

## Editorial

# Terapia génica: Diez años de esperanzas

Macià Tomàs Salvà

A caballo de las décadas de 1960 y 1970, los avances de la biología celular y molecular, genética, virología y biología tumoral establecieron una base técnica y conceptual para un enfoque nuevo y más directo de las enfermedades genéticas, dirigido a corregir el propio defecto génico en lugar de actuar sobre las consecuencias metabólicas que este acarrea. El novedoso método partía de las hipótesis de que las técnicas de biología molecular no sólo permitirían la identificación de los defectos genéticos responsables de la enfermedad si no que conducirían también a la corrección de los genes alterados o a su sustitución por genes normales y funcionales.

Han transcurrido ya diez años desde la introducción de células modificadas genéticamente en pacientes humanos y ocho desde el primer ensayo de terapia génica en dos niñas aquejadas de una grave inmunodeficiencia hereditaria. Los ecos de aquella información - divulgada profusamente por los medios de comunicación - alimentaron esperanzas sobre las posibilidades de esta nueva forma de enfrentarse a la enfermedad. Sin embargo, si aquellos primeros ensayos fueron satisfactorios, otros muchos iniciados posteriormente han dado resultados menos alentadores de manera que se ve con más claridad la distancia que nos separa de su utilización habitual.

La terapia génica se nos presenta, pues, como una esperanza terapéutica de gran utilidad, destinada a revolucionar los

conceptos de la terapéutica farmacológica clásica en un amplio espectro de patologías. Basada en la introducción de material genético en las células de un individuo con el fin de curar, aliviar o prevenir una enfermedad, dos son los tipos de terapia génica: la de células somáticas, que sólo afecta al individuo enfermo, y la de línea germinal que, al dirigirse a las células reproductoras, modificaría el patrimonio genético de la descendencia. Esta última modalidad es inadmisiblemente ética porque sus consecuencias sobre el futuro de nuestra especie son imprevisibles. Así, todos los protocolos aprobados se basan en la transferencia de células somáticas.

Las enfermedades preferidas por los terapeutas génicos son el cáncer, las infecciones víricas como el SIDA, o los procesos debidos a defectos en un sólo gen conocido y localizado (hemofilia, distrofia muscular de Duchenne, deficiencia de ADA, talasemia, anemia falciforme, enfermedad de Gaucher o hipercolesterolemia familiar). En un futuro más lejano no se descarta la actuación sobre procesos de patrón hereditario más complejo, en los que intervienen múltiples genes, como podrían ser la arteriosclerosis, la obesidad, la diabetes o ciertas alteraciones psíquicas.

Un requisito obvio para que una enfermedad sea susceptible de terapia génica es que se conozca con detalle el gen responsable y su función. De ahí la importancia del proyecto Genoma Humano cuyo fin único es conocer la estructura y localización de todos y cada uno de los cien mil genes que constituyen nuestra esencia molecular.

El primer ensayo de terapia génica para una enfermedad genética se realizó en dos niñas estadounidenses con deficiencia del enzima adenosindeaminasa (ADA), un grave trastorno hereditario caracterizado por una profunda depresión del sistema inmunitario y una gran susceptibilidad a las infecciones. El equipo dirigido por el doctor Michael Blaese introdujo copias

normales del gen ADA en linfocitos T, de fácil obtención, cultivo y transducción. Después de varios ciclos de tratamiento, las niñas llevan una vida absolutamente normal.

La deficiencia de ADA es, no obstante, extremadamente rara. Otros equipos de investigadores se han centrado en procesos más comunes como la fibrosis quística, que afecta uno de cada 2500 nacidos, o la hipercolesterolemia familiar.

Más de la mitad de los protocolos de terapia génica aprobados son para el cáncer. Las estrategias empleadas son de resultados desiguales y de índole diversa que pueden resumirse en cuatro grupos: las que usan genes para potenciar el sistema inmune en su lucha contra el tumor; las que emplean genes suicidas para destruir las células cancerosas; las que utilizan genes de resistencia a quimioterápicos y, por último, las que se basan en la actuación directa sobre los mecanismos responsables de la transformación cancerosa, es decir, sobre los oncogenes y antioncogenes. Precisamente, en los próximos meses se comercializará en los Estados Unidos el primer fármaco contra el cáncer basado en la genética: la herceptina. Esta sustancia se ha demostrado eficaz contra las neoplasias de mama al bloquear los receptores HER-2/neu de las células tumorales e impedir el acoplamiento de los factores de crecimiento. Más allá de su eficacia contra el cáncer de mama, la herceptina marca un hito en la historia de la lucha contra el cáncer ya que es el

primero que demuestra que los tratamientos genéticos contra el cáncer son productos útiles en la práctica médica.

La terapia génica es, sin duda, el umbral de una nueva medicina que muy probablemente alcanzará su madurez y se generalizará en los primeros decenios del próximo milenio. Según el profesor Jean Dausset, descubridor de los antígenos de histocompatibilidad, premio Nobel de Medicina de 1980 y académico de honor de nuestra corporación, el florecimiento de la terapia génica es equiparable al que se vivió en la década de los 60 con los trasplantes. En realidad, el objetivo de los trasplantes es proporcionar genes normales para recuperar funciones perdidas; exactamente lo que pretende la terapia génica.

El potencial de esta nueva tecnología es inmenso pero no debe esperarse demasiado de ella a corto o medio plazo. La eficacia de la transfección es todavía muy baja, muchos genes parecen apagarse y dejan de funcionar con el tiempo y quedan por resolver muchas cuestiones, no sólo de índole técnica o científica, sino también ética. Como dijo un ilustre científico, la investigación se compone de pasos hacia delante y de pasos hacia atrás; tan solo hay que procurar que los pasos hacia delante sean de mayor envergadura que los que se dan hacia atrás. Una norma que, de momento, se cumple en una terapia con la que el DNA, por obra de la inteligencia humana, adquiere un aspecto que la naturaleza no le tenía destinado; el del medicamento.