

## Empleo de Adeno Vectores Asociados para el Tratamiento de la Enfermedad de Tay Sachs

**Sandy Lorena Plata Mora<sup>1</sup>**

[splata@unicolmayor.edu.co](mailto:splata@unicolmayor.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0001-5788-8870>

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Colombia

**Mary Luz Yaya Lancheros**

[myaya@unicolmayor.edu.co](mailto:myaya@unicolmayor.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0001-6788-3950>

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Colombia

### RESUMEN

Tay Sachs es una enfermedad autosómica recesiva que pertenece al grupo de las GM2 gangliosidosis y afecta gravemente al SNC. Las terapias génicas que emplean Adeno Vectores virales asociados recombinantes han arrojado resultados promisorios en cuanto al restablecimiento de la actividad de la enzima deficiente en esta enfermedad y de esta manera mejorar la expectativa de vida de los pacientes afectados. Hasta ahora los ensayos in vivo que implican la inyección de los vectores recombinantes con sus respectivos cassettes de expresión se han realizado en modelos animales, y sólo recientemente se están empezando a evaluar sus efectos en seres humanos. Los virus adenoasociados son conocidos por el tropismo de ciertos serotipos por células del sistema nervioso central, y por no causar enfermedad conocida para el hombre, lo que los convierte en excelentes vehículos para albergar el gen terapéutico y transportarlo a las neuronas al ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y con esto garantizar una entrega de la enzima efectiva a las células nerviosas. Esta revisión describe las características importantes en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad de Tay Sachs, la estructura de los virus Adeno asociados de tipo silvestre y recombinante empleados como vehículos para restablecer la actividad de la enzima Hexa deficiente, algunos ensayos clínicos realizados en animales, y las futuras perspectivas en cuanto la aplicación de la terapia génica basada en esta tecnología en seres humanos.

**Palabras clave:** enfermedad de tay sachs; hexosaminidasas; terapia génica; virus adenoasociados; gangliosidosis GM2

---

<sup>1</sup>Autor principal.

Correspondencia: [splata@unicolmayor.edu.co](mailto:splata@unicolmayor.edu.co)

## Use Of Adeno-Associated Vectors For The Treatment Of Tay Sachs Disease

### ABSTRACT

Tay Sachs is an autosomal recessive disease that belongs to the GM2 group of gangliosidoses and severely affects the CNS. Gene therapies using recombinant Adeno-associated viral vectors have shown promising results in restoring the activity of the deficient enzyme in this disease and thus improving the life span of affected patients. So far, in vivo trials involving the injection of recombinant vectors with their respective expression cassettes have been performed in animal models, and only recently are their effects in humans beginning to be evaluated. Adeno-associated viruses are known for the tropism of certain serotypes for cells of the central nervous system, and for not causing known human disease, which makes them excellent vehicles for harboring the therapeutic gene and transporting it to neurons by being able to cross the blood-brain barrier and thereby ensuring effective enzyme delivery. This review describes the important features regarding the pathophysiology of Tay Sachs disease, as well as the structure of the wild-type and recombinant Adeno-associated viruses used as vehicles to restore the activity of the deficient Hexa enzyme, some clinical trials in animals, and prospects for the application of gene therapy based on this technology in humans.

**Keywords:** tay sachs disease; hexosaminidase; gene therapy; adeno-associated virus; GM2 gangliosidoses

## INTRODUCCIÓN

Los virus Adenoasociados (VAA) han sido utilizados en diferentes estudios para el desarrollo de terapias génicas, en especial para enfermedades monogénicas como las GM2 gangliosidosis, en este sentido, estos vectores virales son candidatos ideales gracias a su capacidad natural para transducirse en las células de manera efectiva, y su tropismo por células de distintos tejidos dependiendo del serotipo, adicionalmente no producen enfermedad conocida en seres humanos y no suelen generar anticuerpos anti-cápside.

Para lograr introducir los genes de interés en la célula, a los adeno vectores asociados se les retiran los genes involucrados en la replicación y la síntesis de cápside, y son reemplazados por el gen terapéutico, conservando únicamente los ITRs necesarios para guiar la replicación viral durante la producción de los vectores, maximizando su capacidad de empaquetamiento (ya que ésta es limitada) y logrando de esta forma la síntesis de la enzima y el restablecimiento de su actividad a niveles óptimos.

En cuanto Tay Sachs se clasifica entre las GM2 gangliosidosis, es una enfermedad autosómica recesiva que afecta al gen HEXA, encargado de codificar para la subunidad alfa de la enzima beta hexosaminidasa- A involucrada en el catabolismo de los gangliósidos GM2. Diferentes ensayos clínicos con animales han empleado tanto adenovirus como adeno vectores virales asociados como vehículos para transportar el gen HEXA a las células afectadas y con esto asegurar la producción de la enzima en un porcentaje suficiente para su correcta actividad.

Los vectores recombinantes son inyectados vía intratálamica, o intratecal dependiendo del tamaño del encéfalo del animal testado y las condiciones del estudio (Taghian et al., 2020). Hasta la fecha, los ensayos clínicos para la aplicación de estas terapias en el caso de Tay Sachs, sólo se han realizado en modelos animales y los estudios en seres humanos se encuentran aún en sus primeras fases.

En general, las terapias basadas en adeno vectores asociados para distintas enfermedades congénitas de origen monogénico han sido exitosas, y se han desarrollado tratamientos basados en la inyección del vector dependiendo del tejido afectado obteniendo excelentes resultados en condiciones como la Amaurosis congénita de Leber, y la atrofia muscular espinal. (Taghian et al., 2020).

En el caso de nuestro país Colombia, Tay Sachs pertenece al grupo de las denominadas enfermedades huérfanas con una muy baja prevalencia dentro de la población general, pese a ello, entidades como el

Instituto Nacional de salud y el SIVIGILA ( Sistema de Vigilancia de salud pública) han hecho grandes esfuerzos para recoger la información epidemiológica pertinente que permita medir el impacto de esta enfermedad dentro de la población colombiana, aportando herramientas importantes para su diagnóstico y tratamiento. (Puentes-Tellez et al., 2020). Además de los sistemas de vigilancia en salud, existen trabajos de investigación muy importantes que tienen como objetivo principal la producción de la enzima hexosaminidasa-A recombinante en levaduras metilotróficas como *Pichia pastoris* como parte de las denominadas terapias de reemplazo enzimático (TRE) (Espejo Mojica, 2016) (Puentes-Téllez et al., 2020) Aun así, existe poca información de estas condiciones en nuestro país, y por ello es pertinente y se justifica su abordaje no sólo desde el punto de vista fisiopatológico y epidemiológico, sino también desde el punto de vista terapéutico aplicando éstas y otras tecnologías que permitan mejorar la calidad y expectativa de vida de los afectados.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda y revisión sistemática de artículos originales , así como en páginas especializadas como "ONIM" , "Clinical trials", Pubmed, Elsevier, y Medline empleando términos clave como "Enfermedad de Tay Sachs", "Hexosaminidasas", "terapia génica", "Adeno Vectores asociados", y "Gangliosidosis GM2" , en idioma inglés y español, seleccionando las bibliografías más recientes en especial las que abarcaban el tema de los avances en las terapias génicas, encontrando como dato relevante que la mayoría de los trabajos relacionados con adeno vectores asociados provienen de Estados Unidos y de China.

## **RESULTADOS**

### **Generalidades sobre las gangliosidosis gm2 y la enfermedad de tay sachs**

Las enfermedades de Tay Sach y Sandhoff también denominadas gangliosidosis GM2, son condiciones caracterizadas por fallas en el metabolismo de un tipo de lípidos conocidos como gangliósidos GM2, lo que lleva a que éstos se acumulen en los lisosomas de las células. Los gangliósidos son glicolípidos complejos compuestos por una ceramida unida a un número variable de monosacáridos y residuos de ácido siálico que le confiere una carga negativa neta a la molécula (Masciullo et al., 2010) . Los gangliósidos de tipo GM2 se encuentran principalmente en las membranas plasmáticas celulares de diferentes mamíferos, pero son especialmente abundantes en las neuronas ya que alrededor del 5 % de

todos los gangliósidos cerebrales corresponden a los del tipo GM2 (Bisel et al., 2014; Breiden & Sandhoff, 2019).

Clínicamente, las formas más severas de las gangliosidosis GM2 se presentan con retardo mental profundo y suelen manifestarse en los primeros meses de vida, en general la gravedad de los síntomas varía con la edad de aparición (Lawson & Martin, 2016).

A nivel fenotípico, las enfermedades de Tay Sach y Sandhoff son prácticamente indistinguibles entre sí, por lo cual es necesario para su diagnóstico realizar ensayos enzimáticos, o pruebas genéticas específicas puesto que poseen manifestaciones clínicas muy similares (Begoacachon González et al., 2012; Hall et al., 2014; Lawson & Martin, 2016). Se estima además que entre un 10 % y 15 % de la actividad enzimática en diferentes trastornos de depósito lisosomal, es suficiente para evitar la acumulación de lípidos en las células, en el caso puntual de Tay Sachs, los de tipo GM2, éste fenómeno se conoce como pseudodeficiencia. (Guidotti et al., 1999; Karumuthil-Melethil et al.), de este porcentaje de actividad dependerá la severidad de la enfermedad y la expectativa de vida (Alméciga-Díaz C.J. et al., 2009).

La enfermedad de Tay Sachs se puede clasificar en tres formas: La forma infantil, que es la más común, se caracteriza por una muy baja actividad de la HexA (<0,5%), y se manifiesta rápidamente alrededor de los seis meses de edad (Niemir et al., 2018; Solovyeva et al., 2018) con síntomas como hipotensión, incapacidad para sentarse o sostener la cabeza sin apoyo, disfagia, una mancha de color rojo cereza en la mácula ocular y deterioro neurológico progresivo, de tal suerte que la mayoría de los pacientes no sobreviven más allá de los 5 años (Boonyawat et al., 2016; Lahey et al., 2020; Solovyeva et al., 2018)

La forma juvenil se manifiesta entre los 3 y los 10 años (Cachon-Gonzalez et al., 2018) aunque en adolescentes la enfermedad es menos severa debido a la actividad residual de la enzima presentando síntomas como debilidad muscular en las extremidades, marcha anormal en el 88 % de los pacientes (Gray-Edwards et al., 2018; Solovyeva et al., 2018).

La forma adulta tardía se caracteriza por pequeñas mutaciones en el gen HEXA, con un porcentaje del 5-20 % de la actividad normal de la enzima, los síntomas suelen aparecer en la adolescencia o luego en la adultez de los 20 a los 30 años aunque con un historial de dificultades motoras desde la infancia. En

esta última forma, el proceso neurodegenerativo es mucho más lento con deterioro gradual de la función motora, cerebral, y espinocerebelosa (Barritt et al., 2017; Solovyeva et al., 2018).

En cuanto a su epidemiología, Tay Sachs, es una enfermedad huérfana con una prevalencia estimada de 1 por cada 220.000 a 320.000 personas (Gualdrón-Frías & Calderón-Nossa, 2019), mientras que la frecuencia de portadores en la población se calcula que es de aproximadamente de 1 en 250 (Solovyeva et al., 2018). Un factor de riesgo importante para desarrollar la enfermedad es ser descendiente de parientes consanguíneos, por ello, suele ser más frecuente en comunidades con altos niveles de endogamia como los judíos Askenazi (herencia de Europa central o asiática) (Gualdrón-Frías & Calderón-Nossa, 2019).

En una revisión sistemática realizada por la Universidad Javeriana, la Universidad Nacional y la Universidad de los Andes en el año 2020, se describe un estudio realizado en Colombia para el tamizaje de ocho enzimas lisosomales (incluyendo a la hexosaminidasa total), mediante el método DBS (método de Drain blood smear por sus siglas en inglés) y métodos clásicos. Este estudio se aplicó a 4700 pacientes sospechosos de padecer alteraciones de depósito lisosomal, y posteriormente se realizó una comparación entre el número de diagnósticos empleando el método de DBS, frente a los diagnosticados por medio de los métodos clásicos, es decir, los que emplean suero, sangre total u orina, para tal fin, se hizo un seguimiento en un periodo de 22 años (1995-2016) a los sujetos estudiados. Como hallazgos importantes se tuvo un número de pacientes diagnosticados por medio de los métodos clásicos (entre 1995 y 2004) de 2 casos y por medio de DBS (entre los años 2005 y 2016) de 1 caso (Puentes-Téllez et al., 2020), para la enfermedad de Tay Sachs.

Adicionalmente, se tiene que para el año 2020 según el informe de evento de enfermedades huérfanas-raras del Instituto Nacional de Salud, solo se presentaron 3 casos de la enfermedad en el país (Pinzón Gutiérrez Fredy Orlando Mendivelso Duarte et al., 2020).

### **Bases moleculares de las gangliosidosis gm2**

La enzima beta- hexosaminidasa A (HexA) está conformada por dos subunidades ( $\alpha\beta$ ) las cuales son codificadas por los genes HEXA y HEXB respectivamente (Dersh et al., n.d.). Por otra parte, existen dos isoenzimas más de las Hex a saber: HexB conformada por las subunidades ( $\beta\beta$ ), y la HexS conformada por las subunidades ( $\alpha\alpha$ ) (Leal et al., 2020).

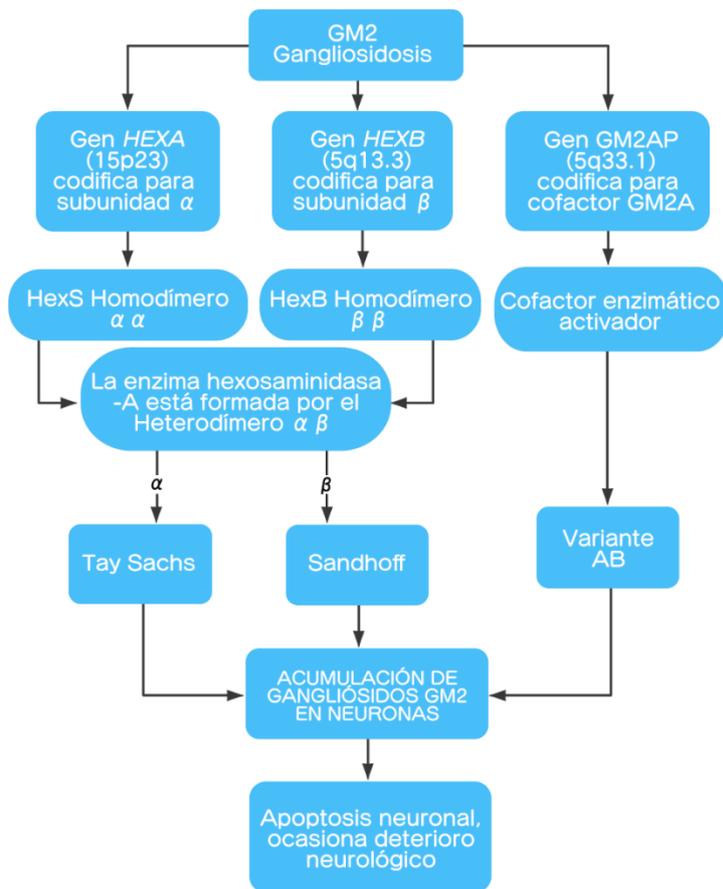
Cuando la actividad de la HexA es ineficaz los GM2 no se degradan correctamente y se acumulan en los lisosomas formando inclusiones denominadas cuerpos intracitoplasmáticos (Cachon-Gonzalez et al., 2018; Sandhoff, 2016; Solovyeva et al., 2018) estas inclusiones producen la muerte neuronal por diferentes mecanismos como la apoptosis, o por estrés del retículo endoplásmico llevando progresivamente al deterioro neurológico y a la muerte en edades tempranas en la mayoría de los casos (Guetta & Peleg, s/f).

El gen HEXA que codifica para la subunidad alfa de la enzima, se encuentra mapeado en el cromosoma 15q23-q24 (Boonyawat et al., 2016; Okada, 1995) posee una longitud de 35.5 kb (Sheth et al., 2018) está compuesto por 14 exones y contiene 1.587 pb de secuencia codificadora que dan lugar a una proteína de 529 aminoácidos. Hasta la fecha se han descrito más de 175 mutaciones que afectan a este gen y que llevan a la disfunción catalítica de la enzima (Okada, 1995b; Solovyeva et al., 2018).

El gen HEXB codifica para la subunidad beta de la enzima HexA y ambas subunidades de HexB. Se encuentra mapeado en el cromosoma 5q 13.3 y sus mutaciones dan origen a la enfermedad de Sandhoff o variante O, en la cual la actividad de ambas isoenzimas (HexA y HexB) se encuentra alterada (Boonyawat et al., 2016; Karumuthil-Melethil et al., 2016; Lahey et al., 2020; Okada, 1995b; Solovyeva et al., 2018). Además de la enzima HexA es necesaria la acción de un cofactor: La proteína activadora de GM2 que actúa como sustrato específico para la degradación de los GM2 (Sheth et al., 2016).

Imagen 1: Genes HEXA y HEXB : se encargan de codificar para las subunidades alfa y beta de la enzima beta- hexosaminidasa respectivamente, su alteración lleva a su disfunción catalítica con la posterior acumulación de gangliósidos GM2 en las neuronas. La deficiencia del cofactor enzimático GM2A conduce al desarrollo de la variante AB de las gangliosidosis con las consecuencias fisiológicas anteriormente descritas, pero con niveles de HexA normales.

**Imagen 1**



### **Virus adeno asociados (vaa) y su utilidad para el tratamiento de la enfermedad de tay sachs**

Los virus adeno asociados (VAA), o también llamados Dependovirus fueron descubiertos como contaminantes en preparaciones adenovirales en 1965 y se han descubierto desde entonces al menos 12 serotipos con tropismo por diferentes tejidos (Meier et al., 2020) se caracterizan por producir una baja respuesta inmune en el ser humano, y por no estar asociados a ninguna enfermedad conocida (Mena-Enriquez et al., 2012).

Los AVV pertenecen a la familia Parvoviridae, género Dependovirus, su ciclo de vida depende de la presencia de un virus ayudador como el Adenovirus, o virus de la familia Herpesviridae como el HSV-1, o el CMV humano (Meier et al., 2020). Son virus sin envoltura, poseen una cápside icosaédrica de aproximadamente 26 nm de diámetro, y un genoma compuesto por DNA monocatenario de aproximadamente 4,6 kb el cual puede ser en sentido positivo o negativo (Privolizzi et al., 2021; Wang et al., 2019).

Su genoma está flanqueado por dos ITRs (Secuencias terminales invertidas) de 145 nucleótidos que rodean dos marcos abiertos de lectura: Rep y Cap . Rep codifica para cuatro proteínas importantes para la replicación viral, mientras que Cap codifica para las proteínas de la cápside (VP1, VP2 y VP3), y para la APP (codifica para la proteína activadora de ensamblaje de la cápside) .(Haggerty et al., 2020; Wang et al., 2019).

El VAA se une a un receptor específico presente en la membrana celular , es internalizado por endocitosis iniciando luego la formación del endosoma, cuyo pH ácido facilita la salida de las partículas virales, después de lo cual se transloca al núcleo gracias al mecanismo de transporte retrógrado, allí se despoja de su cápside y se integra a una región en el cromosoma 19 denominada AAVS1 permaneciendo en forma episomal o latente a menos que existe la presencia de un virus ayudador (Balakrishnan & Jayandharan, 2014).

Por otra parte, al ser un virus monocatenario, requiere de la polimerasa de la célula huésped para sintetizar una cadena complementaria, lo que limita la eficiencia del proceso de producción del virus recombinante, por lo cual en algunos casos se opta por los VAA auto complementarios que constituyen básicamente una cadena de ADN larga que puede formar un genoma de doble cadena, una vez esté en el núcleo, lo cual aumenta la velocidad del proceso pero disminuye la capacidad de (Wang et al., 2019)

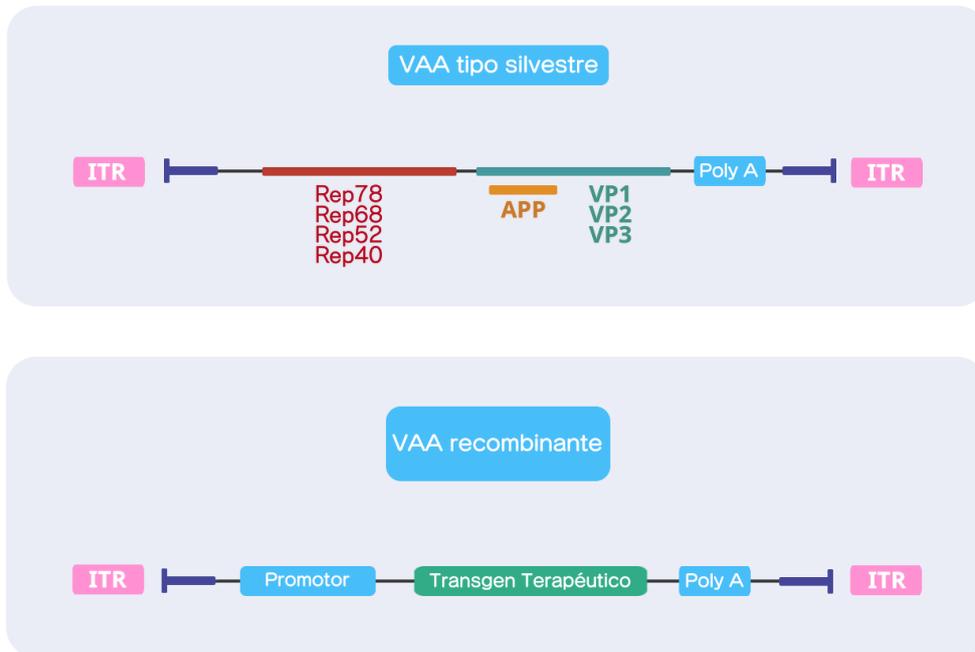
### **Virus adenoasociados recombinantes y cassettes de expresión**

En cuanto a su estructura, los virus adenoasociados recombinantes (rVAA), poseen un genoma que carece de todas las secuencias codificadoras de proteínas de los VAA de tipo salvaje, y en su lugar, contienen los cassettes de expresión que están contruidos con los genes terapéuticos y el promotor de interés (Wang et al., 2019) (Mena-Enriquez et al., 2012).

Las únicas secuencias que conserva el rVAA de origen viral, son los ITRs, necesarios para guiar la replicación viral durante la producción de los vectores. La remoción completa de las secuencias de origen viral, maximiza la capacidad de empaquetamiento de los rAVV y contribuye a disminuir la citotoxicidad e inmunogenicidad en el huésped in vivo. En cuanto a los ITRs, éstos pueden ser clonados en plásmidos (Wang et al., 2019).

Los rVAA acomodan genomas con un tamaño menor a 5 kb, así que deben considerarse cuidadosamente todas las secuencias, como la terapéutica, y las que regulan la transcripción del gen como los promotores, y la señal de poliadenilación (Wang et al., 2019).

**Imagen 2:** Representación de los principales componentes del virus adeno-asociado tipo silvestre (cuadro superior), y virus recombinante modificado con el transgén de interés (cuadro inferior).



Los componentes esenciales básicos necesarios para crear un cassette de expresión son, los ITRs, que inducen la expresión del transgén, para albergar al gen HEXA, en algunos casos se pueden obtener ITRs modificados, éstos flanquean el inicio y el final de constructo, también se requiere la señal de poliadenilación ( se ha empleado la SV40, la cual incrementa la estabilidad del mRNA) , al final del cassette, el promotor , el cual también puede ser diseñado de manera sintética .

Adicionalmente, empleo de Adeno vectores asociados tiene como principales desventajas la limitada capacidad de empaquetamiento para el transgén (de 2.1 a 4,5 kb), lo cual quiere decir que no son capaces de contener ambos genes (cADN de HEXA y HEXB) al mismo tiempo, condición indispensable para obtener las dos subunidades que componen a la isoenzima HexA (Solovyeva et al., 2018). Para sortear dichos inconvenientes, se han desarrollado cápsides mutantes con capacidad específica para traducirse en células del SNC , lo que restringe su distribución en células hepáticas, además del desarrollo de

enzimas modificadas como la HexM, que posee un tamaño ideal (1.2pb), para contenerse en un adenovector asociado recombinante modificado (Karumuthil-Melethil et al., 2016)

Por otra parte, los ensayos clínicos con Adeno Vectores asociados para la enfermedad de Tay Sachs han sido realizados en animales de experimentación empleando serotipos de VAA recombinantes con tropismo por células del SNC en ratones y gatos afectados por las GM2 gangliosidosis, éstas inyecciones se aplican vía intracraneal o intratecal y han demostrado reducir la neuroinflamación y ampliar la expectativa de vida en dichos animales (Cachón-González et al., 2014; (Karumuthil-Melethil et al., 2016).

También se han hecho esfuerzos para extrapolar éstos resultados a animales con cerebros similares en tamaño y complejidad al del ser humano, por ejemplo, en ovejas Jacob en cuyo caso los cDNAs que codifican para las subunidades alfa y beta de la HexA fueron clonados en dos vectores monocistrónicos AVVrh8 por separado, y se inyectó vía intracraneal el vector que codifica para la subunidad HexA, o una mezcla de los dos vectores (uno codificante para la subunidad alfa, más uno codificante para la subunidad beta), demostrando una mejora significativa en muchos de los síntomas derivados de la acumulación de GM2 , logrando después de un año post-tratamiento restablecer la actividad enzimática casi a niveles normales, aunque presentando hallazgos histopatológicos anormales en células neuronales (Gray-Edwards et al., 2018b).

### **Avances en la terapia génica en seres humanos para la enfermedad de tay sachs**

En enero de 2021, la compañía Axovant Gene Therapies Ltd emprendió el primer ensayo para evaluar la efectividad de la primera terapia génica que emplea Adeno Vectores virales en humanos para el tratamiento de la enfermedad de Tay Sachs, el estudio consiste en dos etapas, en la primera se evaluarán su seguridad, y se ajuste de la dosis, y en la segunda, la seguridad y eficacia de la infusión bilateral vía intracisternal/intratecal del preparado terapéutico AXO-AAV-GM2 (basada en Adeno Vectores recombinantes) (Flotte et al., 2022). En este estudio, Flotte et al, realizaron ensayos clínicos controlados en dos pacientes que padecían la forma infantil de la enfermedad de Tay Sachs, ambos fueron tratados con una combinación de los vectores AAV rh8-HEXA y AAVr h8-HEXB (cada uno codifica para la subunidades alfa y beta respectivamente), administrados en líquido cefalorraquídeo y en tálamo por medio de inyecciones. En general, el tratamiento que duró seis meses fue bien tolerado y las inyecciones

no generaron efectos adversos mayores, en cuanto a la respuesta inmune anti cápside de tipo IgG contra los vectores fue de corta duración, y ninguno de los dos pacientes mostró respuesta de las células T contra HEXA o HEXB , adicionalmente hubo un ligero incremento en la actividad enzimática de la HexA en suero y LCR, lo que demuestra cambios en el curso de la enfermedad humana, ya que aumentos significativos en la cantidad de enzima podrían restablecer su actividad hasta fisiológicamente funcionales y revertir los efectos adversos producidos por la enfermedad de Tay Sachs (Flotte et al., 2022).

## **DISCUSIÓN**

La terapia génica con Adeno Vectores asociados se ha constituido como una gran opción para tratar diversas enfermedades graves de origen monogénico, en los últimos años se han desarrollado distintas estrategias para sortear las dificultades que conlleva en desarrollo de un vehículo viral efectivo, con este fin se han desarrollado cápsides recombinantes ,empleado diferentes promotores, maximizado la capacidad de empaquetamiento del vector, e incluso modificado genes homólogos a la HEXA con actividad sobre los GM2, obteniendo vectores y cassettes de expresión más eficaces y seguros . En la mayoría de los casos, estos virus (VAA) se describen como inocuos para el ser humano debido a los escasos eventos inmunológicos registrados en la población general, pese a esto, siempre existe la posibilidad de que las cápsides de los VAA tipo silvestre, sean capaces de estimular la inmunidad humoral y celular mediada por linfocitos T, según diferentes estudios. Además, la integración al genoma del VAA tipo silvestre, sigue siendo una eventual complicación que ha llevado incluso al desarrollo de carcinoma hepatocelular (Verdera et al., 2020) . A pesar de que este virus se encuentra ampliamente distribuido en la población general y ya ha generado memoria inmunológica en gran parte de ella, se hace necesario estudiar la inmunogenicidad ante todos los elementos que constituyen los cassettes de expresión, así como de las cápsides recombinantes ya que estos factores son indispensables para poder hablar de su futura aplicación en seres humanos.

Una de las alternativas prometedoras que no incluyen el uso de vectores virales para tratar estas enfermedades incluye entre otras, la utilización de la tecnología CRISPR-Cas9 como herramienta de edición génica, la cual ya se ha empleado ensayos in vivo con ratones Sandhoff, utilizando un plásmido donador que contiene una enzima beta hexosaminidasa quimérica (HexM), con la desventaja de que

dicha enzima también podría desencadenar una importante respuesta inmunitaria (Leal et al., 2022). Adicionalmente los rVAA pueden ser utilizados como vehículos para la entrega del sistema de edición genética (Nidetz et al., 2020), o por el contrario, no se emplean sistemas virales, si no se corrigen directamente las secuencias mutantes en líneas celulares como HEK293, por medio de otra clase de partículas sintéticas que funcionan como vehículos de entrega de la maquinaria de edición génica (Javier et al., 2020) , aunque algunas de estas partículas pueden resultar tóxicas para las células (Javier et al.,2020) por lo cual aún queda un largo camino en la búsqueda de la combinación ideal de componentes que permitan la aplicación de una terapia lo más segura posible, para que los pacientes afectados por las GM2 gangliosidosis puedan mejorar su calidad de vida, o dependiendo de la edad de aplicación, revertir los efectos deletéreos de estas enfermedades.

## **CONCLUSIONES**

Es importante resaltar que la terapia génica que emplea virus adenoasociados recombinantes, ha arrojado resultados muy promisorios para el tratamiento de la enfermedad de Tay Sachs, y otras GM2 gangliosidosis, reconocer que existen herramientas de última tecnología como el CRISPR Cas9, que en un futuro no muy lejano se convertirá en un medio más seguro y eficiente para corregir la funcionalidad de determinadas proteínas, teniendo en cuenta la importantes implicaciones éticas que aún acarrear estas metodologías de edición génica.

Por otra parte, Tay Sachs, es una enfermedad que presenta muy pocos casos anuales para el caso de Colombia, esto no solo corresponde al hecho de que es de muy baja prevalencia dentro de la población general , sino también al subdiagnóstico existente dadas las condiciones geográficas y socioeconómicas del país. En nuestro medio, si bien se han hecho esfuerzos de investigación para ampliar el número de diagnósticos por medio de sistemas de tamizaje, o métodos tradicionales, aún no existen estudios en los cuales se hayan caracterizado las variantes genéticas de la enfermedad exclusivas del país, pero se hacen grandes esfuerzos en cuanto a la investigación de terapias de reemplazo enzimático, entre otras, cuyos aportes son invaluable para el entendimiento más profundo de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alméciga-Díaz C.J., Rueda-Páramo M.A., Echeverri O.Y., Montañó A.M., Tomatsu S., & Barrera L.A. (2009 junio 25). Uso de vectores derivados de virus adenoasociados para el tratamiento de la enfermedad de Morquio A. <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231018677010.pdf>
- Barritt, A. W., Anderson, S. J., Leigh, P. N., & Ridha, B. H. (2017). Late-onset Tay–Sachs disease. *Practical Neurology*, 17(5), 396–399. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001665>
- Begoa cachon-González, M., Wang, S. Z., McNair, R., Bradley, J., Lunn, D., Ziegler, R., Cheng, S. H., & Cox, T. M. (2012). Gene transfer corrects acute GM2 gangliosidosis potential therapeutic contribution of perivascular enzyme flow. *Molecular Therapy*, 20(8), 1489–1500. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.44>
- Bisel, B., Pavone, F. S., & Calamai, M. (2014). GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments. En *Biomolecular Concepts* (Vol. 5, Número 1, pp. 87–93). <https://doi.org/10.1515/bmc-2013-0039>
- Boonyawat, B., Phetthong, T., Nabangchang, C., & Suwanpakdee, P. (2016). A novel frameshift mutation of HEXA gene in the first family with classical infantile Tay-Sachs disease in Thailand. En *Neurology Asia* (Vol. 21, Número 3). <http://www.hexdb.mcgill>.
- Breiden, B., & Sandhoff, K. (2019). Annual Review of Biochemistry Lysosomal Glycosphingolipid Storage Diseases. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118>
- Breiden, B., & Sandhoff, K. (2020). Mechanism of secondary ganglioside and lipid accumulation in lysosomal disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/ijms21072566>
- Cachón-González, M. B., Wang, S. Z., Ziegler, R., Cheng, S. H., & Cox, T. M. (2014). Reversibility of neuropathology in tay-sachs-related diseases. *Human Molecular Genetics*, 23(3), 730–748. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt459>
- Cachon-Gonzalez, M. B., Zaccariotto, E., & Cox, T. M. (2018). Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Current Gene Therapy*, 18. <https://doi.org/10.2174/1566523218666180404162622>
- Dersh, D., Iwamoto, Y., & Argon, Y. (2016). Tay Sachs disease mutations in HEXA target the  $\alpha$  chain of hexosaminidase A to ER-associated degradation.

<http://www.molbiolcell.org/content/suppl/2016/09/26/mbc.E16-01-0012v1.DC1.html>

- Espejo Mojica, Á. J. (2016). Producción, purificación y caracterización de tres hexosaminidasas recombinantes en *Pichia pastoris*. [Pontificia Universidad Javeriana]. <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/19644/EspejoMojicaAngelaJohana2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Flotte, T. R., Cataltepe, O., Puri, A., Batista, A. R., Moser, R., McKenna-Yasek, D., Douthwright, C., Gernoux, G., Blackwood, M., Mueller, C., Tai, P. W. L., Jiang, X., Bateman, S., Spanakis, S. G., Parzych, J., Keeler, A. M., Abayazeed, A., Rohatgi, S., Gibson, L., ... Sena-Esteves, M. (2022). AAV gene therapy for Tay-Sachs disease. *Nature Medicine*, 28(2), 251–259. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01664-4>
- Golebiowski, Di., Van Der Bom, I. M. J., Kwon, C. S., Miller, A. D., Petrosky, K., Bradbury, A. M., Maitland, S., Kühn, A. L., Bishop, N., Curran, E., Silva, N., GuhaSarkar, D., Westmoreland, S. V., Martin, D. R., Gounis, M. J., Asaad, W. F., & Sena-Esteves, M. (2017). Direct Intracranial Injection of AAVrh8 Encoding Monkey  $\beta$ -N-Acetylhexosaminidase Causes Neurotoxicity in the Primate Brain. *Human Gene Therapy*, 28(6), 510–522. <https://doi.org/10.1089/hum.2016.109>
- Gray-Edwards, H. L., Randle, A. N., Maitland, S. A., Benatti, H. R., Hubbard, S. M., Canning, P. F., Vogel, M. B., Brunson, B. L., Hwang, M., Ellis, L. E., Bradbury, A. M., Gentry, A. S., Taylor, A. R., Wooldridge, A. A., Wilhite, D. R., Winter, R. L., Whitlock, B. K., Johnson, J. A., Holland, M., ... Martin, D. R. (2018). Adeno-Associated Virus Gene Therapy in a Sheep Model of Tay-Sachs Disease. *Human Gene Therapy*, 29(3), 312–326. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.163>
- Gualdrón-Frías, C. A., & Calderón-Nossa, L. T. (2019). Tay-sachs disease. En *Revista Facultad de Medicina* (Vol. 67, Número 3, pp. 323–329). Universidad Nacional de Colombia. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v67n3.69742>
- Guetta, E., & Peleg, L. (s/f). Rapid Detection of Fetal Mendelian Disorders: Tay-Sachs Disease. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-066-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-066-9_11).
- Guidotti, J. E., Mignon, A., Haase, G., Caillaud, C., McDonnell, N., Kahn, A., & Poenaru, L. (1999). Adenoviral gene therapy of the Tay-Sachs disease in hexosaminidase A-deficient knock-out mice. En *Human Molecular Genetics* (Vol. 8, Número 5). <http://hmg.oxfordjournals.org/>

- Haggerty, D. L., Grecco, G. G., Reeves, K. C., & Atwood, B. (2020). Adeno-Associated Viral Vectors in Neuroscience Research. En *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development* (Vol. 17, pp. 69–82). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.11.012>
- Hall, P., Minnich, S., Teigen, C., & Raymond, K. (2014). Diagnosing Lysosomal Storage Disorders: The GM2 Gangliosidoses. *Current protocols in human genetics / editorial board, Jonathan L. Haines ... [et al.]*, 83. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1716s83>
- Karumuthil-Melethil, S., Kalburgi, S. N., Thompson, P., Tropak, M., Kaytor, M. D., Keimel, J. G., Mark, B. L., Mahuran, D., Walia, J. S., & Gray, S. J. (2016). Novel vector design and hexosaminidase variant enabling self-complementary aav for the treatment of Tay-Sachs disease.
- Kimura, T., Ferran, B., Tsukahara, Y., Shang, Q., Desai, S., Fedoce, A., Pimentel, D. R., Luptak, I., Adachi, T., Ido, Y., Matsui, R., & Bachschmid, M. M. (2019). Production of adeno-associated virus vectors for in vitro and in vivo applications. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49624-w>
- Lahey, H. G., Webber, C. J., Golebiowski, D., Izzo, C. M., Horn, E., Taghian, T., Rodriguez, P., Batista, A. R., Ellis, L. E., Hwang, M., Martin, D. R., Gray-Edwards, H., & Sena-Esteves, M. (2020). Pronounced Therapeutic Benefit of a Single Bidirectional AAV Vector Administered Systemically in Sandhoff Mice. *Molecular Therapy*, 28(10), 2150–2160. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.06.021>
- Lawson, C. A., & Martin, D. R. (2016). Animal models of GM2 gangliosidosis: Utility and limitations. En *Application of Clinical Genetics* (Vol. 9, pp. 111–120). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/TACG.S85354>
- Leal, A. F., Benincore-Flórez, E., Solano-Galarza, D., Jaramillo, R. G. G., Echeverri-Peña, O. Y., Suarez, D. A., Alméciga-Díaz, C. J., & Espejo-Mojica, A. J. (2020). Gm2 gangliosidoses: Clinical features, pathophysiological aspects, and current therapies. En *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 17, pp. 1–27). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21176213>
- Li, C., & Samulski, R. J. (2020). Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. En *Nature Reviews Genetics* (Vol. 21, Número 4, pp. 255–272). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0205-4>

- Masciullo, M., Santoro, M., Modoni, A., Ricci, E., Guitton, J., Tonali, P., & Silvestri, G. (2010). Substrate reduction therapy with miglustat in chronic GM2 gangliosidosis type Sandhoff: Results of a 3-year follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9186-3>
- Meier, A. F., Fraefel, C., & Seyffert, M. (2020). The interplay between adeno-associated virus and its helper viruses. En *Viruses* (Vol. 12, Número 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v12060662>
- Mena-Enriquez, M., Flores-Contreras, L., & Armendáriz-Borunda, J. (2012). Adeno-associated viral vectors: methods for production and purification for gene therapy applications. En *Revista de Investigación Clínica* (Vol. 64).
- Nidetz, N. F., McGee, M. C., Tse, L. V., Li, C., Cong, L., Li, Y., & Huang, W. (2020). Adeno-associated viral vector-mediated immune responses: Understanding barriers to gene delivery. En *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 207). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107453>
- Niemir, N., Rouvière, L., Besse, A., Vanier, M. T., Dmytrus, J., Marais, T., Astord, S., Puech, J. P., Panasyuk, G., Cooper, J. D., Barkats, M., & Caillaud, C. (2018). Intravenous administration of scAAV9-Hexb normalizes lifespan and prevents pathology in sandhoff disease mice. *Human Molecular Genetics*, 27(6), 954–968. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy012>
- Okada, S. (1995a). Lysosomal storage disease. En *Nippon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* (Vol. 53, Número 12, pp. 2911–2914). <https://doi.org/10.3233/trd-160005>
- Pinzón Gutiérrez Fredy Orlando Mendivelso Duarte, C., Patricia Misnaza Castrillón, S., Lucía Ospina Martínez, M., Edwin Prieto Alvarado, F., Marcela Walteros Acero, D., & Quijada Bonilla, H. (2020). Protocolo de vigilancia en salud pública, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud.
- Privolizzi, R., Chu, W. S., Tijani, M., & Ng, J. (2021). Viral gene therapy for paediatric neurological diseases: progress to clinical reality. En *Developmental Medicine and Child Neurology* (Vol. 63, Número 9, pp. 1019–1029). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14885>
- Puentes-Tellez, M. A., Lerma-Barbosa, P. A., Garzón-Jaramillo, R. G., Suarez, D. A., Espejo-Mojica, A. J., Guevara, J. M., Echeverri, O. Y., Solano-Galarza, D., Uribe-Ardila, A., & Alméciga-Díaz,

- C. J. (2020). A perspective on research, diagnosis, and management of lysosomal storage disorders in Colombia. En *Heliyon* (Vol. 6, Número 3). Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03635>
- Ryckman, A. E., Brockhausen, I., & Walia, J. S. (2020). Metabolism of glycosphingolipids and their role in the pathophysiology of lysosomal storage disorders. En *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 18, pp. 1–31). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21186881>
- Sandhoff, K. (2016). Neuronal sphingolipidoses: Membrane lipids and sphingolipid activator proteins regulate lysosomal sphingolipid catabolism. En *Biochimie* (Vol. 130, pp. 146–151). Elsevier B.V.  
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.05.004>
- Sheth, J., Datar, C., Mistri, M., Bhavsar, R., Sheth, F., & Shah, K. (2016). GM2 gangliosidosis AB variant: Novel mutation from India - a case report with a review. *BMC Pediatrics*, 16(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12887-016-0626-6>
- Sheth, J., Mistri, M., Mahadevan, L., Mehta, S., Solanki, D., Kamate, M., & Sheth, F. (2018). Identification of deletion-duplication in HEXA gene in five children with Tay-Sachs disease from India. *BMC Medical Genetics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0632-7>
- Solovyeva, V. V., Shaimardanova, A. A., Chulpanova, D. S., Kitaeva, K. V., Chakrabarti, L., & Rizvanov, A. A. (2018). New approaches to Tay-Sachs disease therapy. En *Frontiers in Physiology* (Vol. 9, Número NOV). Frontiers Media S.A.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01663>
- Taghian, T., Horn, E., Shazeeb, M. S., Bierfeldt, L. J., Tuominen, S. M., Koehler, J., Fernau, D., Bertrand, S., Frey, S., Cataltepe, O. I., Gounis, M. J., Abayazeed, A. H., Flotte, T. R., Sena-Esteves, M., & Gray-Edwards, H. L. (2020). Volume and Infusion Rate Dynamics of Intraparenchymal Central Nervous System Infusion in a Large Animal Model. *Human Gene Therapy*, 31(11–12), 617–625. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.288>
- Wang, D., Tai, P. W. L., & Gao, G. (2019). Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. En *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 18, Número 5, pp. 358–378). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0012-9>