

RESUMEN

La Terapia Génica es una metodología que aborda la inserción de material genético en un individuo para tratar una enfermedad ya sea de forma directa (*in vivo*) o indirectamente, a través del uso de células como vehículo de liberación (*ex vivo*). La aplicación de este procedimiento conlleva la aparición de riesgos, por lo cual ha despertado un gran dilema ético. Hasta el momento, en humanos, solo se ha practicado la terapia somática y a pesar de que se ha avanzado considerablemente en las investigaciones y ensayos, aún existen problemas que limitan su uso. Tal es el caso del empleo de vectores virales que pueden causar inflamación y toxicidad en el tejido hospedero. La posibilidad de aplicación de la Terapia Génica depende de múltiples factores como son : tipo y patrón de herencia, tipo de mutación, tamaño del gen, control génico y tejido donde se manifieste la enfermedad. A pesar de las dificultades que aún se presentan, existe un consenso a favor de la aplicación de este procedimiento, siempre y cuando los beneficios sean mayores que los riesgos. La terapia germinal ha sido rechazada por muchos científicos porque sus ventajas no compensan los peligros asociados a la misma, además de que existen alternativas terapéuticas con el mismo potencial y que no comparten los mismos riesgos. Hasta el momento, se han realizado varios protocolos clínicos de Terapia Génica y los resultados han sido prometedores lo que posibilita la continuación de su aplicación en un futuro inmediato.

INTRODUCCION

A raíz del conocimiento de que las funciones biológicas están determinadas por la información que portan los genes, es que surge en la década de los 80, la Terapia Genética. El desarrollo de este campo estuvo respaldado por la posibilidad de aislar los genes, modificarlos e insertarlos en un organismo defectuoso posibilitando que el mismo pudiera ejercer una función de la que carecía con anterioridad. De manera, que este término responde al hecho de que las consecuencias del mal funcionamiento de un gen (la aparición de una enfermedad) puede eliminarse permanentemente si se sustituye el gen dañado.

Hasta hace algunos años, la aplicación de estos procedimientos terapéuticos constituían un sueño, pues no existía el conocimiento básico de cómo actuaban los genes. Por el contrario, en la actualidad, existen múltiples estudios que han aportado evidencias experimentales a favor de la aplicación de la Terapia Génica.¹ Esta ciencia, aun en sus primeros pasos, apunta hacia una estrategia alternativa que permitirá en un futuro aportar soluciones a una amplia gama de enfermedades.

El uso de la Terapia Génica puede traer consecuencias beneficiosas, pero también graves para las personas tratadas y para las futuras generaciones. El uso de este procedimiento tiene implicaciones sociales y éticas que han generado gran preocupación al personal médico e investigadores especialistas en el tema. Para entender los principios propios que rigen la deliberación ética referida a la Terapia Genética es imprescindible el conocimiento de los aspectos técnicos generales del procedimiento.

Por lo anteriormente expuesto, nos proponemos revisar algunos aspectos técnicos de la Terapia Génica, como una nueva forma terapéutica, a la vez que damos algunas consideraciones bioéticas de interés. De manera que este trabajo explica en qué consiste la Terapia Génica humana y las principales estrategias de aplicación, los problemas asociados con su uso y se analizan algunas implicaciones sociales y éticas que tendría el uso irracional de este procedimiento.

DESARROLLO

Terapia génica. Definición y métodos de aplicación

No existe aún un consenso en relación con la definición exacta de la Terapia Génica; según Lacadena se puede definir de dos formas: La primera definición considera que este procedimiento se basa en la administración deliberada de material genético en un paciente con la intención de corregir un defecto genético específico; mientras que la segunda, considera que la Terapia Génica es una técnica terapéutica mediante la cual se inserta un gen funcional en las células de un paciente humano para corregir un defecto genético o para dotar a las células de una nueva función. La primera definición solo enmarca los protocolos encaminados a corregir los defectos genéticos de algunas enfermedades monogénicas recesivas; sin embargo,

no incluye una serie de procedimientos que se sale de esta línea y que hoy en día se están realizando; la segunda definición tiene como desventaja que enmarca la realización de tratamientos que no son propiamente terapéuticos, pero que se presentan enmascarados como tal. El traspaso de los límites del concepto de Terapia Génica puede tener una gran trascendencia social. De ahí que algunos autores opinen que la utilización amplia del concepto puede ser considerada una forma de hacer más aceptables procedimientos de ingeniería genética humana que de otro modo podrían contar con una mayor oposición social.² En este sentido, Soutullo considera que resulta más apropiado definir la Terapia Génica como la modificación genética de células de un paciente para tratar alguna enfermedad. Está claro que este concepto no elimina de forma radical los problemas antes señalados, pero deja explícito los usos de la Terapia Génica con fines terapéuticos y deja fuera utilidades preventivas o eugenésicas no propiamente curativas.

El mayor problema de la Terapia Génica tiene como base la existencia de dos tipos de intervenciones sobre la base de las células que sean blancos del procedimiento: la Terapia Génica germinal y la Terapia Génica somática. La de tipo germinal tiene como objetivo eliminar radicalmente las enfermedades que son producidas por defectos en algún gen mediante la sustitución del gen dañado en el individuo y en su descendencia. Este resultado se alcanza realizando la modificación genética de las células embrionarias implicadas en la formación de óvulos y espermatozoides. Este procedimiento no ha sido aplicado en humanos; pero, sin dudas, la posibilidad de su aplicación constituye un problema de carácter científico y ético, pues existen limitaciones en relación con la tecnología para la manipulación de este tipo de células y además esta modificación pasaría a todas las células de la descendencia. Por su parte, en la terapia somática se modifican las características genéticas de las células que no son germinales; es decir, las que pertenecen a un tejido adulto por lo que las consecuencias genéticas de este procedimiento no son transmitidos a la descendencia. En la actualidad, los protocolos clínicos de Terapia Génica que se han llevado a cabo han sido de terapia somática, la terapia germinal no está autorizada en ningún país.

Aunque, en teoría, la terapia génica podría aplicarse también a las células germinales, las evidencias apuntan hacia la aplicación de la Terapia Génica somática durante algunos años. Sin embargo, no cabe duda de que con el progreso de la terapia somática se obtendrá un dominio más amplio de la misma y esto puede contribuir al desarrollo de la terapia germinal.

Para llevar a cabo la Terapia Génica somática es necesario introducir los productos génicos en el tejido diana y existen dos formas de alcanzar este objetivo: 1) la Terapia Génica *ex vivo*, mediante la cual se usan células modificadas genéticamente *in vitro* con el sistema de expresión deseado, que portan la información genética deseada y luego se implantan en el organismo receptor y 2) la Terapia Génica *in vivo*, que se lleva a cabo por el tratamiento directo de las células hospederas *in situ* con vectores, ya sean virales o no virales, que expresan el o los genes de interés terapéutico.

Ambos tipos de terapia, *in vivo* y *ex vivo*, usan vectores, virales o no virales, que expresan el gen o los genes de interés terapéutico. Los vectores no virales incluyen liposomas, ADN desnudo y complejos ADN-proteínas, mientras los vectores virales derivan de virus que se atenúan con el objetivo de prevenir la infección destructiva en los tejidos diana. Los vectores no virales, aunque se prefieren desde el punto de vista de la bioseguridad, son menos eficientes que los virales. De ahí que la principal desventaja de la terapia *in vivo* está dada por el uso, en la mayoría de los casos, de los vectores virales. El uso de estos sistemas de expresión conlleva a la modificación funcional de las células infectadas y la evaluación de estas modificaciones son extremadamente complejas e incompletas cuando las células modificadas son las del organismo hospedero. La principal inconveniencia que se deriva del uso de vectores virales incluye la seguridad de su utilización, pues se conoce que estos vectores pueden causar inflamación y toxicidad en el tejido hospedero.

CONCLUSIONES

La Terapia Génica es una gran promesa para el futuro, aplicable a una variedad de enfermedades que han estado fuera del alcance de la terapia convencional, como es el caso del tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC),

donde no han sido eficientes algunos métodos por la carencia de un sistema de dispensación eficiente que cruce la barrera hematoencefálica, los efectos asociados con la administración sistémica y la inestabilidad de las moléculas. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos hasta ahora realizados, demuestran que resulta factible la aplicación de la terapia génica, tanto *in vivo* como *in vitro*. De hecho, en el caso de la liberación de NGF mediante el implante de fibroblastos, se ha planteado que resulta factible la aplicación de otros ensayos clínicos. Si bien, la aplicación de la Terapia Génica de manera inmediata resulta prometedora, todavía quedan aspectos en los que hay que profundizar.

Actualmente, la cuestión de los vectores de transferencia de genes es uno de los problemas técnicos más importantes que se presenta y que hasta ahora ha limitado la obtención de resultados satisfactorios. Definitivamente, se necesita el desarrollo de vectores de nuevas generaciones para solucionar los problemas de bioseguridad implícitos al utilizar la Terapia Génica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Lacadena JR. Terapia Génica. Disponible en: http://www.cnice.es/tematicas/genetica/1999_04_01.html [06/05/2006]

Soutullo D. Terapia génica ayer y hoy. 2002. Disponible en: <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/tgdaniel.htm> [20/03/2007]

Bedate CA. Terapia Genética, en Romeo, C.M. (Ed.), Genética Humana. Fundamentos para el estudio de los efectos sociales de las investigaciones sobre el genoma humano, Cátedra de Derecho y Genoma Humano, Fundación BBV-Diputación Foral de Bizkaia, Bilbao: Universidad de Deusto; 1995, p. 260-261.

García R, Alberti E, Castellanos MR. Terapia génica *ex vivo* en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol. 2003;36 (11): 1073-1077.

García R, Alberti E. Parkinson's Disease:a perfect target for Gene Therapy.In: Trends in Gene Therapy Research. Ed: Redberry G. 2005, p 1-22.

Lu Y. Recombinant adeno-associated virus as delivery vector for gene therapy - a review. Stem Cell Dev. 2004;13: 133-145.

Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei A.A. Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy. CA Cancer J Clin. 2005;55: 178-194.

Smith AD, Kozlowski DA, Bohn M, Zigmond MD. Effect of AdGDNF on dopaminergic neurotransmission in the striatum of 6-OHDA-treated rats. Exp Neurol. 2005;193: 420-426.

Dettweiler U, Simon P. Points to consider for ethics committees in human gene therapy trials. Bioethics . 2001;15:491-500.