos de dar cobertura a las familias de países que no tienen una organización de pacientes local. Para obtener más información podéis visitar la web de consorcio en etscc.org.

LOS MIEMBROS



THE CURE & ACTION FOR TAY-SACHS (CATS) FOUNDATION - Reino Unido

The Cure & Action for Tay-Sachs (CATS) Foundation se inició en 2011 por Daniel Lewi y Patricia Durao, los padres de Amelie, una niña diagnosticada entonces con la enfermedad de Tay-Sachs, para dar apoyo e información a las familias afectadas por Tay-Sachs y Sandhoff en Reino Unido. Es además la organización fundadora del ETSCC y la organización de pacientes designada por el equipo de investigación científico para el ensayo clínico en Cambridge.



ACCIÓN Y CURA PARA TAY-SACHS (ACTAYS) - España

Acción y Cura para Tay-Sachs (ACTAYS) fue fundada en 2014 por Beatriz Fernández, madre de Isabel, una niña afectada por la enfermedad de Tay-Sachs, para que las familias en España tengan acceso a una red de ayuda y a información sobre estas enfermedades. ACTAYS inició la creación del Registro de pacientes europeos junto con la Fundación CATS por solicitud del equipo de Cambridge, y es la organización responsable del proyecto de investigación para el desarrollo de un medicamento en la Universidad de Sevilla.



HAND IN HAND GEGEN TAY-SACHS UND SANDHOFF - Alemania

Hand in Hand gegen Tay-Sachs und Sandhoff en Alemania se estableció en 2015 para recolectar y distribuir información sobre las enfermedades, así como dar apoyo a familias afectadas y a la investigación nacional e internacional. Fue fundada por Birgit y Folker, los padres de Dario, un niño diagnosticado con una variante juvenil de la enfermedad de Sandhoff. Además apoyan a familias de otros países de áreas de habla alemana como Austria e Italia, y algunas de Polonia y otros países del este.



VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES (VML) - Francia

VLM es una asociación con base en Francia que se fundó en 1990 y que da apoyo a padres y pacientes afectados por las enfermedades lisosomales en Francia. Benoit y Marie-Axelle, los padres de Gaspard, un niño que padeció la enfermedad de Tay-Sachs, son la familia representante del Consorcio europeo dentro de VML en Francia, así como la voz de nuestro grupo de enfermedades dentro de esta asociación nacional. VML colabora todos los años en la celebración de la Conferencia Europea del ETSCC.

QUÉ PROPONE LA CONFERENCIA

Las Conferencias Europeas familiares sobre Tay-Sachs y Sandhoff ofrecen la oportunidad de reunir una vez al año a las familias de toda Europa y de otros países.

Recibir un diagnóstico de las enfermedades de Tay-Sachs o Sandhoff puede provocar soledad y aislamiento. El ETSCC nació hace cinco años para reunir no sólo a todas las organizaciones benéficas europeas de apoyo a las familias afectadas por Tay-Sachs y Sandhoff, sino que también nos da la oportunidad de reunir a todas nuestras familias una vez al año.

Desde nuestra primera conferencia en el año 2013 en Austria, este evento ha crecido en alcance, magnitud e importancia dentro de nuestra comunidad. La conferencia no solo ha pasado a ser un punto de encuentro anual entre nuestras familias que ofrece unos días de convivencia muy especiales, si no que además el nivel de los contenidos expuestos y los invitados que acuden a dar cada una de las charlas la posiciona como un evento de referencia en Europa para la comunidad científica interesada en los avances científicos en estas enfermedades.

A lo largo de todas las conferencias hemos elegido diferentes tópicos que afectan directamente a nuestro día a día y a la salud de los niños afectados. Los cuidados paliativos, la salud respiratoria o la nutrición han sido los últimos desarrollados. Este año queremos dar un paso más y enfocarnos en todo el núcleo familiar, no solamente en el niño afectado, y así explicar la importancia de la salud emocional de toda la familia y cómo ello repercute directamente en el bienestar del niño afectado y su entorno.



RESUMEN DE LAS SESIONES

SÁBADO 19 MAYO

SESIÓN 1: El diagnóstico de Tay-Sachs o Sandhoff: un desafío para la familia.

Dra. Carolina del Rincón, Psicóloga del equipo de Cuidados Paliativos Pediátricos del Hospital Niño Jesús

El diagnóstico de una enfermedad dentro del núcleo familiar es considerado por muchos autores especialistas como un factor de estrés agudo para toda la familia. Es en muchas ocasiones una montaña rusa de emociones y con el paso del día a día y el avance de la enfermedad llega a ser un proceso agotador, tanto físico como emocionalmente, para todo aquel que sea parte de esta dinámica.

Por esto, cuando un niño es diagnosticado con Tay-Sachs o Sandhoff, la familia suele sufrir múltiples cambios en su dinámica familiar, el desajuste emocional se vuelve una pauta común y lograr el equilibrio es una tarea difícil de alcanzar en soledad. La incertidumbre y los miedos suelen sentirse día a día y es por ello que poder contar con una mano amiga durante el proceso de enfermedad proporciona a la familia un soporte de múltiples herramientas basadas en la contención, la escucha, el apoyo y el cuidado de todas las necesidades del paciente y su familia para que así puedan hacer frente a esta dura realidad.

Al igual que el cuidado de la salud del niño afectado es llevado a cabo por numerosos especialistas, es importante recordar que la salud emocional de la familia tampoco debe dejarse desatendida. La atención psicológica al paciente y a su familia es una parte importante de la enfermedad y por ello los equipos especializados en cuidados paliativos pediátricos cuentan con un psicólogo que ayuda a la familia a entender qué mecanismos existen para hacer frente a una situación como esta.

SESIÓN 2: El cuidado del cuidador

Dra. Marialy Guedez, Psicóloga del equipo de ACTAYS

Cuidar es una situación que muchas personas a lo largo de sus vidas acaban experimentando. La experiencia de cada cuidador es única, ya que son muchos los aspectos que hacen que esta experiencia difiera de cuidador a cuidador. Sin embargo, hay algo en lo que no suelen diferir los cuidadores a la hora de compartir sus experiencias: todos están de acuerdo en que tanto en la vida personal, como familiar, ejercer el rol de cuidador a tiempo completo es algo que te cambia a nivel personal y que influye de forma determinante en tu día a día.

Ser cuidador de un hijo es algo que cambia el orden de tus prioridades y generalmente también el foco de atención. Por esto es esencial tomar conciencia del gran papel que desempeña un cuidador y de la

necesidad de aprender a cuidar, cuidándose a uno mismo. Existen numerosas técnicas para cuidar sin olvidarse del autocuidado que ayudan a generar un equilibrio saludable para el cuidador y su entorno, especialmente en el cuidado de los hijos, situación que genera un impacto emocional mayor sobre el cuidador.

SESIÓN 3: ¿Qué le pasa a mi hermanito?

Dra. Alicia Alameda, especialista en Psicología infantil

Cuando diagnostican a tu hijo con una enfermedad rara es normal que se presenten dudas, preguntas y múltiples interrogantes dentro del entorno familiar puesto que, ante una situación nueva, el desconocimiento, la incertidumbre y el miedo al futuro están a la orden del día.

En este sentido, los hermanos no se encuentran exentos de estos sentimientos ya que tienden a sufrir por dos razones: el miedo por la enfermedad de su hermano y la reducción de la atención de sus padres, que suelen estar más enfocados en el cuidado del hijo enfermo. La reacción de un niño frente a esta situación dependerá de la edad que tenga, del tiempo que su hermano esté hospitalizado o enfermo, del tiempo que tenga que estar separado de sus padres, del nivel de gravedad de la enfermedad de su hermano o de si ha vivido o no experiencias parecidas anteriormente.

Es importante poner atención a cualquier cambio en la conducta del niño, hablarle con frecuencia sobre cómo le está yendo y sobre qué está sintiendo ya que, cuanto más espacio tenga el niño para expresar sus emociones, menor será la agitación emocional que presente y, en consecuencia, disminuirán los problemas de conducta.

SESIÓN 4: Planificación familiar.

Dr. Juan Antonio García Velasco, Director de la Clínica IVI Madrid y Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología

Cuando en una familia ambos cónyuges son portadores de una enfermedad hereditaria como Tay-Sachs y Sandhoff, es importantísimo estar al tanto de las posibles técnicas que hoy en día ofrece la medicina para tener hijos sanos. El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) detecta y previene la transmisión a la descendencia de enfermedades graves causadas por alteraciones genéticas y cromosómicas en los embriones, antes de su implantación en el útero materno, para lograr que los hijos nazcan libres de enfermedades hereditarias como Tay-Sachs y Sandhoff, y está indicado para parejas en las que ambos son portadores de mutaciones de estas enfermedades.

El fin del DGP es poder analizar los preembriones en el laboratorio después de haberlos fecundado in vitro y antes de ser transferidos al útero materno. Mediante una biopsia, se procede al análisis de esos preembriones permitiendo diferenciar los sanos de los afectados y así, el doctor puede transferir aquellos que van a dar como resultado el embarazo de un bebé completamente sano. La técnica de reproducción asistida de DGP es el resultado de la combinación de la Fecundación in Vitro, la biopsia de células preembrionarias por medio de la micromanipulación y las técnicas de diagnóstico citogenético y molecular.

SESIÓN 5: Desde el diagnóstico hasta el desenlace: como hacer frente a la enfermedad terminal de un hijo.

Dra. Belen Tarrat, especialista en duelo de la Fundación Menudos Corazones

El duelo es un proceso psicológico que se produce a partir de una pérdida significativa, la cual puede ser de una persona, un animal, una cosa, una relación, un empleo, una capacidad física, etc. Es considerado una experiencia altamente emocional que, a su vez es humana, universal, única y muy dolorosa. Durante este proceso los sentimientos están a flor de piel, la tristeza, el miedo, la culpa, la desmotivación, el aislamiento, y la soledad, son algunas de las características frecuentes a experimentar los primeros seis a doce meses después de la pérdida, tiempo en el cual la atención emocional, la contención y el apoyo terapéutico son cruciales para generar una aceptación adaptada dentro de los cánones de bienestar, ya que si no se cuenta con dicha ayuda, estas características pueden tornarse patológicas y de alto riesgo emocional.

Las familias afectadas por una enfermedad neurodegenerativa como el Tay- Sachs, se encuentran constantemente cara a cara con la pérdida, ya que desde el primer momento ven como su hijo pierde poco a poco cada una de sus funciones, por lo cual cada una de estas pérdidas entre otras cosas será un duelo por elaborar.

DOMINGO 18 JUNIO

SESIONES 6 y 7: Investigación de una terapia génica en la Universidad de Cambridge y puesta en marcha de los ensayos clínicos.

Dra. Begoña Cachón González y Dr. Timothy Cox, Universidad de Cambridge.

En el Hospital de Addenbrooke y en la Universidad de Cambridge se lleva a cabo un gran trabajo en la investigación de las enfermedades de Tay-Sachs

y Sandhoff. El equipo de investigación, dirigido por el Profesor Timothy Cox, lleva más de veinte años investigando estas enfermedades, lo que les ha llevado a ser capaces de desarrollar el uso de una terapia génica en modelos animales con Tay-Sachs y Sandhoff.

Desde el año 2013 el equipo trabaja en el diseño y autorización de la puesta en marcha de ensayos clínicos en pacientes humanos, algo que fue posible proyectar cuando el equipo recibió una subvención de casi tres millones de libras del Consejo de Investigaciones Médicas de Reino Unido para su financiación y desarrollo.

A pesar de un importante revés que sufrió el equipo a principios de 2015 con el desarrollo de los vectores, a lo largo de ese año y de 2016 se reformuló el esquema de trabajo para probar nuevos materiales gracias a una nueva colaboración establecida con uno de los grupos más avanzados en el campo del desarrollo de vectores virales, con amplia experiencia en ensayos clínicos en Europa.

Todo el diseño de las Fases 1 y 2 de los ensayos fue presentado y aceptado por la Agencia Reguladora de Productos Médicos y de Salud (el MHRA) en el año 2017, lo cual condujo a la aprobación de las características claves del ensayo. Finalmente, a finales de 2017 el equipo obtuvo la “Designación Europea de Medicamento Huérfano” por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como el reconocimiento de “Producto Médico de Terapia Avanzada” (ATMP). Ambos son dos logros determinantes que implican que el programa de desarrollo de una terapia génica está avanzando sobre los esquemas previstos, y que la puesta en marcha de ensayos clínicos se iniciará entre finales de 2018 y principios del 2019.

SESIÓN 8: Investigación de un medicamento en la Universidad de Sevilla

Dr. Mario Cordero, Investigador de la Universidad de Sevilla.

El equipo del Dr. Cordero pertenece a la Universidad de Sevilla y de Granada. El foco principal de su investigación está relacionado con la autofagia, proceso que influye en la degradación y reciclaje de las células, y que puede conducir a que se activen procesos inflamatorios. Además la autofagia está acompañada por el complejo inflamasoma, una plataforma molecular, considerada un sensor para el

stress y el peligro metabólico, vinculado en el desarrollo de muchas enfermedades neurodegenerativas.

Este proyecto evalúa el papel de estos dos agentes, la autofagia como mecanismo de limpieza y el complejo inflamasoma como mecanismo vinculado a la neuro-inflamación y la muerte celular. Su objetivo es el de estudiar una plataforma de cribado de diferentes compuestos para encontrar drogas apropiadas para regular la correcta degradación de la basura celular y la inhibición de la activación del complejo inflamasoma.

A lo largo del 2016 el equipo ha podido corroborar un aumento en la complejo inflamasoma en las muestras obtenidos de fibroblastos de pacientes de Tay-Sachs y Sandhoff. Esta observación ha sido acompañada por diversas observaciones interesantes como la desregulación bioenergética y los biomarcadores de la aceleración del envejecimiento en estos fibroblastos.

Durante el año 2017, se pudo comprobar que las muestras de los pacientes afectados presentan un reducido ratio de crecimiento, alteraciones ultraestructurales y una baja síntesis de proteínas. Quedó demostrado que la ruta mTOR en estos pacientes induce un incremento de la autofagia y un descenso en la fabricación de proteínas. Además se realizó un análisis de microarray que demostró una alteración en la expresión los genes relacionados con la biosíntesis de varios compuestos metabólicos. Dados estos resultados se procedió a la suplementación con varios compuestos seleccionados como posibles inductores de la ruta mTOR, experimentos de los que se han obtenido resultados muy positivos en laboratorio.

Actualmente se están haciendo ensayos con algunos de estos resultados en varios de los pacientes de España. Cualquier afectado que quiera participar puede hacerlo, solo tiene que coordinar con ACTAYS el envío de muestras del niño afectado al laboratorio de Sevilla para formar parte del ensayo.

SESIÓN 9: Tanganil: ensayos realizados y resultados obtenidos.

Dra. Tatiana Bremova, Universidad Ludwig-Maximilians de Munich

La Acetil-DL-Leucina es un aminoácido esencial conocido comercialmente bajo el nombre de Tanganil. En Europa, este medicamento está disponible solamente en Francia desde hace más de 5 décadas y fue prescrito en los años 50 para el vértigo y los mareos. Hasta ahora en el uso que se le ha dado no ha mostrado ningún efecto secundario reconocible y de forma frecuente.

El mecanismo real de acción no está claro todavía. Las investigaciones realizadas hasta la fecha indican que, se produce una estabilización de la membrana de las células nerviosas. En estudios en pacientes humanos y animales, se han logrado resultados positivos visibles.

En 2013 fue publicado el primer estudio sobre su efectividad en pacientes con ataxias cerebelosas degenerativas. Este estudio estableció que esta droga mitigaba los síntomas de la ataxia. Cuando se evaluó mediante escalas clínicas para medir el impacto neurológico, se observó que conducía a una mejora en la calidad de vida en los desórdenes motores que implican desplazamiento y los movimientos

descoordinados y la disfagia se mitigaron.

A principios de 2017 la Universidad de Munich decidió incluir pacientes de Gangliosidosis GM1 y GM2 bajo uso compasivo. En varios pacientes juveniles y adultos de Tay-Sachs y Sandhoff se pudieron observar algunas mejoras iniciales relacionadas con ataxia, lenguaje y desplazamientos. Además está en marcha un estudio con el ratón de Sandhoff realizado por el Profesor Frances Platt (Universidad de Oxford), con la participación del Profesor Michael Strupp (LMU Munich). Este estudio mostró un retraso en la aparición de los síntomas bajo la terapia de Acetil-DL-Leucina y una reducción muy clara de la ataxia en el modelo estudiado.

Se espera tener los resultados acerca de cómo la Acetil-DL-Leucina incide en las células para mediados del 2018. También para 2018 se está planeado otro estudio oficial en pacientes, en el que también serán incluidos pacientes con Tay-Sachs y Sandhoff. La edad mínima de los pacientes para estar incluidos debe ser de seis años.

SESIÓN 10: Terapia génica con vectores AAV9 para las gangliosidosis GM2

Dra. Catherine Caillaud, Universidad Descartes de París

La Dra. Catherine Caillaud participó en el estudio que se llevo a cabo sobre la transferencia genética a través de un vector AAV9 en el ratón de Sandhoff para lograr la corrección genética tanto en el cerebro como en el cerebelo, utilizando una técnica de administración recombinante.

El equipo de investigación decidió explorar las posibilidades de un vector con un virus adeno-asociado, conocido por sus posibilidades de cruzar la barrera hematoencefálica tras una administración intravenosa. Se utilizó un vector viral con modificación genética en el gen HEXB administrado por vía intravenosa en un ratón neonatal afectado por la enfermedad de Sandhoff, logrando tasas de supervivencia (más de 700 días) en los ratones tratados con respecto a los no tratados.

En pruebas realizadas a los cuatro meses de la intervención, se pudo comprobar que no se había producido acúmulo de toxinas en el cerebro, y que en el cerebelo había un acúmulo de gangliosidos menor. Aunque no había síntomas asociados con este almacenamiento residual in los ratones a los dos años, se planteó la tesis de si podría haber efectos patológicos a largo plazo si se extrapolaba a pacientes humanos.

Por tanto se probó una forma combinada de administración por vía intravenosa y por vía intracerebroventricular utilizando el mismo vector con la misma dosis final, en dos grupos de estudio de ratones utilizando diferentes dosis para hacer evaluaciones sobre la eficacia tanto a corto como a largo plazo. Los ratones tratados no mostraron síntomas neurológicos después de ser estudiados un año después. En ambos grupos, la actividad de hexosaminidasa en el corto plazo estuvo en torno al 30% de lo habitual y los análisis mostraron que el acúmulo de gangliosidos no se produjo.

Una de las principales conclusiones fue que una alta dosis de administración intracerebrovascular es necesaria para obtener una cura absoluta del cerebelo. La neuroinflamación y la autofagia se

presentaron en cerebelo del ratón de Sandhoff y ambas pudieron ser corregidas tras el tratamiento. También se analizó la posible hipertrofia del hígado que se presentó claramente reducida, por lo que la administración intravenosa del virus se hace también necesaria para que no haya efectos en el hígado.

SESIÓN 10: La búsqueda incansable de una cura.

Beatriz Fernández (ACTAYS) & Daniel Lewi (CATS), Consorcio Europeo de Tay-Sachs y Sandhoff

Daniel y Beatriz hablaron sobre la importancia del papel que desempeñan las organizaciones de pacientes, cómo han evolucionado a lo largo de las últimas décadas y han logrado convertirse en agentes de cambio en el campo científico. Y esto se ha logrado no solo desde el punto de vista del apoyo a las familias, si no también como piezas esenciales para impulsar los proyectos científicos y colaborar en la financiación de la investigación, dar voz a los pacientes, poner nombre y cara a los afectados y a la problemática que atraviesan sus familias al ser diagnosticados por Tay-Sachs y Sandhoff.

Hace siete años, al ser diagnosticada una familia, se les solía decir que seguramente no encontrarían otros afectados por la misma enfermedad, y que lo único que les quedaba por hacer era procurar confort a la corta vida de un niño afectado. Hoy, formamos parte de un consorcio de organizaciones en cuatro países de Europa, que con su esfuerzo y trabajo en equipo están promoviendo proyectos de investigación y la puesta en marcha de ensayos clínicos.

Como cierre a esta charla y a la conferencia, se proyectó este video: <https://vimeo.com/271835357>

LUGAR DE CELEBRACIÓN PARA 2019

La conferencia finalizó con el anuncio de que la 7ª Conferencia Europea de familias sobre las enfermedades de Tay-Sachs y Snadhoff se celebrará en Würzburg, Alemania, del 12 al 14 de julio. Hand in Hand Alemania liderará el comité organizador y todos estamos deseando daros de nuevo la bienvenida a Würzburg en 2019.



Informe realizado por:



EL CONSORCIO EUROPEO DE TAY-SACHS Y SANDHOFF SUPONE
UNA VOZ UNIFICADA EN LA LUCHA CONTRA LAS ENFERMEDADES
DE TAY-SACHS Y SANDHOFF

www.etscc.org