

TERAPIA GENICA: ¿DÓNDE ESTAMOS?, ¿A DÓNDE VAMOS?

JESICA EXPÓSITO, DANIEL NATERA, LAURA CARRERA, JESÚS ARMIJO, AMOS RIOS,
ANDRÉS NASCIMENTO, CARLOS ORTEZ

Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu - Barcelona

Dirección postal: Dr. Carlos Ortez. Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.España

E-mail: carlos.ortez@sjd.es

Resumen

La terapia génica ha logrado avances significativos en el tratamiento de enfermedades genéticas, especialmente en enfermedades raras y monogénicas. Se han desarrollado y aprobado terapias génicas para tratar enfermedades como la atrofia muscular espinal, brindando esperanza a los pacientes y demostrando la eficacia de esta terapia.

Actualmente, se están realizando numerosos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia génica en diversas enfermedades, particularmente en el campo de la neurología pediátrica. Estos estudios están generando datos alentadores y contribuyen al conocimiento sobre cómo mejorar las técnicas de terapia génica.

A pesar de los avances, la terapia génica enfrenta desafíos importantes. Es una terapia costosa y técnicamente compleja, lo que limita su accesibilidad. Además, aspectos como la entrega eficiente de genes, la respuesta inmunológica a los vectores y la duración de la respuesta terapéutica requieren mejoras. Se está investigando activamente.

En cuanto al futuro de la terapia génica, se espera que los avances en tecnología de edición génica, como CRISPR-Cas9, permitan una mayor precisión y eficiencia en la modificación de genes.

Se espera que la investigación en vectores de terapia génica mejore la capacidad de entrega y la seguridad de los tratamientos. Se están desarrollando nuevas generaciones de vectores virales y no virales que podrían superar las limitaciones actuales y permitir una administración más eficiente y precisa de genes terapéuticos.

Palabras clave: Terapia génica, virus, vectores, ensayos clínicos

Abstract

Gene therapy: Where are we? Where are we going?

Gene therapy has achieved significant advancements in the treatment of genetic diseases, especially in rare and monogenic diseases. Gene therapies have been developed and approved to treat diseases such as spinal muscular atrophy, offering hope to patients and demonstrating the effectiveness of this therapy.

Currently, numerous clinical trials are being conducted to evaluate the safety and efficacy of gene therapy in various diseases, particularly in the field of pediatric neurology. These studies are generating encouraging data and contributing to the knowledge on how to improve gene therapy techniques.

Despite the advancements, gene therapy faces significant challenges. It is a costly and technically complex therapy, limiting its accessibility. Additionally, aspects such as efficient gene delivery, immune response to vectors, and duration of therapeutic response require improvements and are actively being investigated.

Regarding the future of gene therapy, advances in gene editing technology, such as CRISPR-Cas9, are expected to allow for greater precision and efficiency in gene modification.

Research on gene therapy vectors is expected to enhance the delivery capacity and safety of treatments. New generations of viral and non-viral vectors are being developed that could overcome current limitations and enable more efficient and precise administration of therapeutic genes.

Key words: gene therapy, vectors, virus, clinical trials

La terapia génica es un campo de investigación y desarrollo en constante evolución. Hasta el momento, ha demostrado ser prometedora en el tratamiento de enfermedades genéticas y se ha logrado avances significativos. Sin embargo, todavía enfrenta desafíos y hay un largo camino por recorrer para su implementación generalizada. A continuación, se exploran brevemente los logros actuales y las perspectivas futuras de la terapia génica.

En términos de dónde estamos actualmente, la terapia génica ha alcanzado hitos importantes en los últimos años. Se han desarrollado y aprobado terapias génicas para tratar enfermedades raras y monogénicas, como la atrofia muscular espinal y la amaurosis congénita de Leber, entre otras. Estos avances han brindado esperanza a los pacientes y han demostrado que la terapia génica puede ser eficaz en el tratamiento de enfermedades genéticas específicas.

Además, se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia génica en una amplia gama de enfermedades, específicamente en el área de la neurología pediátrica, tales como enfermedades neuromusculares, epilepsia, enfermedades neurometabólicas, etc. Estos estudios están generando datos preliminares alentadores y están contribuyendo al creciente conocimiento sobre cómo mejorar las técnicas de terapia génica.

Sin embargo, a pesar de estos avances, todavía existen desafíos importantes. La terapia génica sigue siendo costosa y técnicamente compleja, lo que limita su accesibilidad. Además, algunos aspectos de la terapia génica, como la entrega eficiente de genes, la respuesta inmunológica ante los vectores (virus) y la duración de la respuesta terapéutica, aún requieren mejoras. La seguridad a largo plazo de las terapias génicas también es un área de investigación crítica que se está abordando activamente.

En cuanto a dónde vamos en el futuro, la terapia génica tiene un gran potencial. Se espera que los avances continuos en la tecnología de edición génica, como CRISPR-Cas9, permitan una mayor precisión y eficiencia en la modificación de genes. Esto podría abrir nuevas posibilidades de tratamiento para una amplia gama de enfermedades genéticas y proporcionar enfoques terapéuticos personalizados.

Además, se espera que la investigación en vectores de terapia génica mejore la capacidad de entrega y la seguridad de los tratamientos. Se están desarrollando nuevas generaciones de vectores virales y no virales que podrían superar las limitaciones actuales y permitir una administración más eficiente y precisa de genes terapéuticos.

A continuación, se resumen conceptos generales de terapia génica, clasificación y diferentes métodos de aplicación en el campo de la neurología pediátrica¹⁻⁵.

Definición de terapia génica

El término terapia génica define al conjunto de estrategias terapéuticas que utilizan un medicamento biológico cuyo principio activo son ácidos nucleicos capaces de modular la expresión de genes endógenos o expresar nuevos genes con el objetivo de prevenir, detener o revertir un proceso patológico.

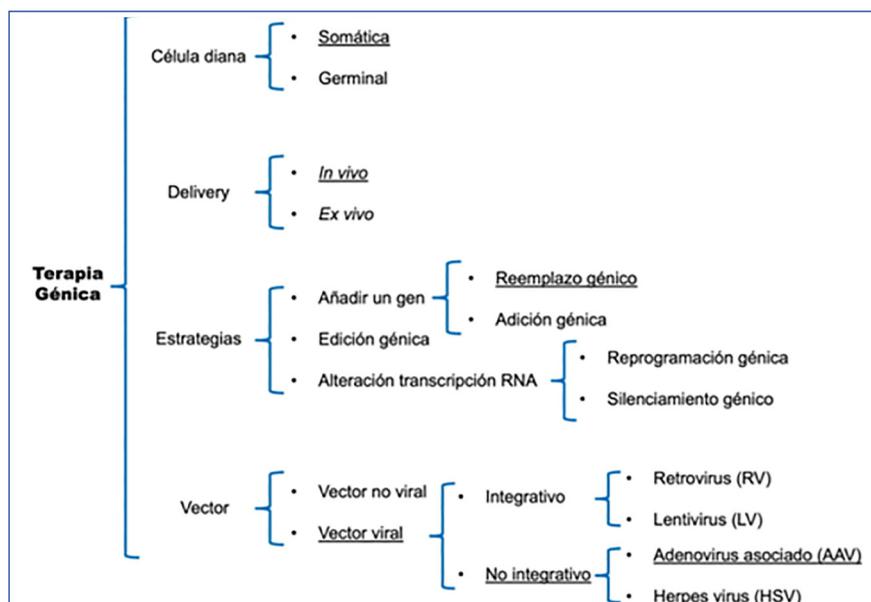
Actualmente se han aprobado varias terapias génicas y además están abiertos numerosos ensayos clínicos con resultados preliminares altamente esperanzadores. La mayoría de las terapias génicas ya desarrolladas o en fase de investigación están dirigidas contra enfermedades monogénicas recesivas. Varias de ellas son enfermedades neurológicas de aparición en la infancia, entre ellas dos enfermedades neuromusculares degenerativas como la atrofia muscular espinal y la distrofia muscular de Duchenne.

Categorización de las terapias génicas

Las terapias génicas pueden clasificarse según sean *in vivo* o *ex vivo*, según la estrategia empleada, según el vector utilizado y según su célula diana (Figura 1).

1. Terapias génicas *in vivo* y *ex vivo*

En la terapia génica *in vivo* se administra directamente al paciente el vector terapéutico (generalmente un AAV), bien por vía endovenosa o mediante inyección directa al órgano o tejido diana. Esta es la estrategia más empleada para el tratamiento de enfermedades raras de tejidos que no se pueden extraer y reimplantar con facilidad como, por ejemplo, las enfermedades neuromusculares.

Figura 1 | Tipos de terapia génica

La terapia génica *ex vivo* se basa en extraer las células del paciente que se pretenden modificar, someterlas al proceso de transducción con los vectores portadores del gen terapéutico *in vitro* y, posteriormente, reinfundir al paciente las células corregidas. Esta estrategia se suele realizar con vectores integrativos para el tratamiento de enfermedades de tejidos que se pueden obtener y re-infundir en el paciente (patologías de células sanguíneas, tales como inmunodeficiencias y hemoglobinopatías).

2. Terapias génicas según la estrategia utilizada

La terapia génica puede subdividirse en tres métodos según la estrategia utilizada:

- **Adición génica:** Implica la adición de una secuencia recombinante de ADN para que exprese un producto génico del que el paciente carece o que no es funcional. Es la estrategia utilizada en la inmensa mayoría de terapias de enfermedades hereditarias.

- **Edición génica:** El objetivo de esta técnica es sustituir únicamente los cambios nucleotídicos existentes que han dado lugar a un gen disfuncional. La edición génica tiene como objetivo realizar cambios muy específicos en la secuencia de ADN alterada en el paciente. La tecnología

CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* y Caspasa 9) es una herramienta versátil que permite llegar a cualquier secuencia específica y tipo celular, capaz de modificar cambios puntuales, deleciones y duplicaciones y que podría potencialmente aplicarse a casi todas las enfermedades de base genética. Entre los obstáculos a superar están (i) algunos sistemas poco eficientes; (ii) la potencial modificación de células germinales con la consiguiente transmisión a otra generación en un futuro; (iii) el riesgo de que se inserten en otras secuencias a las deseadas (*off-target*) o generen mosaicismos genéticos (*on-target*).

- **Supresión génica:** se trata de corregir condiciones patológicas en las que el organismo produce una proteína anómala o esta se sobreexpresa de forma que genera una patología⁶.

3. Terapias génicas según el vector empleado

Al margen del principio activo, las terapias génicas requieren de un vector que permita el acceso de la molécula al interior de las células dianas. La efectividad de la terapia variará según el vehículo que se utilice para transferir la información genética al paciente. Los vectores empleados pueden dividirse en vectores virales

y no virales. A su vez, los vectores pueden ser integrativos (aquellos en los que el genoma viral se inserta en el ADN cromosómico de la célula infectada y permanece a lo largo de las diferentes divisiones celulares) o no integrativos (solo perdurarán en el tiempo en aquellas células que no se dividen o con escasa tasa de recambio). Entre los vectores virales integrativos, los empleados más frecuentemente son los lentivirales y los retrovirales, mientras que entre los vectores no integrativos los más empleados son los derivados de virus adeno-asociados (AAV), de especial interés en estrategias de terapia génica in vivo (Figura 2).

Para poder introducir el principio activo, y dado que el ADN es muy poco eficiente para llegar a las células y pasar al núcleo, se requiere un vehículo (o vector) que le permita el acceso a la célula diana. Habitualmente, el vector que albergue al gen tendrá tres componentes clave: un promotor, el gen en cuestión llamado (transgén) y una señal de terminación. La efectividad de la terapia dependerá en un alto porcentaje del vehículo que se utilice para transferir la información genética al paciente.

Los vectores virales son virus de origen natural que se han modificado reemplazado los genes virales originales con otros genes para su funcionalidad específica. Es decir, no se replica ni desencadena la misma respuesta inmune que el virus de tipo salvaje.

Existen cinco clases principales de vectores con distinta capacidad de carga:

- Retrovirus y lentivirus (que albergan hasta 8 kb de transgén)
- El herpes virus (HSV-1, capaz de albergar de 40 hasta 150 kb de material genético)
- Los adenovirus (de 8 a 30 kb)
- Los Adeno Associated Virus (AAV, que pueden albergar hasta un tamaño de 5 kb).

Los retrovirus y lentivirus se integran en el genoma y eso puede ocasionar disrupción del material genético del huésped, con el consiguiente perjuicio para el paciente. En cambio, el HSV-1, el adenovirus y el AAV no son integrativos y persisten en el núcleo celular como episomas extracromosómicos⁷⁻¹¹.

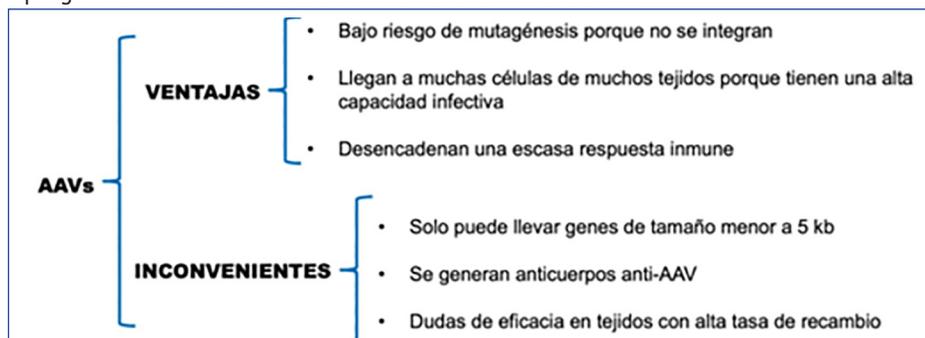
Futuro de la terapia génica

El futuro de la terapia génica es prometedor, con el potencial de revolucionar el campo de la medicina y proporcionar nuevas formas de tratar enfermedades genéticas y adquiridas. A continuación, se presentan algunas áreas clave que podrían influir en el futuro de la terapia génica:

1. Avances en tecnología de edición génica: La tecnología CRISPR-Cas9, ha revolucionado el campo de la terapia génica al permitir una edición precisa y eficiente del ADN. Se espera que los avances en la tecnología de edición génica continúen, lo que permitirá abordar enfermedades más complejas y desarrollar enfoques terapéuticos más personalizados.

2. Desarrollo de nuevos vectores de entrega: Los vectores virales y no virales desempeñan un papel crucial en la entrega de genes terapéuticos a las células objetivo. Se están investigando y desarrollando nuevos vectores de entrega que mejoren la eficiencia, evitar problemas de autoinmunidad y por tanto de seguridad de la terapia génica. Esto incluye el uso de vectores derivados de virus adenoasociados (AAV) mejorados, así como el desarrollo de sistemas no virales más eficientes.

Figura 2 | Terapia génica mediante vectores derivados de virus adeno-asociados



3. Terapia génica en enfermedades complejas: A medida que se comprenden mejor las bases genéticas de enfermedades complejas. Se están investigando enfoques terapéuticos que utilizan terapia génica combinada con otros tratamientos, como la inmunoterapia, para abordar enfermedades multifactoriales.

4. Terapia génica en medicina regenerativa: La terapia génica también se está explorando en el campo de la medicina regenerativa, donde se busca utilizar células y genes modificados para reparar tejidos y órganos dañados. Esto incluye el uso de células madre modificadas genéticamente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y lesiones de médula espinal, entre otras.

5. Mejoras en la eficiencia y seguridad: Se espera que se realicen avances significativos

en la mejora de la eficiencia y seguridad de la terapia génica. Esto incluye la optimización de técnicas de entrega de genes, la reducción de efectos secundarios y la minimización del riesgo de inserciones genéticas no deseadas¹²⁻¹⁶.

En resumen, se espera que la terapia génica desempeñe un papel fundamental en el futuro tratamiento de enfermedades neurológicas. A medida que avancen las investigaciones y se superen los desafíos técnicos, la terapia génica ofrecerá nuevas esperanzas para pacientes con enfermedades neurológicas, mejorando la calidad de vida y proporcionando tratamientos más efectivos y específicos.

Conflicto de intereses: No hay conflictos de intereses.

Bibliografía

- Gladkova MG, Leidmaa E, Anderzhanova EA. Epdrugs in the therapy of central nervous system disorders: a way to drive on? *Cells* 2023; 24: 1464.
- Lin M, Qi X. Advances and challenges of stimulative nucleic acids delivery system in gene therapy. *Pharmaceutics* 2023; 15: 1450.
- Chang Y, Lee S, Kim J, et al. Gene therapy using efficient direct lineage reprogramming technology for neurological diseases. *Nanomaterials* 2023; 19: 1680.
- Urtizberea JA, Severa G, Malfatti E. Metabolic myopathies in the era of next-generation sequencing. *Genes* 2023; 14: 954.
- Lutfi Ismael G, Makki AlHassani OJ, Alazragi RS, et al. Genetically engineered neural stem cells (NSCs) therapy for neurological diseases; state-of-the-art. *Biotechnol Prog* 2023; 23: e3363.
- Jimenez-Kurlander L, Duncan CN. Gene therapy for pediatric neurologic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36: 853-64.
- Dogbey DM, Torres VES, Fajemisin E, et al. Technological advances in the use of viral and non-viral vectors for delivering genetic and non-genetic cargos for cancer therapy. *Drug Deliv Transl Res* 2023; 10: 1- 20.
- Chai S, Wakefield L, Norgard M, et al. Strong ubiquitous micro-promoters for recombinant adeno-associated viral vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2023; 29: 504-12.
- Yu Y, Gao Y, He L, et al. Biomaterial-based gene therapy. *Med Comm* 2023; 4: e259.
- Tarabichi O, Correa T, Kul E, et al. Development and evaluation of helper dependent adenoviral vectors for inner ear gene delivery. *Hear Res* 2023; 435: 108819.
- Chuecos MA, Lagor WR. Liver directed adeno-associated viral vectors to treat metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2023; doi: 10.1002/jimd.12637. Online ahead of print.
- Joshi LR, Gálvez NMS, Ghosh S, Weiner DB, Balazs AB. Delivery platforms for broadly neutralizing antibodies. *Curr Opin HIV AIDS* 2023; 18: 191-208.
- Tilden SG, Ricco MH, Hemann EA, Anchordoquy TJ. Reducing off-target drug accumulation by exploiting a type-III interferon response. *J Control Release* 2023; 358: 729-38.
- Gustà MF, Edel MJ, Salazar VA, et al. Exploiting endocytosis for transfection of mRNA for cytoplasmic delivery using cationic gold nanoparticles. *Front Immunol* 2023; 14: 1128582.
- Salmikangas P, Carlsson B, Klumb C, Reimer T, Thirstrup S. Potency testing of cell and gene therapy products. *Front Med* 2023; 10: 1190016.
- Xiang YS, Hao GG. Biophysical characterization of adeno-associated virus capsid through the viral transduction life cycle. *J Genet Eng Biotechnol* 2023; 21: 62.