

## ***Prepararse para Ensayos de Terapia Genética ([LINK](#))***

Por Randy Carpenter | 17 de noviembre de 2017

Han pasado muchas cosas en estos seis meses desde la publicación de nuestro Manual de Terapia Genética. Principalmente, la FDA ha aprobado dos terapias genéticas (las primeras aprobaciones de terapias genéticas en los EEUU) y una tercera ha recibido la recomendación unánime de aprobación por parte del panel de asesores de la FDA. La eficacia transformadora de vida que nos llega de la terapia genética de AveXis en niños con Atrofia Muscular Espinal está creando optimismo en que una terapia genética pueda también tener una eficacia profunda en individuos con Síndrome de Rett. Así, muchos padres están buscando consejo sobre una cuestión prácticamente inimaginable hace unos pocos años: “Si empieza un ensayo de terapia genética, debe apuntar a mi hijo?” Desde mi punto de vista, la importante pregunta sobre cómo determinar correctamente los riesgos y potenciales beneficios de la participación debe ser tenida en cuenta por los padres antes de apuntar a su hijo en cualquier ensayo clínico.

Este análisis ha sido relativamente sencillo hasta hoy dado que todos los ensayos clínicos previos en el Síndrome de Rett probaban un medicamento originalmente desarrollado para otra condición médica y, por tanto, su administración en humanos ya se había probado segura. Como no hay medicamentos aprobados para tratar el Rett, tenía todo el sentido explorar si estos medicamentos relativamente seguros podrían ser beneficiosos. Aunque estos ensayos en Rett han tenido resultados positivos modestos para un grupo de individuos, ninguno de estos medicamentos reposicionados ha mostrado mejoras que cambien la vida.

En cambio, varios ensayos de terapia genética recientes han demostrado una profunda eficacia que es fácilmente documentable y claramente significativa. Los artículos en Science y en Forbes señalan el potencial para que la terapia genética tenga efectos profundos y una eficacia sin precedentes.

La terapia genética que está desarrollando AveXis se dirige a la causa raíz del Síndrome de Rett llevando una copia sana del gen MECP2 a las células del cerebro. Es significativo que esto representa la primera terapia en desarrollo que se ha diseñado específicamente para tratar el Síndrome de Rett.

Aunque esta terapia genética haya tenido una mayor eficacia en modelos de ratones con Síndrome de Rett que los tratamientos médicos probados hasta ahora, actualmente no es posible predecir con qué precisión la eficacia en ratones se va a traducir en beneficios para los humanos. Esta pregunta sólo puede ser definitivamente contestada probando la terapia genética en humanos con Síndrome de Rett.

Por otro lado, hay suficiente conocimiento y experiencia a la hora de determinar la seguridad de nuevas terapias genéticas. El Registro de Ensayos Clínicos NIH identifica alrededor de 70 ensayos de terapia genética que o ya se han completado o están actualmente en progreso, y

cada ensayo amplía el conocimiento sobre cómo la seguridad en animales predice la seguridad en humanos. El vector viral específico (AAV9) seleccionado para la terapia genética en Rett se ha administrado sin problemas en humanos en varios ensayos, seis de los cuales están reseñados en el artículo de Science mencionado anteriormente. Esto son excelentes noticias. Por supuesto en el Rett el vector llevaría la carga de MECP2, y esto nunca antes se ha proporcionado en personas. Como en cualquier terapia nueva, los primeros humanos no se podrán apuntar al ensayo hasta que la FDA esté segura de que 1) la seguridad se ha demostrado sobradamente en animales, 2) que la terapia genética se ha hecho según los mayores estándares requeridos para el uso en humanos, y 3) que el diseño del ensayo clínico tiene un buen equilibrio entre los riesgos y los beneficios para los participantes.

Como la FDA debe revisar y aprobar todas las terapias genéticas en ensayos humanos en EEUU, tienen un profundo conocimiento de cómo los estudios de seguridad en animales predicen la seguridad en humanos. Sin embargo, la seguridad absoluta en cualquier terapia nueva nunca puede estar garantizada. Al contrario de lo que ocurre con los típicos estudios de nuevos medicamentos, no se considera ético o apropiado probar primero la terapia genética en humanos voluntarios sanos. Como consecuencia, los primeros humanos que serán tratados con cualquier nueva terapia genética del Rett serán individuos con Síndrome de Rett. El hecho de que los participantes en el estudio no puedan dar el consentimiento informado por sí mismos, sitúa la carga de la responsabilidad en los padres para que evalúen conscientemente y sopesen los riesgos frente al beneficio potencial a la hora de decidir su participación.

Este análisis riesgo/beneficio será muy personal para cada familia. Es probable que distintas familias, científicos expertos y médicos lleguen a conclusiones diferentes y expresen opiniones contrapuestas. Como ejemplo, cuando AveXis propuso para la terapia genética SMA1 una dosis 100 veces superior a la que nunca antes se había administrado a humanos, muchos expertos en la materia alertaron que no era seguro y que potencialmente podría resultar en la muerte. Sin embargo, los estudios en animales sugieren que la dosis era segura. La FDA y el Comité Asesor de ADN Recombinado de la NIH revisaron los datos y aprobaron el estudio. En retrospectiva, si hubieran prevalecido las opiniones de los expertos conservadores, seguramente ninguno de los 15 niños que participaron en aquel estudio estaría hoy vivo, y mucho menos caminando, bailando y desarrollándose como el niño del que habla Science. Y más importante todavía es que el conocimiento que se consiguió con este pequeño estudio define el camino a potencialmente curar a miles de niños que nacen cada año con este desorden genético devastador.

Otro factor que puede variar entre individuos es cuánto riesgo es aceptable cuando se tratan desórdenes que causan discapacidad en vez de muerte inminente. Algunos argumentan que altos niveles de riesgo sólo son aceptables cuando se tratan enfermedades fatales como el cáncer o el SMA1. Otros verán que la certidumbre de una discapacidad severa de por vida, como es el caso del Rett, es la justificación para asumir unos niveles parecidos de alto riesgo. Aunque las opiniones seguro variarán, la legislación regulatoria reciente permite a los pacientes y a las familias tener mayor información a la hora de tomar estas decisiones tan personales.

Otra opinión que oigo a menudo es que cualquier potencial efecto adverso que se encuentre en un ensayo de terapia genética en Rett cerraría el programa y acabaría con este enfoque terapéutico para siempre. No lo comparto. En primer lugar, el campo de la investigación genética está generando unos datos muy interesantes. Ya no podemos volver atrás. En segundo lugar, por qué este doble estándar? Nadie esperaba buenos resultados con el primer trasplante de órganos o la primera operación a corazón abierto o el primer "lo que sea" en medicina. Mientras esperamos resultados espectaculares, no nos pararemos si necesitamos hacer más desarrollos. De hecho, por eso RSRT continúa financiando nuestro Consorcio de Terapia Genética.

Durante mi año y medio en RSRT he conocido a muchos individuos con Síndrome de Rett. Sus retos me han inspirado para ser valiente. Mi más sincero deseo es que nuestra comunidad tenga la verdadera oportunidad de tomar estas decisiones tan intensas y personales lo antes posible.

Son bienvenidas vuestras opiniones y contribuciones.