

LA TERAPIA GÉNICA Y USTED

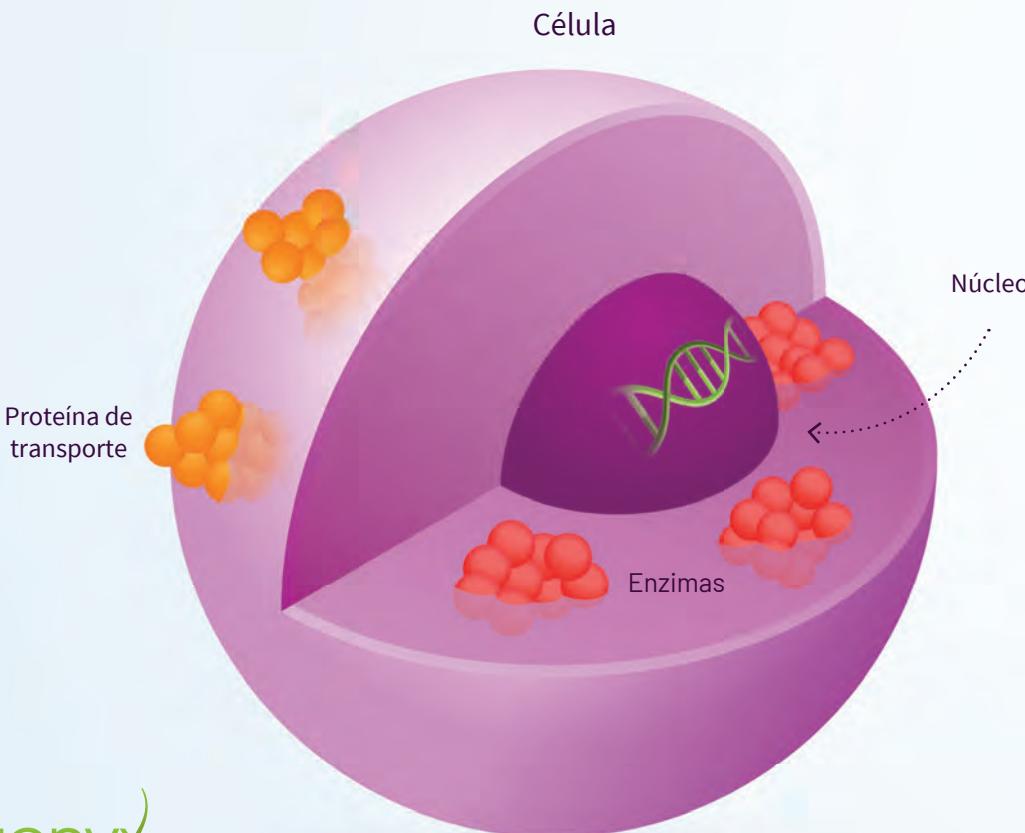
Entender la enfermedad genética y su
potencial tratamiento



Las células en el cuerpo trabajan como pequeñas máquinas¹⁻⁴

Cada célula realiza trabajos que le permiten a nuestro cuerpo funcionar adecuadamente. Por ejemplo, las células del pulmón hacen que el oxígeno esté disponible para todo el cuerpo absorbiéndolo en la sangre, y las células del hígado procesan los nutrientes, los medicamentos y las sustancias nocivas.

Una forma en que las células completan sus tareas es con la ayuda de las proteínas.



Los diferentes tipos de proteínas tienen diferentes tipos de funciones⁹⁻⁵

Ultragenyx está estudiando enfermedades que son el resultado de una deficiencia en dos tipos de proteínas: **proteínas de transporte** y **enzimas**.



Las **proteínas de transporte** llevan las moléculas a todo el cuerpo

En la enfermedad de Wilson, las células no pueden producir suficientes proteínas de transporte para eliminar el cobre del cuerpo. Como resultado el cobre se acumula en el cuerpo.



Las **enzimas** realizan reacciones químicas; éstas pueden incluir la descomposición de sustancias

La deficiencia de ornitina transcarbamiloasa (OTC) y la enfermedad de depósito de glucógeno tipo la (GSDIa) son dos enfermedades provocadas por una deficiencia enzimática. En estas enfermedades, las células pueden no producir suficiente cantidad de una enzima necesaria para degradar compuestos específicos en el cuerpo.

¿Lo sabía?

Las células hepáticas ayudan al cuerpo a conservar lo bueno y eliminar lo malo. El hígado lleva a cabo más de 500 funciones en el cuerpo y produce muchos tipos de proteínas. Muchas enfermedades genéticas repercuten en las proteínas que afectan la función hepática.^{2,10}

Asimila:

- Nutrientes
- Medicamentos
- Sustancias nocivas



Produce:

- Energía
- Grasas
- Carbohidratos

Elimina:

- Desperdicios (a ser eliminados del cuerpo)

Las células reciben sus instrucciones del ADN^{11,12}

Cada célula del cuerpo contiene ADN. El ADN es el manual que les dice a las células cómo hacer su trabajo para producir las proteínas correctas.



Gen

Un gen es una pequeña sección de ADN que contiene las instrucciones para una sola tarea en el cuerpo.



Cromosoma

Los grupos de genes que se agrupan en una estructura llamada cromosoma. Todos tenemos 23 pares de cromosomas.

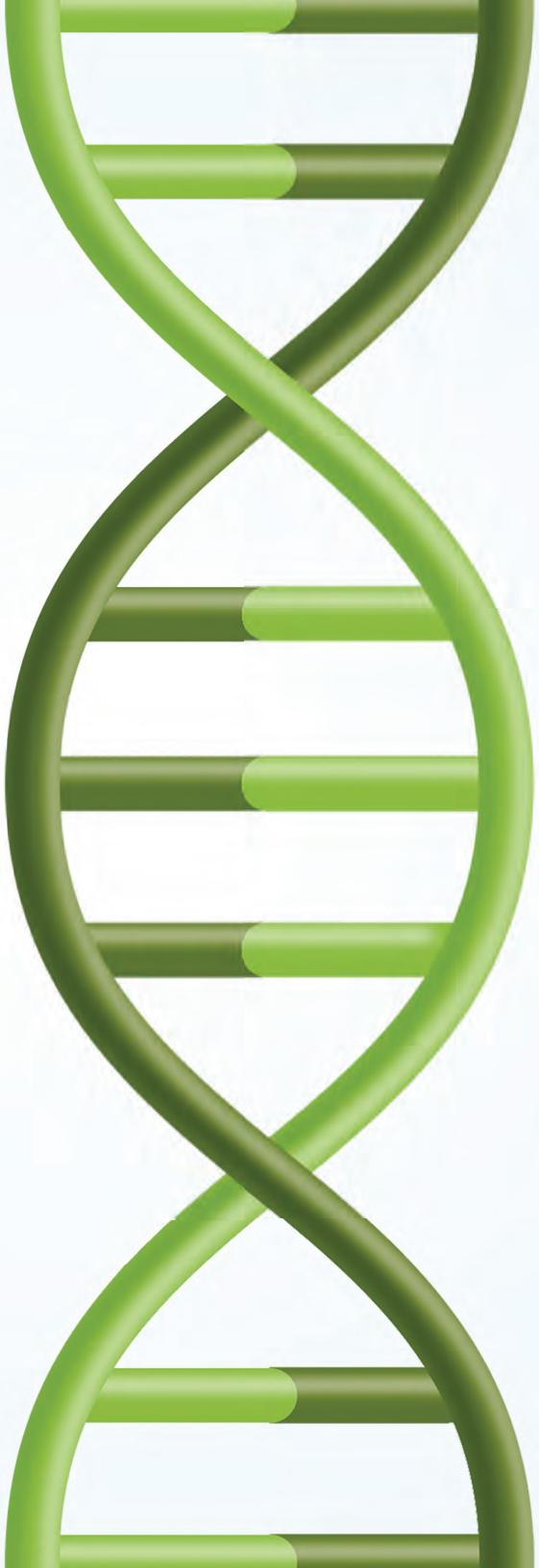


Genoma

La totalidad del conjunto de cromosomas se llama genoma.

Todo este material es genético o hereditario, lo que significa que se hereda de los padres.

Cada célula del cuerpo contiene el genoma completo. Sin embargo, las células individuales tienen solo algunos genes encendidos y otros apagados. La expresión de un gen tiene lugar cuando el gen está encendido.



¿Lo sabía?

¡El genoma es lo que hace que seamos lo que somos!^{11,12}



Es largo

El genoma tiene entre 20.000 y 25.000 genes.



Los cromosomas vienen por pares

En un par de cromosomas, recibimos uno de cada uno de nuestros padres.



99,9 % de todos los genomas humanos son iguales

Solo menos del 1 % del genoma es responsable de las diferencias entre una persona y la persona a su lado.

Los cambios en el ADN pueden causar enfermedades genéticas¹¹

Los cambios en el ADN pueden producir en genes con alteraciones llamadas mutaciones. La mayoría de las veces las mutaciones no afectan el cuerpo debido a que no expresan o tienen apagado el ADN mutado. Cuando una mutación causa problemas en la forma en que una célula produce una proteína, esto puede provocar una enfermedad.

Enfermedad monogénica¹³

Existen diferentes tipos de enfermedades genéticas. La mutación de un solo gen se conoce como enfermedad monogénica.

Gen mutado

¿Lo sabía?

Es posible tener una mutación hereditaria y no tener la enfermedad que provoca^{9,12,14-16}

Tenemos dos copias de cada gen: uno del padre y otro de la madre.



Recesiva autosómica

Ejemplos: enfermedad de depósito de glucógeno tipo Ia (GSDIa) y enfermedad de Wilson

En las enfermedades recesivas autosómicas, una copia mutada del gen no afectará el cuerpo. Las personas que tienen estas enfermedades tienen dos genes mutados: una mutación del padre y una de la madre. Los padres solo tienen una mutación, y normalmente ellos mismos no muestran signos y síntomas de la enfermedad.



Ligada al cromosoma X

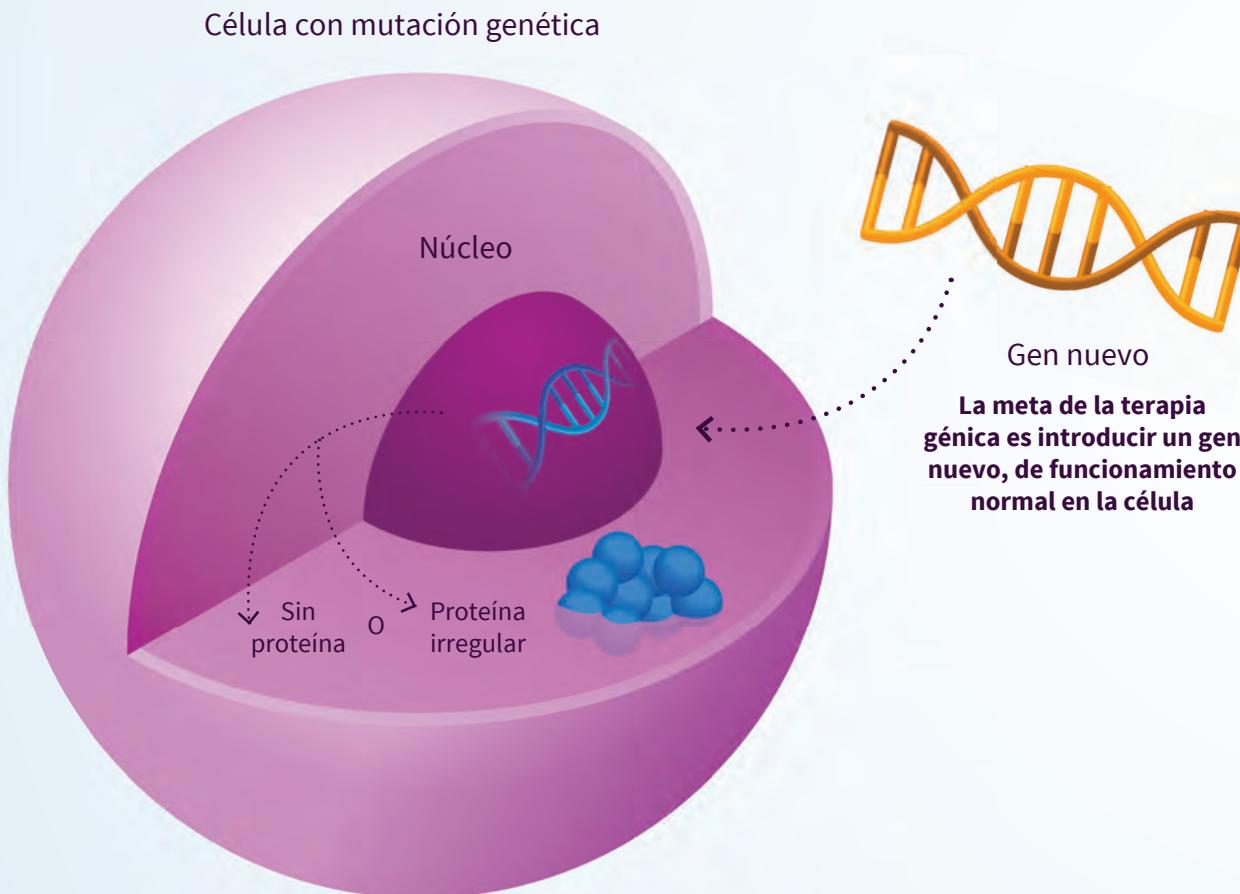
Ejemplo: deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)

El último par de cromosomas que heredamos determina nuestro sexo. Estos cromosomas se llaman cromosomas X y cromosomas Y. Los hombres tienen cromosomas XY y las mujeres tienen cromosomas XX.

En las enfermedades ligadas al cromosoma X, el gen mutado es un gen que se encuentra en el cromosoma X. Las mujeres tienen dos cromosomas X, lo que significa que tienen dos copias de genes ligados a X. Los hombres no tienen un segundo grupo de cromosomas X. Por lo tanto, si uno está mutado, el cuerpo no tiene forma de producir la proteína normal. Por este motivo, las enfermedades ligadas al cromosoma X son más frecuentes en los hombres.

La terapia génica está siendo estudiada como tratamiento potencial para las enfermedades hereditarias¹⁷

La terapia génica está diseñada para entregar una copia completamente funcional de un gen a las células con la mutación genética. Esto le permite a la célula leer el gen nuevo y producir la enzima o proteína de manera adecuada.



¿Cómo?^{17,18}

La terapia génica se usa normalmente como una dosis única que entrega una copia funcional de un gen dentro de un **vector**. Los vectores son transportadores que están diseñados para entregar material genético. En la terapia génica, los vectores pueden entrar en las células para entregar el gen funcional. La célula puede ahora producir proteínas funcionales.



¿Lo sabía?^{5,7,8,17,18}

Los genes nuevos pueden funcionar de dos maneras diferentes en las células:



En las terapias genéticas que está estudiando Ultragenyx, el gen ingresa a la célula pero no es insertado en el cromosoma

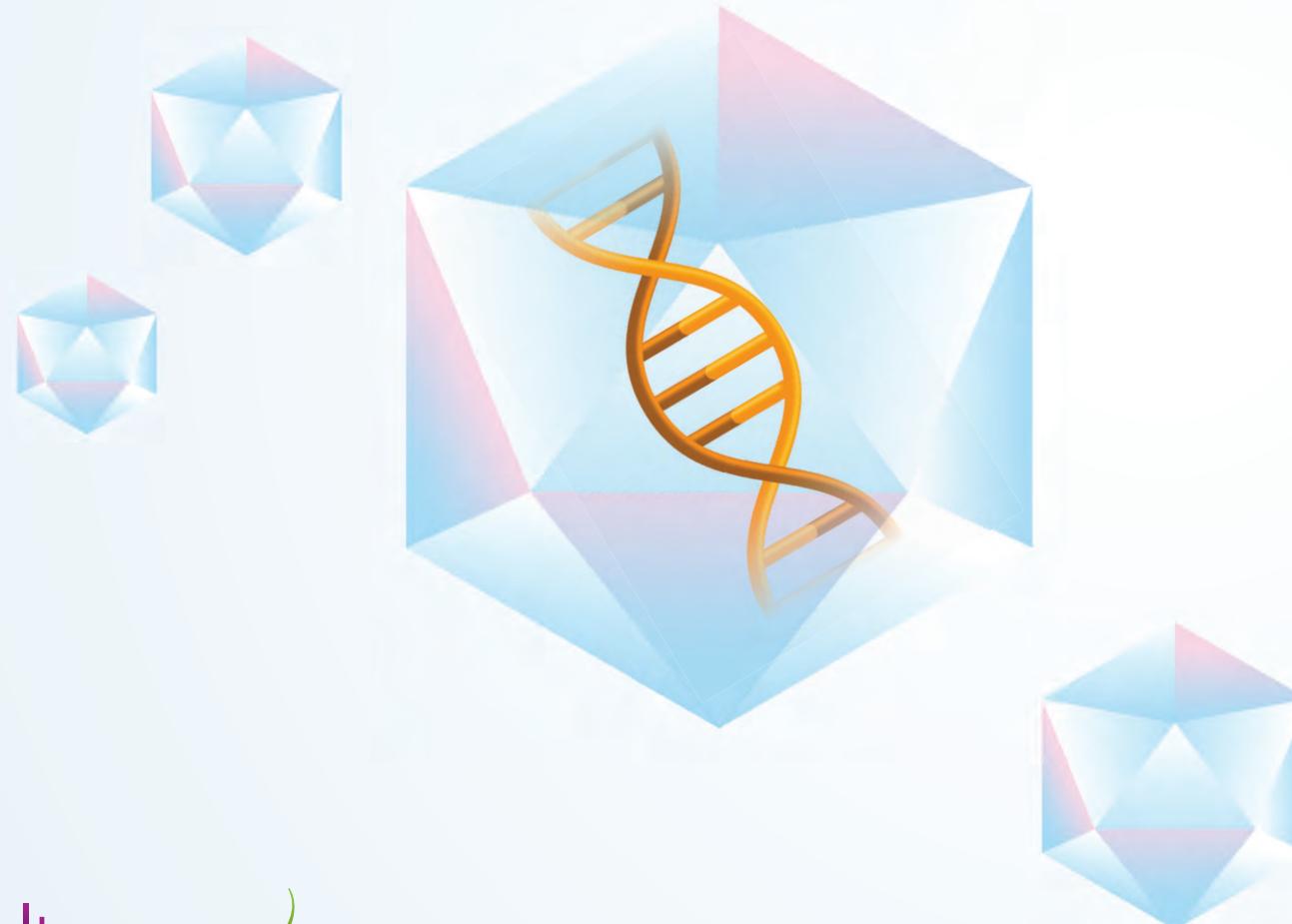


Algunos otros tipos de terapias génicas pueden insertarse en el cromosoma

En ambos casos, si el tratamiento es exitoso, las proteínas llamadas enzimas leerán el ADN nuevo y producirán proteínas nuevas y funcionales.

Existen diferentes tipos de vectores¹⁷

Ciertos vectores se elaboran con la parte externa de un virus. **Los vectores virales** usados en la terapia génica usan solamente una cubierta de virus para entrar en la célula. Los genes que hacen que el virus sea peligroso se eliminan.



Los vectores tienen diferentes atributos^{19,20}

Los científicos escogen los vectores en función de su capacidad para ayudar a una enfermedad particular

Los científicos estudian vectores por:

- su eficiencia para insertar genes en las células;
- el tamaño de los genes que pueden albergar;
- su seguridad;
- los tipos de células en las que trabajan.

Ultragenyx está estudiando la terapia génica usando virus adenoasociados (AAV)^{7,9}

Vectores AAV^{18,21}:

- ✓ Son uno de los vectores usados con mayor frecuencia en la terapia génica.
- ✓ Se desconoce que causen enfermedades en las personas.
- ✓ Permiten la administración una vez por IV (infusión intravenosa) a través de una vena del brazo.
- ✓ Son uno de los virus más pequeños conocidos.
- ✓ Son muy buenos para dirigirse a células específicas.

¿Lo sabía?²¹



Los vectores que se usan actualmente en la terapia génica son diferentes a los que se usaban en el pasado. Por medio de la investigación, los científicos han trabajado con el objetivo de identificar vectores más seguros para administrar las terapias génicas. Sin embargo, aún se necesita seguir investigando para entender y minimizar los riesgos que persisten.

Los científicos han estado estudiando la terapia génica durante más de 50 años^{19,22-25}

1968



Los científicos descubren que los virus pueden transferir genes

1972



Los científicos consideran por primera vez el uso de la terapia génica para tratar enfermedades

1988-2003



Los científicos elaboran el mapa del genoma humano

1985



El tratamiento basado en genes puede corregir una mutación en las células humanas en laboratorio

1989-1999



Primera transferencia génica en humanos y estudios clínicos de terapia génicas

2003



Primera terapia génica aprobada comercialmente en China

2012



Primer tratamiento con terapia génica aprobado comercialmente en Europa

2009



Avances en el desarrollo de los vectores AAV

2017



Primeros dos tratamientos con terapia génica aprobados comercialmente en EUA

2020



Primer tratamiento con terapia génica aprobado comercialmente en Brasil



Más de 4000 estudios clínicos de terapia génica están en curso o se han realizado

¿Lo sabía?^{19,26,27}



Para que un tratamiento sea aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos u otras autoridades reguladoras, debe someterse a estudios clínicos para probar que efectivamente trata la enfermedad o los síntomas, y que sus beneficios superan los riesgos del tratamiento.

Con cada nuevo aprendizaje surge un nuevo grupo de preguntas que deben contestar los científicos²¹

Las primeras terapias génicas estudiadas en las personas no utilizaban vectores AAV. Estos estudios identificaron posibles efectos secundarios graves de la terapia génica, incluyendo infecciones y la muerte.

Los resultados también llevaron a avances en la selección de vectores y el desarrollo de terapias. Los científicos siguen desarrollando sus investigaciones a partir de los aprendizajes anteriores y estudian los posibles riesgos de la terapia génica.

Los estudios clínicos evalúan la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento potencial²⁸

Existen diferentes **fases** de los estudios clínicos. Algunas veces, los estudios se diseñan para cumplir los criterios de múltiples fases al mismo tiempo.



Nota: Las evaluaciones de seguridad en los estudios clínicos incluyen la evaluación de los riesgos y los efectos secundarios.

¿Lo sabía?



Las personas que participan en los estudios clínicos son voluntarios y es posible que no siempre se beneficien directamente del tratamiento. Existen muchos efectos secundarios desagradables, serios o incluso potencialmente mortales de los tratamientos que están siendo evaluados. **Los participantes reciben un monitoreo regular y minucioso y la atención de un equipo de investigación experimentado. El conocimiento adquirido gracias a la participación voluntaria puede ayudar a otras personas en el futuro.**

¿Qué están evaluando los científicos en los estudios clínicos de terapia génica actualmente?^{29,30}

Los científicos están evaluando los riesgos, la eficacia y la posología del tratamiento potencial.

¿El tratamiento potencial...

...ofrece una mejora con respecto a otros tratamientos disponibles?

...causa algún efecto no deseado?

...causa una reacción en el sistema inmunitario?

...funciona con las dosis administradas a los pacientes?

...se dirige a las células correctas?

...funciona en algunos pacientes pero no en otros?

...funciona como tratamiento de una sola vez o de una dosis única?

...ayuda al cuerpo a producir la proteína adecuada?

...tiene una duración prolongada?

¿Es adecuado un estudio clínico de terapia génica para usted?

Si usted tiene una enfermedad genética, es posible que se estén estudiando terapias génicas para tratarla.

Hable con su médico si está interesado en estudios de terapia génica. La terapia génica no es adecuada para todos; su médico puede ayudarle a determinar si probar un tratamiento diferente le beneficiaría para manejar su enfermedad genética. Su médico también puede ayudarle a evaluar los riesgos involucrados.



Preguntas potenciales para su médico:

- ¿En qué se diferencia la terapia génica de lo que estoy haciendo ahora para manejar mi enfermedad?
- ¿Yo podría ser candidato para un estudio de terapia génica?
- ¿Existen algunos beneficios o riesgos potenciales de la terapia génica para mí?
- ¿Qué vector y tipo de terapia génica están siendo estudiados para mi afección? ¿Qué significa esto en términos de riesgos?
- Si la terapia génica no funciona para mí, ¿puedo volver a mi plan actual del manejo de la enfermedad?
- Si la terapia génica funciona para mí, ¿qué podría cambiar en mi vida?
- ¿Con qué frecuencia y a dónde debo dirigirme para participar en el estudio?
- ¿Cuánto duran las visitas del estudio? ¿Debo pasar la noche en el hospital?
- ¿Qué pruebas y medicamentos se necesitan para el estudio?

Glosario^{5,11,12,17,31}



ADN

El material genético que lleva toda la información y las instrucciones sobre cómo deben funcionar las células.



Cromosomas

Secciones de ADN largas, unidas firmemente. Los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas.



Gen

Una sección del ADN de una persona que contiene instrucciones para una única función en el cuerpo.



Genoma

El conjunto completo de los cromosomas de una persona; todo su ADN.



Expresión génica

Cuando un gen es “encendido” y decodificado por una célula.



Enzima

Proteína que realiza reacciones químicas.



Vector

Portador genético modificado para entregar un gen.

Referencias

1. How Your Lungs Work. Cleveland Clinic, <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/-8960lungs-how-they-work>. Published September 2018 ,14. Accessed November 6,2020.
2. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); -2006. How does the liver work? 2009 Sep 17 [Updated 2016 Aug 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279393/>
3. Protein Function. Nature News, <https://www.nature.com/scitable/topicpage/protein-function14123348/>. Published 2014. Accessed November 2020 ,6.
4. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. Molecular Cell Biology. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Section 15.2, Overview of Membrane Transport Proteins. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21592/>
5. What are proteins and what do they do?: MedlinePlus Genetics. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/howgeneswork/protein/>. Published September 18,2020. Accessed November 6,2020.
6. Pipeline. Ultragenyx. <https://www.ultragenyx.com/pipeline/>. Published 2020. Accessed November 6,2020.
7. DTX 301 for OTC. Ultragenyx. <https://www.ultragenyx.com/pipeline/dtx-301-for-otc/>. Published 2020. Accessed November 6,2020.
8. DTX 401 for GSDIa. Ultragenyx. <https://www.ultragenyx.com/pipeline/dtx-401-for-gsda/>. Published 2020. Accessed November 6,2020.
9. Wilson disease: MedlinePlus Genetics. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/wilson-disease/>. Published August 18,2020. Accessed November 6,2020.
10. Liver: Anatomy and Functions. Johns Hopkins Medicine, <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/liver-anatomy-and-functions>. Accessed November 6,2020.
11. Introduction to Genomics. Genome.gov. <https://www.genome.gov/About-Genomics/Introduction-to-Genomics>. Accessed November 6,2020.
12. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. CHAPTER 1, GENETICS 101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115568/>
13. Genes and human diseases. World Health Organization, <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>. Published March 21,2019. Accessed November 6,2020.
14. What are the different ways in which a genetic condition can be inherited?: MedlinePlus Genetics. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/inheritance/inheritancepatterns/>. Published September 17,2020. Accessed November 6,2020.
15. Glycogen storage disease type I: MedlinePlus Genetics. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/glycogen-storage-disease-type-i/>. Published August 2020 ,18. Accessed November 6,2020.
16. Ornithine transcarbamylase deficiency: MedlinePlus Genetics. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/ornithine-transcarbamylase-deficiency/>. Published September 11,2020. Accessed November 6,2020.
17. How does gene therapy work?: MedlinePlus Genetics. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/procedures/>. Published September 17,2020. Accessed November 6,2020.
18. Baruteau J, Waddington SN, Alexander IE, Gissen P. Gene therapy for monogenic liver diseases: clinical successes, current challenges and future prospects. *J Inher Metab Dis.* 517-497;(4)40;2017. doi:10.1007/S3-0053-017-10545
19. Maldonado R, Jalil S, Wartiovaara K. Curative gene therapies for rare diseases. *Journal of Community Genetics.* August 2020. doi:10.1007/sl6-00480-020-2687.
20. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL 3rd, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs.* 334-317;(4)31;2017. doi:10.1007/s5-0234-017-40259
21. Duan D. From the smallest virus to the biggest gene: marching towards gene therapy for duchenne muscular dystrophy. *DiscovMed.* 108-103;(33)6;2006.
22. Gene therapy modifies a patients genes to treat disease. *WhatisBiotechnology.org.* <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/science/summary/gene-therapy/gene-therapy-modifies-a-patients-genes-to-treat-disease>. Accessed November 2020 ,6.
23. What is the Human Genome Project? *Genome.gov.* <https://www.genome.gov/human-genome-project/What>. Accessed November 6,2020.
24. Manfredsson FP, Rising AC, Mandel RJ. AAV9: a potential blood-brain barrier buster. *Mol Ther.* 405 -403;(3)17;2009. doi:10.1038/mt.2009.15
25. Mueller LL. First Gene Therapy Products Approved in Brazil. *Lexology.* <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=5347d423-335c4-bb187-8746-8e126c8de8>. Published September 2020 ,1. Accessed November 6,2020.
26. Drug Development & Approval Process. U.S. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>. Accessed November 6,2020.
27. What is Gene Therapy? How Does It Work? U.S. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-gene-therapy-how-does-it-work>. Accessed November 6,2020.
28. The Basics. National Institutes of Health, <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics>. Published October 20,2017. Accessed November 6,2020.
29. Center for Biologics Evaluation and Research. Human Gene Therapy For Rare Diseases: Guidance For Industry. U.S. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/media/113807/download>. Published January 2020. Accessed November 6,2020.
30. Gene therapy. Mayo Clinic, <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/gene-therapy/about/pac20384619->. Published December 29,2017. Accessed November 6,2020.
31. Gene Expression. Genome.gov. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene-Expression>. Accessed November 6,2020.

Descubra los estudios de Ultragenyx en curso



Ultragenyx tiene estudios clínicos para las siguientes enfermedades hepáticas:

- OTC
- GSDIa
- Enfermedad de Wilson

Conozca más: [? https://clinicaltrials.gov/](https://clinicaltrials.gov/) **Comuníquese con nosotros o visite nuestra página web:** [↗ https://ultrarareadvocacy.com](https://ultrarareadvocacy.com) [✉ patientadvocacy@ultragenyx.com](mailto:patientadvocacy@ultragenyx.com)

Recursos adicionales de terapias genéticas:



- <https://tinyurl.com/gene-based-medicine>
- <https://tinyurl.com/ASGT-gene-therapy-basics>
- <https://tinyurl.com/NORD-resource-center>
- <https://tinyurl.com/gene-therapy-toolkits>
- <https://tinyurl.com/medlineplus-understandgenetics>