REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp.13-15

SSN 2218-8266

Carta al Editor

Terapia génica: la alternativa quirúrgica para el tratamiento de trastornos genéticos neurometabólicos.

Genetic therapy: the surgical alternative for the treatment of neurometabolic genetic disorders.

Morales Víquez, Stephany J. University Medical Center. Department of Neurosurgery, Israel.
vmorales.sj@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-6836-3552

Recibido: 28/4/2023
Aceptado: 01/05/2023

DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8256

Estimado editor:

Me dirijo a usted para expresar mi interés en un tema que ha cobrado relevancia en los últimos días entre los medios de comunicación de nuestro país: la terapia génica para la deficiencia de L- Aminoácido aromático descarboxilasa (AADC, por sus siglas en inglés). Se trata de una enfermedad rara y debilitante del sistema nervioso central (SNC), y actualmente es una tema de especial tendencia en nuestro país, luego de la reciente participación del Dr. José Asprilla, médico panameño residente de neurocirugía en el Hospital Sheba Tel-HaShomer, el cual formó parte del equipo que aplicó la terapia eladocagene exuparvovec (Upstaza®) de manera directa en el cerebro de un paciente de cuatro años.[1] La terapia génica es una técnica que implica la inserción de material genético en las células de un paciente para corregir una deficiencia genética específica.

La deficiencia de AADC es una enfermedad genética autosómica recesiva, extremadamente rara, que se presenta en la infancia; debido a variantes patógenas homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen de la dopa descarboxilasa (DDC, por sus siglas en inglés). Se caracteriza por la falta de síntesis de catecolaminas (dopamina, epinefrina y norepinefrina) y serotonina en el cerebro. Los pacientes con deficiencia de AADC presentan una variedad de síntomas motores y cognitivos, que incluyen hipotonía, movimientos anormales, retraso en el desarrollo psicomotor y trastornos del sueño.[2,3]

Una revisión sistemática de una publicación reciente refiere que la incidencia global de deficiencia de AADC es desconocida;[2,3] y a la fecha de la publicación del estudio, en la literatura mundial, han sido reportados aproximadamente 135 pacientes con esta condición.[2] Pero es más prevalente en poblaciones asiáticas (especialmente en taiwaneses y japoneses), probablemente debido a un efecto fundador. Se ha estimado que la prevalencia neonatal global de deficiencia de AADC es aproximadamente en 1/42 000, y un programa de tamizaje neonatal de detección de

3-O-metildopa (3-OMD) realizado en Taiwán reveló una prevalencia de aproximadamente 1/32 000. En la población considerada de alto riesgo por esta fuente bibliográfica (es decir, pacientes con sospecha de trastorno del neurotransmisor de aminas biogénicas), la prevalencia es de aproximadamente 0.112% o 1:900. En la población de riesgo asiática, la prevalencia es 50% mayor que en la población no asiática.[3]

Los métodos diagnósticos tradicionales consisten en análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), la cuantificación de ácidos orgánicos urinarios. Además, existe un método más económico, rápido y menos invasivo, que consiste en medir los niveles plasmáticos de 3-OMD en la prueba de gotas de sangre seca; estos niveles suelen ser elevados en pacientes con deficiencia de AADC. Finalmente, el diagnóstico puede confirmarse genéticamente detectando variantes patogénicas homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen DDC.[3]

Actualmente, no hay cura para esta enfermedad y se ha propuesto el uso de Upstaza® como una terapia potencialmente útil. La misma fue aprobada en la Unión Europea y su costo ronda alrededor de $3.7 millones de dólares por una dosis.[4]

La aplicación de la terapia génica implica la inyección directa de un vector viral modificado genéticamente (AAV2-hAADC) en las neuronas dopaminérgicas del cerebro, utilizando la guía de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) para asegurar la infusión del vector en el sitio diana (SmartFrame®, ClearPoint Neuro Inc.).[2,5]

Se han utilizado varias estrategias quirúrgicas para tratar a pacientes con enfermedad de Parkinson (patología neurodegenerativa en que la actividad cerebral de AADC se va perdiendo de forma progresiva sin tratamiento), estos incluyen la colocación de electrodos de neuroestimulación, trasplantes de células y terapia génica. La mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la terapia génica para la enfermedad de Parkinson han utilizado un virus adenoasociado tipo 2 (AAV2, por sus siglas en inglés), que codifica un factor neurotrófico o el gen DDC (hAADC, por sus siglas en inglés), administrado quirúrgicamente directo al putamen. En contraste, los autores plantean la hipótesis de que los pacientes con deficiencia de AADC se beneficiarían de la administración de AAV2- hAADC a dos áreas específicas del mesencéfalo: pars compacta de la sustancia negra (SNc) y el área tegmental ventral (ATV). El fundamento para la selección del mesencéfalo como objetivo, en lugar del putamen, es que las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo y sus proyecciones axonales están estructuralmente intactas en niños con deficiencia de AADC. El objetivo es que el vector viral entregue un gen funcional de AADC a las células cerebrales, lo que debería restaurar la producción de dopamina y mejorar los síntomas del paciente.[2]

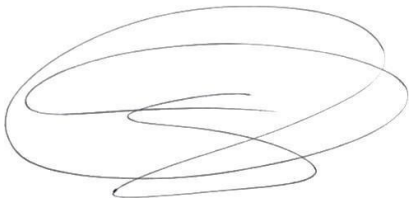
En el mismo estudio, los autores aplicaron esta técnica para entregar AAV2-hAADC a la SNc y ATV en siete pacientes con deficiencia de AADC. Los resultados parecen ser prometedores: los pacientes experimentaron mejoras significativas en su capacidad motora evaluado mediante Gross Motor Function Measure (GMFM-88), un instrumento estandarizado para evaluar los cambios en la función motora gruesa en niños con parálisis cerebral; así como en otros síntomas, como la calidad del sueño y la disminución en la severidad de las discinesias evaluado mediante Dyskinesia score, adaptado de Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).[2]

En una revisión sistemática comparativamente, los pacientes que se sometieron a terapia génica mejoraron su funcionamiento cognitivo y motor versus pacientes tratados de forma sintomática con otras terapias: vitamina B6, agonistas de DOPA e

inhibidores de monoaminooxidasa.[3]

Además de mejorar los síntomas motores y cognitivos, otro artículo ha descrito la eficacia de la terapia con tomografía por emisión de positrones (PET), revelando un aumento en la recaptura putaminal de L-6-fluoro-3, 4- dihidroxifenilalanina ó 6-fluoro-L-m-tirosina trazadores de la terapia, así como un incremento de metabolitos de dopamina y serotonina en el líquido cefalorraquídeo.[5]

La evidencia apunta a que esta terapia puede ser revolucionaria en el manejo de esta patología compleja y puede mejorar significativamente los síntomas neurológicos y la calidad de vida de los pacientes con deficiencia de AADC. Sin embargo, es importante destacar que se necesitan estudios adicionales para confirmar la eficiencia y la seguridad de la técnica a largo plazo. Adicionalmente, el costo actual de la terapia génica podría limitar la disponibilidad de esta terapia para todos los pacientes con deficiencia de AADC a corto y mediano plazo.



Morales Víquez, Stephany

vmorales.sj@gmail.com
https://orcid.org/0009-0007-6836-3552

REFERENCIAS

[1] Villar Liste V. Dr. José Asprilla desde Israel: espero convertir a Panamá en centro de referencia de terapia génica [Internet]. La Web de la Salud; 2023 [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en: https://lawebdelasalud.com/dr-jose-asprilla-desde-israel-espero-convertir-a-panama-en-centro-de-referencia-de-terapia-genica/

[2] Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, Imamura-Ching J, Viehoever A, Grijalvo-Perez A, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. Nat Commun [Internet]. 2021;12(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24524-8

[3] Rizzi S, Spagnoli C, Frattini D, Pisani F, Fusco C. Clinical features in aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: A systematic review. Behav Neurol [Internet]. 2022;2022:2210555. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2022/2210555

[4] Shapiro L. NICE: AADC deficiency therapy Upstaza to be provided at low, no cost [Internet]. AADC News. 2023 [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en: https://aadcnews.com/news/nice-aadc-deficiency-therapy-upstaza-be-provided-low-no-cost/

[5] Hwu PW-L, Kiening K, Anselm I, Compton DR, Nakajima T, Opladen T, et al. Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease. EMBO Mol Med [Internet]. 2021;13(9):e14712. Disponible en: http://dx.doi.org/10.15252/emmm.202114712