

GRANADA

CIENCIA ABIERTA

MARÍA DEL CARMEN GARRIDO



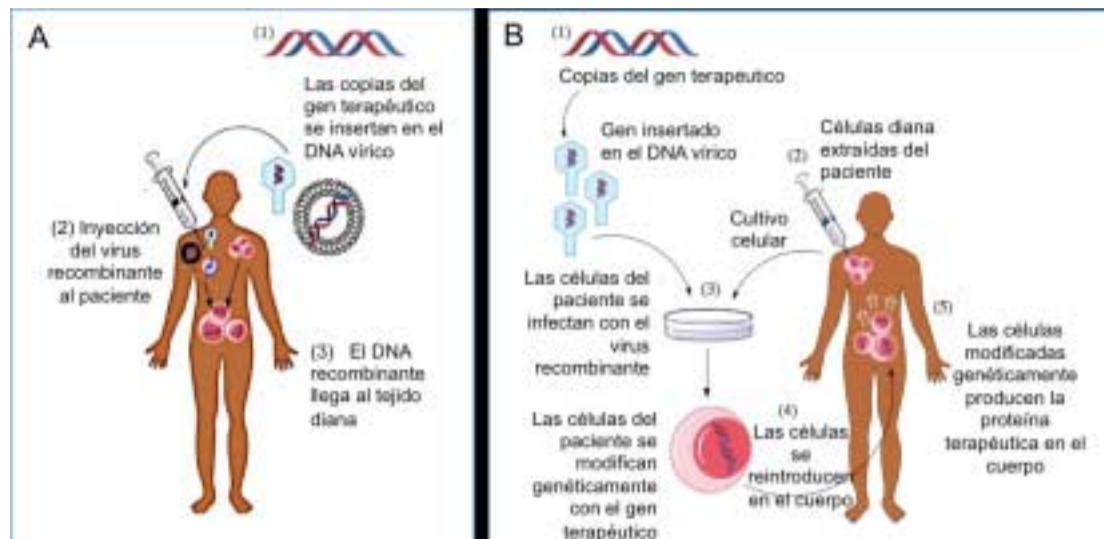
● Pese a los obstáculos, la terapia génica es una puerta abierta a la cura de varias enfermedades

Es posible que haya que agradecer a la pandemia por el Covid-19 el que los medios hablen de avances en investigación y temas genéticos. Gracias a la situación vivida, hemos aprendido a marchas forzadas en qué consiste la generación de una vacuna, sabemos que pueden ser de ADN (la de AstraZeneca o Johnson&Johnson), de ARN (la de Pfizer y Moderna) o basada en proteínas (la de SinoVac o Novavax) y confiamos en que con ellas estaremos más protegidos frente a posibles futuras infecciones. Sin embargo, pese a que este tipo de fármaco puede estar basado en material genético, no podría considerarse un tipo de terapia génica en sentido estricto.

La Agencia Americana del Medicamento (FDA) define la terapia génica como aquella que busca modificar o manipular la expresión génica o alterar las funciones biológicas de las células con intención curativa. Podrían identificarse tres grupos de mecanismos: aquellos que intentan reemplazar un gen defectuoso (que provoca una enfermedad genética) por la copia del gen sin alterar; aquellos que intentan inactivar un gen defectuoso para revertir la enfermedad y aquellos que introducen un gen nuevo o modificado para ayudar a tratar una enfermedad. En las vacunas para el coronavirus (o cualquier otro virus como la gripe o la hepatitis), en ningún caso intentan cambiar o alterar ningún gen, sino que, siguiendo el principio de cualquier vacuna, incluyen material biológico del virus para que nuestro sistema inmune lo detecte y reconozca en futuras infecciones y sea capaz de eliminarlo con una mayor eficiencia.

Aunque parezca novedoso, comenzó a escribirse sobre el concepto de terapia génica y su utilidad para curar enfermedades genéticas en 1972; no obstante no fue hasta 1990 en que tuvo lugar el primer ensayo clínico. El primer caso de éxito fue una niña de 4 años llamada

Ashanthi de Silva que tenía una inmunodeficiencia severa como causa de un defecto en el gen ADA (adenosina deaminasa). Se introdujo una copia funcional de este gen para restaurar su sistema inmune y permitir que tuviese una vida saludable libre de infecciones mortales. A pesar de la atmósfera de optimismo que generó este primer ensayo y de las pruebas siguientes para tratar otras enfermedades genéticas, años después se describió la muerte del primer paciente durante un ensayo clínico poniendo freno a las ilusiones



Estrategias para introducir material genético en la terapia génica (figura 1).

Riesgo y esperanza: TERAPIA GÉNICA

depositadas en esta terapia. Una de las dificultades de la terapia génica es que es necesario que el material genético que se introduce en el paciente vaya en el interior de un 'vehículo' (llamado vector) para que el sistema inmune no lo destruya antes de realizar su acción terapéutica. Diferentes tipos de vectores se han descrito hasta ahora; pero desde sus inicios la terapia génica utiliza vectores virales

a utilizar vectores no virales como nanopartículas o vectores poliméricos. Otro riesgo de la terapia génica es que afecte a la célula equivocada o que su efecto no dure lo suficiente en el tiempo. Para optimizar esto se están realizando mejoras sobre todo en el diseño del material genético que se introduce en el paciente. Ese material no solo contiene la región correcta del gen defectuoso sino que ade-

la inserción pueda favorecer el crecimiento de células anómalas, resultando finalmente en la aparición de un tumor. Existen dos estrategias principales de introducir este material genético (ver figura 1): bien aislando células del paciente y modificándolas en el laboratorio de forma controlada para luego introducir las en el individuo para que realicen su acción terapéutica (terapia génica ex vivo) o

mienta prometedora para el tratamiento de algunas enfermedades genéticas.

En concreto, se han conseguido grandes avances en inmunodeficiencias como en la deficiencia de ADA o en inmunodeficiencia severa combinada, ya que en estos casos, es relativamente sencillo extraer células madre sanguíneas para realizar la terapia génica ex vivo, fuera del paciente, y una vez corregido el defecto genético, se introducirán las células modificadas en el paciente. De esta manera se evita introducir el vector en el paciente, reduciendo efectos secundarios y otros efectos adversos. También se ha avanzado en los tratamientos de ceguera hereditaria como la amaurosis congénita de Leber. El ojo es un órgano 'immunoprivilegiado' ya que existen barreras que impiden que los virus que infectan a las células oculares viajen a otras partes del cuerpo. Esto facilita la utilización de vectores basados en virus, reduciendo el impacto que pueda tener la terapia génica en el resto del organismo. Un ejemplo lo tenemos en Noa, una niña de 12 años que fue recientemente tratada con éxito mediante terapia génica, lo que le permitió mejorar la visión y ya no necesita excesiva luz para ver o usar el braille para leer. Otra enfermedad para la que se está probando con éxito la terapia génica es para algunos tipos de atrofia muscular como el fármaco Evysdi que es un modificador del empalme génico para el gen SMN2 y que aumenta la producción de la proteína de la neurona motora que produce atrofia muscular espinal; así como tratamientos frente a diferentes tipos de hemofilias. También hay avances prometedores en terapias frente al cáncer, bien impidiendo que las células cancerígenas se dividan (reduciendo su potencial tumoral), bien atacándolas específicamente y produciendo su muerte, o bien programando al sistema inmune para que reconozca a estas células tumorales y las ataquen (inmunoterapia).



Noa, una niña de 12 años curada con terapia génica



La terapia génica, unas pinzas moleculares que dan esperanza.

(adenovirus o lentivirus) ya que un virus por definición, es un agente que porta material genético y que transfiere ese material a células hospedadoras (justo la función que se busca de un vector). El primer obstáculo a resolver es reducir la respuesta inmune del paciente frente a los vectores que serán usados para su terapia génica (justo lo contrario que buscaría una vacuna). Así, se ha ido trabajando y se ha reducido el impacto que los vectores tienen sobre el sistema inmune mediante el uso de virus atenuados, llegando incluso

más puede incluir regiones que ayuden a identificar la región específica del genoma en que debe integrarse dicho gen. También se están diseñando vectores con moléculas de reconocimiento específico en su superficie para que identifiquen las células concretas dañadas, minimizando los efectos secundarios en células vecinas. Finalmente, otro de los riesgos de la terapia génica que también hay que considerar es que es muy difícil de controlar el lugar exacto en el que se va a insertar el material genético y existe un riesgo de que

bien, de manera directa inoculando el material genético terapéutico al paciente mediante vectores, confiando que se insertará en las células adecuadas para realizar su función (terapia génica in vivo).

Pese a todas estas dificultades, hay que considerar que los pacientes susceptibles de recibir estos tipos de terapias son personas (la mayoría niños), con enfermedades muy graves, incapacitantes y casi siempre con mal pronóstico. Por tanto, a pesar de las dificultades y los riesgos asociados, la terapia génica es una herra-

En esta línea, se ha avanzado bastante en el tratamiento de algunos tumores como las leucemias, mediante los tratamientos CAR-T, que consisten en la modificación genética ex vivo de linfocitos T para que, tras su reintroducción en el organismo, sean capaces de reconocer y eliminar más eficientemente las células tumorales.

► **María del Carmen Garrido Navas** es doctora en Genética Humana, investigadora del grupo de biopsia líquida del Centro GENyO y genetista en CONGEN.