



Tratamiento de las enfermedades heredo degenerativas de la retina con terapia génica

Dr. Luis Arias Barquet

Jefe de Sección de Retina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona)

Profesor Agregado de la Universidad de Barcelona

Vicepresidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV)

Para administrar la terapia génica en enfermedades de la retina se puede utilizar la vía intravítrea, la subretiniana y la supracoroidea. La vía intravítrea es la que puede inducir más respuesta inmune y actualmente la vía subretiniana es la más usada, aunque presenta el inconveniente de que requiere practicar una vitrectomía posterior.

Como vectores virales para la terapia génica se pueden usar adenovirus, virus adeno-asociados y lentivirus.

Los adenovirus fueron los primeros vectores utilizados en terapia génica. Tienen una cadena doble de ADN y un genoma bien caracterizado. Cabe destacar que permiten insertar muchas copias de un gen en el interior celular. Asimismo, son fáciles de manipular genéticamente y pueden transportar genes grandes. Su mayor inconveniente radica en que inducen una respuesta inflamatoria importante, por lo que actualmente se usan muy poco.

Los virus adeno-asociados son el vector viral más usado en terapia génica. Son de pequeño tamaño (25 nm), no encapsulados, y presentan una cadena simple de ADN. Transmiten el material genético en forma de episoma circular extragenómico con lo que conllevan un bajo riesgo de insertar oncogenes. Sin embargo, no pueden transportar genes muy grandes. Como gran ventaja, cabe señalar que no inducen una respuesta inflamatoria importante. El tipo 2 es el utilizado en el tratamiento con Luxturna.

Los lentivirus son retrovirus con una cadena simple de ARN. Transmiten el material genético dentro del cromosoma de la célula diana por lo que conllevan riesgo de insertar oncogenes. Pueden transportar genes muy grandes (útil en distrofias como la enfermedad Stargardt y el síndrome de Usher) e inducen una respuesta inflamatoria más importante que los virus adeno-asociados.

Las distrofias de la retina están causadas por más de 250 genes diferentes. En la cohorte del Hospital de Bellvitge (responsable de atender a población adulta) y del Hospital de Sant Joan de Déu (población pediátrica) tenemos más de 1000 pacientes con distrofias hereditarias de la retina.

En la población pediátrica (menores de 18 años), las distrofias más frecuentes son la retinosis pigmentaria, el albinismo y el síndrome de Usher.

En la población adulta (mayores de 18 años), las distrofias más frecuentes son la retinosis pigmentaria, la enfermedad de Stargardt y las distrofias en patrón.

Cabe destacar que la concordancia clínica y genética es muy elevada, del orden del 90% en niños y del 80% en adultos. Por lo tanto, el genotipaje de estos pacientes es fundamental, dado el alto rendimiento del test genético que permite incluir a pacientes candidatos en ensayos clínicos y ofrecer en algunos casos posibilidades terapéuticas.

Los pacientes con una distrofia retiniana asociada a la mutación bialélica RPE65 experimentan una pérdida visual progresiva que comporta que más del 50% de los pacientes son legalmente ciegos a la edad de 16-18 años y que el 100% de los casos evolucionan hacia la ceguera completa sin tratamiento. Al inicio de la enfermedad los pacientes presentan nictalopia, pérdida de sensibilidad a la luz, pérdida

de nitidez visual y movimientos oculares repetitivos e incontrolados. Las distrofias que se asocian a esta mutación son la amaurosis congénita de Leber y la retinosis pigmentaria.

Esta distrofia constituye una enfermedad ultra-rara, con una prevalencia mundial estimada de 1/200.000 individuos. En España se calcula que la prevalencia es de 60 a 150 casos y la incidencia anual de 2 a 6 casos.

La fisiopatología de la enfermedad está relacionada con la imposibilidad de que se lleve a cabo una foto-transducción y un ciclo visual normal al faltar la proteína codificada por el gen defectuoso RPE65 (figura 1).

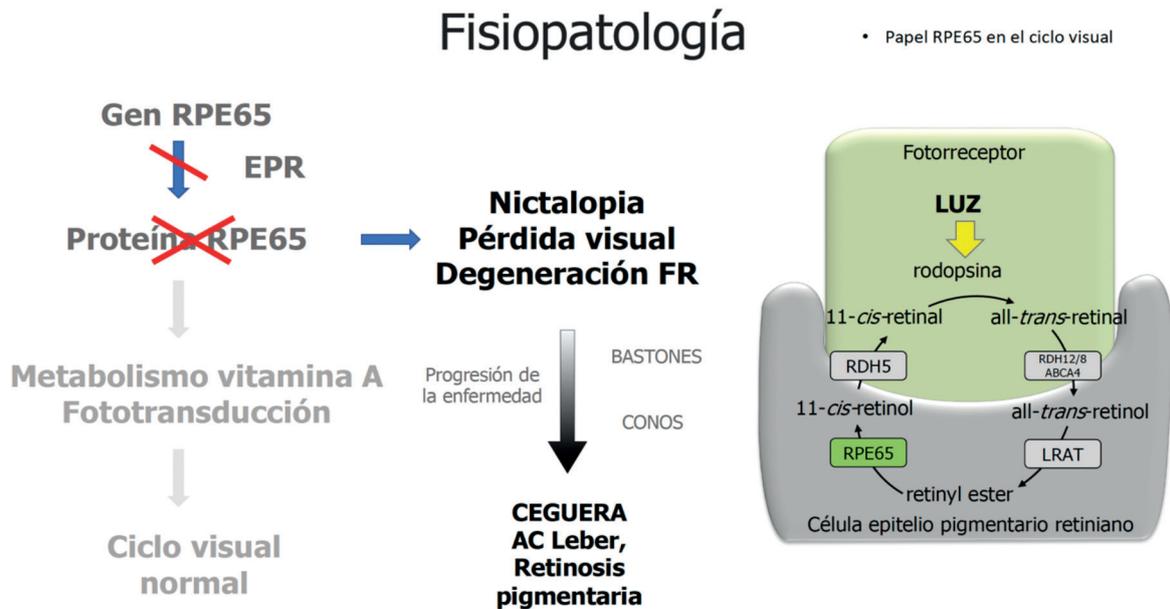


Figura 1. Fisiopatología de las distrofias retinianas con mutación del gen RPE65.

Luxturna (voretigen neparvovec) consiste en una suspensión de virus adeno-asociados tipo 2 modificados para expresar el gen RPE65. Los virus son vivos, no patogénicos y no replicantes. Se administra mediante inyección subretiniana produciendo una infección de las células del EPR con el ADN recombinante. De este modo, se vuelve a codificar la proteína normal y se restaura el ciclo visual.

Este tratamiento requiere células retinianas viables para producir su efecto terapéutico (figura 2).

Luxturna (voretigen neparvovec)

Mecanismo de acción

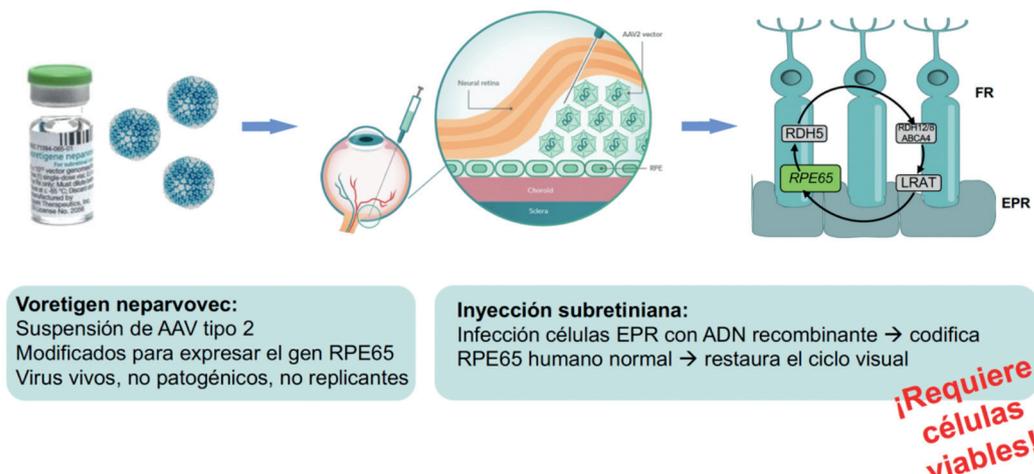


Figura 2. Mecanismo de acción de Luxturna.



En el ensayo clínico fase 3 que permitió la aprobación de Luxturna por parte de las autoridades sanitarias el principal criterio de valoración de eficacia era el resultado de la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral (MLMT).

Esta prueba fue desarrollada específicamente para medir la visión funcional. En ella, los pacientes deben navegar por un circuito con obstáculos de forma independiente y precisa en un tiempo límite determinado. La MLMT integra la información de la agudeza visual, el campo visual y la sensibilidad a la luz y fue diseñada para su uso en poblaciones pediátricas y adultas con 7 niveles de luz diferentes, entre 1 y 400 lux, que reproducen actividades de la vida diaria.

En el ensayo clínico fase 3, el 93% de pacientes mejoraron la prueba MLMT y el 72% de pacientes alcanzaron el nivel máximo de rendimiento en la prueba. Cabe destacar que la eficacia de la terapia se ha mantenido desde los primeros resultados de la fase 1 hasta 7,5 años después.

En relación a los acontecimientos adversos, la mayoría fueron leves y relacionados con el procedimiento de administración del fármaco.

La terapia génica con Luxturna fue aprobada por la FDA en el año 2017, por la EMA en 2018 y por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en 2021.

Las indicaciones para el tratamiento con Luxturna son las siguientes:

1. Diagnóstico clínico de distrofia retiniana.
2. Mutación bialélica gen RPE65 patogénica o probablemente patogénica.
3. Evidencia clínica de tejido retiniano viable:
 - Grosor retiniano >100 micras en polo posterior (OCT). Se recomienda presencia de capa nuclear externa/segmentos externos de los fotorreceptores.
 - Una isla de campo visual residual en los 30° centrales (Perimetría cinética).
 - Un área sin atrofia de, al menos, 3 diámetros de disco (Retinografía- autofluorescencia).

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido los siguientes centros de referencia para el tratamiento con Luxturna:

1. Hospital de Bellvitge (Barcelona)
2. Hospital de Sant Joan de Déu (Barcelona)
3. Hospital de Donostia (San Sebastián)
4. Hospital Doce de Octubre (Madrid)
5. Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla)

Ya se han tratado más de 30 pacientes en España con resultados satisfactorios tanto desde el punto de vista funcional como anatómico (figura 3).



Campimetría visual central 10-2, estímulo III

Paciente 1

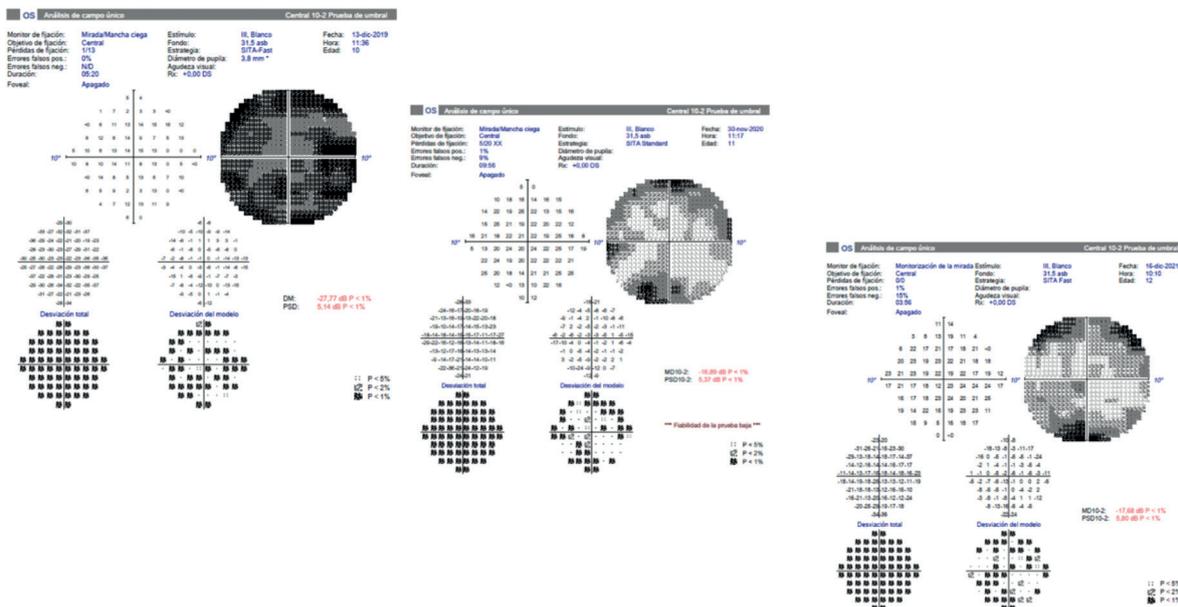


Figura 3. Ejemplo de mejoría de la campimetría visual tras el tratamiento con Luxturna.

Sin duda, la terapia génica con Luxturna supone un hito histórico y el inicio de una nueva era que revolucionará y cambiará el paradigma para el tratamiento de las enfermedades hereditarias de la retina.

Bibliografía

1. Kiraly P, Cottrill CL, Taylor LJ, et al. Outcomes and Adverse Effects of Voretigene Neparvovec Treatment for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in a Cohort of Patients from a Single Center. *Biomolecules* 2023 Oct 5;13(10):1484.
2. Lorenz B, Künzel SH, Preising MN, et al. Single Center Experience with Voretigene Neparvovec Gene Augmentation Therapy in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Degeneration in a Clinical Setting. *Ophthalmology* 2023 Sep 12:S0161-6420(23)00631-0.
3. Lorenz B, Tavares J, van den Born LJ, et al. Current Management of Patients with RPE65 Mutation Associated Inherited Retinal Degenerations in Europe: Results of a 2-Year Follow-Up Multinational Survey. *Ophthalmic Res* 2023 Mar 6;66(1):727-748.
4. Jalil A, Ivanova T, Moussa G, et al. Retinal gene therapy in RPE-65 gene mediated inherited retinal dystrophy. *Eye* 2023 Jun;37(9):1874-1877.
5. Maguire AM, Russell S, Chung DC, et al. Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology* 2021 Oct;128(10):1460-1468.