

-UNA LUZ AL FINAL DEL TUNEL: LA TERAPIA GÉNICA LLEGA A LAS DISTROFIAS DE LA RETINA

José M. Millán^{1,2} y Carmen Ayuso^{2,3}

1. Hospital Universitario La Fe - IIS La Fe. Valencia
2. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid
3. Instituto de Investigación Sanitaria HU Fundación Jiménez Díaz – IIS-FJD, UAM. Madrid

Recientemente se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el primer tratamiento basado en terapia génica para una distrofia hereditaria de la retina (DHR): la amaurosis congénita de Leber. Este medicamento ya fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration; el equivalente norteamericano a la EMA) hace casi un año.

Las DHR están causadas por defectos en un gen que hacen que la proteína producida por ese gen no funcione o funcione mal y entonces aparece la enfermedad.

¿En qué consiste la terapia génica?

La terapia génica consiste en sustituir el gen que no funciona por una copia de ese gen que funcione para que sea capaz de producir la proteína correcta

¿Cómo funciona la terapia génica?

Se trata de introducir esa copia de gen no mutada en el lugar de la retina donde se tiene que localizar y funcionar (el epitelio pigmentario de la retina, los fotorreceptores, etc.). Para transportarla hasta la retina se utilizan unos vehículos que se llaman vectores. Hay muchos tipos de vectores, pero los más utilizados son los virus.

Existen diferentes tipos de vectores virales, cada uno con una serie de ventajas e inconvenientes. Los virus más utilizados en los ensayos clínicos de terapia génica (y que se utiliza en el medicamento recientemente aprobado) son los llamados virus adeno-asociados (AAV). Los AAV tienen la ventaja de que por sí solos no causan enfermedad, no producen respuesta inmune y tienen una expresión estable, pero tienen el inconveniente de que solo pueden transportar genes pequeños.

Muchos de los genes causantes de DHR son muy grandes por lo que los científicos están desarrollando estrategias alternativas para realizar la terapia génica con genes más grandes.

¿Existen otros tipos de terapia génica?

Si, existen otros tipos de terapia dirigidos a mutaciones como son el bloqueo del gen que funciona erróneamente (terapia antisentido), el salto de lectura o salto de codón de parada. Y por último estaría la edición genética.

Se está probando la estrategia basada en “oligonucleótidos antisentido” específicas para determinados tipos de mutaciones en genes concretos de DHR. Además, la FDA acaba de aprobar una terapia génica para otro gen responsable de amaurosis congénita de Leber basada en CRISPR.

¿Cómo se introducen esos vectores en la retina?

Hay dos formas de llegar a la retina; mediante una inyección intravítrea, se inyectan los vectores con el gen correcto dentro del globo ocular tal y como se aplican los tratamientos para la degeneración macular asociada a la edad o mediante una inyección subretiniana, que es la que se usa habitualmente en los ensayos clínicos de terapia génica para las DHR. La inyección subretiniana consiste en introducir esos vectores entre la retina y la capa vecina del ojo denominada coroides. Es una técnica quirúrgica más complicada.

¿La terapia génica vale para todos los pacientes?

No, la terapia génica solo vale para los pacientes que tienen mutaciones en el gen que se va a corregir, por eso es importante que a los pacientes se les realice el diagnóstico genético para saber cuál es el gen responsable de su enfermedad y así optar al tratamiento disponible y específico para su patología. Se debe saber que, aunque las tecnologías de secuenciación genética han avanzado mucho durante los últimos años, actualmente, solo se consigue obtener el diagnóstico genético en alrededor del 50% de los pacientes.

¿Y si mi enfermedad está muy avanzada, me funcionará la terapia génica?

Es difícil saberlo porque la terapia génica en DHR acaba de empezar su camino, pero todo hace pensar que, si la distrofia está muy avanzada y apenas quedan fotorreceptores o epitelio pigmentario de la retina, es muy probable que la terapia génica no funcione. Para esos casos habrá que desarrollar otro tipo de terapias.

¿La terapia génica tiene algún riesgo?

Como cualquier medicamento, los tratamientos con terapia génica pueden tener efectos adversos y efectos secundarios en algunas personas.

Pueden aparecer infecciones oculares, disminución de la agudeza visual, desprendimiento de la retina o aumento de la presión dentro del ojo entre otros.

Como efectos secundarios puede producirse enrojecimiento del ojo, formación de cataratas, hinchazón, irritación o dolor en los ojos.

¿Se está investigando una terapia génica para “mi gen”?

Se están llevando a cabo investigaciones para desarrollar terapias génicas para varios genes de distintas distrofias de la retina como la amaurosis congénita de

Leber, la retinosis pigmentaria, la coroideremia, la retinosquiosis o la enfermedad de Stargardt. Además, se están desarrollando estrategias para aplicar la terapia génica en genes muy grandes, que no caben en los vectores conocidos.

Existe un problema inherente a las DHR y es su elevada heterogeneidad genética. Actualmente se conocen más de 260 genes causantes de DHR y desarrollar una terapia génica para cada uno de ellos es una tarea muy ardua. Sin embargo, es de destacar el aumento significativo de ensayos clínicos en curso para DHR, lo que indica por una parte la posibilidad de desarrollo de nuevas terapias y cabe esperar que algunas alcancen resultados que permitan su llegada a los pacientes.