

Terapias genéticas. Uso en miocardiopatía arritmogénica.

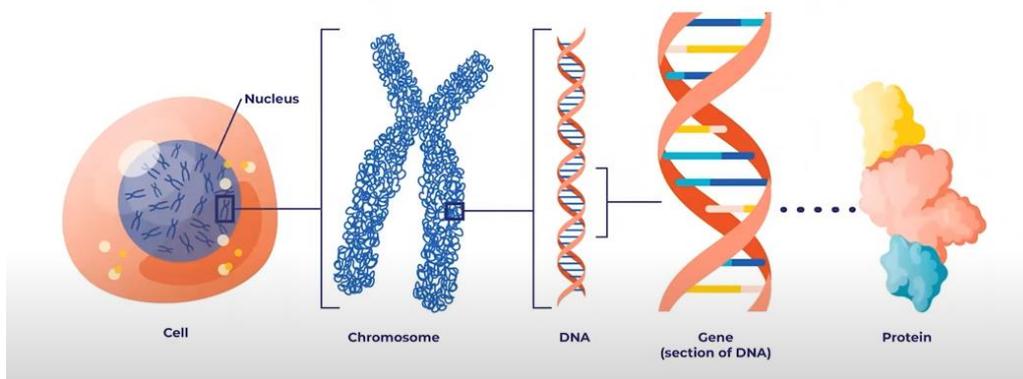
La genética se ha convertido en un factor importante en el diagnóstico y el tratamiento de miocardiopatía arritmogénica. En los últimos años se ha puesto especial énfasis en el diagnóstico de esta enfermedad con la genética.

Ahora se abren nuevas opciones para poder usar esta información genética para alterar el curso de la enfermedad y obtener una cura potencial.

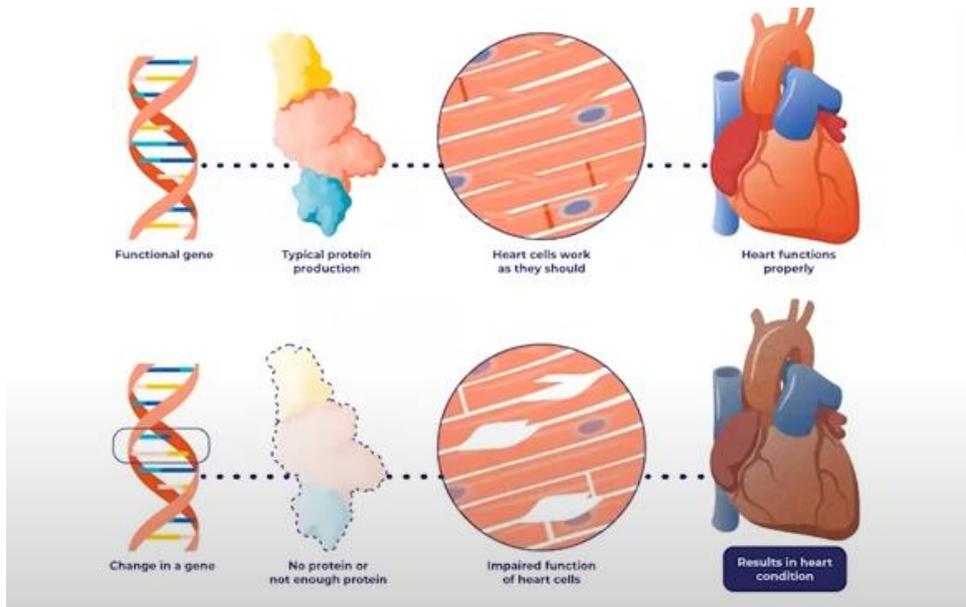
1. ¿Qué es la terapia génica?

Las células usan la información contenida en el ADN para llevar a cabo sus funciones. El ADN (los genes) contienen las instrucciones codificadas para generar las proteínas que realizan todas las funciones en la célula.

En el núcleo de la célula se encuentran los cromosomas (23 pares), formados por el ADN. Los genes son fragmentos de ADN que contienen las instrucciones para que el cuerpo sintetice una proteína. Las instrucciones dependen de la secuencia de bases nitrogenadas que contenga. En el núcleo tiene lugar el proceso de transcripción que a partir de la secuencia de ADN de los genes genera el ARN mensajero. Éste se transfiere a los ribosomas, donde tiene lugar el proceso de traducción en proteínas.



Al replicarse el ADN en los seres vivos pueden producirse mutaciones (cambios en la secuencia de bases nitrogenadas). Si tenemos un cambio en el ADN (mutación o variante patogénica) esto conduce a defectos en la generación de la proteína correspondiente. Así podemos tener una función reducida de la proteína o una pérdida total de función que conducen a una enfermedad.



Las terapias génicas van a la causa raíz. Se trata de reparar el error en el material genético para tratar o prevenir una enfermedad. Se puede hacer de varias formas:

- Reemplazar un gen que está causando una enfermedad
- Reparar un gen para que no cause una enfermedad
- Deshabilitar (apagar) un gen que está causando una enfermedad
- Añadir un gen que ayude al cuerpo a luchar contra una enfermedad

Ampliaremos información sobre la primera opción, que es la que va a usarse en los ensayos clínicos de miocardiopatía arritmogénica.

Estas terapias se han estado desarrollando durante los últimos 20-30 años. Hoy hay más de 3500 ensayos clínicos realizados o en curso, mayoritariamente relacionados con el cáncer. Un 5% se refieren a ensayos clínicos en enfermedades cardiovasculares

2. ¿Cómo funciona la terapia génica?

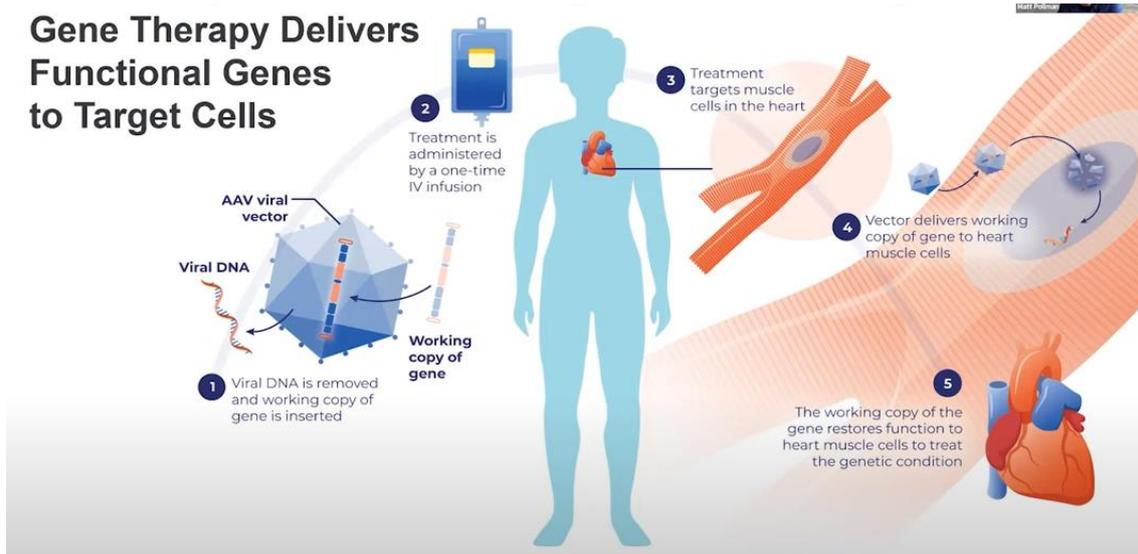
El objetivo es introducir en los pacientes las cadenas de ADN que van a reemplazar a los genes defectuosos.

Hay varias formas de hacerlo, introducir el ADN desnudo tiene una baja efectividad.

En los ensayos que están actualmente en marcha se utilizan vectores virales (virus que son muy eficientes en infectar a los humanos e introducirles su ADN), esto aumenta la eficiencia de la introducción de genes.

El virus más adecuado que ha emergido en los últimos años es el virus adenoasociado (AAV)

Gene Therapy Delivers Functional Genes to Target Cells



Se han conseguido éxitos en este tipo de terapias génicas. Están aprobadas actualmente por la FDA y están siendo administradas para la Atrofia muscular espinal y para formas genéticas de alteraciones de retina

Hay actualmente varios ensayos clínicos funcionando con AAV (para enfermedades musculares, del sistema nervioso, ocular, metabólico y cardiovascular)

En cuanto a cardiopatías se está probando para cardiopatía hipertrófica (ensayo TN-201), miocardiopatía dilatada y miocardiopatía arritmogénica (ensayo TN-401, gen PKP2), fallo cardiaco asociado con distrofia muscular y ataxia de Friedreich. Próximamente se iniciaran en QT largo y CVPT (catecolaminérgica). Varias compañías están trabajando en ello (en USA por ejemplo Tenaya therapeutics, Lexeo y Rocket Pharma.

Rocket Pharma. Ha comenzado en 2023 un ensayo clínico de fase II con 12 pacientes varones en terapias cardiacas en enfermedad de Danon (enfermedad ligada al cromosoma X, más grave en varones. Provoca cardiopatía hipertrófica y otros síntomas sistémicos).

a) Ventajas de AAV

- Es un virus no patógeno, la infección por AAV no está asociado con enfermedad en humanos
- Tiene una replicación deficiente, no puede replicarse por sí mismo
- Crea una baja respuesta inmune
- Conduce a una larga duración de la expresión del gen
- Las células que tienen división activa son más fáciles de infectar por los virus en general. El virus AAV es eficiente infectando células con división activa y sin división activa. Esto es interesante para las células del corazón, que no tienen división activa (no se dividen después de la diferenciación).
- Hay bajo riesgo de integración en el genoma (la integración en el genoma tendría riesgos como la desactivación de algunos genes de supresión tumoral)

b) Inconvenientes-retos de AVV

- Tiene una baja respuesta inmune, pero no nula. Así que hay un porcentaje de personas con inmunogenicidad por exposición previa a la cápside de AAV. Las personas con anticuerpos previos a AAV pueden estar imposibilitadas de participar en los ensayos clínicos de estas terapias. Estos anticuerpos pueden inactivar el virus antes de que realice la introducción de los genes
- Sabemos cómo introducir el gen en la célula, pero no como parar la replicación si el efecto no es el deseado. Por el momento no hay una vía para apagarlo
- Este virus tiene una pequeña capacidad de almacenaje (es posible introducir cadenas pequeñas, como PKP2, pero de momento no otros genes)
- Interés de los pacientes en participar en los ensayos y precio posterior del producto

Caso de éxito: Atrofia muscular espinal (SMA)

Es una enfermedad autosómica recesiva, se produce por diferentes mutaciones del gen SMN1 (un 95% mutaciones que provocan la delección e impiden fabricar la proteína SMN, el otro 5% una delección y otra mutación distinta)

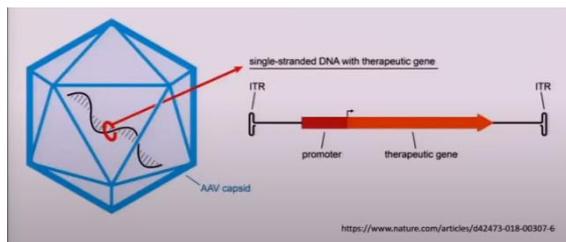
Son niños que nacen débiles y no consiguen andar ni alcanzar otros hitos como el resto de bebés, suelen morir antes de los dos años. Con una inyección de AAV se han conseguido curaciones. Una inyección simple cuesta 2,1 millones de dólares (actualmente es la medicación más cara existente).

Acceso del gen al corazón

- Selección de serotipo: hay diferentes serotipos de AAV. , Cada uno de ellos accede mejor a diferentes órganos. Aunque no son 100 % específicos si predomina el acceso a órganos determinados. En el caso del corazón se usa AAV9.



- Para ganar especificidad, la expresión del gen es dirigida por un promotor que apaga y enciende el gen. Se escoge un promotor que se active solo en el corazón.



- La terapia genética se puede administrar de forma sistémica y esperar que alcance el corazón o directamente intraventricular para asegurar un mayor nivel del virus en el órgano de interés

3. Ensayos clínicos de terapia génica en miocardiopatía arritmogénica.

¿Cómo se desarrolla un ensayo clínico?

Cualquier fármaco en desarrollo debería pasar por varias fases

- Fase preclínica (antes del ensayo en humanos). Testeo de la efectividad de la droga
- Fase clínica (ensayo en humanos)
 - Fase I (análisis de seguridad): administración a voluntarios sanos
 - Fase II (análisis de eficacia): administración a un pequeño grupo de enfermos
 - Fase III (confirmación del beneficio en un grupo grande de pacientes)
- Comercialización
 - Fase IV (vigilancia de seguridad y efectividad, datos reales)

En caso de las terapias genéticas hay alguna particularidad, se prescinde de la Fase I por motivos éticos y se combinan las dos fases I y II donde se estudia eficacia y seguridad en pacientes (en este caso de miocardiopatía arritmogénica)

Riesgos de la terapia génica

El virus provoca una respuesta inmune, que depende de la dosis de virus administrado. Esta respuesta inmune puede dar lugar a inflamación y cambios en el corazón. Esto debe ser muy cuidadosamente monitorizado, no sólo por cardiólogos, sino por un equipo experto en terapia génica capaz de monitorizar y reconocer potenciales efectos secundarios de forma temprana y tratarlos (dado que existen tratamientos efectivos para esos efectos)

Las dosis se van escalando, empezando por dosis pequeña y vigilando efectos secundarios y analizando la eficacia

Existen revisiones independientes donde se enumeran los posibles efectos secundarios que pueden ocurrir durante el periodo de ensayos clínicos

Terapia génica en miocardiopatía arritmogénica

Las mutaciones en el gen PKP2 son la causa mayoritaria de miocardiopatía arritmogénica. Se calcula que un 50% de las miocardiopatías arritmogénicas de origen genético conocido son por variables del gen PKP2 que codifica la placofilina-2 (una de las proteínas que forma el desmosoma).

Es autosómico dominante (las mutaciones en heterocigosis pueden provocar la enfermedad).

Los errores en el gen PKP2 pueden provocar una proteína de función deficiente o una pérdida de función (el gen con la mutación no genera proteína). En este último caso se puede producir haploinsuficiencia (proteína insuficiente, ya que sólo un alelo es capaz

de producir proteína). Esta insuficiencia afecta a la estructura del desmosoma, que es la estructura que mantiene unidas las células cardíacas.

Hay varios estudios en curso:

La terapia génica en PKP2 (TN-401 de Tenaya) introduce una copia funcional de PKP2 en los cardiomiocitos a través del vector AAV9, para así conseguir restaurar los niveles de placofilina-2 y evitar la muerte de cardiomiocitos por defectos en el genoma.

Se han realizado ya ensayos preclínicos exitosos en cardiomiocitos cultivados. Se ha administrado la terapia génica a ratones con deficiencia inducida de PKP2 y se ha conseguido frenar el deterioro cardíaco.

Se ha iniciado estudio en humanos de fase I/II, para evaluar seguridad y eficacia preliminar, inscribirá hasta 15 pacientes en dos cohortes (30 de septiembre de 2024 – hasta 2029). De momento el objetivo es más bien preventivo (frenar-prevenir la enfermedad), es improbable poder revertir la fibrosis o reemplazo graso ya establecidos.

Otros estudios iniciados:

Lexeo Therapeutics ha iniciado un ensayo de Fase I/II 2024 a 2027 (10 personas).
Introducción del gen PKP2 con vector viral

Rocket: PKP2 ensayo fase I seguridad aumento de dosis (9 personas)

Tenaya Estudio de seroprevalencia (200 personas), duración hasta 2030 varias ubicaciones Europa y USA. Fase 0. Identificación de personas con genotipos adecuados de PkP2 para los ensayos y análisis de anticuerpos previos AAV9

¿Quién es elegible para terapia génica?

Existen diferentes compañías iniciando ensayos que tienen criterios de inclusión algo distintos, pero los requisitos básicos son:

- Mayores de 18 años
- Cumplir los criterios de diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica
- Tener implantado un DAI y estar estables con la medicación por lo menos los 30 días anteriores
- Que la causa de la enfermedad sean las variantes de PKP2. Estas terapias son las que están actualmente en desarrollo. Es la causa genética más común de miocardiopatía arritmogénica
- No tener anticuerpos por una infección previa con AAV (30% de la población los tienen)
- Evitar embarazos en 12 meses
- Estar dispuesto a participar en seguimiento a largo plazo, 5 o 6 años de seguimiento y visitas muy frecuentes, sobre todo al inicio

¿Quién no es elegible para terapia génica?

- Personas incapaces de cumplir con el seguimiento
- Síntomas de fallo cardíaco (fallo severo del ventrículo derecho o fallo izquierdo (fracción eyección menor de 50)
- Participación activa en deportes de competición
- Enfermedades de hígado o riñón

- Infección activa que requiera antibióticos o antivirales

Otras cuestiones en estudio

- ¿Cómo tratar a personas con inmunidad preexistente a AAV? Hay estudios en curso para ver la forma de neutralizar estos anticuerpos con inmunosupresión
- Establecer la dosis óptima de terapia génica y el uso de terapia inmunosupresora para minimizar la respuesta inmune después de administrar el virus (las diferentes compañías están explorando diferentes soluciones)
- ¿Cuál es el estadio de la enfermedad óptimo para recibir la terapia génica? (de momento se piensa que no antes de mostrar síntomas, pero antes de que la enfermedad esté muy avanzada)
- ¿Cuánto dura el efecto de una dosis de terapia génica? De momento no hay respuesta.
- En el caso de que sea necesario redosificar, ¿será posible o los anticuerpos lo imposibilitarán?

Conclusiones

- Se trata de terapias prometedoras que podrían cambiar el curso de la enfermedad.
- Actualmente la única forma de recibir estas terapias es participar en ensayos clínicos.
- Para informarse sobre estas terapias es necesario acudir a médicos/científicos especialistas en estos temas.

Anexo: un poco de historia de las terapias génicas.

El primer éxito en terapias génicas se consiguió en 1990 al conseguir curar de forma definitiva una inmunodeficiencia grave provocada por déficit autosómico recesivo de una proteína. Esta paciente está actualmente sana.

En 1999 hubo una muerte de un joven en un ensayo, provocada por la respuesta inmune a un vector viral. Esto provocó un frenazo en el desarrollo de la investigación de las terapias génicas.

Los retos planteados, que debían evaluarse/resolverse a largo plazo, eran la entrada de los vectores virales a las células, la especificidad de los virus para actuar solo en los tejidos diana, posibilidad de modificación accidental del ADN, con posibles efectos secundarios como cáncer, actuación del Sistema inmune nativo.

Durante este tiempo hubo grandes avances como la secuenciación del genoma humano y hubo un descenso de precios de la secuenciación genética.

Se desarrolló también en la técnica CRISPR-CAS9 (uso de moléculas bacterianas que reconocen partes específicas de ADN o ARN y lo cortan). Esto es una defensa natural que tienen algunas bacterias contra las infecciones virales. De esta forma, se logra reemplazar terapéuticamente zonas del ADN.

Se avanzó también en el cultivo de cardiomiocitos a partir de células madre.

Por último, se identificaron nuevos virus útiles para el uso como vectores de AND, el AAV9 con especial afinidad por el corazón.

En los últimos años han aparecido nuevos estudios en terapias génicas de enfermedades cardíacas. Reemplazo de genes, también otros casos en que es necesario silenciamiento y reemplazo. Para enfermedades como QT largo y síndrome de Brugada se han realizado ensayos en cultivos de cardiomiocitos y en ratones. Se ha probado el silenciamiento y reemplazo en ratones del gen RYR2 en CPVT.

En el caso de miocardiopatía arritmogénica se está probando con reemplazo de PKP2, aquí el problema suele ser pérdida de función.

Se han conseguido muchos éxitos, como el ya citado de la atrofia muscular espinal, que consigue curaciones en niños. Por otra parte, ha habido problemas en algunos ensayos que han provocado reacciones inmunitarias masivas, problemas hepáticos que han sido mortales en algún caso. Estos fallos han hecho que los ensayos avancen más lentamente, deben evaluarse las dosis y el abordaje de los posibles efectos secundarios.

Las terapias génicas siguen mejorando y ampliándose. Actualmente (21/2/24) hay 30 terapias genéticas aprobadas y 29 terapias de RNA aprobadas, son terapias para cáncer, miopatías y enfermedades metabólicas. Están en curso muchos ensayos preclínicos (3951 terapias genéticas y de ARN, 1038 son para enfermedades raras). Hay varios ensayos clínicos en curso y mucha inversión en estas terapias.

Fuentes

- [Gene Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy \(ARVC\) \(youtube.com\)](#) Presentación **22/4/23**. Andreas S. Barth. Centro de enfermedades hereditarias del corazón, Universidad Johns Hopkins.
- Andreas S. Barth. Centro de enfermedades hereditarias del corazón, Universidad Johns Hopkins. Presentación **27/4/24**, Time 1:03:50 [ARVC Event April 27, 2024 \(hopkinsmedicine.tv\)](#)
- [Gene Therapy Basics \(youtube.com\)](#) Toward a Gene Therapy for ARVC due PKP2. Presentación 29/09/2002, Webinar de Tenaya Therapeutics en SADS
- [Gene Therapy: What is it How does it work \(youtube.com\)](#), 21/2/2024, SADS
- [Tenaya Therapeutics anuncia la publicación de datos preclínicos de terapia génica TN-401 en Nature Communications Medicine | Tenaya Therapeutics, Inc.](#)
- Ensayo Preclínico de Tenaya Therapeutics, artículo en Nature [AAV9:PKP2 improves heart function and survival in a Pkp2-deficient mouse model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | Communications Medicine \(nature.com\)](#)
- [Tenaya Therapeutics administra la dosis al primer paciente en el ensayo clínico de fase 1b MyPeak-1™ de TN-201 para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica asociada a MYBPC3 | Tenaya Therapeutics, Inc.](#)
- Referencia conceptos de genética [Genética \(lifeder.com\)](#)
- Ensayos cínicos: <https://clinicaltrials.gov/>
- [Vector de virus adenoasociado como plataforma para la administración de terapia génica - PMC \(nih.gov\)](#)
- Proyecto europeo GERMANY PLN / PKP2 [Gene Therapy for treatment of rare inherited Arrhythmogenic CardioMyopathy \(GEREMY\) — Centre for Biomedical Ethics and Law \(kuleuven.be\)](#)