

Parkinson: teràpia gènica amb vector associat adenovirus

Sergi Revilla López. Universitat Autònoma de Barcelona: Grau en Biotecnologia

Introducció

La teràpia gènica consisteix en la inserció de gens funcionals (mitjançant vectors virals normalment) absents en el genoma del individu. Es realitza tant a nivell cel·lular o teixit amb l'objectiu de tractar una malaltia o realitzar un marcatge. Actualment es troba en desenvolupament, per tant, la informació sobre tractaments d'aquest tipus els trobem en assaigs clínics.

La teràpia gènica té un ampli espectre d'aplicació en el tractament de malalties:

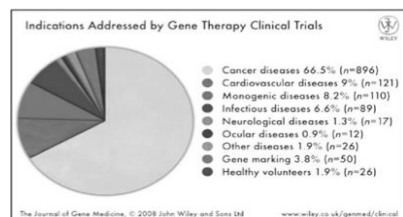


Fig. 1: malalties tractades amb teràpia gènica¹

La malaltia de Parkinson es una malaltia neurodegenerativa, que es dona 1-2% de la població d'edat superior a 50 anys. Es caracteritza per la presència de cossos de Lewis i la degeneració de les neurones dopaminèrgiques. A continuació el esquema següent mostra les vies afectades per la malaltia:

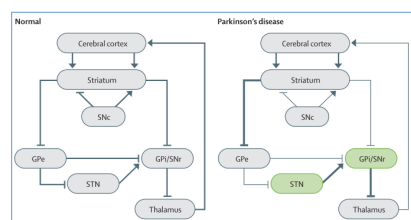


Fig. 2: Vies alterades per el Parkinson³

La nostra malaltia es una malaltia del Sistema Nerviós Central, si mirem els vectors virals que poden utilitzar, veiem la següent taula:

Systems of Viral Vector	Transduction of target tissue	Duration of transgene expression	Minimal pathogenesis	Scalable production
AAV vectors	+++ (neurons, astrocytes, glial and endothelial cells)	+++ (8 months in brain, 6 years in other tissues of patients)	+++ (no associated pathologies)	+++ (large scale production of highly pure virus)
Retroviral Vectors (MLV/Spargap)	+++ (neurons and astroglial cells)	+++ (3 months in brain, 6 months in other tissues of patients)	+++ (generalized pathologies associated with retrovirus)	+++ (moderately scalable production of highly pure vector)
Adenoviral vectors	++ (neurons, astroglial, and glial cells)	++ (2 yrs in non-brain tissues of patients)	++ (immune response to vector and helper-virus contamination prevent pathogenesis)	++ (large scale production; helper-virus contamination prevent pathogenesis)
HSV vectors	+	+	+	+
	(neurons)	(7 months in brain of patients, animals)	(helper-virus contamination prevent pathogenesis)	(scalable production not yet achieved)

How well each vector responds with the viral vector in each system is indicated with '+' to '+++' signs.

Taula 1: Vectors utilitzats per el SNC³

Resultats

Es va fer un seguiment dels individus durant 12 mesos: amb mesures a temps 0, 1 mes, 3 mesos, 6 mesos i als 12 mesos. En els següents gràfics es mostra la evolució de la malaltia: "on" significa que a mes del vector víric es va seguir fent un tractament paral·lel amb medicaments, "off" sense tractament mèdic paral·lel.

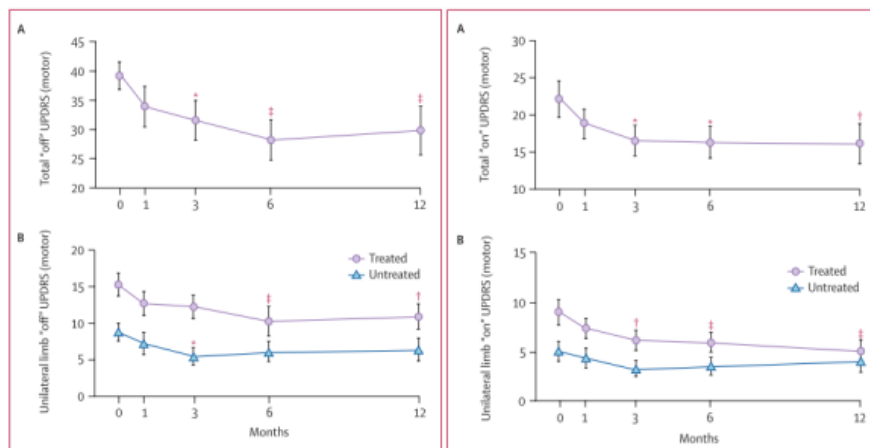


Fig. 3: Gràfica amb l'evolució de UPDRS durant el tractament²

Per veure els resultats amb més detall mostrem la taula següent: Efectes secundaris observats:

	Dose	Baseline	1 month*	3 months*	6 months*	12 months*
Off states						
Patient 1	Low	35	26 (-26%)	18 (-49%)	25 (-29%)	15 (-57%)
Patient 2	Low	48	52 (8%)	45 (-6%)	48 (0%)	52 (8%)
Patient 3	Low	31	25 (-19%)	39 (26%)	22 (-29%)	27 (-13%)
Patient 4	Low	46	49 (7%)	44 (-4%)	52 (13%)	42 (-9%)
Patient 5	Medium	37	35 (-5%)	30 (-19%)	28 (-24%)	36 (-3%)
Patient 6	Medium	30	33 (10%)	30 (0%)	35 (50%)	38 (-40%)
Patient 7	Medium	33	22 (-33%)	18 (-45%)	34 (3%)	22 (-33%)
Patient 8	Medium	38	19 (-50%)	17 (-55%)	18 (-53%)	16 (-58%)
Patient 9	High	36	43 (19%)	43 (19%)	33 (-8%)	49 (36%)
Patient 10	High	56	51 (-9%)	48 (-14%)	30 (-46%)	46 (-18%)
Patient 11	High	45	29 (-36%)	22 (-51%)	18 (-60%)	16 (-64%)
Patient 12	High	35	23 (-34%)	25 (-29%)	16 (-54%)	19 (-46%)
Mean		39.2	33.9	31.6	28.3	29.8
Change in group means relative to baseline			-13.4%	-19.4%	-27.9%	-23.8%
On states						
Patient 1	Low	19	17 (-11%)	13 (-32%)	17 (-11%)	12 (-37%)
Patient 2	Low	29	25 (-14%)	22 (-24%)	29 (0%)	22 (-24%)
Patient 3	Low	9	14 (56%)	16 (78%)	15 (67%)	16 (78%)
Patient 4	Low	27	22 (-19%)	16 (-41%)	20 (-26%)	20 (-26%)
Patient 5	Medium	27	24 (-11%)	22 (-19%)	24 (-11%)	28 (4%)
Patient 6	Medium	19	18 (-5%)	16 (-16%)	17 (-63%)	9 (-53%)
Patient 7	Medium	24	17 (-29%)	12 (-50%)	20 (-17%)	10 (-58%)
Patient 8	Medium	12	14 (17%)	13 (8%)	20 (-17%)	8 (-33)
Patient 9	High	15	16 (7%)	20 (33%)	16 (7%)	26 (73%)
Patient 10	High	35	35 (0%)	33 (-6%)	24 (-31%)	32 (-9%)
Patient 11	High	33	15 (-55%)	9 (-73%)	8 (-76%)	5 (-85%)
Patient 12	High	16	9 (-44%)	6 (-63%)	5 (-69%)	5 (-69%)
Mean		22.1	18.8	16.5	16.3	16.1
Change in group means relative to baseline			-14.7%	-25.3%	-26.4%	-27.2%

Taula 2: Resultats tractament²

	Patients	Events	Severity	Relation to study intervention
Off states				
Brachitis	1	1	Mild	Unrelated
Incisional pain	1	1	Mild	N/A
Fatigue	1	1	Mild	Unrelated
Bursitis	1	1	Mild	Unrelated
Worsening PD	1	1	Severe (SAE)	Unrelated
Rash	1	1	Mild	Unrelated
Painful dyskinesias	1	1	Moderate	Unrelated
Falls	4	5	Mild	Unrelated
Rotator cuff injury	1	1	Mild	Unrelated
*Pneumonia	2	1	Moderate/Severe (SAE)	Unrelated
On states				
Insomnia	1	1	Mild	Unrelated
Oedema	2	2	Mild	Unrelated
Toothache	1	1	Mild	Unrelated
Headache	1	1	Mild	Unrelated
↑ White blood cells	1	1	Mild	Unrelated
↑ Glucose	1	1	Mild	Unrelated
Urinary frequency	2	3	Mild	Unrelated
Urinary tract infection	1	1	Mild	Unrelated
Depression	1	1	Mild	Unrelated
Thumb fracture	1	1	Mild	Unrelated

Taula 3: efectes secundaris del tractament.²

Materials i mètodes

- Teràpia gènica basada en el gen de la descarboxilasa del àcid glutàmic (GAD). Incorporat directament al nucli subtalàmic (SNr) amb un vector associat adenovirus (AAV).
- Vector viral: AAV-GAD, conte el ORF dels gens humans GAD65 o GAD67 sota la regulació del promotor de pollastre de citomegalovirus i element regulador post-traducciona de marmota.
- El tractament només es fa en un hemisferi del cervell, per així poder comparar entre la zona tractada i la no tractada.
- La mesura es fa en termes de UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale): valoració a nivell psicològic i físic de la malaltia, quant més elevat es el seu valor més avançada està la malaltia.

Conclusions

- ✓ Observa una millora en els pacients tractats amb GAD-AAV.
- ✓ La millora és millor en els tractats amb GAD-AAV i una medicació paral·lela.
- ✓ No s'observa efectes secundaris greus relacionats amb la teràpia gènica.
- ✓ Encara es necessita una major recerca en aquest camp per tal d'assegurar la seguretat dels pacients i els efectes positius del tractament.

Bibliografia

- [1] Bouard D, Alazard-Dany D, Cosset FL. Viral vectors: from virology to transgene expression. Br J Pharmacol. 2009 May; 157(2):153-65.
- [2] Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, During MJ. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associatedvirus (AAV) borne GAD gene Parkinson's disease: an open label, phase I trial. Lancet. 2007 Jun 23; 369(9579): 2097-105.
- [3] Lenz, T.B., Gray, S.J., Samulski, R.J. Viral vectors for gene delivery to the central nervous system. Neurobiology of disease 2012 Nov; 48(2), 179-88.