

Sesión de trabajo del día de investigación sobre enfermedad de Canavan
46ª conferencia familiar anual de NTSAD en Chicago
12 de abril de 2024

La sesión de trabajo sobre la enfermedad de Canavan incluyó actualizaciones de cinco grupos y fue moderada por Orren Alperstein.

- **Ron Chapleau (Asociación Unida de Leucodistrofia)**

El Sr. Chapleau es el presidente de la junta directiva de la Asociación Unida de Leucodistrofia (ULF), una organización que agrupa a la comunidad de leucodistrofia. La presentación de Sr. Chapleau fue mediante un video, en el cual reflexiono de como es tener un hijo con leucodistrofia afectó a su propia familia y el transcurso de su vida. Luego describió la misión de ULF y sus programas de apoyo comunitario. La Conferencia Anual Científica y Familiar de la ULF reúne a expertos mundiales en leucodistrofia para compartir sus resultados en el simposio científico. Las familias se reúnen para asistir a sesiones y talleres educativos, hablar con los médicos en un ambiente informal y simplemente pasar tiempo juntos. También brinda la oportunidad a pequeños grupos defensores de causas a organizar sesiones específicas para cada enfermedad. Además, anunció el nuevo Programa de Embajadores con mentores locales para comunidades que puedan servir como recurso.

- **Vanessa Hull, PhD (Universidad de California, Davis)**

La Dra. Hull habló sobre su trabajo en el laboratorio del Dr. Pleasure en el cual están en desarrollo y en pruebas de terapias en modelos preclínicos de ratones con la enfermedad de Canavan. La Dra. Hull explicó que en la enfermedad de Canavan un metabolito llamado NAA (N-acetil aspártico) se acumula en el cerebro y trabaja en la hipótesis que la reduccion esta sustancia podría tener efectos beneficiosos. Por lo tanto, decidió apuntar a la enzima que produce el NAA mediante una terapia con oligonucleótidos antisentido (OAS). La FDA ha aprobado las terapias OAS para tratar otros trastornos neurodegenerativos. El tratamiento con OAS de ratones adultos con enfermedad de Canavan redujo los niveles de NAA en el cerebro y restableció la función motora. Un segundo enfoque fue reducir la cantidad de NAA que se acumula dentro de las células cerebrales bloqueando su absorción en la célula. Nuevamente, la eliminación de la proteína transportadora redujo la acumulación de NAA y mejoró la función motora. Estos resultados son muy interesantes porque al parecer que en ratones la disminución de NAA en las células cerebrales puede revertir el fenotipo de la enfermedad hasta cierto punto.

- **Jenny Laforet, MD, PhD (Aspa Therapeutics)**

La Dra. Laforet presentó una actualización del Programa de Terapia Génica BBP-812 para la Enfermedad de Canavan. Comenzó explicando el estudio CANinform de Historia Natural, el cual ya cuenta con 64 participantes de 17 países. Luego brindó una descripción general del ensayo clínico CANaspire que se encuentra actualmente en la fase de búsqueda de dosis. Hasta el momento, ocho participantes recibieron dosis de nivel bajo y uno de nivel alto. Se consideró que un evento adverso grave (EAG) estaba posiblemente relacionado con BBP-812 (la terapia génica), pero hasta ahora el perfil de seguridad es consistente con otras terapias génicas intravenosas de AAV9. Se observó una mejora de las habilidades clave (control de la cabeza, agarre, sentado y seguimiento visual) en comparación con los resultados esperados de la historia natural. Todos los participantes tuvieron disminuciones rápidas y sostenidas de NAA después del tratamiento, aunque la Dra. Laforet advirtió que aún no sabemos si restaurar la actividad de ASPA y reducir los niveles de NAA conducirá a una mejoría clínica.

- **Amanda Nagy, MD (Hospital General de Massachusetts)**

La Dra. Nagy habló sobre su trabajo para comprender los cambios cerebrales en la enfermedad de Canavan. Mediante la revisión de resonancias magnéticas y los registros clínicos de pacientes con enfermedad de Canavan, su objetivo es abordar la cuestión de si el alcance y la ubicación de la inflamación cerebral se correlacionan con la progresión de los síntomas y predicen el grado final de atrofia. El objetivo final es desarrollar nuevas herramientas de pronóstico y, en última instancia, ayudar a mejorar los ensayos clínicos. Los primeros resultados muestran que los cambios ocurren en una secuencia determinada y que las áreas del cerebro que se mielinizan antes, muestran los primeros signos de lesión.

- **Olga Flamini, MD, PhD, (Myrtelle)**

La Dra. Flamini presentó una breve descripción del ensayo clínico de terapia génica de fase 1/2 en curso para la enfermedad de Canavan. Describió el programa y explicó los pasos del procedimiento quirúrgico. Hasta ahora, se ha administrado MYR-101 a 8 pacientes en un único centro que es el Dayton Children's Hospital, en Dayton, OH. Los datos preliminares de los resultados clínicos mostraron tendencias alentadoras, incluida una mejora general del 70 % en la presencia de la mielina a nivel cerebral. Con respecto a la seguridad, hubo 3 eventos adversos graves (EAG) evaluados como "posiblemente relacionados" con el procedimiento quirúrgico, y el procedimiento neuroquirúrgico se modificó después de que los 3 sujetos iniciales recibieron la dosis. Estos EAG ocurrieron antes del cambio del procedimiento neurológico. Todos los sujetos fueron dados de alta del hospital dentro de la semana posterior a la administración de MYR-101 y toleraron bien el procedimiento neuroquirúrgico. No se evaluó ningún EAG relacionado con MYR-101 (la terapia génica).