



LA TERAPIA GÉNICA SE CONJUGA EN PRESENTE

La terapia génica humana es la transferencia de material genético a un individuo con fines terapéuticos. El desarrollo de la terapia génica en los últimos 30 años ha sido un camino complejo y lleno de retos, acumulando un alto número de resultados negativos. Sin embargo, el avance de la investigación y el desarrollo de nuevas alternativas han hecho que actualmente la terapia génica ocupe una posición central en el mercado farmacéutico.



Dolores Pérez Méndez, Clinical Documentation & Advanced Therapy Unit Head en Sermes CRO

LA TERAPIA GÉNICA TIENE COMO OBJETIVO MITIGAR UNA ENFERMEDAD

que no responde o responde parcialmente a tratamientos de terapia farmacológica y para ello se utilizan métodos de ingeniería genética que consiguen reemplazar el gen causante de una enfermedad por una copia sana de un gen, o bien inactivar el gen causante de una enfermedad que no funciona de manera correcta o introducir un gen nuevo o modificarlo en el cuerpo para ayudar a tratar una enfermedad. Actualmente la terapia génica está implicada en el abordaje terapéutico de un amplio espectro de enfermedades que abarca desde enfermedades raras, al cáncer o enfermedades infecciosas como la Covid-19.

Desde agosto de 2019, se han aprobado 22 medicamentos de terapia génica por las Agencias Reguladoras Nacionales de distintos países, y, según datos del *clinicaltrials.gov*, actualmente hay más de 3.700 ensayos clínicos de terapia génica activos en más de 200 países. La mayor parte de los estudios están enfocados al cáncer y trastornos genéticos e inmunológicos.

TERAPIA GÉNICA IN VIVO Y EX VIVO

Las estrategias de terapia génica somática se clasifican en 2 categorías, la terapia génica *in vivo* se produce cuando la modificación genética de las células del individuo tiene lugar dentro del cuerpo y la terapia génica *ex vivo* cuando la modificación genética de las células se produce fuera del cuerpo del individuo y posteriormente se introducen en el paciente (*Figura 1*). La terapia génica se lleva a cabo mediante diferentes estrategias, y la elección de una u otra estrategia dependerá del objetivo que se quiera alcanzar.

La estrategia de **inhibición** consiste en el bloqueo de la expresión de genes que pueden resultar tóxicos para

el organismo. Esta estrategia es de enorme utilidad para enfermedades con una actividad genética inadecuada como el cáncer (inhibición de la expresión de oncogenes, inhibición de neovascularización, etc.) o enfermedades de transmisión genética en las que el daño está producido por la expresión de un gen que debería estar silenciado o expresado en menor intensidad. La estrategia de **sustitución** se lleva a cabo cuando el objetivo es reemplazar un gen defectuoso por una copia normal del mismo. Esta estrategia es clave para el tratamiento de enfermedades raras monogénicas en las que la causa de la enfermedad es un gen defectuoso que debe ser sustituido por una copia normal del mismo. Y por último la **introducción** de material genético que permita a la célula sintetizar una proteína que tenga un efecto terapéutico nuevo. Esta estrategia es necesaria cuando el objetivo es impedir la replicación de un virus, en estos casos puede introducirse un nuevo gen que suponga un obstáculo para a replicación vírica o en estrategias de vacunación que permitan la inmunización al introducir un antígeno viral.

TRES TIPOS DE VECTORES

Para llevar a cabo la transferencia de material genético a un individuo es necesario el uso de vectores. Los vectores son sistemas que ayudan en el proceso de transferencia del material genético exógeno al interior de la célula diana. Los vectores pueden ser de 3 tipos: virales, no virales y combinados.

Los **métodos no virales** utilizando sistemas químicos y físicos para la introducción el material genético en las células, son métodos más económicos y fáciles de producir, son más seguros, pero menos eficientes que los vectores virales e incluyen algunas técnicas como liposomas, electroporación o microinyección.



Los **métodos virales** emplean virus para transportar el material genético al interior de las células. Las principales ventajas de este tipo de vectores es que es un método más eficiente y pueden insertar una cantidad grande de material genético y que pueden transducir un gran número de partículas virales, pero presentan inconvenientes de seguridad como las posibles mutaciones insercionales y la respuesta inmunitaria del individuo. Los virus más usados son los adenovirus, virus adenoasociados, retrovirus, lentivirus y poxvirus.

Los **métodos combinados** consisten en usar virus mejorados genéticamente, con ciertas modificaciones que les hagan carecer de las limitaciones asociadas con la seguridad del proceso y así generar virus modificados con baja infectividad, baja o nula capacidad de replicación y sin posibilidad de recombinación con el material genético de la célula huésped.

¿QUÉ APLICACIONES TIENE LA TERAPIA GÉNICA?

La aplicación de terapia génica al **cáncer** ha abierto un abanico de posibles dianas terapéuticas para combatir los tumores. Las estrategias de terapia génica para el tratamiento del cáncer son muy variadas: estimulación de la protección natural del sistema inmunitario. Por ejemplo: CVAX es una vacuna generada a partir de células tumorales autólogas modificadas con el fin de estimular colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), se utiliza en el cáncer de pulmón y de próstata. En pacientes con melanoma maligno se ha usado la IL-24 para potenciar la respuesta del sistema inmunitario al tumor o las vacunas TRICOM que también contienen genes inmunoestimuladores insertados en virus vaccina o de viruela aviar modificados, o la modificación de los linfocitos T para que

ataquen directamente a las células tumorales (CAR-T). Otras estrategias como la destrucción de células tumorales, inhibición de la expresión de oncogenes o activación de la expresión de genes supresores de tumores (como el p53) también se han aplicado en pacientes con cáncer.

La estrategia de terapia génica para el tratamiento de **enfermedades infecciosas** se basa en la inserción de genes que permitan la inhibición del agente infeccioso o bien en la generación de vacunas que prevengan la infección, como en el caso de las vacunas frente al nuevo coronavirus SARS-COV-2, la mayor parte de las vacunas contra el SARS-COV-2 actualmente aprobadas están diseñadas utilizando estrategias de terapia génica. El virus del papiloma humano (VPH) puede tratarse mediante la generación de queratinocitos inmortalizados mediante la transfección del material genético del VPH en queratinocitos primarios humanos. Para el virus de la hepatitis B se ha evaluado una estrategia de terapia génica basada en el uso de oligonucleótidos antisentido frente a gen del antígeno de superficie (HBsAg), inhibiendo su expresión, y como consecuencia inhibiendo la replicación del virus.

La terapia génica ha abierto una puerta a la esperanza en el tratamiento de **enfermedades neurodegenerativas** tan complejas como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. Existen evidencias científicas para pensar que la terapia génica puede brindar beneficios terapéuticos a personas que sufran estas patologías. Se han realizado estudios en enfermedad de Parkinson empleando terapia génica mediante el uso de virus adenoasociados para transferir el gen del ácido glutámico descarboxilasa (GAD), que produce ácido γ -aminobutírico (GABA) a partir de glutamato. Se ha visto que la producción de GABA mejora las puntuaciones motoras en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson.



Así mismo la transferencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa, que transforma la levodopa en dopamina, es también otra estrategia estudiada como posible tratamiento para incentivar la mejoría clínica de estos pacientes. Para el abordaje de la enfermedad de Alzheimer, que se caracteriza por la acumulación en el cerebro de placas de la proteína β -amiloide aberrante, se han desarrollado nanocomplejos utilizando la técnica de edición genética CRISPR/Cas9 para aliviar los síntomas de la enfermedad.

Las patologías que históricamente se asocian a la terapia génica son los **trastornos hereditarios**, quizás porque fue esta la primera aplicación en la que se evaluó el tratamiento de pacientes con terapia génica. La inmunodeficiencia combinada severa es un trastorno autosómico recesivo que se produce por la deficiencia de adenosina-desaminasa (ADA). El tratamiento de terapia génica se basa en una técnica *ex vivo* que consiste en la obtención de células madre hematopoyéticas de los pacientes (células que tienen capacidad para generar cualquier tipo de célula sanguínea) e introducirles una copia normal del gen ADA a través de un vector viral y transferir de nuevo las células al paciente.

La fibrosis quística es un trastorno hereditario autosómico recesivo por una mutación en el gen CF, que codifica la proteína CFTR (regulador de la conductancia transmembrana) que afecta a las glándulas exocrinas. La terapia génica diseñada para el tratamiento de esta patología se basa en vectores adenovirales que transportan una copia del gen normal a las células epiteliales del pulmón. También se ha experimentado con el uso de

liposomas como vectores. El desarrollo de estas terapias para el tratamiento de la fibrosis quística aún se encuentra en etapas experimentales tempranas, pero es un ejemplo más del amplio abanico de aplicación que tiene la terapia génica.

NUEVAS APLICACIONES

El desarrollo de la terapia génica ha sido exponencial en los últimos 30 años hasta llegar al día de hoy, donde algunos medicamentos ya están comercializados y otros desarrollos se encuentran en estadios avanzados. Uno de los principales desafíos de la terapia génica desde los comienzos ha sido su alto coste, sobre todo en el contexto de las enfermedades raras donde el número de pacientes a tratar siempre es bajo. En los últimos años el desarrollo de la inmunoterapia basada en terapia génica para el tratamiento del cáncer ha abierto un nuevo abanico de posibles aplicaciones clínicas más allá de los trastornos genéticos o las enfermedades raras (Figura 2).

El desarrollo de la terapia génica es uno de los grandes hitos de la medicina moderna ya que permite la manipulación del genoma de un individuo haciendo posible la transferencia de información genética con reveladoras aplicaciones terapéuticas en pacientes que carecen de otras alternativas o con alternativas menos eficaces. La terapia génica es capaz de abarcar aplicaciones clínicas que van desde el tratamiento de enfermedades hereditarias raras a enfermedades infecciosas o degenerativas más comunes, así como para el tratamiento del cáncer ☺