

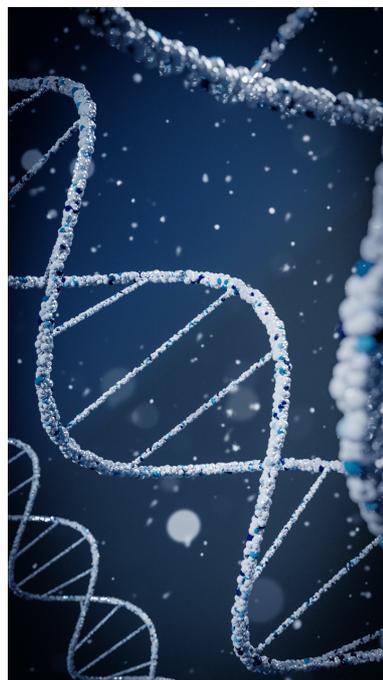


Guía sobre terapias celulares y génicas

La terapia génica está revolucionando la medicina en lo que respecta a su aplicación en personas con enfermedades raras y potencialmente mortales, ofreciéndoles la posibilidad de una vida más larga y saludable. En algunos casos, un único tratamiento puede proporcionar beneficios de por vida. Estas terapias deberían proporcionar enormes beneficios para los pacientes, para sus familias y para la sociedad en general.

“Terapia génica” es el nombre colectivo de los tratamientos en los que el material genético de un paciente se repara o reestructura para lograr un efecto terapéutico.

El objetivo de la terapia génica es solucionar el origen de un problema genético. Si, por ejemplo, en una enfermedad hereditaria (normalmente de manera recesiva) una mutación en un gen determinado da lugar a la producción de una proteína disfuncional, la terapia génica podría emplearse para proporcionar una copia de este gen que no contenga la mutación perjudicial y, por lo tanto, que produzca una proteína funcional. Esta estrategia se conoce como terapia de sustitución génica.



Las terapias génicas todavía están en investigación en lo que respecta a su aplicación para la enfermedad de Pompe; sin embargo, los procesos de desarrollo se están comprendiendo mejor gracias a tratamientos autorizados para otras enfermedades. La investigación y los ensayos clínicos son extremadamente importantes y de gran utilidad para garantizar la seguridad y eficacia de estas terapias a largo plazo. Es probable que se tarde varios años en desarrollar una terapia génica adecuada para la enfermedad de Pompe, que puede o no cumplir con las expectativas actuales.

La terapia génica se clasifica en dos tipos

Terapia génica celular somática

En la terapia génica celular somática (TGCS), los genes terapéuticos afectan solo al paciente concreto, pero no los hereda la descendencia. La terapia génica somática representa la investigación clínica básica habitual, en la que se utiliza ADN terapéutico para tratar enfermedades.

Estos trastornos génicos únicos, como la enfermedad de Pompe, son buenos candidatos para la terapia celular somática.

Guía sobre terapias celulares y génicas

Estirpe germinal

En la terapia génica de la estirpe germinal (TGEG), las células reproductoras (espermatozoides, óvulos y óvulos fecundados) se modifican mediante la introducción de genes funcionales en sus genomas. La modificación de una célula reproductora hace que todas las células del organismo contengan el gen modificado. Por lo tanto, el cambio es hereditario y se transmite a generaciones posteriores. Muchos países prohíben la aplicación de TGEG en seres humanos por razones técnicas y éticas, y porque no se dispone de conocimiento suficiente sobre los posibles riesgos para las generaciones futuras y los riesgos de mayor importancia en comparación con la TGCS.

Terapias génicas para la enfermedad de Pompe

Actualmente se están analizando tres estrategias diferentes de TGCS para la enfermedad de Pompe:

1. Dependoparvovirus

Para replicarse, los virus introducen su material genético en la célula anfitriona, engañando al mecanismo celular del anfitrión para que lo use como prototipo para proteínas víricas. Los científicos aprovechan esto y sustituyen el material genético de un virus por material genético terapéutico.

En el tratamiento basado en dependoparvovirus se utiliza la envoltura del dependoparvovirus. Este virus es inofensivo. Al vector del dependoparvovirus se le han eliminado los genes causantes de la enfermedad para que ya no sea eficaz y se ha añadido el gen de interés. Hay diferentes subtipos de dependoparvovirus, que se indican mediante un número. Por ejemplo, los subtipos 5 o 8 se dirigen al hígado y el subtipo 1 se dirige a las células musculares.

El constructo vectorial/génico apenas se integra en el genoma humano (dentro de los cromosomas que transportan el ADN), pero persiste como una entidad cromosómica adicional. Esto tiene consecuencias porque cuando una célula se divide, el constructo del dependoparvovirus no se duplica como el resto del ADN. Por lo tanto, el dependoparvovirus se diluirá con el tiempo, a medida que las células se dividan (p. ej., hemocitoblastos).

Para la enfermedad de Pompe, habitualmente el tratamiento se diseñará para que se dirija a las células hepáticas o musculares. El cerebro está protegido de la infección por una membrana conocida como barrera hematoencefálica (BHE), por lo que no se espera que estos tipos de terapias génicas con dependoparvovirus corrijan las células enfermas del encéfalo o del sistema nervioso central (SNC). Hay otros vectores de dependoparvovirus que pueden dirigirse al cerebro, pero actualmente no se están teniendo en cuenta para la enfermedad de Pompe.

Las terapias génicas con dependoparvovirus se administrarán generalmente como una única infusión intravenosa (i.v.), aunque es probable que los sistemas sanitarios insistan en llevar a cabo una monitorización periódica durante muchos años después de la infusión.

Los dos tipos de terapias génicas con dependoparvovirus son:

Las que se dirigen al hígado

Estos tratamientos proporcionan ADN terapéutico al hígado para que produzca continuamente una copia saludable de la enzima deficiente en la enfermedad de

Guía sobre terapias celulares y génicas

Pompe (alfa-glucosidasa o GAA, por sus siglas en inglés). Esta enzima saludable se administra a las células del organismo (excepto el sistema nervioso), especialmente a las células musculares, de forma similar a una infusión continua de terapia de sustitución enzimática (TSE).

Las que se dirigen a los músculos

Estos tratamientos proporcionan ADN terapéutico directamente a las células musculares (fibras) para anular el fallo genético en el ADN muscular. Las células musculares tratadas deben poder producir la enzima GAA para restaurar la función muscular normal y detener la progresión de la enfermedad.

Ventajas de las terapias génicas con dependoparvovirus

- El gen se suministra de una manera relativamente fácil.
- Apenas se integra en el ADN del anfitrión.
- Las posibilidades de oncogénesis son pequeñas.
- Es independiente de la mutación de GAA del paciente.

Desventajas de las terapias génicas con dependoparvovirus

- La respuesta inmunitaria al vector del dependoparvovirus se desarrollará de forma que no sea posible repetir el tratamiento.
- No todos los pacientes serán aptos debido a anticuerpos preexistentes.
- La terapia perderá eficacia con el tiempo.
- Puede producirse toxicidad hepática con dosis víricas altas.
- En niños, el dependoparvovirus se diluirá por el crecimiento del niño con el tiempo.
- No se puede tratar a pacientes pediátricos típicos a través del hígado antes de los 4 años, aproximadamente, debido al crecimiento y la dilución del tratamiento.
- Dificultad para llegar al encéfalo.

2. Terapia génica lentivírica

La terapia génica lentivírica es una técnica en la que se obtienen las propias células madre del paciente de su médula ósea, se modifican fuera del cuerpo (*ex vivo*) en un entorno estéril y, a continuación, se reemplazan las células modificadas de nuevo en el cuerpo. Dado que esta técnica implica la modificación permanente de las células madre, tiene el potencial de ser un tratamiento de por vida con una única intervención. También tiene un efecto terapéutico en el SNC. Un ejemplo reciente es la aprobación de la EMA de la terapia génica lentivírica para tratar el SNC en la leucodistrofia metacromática (LDM), un trastorno relacionado con la enfermedad de Pompe.

El proceso de tratamiento tiene varios pasos que pueden tardar unas semanas en completarse:

1. Se prepara el organismo para que las células madre de la médula ósea se liberen en el torrente sanguíneo.

Guía sobre terapias celulares y génicas

2. Se extrae sangre del paciente para recoger suficientes células madre de la médula ósea.
3. Se modifican las células madre recogidas en un centro estéril introduciendo un vector lentivírico que contenga el gen terapéutico.
4. Se prepara la médula ósea con un agente de preconditionamiento como el busulfano.
5. Se administra una infusión intravenosa (i.v.) formada por las células madre de la médula ósea modificadas.
6. La médula ósea se convierte en una fábrica viva de proteína terapéutica al suministrar de forma continua TSE a la sangre.
7. Las células derivadas de la médula ósea atraviesan la barrera hematoencefálica y secretan la proteína terapéutica en el SNC.

Ventajas de las terapias génicas lentivíricas

- Una sola intervención para un tratamiento de por vida.
- También puede tratar el SNC.
- Es independiente de la mutación de GAA.
- Ha demostrado seguridad en múltiples ensayos clínicos para otras enfermedades y se ha aprobado recientemente para la LDM.
- Debe ser adecuado para pacientes pediátricos típicos independientemente de la edad.
- No hay exclusión de pacientes según los anticuerpos antivíricos.

Desventajas de las terapias génicas lentivíricas

- Se integra en el ADN de las células madre de la médula ósea: se utiliza una dosis baja para minimizar el riesgo de daño en el ADN.
- Los agentes de preconditionamiento son invasivos y requieren que la administración se lleve a cabo con cuidado para evitar efectos secundarios. Este procedimiento forma parte de las pautas estándar de trasplante de médula ósea que, hasta la fecha, son procedimientos clínicos que se utilizan en todo el mundo y que son muy seguros.

3. Oligonucleótido antisentido (ASO o AON, por sus siglas en inglés)

Los oligonucleótidos antisentido pueden influir en el procesamiento del ARN y modular la expresión de proteínas. Este tipo de tratamiento puede aplicarse, por ejemplo, en mutaciones de GAA que afecten al procesamiento del ARN. En pacientes de manifestación tardía con ascendencia europea, ~90 % de los pacientes son portadores de la misma mutación de GAA, c.-32-13T>G (IVS1), que afecta al procesamiento del ARN. Se han generado AON que pueden corregir el procesamiento de ARN en células de pacientes IVS1, así como en pacientes con otras mutaciones más raras.

Cuadro 1: El ARN es la transcripción que se produce del ADN y a partir de la cual se produce la proteína. El ARN, al igual que la proteína, dura poco y debe fabricarse bajo

Guía sobre terapias celulares y génicas

demanda para producir proteínas. El ARN no altera el ADN, es simplemente una copia. Después de su uso, se degrada. Por lo tanto, los AON que modulan (corrigen) el ARN también deben administrarse de forma periódica. Los AON se modifican químicamente para mejorar su estabilidad. Una vez captados por las células, son mucho más estables en comparación con las proteínas. Por lo tanto, se espera que cuando se apliquen en la práctica clínica, se necesiten infusiones periódicas de AON con menos frecuencia que de TSE.

Ventajas de los oligonucleótidos antisentido terapéuticos para la enfermedad de Pompe

- Restauran la producción normal de proteína GAA.
- Mecanismo diferente de la TSE, por lo que podría ser beneficioso para los pacientes que no responden bien a la TSE.
- Es posible que se puedan combinar con la TSE.
- Relevante para la mayoría de los pacientes con enfermedad de Pompe de manifestación tardía con ascendencia europea, ya que estas personas son portadoras de la mutación IVS1 que se puede corregir con AON.

Desventajas de los oligonucleótidos antisentido terapéuticos para la enfermedad de Pompe

- Administración durante toda la vida, *no* un único tratamiento.
- Efectos secundarios desconocidos por el momento.
- No aptos para pacientes típicos cuya enfermedad de Pompe comenzó en la infancia.
- Específico para la mutación: solo pacientes con una mutación en particular.

Respuesta inmunitaria a terapias génicas

Igual que con otros tratamientos, como la terapia de sustitución enzimática (TSE), se puede producir una respuesta por parte de los anticuerpos a las terapias génicas. En los casos leves, estas respuestas pueden tratarse con medicamentos habituales hasta que los síntomas remiten, pero algunas personas pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra la terapia, lo que impide que el principio activo funcione como debería.

Se están llevando a cabo investigaciones para comprender la respuesta de los anticuerpos a los nuevos tratamientos y es probable que se desarrollen medidas para prevenir o acabar con los anticuerpos durante el tratamiento. Estos se sumarán a los complejos protocolos de terapia génica, pero solo deberían ser necesarios durante la terapia, es decir, solo una vez en la vida para la mayoría de las personas.

Un ejemplo de terapia para controlar los anticuerpos es la plasmaféresis o recambio plasmático terapéutico (RPT). Se trata de un proceso de transfusión de sangre en el

Guía sobre terapias celulares y génicas

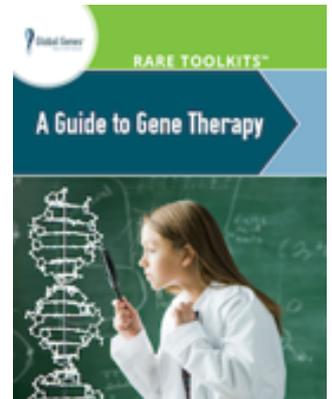
que se extrae sangre de una vena del paciente, el plasma que contiene los anticuerpos se sustituye por plasma filtrado o no afectado y, a continuación, se sustituye la sangre. Aquí hay un ejemplo de este proceso:

<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

Más información sobre terapias celulares y génicas

El número de recursos en línea para obtener más información sobre las terapias celulares y génicas no deja de aumentar. La organización nacional de la enfermedad de Pompe o tu especialista pueden proporcionarte información. Además, puedes encontrar más información en sitios web como:

1. Folleto sobre la ciencia de la terapia génica (en inglés). Puedes descargarlo en <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/>
2. Este vídeo de la American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT) (en inglés): www.asgct.org/education/pompe-disease
3. Kit de herramientas de Global Genes que se centra en la terapia génica <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy-Toolkit-spread-DIGITAL-1.pdf>



Terapia génica: preguntas respondidas

Vídeo en formato de preguntas y respuestas, presentado por la Organización Nacional de Enfermedades Raras estadounidense (National Organization for Rare Disorders, NORD).

La incorporación más reciente a la [biblioteca de vídeos sobre enfermedades raras de NORD](#) es un conjunto de cuatro vídeos sobre modificación del genoma.



Información sobre ensayos clínicos

Hay varios grupos de investigación que estudian la terapia génica dirigida a la enfermedad de Pompe, cada uno en diferentes etapas. Algunas de estas posibles terapias ya se han probado en ensayos clínicos, mientras que otras están en fase preclínica y se están probando en animales.

Puede encontrarse información sobre estudios de investigación en los que se está reclutando a pacientes con enfermedad de Pompe en sitios web internacionales y nacionales, por ejemplo:

- www.ClinicalTrials.gov
- www.clinicaltrialsregister.eu

y en el sitio web de la IPA www.worldpompe.org.

Agradecimientos

Nos gustaría dar las gracias a nuestros asesores médicos por sus contribuciones y la revisión de este documento:

Dr. Pim Pijnappel, Erasmus University Medical Center, Róterdam, Países Bajos.

Profesor emérito Arnold Reuser, Erasmus University Medical Center, Róterdam, Países Bajos.

Exención de responsabilidad: La IPA no respalda ninguno de los productos, medicamentos, tratamientos o información expuestos en estas páginas. Los artículos del sitio web de la IPA tienen únicamente fines informativos. Te recomendamos encarecidamente que hables con tu médico acerca de todos los medicamentos, tratamientos y/o productos.