



Artículo especial

Terapia génica en insuficiencia cardiaca

Manuel Lobo González*

Servicio Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2017

Aceptado el 7 de agosto de 2017

On-line el 18 de septiembre de 2017

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Terapia génica

Vectores virales

RESUMEN

A pesar de los cuidados en unidades específicas, de los nuevos fármacos y de los dispositivos desarrollados en los últimos años, los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan, no solo una esperanza de vida reducida, sino una baja calidad de vida, con constantes ingresos hospitalarios. El desarrollo de nuevas terapias continúa siendo fundamental, para tratar esta patología en constante crecimiento. A este respecto, el profundo conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca ha permitido desarrollar modelos de terapia génica mediante diferentes vectores dirigidos a estas dianas moleculares. Sin embargo, tras los prometedores resultados de estudios en animales, el salto traslacional mediante ensayos clínicos aleatorizados ha sido poco exitoso. Esta revisión repasa brevemente los principios que fundamentan la terapia de transferencia génica y su aplicación en el campo de la insuficiencia cardiaca, así como los recientes estudios llevados a cabo en pacientes con insuficiencia cardiaca.

© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Gene therapy for heart failure

ABSTRACT

Patients with heart failure still have a reduced life expectancy, poor quality of life and frequent hospital admissions, although specific care units, new drugs and devices have been developed in the last years. For that reason, novel strategies are needed to treat the growing population of heart failure patients. Better understanding of many of the basic molecular mechanisms involved in the heart failure disease has allowed the development of gene therapy models using different vectors, including viral vectors specifically directed to these molecular targets. In spite of the promising results from animal studies, the clinical translation by randomized clinical trials has been unsuccessful. This review briefly reviews the principles underlying gene transfer therapy and its application in the field of heart failure, as well as the recent trials carried out in patients with heart failure.

© 2017 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Heart failure

Gene therapy

Viral vectors

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lobuxmanu@hotmail.com<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2017.08.004>

1889-898X/© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es uno de los mayores problemas sanitarios en todo el mundo. Su prevalencia es del 1-2% en personas menores de 50 años, cifra que aumenta con la edad hasta alcanzar un 8-17% en mayores de 70 años en nuestro país¹. Aunque la supervivencia ha aumentado ligeramente, aún se asocia a una elevada mortalidad, cercana al 50% a los 5 años del primer ingreso. Además, presenta una alta morbilidad y es el motivo de ingreso hospitalario más frecuente en personas de más de 65 años, suponiendo hasta un 5% de los ingresos en los países desarrollados².

En los últimos años se han identificado distintos mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la IC. Estos mecanismos han ayudado a determinar gran variedad de potenciales dianas terapéuticas³. La transferencia génica (TG) es una herramienta terapéutica prometedora que permite actuar a nivel de muchas de estas dianas; para ello se han llevado a cabo estudios tanto preclínicos, incluyendo modelos animales, como en pacientes con IC⁴.

En esta revisión, se pretende realizar una visión global de la TG y sus fundamentos, así como de los ensayos clínicos llevados a cabo, discutiendo los resultados obtenidos en los mismos.

Terapia de transferencia génica

La TG consiste en introducir material genético recombinante de origen humano en las células del paciente para alterar o incrementar la producción de una determinada proteína, con el objetivo de mejorar el funcionamiento de un órgano o tejido. Dicha transferencia de material genético puede realizarse mediante vectores no virales, o de forma más eficiente, mediante vectores virales⁵.

En el ámbito de la IC el éxito de esta terapia precisa que la secuencia génica codifique una proteína o sistema de proteínas, cuya alteración sea relevante en la patogénesis de esta compleja patología; pero además, se requiere que una cantidad suficiente de vectores alcancen las células objetivo, que la información génica sea liberada e insertada en la maquinaria celular receptora y que la respuesta inmune no impida estos procesos de transfección⁶.

En la IC, la TG se ha centrado en los pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo de origen isquémico, usando partículas cardiotropas capaces de transportar e insertar secuencias génicas determinadas en las células cardiacas, para actuar a nivel de las distintas dianas moleculares⁵.

Vectores virales usados para la transferencia génica cardiaca

La elección del vector es fundamental para que la secuencia génica alcance y penetre en la célula miocárdica. Estos vectores deben ser capaces de transportar largas secuencias, tener un componente proteico fácil de

replicar, tener un elevado tropismo cardiaco y una baja inmunogenicidad⁷. Por desgracia, no existe actualmente un vector viral que cumpla de forma óptima todos estos requisitos:

Los plásmidos (cuya maquinaria proteica es sencilla de producir y expandir) solo aseguran una corta ventana de transfección génica, y las recientes técnicas de ARN mensajero modificado aún se encuentran en estadios muy preliminares⁸; por ello los vectores virales son actualmente la principal herramienta para este terapia⁹.

Los adenovirus han sido hasta la actualidad el principal vector empleado en terapia cardiovascular, por su elevada capacidad de transfectar a numerosos tipos celulares, con una elevada expresividad del material génico¹⁰; sin embargo, su tropismo cardiaco es limitado y su capacidad inmunogénica muy elevada¹¹.

Los virus adenoasociados (AAV) se han posicionado como uno de los vectores más prometedores en la terapia génica cardiaca: son de pequeño tamaño, no patogénicos y con sencillas secuencias de ADN capaces de alcanzar y generar expresión proteica tanto en células mitóticas como en tejidos posmitóticos, como el miocardio; además, varios serotipos de AAV presentan un alto tropismo por las células cardiacas sin generar respuesta inmune relevante¹². Estas características han llevado a los AAV a ser los vectores más empleados tanto en modelos de experimentación animal como en ensayos clínicos con pacientes.

Métodos de administración de los vectores

La administración de los vectores en TG aplicada a la IC puede realizarse mediante distintos procedimientos: inyecciones intramiocárdicas con acceso pericárdico o endocárdico, siembra pericárdica y administración intravenosa o intracoronaria¹³. Las inyecciones directas al miocardio, si bien aseguran una administración justo en el órgano diana evitando la migración a otras áreas, están limitadas a un número no muy elevado de inyecciones, lo que a veces reduce la carga viral que puede ser administrada¹⁴. La siembra pericárdica es un método no exento de complicaciones y difícil de realizar fuera del ámbito de la cirugía cardiaca, por lo que la experiencia es limitada. Probablemente son los métodos de liberación intravascular los que se han llevado a cabo con más frecuencia, tanto a nivel experimental como clínico; en concreto, la administración intracoronaria de vectores de modo anterógrado se configura como uno de los métodos más sencillos de administración. Sin embargo, tiene la desventaja de ser poco eficiente en territorios no viables con tejido cicatricial establecido y de permitir la fuga retrógrada de los vectores hacia otros órganos, pues ocluir el ostium de la coronaria perfundida se antoja de elevado riesgo, más aún en pacientes con IC¹⁵. La relativa comodidad y seguridad que ofrece la infusión intracoronaria ha hecho que, a pesar de los resultados poco alentadores en ensayos clínicos, muchos de los esfuerzos investigadores actuales se centren en desarrollar y mejorar esta vía de administración¹⁶.

Dianas para la terapia de transferencia génica y ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca

En las últimas décadas se han identificado gran cantidad de vías moleculares y metabólicas que se alteran de forma clara en los pacientes con IC, y que podrían ser modificadas o mejoradas mediante TG. Entre ellas destacan vías de señalización adrenérgica, vías inflamatorias y de muerte celular programada, y los sistemas proteicos encargados de manejar los iones de calcio¹⁷.

Recientemente, y a la vista de los buenos resultados obtenidos en modelos de experimentación preclínicos, se han llevado a cabo tres ensayos clínicos en fase II: el ensayo clínico CUPID IIb (*Calcium Up-Regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease Phase 2 b*)¹⁸, el STOP-HF trial (*Stromal Cell-Derived Factor-1 Plasmid Treatment for Patients With Heart Failure*)¹⁹, y el ensayo clínico de TG con adenil-ciclasa 6 vehiculizada mediante adenovirus tipo 5 (AC6)²⁰.

Desafortunadamente, los tres han fallado a la hora de alcanzar sus objetivos primarios de eficacia.

CUPID IIb. Su objetivo de eficacia primario fueron los ingresos hospitalarios por IC o la necesidad de tratamiento ambulatorio por empeoramiento de la IC. Como objetivo secundario de eficacia establecieron muerte por cualquier causa, trasplante cardiaco o la implantación de soporte mecánico circulatorio de larga duración. Como terapia se administraron partículas de AAV1 que transportaban información génica para codificar la proteína SERCA2a (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase). El procedimiento consistió en la administración, de forma intracoronaria, de infusiones de partículas virales a una dosis de 1×10^{13} en 250 pacientes. El tratamiento con AAV1/SERCA2a no mejoró la variable principal de estudio, ni la variable secundaria de eficacia. De igual modo, el análisis por subgrupos tampoco mostró diferencias entre tratados y no tratados. En cuanto a la seguridad, hubo una única diferencia significativa: el grupo de pacientes no tratado preciso más implantación de desfibriladores implantables que el grupo tratado con AAV1/SERCA2a¹⁸.

STOP-HF. Se examinó la mejoría clínica tras realizar inyecciones endocárdicas de plásmidos que contenían factor 1 derivado de células madre estromales. Se trataron un total de 93 pacientes a quienes se administró dosis de 15 y 30 mg. El objetivo primario (un combinado entre el test de 6 minutos y un cuestionario de calidad de vida) no fue diferente entre el grupo tratado y el grupo control¹⁹. Su diseño se basó en los resultados positivos del ensayo CUPID, que mostró mejoría significativa en su variable principal (función sistólica, volúmenes ventriculares, test de los 6 minutos, consumo pico de oxígeno y niveles de NT-pro-BNP) en el grupo tratado con AAV1/SERCA2a frente a placebo²¹.

AC6. Se realizaron administraciones intracoronarias en 56 pacientes con disfunción ventricular sistólica y se evaluó un combinado de tolerancia a ejercicio y modificaciones en parámetros ecocardiográficos tanto en reposo como tras estrés con dobutamina.

Ninguno de los parámetros incluidos en el objetivo primario de eficacia mostró diferencias con el grupo control, aunque sí se vio aumento en la fracción de eyección a las 4 semanas

de la administración en los pacientes que recibieron dosis más altas. Dicha mejoría no se mantuvo a las 12 semanas²⁰.

Luces y sombras de los ensayos clínicos con transferencia génica en insuficiencia cardiaca

Sin duda, el hallazgo más positivo aportado por los ensayos clínicos realizados hasta hoy con TG aplicada a pacientes con IC es la seguridad de la terapia. Previamente a la implementación en el uso de los AAV, el uso de adenovirus como vectores virales se tradujo en problemas de morbimortalidad²². En los mencionados ensayos con AAV, no se ha evidenciado ninguna reacción adversa ni respuestas inmunitarias relevantes²³; aunque según algunos autores, bajo esta inexistente respuesta inmune a los vectores virales, subyace una dosis de vectores demasiado baja, siendo este uno de los posibles motivos para su efecto terapéutico neutro¹⁶. Además, de la cuestión de la dosis, se han señalado muchos aspectos que podrían explicar los resultados neutrales: errónea selección en los objetivos primarios de efectividad, mala selección de la población objetivo limitada a pacientes con IC de origen isquémico, métodos de administración poco efectivos para hacer llegar el vector a las células diana, uso de vectores con tropismo cardiaco limitado, posible inhibición de los vectores por anticuerpos preformados u otras sustancias o dianas moleculares de relevancia insuficiente en la patogénesis de la IC²⁴.

En cualquier caso, algunos grupos reconocen que la explicación más factible es que, desafortunadamente, la eficacia de la TG sobre las dianas moleculares probadas hasta ahora no es tan robusta como se pensó inicialmente gracias a los modelos de experimentación animal¹⁶.

¿Es posible implementar los resultados de los ensayos clínicos con transferencia génica en insuficiencia cardiaca?

Aunque los resultados en la traslación clínica han supuesto una importante frustración para la comunidad científica que trabaja en este campo, ya se han iniciado nuevas investigaciones que pretenden dar solución a las «sombras» que podrían haber generado estos resultados; partiendo de la premisa de que las dianas moleculares son de relevancia, se han señalado 3 puntos básicos que deben ser revisados y mejorados¹⁶:

Aumentar la dosis de administración de los vectores, encontrando un equilibrio entre eficacia y respuesta inmune. En los modelos animales preclínicos se objetivó una clara relación dosis-respuesta y se identificó la dosis efectiva necesaria de vectores. Al hacer la traslación clínica se usaron dosis que habían mostrado eficacia en animales con corazones de tamaño similar al de los pacientes. Sin embargo, es posible que la mayor complejidad de los pacientes, sometidos a numerosos procedimientos e intervenciones previas, requiera dosis más elevadas de vectores, sin perder nunca de vista la posible repercusión inmunológica de un eventual aumento en el número de partículas tanto virales como no virales²⁴.

Mejorar los métodos de administración de los vectores. Para ello se han propuesto varios métodos invasivos percutáneos, aunque casi todos aumentan demasiado el riesgo¹⁶. Sin embargo, los pacientes con IC que precisan cirugía cardiaca podrían beneficiarse de la administración apoyada mediante dispositivos de soporte hemodinámico²⁵.

Desarrollar vectores con mejor tropismo cardiaco. El AAV serotipo 9 ha surgido como un vector con muy alto tropismo cardiaco convirtiéndose en una de las herramientas de mayor proyección en la investigación con TG cardiaca, aunque hasta ahora solo se ha probado en roedores²⁶.

Conclusiones

A pesar de los prometedores resultados en estudios preclínicos y en pequeños estudios realizados en pacientes con IC, los grandes ensayos clínicos han fallado a la hora de demostrar sus objetivos principales.

Dichos resultados deben generar un estímulo para nuevas evaluaciones que mejoren los puntos claves de la TG (vectores, dosis, métodos de administración, dianas moleculares...). En cualquier caso, implementar esos factores nunca debería repercutir en la seguridad de próximos ensayos clínicos.

Los resultados obtenidos hasta ahora con la TG aplicada a la patología cardiaca deben, más allá de ser considerados como un fracaso, juzgarse como esenciales en el aprendizaje y desarrollo de esta alentadora terapia para tratar a los pacientes con IC.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Beca estancias en el extranjero Sociedad Andaluza de Cardiología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, et al. Estudio PRICE: Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:p.1041-9.
- De la Fuente Cid R, Hermida Ameijeiras A, Pazo Nuñez M, et al. Epidemiology of heart failure. Ratio of epidemic. *An Med Interna.* 2007;24:500-4.
- Pleger ST, Brinks H, Ritterhoff J, et al. Heart failure gene therapy: The path to clinical practice. *Circ Res.* 2013;113:792-809.
- Ylä-Herttuala S, Baker AH. Cardiovascular gene therapy: Past, present, and future. *Mol Ther.* 2017;25:p.1095-106.
- Melvin YR, Vanden Driessche T, Marinee KC. Gene therapy for cardiovascular disease: Advances in vector development, targeting, and delivery for clinical translation. *Cardiovasc Res.* 2015;108:4-20.
- Greenberg B. Gene therapy for heart failure. *J Cadiol.* 2015;66:p.195-200.
- Hulot JS, Ishikawa K, Hajjar RJ. Gene therapy for the treatment of heart failure: Promise postponed. *Eur Heart J.* 2016;37:1651-8.
- Zangi L, Lui KO, von Gise A, et al. Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction. *Nat Biotechnol.* 2013;10:898-907.
- Fish KM, Ishikawa K. Advances in gene therapy for heart failure. *Discov Med.* 2015;19:285-91.
- French BA, Mazur W, Geske RS, et al. Direct in vivo gene transfer into porcine myocardium using replication-deficient adenoviral vectors. *Circulation.* 1994;90:2414-24.
- Nayak S1, Herzog RW. Progress and prospects: Immune responses to viral vectors. *Gene Ther.* 2010;3:295-304.
- Tilemann L, Ishikawa K, Weber T, et al. Gene therapy for heart failure. *Circ Res.* 2012;100:777-93.
- Ishikawa K, Tilemann L, Fish K, et al. Gene delivery methods in cardiac gene therapy. *J Gene Med.* 2011;13:566-72.
- Scimia MC, Sydnese KE, Zuppo DA, et al. Methods to improve cardiac gene therapy expression. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:1317-26.
- Ishikawa K, Aguero J, Naim C, et al. Percutaneous approaches for efficient cardiac gene delivery. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6:649-59.
- Hajjar RJ, Ishikawa K. Introducing genes to the heart: All about delivery. *Circ Res.* 2017;120:33-5.
- Raake PW, Tscheschnner H, Reinkober J, et al. Gene therapy targets in heart failure: The path to translation. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:542-53.
- Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2 b trial. *Lancet.* 2016;387:1178-86.
- Chung ES, Miller L, Patel AN, et al. Changes in ventricular remodeling and clinical status during the year following a single administration of stromal cell-derived factor-1 non-viral gene therapy in chronic ischaemic heart failure patients: The STOP-HF randomized Phase II trial. *Eur Heart J.* 2015;36:2228-38.
- Hammond HK, Penny WF, Traverse JH, et al. Intracoronary gene transfer of adenylyl cyclase 6 in patients with heart failure: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1:163-71.
- Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al., Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID) Investigators. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): A phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2011;124: 304-13.
- Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in an ornithine

- transcarbonylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab.* 2003;80:148-58.
23. Penny WF, Hammond HK. Randomized clinical trials of gene transfer for heart failure with reduced ejection fraction. *Hum Gene Ther.* 2017;28:378-84.
 24. Mingozzi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: Overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood.* 2013;122:23-36.
 25. Katz MG, Brandon-Warner E, Fargnoli AS, et al. Mitigation of myocardial fibrosis by molecular cardiac surgery-mediated gene overexpression. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:1191-200.
 26. Asokan A, Conway JC, Phillips JL, et al. Reengineering a receptor footprint of adeno-associated virus enables selective and systemic gene transfer to muscle. *Nat Biotechnol.* 2010;28:79-82.