

¿Qué es la terapia génica?

Publicado por la **Federación Mundial de Hemofilia** (FMH) © World Federation of Hemophilia, 2022

La FMH alienta la traducción y redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia/trastornos de la coagulación sin fines de lucro con propósitos educativos.

Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Investigación y Educación, a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible como archivo PDF en la página internet de la FMH: www.wfh.org. También pueden solicitarse copias impresas adicionales en la página internet de la FMH o a la siguiente dirección:

Federación Mundial de Hemofilia
1425, boul. René-Lévesque Ouest,
Suite 1200, Montréal
Québec H3G 1T7, CANADA

La FMH no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Por este motivo se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta publicación. La Federación Mundial de Hemofilia no respalda productos de tratamiento o fabricantes específicos; cualquier referencia al nombre de un producto no representa su endoso por parte de la FMH.

Tel.: 1 514 875-7944
Fax: 1 514 875-8916
Correo-e: wfh@wfh.org
www.wfh.org

Indice

Genes – Las piezas esenciales que conforman la vida.....	2	Monitoreo y seguimiento a largo plazo después de la terapia génica.....	7
La terapia génica como posible opción de tratamiento para la hemofilia.....	3	¿Cuáles son los resultados de la terapia génica?.....	8
¿Cómo funciona la terapia génica?.....	4	Resumen.....	8
¿Quién es elegible para recibir terapia génica?.....	5	Apéndice.....	9
Elegir recibir terapia génica.....	6	Preguntas que hacerle a su médico antes de decidir recibir terapia génica.....	11
¿Cuál es el proceso para recibir la terapia génica?.....	7		

¿Qué es la terapia génica?

Genes – Las piezas esenciales que conforman la vida

Como cualquier otro organismo del planeta, los seres humanos están formados por **células**, todas con su propio papel especializado. Dentro de cada célula se encuentran nuestros **genes**, los cuales constituyen las piezas esenciales que conforman la vida. Los seres humanos heredan un gene de cada padre, en forma de un **cromosoma**. Cada cromosoma está compuesto por una sustancia química orgánica llamada ácido desoxirribonucleico (**ADN**), la cual se encuentra en el núcleo de cada célula, es decir el "centro de control" de la misma.

Los genes son secciones de ADN que contienen instrucciones para producir moléculas específicas en el cuerpo, generalmente **proteínas**. Estas proteínas controlan la manera en la que nuestro cuerpo crece y funciona. También son responsables de muchas de nuestras características, como color de ojos, tipo de sangre, altura, etc.

En el ADN frecuentemente ocurren cambios (conocidos como **variantes genéticas**), los cuales no siempre causan un problema. Pero algunas veces el cambio puede generar una proteína defectuosa, o demasiada proteína, o una cantidad insuficiente de la misma, lo cual incide en la capacidad del cuerpo para funcionar adecuadamente. Muchos trastornos poco comunes son causados por cambios en un gene o genes que modifican las proteínas de manera que hacen que no funcionen adecuadamente. Estas variantes pueden heredarse de los genes de los padres o pueden ser **de novo**, lo cual significa que el cambio es nuevo en una persona.

La terapia génica como posible opción de tratamiento para la hemofilia

La sangre de las personas con hemofilia (PCH) no coagula adecuadamente porque le falta o carece de **factores de coagulación** específicos. Los factores de coagulación son proteínas que circulan en la sangre y forman coágulos para evitar el sangrado excesivo. Lo anterior se debe a una variante genética en el ADN que generalmente ocurre ya sea en el gene del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B), lo que evita que su cuerpo produzca el factor de coagulación relevante.

La norma de atención actual para todas las PCH es el tratamiento periódico (profilaxis) mediante terapia con factor de reemplazo o con terapia sin factor de reemplazo a fin de prevenir hemorragias. Sin embargo, no todos los regímenes profilácticos logran cero hemorragias para todas las PCH, y todavía persisten necesidades insatisfechas relacionadas con la carga del tratamiento.

La terapia génica es una técnica prometedora que utiliza material genético, en lugar de un fármaco o una cirugía tradicionales, para el tratamiento de trastornos genéticos poco comunes, entre ellos la hemofilia. La forma más común de terapia génica consiste en introducir a una célula diana una copia funcional de un gene defectuoso a fin de restaurar la función protéica normal. Los trastornos de un solo gene (monogénicos) como la hemofilia, cuyo historial natural es bien comprendido, son ideales para su tratamiento mediante terapia génica.

El objetivo definitivo de la terapia génica es ofrecer protección sostenida contra hemorragias durante un periodo mucho más prolongado que cualquier otro régimen profiláctico, mediante una sola infusión, reduciendo o eliminando así la necesidad del tratamiento periódico. La terapia génica también ofrece a algunas PCH la posibilidad de lograr mejores resultados de salud y calidad de vida que la que es posible lograr con los tratamientos actualmente disponibles.

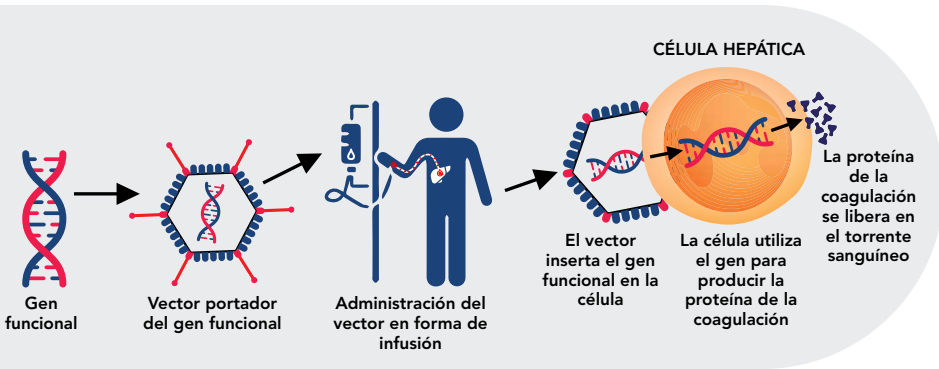


¿Cómo funciona la terapia génica?

Los científicos han “tomado prestado” un proceso de la naturaleza para administrar al cuerpo una copia en buen estado, o funcional, del gene elegido. Esto se conoce como **sistemas de administración viral**, los cuales utilizan la habilidad natural de ciertos virus –que han evolucionado a través de miles de millones de años– para infectar a las células con nuevo material genético. Los virus se seleccionan cuidadosamente y se modifican de manera que no produzcan enfermedades.

En el caso de la terapia génica para la hemofilia, los **virus adenoasociados (VAA)** son los sistemas de administración viral más utilizados actualmente. Un virus modificado (llamado **vector**) se utiliza como ‘vehículo’ para introducir el gene **F8** u **F9** funcional (llamado **transgene**) a las células del hígado (llamadas **hepatocitos**) mediante una sola infusión intravenosa. El hígado desempeña un papel esencial en la coagulación de la sangre, ya que es el lugar en donde se produce (se sintetiza) la mayoría de los factores de coagulación, por lo cual los hepatocitos constituyen las células diana del tratamiento.

Una vez que el transgene se encuentra dentro de las células del hígado ocurren dos fases clave de la expresión genética, conocidas como **transcripción** y **traducción**. Estos son los procesos por los que pasan las células para ‘leer’ las instrucciones del ADN de un gene (transcripción) y producir la proteína (traducción). Las células utilizarán el nuevo transgene para producir proteínas funcionales de factor de coagulación VIII (FVIII) o IX (FIX) y liberarlas al torrente sanguíneo.



Las terapias génicas de primera generación para la hemofilia que utilizan VAA no modifican la secuencia de ADN existente en el núcleo de las células de una persona. Por ende, si bien una PCH que recibe terapia génica pudiera ya no presentar síntomas hemorrágicos, todavía podría transmitir a sus hijos(as) el gene defectuoso causante de la hemofilia.

¿Quién es elegible para recibir terapia génica?

EN ENSAYOS CLÍNICOS

Actualmente hay varios productos de terapia génica para la hemofilia disponibles como parte de un ensayo clínico. Hay varios ensayos clínicos en curso con diferentes vectores basados en VAA. Si bien cada ensayo tiene sus propios criterios, en general, los criterios para participantes elegibles son los siguientes:

- Varones mayores de 18 años
- Diagnosticados con hemofilia A o B **moderadamente grave** (menos del 2% de los niveles normales de factor de coagulación) o **grave** (menos del 1%), en buen estado de salud, excepto por su trastorno.

Actualmente, los ensayos clínicos de terapia génica no incluyen a mujeres con hemofilia o a personas menores de 18 años. Para obtener más información sobre ensayos clínicos de terapia génica para la hemofilia, las PCH pueden hablar sobre su posible participación con el equipo de su centro de tratamiento de hemofilia (CTH).

UNA VEZ APROBADO COMO TRATAMIENTO

Los tratamientos de terapia génica para la hemofilia A o B tienen que ser aprobados por una agencia reguladora, como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés). Las agencias reguladoras evalúan y autorizan fármacos innovadores para su uso en países/mercados específicos. La EMA aprobó el primer tratamiento de terapia génica para la hemofilia A en agosto de 2022. Las agencias reguladoras determinarán los criterios de elegibilidad para que PCH reciban la terapia génica como opción de tratamiento, los cuales se espera sean similares a los criterios adoptados para los ensayos clínicos.

La investigación y los ensayos clínicos en el campo de la terapia génica continúan, con la finalidad de poner estos tratamientos a disposición de más personas, entre ellas niños, personas con un diagnóstico de tipo leve o moderado, y quienes tienen un historial pasado o presente de inhibidores.

Elegir recibir terapia génica

La decisión de recibir terapia génica podría transformar la vida y debería considerarse cuidadosamente. La terapia génica de primera generación para la hemofilia, basada en VAA, es un tratamiento irreversible. Existe cierta incertidumbre en torno a la seguridad y eficacia a largo plazo de las terapias génicas, sencillamente porque estas solo se han administrado durante los pasados cinco años.

Conforme acumulemos datos sobre pacientes que han recibido terapia génica mejorará nuestra comprensión de su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo. Por ende, la terapia génica tiene posibles ramificaciones para PCH y sus familiares, ahora y en el futuro.

La FMH exhorta enfáticamente a las PCH a hablar sobre las ventajas y riesgos de la terapia génica con su médico y su equipo de atención multidisciplinaria. El objetivo es lograr una decisión documentada en pruebas científicas que se adecúe a las preferencias, creencias y valores particulares del paciente. Algunos de los temas que deberían abordarse como parte del proceso de toma de decisiones documentadas son los siguientes:

- Eficacia esperada de la terapia génica (es decir, protección contra hemorragias).
- Durabilidad esperada de la terapia génica (es decir, cuánto durará la expresión del transgene).
- Probabilidad de que la terapia génica no funcione (es decir, pérdida de expresión del transgene).
- Posibilidad de riesgos de seguridad a corto y largo plazo (es decir, inflamación hepática, aparición de cáncer del hígado).
- Detalles sobre el procedimiento de infusión (es decir, expectativas y requisitos).
- Requisitos de monitoreo con su CTH a corto y largo plazo (es decir, número de visitas, muestras de fluidos corporales, biopsia hepática, periodo de observación).

Antes de tomar una decisión, las PCH deberían asegurarse de que todas sus preguntas e inquietudes hayan sido abordadas. La FMH preparó un documento para ayudar a las PCH a hablar con su equipo médico sobre la terapia génica:

Preguntas que hacerle a su médico antes de decidir recibir terapia génica (véase la página 11).

¿Cuál es el proceso para recibir la terapia génica?

Una vez que la PCH, junto con el equipo de su CTH, haya tomado una decisión documentada en pruebas a fin de proceder con la terapia génica se realizarán varias pruebas para confirmar su elegibilidad. Si fuera a participar en un ensayo clínico será necesario repasar y firmar documentos específicos relativos a dicho ensayo. Si se sometiera a la terapia génica como un tratamiento aprobado también podría ser necesario que proporcione su consentimiento informado.

La terapia génica se administra como infusión intravenosa una sola vez. Su administración tarda hasta unas cuantas horas y, a diferencia de las infusiones de factor, debe administrarla personal médico en un CTH o en otra instalación médica especializada. Las personas receptoras de terapia génica serán monitoreadas cuidadosamente durante el periodo inmediato a la infusión, y posteriormente a largo plazo a fin de detectar cualquier complicación. Es probable que cada país cuente con su propio protocolo médico (es decir, un procedimiento acordado) para el seguimiento posterior a la infusión.

Monitoreo y seguimiento a largo plazo después de la terapia génica

Después de recibir la infusión de terapia génica se solicitará a la PCH que permanezca en estrecho contacto con su CTH mediante visitas de seguimiento programadas periódicamente a fin de verificar su estado de salud, eventos adversos, y determinar qué tan bien está funcionando la terapia génica. Estas visitas serán más frecuentes al principio, y menos frecuentes conforme pase el tiempo, dependiendo de la respuesta a la terapia génica.

Es sumamente importante que las PCH que reciban terapia génica acudan a sus visitas de seguimiento programadas y participen activamente en el programa de monitoreo a largo plazo. Se les pedirá que reporten todos los eventos de salud relacionados con la hemofilia, tales como hemorragias, niveles de factor, y eventos adversos. Para ayudar a descubrir cualquier efecto de salud a largo plazo no previsto resultante del tratamiento, también se pedirá a las PCH que reporten cualquier cambio importante en su estado de salud a lo largo de su vida.

El equipo de atención médica de todas las PCH que reciban terapia génica las invitará a que participen en el **Registro de terapia génica de la FMH (RTG)**. El RTG de la FMH es una iniciativa mundial cuyo objetivo es recolectar datos a largo plazo sobre todas las PCH que reciben terapia génica. Esta información mejorará nuestra comprensión de la terapia génica y garantizará que la comunidad de hemofilia tenga acceso a pruebas científicas oportunas sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de productos específicos de terapia génica. Los datos del registro también se utilizarán para mejorar la investigación médica y científica sobre terapia génica y el desarrollo futuro de terapias génicas de siguiente generación para PCH. Aceptar participar en el registro no modifica la norma de atención que las PCH recibirán en su CTH.

¿Cuáles son los resultados de la terapia génica?

Como ocurre con todo nuevo tratamiento, la seguridad y eficacia de la terapia génica se prueban en ensayos clínicos con seres humanos. Durante más de dos décadas se han investigado diferentes tipos de terapia génica para la hemofilia. Los ensayos clínicos valoran la seguridad y eficacia de la terapia génica, con seguimiento que va desde unos cuantos años hasta más de 10 años, dependiendo de cada ensayo.

No obstante, incluso una vez completados los programas de los ensayos clínicos permanecen sin resolver muchas preguntas sobre la **seguridad, variabilidad, durabilidad y eficacia** de la terapia a largo plazo. La terapia génica es una tecnología novedosa y algunos de sus riesgos pueden resultar impredecibles. Investigadores, instituciones médicas y autoridades públicas que regulan la seguridad y eficacia de productos médicos trabajan a fin de garantizar que la terapia génica sea una opción de tratamiento segura y eficaz para los pacientes. Actualmente no podemos predecir con exactitud el nivel de proteína de factor que se expresará en un paciente, si es que se expresa, a partir del nuevo gene o cuánto durará dicho nivel de expresión de factor.

Resumen

La terapia génica marca un importante hito en la evolución del tratamiento para PCH. Ofrece el potencial para mejorar la salud y la calidad de vida mediante una sola infusión. Sin embargo, investigadores y médicos todavía están recopilando datos sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de este nuevo método de tratamiento. Si bien no se ha establecido un umbral específico para la expresión de nivel de factor que pueda definir el "éxito" de la terapia génica, incluso incrementos pequeños pueden mejorar considerablemente la calidad de vida de una persona, incluyendo la reducción de episodios hemorrágicos y la necesidad de tratamiento profiláctico.

Elegir recibir terapia génica constituye una decisión importante que puede afectar los resultados de salud de los pacientes. No todas las personas que deseen recibir terapia génica serán elegibles para recibirla. Las PCH deben estar informadas sobre los posibles riesgos y beneficios, sostener conversaciones periódicas con su equipo de atención médica, e involucrar a familiares y seres queridos en el proceso de toma de decisiones. Después de la terapia génica, la atención integral continua y la participación en la comunidad de trastornos de la coagulación seguirá siendo importante para las PCH. El seguimiento de por vida es crucial para comprender la verdadera promesa y el impacto de la terapia génica en las PCH, así como para garantizar el manejo ideal de la salud general de una persona.

Apéndice

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ADN	Contiene las instrucciones genéticas para la creación y el funcionamiento de la vida. Es un material que las personas heredan de sus padres.
Células	Unidades o compartimentos diminutos que conforman el cuerpo y son consideradas las piezas esenciales del mismo. El cuerpo humano está compuesto por billones de células. Cada célula contiene 23 pares de cromosomas y el material hereditario de cuerpo (ADN).
Cromosoma	Estructura en forma de hilo que se encuentra en el núcleo de cada célula de nuestro cuerpo y está formado de ADN. En cada célula humana hay 46 cromosomas (organizados en 23 pares) que son heredados del cada padre.
Datos	Información recolectada durante visitas médicas o directamente de las personas, la cual abarca cosas como el tipo de terapia génica o nivel de factor.
Durabilidad	Relacionada con el tiempo durante el que una terapia génica tiene un efecto positivo en el nivel de factor de coagulación de una persona.
Eficacia	Describe la capacidad de un tratamiento para producir los resultados deseados. En el caso de PCH y terapia génica, esto se relaciona con la elevación de los niveles de factor de coagulación y la reducción de los eventos hemorrágicos.
Factores de coagulación	Proteínas que circulan en la sangre para permitir la formación de un coágulo. Sin el factor de coagulación VIII (hemofilia A) o el factor de coagulación IX (hemofilia B), las PCH son proclives a hemorragias espontáneas principalmente en tejidos, músculos y articulaciones.
Genes	Secciones del ADN que contienen instrucciones para producir moléculas específicas en el cuerpo, generalmente proteínas.
Genoma	Conjunto completo de instrucciones del ADN en un cuerpo humano (6.4 mil millones de letras).

Hepatocito	Tipo de célula que conforma aproximadamente el 60% de todas las células que se encuentran en el hígado. Para las PCH que reciben terapia génica basada en VAA, los hepatocitos constituyen las células diana y producirán nuevo factor de coagulación una vez insertado el transgene.
Profilaxis	Uso periódico y continuo de un tratamiento a fin de prevenir eventos hemorrágicos en una PCH.
Proteínas	Las proteínas son lo que fabrican las células y las que controlan la manera en la que nuestro cuerpo crece y funciona. Las proteínas también son responsables de muchas de nuestras características, tales como color de ojos, tipo de sangre, altura, etc.
Terapia génica	Tratamiento de una enfermedad genética insertando en el cuerpo de una persona una copia corregida del gene causante de la enfermedad.
Transcripción y traducción	Procesos que siguen las células para leer las instrucciones del ADN de un gene y expresar la proteína de la célula diana.
Transgene	Copia funcional de un gene, colocada dentro de un vector e insertada en la célula diana.
VAA	(Virus adenoasociado). Virus inofensivo usado para administrar el transgene a las células del hígado durante la infusión de terapia génica. Cuando se eliminan del virus los componentes virales y se inserta el transgene, se le conoce como vector.
Variabilidad	Forma en la que la expresión del factor de coagulación cambia en una persona a lo largo del tiempo o entre personas después de la terapia génica.
Variantes genéticas	Cambios en las instrucciones del ADN de un gene. Cuando el cambio genera una enfermedad, puede llamarse variante patogénica o mutación.
Vector	Vehículo para la administración del gene funcional (transgene) al interior de la célula diana durante la terapia génica.

Preguntas que hacerle a su médico antes de decidir recibir terapia génica

¿SOY UN(A) BUEN(A) CANDIDATO(A) PARA LA TERAPIA GÉNICA?

- ¿Soy elegible para recibir terapia génica?
- ¿Puede mi hijo(a) recibir terapia génica?
- ¿Hay alguna diferencia entre la terapia génica para la hemofilia A y para la hemofilia B?
- ¿Qué opciones de terapia génica hay disponibles actualmente para mí en ensayos clínicos?
- ¿Qué opciones de terapia génica hay disponibles actualmente para mí como tratamientos aprobados?
- ¿Qué tratamiento(s) o ensayo(s) clínico(s) de terapia génica recomendaría para mí?
- ¿Puede ayudarme a encontrar más información para ayudarme a comprender mis opciones?
- ¿Puedo hablar con personas que han recibido terapia génica para la hemofilia?

¿CUÁLES SON LAS POSIBLES VENTAJAS Y RIESGOS DE LA TERAPIA GÉNICA?

- ¿Qué tan eficaz es la terapia génica para la hemofilia?
- Después de la terapia génica, ¿todavía necesitaré usar factor de coagulación?
- Después de la terapia génica, ¿cuál puedo esperar que sea mi nivel de factor?
- ¿Cuánto durará el efecto en mis niveles de factor?
- ¿Pudiera ser que la terapia génica no funcionara para mí?
- ¿Podría retirar la terapia génica de mi cuerpo si ya no la deseara?
- Si la terapia génica no funcionara para mí, ¿podría intentar otra terapia génica en el futuro?
- ¿Cómo cambiaría mi vida cotidiana después de la terapia génica?
- ¿Cuáles son los posibles riesgos a corto plazo de la terapia génica? ¿Con qué frecuencia se presentan?
- ¿Cuáles son los posibles riesgos a largo plazo de la terapia génica? ¿Con qué frecuencia se presentan?
- ¿Qué medidas se tomarán para monitorear mi seguridad?
- ¿Corro el riesgo de presentar un inhibidor después de la terapia génica?

La FMH agradece el generoso apoyo financiero de sus patrocinadores, el cual nos permite crear recursos educativos para pacientes y proveedores de atención médica en todo el mundo.

B:OMARIN®



1425 René-Lévesque Blvd. Ouest
Suite 1200, Montréal
Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: 1 514 875-7944
Fax: 1 514 875-8916
wfh@wfh.org
www.wfh.org

