



# ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA GÉNICA

Marta Prat Gimeno, [maprat@ucm.es](mailto:maprat@ucm.es)  
Trabajo de Fin de Grado. Grado en Farmacia.  
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid  
Madrid, 19 de julio de 2019

## INTRODUCCIÓN

- La **terapia génica** es “el conjunto de técnicas que permiten **vehicular secuencias de ADN** o de ARN al interior de **células diana**, con objeto de **modular la expresión** de determinadas proteínas que se encuentran alteradas, revirtiendo así el trastorno biológico que ello produce”.
- Se puede clasificar en terapia **in vivo** y **ex vivo**.
- Su **finalidad** es adicionar, suprimir, modificar o modular la respuesta de un gen.
- Las técnicas empleadas son la utilización de **virus** como vectores y las técnicas de **edición genética**.

## OBJETIVOS

- Describir las diferentes **técnicas utilizadas** hasta la fecha.
- Describir sus **aplicaciones clínicas**, en especial, las aprobadas por las agencias regulatorias.
- Conocer la proyección y el **futuro** de la terapia génica en los próximos años.

## METODOLOGÍA

- Búsqueda bibliográfica en PubMed (NCBI); palabras clave: “gene therapy”, “viral vectors”, “genome editing”, “T-CAR”.
- Revisión publicaciones de la AEMPS, EMA Y FDA.

## TÉCNICAS EN TERAPIA GÉNICA

### VIRUS COMO VECTORES – VIRUS ADENASOCIADOS

Se han estudiado numerosas familias de virus como vectores (Fig. 1). Los que presentan las mejores características son los **virus adenoasociados (AAV)**. Pertenecen al género *Parvovirus*. Presentan **tropismo natural** por algunos tejidos y muy **bajo potencial de replicación**.

|   | Retrovirus           | Lentivirus           | Virus adenoasociados         |
|---|----------------------|----------------------|------------------------------|
| <b>Virus</b>                              | ARN                  | ARN                  | ADN                          |
| <b>Capacidad</b>                          | ~ 8 kB               | ~ 10 kB              | ~ 5 kB                       |
| <b>Inmunidad preexistente en receptor</b> | No                   | No                   | Sí                           |
| <b>Efectos adversos</b>                   | Inserción mutagénica | Inserción mutagénica | Respuesta inmunoinflamatoria |
| <b>Transmisión en células germinales</b>  | Frecuente            | Sí                   | Poco Frecuente               |

Figura 1. Comparativa entre distintas familias de virus. Obtenido de *Gene therapy: advances, challenges and perspectives*. Einstein (São Paulo). 2017;15(3):369-375 <sup>(1)</sup>

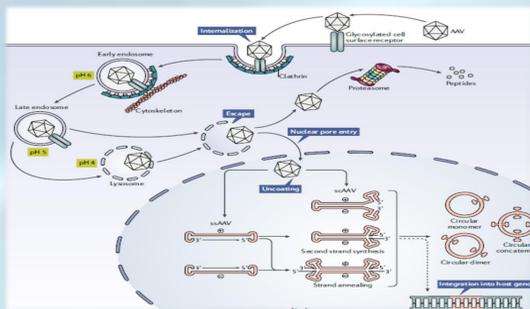


Figura 2. Vías de transducción de AAV en célula eucariota. Obtenido de *Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery*. Nature Reviews Drug Discovery. 2019;18(5):358-378 <sup>(2)</sup>

### EDICIÓN GENÉTICA

Estas técnicas se basan en los **mecanismos de reparación del ADN** en células eucariotas (Fig. 3). Mediante la acción de una **nucleasa** (Fig.4) se provoca un corte bicatenario (double stranded break - DSB) en el ADN de la célula y puede seguir dos vías:

- Unión de extremos no homólogos (NHEJ). Se **inactiva** un gen.
- Recombinación homóloga (HDR). Se **inserta** o se **sustituye** un gen.

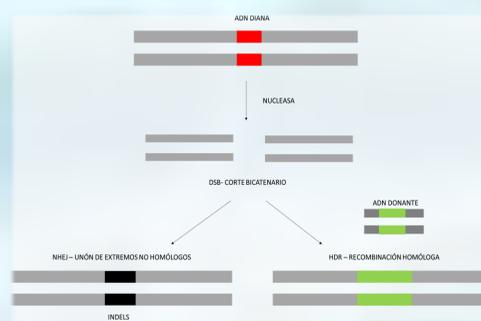


Figura 3. Mecanismos de reparación del ADN en células eucariotas. Modificado de *Current Progress in Therapeutic Gene Editing for Monogenic Diseases*. Molecular Therapy. 2016;24(3):465-474 <sup>(3)</sup>

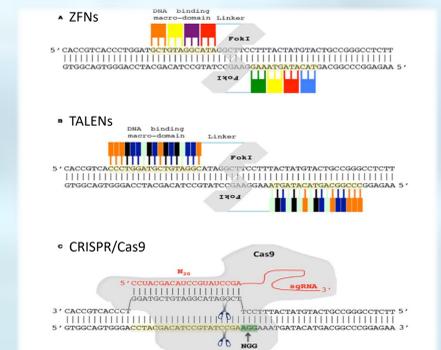


Figura 4. Tipos de nucleasas empleadas. Obtenido de *Biotechnological strategies and tools for Plum pox virus resistance*. Frontiers in Plant Science. 2015;6 <sup>(4)</sup>

## RETOS DE LA TERAPIA GÉNICA ACTUAL

- Los vectores virales pueden provocar **genotoxicidad** y reacciones de inmunogenicidad indeseadas.
- Las herramientas de edición génica deben de ser muy específicas para evitar la modificación del genoma en sitios distintos de las dianas terapéuticas (**off-target**).
- Limitaciones de **tamaño** de los complejos genéticos.
- Elevada carga necesaria para conseguir una **respuesta terapéutica**.
- Todavía no existen datos sobre su **seguridad a largo plazo**.
- Alto coste** de producción de cada tratamiento.
- Dificultades de **escalado**.
- Implicaciones éticas**.

## TERAPIAS COMERCIALIZADAS

### DEFICIENCIA DE LIPOPROTEÍNA LIPASA - GLYBERA®

La deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL) es una enfermedad genética hereditaria en la que el paciente carece o presenta niveles muy bajos de esta enzima. La lipoproteína lipasa es la **primera enzima del metabolismo de los lípidos**.

**Primer medicamento autorizado** de terapia génica.

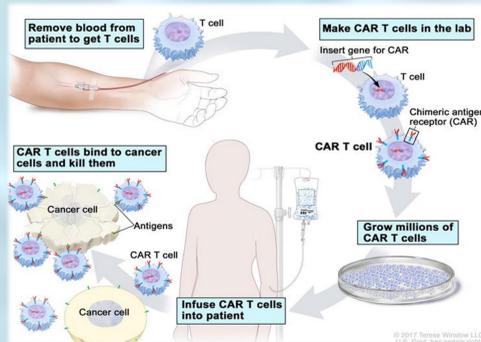
Aprobado el 25 de octubre de 2012. Indicación para el tratamiento de la DLPL en pacientes adultos que presentasen ataques graves o agudos de pancreatitis a pesar de llevar una dieta baja en grasas.

Glybera® contiene 3 x 10<sup>12</sup> copias genómicas de alipogén tiparvovec/ml solución inyectable. **AAV recombinantes** como vectores del gen de la lipoproteína lipasa humana.

De administración **intramuscular**.

Actualmente no está comercializado.

Figura 5. Terapia celular con CAR-T. Obtenido de *CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer*. National Cancer Institute. 2019<sup>(5)</sup>



### CÉLULAS CAR-T – KYMRIAH® - YESCARTA®

Linfocitos T modificados genéticamente que expresan el **receptor de antígeno quimérico (CAR)**. Se extraen linfocitos T del paciente. Se modifican con un lentivirus (Kymriah®) o un retrovirus (Yescarta®).

El vector contiene un gen que codifica para el punto de unión del **anticuerpo específico para CD19**, un dominio coestimulador de linfocitos T y un dominio intracelular para iniciar la señalización de la célula T. Se reintroducen los linfocitos CAR-T modificados en el paciente por **perfusión** (Fig. 5). Es necesario que el paciente reciba una quimioterapia de **inmunodeplección** previa a la administración.

Están indicados en **tumores de células B en recaída o refractarios**: leucemia aguda linfoblástica de células B (LAL-B) (Kymriah®), linfoma difuso de células B grandes (LBDCG) (Kymriah® y Yescarta®) y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPCG) (Yescarta®).

### CEGUERA HEREDITARIA - LUXTURNA®

La proteína de 65 kd específica del epitelio pigmentario retinal (RPE65) se localiza en las células epiteliales de la **retina** y participa en las reacciones que transforman una señal luminica en una señal eléctrica en la retina. El defecto genético de esta proteína causa ceguera hereditaria y está relacionado con otras patologías oculares como retinosis pigmentaria o amaurosis congénita de Leber.

Se autorizó el 22 de noviembre de 2018. con indicación en “el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana asociada a la **mutación RPE65** bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables”.

Luxturna® contiene 5 x 10<sup>12</sup> genomas vectoriales de voretigén neparvovec/ml de solución. **AAV recombinantes** que contienen el gen de RPE65.

Su administración es por una única inyección **intraretiniana** en cada ojo (Fig. 6).

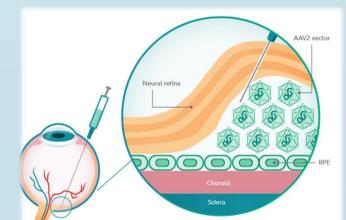


Figura 6. Administración de Luxturna®. Obtenido de *Mechanism of Action | LUXTURNA™ (voretigene neparvovec-rzyl) HCP 2019<sup>(6)</sup>*

### ATROFIA MUSCULAR ESPINAL - SPINRAZA®

La atrofia muscular espinal es una patología neuromuscular que aparece a los pocos meses de vida que cursa con una rápida progresión y corta esperanza de vida. Está relacionada la presencia de mutaciones en el gen de **supervivencia de la neurona motora (SMN)**.

Aprobado el 30 de mayo de 2017.

El principio activo de es **nusinersén**, un **nucleótido antisentido** que se une al pre-ARN mensajero del gen SMN. La unión provoca que se exprese en el ARNm un exón adicional que permite la traducción de la proteína SMN completa y funcional.

Spinraza® se administra por **vía intratecal** por punción lumbar.

En junio de 2019 la FDA ha aprobado **Zolgensma®**, nuevo fármaco con AAV con el gen SMN.

## CONCLUSIONES

- Las técnicas que emplea la terapia génica se basan en el empleo de técnicas biotecnológicas como las **herramientas de edición génica** y el conocimiento de los **mecanismo de acción de los virus**.
- Existen fármacos comercializados para el **tratamiento de enfermedades de origen monogénico y de neoplasias hematopoyéticas**. Están en curso numerosos **ensayos clínicos** con fármacos obtenidos mediante terapia génica para numerosas patologías.
- La terapia génica es un campo que todavía **se encuentra en una primera etapa de desarrollo**. En la actualidad presenta importantes **limitaciones**, pero los resultados de los ensayos clínicos son alentadores y prometen un gran avance en el tratamiento de patologías de origen genético. El desarrollo de nuevas técnicas y un mayor conocimiento de los mecanismos permitirán el cada vez más **rápido crecimiento de esta disciplina**.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gonçalves G, Paiva R. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. Einstein (São Paulo). 2017;15(3):369-375
- Wang D, Tai P, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. Nature Reviews Drug Discovery. 2019;18(5):358-378
- Prakash V, Moore M, Yáñez-Muñoz R. Current Progress in Therapeutic Gene Editing for Monogenic Diseases. Molecular Therapy. 2016;24(3):465-474
- Ilardi V, Tavazza M. Biotechnological strategies and tools for Plum pox virus resistance: trans-, intra-, cis-genesis, and beyond. Frontiers in Plant Science. 2015;6
- CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer. National Cancer Institute. 2019
- Mechanism of Action | LUXTURNA™ (voretigene neparvovec-rzyl) HCP 2019
- Dunbar C, High K, Joung J, Kohn D, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. Science. 2018;359(6372)