

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### El gen como medicamento: terapia génica

José Carlos Segovia  
Unidad de Diferenciación y Citometría, CIEMAT

#### Biografía

José Carlos Segovia es Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid. Sus estudios predoctorales se centraron en el estudio de la patogénesis del parvovirus murino MVMi en células progenitoras hematopoyéticas. Durante su periodo post-doctoral se especializó en el desarrollo de herramientas de terapia génica para el tratamiento de enfermedades hematológicas hereditarias, así como en el estudio de las capacidades de diferenciación de células hematopoyéticas. Hoy es el Jefe de la Unidad de Diferenciación y Citometría del CIEMAT y Secretario de la Junta Rectora de la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular. Entre sus líneas de trabajo se pueden mencionar el desarrollo de herramientas de Terapia Génica para el tratamiento de la Deficiencia en Piruvato Quinasa y para el tratamiento de la anemia de Fanconi; los estudios de reprogramación a células pluripotentes inducidas de células derivadas de pacientes con estas enfermedades y su corrección génica; y el estudio de fenómenos de reprogramación directa.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:  
[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

#### Resumen

**Entendemos terapia génica como la introducción de material genético con capacidad de expresar la versión correcta de una proteína en células donde el gen es deficiente. Este procedimiento ha servido para corregir enfermedades genéticas hereditarias en modelos animales y también en humanos. La Terapia Génica es hoy una realidad terapéutica.**

#### Summary

**Gene Therapy can be defined as the introduction of genetic material with the ability to express the corrected version of a protein in cells where the endogenous gene is deficient. This process has been used to correct genetic diseases in animal models and in humans, being a therapeutic option nowadays.**

La Terapia Génica (TG) surge como concepto desde el momento en que se conocen las enfermedades con origen en defectos en genes del propio individuo. Estos genes defectuosos producirían proteínas defectuosas que serían las responsables del origen de la enfermedad. La sustitución del gen defectuoso por su versión normal, libre de mutaciones, curaría la enfermedad. Importantes dificultades hacían difícilmente abordable la TG. Era necesario i) conocer el gen responsable de la enfermedad y su versión "normal"; ii) introducir el material en el núcleo de células que lo requiriesen; iii) intercambiar el gen enfermo por la versión correcta; iv) y

hacerlo en todas las células que requiriesen dicha proteína. Buena parte de las bases que han permitido que hoy la TG sea una realidad terapéutica se asentaron en la década de los 80 del siglo pasado. Un importante desarrollo tecnológico a nivel mundial, no exento de importantes tropiezos, han hecho realidad la idea de la TG (1,2). Vamos a ver como se han ido superando los diferentes retos: **Conocer el gen responsable.** Este ha sido y es uno de los objetivos principales de la Bioquímica y la Biología Molecular, Más recientemente, con la secuenciación del genoma completo humano disponemos de todo el libro completo de genes cuya función habrá que ir asignando paulatinamente (en la actualidad sólo conocemos la funcionalidad de un 20-30% de ellos). Aunque cualquier enfermedad de origen genético podría ser tratada mediante TG, en la práctica hay algunas limitaciones. Las enfermedades candidatas son aquellas que se originan por defectos en un único gen. Ejemplos claros de estas son las inmunodeficiencias (las que originan los llamados "niños burbuja"), anemias, enfermedades oculares, enfermedades musculares, etc. Además, dicho gen, o mejor, el mensajero responsable de la traducción a proteína debe tener un número de pares de bases (pb) en torno a las 5000 pb, dado que las herramientas disponibles para su introducción no pueden dar cabida a tamaños mayores, de momento. Introducir el gen en el núcleo de las células enfermas. Aunque se han desarrollado sistemas de introducción de material genético en

células eucariotas utilizando diversos métodos, la evolución ha creado un sistema sofisticado y eficaz de introducción de material genético en las células, los virus. En los vectores virales se sustituye parte de sus propios genes por el gen o genes "terapéuticos". La proteína o proteínas virales eliminadas son aportadas de forma exógena. Las principales familias de virus utilizadas son los retrovirus, los adenovirus, los virus adenoasociados, los herpesvirus y los Sendai virus, entre otros.

**Intercambiar el gen enfermo por el correcto.** De nuevo el sistema más adecuado ha sido la utilización del ciclo viral de determinados virus, los retrovirus, que tienen la capacidad de integrarse en el genoma de la célula que infectan. No obstante, en lugar de sustituir el gen enfermo se introduce la versión correcta que complementa el defecto. Aunque en un principio se pensaba que la inserción era al azar y con mayor probabilidad sobre zonas no codificantes se ha demostrado que lo que ocurre es lo contrario, produciéndose un fenómeno llamado mutagénesis insercional. Inserciones en oncogenes pueden generar su desregulación y producir una célula tumoral. Este fenómeno ha ocurrido en algunos de los ensayos clínicos que se han llevado a cabo hasta este

momento (3). No obstante, nuevos vectores con sistemas de inserción diferentes solventarán este efecto adverso pronto.

**Llegar a las células que necesitan ser corregidas.** Tan importante es conocer los mejores sistemas virales para llevar a cabo la transferencia genética, como conocer la enfermedad que se está tratando de curar, y las células más adecuadas para llevar a cabo la transferencia. En el caso particular de las enfermedades genéticas de la sangre, la transferencia génica sobre las células madre hematopoyéticas, encargadas de mantener el número adecuado de células sanguíneas durante toda la vida del organismo, es la más adecuada ya que una vez corregida produciría células sanas. La forma de poner en contacto las células diana y los vectores virales puede ser *ex vivo*, extrayendo las células de interés y realizando la transferencia génica *in vitro*, o inyectando los vectores virales directamente en el organismo. La transferencia *ex vivo* optimiza la transferencia con la célula diana, aunque puede alterar sus características debido a la manipulación. La transferencia *in vivo* no altera el tejido o la célula diana pero dificulta la llegada del vector viral al lugar de interés e incrementa los posibles efectos

tóxicos del vector viral al inyectarlo *in vivo* en grandes cantidades.

**Algunos ensayos en marcha.** En la actualidad hay numerosos ensayos clínicos utilizando vectores virales para la corrección de enfermedades genéticas (Figura 1). Aunque en algunos de ellos se han producido efectos adversos derivados de la transferencia génica, estos han podido ser controlados. Nuevos vectores ya en uso minimizarán estos efectos adversos y harán que la TG sea una alternativa terapéutica en enfermedades genéticas.

## Referencias

1. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/genesandgenetherapy.html>
2. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/medicine/genetherapy.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml)
3. <http://www.enfermedadesraras.es/noticia.php?id=831>
4. Sheridan C. Gene therapy finds its niche. *Nat Biotechnol* 2011;29:121-128.

**Figura. Algunos ensayos clínicos en marcha con virus integrativos. Extraído de (4).**

Compañía (localización)	Terapia	Indicación	Fase de desarrollo
<b>Gammaretrovirus</b>			
San Raffaele (Milan, Italia)	ADA-SCIDTG: Células madre hematopoyéticas transducidas con un vector expresando el gen ADA	Inmunodeficiencias primarias	Fase 1/2
Ribozyme (Boulder, CO, USA)	Células madre hematopoyéticas transducidas con un vector expresando múltiples ribozimas	Linfoma No-Hodgkin's, HIV/SIDA	Fase 2
Tocagen (San Diego, CA)	Toca-511: Retrovirus competente en replicación expresando la prodroga activada por cito sина desaminasa inyectado en el tumor	Glioma	Fase 1/2
<b>Lentivirus</b>			
Bluebird Bio	LentiGlobin: Introduce el gen correcto de las globinas en células madre hematopoyéticas	B-thalassemia y anemia falciforme	Fase 1/2
Lentigen	LG-740: Células T tratadas <i>ex vivo</i> con lentivirus que expresan un receptor de células T quimérico	Leucemia de células B y linfoma	Fase 1
Oxford Biomedica	ProSavin: Lentivirus que expresa tres genes necesarios para la biosíntesis de dopamina inyectado en el estriado del cerebro	Enfermedad de Parkinson	Fase 1/2