

NOTICIAS SOBRE LA INVESTIGACION 2022

In partnership with:



RESUMEN Y ANTECEDENTES



Aprenda más sobre Jordan's Guardian Angels y conozca a algunas de nuestras familias alrededor del mundo en este video sobre nuestros esfuerzos. www.vimeo.com/620492469

INTRODUCCIÓN

Este documento representa una actualización sobre los esfuerzos sin precedentes y logros revolucionarios alcanzados en el proyecto de investigación liderado por Jordan's Guardian Angels, sobre las mutaciones en los genes PPP2R5D, PPP2R5C y PPP2R1A, conocidas también como el Síndrome de Jordan. El progreso en tan poco tiempo ha sido absolutamente extraordinario. El equipo trabaja con un gran sentido de urgencia para mejorar las vidas de los niños y familias afectadas, y además estudiar las conexiones con otras enfermedades como el Autismo, Epilepsia, Parkinson, Alzheimer y Cáncer, etc.

Al trabajar colaborativamente, el equipo de investigación ha logrado en un corto plazo lo que usualmente tomaría una década. Esto constituye un éxito tanto en si mismo como dentro del mundo científico. Impulsados por Jordan's Guardian Angels, tanto este proyecto como la fundación que lo respalda, dejarán una marca indeleble en el universo de las enfermedades raras.

Hasta la fecha, hemos colaborado con otros grupos que representan enfermedades raras, como The Rare Epilepsy Network (REN), The EveryLife Foundation, Rare Disease Legislative Advocates (RDLA), Global Genes, Rare Revolution Magazine, Patient Worthy, Extra Lucky Moms, Rare, Rare Disease Legislative Advocates, entre otros.

Adicionalmente, al reunirse con múltiples fundaciones para enfermedades raras que apenas inician su jornada, Jordan's Guardian Angels se ha convertido rápidamente en un modelo a seguir. Miembros de nuestro equipo se han reunido con otros grupos que recientemente fueron diagnosticados como enfermedades raras y que esperan tener el mismo éxito de JGA para encontrar un tratamiento o cura. Jordan's Guardian Angels ha iniciado la cadena de favores en el universo de las enfermedades raras, con la esperanza de que el apoyo que hemos brindado a otros los motive a devolver el favor.

ANTECEDENTES

El Síndrome de Jordan produce trastornos severos del desarrollo en los niños que poseen mutaciones en los genes PPP2R5D, PPP2R5C y PPP2R1A. Algunas variantes de PPP2R5D, PPP2R5C y PPP2R1A se asocian con retrasos en el desarrollo, macrocefalia, hipotonía y autismo. Algunos niños también pueden sufrir convulsiones.

El 1 de Julio del 2021, el estado de California aprobó una distribución general de fondos para acelerar la investigación sobre el Síndrome de Jordan, desarrollar terapéuticos potenciales, y posteriormente probarlos durante ensayos clínicos en fase 1. Esta distribución de fondos sucede a la que se otorgó en el 2018 durante la "fase del descubrimiento científico".

Los fondos financian a un consorcio de miembros de universidades clave e institutos de investigación que son expertos en la investigación, modelos en ratones, fenotipo clínico y ensayos clínicos en los genes PPP2R5D, PPP2R5C y PPP2R1A.

La investigación realizada hasta la fecha ha llenado la "caja de herramientas" y se ha aprendido mucho sobre la proteína; sobre cómo encaja en las vías de señalización molecular de las neuronas y sobre lo que la proteína mutante hace para interferir con la función normal.

Se crearon ratones que poseen varias de las mutaciones claves PPP2R5D, PPP2R5C y PPP2R1A, y la investigación se dirige ahora hacia los ensayos clínicos. Ya se inició el estudio de historia natural y además durante la conferencia familiar en julio del 2022, se realizaron estudios adicionales.

La FDA requiere el estudio de historia natural antes de probar cualquier tratamiento intervencionista.

El equipo de investigadores internacionales del Síndrome de Jordan trabaja en dos tipos de terapias de intervención:

1. El reposicionamiento de un fármaco aprobado por la FDA que interfiera con la vía anómala causada por la proteína mutante producto del gen PPP2R5D (Una fosfatasa).
2. Un ensayo de intervención genética, probablemente un oligonucleótido específico de alelo (ASO) para mitigar los efectos del gen mutante PPP2R5D, PPP2R5C o PPP2R1A.

Durante la investigación, científicos, médicos, defensores de los pacientes y sobre todo las familias trabajan en conjunto. La ciencia se guía al comprender la naturaleza del trastorno, las diferencias y semejanzas entre los niños con Síndrome de Jordan, (especialmente si tienen variantes diferentes) y al conocer cuáles son los síntomas que las familias consideran que sea más importante mejorar a través de ensayos clínicos y terapias.

Agradecemos su ayuda para que nuestro equipo científico logre encontrar tratamientos y una cura.

EL EQUIPO DE INVESTIGADORES



DR. WENDY CHUNG, MD, PHD
Universidad de Columbia
Directora general de la Investigación



DR. GHAYDA MIRZAA, MD
Hospital de Niños de Seattle
Espectro clínico y molecular de los Trastornos relacionados con PPP2A



DR. VEERLE JANSSENS, PHD
KU, Leuven
Funciones de señalización de PP2A en células cancerígenas, procesos neuronales y enfermedades neurológicas



DR. RICHARD HONKANEN, PHD
Universidad de Alabama del Sur
Inhibidores de la Serina/Treonina fosfatasa y cribados de alto rendimiento



DR. STEFAN STRACK, PHD
Universidad de Iowa
Proteína Fosfatasa 2A en la transducción de señales neuronales



DR. YONGNA XING, PHD
Universidad de Wisconsin-Madison
Biología estructural de PPP2A



DR. BRIAN WADZINSKI, PHD
Vanderbilt University
PP2A biología en Drosophila



DR. HOUHUI (HUGH) XIA, PHD
Universidad de Rochester
PP1 en el sistema nervioso, modelos en ratón con la actividad PPase alterada en el cerebro electrofisiología y comportamiento



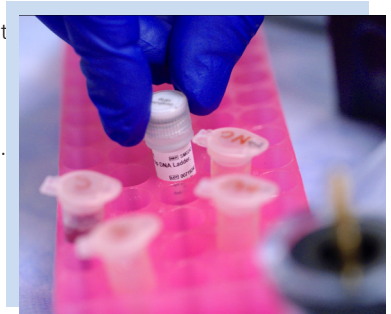
DR. KYLE FINK, PHD
UC Davis Neurología y el Instituto de Curas Regenerativas
Stem Cell Program



DR. JAN NOLTE, PHD
UC Davis Instituto para Curas Regenerativas
Programa de Células Madre

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Se lograron avances importantes, tanto en la investigación orientada hacia a obtener un tratamiento (medicamento), como en la enfocada en una cura (intervenciones genéticas). Todavía existe mucho que descubrir sobre el Síndrome de Jordan, y esto nos da la posibilidad de explorar dos caminos diferentes y lograr obtener respuestas para ambos.
- Nuestro equipo de investigación se reúne trimestralmente durante un día entero, en un taller dedicado a compartir información, descubrimientos, proponer ideas y observar el panorama completo en conjunto .
- Se estableció el mapa para la segunda parte de la investigación y los miembros del equipo se esforzarán para lograr llegar a los ensayos clínicos.
- Los individuos con Síndrome de Jordan continúan siendo inscritos en los estudios de historia natural, que cuentan con información de más de 120 familias a nivel mundial.
- Existe una mayor comprensión de los rasgos clínicos del Síndrome de Jordan, así como de las correlaciones entre la actividad bioquímica y severidad clínica.
- Está a punto de publicarse un manuscrito con hallazgos sobre el PPP2R5D, PPP2R5C, PPP2R1A y como las diferentes variantes afectan a los individuos que viven con el síndrome.
- Se realizaron análisis cuantitativos globales e imparciales de tipo proteómico, fosfoproteómico, transcripcional y metabólico de las células tipo salvaje y variantes del linaje celular.
- Se crearon células madre pluripotentes inducidas y series alélicas adicionales para poder entender mejor y comparar a las diferentes variantes.
- Se ha desarrollado una plétora de anticuerpos y nanocuerpos derivados de alpacas y pertinentes para el estudio del Síndrome de Jordan, con el fin de que los colegas del equipo de JGA los utilicen en sus estudios y laboratorios.
- Se generaron estructuras cryo-EM de alta resolución, que funcionarán como una base importante para el descubrimiento de medicamentos para combatir las mutaciones.
- Los laboratorios han utilizado tecnología de edición de genes a nivel celular para reparar las mutaciones.
- Estudios avanzados en ratones mostraron que los modelos animales son modelos fieles del Síndrome de Jordan, ya que recapitulan los síntomas más comunes del trastorno. Nuestro equipo también utiliza los ratones para estudiar la relación entre PPP2R5D, PPP2R5C, PPP2R1A y la enfermedad de Parkinson, para determinar por qué ocurre y buscar tratamiento.
- Se estudia, tanto a nivel celular como en ratones, medicamentos aprobados por la FDA, con la esperanza de encontrar medicamentos potenciales.
- Se han puesto en marcha estudios sobre el comportamiento de ratones con PPP2R1A en etapa neonatal y adulta. Este trabajo destaca a los dos subgrupos con niveles diferentes de severidad.



- La población de pacientes afectados por PPP2R5c se incrementó considerablemente y se caracterizó a todas las variantes por tener deficiencias en la unión de la subunidad A/C y/o en la unión de la liprina -alfa-1 . Existen muchas semejanzas notables entre los casos afectados por PPP2R5D y PPP2R5C tanto en términos de rasgos clínicos de los pacientes (discapacidades intelectuales y del desarrollo, hipotonía, tendencia a la macrocefalia y convulsiones) como en términos de las alteraciones bioquímicas de las variantes genéticas.

JORDAN'S GUARDIAN ANGELS 2022

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA FUNDACIÓN Y LA COMUNIDAD

La fundación de JGA continúa rompiendo barreras diariamente. Entre sus objetivos principales están el enfocarse en el crecimiento de la comunidad con Síndrome de Jordan, ampliar su alcance en el mundo de las enfermedades raras y continuar recaudando fondos para apoyar la investigación.

Nuestra comunidad ha crecido para incluir a más de 285 familias en 35 países diferentes. La comunidad en Facebook continúa creciendo semanalmente. En los últimos dos años, casi 100 familias nuevas se han integrado al grupo. La mayoría de nuestras familias alrededor del mundo fueron referidas directamente al grupo de Facebook por profesionales médicos.

A medida que crece nuestra presencia mundial, los miembros del equipo de Jordan's Guardian Angels se enfocan principalmente en la inclusión de todas nuestras familias. Esto propicia la creación del Programa de Embajadores, conformado por miembros de nuestra comunidad provenientes de diferentes partes del mundo, con el fin de que exista apoyo con el idioma y recursos para todas las familias. Los embajadores viven en diferentes regiones y hablan diferentes idiomas como español, francés, alemán e Italiano. Así, las familias pueden contactar a su comunidad local, acceder a recursos locales y/o participar en eventos regionales, virtuales o en persona. Lo anterior es prueba indiscutible de la unión de nuestra comunidad para lograr darnos mayor apoyo a nivel mundial.

Además, muchos de los documentos clave que han sido creados por Jordans Guardian Angels están disponibles en varios idiomas y pronto se incluirán adicionales.

La cooperación entre la fundación y la comunidad continúa floreciendo. La fundación equipa a nuestras familias con las herramientas y apoyo necesarios para que puedan aprender sobre su diagnóstico y posteriormente crear conciencia entre los profesionales médicos, en escuelas y demás.

La fundación ha creado un libro para niños que cuenta la historia del Síndrome de Jordan, para fomentar que los niños acepten las diferencias y hagan nuevos amigos. El libro se ha traducido a múltiples idiomas.

Se prepararon kits para médicos y los medios de comunicación para ayudar a concienciar y difundir información. Asimismo, están disponibles recursos para la recaudación de fondos, al igual que un folleto de estándares de cuidado, para ayudar a las familias durante y después el diagnóstico.

Los miembros del equipo crean foros diarios, semanales, quincenales, mensuales y trimestrales para que las familias se apoyen mutuamente.

Adicionalmente, Jordan's Guardian Angels continúa informando a los profesionales médicos. Cada día surge más información sobre el Síndrome de Jordan y es imperativo que doctores, genetistas, especialistas, terapeutas y otros profesionales de la medicina se familiaricen con el Síndrome de Jordan.

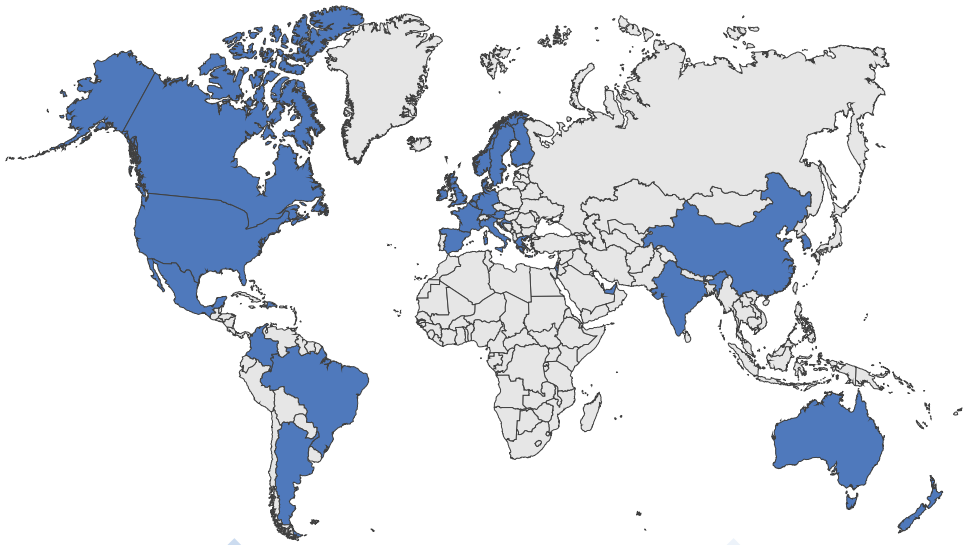
La fundación actualiza continuamente las bases de datos genéticas con la nueva información y contacta a hospitales de niños para que el Síndrome de Jordan se convierta en un nombre conocido.

Para asegurar el progreso de la investigación, nuestras familias se han dedicado a recaudar fondos en vivo o virtualmente, y el equipo de Jordan's Guardian Angels también organiza eventos importantes para recaudar fondos.

El equipo internacional de investigación de Jordan's Guardian Angels se reúne regularmente para compartir información tanto en persona como a través de laboratorios virtuales. Esto constituye un esfuerzo sin precedentes de trabajo y colaboración en equipo.

Nuestras familias e investigadores se reunieron en una conferencia en persona en la ciudad de Nueva York durante el mes de Julio del 2022. Asistieron más de 300 personas y otras más tuvieron acceso virtual. Nuestras familias se reunieron previamente en California en Marzo del 2019.

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE CASOS



250+ casos en más
de **35 países***

Probabilidad de aprox. **250,000**
casos sin diagnosticar
mundialmente



Escanee con su Smartphone para ver el mapa interactivo.

También puede encontrar el mapa interactivo en
www.jordanguardianangels.org/our-community/

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA DIFUSIÓN

Para lograr que el Síndrome de Jordan se convierta en un nombre conocido, los esfuerzos de difusión y concienciación son prioridad.

En el 2021, Jordan's Guardian Angels creó el podcast llamado 'A Rare Reality' (una realidad rara) que es considerado como uno de los mejores podcasts sobre enfermedades raras de la página *Patient Worthy*. Su objetivo es ser específico al Síndrome de Jordan y a la vez tan amplio como para incluir a otras enfermedades raras, para que el público pueda disfrutar de temas varios. Está disponible en las plataformas principales, y cuenta con una versión en video disponible en la página web de JGA. El público en ambos medios continua creciendo semanalmente.

La fundación se comunica con las familias a través del boletín informativo semanal y con los inversionistas a través de un boletín informativo trimestral. El video blog llamado "JGA Connection" también está disponible cada tres meses. A través de estos comunicados, la fundación brinda información constante y cambiante sobre investigación, recolección de fondos, avisos, etc.

El tráfico en nuestro sitio web continua aumentando considerablemente y nuestros videos han sido vistos y compartidos por miles de personas alrededor del mundo. Hasta la fecha, los miembros de Jordan's Guardian Angels han hecho docenas de presentaciones frente a miles de personas que forman parte de grupos con alcance local, regional e internacional.

Los medios de comunicación domésticos e internacionales continúan siguiendo al grupo y cubriendo la investigación. Los medios de comunicación más importantes de la comunidad de las enfermedades raras siguen contando nuestra historia por escrito, en la televisión, en blogs, podcasts, etc. Nuestras familias también cuentan sus historias en nuestro podcast y blog, con una franqueza y sinceridad inspiradoras.

Escanee los códigos QR con su smartphone para acceder a los siguientes recursos:

Si lee digitalmente también puede abrir el código y visitar la página.



Escuche el podcast
featuring JGA



Lea este blog
donde JGA participa



JGA International
Media Attention



JGA Blog



JGA Podcast

ACTUALIZACIÓN SOBRE PROMOCIÓN/IMPACTO MUNDIAL

Juntos podemos cambiar el mundo. Para JGA estas son palabras para vivir.

El trabajo de promoción del equipo ha tenido impacto mundial y ha situado en el mapa a la fundación y a el Síndrome de Jordan.

JGA acudió al Capitolio durante la Semana de las Enfermedades Raras (Rare Disease Week) para dar a conocer a Jordan's Guardian Angels, al Síndrome de Jordan, y abogar por legislación sobre enfermedades raras. En múltiples estados, incluyendo a California, Colorado y Washington, D.C., existe un gran apoyo para los eventos para dar a conocer y abogar por las enfermedades raras.



La fundación ha colaborado o trabajado con representantes importantes de las enfermedades raras, como Rare Epilepsy Network (REN), La Fundación Everylife, Rare Disease Legislative Advocates (Promotores de Legislación Sobre las Enfermedades Raras), Global Genes (Genes Globales), Patient Worthy (Digno del Paciente) La Organización Nacional para las Enfermedades Raras (NORD), Extra Lucky Moms (Mamás con Suerte Extra) y Rare (Raro). Además, JGA se mantiene en colaboración activa con la fundación Simon's Searchlight. Recientemente obtuvimos el Sello Dorado de Transparencia, otorgado por GuideStar. Adicionalmente, Jordan's Guardian

Angels se ha convertido rápidamente en modelo a seguir para múltiples fundaciones que apenas inician su jornada dentro de las enfermedades raras. El equipo se ha reunido con grupos que han sido diagnosticados recientemente como enfermedades raras, y que esperan tener el mismo éxito que Jordan's Guardian Angels en la búsqueda de un tratamiento o cura.

La beca Shine Like Ozzie (Brilla como Ozzie) es otra de las formas en las que Jordan's Guardian Angels trata de retribuir. La fundación otorga una beca de \$1000 a un afortunado estudiante de licenciatura o posgrado, cuyos estudios se relacionen de alguna forma con la Epilepsia. La beca se otorga en cariñoso recuerdo de Ozzie Deason y de otros niños con Síndrome de Jordan que han fallecido en la comunidad. Quince personas han presentado su solicitud.

Jordan's Guardian Angels se siente orgulloso de las asociaciones su arduo trabajo ha logrado forjar alrededor del mundo. La fundación ha cambiado vidas a través de tutorías, retribución de favores y su liderazgo en el universo de las enfermedades raras. Junto con nuestros colaboradores, podemos cambiar el mundo.

ACTUALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN HASTA MARZO 2022

ANTECEDENTES

En el 2015, se reconoció por primera vez, que una mutación de un solo punto en un subconjunto de genes, que codifica una familia de proteínas llamada Proteína Fosfatasa 2A (PP2A), podría ser la causa de un trastorno del (neuro) desarrollo innato, caracterizado por un espectro de síntomas, que van desde retraso en el desarrollo (retraso en el desarrollo motor y el habla), bajo tono muscular, problemas de comportamiento y a veces, epilepsia. Las proteínas PP2A se expresan en todos los tejidos humanos y actúan como modificadores/reguladores de otras proteínas (llamadas sus "sustratos"), de las cuales pueden eliminar un pequeño grupo químico o (llamado "fosfato"). La presencia o ausencia de este grupo fosfato determina la actividad biológica de estos sustratos, en otras palabras: procesa la activación o inactivación de esas proteínas. Las fosfatasas PP2A pueden tener efectos positivos o negativos en muchas y distintas funciones celulares y tisulares. La complejidad del "sistema PP2A" deriva principalmente de su estructura, ya que de hecho, una PP2A funcional está conformada por tres proteínas: una subunidad catalítica C (que en realidad elimina el fosfato), una subunidad B reguladora (que determinará qué sustratos se pueden modificar), y una subunidad A de andamiaje .

En los trastornos del neurodesarrollo relacionados a PP2A, el gen que codifica la subunidad C (PPP2CA), o el gen que codifica la subunidad A (PPP2R1A), o dos genes (de un total de 15) que codifican una subunidad B específica a (PPP2R5D y PPP2R5C) pueden verse afectados. Hasta ahora, la idea general sobre los efectos de las mutaciones en estos genes PP2A, es que la mutación crea una pérdida de función, lo que causa una subunidad disfuncional que es incapaz de realizar todas sus funciones, incluida la eliminación del fosfato de sus sustrato(s). Sin embargo, existe una falta general de conocimiento sobre cuál sustrato o cuáles sustratos, son modulados por un complejo específico de PP2A y cuál función celular (muy probablemente cuáles funciones) o tisular afecta dicha modulación. En el cerebro, los complejos PPP2R5D o PPP2R5C que contienen PP2A pueden afectar varios sustratos, y por lo tanto, varias funciones neuronales o cerebrales.

Por lo tanto, si pretendemos intervenir terapéuticamente para revertir los efectos de las mutaciones del gen PP2A, necesitamos comprender cuáles sustratos y vías están regulados por los complejos PPP2A afectados. Desde el inicio del proyecto se ha logrado un gran progreso en esta área.

ACTUALIZACIONES

Datos clínicos y comprensión básica.

La Dra. Wendy Chung y el equipo de la Universidad de Columbia continúan inscribiendo en estudios de historia natural a individuos de todo el mundo con la mutación PPP2R5D. La Dra. Chung confirma su elegibilidad mediante la revisión de los informes de pruebas genéticas y la información que los padres han recopilado sobre sus hijos. Durante una entrevista de antecedentes médicos, los padres proporcionan la información básica, al igual que una evaluación del desarrollo adaptativo de su hijo a través de la Escala Estandarizada de Comportamiento Adaptativo de Vineland, llevada a cabo durante una entrevista con un asesor en genética o un asistente de investigación. Además se recopila información sobre el comportamiento de acuerdo a la Lista de Verificación de Comportamiento infantil (CBCL por sus siglas en inglés y el Cuestionario de Comunicación Social (SCQ por sus siglas en inglés).

Clínicamente, el equipo ha determinado que las características más comunes que poseen los individuos con PPP2R5D incluyen: retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual, autismo, TDAH, retos conductuales, hipotonía, macrocefalia, dificultad para coordinar, convulsiones, discapacidad visual, escoliosis, reflujo gastroesofágico, estreñimiento y diarrea. Se ha desarrollado una escala heurística de severidad clínica. Además se ha logrado establecer algunas correlaciones entre la actividad bioquímica y la severidad clínica.

El laboratorio Mirzaa en el Seattle Children's Hospital estudia el sobrecrecimiento cerebral o megalencefalia (MEG), un trastorno del desarrollo que a menudo se asocia con múltiples comorbilidades, como epilepsia, discapacidad intelectual (ID) y Trastornos del Espectro Autista (TEA). La Dra. Mirzaa y su equipo han logrado establecer un depósito de líneas celulares derivadas del sobrecrecimiento en pacientes (MEG), incluyendo líneas de células mutantes PI3K-AKT-MTOR al igual que líneas mutantes de PPP2R5D derivadas de fibroblastos. Estas líneas celulares son críticas para los experimentos propuestos en este proyecto, y su disponibilidad facilita en gran medida la consecución de los objetivos propuestos.

En el laboratorio Janssens en KU Leuven, la Dra. Janssens y su equipo desarrollaron un novedoso ensayo bioquímico para ayudar a caracterizar la patogenicidad o no patogenicidad de nuevas variantes de PPP2R5D. Estos datos permitieron al equipo definir al menos tres subgrupos moleculares diferentes entre las variantes PPP2R5D conocidas actualmente.

La Universidad del Sur de Alabama es la sede del laboratorio Honkanen, donde el equipo realizó análisis cuantitativos globales e imparciales de proteómica, fosfoproteómica, transcripción y metabolismos de líneas celulares de tipo salvaje y variantes, para comparar las variantes E198K, E200K and E420K. Para contribuir al desarrollo de oligonucleótidos antisentido (ASO), el equipo ha añadido al programa el análisis de células PPP2R5D-KO (células en las que se ha eliminado el gen PPP2R5D).

Ambos estudios determinarán si los cambios producidos en cada variante son iguales, similares o diferentes. Tras haber finalizado el análisis de la proteómica y la fosfoproteómica de las líneas celulares E420K en el ciclo anterior, en este ciclo el equipo continuó los esfuerzos dedicados al análisis y la validación ortogonal de los datos E198K.

El equipo de Honkanen también ha elaborado modelos de mecánica cuántica para contribuir al esfuerzo global por comprender la regulación de la función de PPP2R5D en células de tipo salvaje y determinar cómo las variantes alteran la función normal a nivel molecular.

Trabajo con células pluripotentes inducidas (iPSCs)

En la Universidad de Columbia, el laboratorio Chung trabaja en la creación de iPSCs de 6 individuos adicionales con diferentes variantes de PPP2R5D.

Al mismo tiempo, el laboratorio Fink del Instituto Davis de Curas Regenerativas en la Universidad de California, logró diferenciar estas células en cualquier tipo de célula, incluidas las neuronas.

El Núcleo de Células Madre (Stem Cell Core) ha creado cinco líneas específicas de pacientes que albergan cuatro de las mutaciones comunes del Síndrome de Jordan. Todas estas líneas celulares han pasado un riguroso control de calidad para medidas de potencia y estabilidad cariotípica.

El Laboratorio Fink trabaja en ampliar y diferenciar cuatro líneas de iPSC isogénicas o "corregidas" y el resto de mutaciones aún están en proceso. Estas células de control son fundamentales para comprender el impacto de las mutaciones de PPP2R5D en las neuronas, el tipo celular más afectado.

El laboratorio Fink, en colaboración con Synthego, ha creado una serie alélica de iPSC, en la que produjeron 11 mutaciones únicas en una línea de iPSC progenitoras. Esta Serie Alélica ha sido recibida, genotipada y actualmente se está expandiendo y se almacena en el núcleo de células madre de UC Davis. El laboratorio Fink ha compartido estas células con otros miembros del consorcio, y planea poner en marcha experimentos para realizar secuenciación y proteómica del ARN.

El laboratorio Honkanen modificó el método CRISPR_PRIME desarrollado para generar las líneas E198K reportadas en el último ciclo y utilizó el nuevo método para generar líneas de la variante E200K. Adicionalmente, se modificaron los métodos de edición CRISPR-PRIME para permitir la reparación de las variantes patológicas. Durante el último ciclo, el equipo tuvo éxito al reparar las líneas celulares HEK-293 en la variante E420K y los fibroblastos humanos E420K. El trabajo reciente se enfoca en el desarrollo de métodos para reparar la variante E198K.

El laboratorio Mirzaa en el Seattle Children's Hospital, generó iPSCs, NPCs, neuronas corticales y organoides cerebrales a partir de varias líneas celulares mutantes PI3K-AKT-MTOR, al igual que controles, utilizando protocolos internos establecidos. El equipo ha logrado editar el genoma en estas líneas celulares para generar controles isogénicos mediante CRISPR-Cas9. Estas líneas celulares serán utilizadas posteriormente en experimentos, para compararlas con líneas celulares mutantes PPP2R5D.

Estudios en ratones

El laboratorio Strack de la Universidad de Iowa, desea aprovechar el modelo de ratón knock-in que representa E198K para probar medicamentos experimentales y aprobados por la FDA como intervenciones terapéuticas. Estos "ensayos preclínicos" son una condición previa para la seguridad y eficacia de las pruebas clínicas en humanos.

El equipo de Strack descubrió que los cerebros de los ratones E198K se caracterizan por estar en un estado general de hipofosforilación de múltiples proteínas implicadas en la transmisión sináptica. La disminución en la fosforilación en cerebros mutantes E198K es predominante en sitios de

proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA); RxxS. Esto es alentador, ya que sugiere que las mutaciones del síndrome de Jordan pueden ser de ganancia de función y también justifica que el equipo se centre en elevar la actividad de la PKA con inhibidores de la PDE4 como estrategia terapéutica.

El equipo creó inmediatamente nuevas parejas reproductoras para ampliar nuestra colonia de ratones E198K para los "ensayos preclínicos" propuestos. Con pequeñas cohortes de ratones a su disposición, el laboratorio Strack evalúa presentemente varios ensayos de función cognitiva que se realizan longitudinalmente y con fases de habituación mínimas o inexistentes. En este momento, se prefiere el ensayo de memoria espacial en el laberinto Y por su escasa variabilidad entre animales.



Mientras espera un número suficiente de ratones 198K para las pruebas, el equipo trata de determinar la vía, la dosis y el momento óptimo de administración del rolipram para provocar mejorías en la memoria de los ratones de tipo salvaje.

Mientras tanto, el laboratorio Xia de la Universidad de Rochester revisó la curva de E/S de las sinapsis hipocámpicas Sch-CA1 de E198K y descubrió que efectivamente, se produce un aumento de la transmisión sináptica en el ratón E198K, en consonancia con los estudios de la relación E/I en el ratón E420K, lo que sugiere que las variantes Jordan mejoran la transmisión sináptica excitatoria.

Desarrollo de Nanocuerpos y estructura

El equipo de el laboratorio Wadzinski en la Universidad de Vanderbilt, ha desarrollado una plétora de anticuerpos derivados de las alpacas muy importantes en el estudio del Síndrome de Jordan. Varios de estos anticuerpos/nano



cuerpos fueron enviados a otros colegas del equipo de JGA para que continúen estudiándolos en sus laboratorios. Estas herramientas se utilizan para mejorar la comprensión de la biología molecular del tipo salvaje y variantes de PPP2R5D.

Además del desarrollo de múltiples anticuerpos/nanocuerpos, el equipo tuvo participación activa en los estudios de regulación y estabilidad de las holoenzimas PPP2R5D.

En la Universidad de Wisconsin- Madison, laboratorio Xing ha examinado más a fondo los conjuntos de datos crio-EM de las variantes patológicas E197K, E198K, E200K y E420K de la holoenzima PPP2R5D. Una clasificación cuidadosa 3D, permitió al equipo calcular el porcentaje de formas activas abiertas de la holoenzima en el estado basal para todas las variantes. Los conocimientos extraídos de este análisis coinciden con las muchas observaciones de la caracterización bioquímica de las variantes y las observaciones sobre las interacciones celulares con sustratos del laboratorio Janssens de KU Leuven.

El equipo de Xing determinó la estructura crio-EM de la forma cercana de la holoenzima E197K. La estructura de alta resolución revela mecanismos estructurales críticos. Estas características estructurales explican de forma coherente los efectos de las mutaciones ID y los mecanismos de activación de la fosforilación, y de cómo la fosforilación de activación modula las funciones de la holoenzima. Asimismo, la estructura de alta resolución proporciona una base importante para la investigación de mutaciones patológicas y el descubrimiento de fármacos dirigidos a holoenzimas mutantes.

Camino hacia un tratamiento

Los datos del laboratorio Strack y de otros miembros del equipo, indican claramente que el Síndrome de Jordan activa de manera uniforme la función enzimática de PP2A (desfosforilación de sustratos). Por ende, el equipo también propone desarrollar cribas de alto rendimiento (HTS) para inhibidores selectivos de la PP2A/R5. Estos cribados de bibliotecas de productos naturales y químicamente diversos, se llevarán a cabo en el Centro de Cribado de Alto Rendimiento de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Iowa.

El equipo de Strack desarrolló un novedoso ensayo de Sensor de Actividad Regeneradora de PP2A (RASP) para monitorear selectivamente la actividad de la enzima PP2A/R5D en las células. Este ensayo interroga el estado de fosforilación de un sustrato selectivo artificial de alta afinidad para PPP2R5, que se regenera por autofosforilación a través de la quinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) fusionada a su C-terminal. Utilizando el ensayo RASP, el equipo demostró que todas las mutaciones del síndrome de Jordan aumentan la actividad enzimática de la holoenzima PP2A.

En la Universidad del Sur de Alabama, el laboratorio Honkanen determinó que los datos preliminares indican que puede que no exista una cura para todos los síntomas, es decir, el equipo tendrá que determinar si necesitan cambiar las acciones de PPP2R5D de la misma manera en todas las células y si las neuronas son realmente las células diana críticas.

Cabe destacar el descubrimiento de que los fármacos existentes que no puedan atravesar la barrera hematoencefálica, y que por ende tendrían poca o ninguna acción en las neuronas, todavía podrían ser útiles para tratar problemas intestinales, hipotonía u otros síntomas clínicos que se producen fuera del cerebro.

El equipo también combinó la proteómica cuantitativa y la fosfoproteómica cuantitativa para explorar mas a fondo funciones biológicas de PPP2R5D y determinar si dos variantes patológicas alteran a las mismas o a diferentes funciones normales, basándose en observaciones hechas al estudiar al tipo salvaje y la variante E420K en células HEK-293 que obtuvieron de los informes anteriores.

Los estudios preliminares del laboratorio Mirzaa han demostrado que PPP2R5D regula vías críticas de crecimiento celular, incluida la vía PI3K-AKT-MTOR. Las mutaciones activadoras de los componentes de esta vía (PIK3CA, AKT3, MTOR, PTEN) se conoce que causan MEG, ID y TEA similares en niños, lo que constituye una observación de suma importancia, ya que se sabe que muchos inhibidores de vía se han utilizado para tratar fenotipos de sobrecrecimiento corporal y displasia, así como el cáncer. Esto plantea la interesante posibilidad de utilizar estas terapias dirigidas molecularmente para los trastornos relacionados con PPP2R5D.

El equipo del Seattle Children's ha realizado con éxito varios ensayos funcionales en las líneas mutantes PI3KAKT-MTOR que revelaron diferencias de desarrollo distintivas entre nodos clave en la vía PI3K-AKT-MTOR (PIK3CA y MTOR). Por tanto, el equipo espera que se observen diferencias de desarrollo similares entre estos mutantes PI3K-AKT-MTOR y las líneas PPP2R5D. Lo anterior sugiere la existencia de mecanismos patológicos para sus respectivos síndromes del neurodesarrollo. Estos datos proporcionan información importante para futuras consideraciones terapéuticas que utilicen inhibidores de la vía MTOR.

Camino hacia la cura (Intervención genética)

El segundo proyecto en curso de el Laboratorio Fink en el Instituto de Curas Regenerativas, consiste en desarrollar intervenciones terapéuticas nuevas dirigidas a la causa genética subyacente del Síndrome. En el caso concreto del síndrome de Jordan, el laboratorio se ha centrado en un enfoque dirigido directamente al gen a nivel del ADN para modificar la expresión de la variante o alelo sano, donde el ARN utiliza una estrategia de interferencia para reducir selectivamente la expresión de PPP2R5D o para "corregir" la transcripción del ARN utilizando un novedoso sistema CRISPR.

Hasta la fecha, el equipo ha completado estudios preliminares de cada enfoque en células derivadas de la piel de pacientes y ha determinado que la corrección a nivel del ARN es la más prometedora.

Recientemente, el laboratorio de Fink también diseñó y adquirió los constructos para la edición PRIME en el genoma del ratón para todas las mutaciones de los exones 5 y 12.

Los datos preliminares del equipo de Fink sugieren que la corrección dirigida del transcrito E198K es posible en células madre neuronales aisladas, derivadas de iPSC de un paciente con esta mutación.

PPP2R1A y PPP2R5C

El laboratorio Janssens en KU Leuven finalizó un amplio conjunto de ensayos de comportamiento en ratones Ppp2r1a M180T KI, concretamente en edad neonatal. Estos ensayos mostraron un retraso del desarrollo en varios niveles (aumento de peso y longitud, desarrollo de hitos evolutivos, desarrollo de ciertos reflejos y desarrollo neuromotor).

El equipo inició la recopilación de estudios de epilepsia en individuos afectados por PPP2R1A. Se logró una caracterización fenotípica adicional de los ratones Ppp2r1a M180T KI, con el objetivo de identificar fenotipos fuertes y penetrantes que puedan utilizarse como lectura en estudios preclínicos con ratones. Hasta el momento, los datos obtenidos son muy alentadores, al confirmar que estos ratones imitan bien el trastorno y por tanto, serían útiles para ensayos preclínicos. En el caso de los ratones Ppp2r1a R182W KI, la aparición de convulsiones espontáneas sería hasta ahora el "mejor" indicador para utilizar en ensayos preclínicos.

La cohorte de pacientes afectados por PPP2R5C se amplió significativamente de 9 a 17 casos. Asimismo, en laboratorio Janssens descubrió que todas las variantes se caracterizan por la unión de la subunidad A/C y/o alteraciones en la unión de liprina- α 1. Cabe destacar que existen muchas y sorprendentes semejanzas entre las variantes PPP2R5D y PPP2R5C, tanto en términos de características clínicas de los pacientes como de ID/DD, hipotonía, tendencia a la macrocefalia, aparición de convulsiones, como en términos de alteraciones bioquímicas de las variantes genéticas. Además, las nuevas variantes de PPP2R5C a menudo afectan a los mismos aminoácidos que los afectados en las variantes PPP2R5D.

RECURSOS

En la página web de Jordan's Guardian Angels, usted podrá encontrar recursos útiles para ayudar a usted y su familia en su jornada con el Síndrome de Jordan. Para poder verlos en línea, escanee el siguiente código QR o visite www.jordansguardianangels.org/resource-center/.



ACERCA DE NOSOTROS

Jordan's Guardian Angels es una fundación sin fines de lucro con sede en Sacramento, que trabaja para lograr descifrar los mayores misterios médicos. Lideramos una investigación pionera sobre una mutación en los genes PPP2R5D, PPP2R5C, and PPP2R1A , conocida como el Síndrome de Jordan. Entre sus síntomas están los retrasos en el desarrollo, y se le vincula con el Autismo, Epilepsia, Alzheimer, Parkinson, cáncer y otras enfermedades.

Hemos unido a familias alrededor del mundo. En colaboración con importantes instituciones de investigación, tenemos la misión de construir un futuro mejor para nuestros hijos y potencialmente para millones más, a través de una investigación que expertos de renombre mundial consideran que cambiará el mundo.

Nuestra misión: a través de la investigación, encontrar respuestas a mutaciones genéticas raras que afectan a niños y adultos, además de ayudar y mejorar la calidad de vida de nuestras familias.



@JordansGuardianAngels



@JordansGuardianAngels



@JordansGAngels

1121 L St, Suite 100, Sacramento, CA 95814 | 916.441.6222 | info@jordansguardianangels.org

www.jordansguardianangels.org