

A hand holding a magnifying glass over a DNA double helix structure. The magnifying glass is held by a thumb and index finger, and the lens is focused on a section of the DNA helix. The background is a soft, out-of-focus blue and white. The DNA helix is rendered in a light beige color with a textured, beaded appearance.

La terapia génica, una opción de tratamiento prometedora para enfermedades incurables

La terapia génica es, posiblemente, una de las áreas más impactantes de la Medicina en estos momentos, generando grandes expectativas como motor de un innovador modelo terapéutico, al ofrecer nuevas oportunidades a los pacientes que viven con enfermedades difíciles e, incluso, incurables. Aunque, actualmente, sólo está aprobada una pequeña cantidad de estas terapias, su utilización en la práctica clínica comienza a ser ya realidad.

El objetivo fundamental de la terapia génica consiste en añadir, eliminar o corregir material genético para tratar una enfermedad. Al modificar las instrucciones que se da a las células para la producción de proteínas, la terapia génica trata la enfermedad a nivel genético, a diferencia de la mayoría de tratamientos convencionales, menos específicos y más dirigidos a los síntomas.

El material genético de un individuo posee en torno a 20.000-25.000 genes y contienen la información para construir y mantener las células de un organismo y transmitir los rasgos genéticos a la siguiente generación.

El material genético está basado en moléculas de ADN o ARN que permiten instruir a las células a crear proteínas. El ADN ayuda a almacenar la información genética mientras que la función del ARN radica en convertir las instrucciones genéticas contenidas en el ADN en un formato que ayude a las células a construir las proteínas correctas.

De ahí, que las distintas estrategias de la terapia génica giran en torno a la combinación de tres elementos clave, el material genético a transferir, el método de transferencia y el tipo celular que incorporará dicho material genético. El tipo de enfermedad, el gen terapéutico al que se dirige y el objetivo final del tratamiento desempeñan un papel crucial para decidir qué tipos de terapia génica y qué técnicas utilizar.

Desde el comienzo de los primeros experimentos hace más de 50 años hasta ahora, la terapia génica ha tenido un éxito limitado en el tratamiento de enfermedades humanas, sin embargo, en los últimos años se han dado grandes pasos en este campo gracias a los avances de la genética y la bioingeniería que permitieron manipular vectores para la entrega de material extracromosómico a las células diana. Aunque, de momento, solo se ha aprobado el uso de una pequeña cantidad de terapias génicas su utilización en la práctica clínica comienza a despegar.

Con la terapia génica, explica el **Dr. Jordi Barquinero**, jefe del grupo de investigación en Terapia Celular y Génica del Hospital Vall d'Hebron, "ha pasado como con los trasplantes, al principio no funcionaban como se esperaba. Durante mucho tiempo, la terapia génica no produjo los resultados esperados, aunque han sido muchos los investigadores que han trabajado a fondo para comenzar a obtener frutos, gracias a un mayor conocimiento de las enfermedades y a la mejora de los vectores que, al principio, eran más rudimentarios. Ahora, su diseño y fabricación han mejorado bastante al igual que los procedimientos para introducirse eficazmente en las células. Todos estos cambios han ido sumando y ha dado lugar a la situación actual con una recopilación de importantes éxitos".

Función y utilidad de la terapia génica

La terapia génica, por otra parte, no existiría sin modelos animales. Muchos conceptos biológicos que la sustentan, y especialmente aquellos que utilizan herramientas inmunológicas, surgen de estudios con animales. A partir de ahí, el primer ser humano en recibir tratamiento de terapia génica, en 1990, fue una niña de 4 años con una enfermedad de inmunodeficiencia hereditaria grave. La transferencia del material genético se suele realizar mediante el uso de vectores virales que utilizan sus capacidades biológicas

propias para entrar en la célula y depositar el material genético. A la hora de construir un vector viral se eliminan los genes de dicho virus y se sustituyen por el gen terapéutico, lo que potencia la eficacia del virus para entrar en las células y se eliminan los riesgos de su propagación.

En el momento actual, los vectores disponibles más eficaces son los de tipo viral. Los más utilizados son los adenovirus, seguidos por los retrovirus y virus adenoasociados.

Enfermedades que responden

Las posibilidades de la terapia génica son muy prometedoras. Los ensayos clínicos en personas han demostrado cierto éxito en el tratamiento de algunas enfermedades, como: inmunodeficiencia combinada severa, hemofilia, ceguera causada por retinosis pigmentaria y leucemia, entre otras.

La primera aplicación que arrojó resultados terapéuticos más prometedores fue el tratamiento de inmunodeficiencias hereditarias como es el caso de la 'enfermedad de los niños burbuja', como indica la presidenta de la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (SET-GyC), **Dra. Gloria González Aseguiñolaza**, además subdirectora del

Tipos de Terapia Génica

Por un lado, según el tipo de células objeto del tratamiento se distingue entre terapia génica somática y germinal. La primera tiene como objetivo la corrección de un defecto genético en células somáticas, es decir, aquellas que no son ni espermatozoides ni óvulos. Un tratamiento genético, por ejemplo, en células pulmonares, nerviosas, musculares, sanguíneas o hepáticas está dirigido a corregir defectos genéticos en estos tejidos u órganos, pero estas células no se transmiten a los descendientes, puesto que la línea germinal del paciente tratado no está manipulada.

Mientras, en la terapia germinal se produce una transferencia genética a las células que producen óvulos o espermatozoides. Con esta técnica se evita la transmisión de la patología tratada a los descendientes del paciente.

Por otra parte, y en función del método de aplicación que se emplee existen, básicamente dos grandes grupos, como explica el Dr. Barquinero. Se consideran terapias 'in vivo' aquellas en las que el vector se administra directamente, a través de una inyección, a células del paciente que no se dividan como es el caso de tratamientos para el hígado, sistema nervioso, distrofia muscular de Duchenne, la retina, etc.

En la terapia 'ex vivo', tras obtenerse las células, se manipulan en el laboratorio en cultivo y cuando están modificadas genéticamente se trasplantan de nuevo. Funciona muy bien en patologías hematológicas, para enfermedades del hígado, del sistema nervioso central o el músculo como la enfermedad de Duchenne.



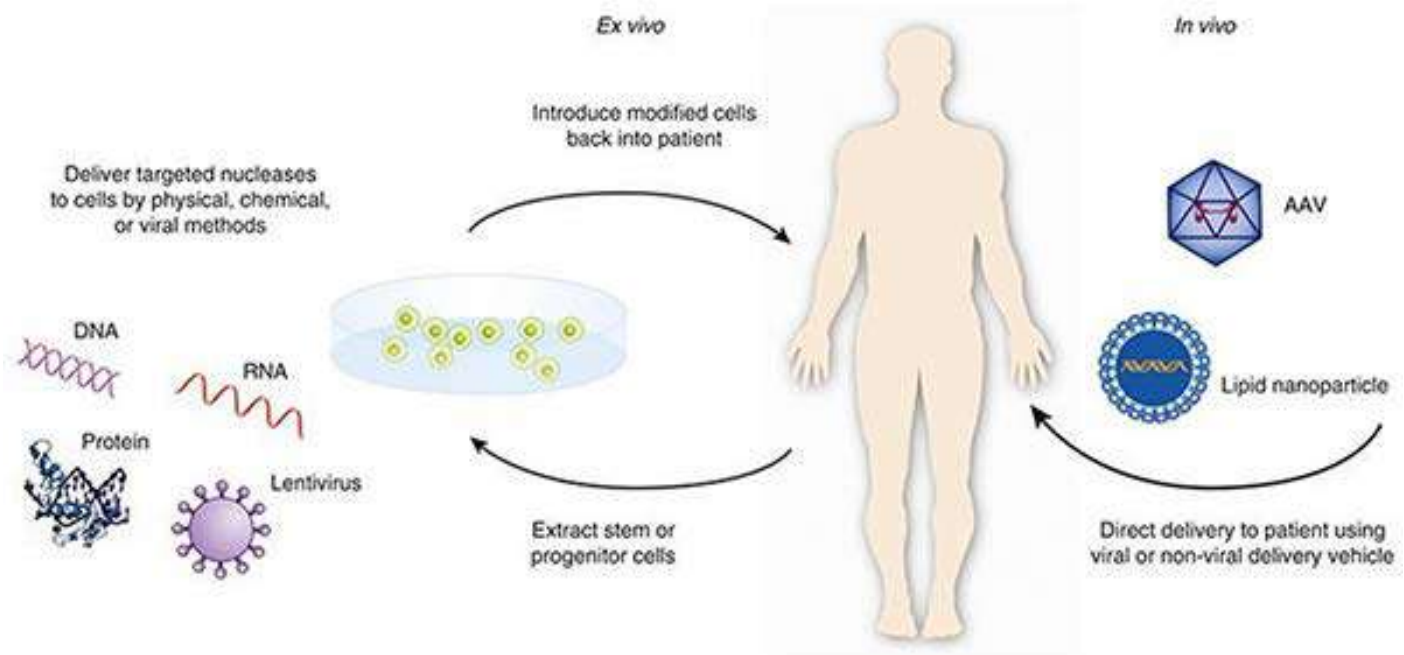
Cima Universidad de Navarra. "En este caso, lo que se hace es extraer las células madre de la médula ósea, se transforman mediante un vector que integra en las células del paciente el gen que les falta y se vuelven a inyectar".

Asimismo, como explica, por su parte, el Dr. Jordi Barquinero, "las hematológicas representan uno de los modelos de éxito para esta terapia, aunque no el único. Además de terapias dirigidas al hígado, hay otro para enfermedad retiniana, que es también un buen modelo debido a sus



características que la hacen muy atractiva, al ser un tejido muy localizado, muy poco extenso y accesible. Además, existe un tipo de vector que va muy bien para este tipo de célula retiniana e, incluso, ya se dispone de medicamentos en esta línea".

También hay ensayos clínicos que funcionan para la distrofia muscular de Duchenne y para la atrofia muscular espinal. En cuanto al cáncer se ha producido un desarrollo espectacular con los CAR-T, "una mezcla de terapia génica y celular", como explica la Dra. González Aseguinolaza: "Aunque, en estos tratamientos sea la célula la que produce el efecto terapéutico, si no se modifican genéticamente con un vector no se va a lograr que funcione el tratamiento. Las células T inyectadas en el individuo, tal cual, no van a producir ningún resultado, hay que modificar previamente el material genético, por ello se puede considerar un híbrido entre terapia génica y celular".



Este gráfico muestra los dos tipos principales de terapia génica. La ilustración de la izquierda indica la terapia génica ex vivo, en la que las células se modifican fuera del cuerpo y luego se entregan al paciente.

Caso de éxito Terapia génica: Anemia de Fanconi

Un claro ejemplo de éxito de terapia génica se encuentra en el tratamiento de la patología ‘Anemia de Fanconi’, como han coincidido en señalar los expertos consultados. Se trata de una enfermedad rara genética por insuficiencia en la médula ósea que provoca que los afectados se vayan quedando progresivamente sin células madre en dicho tejido y, como consecuencia, el número de células que circulan en sangre periférica va descendiendo. Ello da lugar a anemias severas, sangrados por falta de plaquetas e infecciones recurrentes. Asimismo, estos pacientes tienen una mayor predisposición a desarrollar tumores, sobre todo, hematológicos, y en edades avanzadas, sólidos.

Investigaciones prometedoras han sido llevadas a cabo a través del programa, EUROFANCOLEN, coordinado por el **Dr. Juan Bueren**, investigador del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), junto con el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y el IIS de la Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD).

Este trabajo, que fue publicado en ‘Nature Medicine’, está enfocado a los pacientes con Anemia de Fanconi que no poseen un donante familiar y que tienen mutaciones en el gen FANCA, que es el que está afectado en la mayoría de los que sufren esta enfermedad. En esta investigación se demuestra por primera vez la posibilidad de realizar un nuevo procedimiento de terapia génica basado en la movilización de las células madre del paciente desde la médula ósea a la sangre. De esta manera se pueden recoger las células de la propia sangre a través de un procedimiento de aféresis, realizado en las Unidades de Hematología Pediátrica de los Hospitales Niño Jesús de Madrid o Vall d’Hebron de Barcelona.

Como explica, al respecto, el Dr. Bueren a IM Médico, *“hace unos seis años pusimos en marcha en colaboración con investigadores del Hospital Niño Jesús, del Vall d’Hebrón, y, en general, con una red de investigación en Anemia de Fanconi que existe en España, un ensayo clínico en fase I de terapia génica. Tras comprobar en modelos experimentales que las células madre corregidas tenían una ventaja de crecimiento frente a las no corregidas, apostamos por infundir las células en los pacientes sin ningún tipo de acondicionamiento, es decir, como si se tratara de una simple transfusión sanguínea. Pudimos observar poco a poco que, en la mayor parte de los pacientes infundidos, las células corregidas iban prendiendo en la médula ósea y al cabo de los meses iban llegando a la sangre periférica”*.

Los resultados alcanzados hasta ahora son bastante prometedores, según subraya el experto. *“A lo largo del quinto año de seguimiento hemos visto que en los pacientes en los que se infundieron las células corregidas, la proporción de estas en sangre periférica es superior al 60-70%, solo queda una proporción residual de un 30% aprox. de células no corregidas en aquellos pacientes en los que los injertos han sido más elevados”*, añade.

Se abren así nuevas expectativas para el tratamiento de los pacientes con Anemia de Fanconi, tras comprobarse que la terapia génica puede ser eficaz para el abordaje de esta enfermedad. El hecho de que no sea necesario administrar quimioterapia como paso previo a la infusión de las células en los pacientes permite que éstos puedan abandonar el hospital a los dos o tres días de la autotransfusión de sus células corregidas.

El vector lentiviral desarrollado por el Consorcio CIEMAT/CIBERER/IIS-FJD cuenta con la designación de medicamento huérfano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) y ha sido licenciado a la empresa Rocket Pharmaceuticals.

Ahora, desde EEUU se ha puesto en marcha un nuevo ensayo clínico en fase II, global, internacional, a través del cual se están infundiendo a pacientes de diversos hospitales pediátricos de distintos países (EEUU, Reino Unido y España). *“Estamos a la espera de que se concluya el reclutamiento y el seguimiento previsto de los pacientes con la intención de que se convierta, en un plazo de dos a tres años, en un tratamiento clínico aprobado tanto por la FDA como por la EMA para afectados por la Anemia de Fanconi”*, concluye el Dr. Bueren.

Las distintas estrategias de la terapia génica giran en torno a la combinación de tres elementos clave, el material genético a transferir, el método de transferencia y el tipo celular que incorporará dicho material genético

Diferencia con otras terapias

Diferenciar claramente lo que es terapia génica de otras como la terapia celular es una labor ardua en estos momentos de eclosión de terapias avanzadas. *“Esta última se refiere, en concreto a células que, de alguna manera, han sido tratadas, bien por manipulación genética, una expansión de las células, selección de células madre que después se han diferenciado a algún tipo celular in vitro, en el laboratorio, antes de administrarse a los pacientes”*, especifica el Dr. Jordi Barquinero.

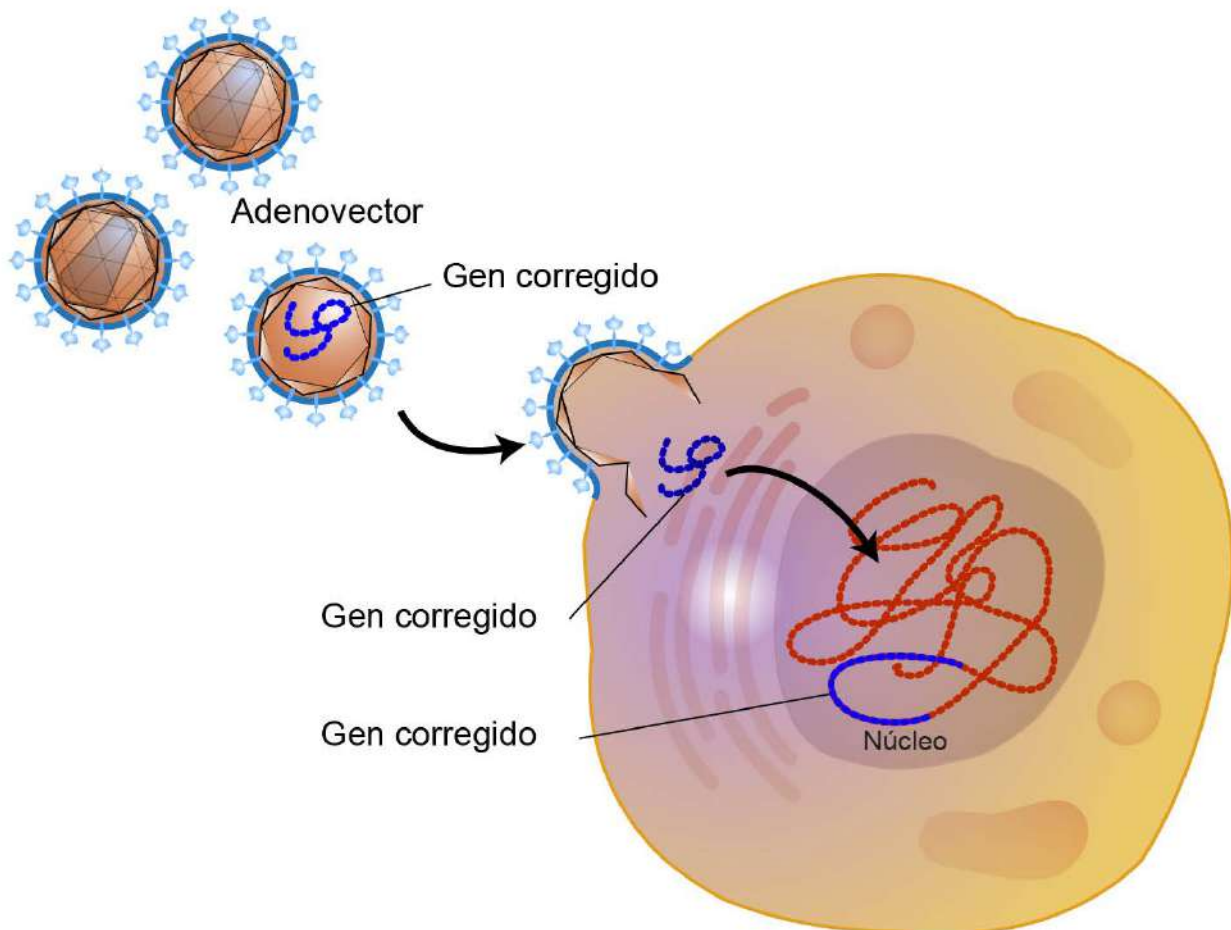
Al respecto, la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular realizó, recientemente, una revisión al concepto de terapia génica, según señala la Dra. González Aseguiñolaza: *“Hasta ahora, la denominación se centraba en la utilización de material genético para curar una enfermedad. Ahora, se ha ampliado más allá de introducir material genético y abarca también el silenciar o modificar el componente genético del paciente, siempre con la finalidad de curar una enfermedad, pero no solo mediante la administración del gen terapéutico.*

Asimismo, bajo este contexto, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) también ha aclarado conceptos en términos farmacológicos.

-Medicamentos de terapia génica: contienen genes que producen un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Funcionan insertando genes «recombinantes» en el cuerpo, generalmente para tratar una variedad de enfermedades, incluidos trastornos genéticos, cáncer o enfermedades a largo plazo. Un gen recombinante es un fragmento de ADN que se crea en el laboratorio y reúne ADN de diferentes fuentes.

-Medicamentos de terapia de células somáticas: contienen células o tejidos que han sido manipulados para cambiar sus características biológicas o células o tejidos que no están destinados a ser utilizados para las mismas funciones esenciales en el cuerpo. Pueden usarse para curar, diagnosticar o prevenir enfermedades.

-Medicamentos de ingeniería de tejidos: contienen células o tejidos que han sido modificados para que puedan usarse para reparar, regenerar o reemplazar tejido humano.



Terapia genica. Fuente, NIH

Línea evolutiva de la Terapia Génica



¿Qué se puede esperar de la técnica?

El número de ensayos clínicos aumentó sustancialmente de 2006 a 2017. Los autores observaron un crecimiento particularmente notable tanto en los ensayos patrocinados por la industria como en aquellos que involucran campos especializados del desarrollo de fármacos, que incluyen oncología, hematología, oftalmología y neurología.

No obstante, como señala la Dra. González, "no todos los pacientes que sufren una enfermedad genética pueden ser candidatos a un ensayo clínico con este tipo de terapia, ya que existen unos criterios de inclusión y de exclusión. Por ejemplo, en el caso de que la enfermedad esté muy avanzada y nos surgen dudas sobre la aplicación del tratamiento, los pacientes quedan excluidos hasta obtener una evidencia clara de su efectividad".

Actualmente, los principales retos a los que se enfrenta la terapia génica pasan por la identificación de genes causantes de enfermedades, la administración dirigida del gen terapéutico específicamente a los tejidos afectados y la prevención de efectos secundarios (como una respuesta inmunitaria) en el paciente.

Otro importante desafío es el de su alto coste, lo que, a juicio de la presidenta de la SETGyC, "en estos momentos supone un problema. Primero necesitamos que funcionen bien para que el paciente, realmente, se pueda beneficiar de ello, pero también tenemos que trabajar en la reducción de los costes del tratamiento". La esperanza del Dr. Barquinero es que el alto precio de estas terapias "sea solo al principio y que, a medida que se implanten se vayan abaratando".

Terapia Génica en España

Se podría decir que España se encuentra entre los 10 primeros países europeos en cuanto al desarrollo de productos de terapia génica. "Es uno de los campos de la investigación donde contamos con grupos muy potentes", subraya la Dra. González.

El problema sigue siendo la inversión para dar el paso a la clínica, y de eso se adolece en España. Suelen ser inversores extranjeros los que se encargan de sacarlo adelante. En ello coincide el Dr. Barquinero, "Hay grupos de investigación muy potentes, sin embargo, estamos lejos de la inversión y de los recursos necesarios que vemos en otros países como Holanda, Alemania o Reino Unido, Francia e, incluso, Italia, porque no se

invierte la misma proporción de PIB, además de que los recursos públicos van a la baja".

Otro gran obstáculo es el de conseguir personal y la financiación de sus sueldos, lo que dificulta enormemente la labor de los Grupos de Investigación, "algunos de los cuales no tiene más remedio que renunciar a su actividad diseñada, pese a su entusiasmo que, en muchas ocasiones, es el principal motor de la actividad investigadora", lamenta este experto.

"La idea inicial -añade el Dr. Barquinero- suele partir de un Grupo Académico que cuenta con recursos públicos procedentes de la Universidad u otras instituciones relacionadas con la investigación, sin embargo, cuando se avanza en el trabajo y se llega al ensayo clínico, es cuando empiezan a flojear los recursos debido además a los altos costes que conlleva este tipo de pruebas. Es entonces cuando se echa mano, en muchas ocasiones, del capital privado, que se hace cargo de los derechos del producto y de su desarrollo. También se manejan a través de Spin off, que, suelen acabar siendo compradas si el producto que manejan es potente y con futuro". +

España se encuentra entre los 10 primeros países europeos en cuanto al desarrollo de productos de terapia génica y cuenta con grupos de investigación muy potentes
