

NUEVOS ESTUDIOS SOBRE LA TERAPIA DE LA ANEMIA DE FANCONI



Autor: Raquel Teijeiro García
Trabajo de Fin de Grado, junio 2018
Facultad de Farmacia. Universidad de Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN

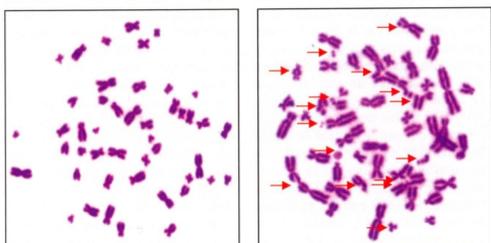
Anemia de Fanconi

La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad **rara autosómica recesiva** en la que existe una mutación en un gen reparador del ADN, generando así fragilidad cromosómica. Se han identificado hasta 22 genes relacionados con la Anemia de Fanconi denominados genes **FANC**. Estos son los responsables de las manifestaciones de la enfermedad que son:

- 1) Anomalías físicas
- 2) Fallo medular progresivo
- 3) Aparición de tumores malignos

Estatura	Corta por bajos niveles de GH	77%
Piel	Hiperpigmentación, manchas café con leche	57%
Brazos	Hipoplasia del pulgar, ausencia de radio, polidactilia	35%
Gónadas	Hipogonadismo, malform. uterinas, azoospermia	25%
Cabeza	Microcefalia, hidrocefalia	20%
Ojos	Estrabismo	20%
Riñones	Hipoplasia o aplasia renal, hidronefrosis	20%
Orejas	Implantación baja	10%

El diagnóstico se llevará a cabo a través de test de diepoxibutano o mitomicina C.



Test de fragilidad cromosómica. Linfocitos T con mitomicina C

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Terapia actual

El único tratamiento efectivo hasta el momento es el **trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)** de un donante sano y HLA-compatibles. El trasplante de células madre hematopoyéticas consiste en la destrucción de las células madre de la médula ósea de un individuo para que puedan ser sustituidas por las de un donante libre de un defecto

Existen otros tratamientos menos efectivos como el uso de **andrógenos** (oximetolona) o de **citoquinas** como G-CSF (Neupogen®) o GM-CSF (Molgramostin®) para ayudar a paliar la pancitopenia

Funcionamiento normal de la médula ósea	→	Recuentos sanguíneos habituales
Fallo medular moderado	→	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de células madre hematopoyéticas donante compatible • Donante no emparentado • Terapia con andrógenos
Fallo medular severo	→	<ul style="list-style-type: none"> • Donante no emparentado • Tratamiento con andrógenos y citoquinas
Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda	→	Trasplante de células madre hematopoyéticas +/- quimioterapia

Gracias a la tecnología de la fecundación **in vitro**, se han desarrollado **técnicas de selección preimplantacional de embriones** por las que los progenitores pueden tener hijos libres de enfermedad y HLA-compatibles.

CONCLUSIONES

El uso de la terapia génica en Anemia de Fanconi puede suponer una alternativa segura y eficaz, e incluso llegar a ser el tratamiento de primera línea.

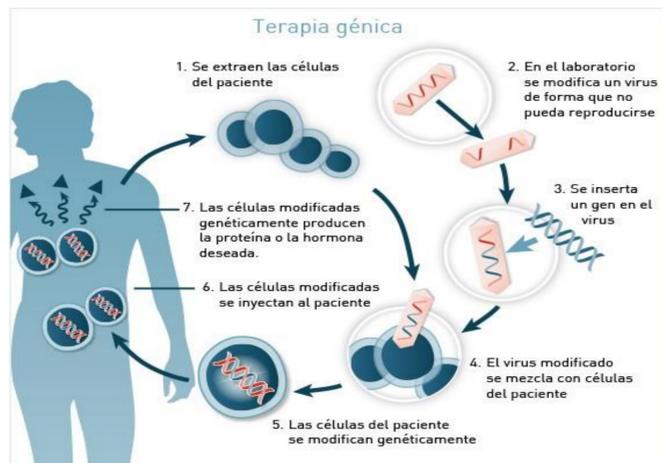
La inserción de los genes FANC corregidos en las células madre del paciente permite obtener células sanguíneas humanas sanas en ratones inmunodeprimidos.

El uso de lentivirus como vectores virales permite tanto la transducción de la información genética como el mantenimiento de la pluripotencialidad de la célula madre.

La selección preimplantacional permite la obtención de embriones sanos y HLA-identicos al hermano enfermo

Terapia génica

La terapia génica es la práctica por la cual se corrige la información genética de un individuo reemplazando el gen asociado a la enfermedad por la versión sana del mismo.



OBJETIVOS

Los objetivos principales de este trabajo son:

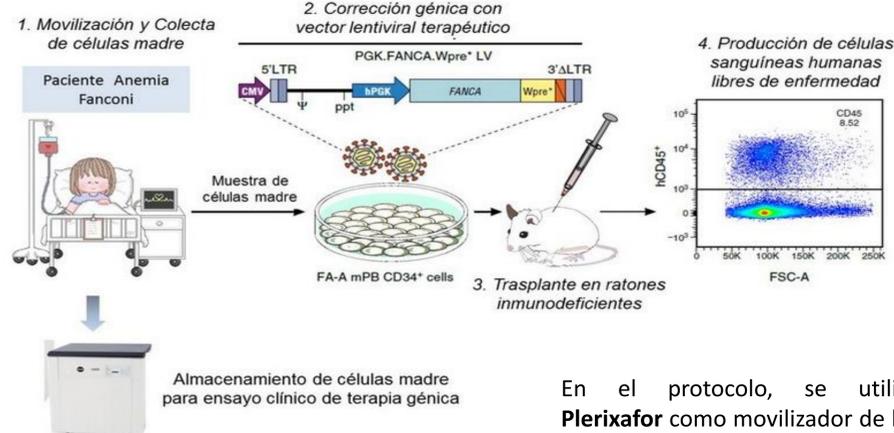
- ❖ Revisar los tratamientos actuales de la Anemia de Fanconi
- ❖ Profundizar en los nuevos estudios sobre el uso de la terapia génica como tratamiento de esta enfermedad

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica en las siguientes fuentes:



Nuevas alternativas en estudio

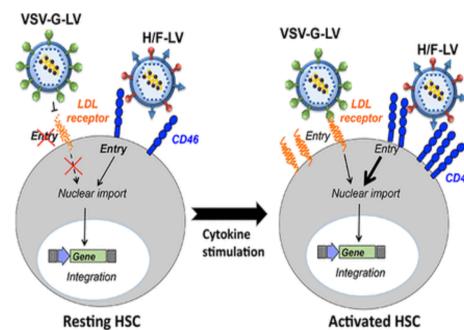


Los ensayos clínicos ya están en marcha en cuatro pacientes de entre 3 y 6 años que no podían ser sometidos a HSCT y, por el momento, están respondiendo al tratamiento positivamente.

En el protocolo, se utiliza **Plerixafor** como movilizador de las células madre hematopoyéticas a sangre periférica y el lentivirus H/F-LV que fue elegido frente a otros lentivirus por las siguientes razones:

Ventajas

- No se necesita quimioterapia previa para dar cabida a las células nuevas, estas presentan **ventaja proliferativa**.
- **No hay riesgo de rechazo** puesto que las células transducidas son del propio paciente.
- Los efectos adversos son menores hasta el momento.
- Se disminuye el riesgo de desarrollar un **tumor sólido** asociado al trasplante alogénico.



BIBLIOGRAFÍA

- De las 24 fuentes bibliográficas consultadas, a continuación aparecen las más relevantes:
- 1) Tolar J. Novel Stem Cell Treatment Options. [Internet] En: Laura Hays, editor. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. 4ª ed. 2014. [citado en mayo de 2018] p. 257-269.
 - 2) Wagner JE, Tolar J, Auerbach AD. Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia. En: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: 5ª ed. 2016. [citado en mayo de 2018] Vol 2(2): p923-946.
 - 3) Río P, Navarro S, Guenechea G. Engraftment and in vivo proliferation advantage of gene corrected mobilized CD34+ cells from Fanconi anemia patients. Blood [Internet] 2017 [citado en mayo de 2018].

Para consultar las demás citas, escanee el siguiente código QR

