

Inserción génica dirigida basada en CRISPR para la hemofilia B en investigación

Para profesionales de la salud

La inserción génica dirigida a la hemofilia B basada en CRISPR está en fase de investigación y ninguna autoridad sanitaria ha evaluado su eficacia ni su seguridad

La hemofilia B es una afección genética causada por una **mutación** en el gen del **factor IX (F9)**^{1,2}

Las personas con hemofilia B no producen **suficiente factor IX**²

Gen del factor IX (F9)



La inserción génica tiene como objetivo restaurar de forma permanente la capacidad del organismo de producir factor IX independientemente, sin necesidad de un tratamiento de rutina sustitutivo de factor³

¿Qué es la inserción génica?

La **inserción génica** es un tipo de edición génica en la que un gen terapéutico puede añadirse con precisión a secciones específicas del ADN para restaurar la capacidad del organismo para funcionar como debería³

Hígado

La **inserción génica dirigida basada en CRISPR in vivo** es un tipo de edición génica que se está investigando para la hemofilia B. Al añadir el **gen terapéutico F9**, el organismo puede fabricar el **factor IX de coagulación funcional** por sí mismo³⁻⁵



En otras palabras...

Los genes son como el manual de instrucciones del cuerpo. A veces, los errores tipográficos en el manual ("mutaciones") hacen que el organismo omita una de las instrucciones que necesita para producir el producto funcional, como el factor IX en pacientes con hemofilia B. El objetivo de la edición génica es corregir cuidadosamente esos errores tipográficos o introducir las instrucciones correctas en el manual, de modo que el cuerpo pueda funcionar como debe, y se pueda producir el factor IX⁶

Avances tecnológicos que conducen a los estudios de inserción génica dirigida basada en CRISPR para la hemofilia B *in vivo*



Inserción génica dirigida basada en CRISPR para la hemofilia B *in vivo* en investigación



Análisis más detallado

La CRISPR es una herramienta versátil.

La inserción génica dirigida basada en CRISPR para la hemofilia B es un tratamiento **in vivo** en investigación, lo que significa que la inserción génica tiene lugar en las células hepáticas dentro del cuerpo. Con las terapias génicas **ex vivo**, las células de los pacientes se extraen y modifican en un laboratorio antes de volver a introducirse en el organismo^{4, 5, 19, 20}

La inserción génica dirigida basada en CRISPR en investigación es un proceso de dos pasos:^{4, 5}

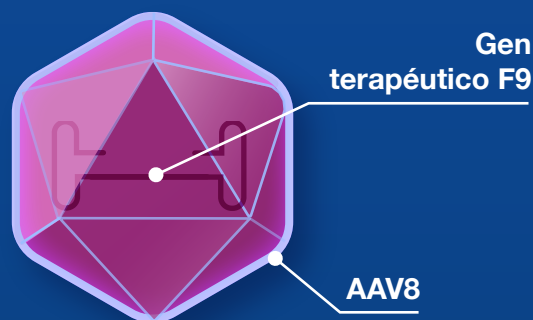
Paso 1: Administración del **gen terapéutico F9** y **CRISPR**

La Inserción génica dirigida basada en CRISPR para la hemofilia B es un tratamiento *in vivo* administrado mediante infusión intravenosa, que incluye dos componentes que se administran a las células hepáticas objetivo^{4, 5}



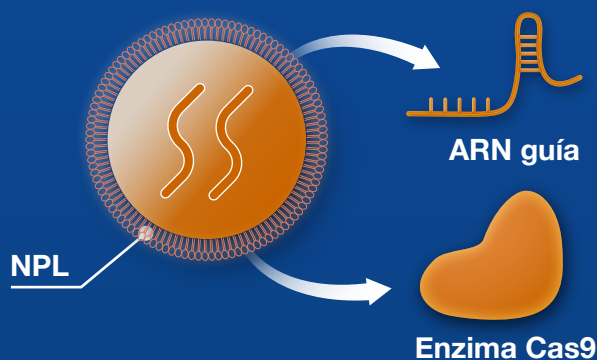
En primer lugar, el **gen terapéutico F9** en investigación se administra a las células hepáticas para proporcionar instrucciones para **producir el factor IX**^{4, 5, 8, 22}

Luego, una **nanopartícula lipídica (NPL)** administra **CRISPR**, una herramienta precisa que está diseñada para permitir la inserción génica dirigida en una ubicación específica del ADN^{4, 5, 9, 25}



El **gen terapéutico F9** se administra en las células hepáticas objetivo como un transgén utilizando un vector viral conocido como **AAV serotipo 8 (AAV8)**^{4, 5, 8, 21, 23}

Los **AAV** se han modificado, eliminando y reemplazando su material genético original por el **gen terapéutico F9**^{8, 22, 23}



La tecnología **CRISPR** tiene dos partes que trabajan en conjunto para la inserción génica: una cadena de **ARN** guía y una **enzima Cas9**^{3, 9, 26}

Las **NPL** especialmente diseñadas son vehículos de entrega que llevan tecnología CRISPR y que son absorbidas preferentemente por las células hepáticas²⁴

Análisis más detallado

Un **transgén** es una secuencia de ADN o una combinación de secuencias que pueden producir una proteína funcional.²⁴

- En la inserción génica dirigida mediante CRISPR, el transgén, que está compuesto solo por el gen F9 y no contiene un promotor, se integra en el genoma del paciente^{4,5}

Análisis más detallado

Las nanopartículas lipídicas (**NPL**) se utilizan para empaquetar el ARNg y el ARNm para codificar la enzima Cas9, ya que son el método preferido para suministrar ARN al hígado.^{8, 25}

La inserción génica dirigida basada en CRISPR en investigación es un proceso de dos pasos: 4, 5

Paso 2: Inserción dirigida del **gen terapéutico F9**

Una vez dentro de las células hepáticas objetivo, **CRISPR** está diseñada para dirigirse con precisión a una ubicación específica en el ADN para habilitar la inserción dirigida del **gen terapéutico F9**^{4, 5, 20}

En primer lugar, el **ARN guía** lleva a la **enzima Cas9** con precisión hasta una ubicación coincidente dentro del ADN^{4, 5, 20, 27}

Cas9

Ubicación precisa

ARN guía

Gen de la albúmina

Gen terapéutico F9

Luego, la **enzima Cas9** crea un lugar de inserción...^{4, 5, 20}

...donde se inserta el **gen terapéutico F9**^{4, 5, 20, 29}



Análisis más detallado

El **gen de la albúmina** se elige como el lugar de inserción porque tiene uno de los promotores hepáticos específicos más activos^{4, 5, 28}



Análisis más detallado

El **ARN guía** lleva a la enzima Cas9 con precisión hasta una ubicación coincidente dentro de la secuencia de ADN. Solo entonces, la **enzima Cas9** creará una pequeña abertura para insertar el nuevo gen²⁰



Análisis más detallado

La inserción génica dirigida basada en CRISPR en investigación genera una proteína del factor IX que es la misma que la proteína del factor IX humano funcional que se produce de forma natural^{4, 5}

La inserción del gen terapéutico F9 está diseñada para ayudar al organismo a producir el **factor IX** funcional utilizando las instrucciones del gen terapéutico³⁻⁵



La inserción génica dirigida basada en CRISPR para la hemofilia B en investigación...



...se constituye sobre una sólida base de investigación genética que continúa creciendo y se está investigando en estudios preclínicos y ensayos clínicos²⁷



Análisis más detallado

Si el tratamiento no tiene éxito, los pacientes pueden hablar con sus profesionales de la salud sobre regresar de forma segura a su tratamiento de rutina anterior u otras opciones de tratamiento que no utilicen AAV^{4, 5, 27}



... actualmente solo se puede administrar una vez. Hoy en día, los vectores virales utilizados en el tratamiento solo pueden introducirse en el organismo una vez porque la respuesta inmunitaria del organismo puede impedir que vuelvan a administrarse¹⁹



Análisis más detallado

La inserción génica dirigida basada en CRISPR puede ser adecuada para uso pediátrico porque la investigación traslacional indica que el tratamiento es duradero incluso a medida que el hígado sigue creciendo^{4, 5}



...se dirige a las células hepáticas (células no reproductivas), por lo que el gen terapéutico y sus efectos no tienen el objetivo de transmitirse a la descendencia.⁴



...se espera que sirva para uso pediátrico^{4, 5}



... tiene como objetivo ser un tratamiento de por vida después de una dosis única para la hemofilia B, en lo posible sin necesidad de un tratamiento de rutina sustitutivo de factor^{4, 5, 19, 29}

01. National Bleeding Disorder Foundation. Hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>. Accessed March 11, 2024.
02. National Organization for Rare Disorders, Inc. Hemophilia B. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>. Accessed March 11, 2024.
03. American Society of Gene & Cell Therapy. Gene editing. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-editing>. Accessed March 11, 2024.
04. Data on file. Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
05. Sabin L. Novel approaches for gene-based therapies: Targeted gene insertion of Factor 9 as a potential durable treatment for hemophilia B. Lecture presented at: American Society of Hematology; 2023; San Diego, CA.
06. American Society of Gene & Cell Therapy. Hemophilia. <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>. Accessed April 11, 2024.
07. Hastie E, et al. *Hum Gene Ther*. 2015;26(5):257–265
08. Wang D, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(5):358–378.
09. Guo N, et al. *J Adv Res*. 2022;40:135–152.
10. Glybera. Summary of Product Characteristics. UniQure biopharma; 2012.
11. US Food and Drug Administration. FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>. Accessed March 13, 2024.
12. Luxterna. Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Limited; 2018.
13. National Bleeding Disorder Foundation. FDA approves first gene therapy to treat adults with hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/news/first-hemophilia-b-gene-therapy-approved-by-fda>. Accessed March 13, 2024.
14. Hemgenix. Summary of Product Characteristics. CSL Behring GmbH; 2023.
15. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for patients with sickle cell disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>. Accessed March 13, 2024.
16. Casgevy. Summary of Product Characteristics. Vertex Pharmaceuticals Limited; 2024.
17. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for adults with severe hemophilia A. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adults-severe-hemophilia>. Accessed March 13, 2024.
18. Intellia Therapeutics. Intellia Therapeutics announces first patient dosed in the phase 3 MAGNITUDE study of NTLA-2001 as a single-dose CRISPR-based treatment for transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-announces-first-patient-dosed-phase-3>. Accessed March 20, 2024.
19. American Society of Gene & Cell Therapy. Vectors 101. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>. Accessed March 13, 2024.
20. Asmamaw M, Zawdie B. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-mediated genome editing. *Biologics*. 2021;15:353–361.
21. American Society of Gene & Cell Therapy. What is gene therapy? Accessed March 13, 2024. https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/what-is-gene-therapy.aspx?_ga=2.214286359.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1j3150r*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTMyNzkuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTMyODAuNjAuMC4w
22. American Society of Gene & Cell Therapy. Viral vector overview. Accessed March 13, 2024. [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-\(7\).aspx?_ga=2.218638233.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1v1bvxf*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM1NTguMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-(7).aspx?_ga=2.218638233.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1v1bvxf*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM1NTguMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w)
23. Mietzsch M, et al. *Ann Rev Virol*. 2017;4(1):iii-v.
24. World Federation of Hemophilia. WFH gene therapy registry: Basics of hemophilia, gene therapy, and long-term data collection. Accessed April 11, 2024. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2212.pdf>
25. Kazemian P, et al. *Mol Pharm*. 2022;19(6):1669–1686.
26. Uddin F, et al. *Front Oncol*. 2020;10:1387.
27. American Society of Gene & Cell Therapy. How does gene editing work? Accessed March 13, 2024. [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-\(1\).aspx?_ga=2.247343236.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1pj_c2tr*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-(1).aspx?_ga=2.247343236.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1pj_c2tr*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w)
28. Tang J, et al. *Biomed Rep*. 2017;6(6):627–632.
29. American Society of Gene & Cell Therapy. Gene therapy approaches. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-therapy-approaches>. Accessed March 11, 2024.