

Terapia Génica para CDD

Resumen del Webinar de Elaaj Bio · Día de las Enfermedades Raras 2026

Presentado por **Dr. Russ Addis · Jefe de Estrategia de Pipeline y Director de Medicina Genética, LouLou Foundation**

Preparado para padres y familias de la comunidad global de CDKL5

Cómo leer este documento

Este documento resume fielmente el contenido del webinar realizado el 28 de febrero de 2026 por el Dr. Russ Addis, Jefe de Estrategia de Pipeline y Director de Medicina Genética en la LouLou Foundation. Se incluyen todos los temas tratados en el webinar, desde los resultados en estudios con animales hasta las preguntas de la audiencia.

1. Quién es Elaaj Bio

Elaaj Bio es una compañía fundada en 2018, propiedad total de la LouLou Foundation, una organización sin fines de lucro dedicada al CDD. No es una farmacéutica convencional: fue creada con el propósito explícito de desarrollar terapias para CDD y no persigue otros objetivos comerciales.

Elaaj Bio ha trabajado en estrecha colaboración con el Programa de Terapia Génica de la **Universidad de Pennsylvania**, liderado por el Dr. Jim Wilson, uno de los principales expertos mundiales en terapia génica. El Dr. Wilson es ahora CEO de Gemma Bio, pero la colaboración con Elaaj Bio continúa.

2. Qué es CDD y por qué es tan difícil de tratar

El **Síndrome por Deficiencia de CDKL5 (CDD, por sus siglas en inglés)** es una enfermedad rara que afecta aproximadamente a 1 de cada 41,000 nacimientos. Aparece en los primeros tres meses de vida con convulsiones resistentes a medicamentos y retrasos severos en el desarrollo neurológico.

Es causada por cambios (mutaciones o deleciones) en el **gen CDKL5 (Cyclin-Dependent Kinase-Like 5)**, que proporciona instrucciones para producir una proteína esencial para el funcionamiento de las células cerebrales. Cuando el gen no funciona, el cerebro no recibe

esa proteína, afectando funciones como movimiento, comunicación, desarrollo cognitivo, sueño y convulsiones.

Actualmente solo existe un medicamento aprobado para CDD: **Ztalmy** (antes conocido como ganaxolona), aprobado en EE. UU. en 2022 y en Europa en 2023. Este fármaco reduce algunas convulsiones, pero no aborda las causas subyacentes de la enfermedad ni mejora otras manifestaciones (desarrollo, comunicación, caminar, sueño). Estudios con familias muestran que las convulsiones no son la principal prioridad; los padres desean principalmente mejoras en caminar, comunicación y hitos del desarrollo.

En resumen: ¿por qué un enfoque genético?

El gen CDKL5 es tanto el problema como la posible solución: si se puede entregar una copia funcional del gen a las células cerebrales, en teoría podría tratar la causa raíz de la enfermedad, no solo los síntomas.

3. Qué es “terapia génica”

La terapia génica no es un medicamento convencional: no es una pastilla ni una inyección química. Es una técnica que entrega una copia correcta de un gen defectuoso directamente a las células del paciente.

Para ello, se necesita un **vector**, un “transportador” que lleve el gen hasta las células objetivo. Elaaj Bio utiliza un vector llamado **AAV (Virus Adeno-Asociado)**, un virus modificado en laboratorio para que no cause enfermedad, pero muy eficiente para entrar en las células y depositar material genético. La versión específica usada por Elaaj Bio se llama **AAVhu68**, desarrollada en la Universidad de Pennsylvania.

Cómo funciona, en palabras sencillas:

Piensa en el gen defectuoso como una página rota en un manual de instrucciones. La terapia génica no elimina la página rota, sino que inserta una nueva que funciona. Las células pueden leer las instrucciones correctas y producir la proteína CDKL5 que faltaba.

4. Preparación para un ensayo clínico

Antes de probar un fármaco, los/as investigadores/as necesitan entender cómo medir su efecto. Para CDD, esta base se estableció mediante dos grandes estudios observacionales internacionales:

- **Estudio CANDID (organizado por LouLou Foundation):** más de 100 pacientes inscritos, todavía en curso. Recogió datos iniciales de muchas personas con CDD a lo largo del tiempo para establecer un punto de referencia y preparar centros clínicos

para futuros ensayos.

- **Estudio ICCRN / U01:** internacional, más de 100 pacientes. Ayudó a desarrollar herramientas para evaluar la gravedad de CDD, como la escala **CCSA (Clinical Severity Assessment)**, útil en ensayos clínicos.

Qué significa para las familias participantes:

No recibieron tratamiento, pero su participación fue crucial: sin esos datos no habría sido posible diseñar un ensayo clínico que cumpliera con la regulación. Su contribución hace posible el ensayo actual.

5. El fármaco ELJ-101: lo que nos dicen los estudios en ratones

Cómo se realizaron los experimentos:

Se usan ratones KO (CDKL5 knockout), de los que se elimina el gen CDKL5 para estudiar los efectos de su ausencia. Estos ratones muestran algunas diferencias de comportamiento respecto a ratones normales (wild-type), aunque no equivalen completamente a los pacientes humanos.

Se trataron ratones recién nacidos con distintas dosis de ELJ-101, y después de varias semanas se evaluaron mediante pruebas de comportamiento y análisis cerebral, comparando ratones KO tratados, no tratados y normales.

Prueba 1 – Hiperactividad (campo abierto):

Los ratones KO no tratados se mueven mucho más que los normales. Tras el tratamiento con ELJ-101, su movimiento disminuye progresivamente con la dosis; a la dosis más alta, su comportamiento se acerca al normal. Esto indica un efecto real del fármaco.

Prueba 2 – Flexión de patas traseras:

Al levantar a un ratón KO por la cola, tiende a juntar las patas traseras. Los ratones tratados muestran reducción de este comportamiento, también dependiente de la dosis.

Análisis cerebral:

- **Producción de proteína CDKL5:** los ratones KO no tratados no producen CDKL5; los tratados muestran niveles crecientes con la dosis, demostrando que el gen entregado se traduce en proteína.
- **Actividad de la proteína CDKL5 (fosforilación de EB2):** producir la proteína no basta, debe funcionar. En ratones KO tratados, la actividad de EB2 aumenta con la dosis, aunque no al 100%, mostrando una mejora significativa.

Conclusión de los/as investigadores/as:

ELJ-101 funciona en ratones KO: reduce comportamientos anormales, estimula producción de CDKL5 y demuestra actividad biológica, con un efecto dependiente de la dosis. Esto ayuda a estimar las dosis para humanos.

Importante: los ratones no son pacientes. Aunque los resultados son alentadores, no garantizan que ocurran igual en personas.

6. Estudios de seguridad en primates no humanos

Antes de probar un fármaco en humanos, es obligatorio demostrar seguridad en animales con cerebros más similares al humano. Elaaj Bio realizó estudios en primates:

- Resultados positivos: sin eventos adversos clínicos, expresión de CDKL5 en todo el cerebro y sin anomalías significativas en tejidos.
 - **Pregunta abierta:** se confirmó presencia del gen, pero no se cuantificó el porcentaje exacto de neuronas alcanzadas.
-

7. Producción del fármaco para uso clínico

Producir una terapia génica para humanos requiere estándares muy estrictos. La fabricación de ELJ-101 en cantidades y calidad necesarias para ensayos clínicos está en curso en **ViralGen, España**, y va según lo esperado.

8. Ensayo clínico en humanos (ELJ-101)

Qué estudiará:

El objetivo principal es evaluar **seguridad y tolerabilidad**. Se recogerán datos exploratorios de eficacia (convulsiones, cognición, comunicación, sueño, etc.).

Elegibilidad:

Aproximadamente 12 pacientes con CDD. Criterios finales se anunciarán más adelante en 2026. La meta a largo plazo es incluir todas las edades, sexos y tipos de mutación, incluyendo delecciones.

Administración:

Una única dosis por **inyección intracisterna magna (ICM)**, un espacio lleno de líquido en la base del cerebro.

Duración y seguimiento:

Período principal de 1 año con evaluaciones trimestrales, seguido de un estudio de extensión de 4 años para efectos a largo plazo.

Dónde y cuándo:

Se espera inicio de inscripción en el primer trimestre de 2027. Los sitios clínicos aún no se han definido.

Qué no es este ensayo:

No es un ensayo de eficacia. Con 12 pacientes no se pueden sacar conclusiones sobre efectividad. Servirá para diseñar el ensayo pivotal posterior.

9. Estado del roadmap (febrero 2026)

Fase	Estado
Estudios en ratones KO	Completado
Estudios de toxicidad en primates	Completado
Interacciones positivas con reguladores	Completado
Producción clínica del fármaco (ViralGen, España)	En curso
Aprobación regulatoria del primer ensayo	Esperada 2027
Inicio del primer ensayo clínico	Esperado 2027
Ensayo pivotal (eficacia)	~2-4 años después
Primera aprobación comercial	Años posteriores

10. Tratamiento de adultos y niños mayores

Se desconoce si la terapia podría beneficiar a personas con CDD ya mayores.

Consideraciones:

1. **CDD no es degenerativa:** las neuronas siguen presentes, aunque no funcionen correctamente.
2. **Estudios en ratones adultos:** activar CDKL5 en ratones adultos mostró mejoras parciales. Sin embargo, los resultados en animales no se transfieren

automáticamente a humanos.

Precaución sobre expectativas:

No se debe hablar de “daño irreversible”, ya que aún no se sabe si ciertas alteraciones lo son. El ensayo clínico ayudará a responder.

11. Riesgos que monitorizan los/as investigadores/as

- **Seguridad clínica:** otros ensayos de terapia génica han presentado eventos adversos graves, incluso muertes.
 - **Fabricación:** producir vectores AAV es complejo y costoso; retrasos son posibles.
 - **Regulatorio:** aprobación por FDA o EMA no está garantizada.
-

12. Otras líneas de investigación

- Nuevos vectores AAV más eficientes o dirigidos.
 - Reactivación selectiva del X silencioso en mujeres.
 - Métodos de entrega no virales.
 - Edición génica directa (CRISPR), aún en etapa muy temprana.
-

Preguntas frecuentes de padres preocupados

Q: ¿Cuándo podrá mi hijo/a acceder a la terapia?

A: No será por muchos años. Primer ensayo 2027 (12 pacientes). Ensayo pivotal 2-4 años después. Disponibilidad comercial: 5-10 años mínimo.

Q: Mi hijo/a tiene 12 años. ¿Será excluido?

A: No se han definido límites de edad. Meta: incluir todas las edades.

Q: ¿Curará la terapia a mi hijo/a?

A: Nadie puede asegurar eso. El primer ensayo evaluará **seguridad**, no eficacia.

Q: ¿Ayudará a quienes ya tienen afectación neurológica?

A: No se sabe; se espera que sí, pero no hay certeza.

Q: Mi hijo/a tiene delección de CDKL5. ¿Puede participar?

A: Sí, no hay exclusiones por tipo de mutación, aunque los criterios finales se anunciarán en 2026.

Q: ¿Podemos participar desde Italia / Europa?

A: Dependerá de los centros seleccionados; podría requerir viaje.

Q: ¿Es peligrosa la terapia génica?

A: Sí, hay riesgos potenciales. Por eso el primer ensayo se centra en la seguridad.

Q: ¿Elaaj Bio es fiable?

A: Es filial de la LouLou Foundation, sin objetivos comerciales. El Dr. Addis fue cauteloso y transparente durante el webinar.

Q: ¿Cuándo se sabrán los criterios de participación?

A: Estimado a fines de 2026, vía webinar de seguimiento y web de Elaaj Bio.

Nota: Este documento se preparó a partir de la transcripción del webinar de Elaaj Bio del 28 de febrero de 2026 (Día de las Enfermedades Raras). Todos los datos y declaraciones son del Dr. Russ Addis y los organizadores. Solo tiene fines educativos e informativos; no constituye asesoramiento médico.