XV Simposio de Investigación Genética Médica

TERAPIA GÉNICA DIRIGIDA A PACIENTES CON SORDERA ASOCIADA AL GEN *OTOF*: TRATAMIENTO DE VANGUARDIA.

Massa Ramos, Valeria Alejandra; Pérez Bolio, Santiago; Rodríguez Cantón, Ricardo Antonio; Valladares Achach, Paulina

Universidad Marista de Mérida, Licenciatura en Médico Cirujano

Palabras clave: Terapia génica, AAV1, OTOF, otoferlina

Introducción. Mutaciones el gen *OTOF* alteran la función y/o estructura de la otoferlina, proteína esencial para la transmisión sináptica de las células ciliadas internas. Se ha diseñado una terapia génica dirigida a restaurar la transmisión sináptica en la neuropatía auditiva asociada al gen *OTOF* mediante la introducción de una copia funcional del gen mediante vectores virales adenoasociados.

Objetivo. Describir la terapia génica AAV1-hOTOF como estrategia de restauración biológica en los fenotipos de pérdida auditiva asociado a mutaciones en el gen *OTOF*.

Métodos. Revisión literaria con enfoque descriptivo, transversal y retrospectivo entre los años 2020-2026 en PubMed, selección de 4 artículos sobre la intervención y descripción del diseño de la terapia génica específicamente con el vector AAV1-hOTOF en modelos preclínicos y ensayos clínicos con pacientes pediátricos. Se excluyeron estudios que reporten tratamiento de hipoacusias no asociadas a *OTOF*.

Resultados. En ensayos clínicos, la terapia génica dual utilizando el vector AAV1-hOTOF (adenovirus asociado tipo 1) fue aplicada de manera bilateral en cinco candidatos pediátricos y administrada por vía endoscópica a través de la membrana de la ventana redonda, correspondiendo a una dosis de 1.5 x 10^12 genomas vectoriales (vg) por oído, alcanzando una dosis total acumulada de 3.0 x 10^12 vg por paciente. Durante el seguimiento de 13 a 26 semanas se observaron mejoras funcionales y clínicas significativas, los umbrales medios de la respuesta del tronco encefálico (ABR) se redujeron a niveles de entre 50 y 85 dB en promedio de todos los pacientes; en desarrollo del habla y lenguaje, todos los pacientes mostraron incrementos drásticos en las puntuaciones de pruebas estandarizadas [1]. Otro ensayo clínico con seis candidatos pediátricos se aplicó de manera unilateral, durante el seguimiento a lo largo de 13 a 16 semanas se observaron mejoras funcionales y clínicas en cinco de los seis pacientes; el paciente #2 no mostró mejoría en la función auditiva (mantuvo ABR >95 dB) [2].

Discusión y conclusión. La terapia génica AAV1-hOTOF representa una intervención prometedora que aborda la causa molecular de la neuropatía auditiva, restaurando la función biológica de las células ciliadas internas [3]. Aunque los pacientes evidenciaron mejoras funcionales y objetivas significativas, la variabilidad en las respuestas individuales sugiere que no es infalible.

Referencias

1. Wang H, Chen Y, Lv J, Cheng X, Cao Q, Wang D, et al. Bilateral gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9: single-arm trial results. Nat Med. 2024;30(7):1898-904.
2. Lv J, Wang H, Cheng X, Chen Y, Wang D, Zhang L, et al. AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. Lancet. 2024;403(10441):2317-25.
3. Zeng F, Qi J, Wu C, Shu Y, Chai R. Treating hearing loss: From cochlear implantation to gene therapy. Adv Sci. 2025;12(41):e09960.