



UDS

Mi Universidad

*Nombre del Alumno: **Rebeca María Henríquez Villafuerte***

*Nombre del tema: **Conceptos básicos de la biología molecular y su aplicación en la práctica clínica***

*Parcial: **1°***

*Nombre de la Materia: **Biología Molecular en la Clínica***

*Nombre del profesor: **Q.F.B. Ender Fabián Toledo Alcázar***

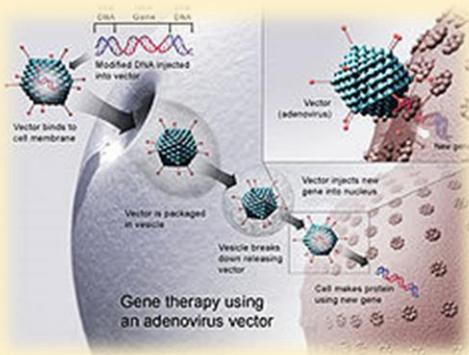
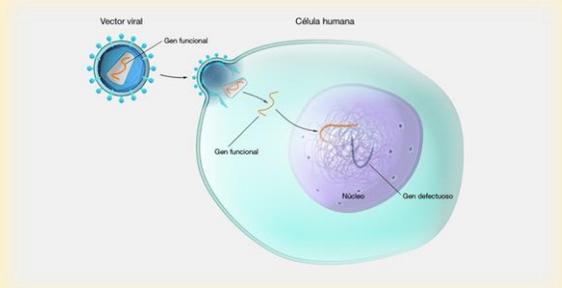
*Nombre de la Licenciatura: **Medicina Humana***

*Semestre: **8°***

San Cristóbal de las Casas, Chis, 05 de Marzo de 2025.

TERAPIA GÉNICA PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y LAS MIOCARDIOPATÍAS

La terapia génica humana actúa a través de la transcripción o traducción del material genético transferido o mediante la integración en el genoma del huésped. Estas terapias se administran en forma de ácidos nucleicos, virus o microorganismos modificados genéticamente.

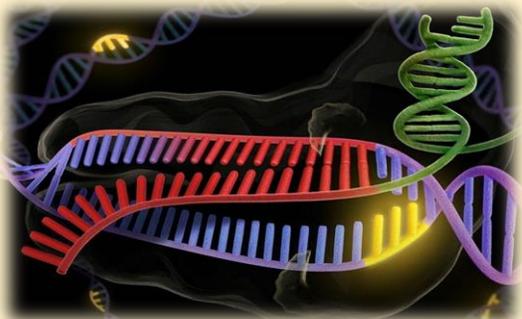
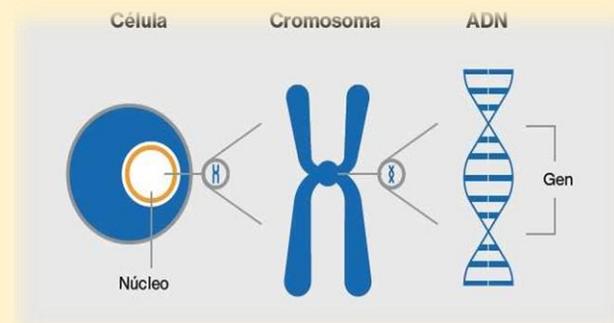


HISTORIA DE LAS TERAPIAS GÉNICAS

La terapia génica humana ha experimentado un rápido desarrollo desde que Theodore Friedmann y Richard Roblin publicaron en 1972 los primeros informes sobre su potencial y los retos que planteaba. Desde entonces, los científicos se han esforzado por elaborar un método seguro, duradero y eficaz para modificar y manipular las células humanas y lograr efectos terapéuticos en diversas enfermedades hereditarias.

TIPOS DE TERAPIAS GÉNICAS

En las enfermedades genéticas, las mutaciones de pérdida de función, por lo general, interruptoras (nonsense), de empalme (splice), de desplazamiento del marco de lectura (frameshift) o de sentido alterado (missense), pueden causar un déficit de producción de proteínas o la liberación de proteínas no funcionales. Las mutaciones por ganancia de función, normalmente a partir de variantes de sentido alterado, determinan la producción de una proteína con actividad aumentada o diferente de la forma de referencia.



SUSTITUCIÓN DE GENES

La sustitución de genes tiene como objetivo reemplazar un gen defectuoso por una copia funcional para lograr un efecto terapéutico que atenúe los efectos de una mutación de pérdida de función. Los productos de sustitución de genes pueden incluir plásmidos de ADN o material genético encerrado en vectores virales, que permiten la transducción de una copia exógena del gen de interés a la célula diana.

MODIFICACIÓN DEL GENOMA

A diferencia de la terapia de sustitución de genes, en la cual se suministra un nuevo gen a través del vector adecuado, la modificación del genoma consiste en modificar la secuencia genómica endógena de la célula y podría utilizarse tanto para mutaciones de pérdida como por ganancia de función. El tipo de modificaciones deseadas se puede obtener a través de la tecnología CRISPR/Cas9 y consisten en: conversión de pares de bases de ADN, eliminación de pares de bases de ADN, inserción de pares de bases de ADN o una combinación de las anteriores.

Terapia "in vivo" y "ex vivo"

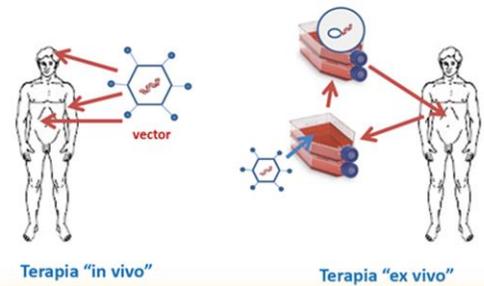


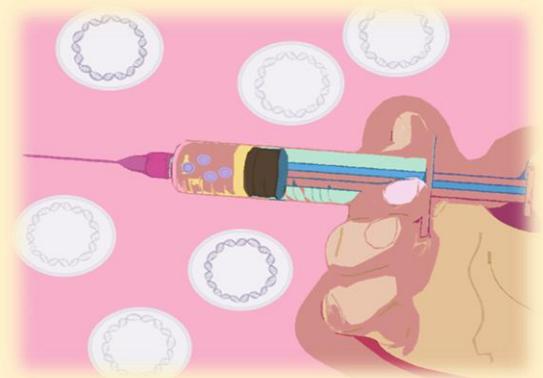
Figura 1. Administración de la terapia génica*

SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

Se emplean diversos vectores virales para administrar el material genético con eficacia.

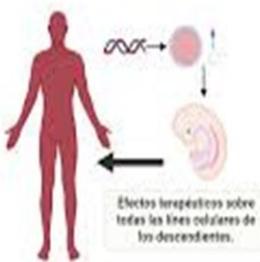
Lentivirus: son virus de ARN monocatenario encapsulados capaces de infectar tanto células en división como células que no se dividen. Estos virus suministran su carga genética al integrarla en el genoma de la célula huésped y crean una respuesta duradera dentro de la célula infectada y las células descendientes posteriores

Adenovirus: son virus icosaédricos no encapsulados con un genoma de ADN bicatenario que puede llegar a contener grandes transgenes de 54 kb. El AV tiene un elevado índice de transducción genética, incluso en miocardiocitos, pero la expresión de proteínas puede ser breve, con una duración de 4 semanas



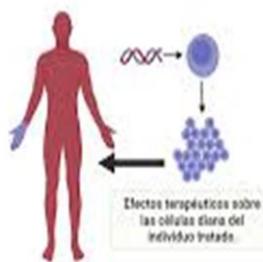
Terapia génica germinal

Manipulación de óvulos y espermatozoides



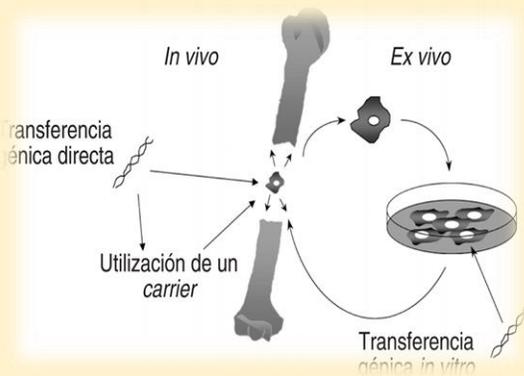
Terapia génica somática

Manipulación de células somáticas



Virus adenoasociados: El VAA es un virus no encapsulado con un genoma de ADN monocatenario con la replicación alterada³⁶. A diferencia de los VAA de referencia, los VAA recombinantes (VAAr) no se integran en los cromosomas humanos y el genoma viral continúa siendo extracromosómico en una forma episódica circular³⁸. Algunos serotipos de VAA tienen un tropismo natural por tejidos específicos, como el VAA9 por el hígado y el corazón.

Vectores no virales: Los vectores no virales se han creado para superar las limitaciones de los vectores virales y consisten en polímeros, lípidos, partículas inorgánicas y enfoques combinados. La mayoría de estos sistemas son catiónicos y pueden combinarse con ADN de carga negativa para generar un complejo vector-gen positivo general que puede unirse a las moléculas de carga negativa de la membrana celular e internalizarse

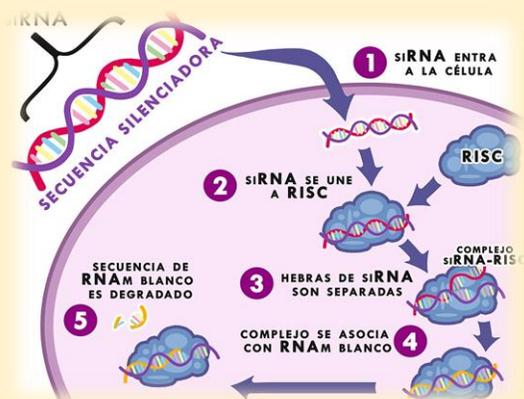
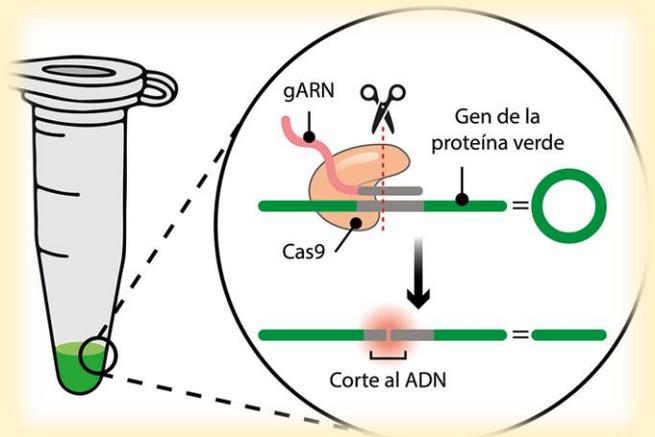


RIESGOS DE TOXICIDAD DE LOS VECTORES DE VIRUS ADENOASOCIADOS

La respuesta inmunitaria a los vectores de VAA puede causar varios eventos adversos, como hepatotoxicidad y microangiopatía trombótica.

Hepatotoxicidad: Es el evento adverso más frecuente en relación con la administración sistémica de vectores de VAA. Este efecto adverso puede presentarse como enzimas hepáticas (AST, ALT) elevadas e insuficiencia hepática.

Microangiopatía trombótica: Se caracteriza por lesiones en las arteriolas y los capilares, lo que conduce a una trombosis microvascular con manifestaciones clínicas como anemia hemolítica, trombocitopenia y lesión renal aguda. La microangiopatía trombótica mediada por el complemento (síndrome hemolítico urémico atípico [SHUa]) es un efecto de clase en función de la dosis de la administración intravenosa (i.v.) de VAA para tejido cardíaco y muscular



ENSAYOS CLÍNICOS QUE EVALÚAN LA TERAPIA GÉNICA EN MIOCARDIOPATÍAS

Enfermedad de Danon: Es un trastorno lisosómico raro ligado al cromosoma X y causado por variantes patogénicas del gen LAMP2 (proteína de membrana asociada a lisosomas 2) que origina una alteración de la autofagia y la acumulación de vacuolas autofágicas en el tejido muscular. Entre las manifestaciones clínicas se incluye una miocardiopatía hipertrófica (MCH) rápidamente progresiva, con una supervivencia media de 19 años para los varones en ausencia de trasplante cardíaco.

Enfermedad de Fabry: Es un trastorno de almacenamiento lisosómico ligado al cromosoma X causado por variantes patógenas del gen GLA (alfagalactosidasa). Esta alteración produce diversos grados de carencia de alfagalactosidasa (Gal A) y acumulación de glucoes-fingolípidos, predominantemente globotriaosilceramida (Gb3) y su derivado desacilado globotriaosilesfingosina (liso-Gb3), en órganos diana como el corazón, los riñones y los vasos sanguíneos.

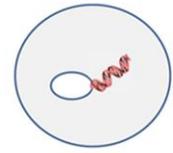
Terapia génica



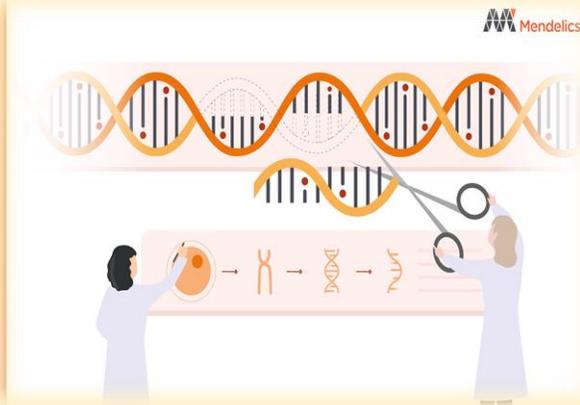
Gen mutado



Gen terapéutico



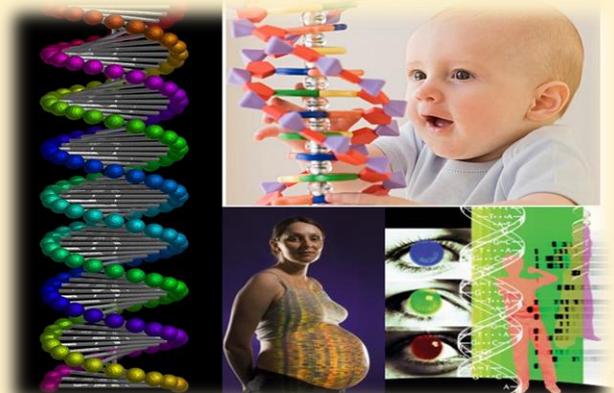
Célula diana



Distrofia muscular de Duchenne: El gran tamaño del gen DMD plantea retos a la posible aplicación de terapias de transferencia génica. Sin embargo, una estructura del gen más pequeña podría paliar el fenotipo de la enfermedad y se han creado varios genes recombinantes que codifican mini/microdistrofina

Un ensayo clínico de fase 3 sobre el fordadistrogén movapar-vovec (SRP-9001), un vector de VAA9 que expresa minidistrofina, está en curso después de una suspensión clínica inicial de la FDA a causa de la muerte de un participante (NCT04281485).

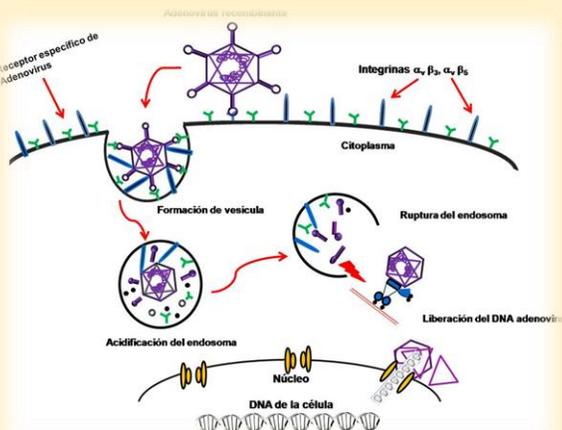
Ataxia de Friedreich: Un estudio de fase 1A/1B evalúa actualmente la seguridad y la eficacia de un serotipo rh.10 VAA que administra un gen de frataxina funcional (FXN) para el tratamiento de la miocardiopatía por ataxia de Friedreich (NCT05445323). En un modelo murino, este enfoque redujo la masa cardíaca, mejoró la función cardíaca, corrigió los defectos bioquímicos relacionados con FXN y redujo la disfunción cardíaca inducida por el estrés



DNA double helix.

William Ochoa, London.

Receptor (proteína). Wellcome Images, CC-BY-NC-ND.



Enfermedad de Pompe: Varias terapias génicas diseñadas para facilitar una copia funcional del gen GAA se encuentran en diversas etapas de desarrollo. En 2015, se realizó el primer ensayo con seres humanos de terapia génica diafragmática (VAA1-CMV-AGA) para tratar la disfunción respiratoria y neural de la enfermedad de Pompe de inicio temprano. No se han notificado eventos adversos relacionados con el fármaco, pero la inyección intradiafragmática provocó neumotórax y contusión pulmonar, y el rendimiento ventilatorio solo mejoró de manera discreta.

BIBLIOGRAFÍA APPA:

Argirò, A; Ding, J; Adler, E.

Terapia génica para la Insuficiencia cardiaca y las miocardiopatías

Rev Esp Cardiol. 2023. Vol (12) págs. 1042-1054

<https://doi.org/10.1016/j.receps.2023.06.016>