



Hablando sobre

TERAPIA GÉNICA

TERAPIA GÉNICA

La **TERAPIA GÉNICA** es una técnica innovadora y revolucionaria que consiste en el **uso de genes** para **tratar, curar o prevenir enfermedades**.

Esta técnica, que surgió hace más de 40 años, supone un cambio de paradigma en el abordaje de las enfermedades, y tiene como objetivo **corregir la causa genética que las origina**, en lugar de simplemente tratar sus síntomas.



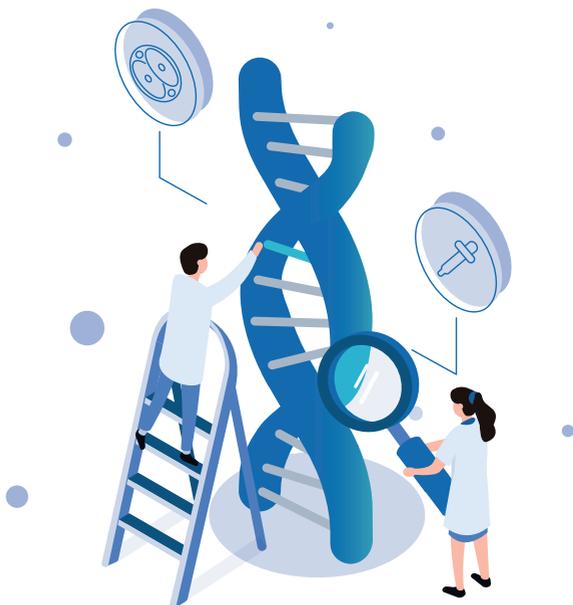
1. GENES Y MUTACIONES GENÉTICAS

Las células son los componentes básicos de todos los seres vivos y contienen moléculas de **ADN**, que es el manual de instrucciones que indica a las células cómo deben actuar.



El ADN está formado por **genes** con la información necesaria para la producción de **proteínas**, moléculas fundamentales para la vida pues realizan funciones importantes en nuestro organismo como el metabolismo, la reproducción o la comunicación celular.

Los genes serían las palabras de ese manual de instrucciones y estarían formados por la combinación de varias letras. Si las letras están ordenadas correctamente, se producirán las proteínas adecuadas. En cambio, cuando hay un error en la combinación de estas letras, se produce una **mutación genética**, dando lugar a proteínas erróneas que si no realizan su función adecuadamente pueden desencadenar en enfermedades.



Las mutaciones genéticas pueden ser causadas por errores en la replicación del ADN durante la división de las células, exposición a sustancias químicas o agentes físicos o, por una infección viral. Estos fallos en las letras pueden ser de varios tipos: sustitución (intercambia una letra por otra), deleción (eliminación de una o varias letras), inserción (introducción de nuevas letras) o duplicación (una o varias letras repetidas).

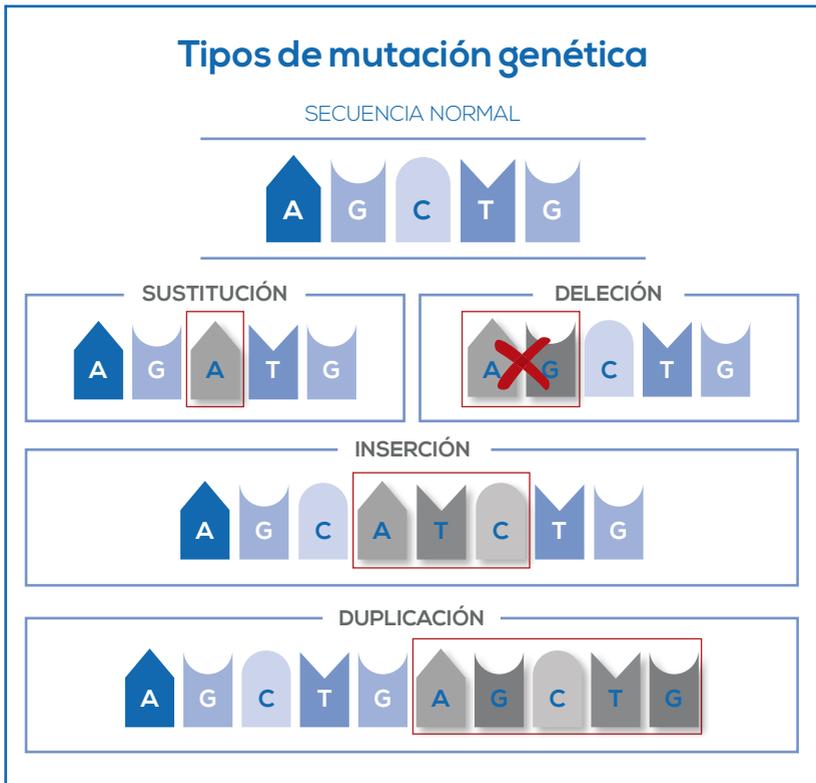
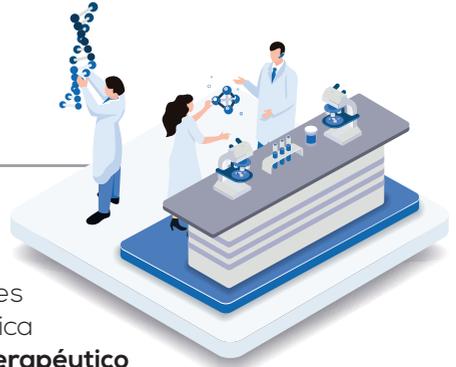


Figura 1. Tipos de mutación genética.

2. TERAPIA GÉNICA



La **terapia génica** se basa en la utilización de genes para tratar o prevenir enfermedades hereditarias o adquiridas. Esta técnica implica la transferencia de un **gen terapéutico** a células del paciente para suplir o reparar daños en la secuencia genética.

Para introducir el gen terapéutico en las células, se emplean diferentes “vectores”, que en función de su naturaleza pueden ser de dos tipos:

- **Vectores virales:** virus que de manera natural son capaces de infectar células humanas y que han sido modificados, impidiendo su capacidad de multiplicación y eliminando la capacidad de provocar enfermedades.
- **Vectores no virales:** se emplean distintos tipos de compuestos (como lípidos, proteínas, nanopartículas, etc.) para que formen complejos con el material genético terapéutico y lo transporten a las células destino.

La terapia génica puede tener varios objetivos terapéuticos:

- Eliminar las células afectadas**, ya sea mediante la transferencia de virus modificados genéticamente o de genes que estimulan el sistema inmunitario del paciente.
- Corregir la mutación o suplir la función del gen mutado** a través de diferentes mecanismos:
 - **Adición:** introducir el gen que falta para producir la proteína.
 - **Sustitución:** intercambiar el gen mutado por el gen terapéutico para producir la proteína correcta.
 - **Eliminación:** eliminar el gen que produce la proteína anómala.
 - **Inhibición:** bloquear la expresión del gen mutado.

El gen terapéutico se puede administrar directamente al paciente (**terapia génica *in vivo***) o introducir el gen a las células del paciente en el laboratorio para posteriormente retornarlas al paciente y que ejerzan su efecto terapéutico (**terapia génica *ex vivo***).

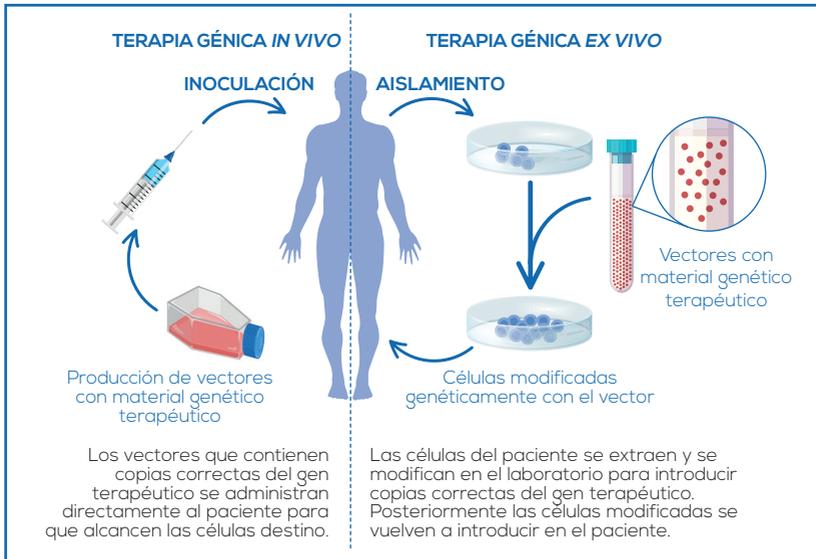


Figura 2. Modos de administración de la terapia génica (1).

En los últimos años, ha surgido una nueva estrategia de **terapia génica conocida como terapia génica dirigida o edición génica**, que **consiste en la modificación o edición del ADN mediante la inserción, eliminación o modificación de genes en lugares específicos** para silenciar, mejorar o cambiar sus características y, de este modo, reparar mutaciones. Esto se consigue gracias al uso de unas enzimas (nucleasas), que reconocen de manera específica secuencias de ADN y la “cortan”, por eso se llaman “tijeras moleculares”. Esto activa la vía natural de reparación de lesiones en el ADN, y como resultado se eliminarán o introducirán pequeñas secuencias de ADN pudiendo corregirse la mutación (Figura 3, a). Además, si se provee una secuencia correcta del gen mutado el resultado puede ser el reemplazo de la secuencia mutada por la secuencia correcta, lo que permite la reparación del gen (Figura 3, b).

Existe una gran variedad de nucleasas que permiten la edición de genes, siendo CRISPR/Cas la más utilizada.

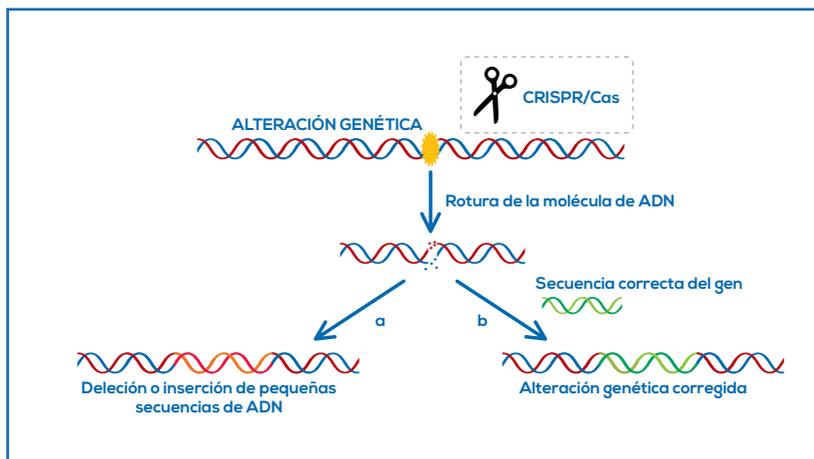


Figura 3. Mecanismos de edición genética. Adaptado de (1).

3. ALGUNAS APLICACIONES

La terapia génica se planteó, en un principio, para el tratamiento de enfermedades monogénicas; sin embargo, los avances científicos están permitiendo que se emplee también para el tratamiento de enfermedades poligénicas.

TERAPIA GÉNICA EN ENFERMEDADES MONOGENICAS

Las enfermedades monogénicas son aquellas en las que la alteración en un único gen es responsable de la patología. El objetivo de la terapia génica en este tipo de enfermedades es suplir la función del gen afectado y así restaurar la función normal del mismo.

Un ejemplo sería el caso de las hemoglobinopatías que son trastornos genéticos que afectan a la producción de hemoglobina, proteína encargada de transportar el oxígeno desde los pulmones al resto del cuerpo.

La terapia génica inserta una copia correcta del gen de la hemoglobina para restaurar sus niveles y, de esta manera, transportar el oxígeno correctamente a los órganos del cuerpo.



TERAPIA GÉNICA EN ENFERMEDADES POLIGÉNICAS

Las enfermedades poligénicas son las causadas por la interacción de varios genes en combinación con el ambiente y el estilo de vida.

Un ejemplo sería el cáncer que se debe a la acumulación de errores o mutaciones en más de un gen durante la vida del individuo. Entre las estrategias de terapia génica dirigidas al tratamiento del cáncer, destacan:

- **Virus oncolíticos:** son virus que han sido modificados en el laboratorio para que ejerzan un efecto tóxico específico sobre las células tumorales. De esta manera, se puede “programar” a un virus para que actúe de forma específica en las células cancerosas provocando su muerte. Además, estos virus pueden ser también “armados” con genes inmunostimuladores que favorezcan el desarrollo de una respuesta inmune frente a las células tumorales.
- **Inmunoterapia génica:** consiste en el uso de linfocitos T (células del sistema inmune), modificados genéticamente para que expresen unos receptores específicos, conocidos como CAR. Estos receptores están diseñados para unirse de manera específica a células tumorales y activar una respuesta inmune tóxica en ellas.

En el marco de la Medicina Personalizada de Precisión, la terapia génica está suponiendo un **cambio de paradigma** en el abordaje de ciertas enfermedades, debido a su alto potencial para constituir **tratamientos más precisos y personalizados** y ofrecer alternativas terapéuticas para tratar enfermedades que, hasta el momento, carecen de tratamientos eficaces.

GLOSARIO

ADN: molécula que contiene la información genética hereditaria, es decir, el manual de instrucciones que necesita el ser vivo para desarrollarse, crecer y reproducirse.

CAR-T: *Chimeric Antigen Receptor T-Cell* o receptor de antígeno quimérico de células T, linfocitos T modificados para atacar células tumorales.

ENZIMA: molécula de naturaleza proteica esencial para la correcta función del metabolismo del cuerpo.

GEN: unidad básica de herencia que consiste en un fragmento de ADN que codifica una proteína específica con una característica o función determinada.

INMUNOESTIMULADOR: sustancia que estimula las células del sistema inmunitario para mejorar la respuesta.

PROTEÍNA: moléculas producidas por los genes que desempeñan un papel fundamental en los seres vivos. Están implicadas en la mayoría de procesos y realizan un enorme número de funciones biológicas, estructurales, reguladoras, transportadoras, etc.

MUTACIÓN GENÉTICA: alteración producida en un gen con respecto a su estado natural que puede provocar enfermedades.

NUCLEASAS: también llamada tijeras moleculares, enzimas que reconocen una secuencia específica del DNA y es capaz de cortarla.

Bibliografía

1. Fundación Instituto Roche. Informe Anticipando "Terapias Avanzadas: Terapia Celular y Terapia Génica". Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro. 2020. ISBN edición online: 978-84-09-23208-6.
2. Expósito J, et al. Terapia génica: ¿dónde estamos?, ¿a dónde vamos?. Medicina (B Aires). 2023 Sep;83 Suppl 4:13-17.
3. Cómo la terapia génica puede curar o tratar enfermedades. U.S. Food and Drug Administration. 2022.

Nº depósito legal: M-2690-2024.

©2024 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Como citar este documento: Fundación Instituto Roche. Hablando Sobre Terapia Génica. 2024.





www.institutoroche.es