



VIRUS Y TERAPIA GÉNICA

Introducir un gen en una célula, eliminarlo o incluso corregir un error en el genoma son actividades rutinarias para quien se dedica a la investigación biomédica. La modificación genética tiene un sinfín de aplicaciones, no solo nos permite generar modelos in vivo o in vitro de diferentes enfermedades, sino que también nos posibilita realizar pruebas de drug screening e incluso se puede utilizar en calidad de medicamento, siendo este el caso de los fármacos de terapia génica.

Daniel Maeso Miguel, Biomédico del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo

LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA GÉNICA son un tipo de medicamento de terapia avanzada y han supuesto una revolución en la medicina tal y como la conocemos, permitiéndonos tratar enfermedades que hasta ayer no tenían cura. Se trata de medicamentos asociados a una complejidad científica y una tecnología muy elevada, lo que hace que su escalado farmacéutico y puesta en el mercado sea un camino laborioso y costoso, que se acentúa y complica cuando los encargados de definir las estrategias regulatorias, tanto de las compañías como de las agencias, tienen dudas a la hora de definir con precisión qué es un plásmido de ADN, qué es un vector viral o que es un exón.

En el último año 2021 se realizaron un total de 3180 ensayos clínicos en los que se utilizó la Terapia Génica, siendo un 67,4 % de los mismos pertenecientes a la investigación contra el cáncer según el *Journal of Gene Medicine*. En la gran mayoría de estos ensayos (73,5 %) se utilizan vectores virales, pero cabe destacar que también hay investigación puntera en otro tipo

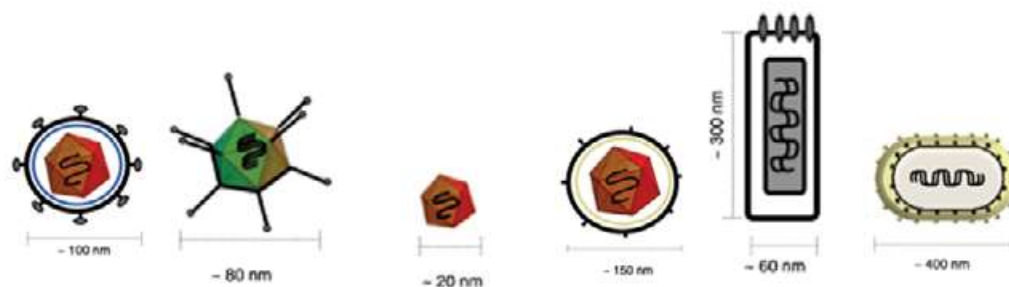
de vehículos para transportar genes, como pueden ser pequeñas vesículas lipídicas.

Esta situación debe hacernos reflexionar, pues en la ciencia está el conocimiento y la tecnología necesaria para generar estrategias eficaces en el tratamiento de enfermedades de base genética, y cada vez está más claro que en un futuro no muy lejano los medicamentos de base biotecnológica van a ser los protagonistas, pero para poder abordarlo, es necesario profundizar en la formación biológica y biotecnológica de los profesionales de la industria, quiénes tienen que ser capaces de hacer llegar este tipo de productos a la sociedad, garantizando siempre la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

¿QUÉ ES LA TERAPIA GÉNICA? USO DE VECTORES VIRALES

A nivel conceptual, el principal objetivo de los medicamentos de terapia génica es insertar un gen funcional en las células de un paciente, corrigiéndose así el





	Retrovirus/ Lentivirus	Adenovirus	Virus adenoasociados	Herpes virus	Baculovirus	Poxvirus
Genoma	RNA	ADN	ADN	ADN	ADN	ADN
Envuelta	si	no	no	si	si	si
Estabilidad	baja	alta	alta	baja	moderada	moderada
Tamaño de ADN a transportar	~ 7,5 kb	~ 7,5 – 35 kb	~ 4,7 kb	~ 30 – 40 kb	~ 30 kb	~ 25 kb

defecto genético causante de la enfermedad. La finalidad de la transferencia de material genético es restablecer una función celular que estaba abolida o defectuosa, introducir una nueva función o bien interferir con una función ya existente. Asimismo, este tipo de modificaciones pueden realizarse *in vivo* o *ex vivo*.

Actualmente, aunque existen multitud de estrategias para llevar a cabo la modificación genética de las células, suelen dividirse en dos grandes grupos: estrategias de modificación genómica en las que se utilizan vectores virales o aquellas en las que no se utilizan vectores virales. Siendo las más eficaces las primeras.

La transferencia del material genético no es cosa sencilla, en primer lugar, no se puede introducir dentro de las células un gen sin más, se degradaría y sin la presencia de una serie de elementos reguladores no se podría expresar. De esta manera, el gen debe de ir embebido en un vector o plásmido, el cual

es una cadena de ADN circular que consta de secuencias reguladoras que permiten la expresión del gen de interés dentro de la célula, por ello lo denominamos vector de expresión. En segundo lugar, para hacer

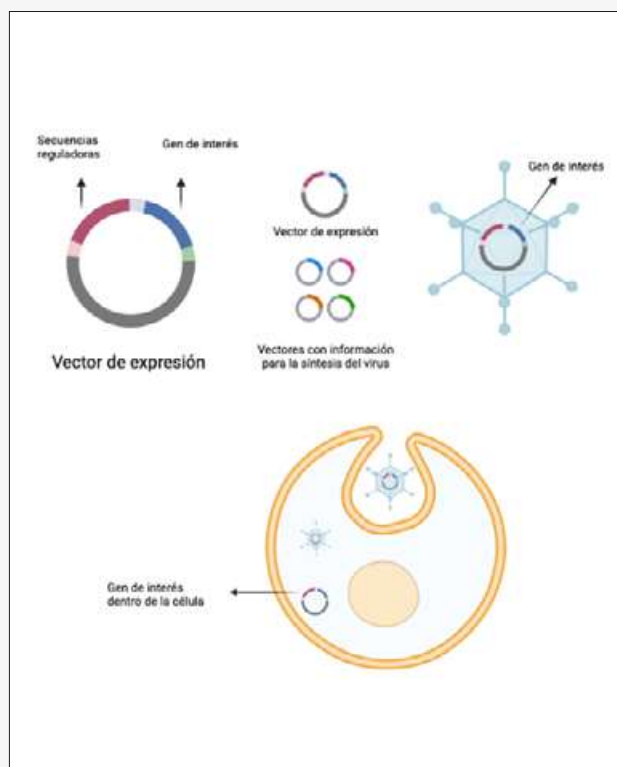
llegar este vector hacia el interior de las células de manera eficaz se necesita de un vehículo específico, este “transportador” será un virus. Los virus que se utilizan en la terapia génica son virus modificados, los cuales son capaces de infectar las células, pero no replicarse, por lo tanto, no son patógenos.

Existen diferentes familias de virus que se utilizan en Terapia Génica, pudiendo destacar los adenovirus y virus adeno-asociados (su material genético es ADN) y los retrovirus y

lentivirus (ARN), y otros menos utilizados, pero no por ello menos importantes como los virus del herpes simple, los baculovirus o poxvirus. El material genético que llevan en su interior no es lo único que les diferencia, los retrovirus están compuestos por una membrana



'El principal objetivo de los medicamentos de terapia génica es insertar un gen funcional en las células de un paciente, corrigiéndose así el defecto genético causante de la enfermedad'



lipídica de la cual carecen los adenovirus y los adenoasociados, pero que sí está presente en los herpes virus. En la tabla que se muestra se recogen las principales diferencias entre los diferentes tipos de virus.

La elección de una familia u otra de virus para uso clínico depende de varios factores:

1. de la seguridad biológica asociada al virus,
2. la capacidad de producirse a gran escala
- 3) su estabilidad
4. la toxicidad generada en el paciente receptor y
5. la eficiencia de la expresión del gen de interés, que viene dada por lo eficaz que sea el vector de expresión.

Una vez se ha elegido el tipo de virus con el que transportar el gen de interés y se ha diseñado el vector de expresión, el siguiente paso es la producción a gran escala del fármaco. Para producir gran cantidad de copias del virus, es necesario la utilización de líneas celulares, en este ámbito las más utilizadas por su fácil manejo, bajo coste y eficacia son las células HEK 293-T. Después se debe de recolectar y eliminar cualquier tipo de detrito celular utilizando técnicas de clarificación como centrifugados o la microfiltración. Para obtener la mayor cantidad de virus posible en un volumen reducido será necesario concentrarlo mediante ultracentrifugaciones y finalmente purificarlos mediante cromatografía.

A día de hoy, son numerosos los retos que se presentan en el proceso de purificación y concentración de los vectores virales y creciente es la investigación en la generación de diferentes estrategias para solventar los problemas y conseguir así una producción industrial más eficaz, abaratándose los costes de producción de los vectores virales y consigo los precios de los medicamentos finales.

EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA GÉNICA

La primera terapia génica que utilizó vectores virales fue desarrollada en el año 1979 por el doctor Martin Cline. Mediante esta terapia se intentó tratar un tipo de talasemia severa introduciendo *ex vivo* el gen de β -globina en dos pacientes, sin obtener resultados positivos. No sería hasta el año 1990 cuando se aprobaría el primer fármaco de terapia génica, el cual consiste en un retrovirus portador de la información genética para el gen recombinante ADA (adenosina desaminasa) para el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada severa (SCID por sus siglas en inglés). La aplicación de este fármaco es *ex vivo*, para llevarlo a cabo se extraen células de la propia médula ósea del paciente y se modifican en el laboratorio para posteriormente infundírselas de nuevo.

Otro ejemplo de tratamiento *ex vivo*, muy conocido y extendido es aquel que utiliza células CAR-T para el tratamiento de leucemias y linfomas. Las células CAR-T son linfocitos T modificados en el laboratorio mediante vectores virales, los cuales introducen en estas células la información genética codificante para un receptor anti-CD19, el cual reconoce a las células malignas del tumor que expresan CD19 y promueve su destrucción.

Cada vez es más creciente la investigación no solo en la generación de nuevas terapias, sino también en la mejora de la producción de los vectores virales, haciendo de la terapia génica y la utilización de virus modificados algo muy prometedor y sobresaliente.

CONCLUSIÓN

La terapia génica es ya una realidad, el número de ensayos y de fármacos aprobados van a ir incrementándose exponencialmente en los próximos años, lo que hará necesario adquirir por parte de la industria, agentes sanitarios, y agencias regulatorias el conocimiento necesario para poder fabricar, analizar, liberar, ensayar, registrar, evaluar y hacer un seguimiento post comercialización de este tipo de medicamentos ☺