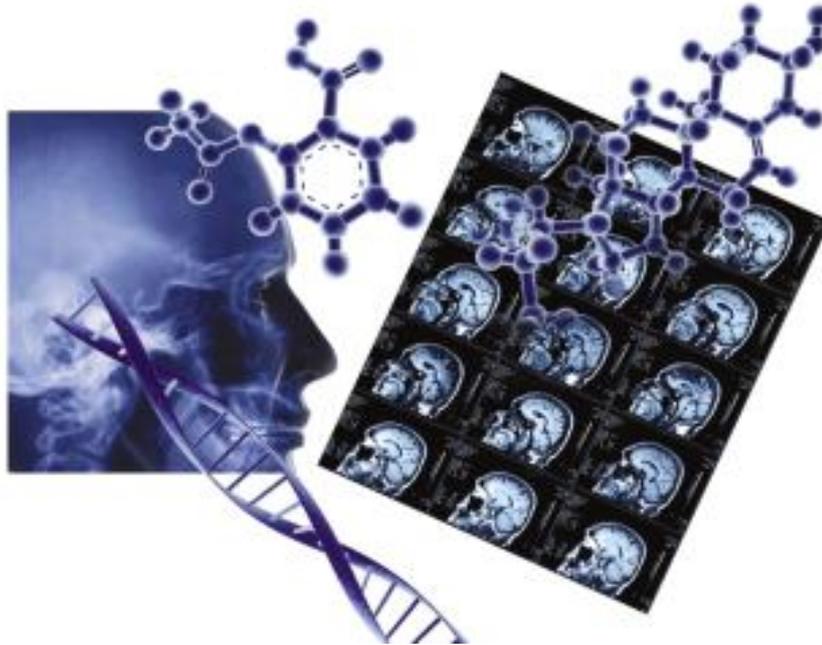


Universidad de Ciencias Médicas
Facultad de Ciencias Médicas “Manuel Fajardo”
Unidad Docente Policlínico Universitario “Rampa”



Trabajo presentado a la Jornada Científica

Título: La terapia génica y sus aplicaciones

Autor: Fabián Valdés Paredes
Estudiante de Medicina
2do Año

Tutor: Dr. Adolfo Peña Velázquez
MsC en Enfermedades Infecciosas
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Auxiliar de la Facultad de Ciencias Médicas “Manuel Fajardo”

Año 2013

Resumen

Los avances en el conocimiento de la genética humana y el desarrollo de la biotecnología se vinculan a la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades. La terapia génica es uno de estos tratamientos; se basa en la transferencia de material génico a las células de un individuo. Por lo novedoso que es aún el tema, este trabajo se propone conocer qué elementos caracterizan la terapia génica, por lo que se hizo una revisión bibliográfica de numerosas fuentes de información impresas y digitales, de las cuales se presentan 33 citas. La terapia génica puede ser una opción para curar, pero existe preocupación a nivel mundial en torno a su uso por las implicaciones éticas que se pueden derivar producto de la manipulación de los genes.

Palabras Clave: Terapia génica, Terapia Génica somática, Terapia Génica Germinal, Enfermedades genéticas, Transferencia génica, Ética.

Introducción

La genética es la rama de la biología que trata de la herencia y la variación. Esta disciplina abarca el estudio de las células, los individuos, sus descendientes, y las poblaciones en las que viven los organismos. La genética humana estudia las bases de la variabilidad y herencia biológicas en la especie humana.

Desde la década del 70 del siglo pasado, hubo una tendencia en las investigaciones médicas al estudio de los genes por ser estos las unidades funcionales de la herencia, ya que se conoce que gran cantidad de enfermedades poseen un factor genético involucrado y que la etiología está en la presencia de uno o varios genes dañados, o de mal funcionamiento.^{1, 2}

Las terapias capaces de corregir esos problemas tendrían que identificar cuál es el gen afectado causante de la patología y realizar algún tipo de microcirugía molecular para corregir el defecto, no sólo en una, sino en los millones de células que forman un individuo, o a lo sumo en el órgano o sistema en que se expresa el gen.

Hasta no hace mucho era imposible pensar en abordar intervenciones a ese nivel, pero las técnicas modernas de investigación desarrolladas por el Proyecto Genoma Humano, ofrecen oportunidades sin precedentes para el estudio de la biología humana y de las enfermedades.^{1, 3}

A fines de la década de los 80 del siglo veinte comenzó a cobrar fuerza el desarrollo del Proyecto Genoma Humano, que se inició en 1990 por el Departamento de Energía y los Institutos de la Salud de Estados Unidos. Se programó para completarlo en el año 2005; en abril del 2000, se anunció públicamente la terminación del primer borrador del genoma humano secuenciado que localizaba a los genes dentro de los cromosomas, en el 2001 las revistas científicas Nature y Science, publicaron la secuenciación definitiva del Genoma Humano, con un 99.9% de fiabilidad.^{4, 5}

Los progresos en las tecnologías empleadas y las demandas de los científicos adelantaron la fecha, el logro, considerado por muchos como el avance científico más importante hasta hoy alcanzado, se completó definitivamente en el 2004. Se pudo determinar que el tamaño del genoma humano era de 3000 millones de pares de nucleótidos distribuidos en 23 pares de cromosomas.^{4,5}

El genoma humano es la información contenida en los cromosomas, que hacen que el ser humano sea como es y que se pueda diferenciar de otros seres vivos; es lo que da identidad a cada individuo y tiene que ver con la historia genética así como también con rasgos físicos y psicológicos que puedan estar determinados de antemano. Dicho de otro modo, es la totalidad de la información genética contenida en las células humanas, tanto en el núcleo como en las mitocondrias.⁶

Además permite identificar los genes cuyas alteraciones son la base de enfermedades genéticas conocidas, como el albinismo, la hemofilia, la fibrosis quística, enfermedad de Canavan, daltonismo y muchas más. Las investigaciones del genoma posibilitan descubrir también mutaciones en genes que predisponen al individuo para contraer enfermedades comunes de causas complejas, como la diabetes, el cáncer, la artritis, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades mentales, entre otras; también permite ahondar en el conocimiento sobre la interacción entre el genoma y el medio ambiente, como factores de enfermedades comunes del ser humano.⁷

Los conocimientos originados a través del Proyecto de Genoma Humano y disciplinas como la ingeniería genética, la biomedicina y la biotecnología están propiciando la experimentación y aplicación de distintos procedimientos terapéuticos, y han dado un gran impulso a la terapia génica como alternativa que en el futuro podría brindar curación a distintas enfermedades.

Problema Científico:

La importancia del tema hace evidente la necesidad de indagar y profundizar sobre aspectos relacionados con la terapia génica, lo que conlleva al planteamiento de algunas interrogantes: ¿En qué consiste la terapia génica?

¿Cómo se aplica? ¿Qué enfermedades se pueden tratar con terapia génica?
Para responderlas este trabajo se plantea los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Caracterizar la terapia génica como una alternativa de tratamiento para diversas enfermedades.

Objetivos específicos:

1. Identificar los tipos de terapia génica.
2. Identificar qué enfermedades pueden ser tratadas con terapia génica.

Desarrollo

TERAPIA GÉNICA. CONCEPTOS RELACIONADOS.

Definición de terapia génica:

Desde la década de 1990 se manejó el concepto de terapia génica. Particularmente autores como Felgner y Rhodes, 1991; Anderson, 1992; Roemer y Friedman, 1992; Pyeritz, 1992; Kart y Broker, 1994 y Friedman, 1996 la definieron como “el resultado de la observación de que ciertas enfermedades, entre ellas, particularmente el cáncer, resultan de daños genéticos específicos”; por su parte para Wolf y Lederberg, 1994, “es la aplicación de principios genéticos para el tratamiento de enfermedades humanas y está sustentada en la tradición fármaco-quirúrgica de la medicina”.⁸

Otras definiciones también aparecen en la literatura, se muestran a continuación algunas más:

Larcher dice, “es la administración deliberada de material genético en un paciente humano con la intención de corregir un defecto genético específico”.⁹

De acuerdo a Lacadena, “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”¹⁰.

Para investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México y del Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Salud Pública de Cuernavaca, México, “la terapia génica consiste en el tratamiento, prevención o eliminación de alguna enfermedad mediante la transferencia de ADN o el uso de genes para reemplazar algún gen que esté alterado, que codifiquen para un antígeno de origen infeccioso, tumoral, o para moléculas inmunoregulatoras de la respuesta inmune como: citocinas y quimiocinas, concepto formulado por varios.”¹¹

Catedráticos de la Universidad de Castilla La Mancha expresan “terapia génica es la parte de la terapéutica que utiliza material genético en el tratamiento de enfermedades; intenta modular la función celular, pudiendo corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un gen al modificar la expresión de proteínas”.⁶

Básicamente, la terapia génica o genoterapia, se basa en un conjunto de procedimientos que permitan la inserción de genes sanos o normales dentro de las células de un organismo, mediante las llamadas Tecnologías de Transferencia de Genes, así se busca solucionar un gran número de enfermedades genéticas que hasta hoy no tienen solución. El término terapia génica unifica los principios de la farmacología con los de la genética.

Objetivos de la terapia génica.

La terapia génica se concibió en sus inicios como una técnica para tratar únicamente enfermedades genéticas hereditarias, pero en la actualidad se investiga y se aplica de forma experimental en el tratamiento de otros padecimientos. Entre los objetivos que persigue la terapia génica se pueden referir:^{4, 12, 13}

- Tratar de complementar o sustituir un gen defectuoso introduciendo otra copia normal de éste en las células.
- Inhibir o bloquear el funcionamiento de aquellos genes cuya intervención contribuye al desarrollo de la enfermedad.
- Introducir material genético que permita a la célula sintetizar una proteína que tenga un efecto terapéutico nuevo (por ejemplo introducir en las células copia de un gen que obstaculice la replicación de un virus, o que estimule el sistema inmune para que actúe frente a tumores, enfermedades infecciosas, acelerar la reparación de heridas, etc.)

Para utilizar la terapia génica como alternativa terapéutica se requiere el cumplimiento de ciertos requisitos que la justifiquen, se pueden mencionar entre ellos los siguientes:¹²

- No debe existir ningún otro tipo de tratamiento para la cura de la patología tratada, pues se necesita una gran inversión de recursos tanto humanos como económicos en investigaciones que conduzcan a una terapéutica sólida y científicamente viable.
- Es evidente que si se pretende intervenir a nivel molecular, es indispensable contar con el conocimiento detallado del efecto, o los efectos.
- Para llegar a la aplicación clínica de la terapia génica, se debe contar con amplia y sólida evidencia científica que demuestre que la intervención a nivel molecular podría resultar en la mejoría de la salud del paciente, o en la solución del problema de salud que se está tratando.

TIPOS DE TERAPIA GÉNICA

Terapia Génica Somática y Terapia Génica Germinal. ^{4, 7, 11, 12, 14, 15, 16}

La terapia génica hace referencia a dos tipos de enfoques conceptualmente diferentes: modificación de células somáticas y la inserción de un gen terapéutico en óvulos o espermatozoides.

Terapia Génica Somática

La terapia génica somática se basa en la modificación o transferencia de genes a células somáticas, con el objetivo de crear un tratamiento para conservar la salud de las personas. Este tipo de terapia se lleva a cabo eliminando un gen enfermo a través de la modificación en la parte interna de la célula interesada, posteriormente se introduce un gen saludable que sustituya al que estaba deficiente, por tal motivo se considera que este tipo de terapia trata enfermedades determinadas, pues las enfermedades son solo producidas por un gen. Con la terapia somática el genoma del destinatario cambia pero el cambio no pasa a la próxima generación, ocurre a nivel de las células del cuerpo, no modifica la información genética y por lo tanto no afecta la herencia.

Terapia Génica germinal

La terapia génica germinal tiene como finalidad evitar el progreso de enfermedades congénitas en futuros individuos, se enfoca en las células reproductoras (óvulos y espermatozoides), por tanto cualquier alteración o intromisión terapéutica producida en los genes, es incorporada al genoma del individuo y se logra la modificación de la herencia genética que será transferida a generaciones consecutivas. Es muy riesgosa en el sentido de que repercute completamente en el código genético de las personas, cigotos o embriones, por tal motivo hay un fuerte componente ético en la posible aplicación de esta en humanos; altera el código genético a lo largo de generaciones por lo que puede afectar el patrimonio genético de la humanidad e incluso se dice que podría permitir la fabricación de un hombre a la medida de un deseo.

Clasificación de la terapia génica en función de la estrategia aplicada: Terapia Génica in vivo y ex vivo:

Esta clasificación responde al lugar donde se produce la manipulación genética de las células, porque para llevar a cabo la Terapia Génica somática es necesario introducir los productos génicos en el tejido diana y existen dos formas de alcanzarlo.

Terapia Génica in vivo

La terapia génica in vivo aborda la modificación genética de la célula en el interior del organismo, o sea, la introducción del gen terapéutico en el lugar normal de "residencia" de la célula en un organismo, sin que se produzca su extracción ni manipulación in vitro. El tratamiento está basado en la administración sistemática de la construcción genética de interés, para lo cual es necesario el uso de vectores que posibiliten el proceso de traslado del gen y proporcione la entrada y ubicación intracelular de este. ^{1, 2, 4, 7, 12, 16 . 17}

Terapia Génica ex vivo

En el caso de la terapia génica ex vivo, se usan células modificadas genéticamente in vitro con el sistema de expresión de interés, que portan la información genética deseada y luego se implantan en el organismo receptor. Es decir, la manipulación genética ocurre fuera del organismo. ^{1, 2, 4, 7, 12, 16 . 17}

Transferencia Génica

El problema de cómo hacer llegar un gen terapéutico a una célula diana deficitaria de esa función es el mayor obstáculo de la transferencia génica. 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.

La capacidad de los virus para transferir genes de manera natural, es la cualidad más atractiva para convertirlos en una herramienta eficiente en los modelos de transgénesis *in vivo* y *ex vivo*. El conocimiento de su biología ha permitido el diseño de vectores recombinantes no replicativos o replicativos, acorde a las necesidades de cada modelo para la transferencia de genes. Entre los virus recombinantes con aplicaciones en transgénesis se encuentran los adenovirus, los retrovirus, los virus adeno-asociados, los lentivirus, además de otros ADN o ARN virus. Los vectores no virales incluyen liposomas, ADN desnudo y complejos ADN-proteínas.^{15, 16, 18} Lo anterior se muestra en el cuadro siguiente.

TRANSFERENCIA GÉNICA IN VIVO		TRANSFERENCIA GÉNICA EX VIVO	
MÉTODOS NO VIRALES	MÉTODOS VIRALES	MÉTODOS NO VIRALES	MÉTODOS VIRALES
Inespecíficos	Retrovirus	Químicos: Fosfato cálcico	Adenovirus
DNA desnudo	Adenovirus	Físicos: Electroporación, Microinyección, Bombardeo de partículas.	Retrovirus
Complejo DNA-liposomas	Virus adeno-asociados	Fusión: Complejos ADN - liposomas	Virus adeno-asociados
Específicos	Herpes virus	Endocitosis mediada por receptor: Complejos ADN-proteína, Complejos ADN-cápsida/ envoltura viral , Inmunoliposomas/liposomas destinados	Herpes virus
Mediados por receptor			
Complejos DNA-proteína			
Inmunoliposomas/liposomas destinados			

Cuadro 1. Métodos de transferencia génica in vivo y ex vivo.

APLICACIONES DE LA TERAPIA GÉNICA

Se afirma que los primeros protocolos de terapia génica fueron realizados con la idea inicial de corregir enfermedades con un origen genético hereditario bien definido, mediante la inserción de un gen funcional y reemplazar al gen defectuoso, y así está expresado en los objetivos de la terapia génica. Pero el uso de esta tecnología se ha extendido a diversas enfermedades con diferentes orígenes, ya sea infeccioso, alérgico, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y muy ampliamente en el tratamiento del cáncer.

Hasta el 2005 se habían descrito alrededor de 4.000 enfermedades hereditarias, muchas de las cuales no estaban todavía caracterizadas molecularmente. En ellas se encuentra un gran número de enfermedades monogénicas causadas por el defecto de un solo gen cuyo tipo de herencia sigue las pautas mendelianas.

Es en este tipo de enfermedades donde la terapia génica supone la vía más esperanzadora de éxito, bien curando el gen defectuoso en el tejido que normalmente lo expresa o suministrando a un tejido conveniente un gen funcional que desempeñe las funciones del defectuoso sin eliminarlo.^{6, 11}

Aplicaciones de la terapia génica. Primeros estudios.

En 1990 se aprobó en Estados Unidos el primer ensayo clínico de auténtica terapia génica. Se trataba de introducir el gen que codifica para la enzima adenosina desaminasa en niños que presentaban una inmunodeficiencia combinada grave. Un año después, se autorizó el mismo tipo de ensayo en Italia, y en 1995 los dos grupos de investigación publicaban los resultados de su experimentación clínica poniendo de manifiesto la eficacia de la técnica de terapia génica *ex vivo* en los llamados “niños burbuja”.^{6, 19}

En 1999 sucedió la primera muerte en un paciente como consecuencia directa de un tratamiento de terapia génica. Tuvo una alta repercusión en los medios, el paciente, Jesse Gelsinger de 18 años, sufría una enfermedad genética hereditaria llamada deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC). Formaba

parte de un grupo de 18 individuos que estaban siendo sometidos a diferentes dosis de un vector adenovírico dirigido al hígado, que contenía una copia correcta del gen de la OTC. Gelsinger y otro de los pacientes, que no se vio afectado por el tratamiento, recibieron la dosis más elevada prevista en el ensayo clínico con lo que otros órganos a parte del hígado fueron modificados con el vector. Este podría haber sido el factor determinante que le provocó una impresionante reacción inmunológica, causándole un colapso agudo del sistema respiratorio y un fallo multisistémico inflamatorio que le provocó la muerte.¹³

A principios del año 2000, investigadores franceses pusieron a punto con éxito un método de terapia génica que trata la inmunodeficiencia combinada grave X-1 en el hombre. Dos lactantes de 8 y 11 meses recibieron una copia normal del gen defectuoso y, tras once meses desde su aplicación, los bebés presentaron un sistema inmunitario normal y sin efectos secundarios. En este caso, los investigadores recolectaron médula ósea de los pacientes con el fin de extraer células progenitoras hematopoyéticas e infectarlas con un retrovirus portador del gen de reemplazo.⁶

Todavía existen limitaciones en la aplicación de la terapia génica, pero ya se sabe que puede ser útil. A continuación se muestra un cuadro que presenta un grupo de enfermedades de origen hereditario que pudieran ser tratadas con terapia génica y las células susceptibles de modificar en cada caso.

ENFERMEDAD	PRODUCTO NORMAL DEL GEN DEFECTUOSO	CÉELULAS A MODIFICAR POR LA TERAPIA GÉNICA
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	Enzima adenosin desaminasa (ADA)	Células de la médula ósea o linfocitos T
Hemoglobinopatías (talasemias)	b-globina de la hemoglobina	Células de la médula ósea
Hemofilia A	Factor VIII de coagulación	Células del hígado o fibroblastos
Hemofilia B	Factor IX de coagulación	Células del hígado o fibroblastos
Hipercolesterolemia familiar	Receptor del hígado para lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Células del hígado
Enfisema hereditario	a-1-antitripsina (producto hepático que protege los pulmones de la degradación enzimática)	Células del pulmón o del hígado

Fibrosis quística	Producto del gen CFTR que mantiene libre de mucus los tubos aéreos de los pulmones	Células del pulmón
Distrofia muscular	Distrofina (componente estructural del músculo)	Células musculares

Cuadro 2. Enfermedades hereditarias que se pueden considerar candidatas a ser tratadas con terapia génica. ⁶

Actualidad en terapia génica

Utilizan veneno de escorpión en terapia contra cáncer de cerebro. ²⁰

Uno de los componentes del veneno del escorpión “deathstalker” (cazador de muerte) podría ayudar en la terapia génica como tratamiento eficaz del cáncer de cerebro, según resultados de un estudio de la Universidad de Washington, Estados Unidos, publicado en la revista *ACS Nano*.

La investigación detalla que la clorotoxina que almacena el *Leiurus quinquestriatus*, una de las especies más venenosas del mundo, podría ayudar a la terapia génica poniendo al alcance más células cancerígenas cerebrales para su destrucción que los tratamientos actuales, que tienen un índice de éxito reducido y unos importantes efectos secundarios provocados por las sustancias necesarias para “transportar el tratamiento” hasta el origen del tumor

Ensayan por primera vez terapia génica para porfiria aguda intermitente. ²¹

Por primera vez en España se ensayará una terapia génica para la porfiria aguda intermitente, enfermedad genética rara que sufren cinco de cada 100 mil habitantes. La primera fase durará un año e incluirá a ocho pacientes, que recibirán dosis en escalada para comprobar la tolerancia al tratamiento. Se estima, si los pasos dados obtienen los resultados esperados, que la terapia podría estar disponible en unos cinco años. Además de un tratamiento curativo para esta enfermedad minoritaria, el trabajo repercutirá en la terapia génica aplicable a alteraciones más prevalentes.

Cóctel de terapia génica podrá utilizarse contra enfermedad de Canavan.²²

Los niños con enfermedad de Canavan padecen mutaciones en el gene ASPA que normalmente codifica una enzima que ayuda al cerebro a degradar el N-acetil-aspartato (NAA). La acumulación no regulada de NAA es tóxica para la sustancia gris cerebral. A medida que la mielina se deteriora y las neuronas se vuelven incapaces de comunicarse, se produce una macrocefalia, se producen problemas como la incapacidad para gatear, convulsiones, deterioro de la vista y el niño muchas veces muere antes de los tres años. Al menos 1000 niños en Estados Unidos padecen el trastorno. La forma concreta de la terapia génica fue creada y desarrollada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte, en Estados Unidos. El tratamiento utiliza un virus (el AAV) como un vector viral meticulosamente adaptado para entrar en el cerebro y cambiar de forma segura los genes malos por buenos.

Estudios anteriores realizados por el autor condujeron al desarrollo del AAV tipo 2, que ha sido utilizado en las pruebas vectoriales de terapia génica en fibrosis quística, hemofilia, parkinson, trastornos de la retina y en algunos otros trastornos, incluyendo la primera prueba clínica de terapia génica en distrofia muscular en Estados Unidos, dirigida por el doctor Samulskiy el doctor Xiao Xiao, profesor en el Colegio de Farmacia UNC Eshelman.

Anemia de Fanconi y la terapia génica.²³

Unos 20 pacientes participarán en el proyecto Eurofancolen, destinado a tratar la enfermedad con una terapia génica basada en un vector lentiviral. Los excelentes resultados de los estudios preclínicos en modelos in vitro e in vivo de anemia de Fanconi han propiciado la creación de un consorcio que ensayará en unos 20 pacientes con esta enfermedad una nueva terapia génica. El proyecto, denominado Eurofancolen, arrancó ayer bajo los auspicios del VII Programa Marco de la Unión Europea y la coordinación de Juan Antonio Bueren, jefe de la División de Hematopoyesis y Terapia Génica del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) y miembro del Ciber de Enfermedades Raras.

El estudio en fase I-II, en el que participarán once grupos de investigación de España, Francia, Reino Unido y Alemania, se dividirá en dos etapas. “Un primer ensayo será de colecta de las células madre hematopoyéticas y se realizará en aproximadamente veinte pacientes, y en un segundo estudio se llevará a cabo la infusión de las células corregidas genéticamente, y se efectuará en unos diez pacientes.

Desarrollan terapia para el tratamiento del cáncer de colon con metástasis en el hígado. ²⁴

Un equipo de científicos españoles ha desarrollado una técnica de terapia génica que, con la combinación de inmunoterapia y quimioterapia, mejora los resultados en el tratamiento del cáncer de colon con metástasis en el hígado.

El cáncer de colon presenta una tendencia a extenderse al hígado, donde más de la mitad de los pacientes presenta metástasis hepáticas, que limitan gravemente sus opciones de curación, según indicaron las mismas fuentes. En los casos muy incipientes, las metástasis se pueden eliminar por cirugía, pero en la mayoría de los pacientes no es posible o las metástasis reaparecen al cabo de un tiempo, por lo que la quimioterapia es la única alternativa, aunque su eficacia a largo plazo es limitada. Este tratamiento combinado -señalan- elimina metástasis preexistentes y protege al hígado frente a posibles recidivas.

Nueva terapia génica para tratar la depresión. ²⁵

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y del Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) de Barcelona han desarrollado una terapia génica para tratar la depresión que, según las conclusiones de la investigación, es más potente que los tratamientos farmacológicos que se emplean en la actualidad.

El procedimiento propuesto por este estudio podría aplicarse tanto como una terapia en sí misma como para potenciar el efecto de los fármacos antidepressivos en los casos de resistencia a estos medicamentos. Los fármacos actúan sobre determinadas proteínas del cerebro, mientras que este

nuevo tratamiento incide sobre la propia síntesis de la proteína, no sobre su actividad, por lo que su efecto es mucho más potente, concluye el investigador del CSIC.

Reportan avances en terapia génica para pacientes con parkinson.²⁶

Científicos estadounidenses lograron un importante avance en el camino hacia una terapia génica en pacientes con la enfermedad de Parkinson. El artículo fue publicado en la revista *The Lancet Neurology*.

Transferencia de NP2 reduce dolor provocado por tumores.²⁷

En el primer trabajo con terapia génica para el tratamiento del dolor intratable, el equipo de David Fink, del Departamento de Neurología de la Universidad de Michigan, observó que esta vía proporciona cierta reducción del dolor. En el estudio, se constató que el NP2 es seguro y bien tolerado. Cuando se midió el dolor en los pacientes tratados con NP2, se vio que ofrecía un buen efecto analgésico. El trabajo está publicado en *Annals of Neurology*, número 3, volumen 69, marzo de 2011.

IMPLICACIONES ÉTICAS DE LA TERAPIA GÉNICA

La terapia génica, junto con otras tecnologías del ADN recombinante, es una gran alternativa para desarrollar nuevas estrategias en el tratamiento de enfermedades actualmente incurables, pero son muchas las implicaciones éticas que esta nueva tecnología puede presentar a la sociedad en un futuro próximo. Hay inquietudes que apuntan a que las finalidades terapéuticas de la genética también pueden ser utilizadas para arreglar defectos o como ingeniería perfectiva, es decir, manipular por interés propio o con finalidades no terapéuticas el genoma, o lo que es más importante, manipular con finalidades eugenésicas las células germinales.^{28, 29, 30}

La habilidad para alterar los genes que se le transmitirán a las generaciones venideras pudiera tener las mayores consecuencias en toda la historia humana, tanto desde el punto de vista social, como político o psicológico, si se tiene en cuenta que el rediseñamiento o ingeniería genética de la humanidad

está teniendo partidarios que promueven una agenda en que los padres puedan literalmente un día, ensamblar a sus niños con genes listados en un catálogo. Aspiran a un futuro técnico-eugénico en el cual nuestra humanidad común se perdería, mientras las élites genéticas adquirirían cada vez más los atributos de especies separadas.³⁰

Las implicaciones para la integridad y la autonomía individual, para la vida familiar y colectiva, para la justicia social y económica y, también para la paz mundial, pueden ser catastróficas. Una vez que los humanos comiencen a clonar y a construir genéticamente a sus hijos con los rasgos deseados, se habrá cruzado un umbral sin retorno.³⁰

Internacionalmente se han desarrollan programas para contemplar las consecuencias éticas y sociales de la investigación científica y que no se produzcan conflictos, entre ellos se encuentra la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, promovida por la UNESCO; es un compromiso moral para estados, adoptar estas propuestas.^{28, 30}

Todas las investigaciones científicas que involucren a seres humanos deben velar por el cumplimiento de los principios éticos, respetando la individualidad, la privacidad y el derecho sobre todo a estar sanos, pero sin afectar a terceros, y los fines de toda investigación siempre deben estar encaminados al mejoramiento de la humanidad.

CUBA. DESARROLLO BIOTECNOLÓGICO PARA LA SALUD PÚBLICA.

El vertiginoso desarrollo alcanzado en el campo de la biotecnología a nivel mundial acentúa las desigualdades globales en materia de salud, porque el componente financiero ejerce un fuerte impacto. En los países desarrollados rápidamente se comenzaron a aplicar novedosas técnicas de medicina genómica, porque hasta la medicina es un negocio, pero no es así en otros países en vías de desarrollo.³¹

En Cuba por ejemplo, las políticas del Estado y el Gobierno, y el Ministerio de Salud Pública siempre han estado encaminadas a potenciar el impulso de la medicina en función de la salud pública y a pesar de la difícil situación

económica, se distingue entre otros países por las innovaciones tecnológicas en el campo de la biomedicina. Instituciones de Investigación Científica como el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnológica, el Centro de Inmunología Molecular, el Instituto Finlay, Centro de Investigación y Producción de Vacunas, entre otros, demuestran que la biotecnología cubana ha crecido.

Ejemplo de ello son los productos cubanos: el interferón, la vacuna recombinante de la hepatitis B; la eritropoyetina recombinante que tiene indicaciones como tratamiento de soporte en determinadas anemias asociadas al cáncer o a su terapéutica; el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) para la recuperación de las neutropenias asociadas a la quimioterapia; El anticuerpo monoclonal humanizado Nimotuzumab, registrado para tumores de cerebro, cabeza y cuello y esófago; La vacuna CIMAVAX-EGF, para el tratamiento del cáncer del pulmón (y en ensayo clínico para cáncer prostático)

32

El Polo Científico de Cuba, también ha desarrollado la producción nacional de drogas antitumorales no biológicas, que actualmente incluye 13 productos registrados y otros en desarrollo. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnológica lanzó el Heberprot-P, producto que favorece la cicatrización de las úlceras del pie diabético.

Por otra parte, se hizo en Cuba un estudio piloto con seis pacientes de ambos sexos, cuyas edades oscilaban entre 49 y 71 años de edad, para el tratamiento de la cardiopatía isquémica crítica con terapia génica. El objetivo era evaluar alguna evidencia positiva de la acción terapéutica con un plásmido que expresa el VEGF₁₂₁ (Factor de Crecimiento del endotelio vascular); a los seis meses los pacientes evaluados tenían mejoría clínica y mostraron regresión parcial de las isquemias tratadas, un mejor estado de salud, mayor calidad de vida y mayores posibilidades de sobrevida. Hubo fallecimiento de dos pacientes por infarto del miocardio, debido presumiblemente a complicaciones perioperatorias por el riesgo quirúrgico y el estado crítico de los pacientes, pero no directamente por la administración del VEGF₁₂₁, según indicaron varios elementos. El estudio arribó a las conclusiones de que hay que

encontrar alternativas de tratamiento que permitan evaluar el producto en todas sus etapas, pero que sean menos invasivas, dado lo delicado de este tipo de pacientes.³³

Conclusiones:

La terapia génica es un procedimiento complejo que se basa en la inserción de material genético para la corrección de enfermedades, a partir de métodos in vivo o ex vivo; su aplicación distingue intervenciones en células somáticas y en células de la línea germinal. Las modificaciones en células germinales pueden afectar genéticamente las futuras descendencias del paciente tratado, por lo que su aplicación demanda regulaciones desde el punto de vista ético y legal.

Las investigaciones en terapia génica tienen mayor posibilidad de éxito después que se conoció la secuencia completa del genoma humano, porque a partir de la conformación del genoma se puede determinar cómo se constituye un ser humano desde el punto de vista biológico y genético. En la actualidad se llevan a cabo distintos ensayos con terapia génica para curar enfermedades como el cáncer y otras de tipo hereditarias, fundamentalmente.

Bibliografía (Según Vancouver 2010)

1. Segovia de Arana JM. Actualidad de la medicina genómica [Internet]. [citado 6 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/toc/nm/2/6>
2. Soutullo D. Terapia Génica Ayer y Hoy. [Internet]. España; 2002 [citado 6 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/tgdaniel.htm>.
3. Grisolia S. El genoma humano. Anales [Internet]. May-agosto 2002 [citado 10 de marzo de 2013]; 24 (2): [Aprox 12 p.]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/n2/colab.htm>
4. Martín Ross D, Álvarez Álvarez L, Chávez Viamontes JA, Pérez LN, Alberro M, Lezcano Góngora O. Genoma humano. Actualidades y perspectivas bioéticas. Rev Hum Med. Abril de 2002; 2 (1).
5. Penchaszadeh VB. Aspectos éticos del proyecto del genoma humano [Internet]. [citado 11 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/ponen2.htm>
6. Rozalena J, Hernández FJ, Ceñac V, Jordán J. Aplicaciones de la terapia génica. *Ámbito Farmacéutico*. nov de 2003; 22(10): 32-41
7. Díaz Cuellar F, Ojeda Cabrera A, González Landrián L, Castro Alonso M, Fernández Díaz N. Aspectos éticos de la interacción de las ciencias de la vida y las ciencias de la información. *Acimed* [Internet]. May de 2007 [Citado 5 de marzo de 2013]; 15 (5): [Aprox 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S10249435200700050008

8. Caplen NJ. ¿Qué es la terapia Génica? [Internet]. [citado 6 de marzo de 2013]. Disponible en: [http://www.news-medical.net/health/What-is-Gene-Therapy-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/What-is-Gene-Therapy-(Spanish).aspx)
9. Larcher F, et al. La terapia génica ante el nuevo milenio. Arbor. Feb de 2001; CLXVIII (662): 255-9.
10. Lacadena JR. Terapia génica [Internet]. España; 1999 [Citado 6 de marzo de 2013]. Disponible en: http://www.cnice.es/tematicas/genetica/1999_04_01.html
11. Peralta Zaragoza O, Madrid Marina V, Bermúdez Morales VH. Terapia génica con citocinas contra cáncer cervicouterino. Salud Pública de México, nov-dic de 2005; 47 (6): 458-68.
12. Rodríguez Macip E. Terapias Génicas. [Internet]. [Citado 6 de marzo de 2013]. Disponible en: http://sefh.interguias.com/libros/tomo2/Tomo2_Cap6.pdf
13. Fillat C. Perspectivas actuales de la terapia génica. Can Ped. 2004; 28 (2 y 3)
14. Valenzuela C. Ética científica de la terapia génica de individuos. Urgencia de la Cirugía Génica del ADN. Rev Méd Chile 2003; 131: 1208-14.
15. Mancini R. Genoma Humano y Terapia Génica. [Internet]. Chile: Unichile; 2002. [Citado 11 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.bioetica.uchile.cl/doc/genoma.htm>
16. Isamat M. Actualización terapéutica: terapia génica. Barcelona: Ferrer/Promedic; 2007.

17. Peña Vázquez A. Terapia Génica. En: Morón Rodríguez F. Farmacología clínica. La Habana: Ciencias Médicas; 2008. p. 281-4.
18. Legorreta Herrera M, Martínez Flores F, Hernández Sánchez F, Zentella Dehesa A. Los vectores virales y la transgénesis. Revista Especializada en Ciencias de la Salud, 2012; 15(1): 5-14.
19. Paz Aliaga B. De la Doble Hélice a la Farmacogenómica. [Internet]. Argentina: Academia Nacional de Medicina - anales; 2011. [Citado 11 de marzo de 2013]. Disponible en: http://www.anales.ar/sesion_incorporacion_doble_helice_paz_aliaga/1021002011.pdf
20. Utilizan veneno de escorpión en terapia contra cáncer de cerebro [Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2010/08/16/utilizan-veneno-de-escorpion-en-terapia-contra-cancer-de-cerebro/>
21. Ensayan por primera vez terapia génica para porfiria aguda intermitente [Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2013/01/25/ensayan-por-primera-vez-terapia-genica-para-porfiria-aguda-intermitente/>
22. Coctel de terapia génica podrá utilizarse contra enfermedad de Canavan [Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2012/12/24/coctel-de-terapia-genica-podra-utilizarse-contra-enfermedad-de-canavan/>
23. Anemia de Fanconi y la terapia génica [Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2013/01/29/anemia-de-fanconi-y-la-terapia-genica/>
24. Desarrollan terapia para el tratamiento del cáncer de colon con metástasis en el hígado [Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. Disponible en:

<http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/01/17/desarrollan-terapia-para-el-tratamiento-del-cancer-de-colon-con-metastasis-en-el-higado/#more-12492>

25. Nueva terapia génica para tratar la depresión [Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/11/14/nueva-terapia-genica-para-tratar-la-depresion/>
26. Reportan avances en terapia génica para pacientes con parkinson [Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/03/18/reportan-avances-en-terapia-genica-para-pacientes-con-parkinson/>
27. Transferencia de NP2 reduce dolor provocado por tumores[Internet]. [citado 10 de marzo de 2013]. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/04/17/transferencia-de-np2-reduce-dolor-provocado-por-tumores/>
28. García S, González E. Terapia Génica. Perspectivas y Consideraciones Éticas En Relación Con Su Aplicación. Rev haban cienc méd [Interent]. ene-mar 2008 [Citado 21 de marzo de 2013]; 7 (1): [Aprox 9 p.]. Disponible en: http://www.ucmh.sld.cu/rhab/rhcm_vol_7num_1/rhcm12108.htm
29. Chávez La Rosa J, González Arencibia A.). Reflexiones éticas acerca de la clonación, la terapia genética y el diagnóstico genético. [Internet]. 2005 [Citado 11 de marzo de 2013]. Disponible en <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202005/vol3%202005/tema09.htm>
30. Centro para la genética y la sociedad. Las nuevas tecnologías de la modificación genética humana: un umbral de desafío para la humanidad. En: Villareal J, Helfrich S, Calvillo A. ¿Un mundo patentado? La privatización de la vida y el conocimiento. El Salvador: Boll; 2005. p. 111-20.

31. Rothhammer F. Medicina genómica: ¿Privilegio de los países desarrollados?. Rev Méd Chile 2005; 133: 1108-10.

32. Lage Dávila A. El espacio de la biotecnología en el control del cáncer: oportunidades y desafíos en Cuba. Rev cub salud publica [Internet]. 2011[citado 11 de marzo de 2013]; 37 (supl 5): [Aprox 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662011000500014

33. González MJ et al. Terapia génica para el tratamiento de la cardiopatía isquémica crítica. Biotecnología Aplicada 2008, 25: 16-23.