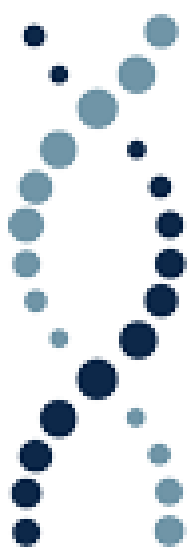


Asociación  
Española para las  
Deficiencias de  
Creatina

PROYECTOS DE

# INVESTIGACIÓN

2024



# ACD

ASSOCIATION FOR  
CREATINE DEFICIENCIES

# ASOCIACIÓN PARA LAS DEFICIENCIAS DE CREATINA (ACD)

ACD es una organización sin fines de lucro, con sede en Estados Unidos, liderada por madres y padres de niños/as con alguna de las tres Deficiencias de Creatina (CTD, GAMT, AGAT). La misión de ACD es brindar educación para familias y el público general sobre las Deficiencias de Creatina, abogar por el diagnóstico temprano por medio de la pesquisa neonatal, y promover y financiar la investigación médica para tratamientos y curas de los Síndromes de Deficiencia de Creatina Cerebral.



# ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN

<https://creatineinfo.org/research/>

La Asociación para las Deficiencias de Creatina se compromete a fomentar y apoyar una comunidad de investigación próspera para los síndromes de deficiencia de creatina cerebral (CCDS). La deficiencia del transportador de creatina no tiene tratamiento. Las deficiencias de GAMT y AGAT tienen tratamientos que se pueden mejorar, especialmente cuando los niños y niñas no son diagnosticados a tiempo. Como padres y madres, nuestra motivación para ver tratamientos para nuestros hijos e hijas es urgente e imparable. Nuestra estrategia de investigación es financiar, crear y compartir herramientas y recursos que puedan acelerar el descubrimiento de tratamientos para quienes viven con deficiencias de creatina. Nuestro enfoque es colaborativo y se basa en la ciencia abierta para acortar los plazos necesarios para el desarrollo. Como organización de investigación dirigida por familias, nuestra responsabilidad es apoyar la gama más amplia posible de esfuerzos de investigación relevantes en la comunidad científica para maximizar nuestras posibilidades de obtener tratamientos.

## **Acciones de 2024 que ACD realizará con la donación de su beca a nuestros proyectos de investigación:**

- Registro de pacientes de CreatineInfo
- Colaborar con investigadores académicos o industriales para apoyar la investigación básica, traslacional y clínica para los tres CCDS.
- Financiar investigaciones mediante subvenciones y becas.
- Habilitar el acceso a herramientas de desarrollo (biomuestras, modelos de ratón, etc.)
- Actuar como enlace para conectar a diversos expertos del dominio (académico o industrial) para acelerar el progreso.
- Organizar reuniones científicas.
- Formación a las familias del CCDS sobre temas científicos y de investigación relevantes para el CCDS.

# BECAS 2024

- SEBASTIÁN LEÓN

Sebastián León recibió el premio para realizar una investigación que establezca que las nanopartículas cargadas con creatina pueden atravesar la barrera hematoencefálica. León trabaja bajo la tutela del Dr. Swadesh Santra en la Universidad de Florida Central.

- TROY WEBSTER

Troy Webster llevará a cabo estudios preclínicos de búsqueda de dosis para una terapia génica para la enfermedad del tejido conectivo. Webster cuenta con el apoyo del mentor Dr. Jagdeep Walia de la Queen's University en Kingston, Ontario, Canadá, quien supervisa un proyecto de terapia génica para la enfermedad del tejido conectivo que está en curso y que será financiado por el proyecto de beca de Webster.

- ANNE CÉCILE GUYOT

Anne-Cécile Guyot está llevando a cabo un proyecto sobre organoides bajo la tutela de la Dra. Aloise Mabondzo en el CEA/Universidad Paris Saclay de París. Este proyecto se centrará en el uso de organoides cerebrales humanos de pacientes con CTD para ver si se puede desencadenar una corrección en proteínas diana en respuesta a intervenciones farmacológicas.

- LUDOVICA IOVINO

La Dra. Ludovica Iovino continuará con los esfuerzos en la investigación de terapia génica para CTD en el laboratorio de la Dra. Laura Baroncelli en el Instituto de Neurociencia en colaboración con la Fondazione IRCCS Stella Maris, ambos en Pisa, Italia.

- ALEKSANDER BOGONEIWSKI

Aleksander Bogoneiwski caracterizará organoides derivados de células de pacientes con deficiencia de CTD y guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) para encontrar terapias genéticas efectivas bajo la guía del Dr. Gerry Lipshutz en UCLA.

## **CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE DEFICIENCIA DE CREATINA EN LA UNIVERSIDAD DE UTAH, FINANCIADA POR ACD.**

En la primavera de 2023, con fondos recaudados por la comunidad CCDS, ACD lanzó el primer Centro de Investigación de Deficiencia de Creatina (CDRC) en la Universidad de Utah. Bajo la tutoría de los Dres. Nicola Longo y Marzia Pasquali, el Dr. Steven Baker lanzó el primero de varios proyectos planificados. Para obtener más información sobre la investigación del Dr. Baker para encontrar una posible terapia para la deficiencia del transportador de creatina, puede ver su entrevista en vivo realizada en el otoño de 2022, su actualización de progreso compartida en noviembre de 2023 o, más recientemente, su charla del simposio de 2024 .

A principios de 2024 se lanzará un segundo proyecto del CDRC en el laboratorio del Dr. Filippo Ingoglia. Ingoglia tiene como objetivo desarrollar un ensayo para evaluar la capacidad de las células de pacientes con CTD para absorber creatina. Su proyecto puede ayudar en el diagnóstico de CTD, así como a comprender qué variantes de SLC6A8 tienen un transporte parcialmente funcional y son buenas candidatas para la suplementación con creatina para mejorar los resultados de los pacientes.

## **ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN DE BIOMARCADORES fNIRS CON EL BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL.**

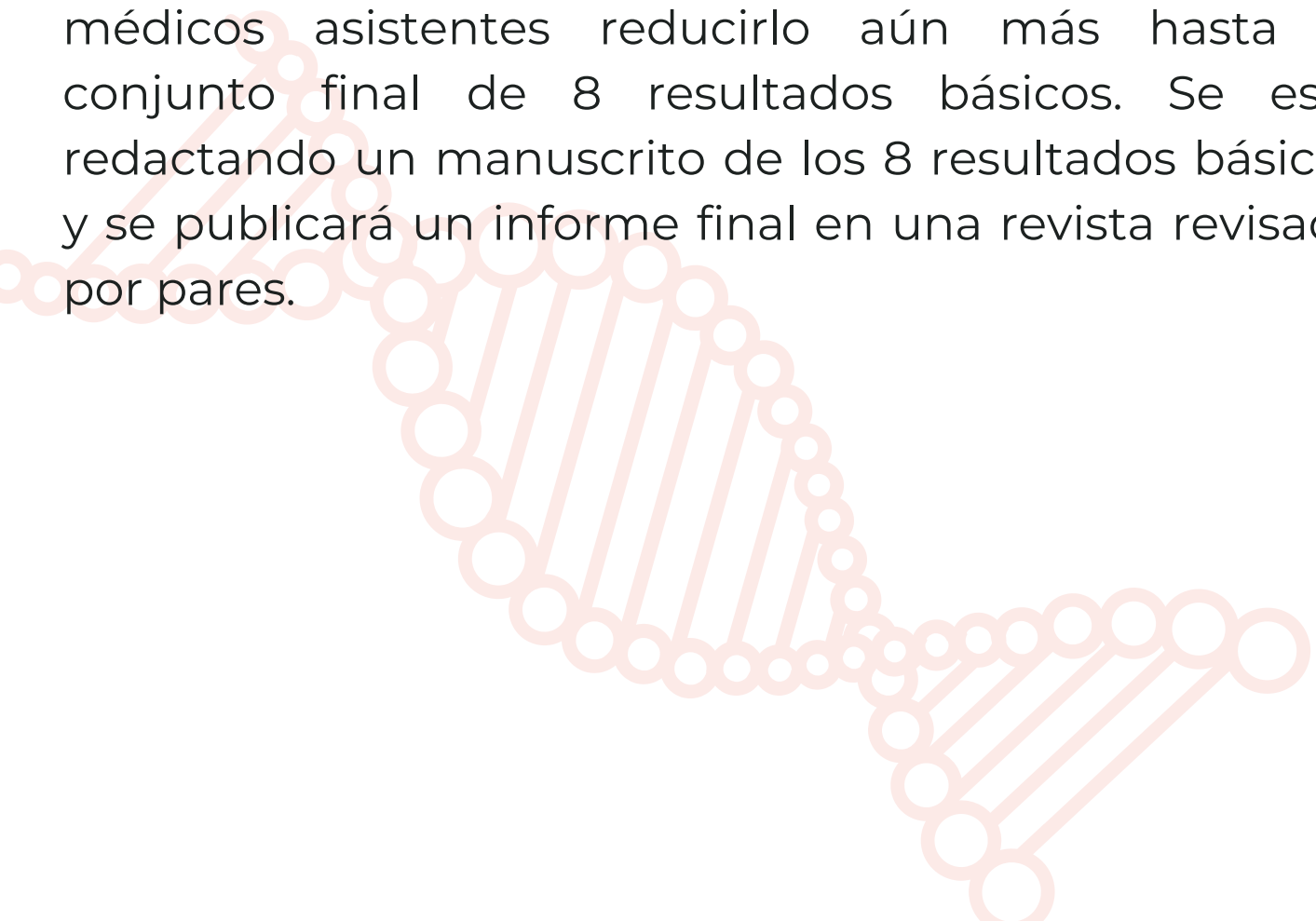
La Asociación para las Deficiencias de Creatina (ACD, por sus siglas en inglés) y el Hospital Infantil de Boston de la Facultad de Medicina de Harvard han puesto en marcha una colaboración para investigar el potencial de la tecnología de espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS, por sus siglas en inglés), que ha sido posible gracias a una subvención de la Ludwick Family Foundation. La tecnología fNIRS se estudiará para determinar su potencial como biomarcador no invasivo para pacientes afectados por la Deficiencia del Transportador de Creatina (CTD, por sus siglas en inglés) y la Deficiencia de la guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT, por sus siglas en inglés). Esta colaboración representa la primera tecnología no invasiva para evaluar la gravedad de la enfermedad en personas con síndromes de deficiencia cerebral de creatina (CCDS, por sus siglas en inglés), lo que aumenta el acceso a herramientas de evaluación médicamente necesarias para niños con discapacidades.

La ACD organizó el “Día Internacional de la Deficiencia de Creatina” en el Boston Children's Hospital para escuchar a los expertos en este campo e inaugurar oficialmente el estudio. Este fue un evento híbrido para asistentes tanto en persona como virtuales que se llevó a cabo el 1 de febrero de 2024.

Se produjo una mayor colaboración entre profesionales médicos e investigadores en el Simposio Científico, más de Pacientes del CCDS de 2024 en Salt Lake City, Utah, así como en la segunda fase de pruebas que abrirá el ensayo a un mayor porcentaje de pacientes del CCDS.

## TALLER SOBRE EL CONJUNTO DE RESULTADOS BÁSICOS E INFORME RESUMIDO.

El estudio del conjunto de resultados básicos (COS) de la deficiencia de CTD y GAMT implicó un estudio de evidencia, el estudio Delphi distribuido globalmente y la reunión del taller de consenso. Los resultados básicos se redujeron de 50 resultados potenciales después del estudio de evidencia a 20 resultados potenciales después del estudio Delphi, según las respuestas de las familias, personas cuidadoras y profesionales médicos. El taller de consenso permitió a las familias, personas cuidadoras y profesionales médicos asistentes reducirlo aún más hasta el conjunto final de 8 resultados básicos. Se está redactando un manuscrito de los 8 resultados básicos y se publicará un informe final en una revista revisada por pares.





## COLABORACIONES DE CLINGEN

El Clinical Genome Resource (ClinGen) es un esfuerzo financiado por los Institutos Nacionales de Salud (EE. UU.) dedicado a determinar la relevancia clínica de los genes y variantes para su uso en la medicina de precisión y la investigación.

## CONEXIÓN GENÓMICA DE CLINGEN

La Asociación para las Deficiencias de Creatina está trabajando con Geisinger, un beneficiario de ClinGen, para compartir información genética y de salud del registro de la ACD y aumentar nuestra comprensión de la genómica. A través de su registro existente, la ACD está participando en el Programa de Intercambio de Datos de Pacientes para que asesores genéticos certificados revisen y compartan la información genética y de salud anónima de los participantes. Los participantes del registro pueden indicar si desean o no que se compartan sus datos anónimos. El intercambio de datos puede ayudarnos a comprender mejor la relación entre la genética y la salud, aclarar los resultados inciertos de las pruebas genéticas y brindar más información sobre una afección para informar el tratamiento y la gestión. A través del intercambio de datos, los participantes individuales del registro también pueden elegir recibir actualizaciones sobre los resultados de sus pruebas genéticas.

## **PANEL DE PERSONAS EXPERTAS EN CURACIÓN DE VARIANTES DEL CCDS DE CLINGEN**

Comprender la importancia clínica de las variantes genéticas es importante para la integración de la medicina genómica en la atención médica. ClinGen ha reunido a un grupo de personas expertas para generar pautas específicas de genes para determinar la importancia clínica de las variantes en los genes involucrados en el CCDS. Este grupo, llamado Panel de expertos/as en curación de variantes del CCDS de ClinGen (VCEP, por sus siglas en inglés), utiliza sus pautas para clasificar las variantes en cada uno de los tres genes del CCDS y luego envía las clasificaciones y los datos de respaldo a bases de datos de variantes disponibles públicamente, incluidas ClinVar y el Repositorio de evidencia de ClinGen. La Administración de Alimentos y Medicamentos (EE. UU.) aprobó el proceso VCEP de ClinGen en diciembre de 2018. Para facilitar la clasificación de variantes por parte del VCEP del CCDS de ClinGen, el ACD puede compartir datos genéticos y fenotípicos anónimos con el grupo. Esta mayor comprensión de las variantes genéticas acelera el diagnóstico molecular del CCDS, lo que respalda la intervención clínica temprana y el desarrollo de terapias dirigidas.

## CONSORCIO DE TERAPIA GÉNICA CCDS

La terapia génica es un área de investigación apasionante que promete tratamientos para muchas enfermedades raras. Tanto la deficiencia del transportador de creatina como la deficiencia de GAMT son afecciones monogénicas, lo que las convierte, en teoría, en buenas candidatas para la terapia génica. Sin embargo, los esfuerzos de terapia génica a menudo requieren grandes inversiones financieras y plazos largos. Como primer paso, en 2019, ACD realizó una campaña de recaudación de fondos para financiar el avance de la terapia génica para CCDS. Con \$ 50,000 recaudados por familias para ser utilizados en esfuerzos de investigación de terapia génica, la ACD comenzó el Consorcio de Terapia Génica CCDS. La misión del consorcio es facilitar el intercambio oportuno de información y herramientas de desarrollo entre los diversos laboratorios que están buscando terapias génicas para las deficiencias de creatina. Creemos que al crear un entorno colaborativo y apoyar a través de pequeñas subvenciones herramientas compartibles podemos acortar el plazo y el esfuerzo necesarios para encontrar soluciones de terapia génica para las deficiencias de creatina.