

## Terapia génica para la restauración de la visión en pacientes con amaurosis congénita de Leber (LCA) por mutación en el gen *RPE65*: el inicio de la fase IV

Óscar Francisco Chacón-Camacho<sup>1</sup> y Juan Carlos Zenteno<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Servicio de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana; <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México, México

### Resumen

*Este es un momento importante para el campo de la terapia génica en humanos. Recientemente se presentaron una serie de resultados que representan el primer éxito de un ensayo clínico de terapia génica en fase III para una enfermedad genética. En un grupo de pacientes con una forma de ceguera hereditaria, conocida como LCA (Leber congenital amaurosis) y causada por mutaciones en el gen RPE65, se realizó un ensayo clínico que demostró una mejoría visual significativa para esta forma de degeneración retiniana que inevitablemente progresa a ceguera completa. Los sujetos tratados recibieron una inyección subretiniana de un vector viral con la versión normal del gen mutado. Se espera la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) y la comercialización de la terapia génica para LCA asociada a RPE65 para el año 2017 en los EE.UU.*

**PALABRAS CLAVE:** Amaurosis congénita de Leber. Gen RPE65. Distrofia retiniana. Terapia génica. Ceguera. Virus asociados a adenovirus. Ensayo clínico fase III.

### Abstract

*This is a significant time moment in the field of gene therapy in humans. Recently, results from a phase III clinical trial were published, demonstrating the first gene therapy success for a genetic disease. A clinical trial was carried out in patients suffering a hereditary blindness disease named Leber congenital amaurosis, caused by mutations in the RPE65 gene. Participating subjects received a subretinal injection of the normal RPE65 gene and one year after exhibited a significant improvement in visual acuity. It is expected that this gene therapy treatment will be approved by the FDA and commercialized in the USA in 2017. (Gac Med Mex. 2017;153:276-8)*

**Corresponding author:** Juan Carlos Zenteno, [jczenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jczenteno@institutodeoftalmologia.org)

**KEY WORDS:** Leber congenital amaurosis. LCA. RPE65. Retinal dystrophy. Gene therapy. Blindness. AAV. Phase III clinical trial.

#### Correspondencia:

\*Juan Carlos Zenteno  
Unidad de Investigación, Servicio de Genética  
Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana  
Chimalpopoca, 14  
Col. Obrera, Del. Cuauhtémoc  
C.P. 06800, Ciudad de México, México  
E-mail: [jczenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jczenteno@institutodeoftalmologia.org)

Fecha de recepción: 17-12-2015  
Fecha de aceptación: 15-02-2016

Las distrofias retinianas hereditarias (DRH) son un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la disfunción progresiva y la muerte de las células fotorreceptoras (bastones y conos), lo que resulta en pérdida progresiva de la visión y ceguera en los afectados. A la fecha, se han identificado aproximadamente 250 genes implicados en diversas DRH, convirtiendo a este grupo de alteraciones en una de las formas más comunes de enfermedad hereditaria en el humano<sup>1</sup>. Las DRH son un modelo de enfermedades en las que se ha utilizado la terapia génica para su tratamiento, y en la actualidad se encuentran en desarrollo protocolos para enfermedades como la LCA, la enfermedad de Stargardt, el síndrome de Usher tipo IB, la retinosis pigmentaria por mutaciones en el gen *MERTK* y la coroideremia<sup>2</sup>. La LCA es la forma más grave y temprana de DRH, y se presenta en aproximadamente el 5% del total de los casos de DRH. Al menos tres hallazgos clínicos sugieren el diagnóstico de LCA: a) daño visual grave o ceguera de inicio antes del año de edad, b) ausencia de reflejos pupilares y c) respuestas electroretinográficas muy disminuidas o no detectables<sup>3</sup>. También puede observarse tempranamente ausencia de fijación visual y nistagmo, incluso desde las 6 semanas de vida. En estos pacientes hay una gran variabilidad fenotípica en la retina, que va desde un fondo de ojo normal o con leve involucro retiniano hasta maculopatía, pigmentación con morfología de «espículas óseas» o coloboma<sup>4</sup>.

La LCA se hereda de manera autosómica recesiva y se conocen al menos 22 genes asociados a la enfermedad. Las proteínas codificadas por estos genes participan en procesos importantes para la visión, tales como el ciclo visual, la fototransducción, la fagocitosis del epitelio pigmentario de la retina y el desarrollo del fotorreceptor, entre otros<sup>4</sup>.

La LCA causada por mutaciones en *RPE65* se clasifica como LCA2 y representa un 6-16% de todos los casos de LCA<sup>4</sup>. Los pacientes con LCA2 se caracterizan por presentar nictalopía, nistagmo y mala visión de inicio antes del año de edad. Estos pacientes pueden presentar mejoría de la función visual en los primeros años de vida y una visión aceptable durante la adolescencia, pero entre la tercera y la quinta décadas de la vida experimentan un deterioro progresivo y permanente de la visión<sup>4</sup>. El desarrollo de modelos animales de LCA2 con características similares a su contraparte humana y la utilización de virus asociados a adenovirus (AAV) como vectores que liberan el cDNA de *RPE65* en la retina han demostrado una restauración sostenida de la función visual. Basados en estos estudios

preclínicos, en el año 2007 se iniciaron varios ensayos clínicos para la terapia génica de *RPE65* en humanos, y los resultados preliminares se publicaron a partir de 2008<sup>5</sup>. De este modo, grupos del Hospital de Niños de Pensilvania y de las Universidades de Pensilvania y Florida, en los EE.UU., así como del Instituto Moorfields en Inglaterra, han generado datos clínicos de fase I/II<sup>5,6</sup>. Aunque en todos los estudios se utilizaron AAV como vectores, la comparación de los resultados ha sido difícil por las diferencias en el producto de la terapia génica (dosis, promotores, secuencias potenciadoras), el sitio de administración de la inyección en la retina, los criterios de selección de los pacientes y los momentos de la valoración clínica de los participantes. En octubre de 2015, la compañía Spark Therapeutics, asociada al Hospital de Niños de Pensilvania, se ha adelantado a los otros grupos y ha publicado los datos obtenidos en fase III de tratamiento con su producto de terapia génica para LCA2, denominado SPK-RPE65. La principal variable de mejoría clínica en esta fase fue un examen de movilidad de los participantes a través de un laberinto en el cual los pacientes debían seguir flechas negras sobre un piso blanco y evitar obstáculos, hasta completar su recorrido en una habitación diseñada para este propósito. El recorrido se realizó bajo siete distintas intensidades de iluminación (unidades de lux o iluminancia), desde 1 lux (equivalente a la iluminación en una noche de verano sin luna) hasta 400 luxes (equivalente a la iluminación en oficinas de trabajo)<sup>5</sup>, y se registró el nivel de iluminancia requerida para transitar adecuadamente a través del laberinto. En el estudio se incluyeron 31 pacientes con LCA con mutaciones confirmadas en el gen *RPE65*. Todos los participantes tenían deficiencia visual grave, aunque ninguno presentaba ceguera completa, y sus edades oscilaban entre 4 y 44 años. De los 31 pacientes, 21 fueron incluidos en el grupo de intervención (inyección subretiniana del producto SPK-RPE65) y los 10 restantes conformaron el grupo control, que no recibió la inyección. En este último grupo, ningún paciente tuvo una mejoría en el curso de un año. En contraste, los pacientes con LCA2 sometidos a la terapia génica mejoraron notablemente con respecto al nivel de iluminancia en el que pudieron recorrer exitosamente el laberinto (diferencia de  $p = 0.001$  en niveles de iluminancia, con respecto al nivel basal antes de la inyección)<sup>6</sup>. Algunos de estos pacientes tuvieron una ganancia drástica comparados con la medición basal<sup>5</sup>. Además, se valoraron otros tres aspectos en los sujetos que recibieron la terapia y los controles, consiguiéndose mejores resultados en los pacientes tratados<sup>6</sup>. Primero se valoró la función fisiológica basal

de la retina midiendo la sensibilidad a la luz en un examen denominado *full-field light sensitivity threshold testing* (FST), en el que los sujetos intervenidos tuvieron una mejoría altamente significativa, de  $-2.06 \log^{10}$ , comparado con un declive de  $0.04 \log^{10}$  en los controles ( $p = 0.001$ )<sup>6</sup>. En segundo lugar, se realizó un estudio denominado *change in mobility test score*, en el cual se valoró el examen de movilidad a través del laberinto después de la inyección del primer ojo (entre el momento basal y al año de la terapéutica;  $p = 0.001$ )<sup>6</sup>. En el último examen se midieron los cambios en la visión central mediante la evaluación de la capacidad del sujeto para leer una cartilla estándar (agudeza visual). Así, los sujetos intervenidos mostraron una mejoría promedio de aproximadamente dos líneas (nueve letras), comparado con 1,6 letras en el grupo control. Otro punto importante a destacar en este estudio es que no hubo efectos adversos relacionados a la fase III con la terapia génica de *RPE65*<sup>6</sup>.

Estos resultados son la culminación de más de una década de investigación y tienen una gran trascendencia para la investigación médica, particularmente en el

área del tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina. Los pacientes con LCA2 que fueron tratados con terapia génica, y que de otra forma estaban destinados a progresar hacia la ceguera total, mostraron una restauración significativa de la visión. Alentada por estos resultados, la compañía Stark Therapeutics ha anunciado que solicitará el registro de su producto (Voretigene Neparvovec) ante la FDA e iniciará una estrategia de comercialización para el inicio de la fase IV de la terapia génica para LCA2 en los EE.UU. a partir del año 2017.

## Bibliografía

1. RetNet. 2017. (Consultado en marzo de 2017) Disponible en: <http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet>
2. Chacón-Camacho OF, Astorga-Carballo A, Zenteno JC. Terapia génica para enfermedades oftalmológicas: avances y perspectivas. *Gac Med Mex.* 2015;151:501-11.
3. Chung DC, Traboulsi EI. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. *J AAPOS.* 2009;13:587-92.
4. Chacón-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases.* 2015;16:112-24.
5. Schimmer J, Breazzano S. Investor outlook: focus on upcoming LCA2 gene therapy phase III results. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2015;26:144-9.
6. Spark Therapeutics. (Consultado en marzo de 2017.) Disponible en: <http://ir.sparktx.com/phoenix.zhtml?c=253900&p=irol-irhome>