

TERAPIA GENÉTICA

La terapia genética se ha desarrollado como un método de acercamiento al tratamiento de las enfermedades humanas basado en la transferencia de material genético a las células de un individuo. Habitualmente la finalidad de esta transferencia de material genético es restablecer una función celular que estaba abolida o defectuosa, introducir una nueva función o bien interferir con una función existente. Así, las distintas estrategias de la terapia genética se basan en la combinación de tres elementos clave, el material genético a transferir, el método de transferencia y el tipo celular que incorporará dicho material genético. Inicialmente la atención se centró en el tratamiento de las enfermedades hereditarias monogénicas, pero posteriormente la mayor parte de los ensayos clínicos (más de cuatrocientos) han abordado el tratamiento del cáncer. En China se ha aprobado un producto genético para su comercialización: un *adenovirus* que transfiere la versión correcta del gen supresor de tumores p53. Y a finales de los 90, un grupo de niños con inmunodeficiencia combinada severa fue exitosamente tratado mediante la transferencia *ex vivo* a células de su médula ósea de la versión correcta del gen alterado, aunque algunos de estos niños han desarrollado más adelante síndromes linfoproliferativos por la activación de un oncogén en las células corregidas. La terapia genética humana es factible y puede ser útil, pero las herramientas necesitan ser perfeccionadas para que pueda llegar a formar parte del arsenal terapéutico habitual.

¿Qué es la terapia genética? ¿Cómo funciona?

Los genes en las células del cuerpo desempeñan una función importante en la salud. De hecho, un gen o genes defectuosos pueden enfermarlo. Teniendo esto en cuenta, por décadas los científicos han estado buscando maneras de modificar genes o de substituir genes defectuosos con genes saludables para tratar, curar o prevenir una enfermedad o afección médica.

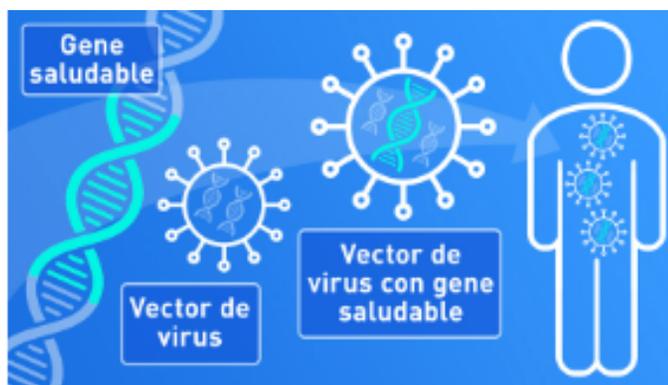
Estas investigaciones sobre la terapia genética finalmente están dando frutos. Desde agosto de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado tres productos de terapia genética, los primeros de su clase. Dos de ellos reprograman las células propias de un paciente para atacar un cáncer mortal, y el producto más recientemente aprobado ataca una enfermedad ocasionada por mutaciones en un gen específico.

¿Qué son las células y los genes? ¿De qué manera interactúan?

¿Cuál es la relación entre las células y los genes?

Las células son los componentes básicos de todos los seres vivos; el cuerpo humano está compuesto por billones de ellas. Al interior de nuestras células hay miles de genes que proporcionan la información para la producción de proteínas y enzimas específicas que conforman los músculos, los huesos y la sangre, lo que a su vez apoya funciones corporales tales como la digestión, la producción de energía y el crecimiento.

Cómo funciona la terapia genética



La terapia genética se puede realizar tanto como por dentro como por fuera del cuerpo. Esta infografía ilustra en términos simples cómo funciona la terapia genética dentro del cuerpo.

Algunas veces un gen es defectuoso o parcialmente incompleto desde el nacimiento, o puede cambiar o mutar durante la vida adulta. Cualquiera de estas variaciones puede interrumpir la manera en que se elaboran las proteínas, lo cual puede conllevar a problemas de salud o enfermedades.

Mediante la terapia genética, los científicos pueden hacer una de varias cosas dependiendo del problema existente. Pueden substituir un gen que esté ocasionando un trastorno de salud por uno sano; agregar genes que le ayuden al cuerpo a combatir o a tratar la enfermedad, o desactivar los genes que están ocasionando problemas.

Para insertar genes nuevos directamente dentro de las células, los científicos utilizan un medio conocido como un “vector”, que ha sido diseñado genéticamente para administrar el gen.

Los virus, por ejemplo, poseen la capacidad inherente para suministrarle material genético a las células y, por lo tanto, pueden ser utilizados como vectores. Sin embargo, antes de que un virus pueda utilizarse para transmitir genes terapéuticos a las células humanas este es modificado para remover su capacidad para ocasionar una enfermedad infecciosa.

La terapia genética se puede emplear para modificar las células al interior o por fuera del cuerpo. Cuando se hace al interior del cuerpo, un doctor inyectará el vector que porta el gen directamente a la parte del cuerpo que tiene las células defectuosas.

En la terapia genética que se utiliza para modificar las células fuera del cuerpo, se puede tomar sangre, médula ósea u otro tejido de un paciente, y se pueden separar tipos específicos de células en el laboratorio. El vector que contiene el gen deseado se introduce a estas células. Las células se dejan para que se multipliquen en el laboratorio y luego le son inyectadas nuevamente al paciente para que continúen multiplicándose y, con el tiempo, generar el efecto deseado.

Antes de que la terapia genética pueda salir al mercado...

Antes de que una compañía pueda lanzar un producto de terapia genética al mercado para uso en humanos, dicho producto debe ser puesto a prueba para garantizar su seguridad y efectividad de modo que los científicos de la FDA puedan considerar si los riesgos de la terapia son admisibles a la luz de los beneficios.

La terapia genética promete transformar la medicina y generar opciones para los pacientes que viven con enfermedades difíciles e incluso incurables. A medida que los científicos continúan logrando grandes avances en este tipo de terapia, la FDA está comprometida a ayudar a acelerar su desarrollo mediante el análisis oportuno de tratamientos innovadores que pueden salvar vidas.

Es muy probable que las expectativas sobre la terapia genética se hayan exagerado y que en ocasiones este entusiasmo haya impedido ver que en realidad continúa siendo una técnica experimental y no una terapia clínica establecida y eficaz. Los obstáculos que impiden el éxito clínico de la terapia genética tienen que ver más con las herramientas que con sus fundamentos. La expresión del transgén es fundamental para que una estrategia de terapia genética sea eficaz, particularmente en las destinadas a la corrección de alteraciones monogénicas heredadas. En la práctica se considera que el nivel de expresión de los genes transducidos a células somáticas desaparece en un breve periodo de tiempo o se mantiene de forma inconstante. No se conoce bien por qué se produce este fenómeno: tal vez porque existen mecanismos celulares que impiden una adecuada expresión de los genes o bien porque los promotores utilizados no son los adecuados y fallan. Además, los datos disponibles de experimentos preclínicos con respecto a métodos de estudio de la expresión de los transgenes son escasos y no concluyentes.

Otra de las grandes barreras en el desarrollo clínico de la terapia genética es la capacidad de llevar el transgén a la célula diana, sobre todo para el tratamiento del cáncer.

En la mayor parte de los casos los vectores disponibles tienen la capacidad de transducir tan solo una pequeña minoría de células cuando se administran intratumoralmente y no son efectivos en llegar a las células tumorales tras la administración sistémica. Esta limitación puede ser parcialmente superada por agentes de terapia génica que induzcan un fuerte efecto de vecindad, como la activación de profármacos o la inmunoterapia génica.

En general, los factores necesarios para conseguir que la terapia génica sea efectiva no son diferentes que para otras modalidades terapéuticas nuevas. Incluyen los factores técnicos (la distribución y expresión genética), clínicos (eficacia y seguridad terapéutica) y factores socioeconómicos. Se está realizando un enorme trabajo en la actualidad para mejorar la capacidad de los vectores para transducir células de forma segura y específica, para aumentar la capacidad de regulación de la expresión del transgén por los promotores y para mejorar el conocimiento de las condiciones más adecuadas para la transferencia génica. Aún así, todavía es necesario un gran esfuerzo para conseguir el éxito final. Los resultados de la terapia génica deben tener beneficios que pesen más que los riesgos y debe ofrecer ventajas sobre los tratamientos convencionales, solo así puede llegar a ser aceptada en la práctica médica general.

Referencias:

Ruiz Castellanos, M; Sangro, B. (2005). Recuperado de:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000100002

U.S. FOOD & Drug (s/f) ¿Qué es la terapia génica? ¿Cómo funciona? Recuperado de:

<https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/que-es-la-terapia-genetica-como-funciona#top>