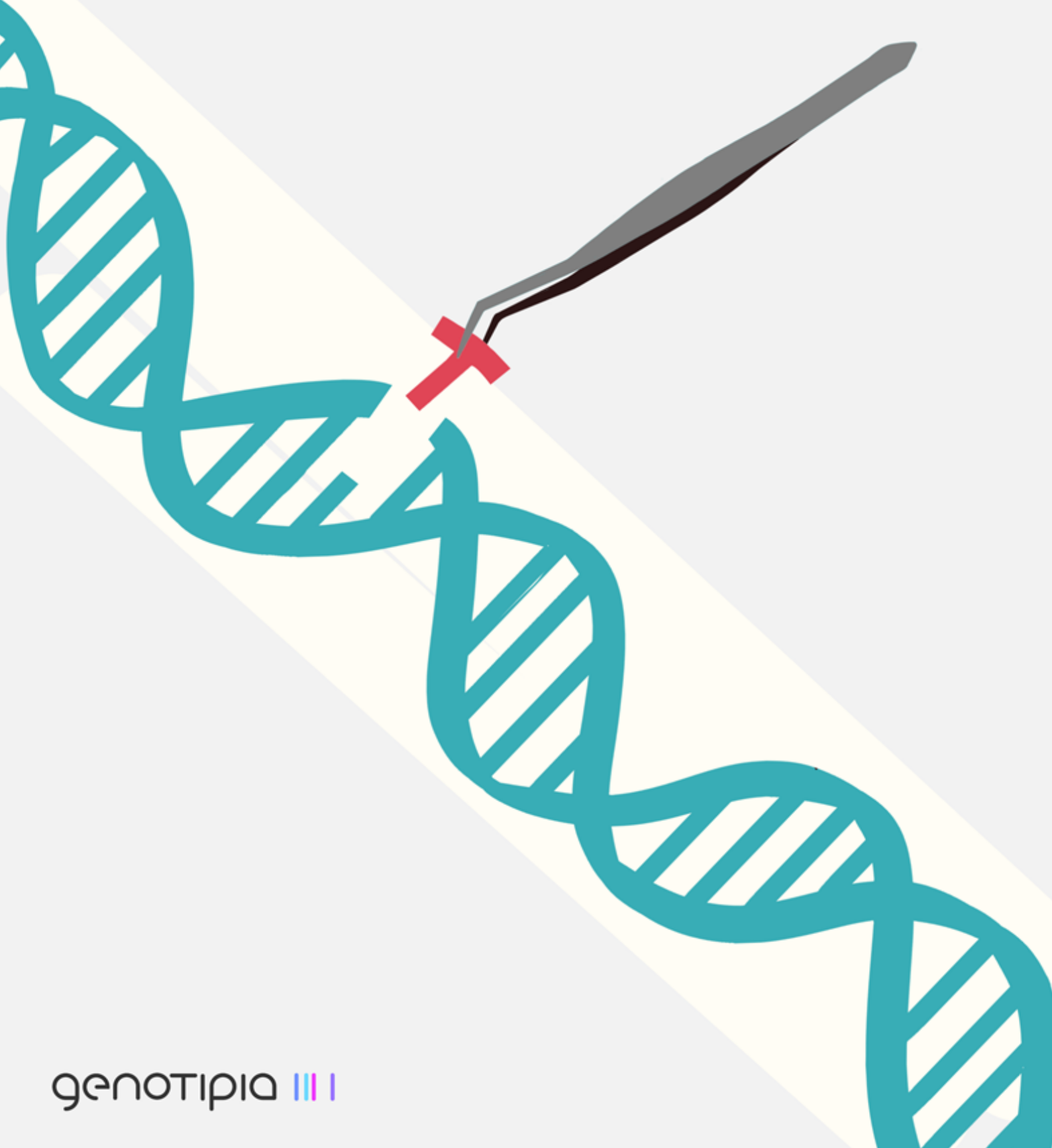


INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA GÉNICA Y EDICIÓN DEL GENOMA



GUÍA DIVULGATIVA

INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA GÉNICA Y EDICIÓN DEL GENOMA

El genoma de cada persona contiene las instrucciones necesarias para su desarrollo y funcionamiento. Aunque estas instrucciones son en esencia las mismas, existen pequeñas variaciones genéticas entre las personas que, junto con la influencia de los factores ambientales, hacen que no haya dos personas iguales (con excepción de los gemelos idénticos, que comparten su misma secuencia de ADN y, a menudo también, los factores ambientales). En algunos casos las variaciones genéticas pueden afectar a la función del genoma y dar lugar a enfermedades, como la fibrosis quística o el cáncer.

La **terapia génica** es una técnica terapéutica basada en la utilización de instrucciones genéticas con el objetivo de curar o tratar una enfermedad. Por ejemplo, si una enfermedad se produce debido a la presencia de una mutación en un gen que impide que este se traduzca en la proteína correspondiente, una posibilidad sería introducir copias del gen normal en las células afectadas del paciente para compensar la pérdida. Otras aproximaciones incluidas en la terapia génica son la inactivación de genes que funcionan de forma inadecuada, la introducción de nuevos genes para ayudar a combatir la enfermedad o la modificación del gen defectuoso.

Existen numerosos factores a considerar antes de plantear si la terapia génica es una aproximación adecuada para una enfermedad o paciente concretos, como son la causa genética exacta, su repercusión a nivel funcional, el patrón de herencia, el tamaño del gen a introducir o el tipo de células que recibirán la terapia. Estos factores pueden también condicionar la estrategia a seguir.

Tipos de terapias génicas

Las terapias génicas se pueden clasificar en diferentes tipos según las células a las que se dirige el tratamiento o la estrategia a utilizar.

Por ejemplo, si se considera el tipo de células que van a recibir la terapia génica, se puede diferenciar entre terapia génica somática y terapia génica germinal. La **terapia génica somática** está dirigida a cualquiera de los tejidos corporales del paciente y, puesto que no afecta a sus células germinales no se transmite a la descendencia. En la **terapia génica germinal**, por el contrario, la modificación se lleva a cabo en las células reproductoras o en sus precursoras, por lo que los cambios introducidos pueden ser transmitidos a la descendencia. Por diversas cuestiones éticas y legales, actualmente la terapia génica germinal no está permitida.

Si se considera dónde se produce la manipulación genética de las células se puede diferenciar entre terapia génica *in vivo* y *ex vivo*. Se habla de **terapia génica *in vivo*** cuando las instrucciones genéticas se administran directamente en el paciente, ya sea en el tejido donde residen las células a tratar o en un medio en el que pueda llegar a las células diana. En la **terapia *ex vivo***, la manipulación genética se realiza fuera del paciente. En este caso, se toman células del paciente, se modifican en el laboratorio, se amplifican y se vuelven a introducir en el paciente.

Además, la terapia génica puede realizarse con dos estrategias diferentes. Por una parte, el tratamiento puede estar dirigido a **modificar las células responsables de la enfermedad**, en las que se puede introducir o inactivar el gen o los genes afectados, hasta restaurar la función normal de la célula. Por otra parte, la terapia puede tener como objetivo la **eliminación de las células enfermas**, ya sea actuando directamente sobre ellas o facilitando la acción del sistema inmunitario contra ellas.

Herramientas para las terapias génicas

Para realizar una terapia génica hacen falta: conocimiento sobre el ADN y sus mecanismos de reparación, conocimiento sobre cómo se produce la enfermedad y herramientas para producir y hacer llegar las instrucciones genéticas al interior de las células, donde puedan ser interpretadas.

Para introducir las instrucciones genéticas en las células del paciente es necesario un sistema de transporte apropiado. En terapia génica se utilizan vectores, que son agentes en los que se inserta un fragmento de ADN con el gen terapéutico y otros elementos necesarios para su expresión y regulación. Existen diferentes tipos de vectores que se agrupan en dos grandes grupos: los derivados de virus y los vectores no virales. Los primeros utilizan partículas víricas en las que se introducen las instrucciones genéticas necesarias. Los segundos incluyen diferentes métodos físicos y químicos para introducir los elementos genéticos en el interior de las células.



Evolución de las terapias génicas

El primer ensayo clínico en el que se utilizó terapia génica en un paciente fue realizado en 1990. Sin embargo, las primeras terapias génicas no resultaron lo prometedoras que parecían debido a la aparición de toxicidad y al hecho de que no siempre se obtenía un beneficio clínico. Las terapias génicas de segunda generación empezaron a resultar eficaces para tratar las enfermedades a las que iban dirigidas, pero presentaban algunos inconvenientes como la aparición de respuesta inmunitaria a los vectores que se utilizaban para introducir las instrucciones genéticas en las células o la inserción de estas instrucciones en regiones no deseadas, lo que podía llevar a la aparición de cáncer.

En los últimos años se han producido grandes mejoras en el conocimiento de las causas moleculares de los diferentes procesos biológicos y enfermedades humanas, al tiempo que han mejorado las herramientas para hacer llegar las instrucciones genéticas al interior de las células de forma eficiente y segura. Esta situación ha llevado a que ya empiece a aprobarse la utilización de algunas terapias génicas, no solo en enfermedades hereditarias como la atrofia muscular espinal, sino también en enfermedades no hereditarias, como el cáncer.

Además, también se ha producido un importante desarrollo en las técnicas de edición del genoma, que empiezan a permitir modificar el material hereditario con una eficacia y precisión suficientes como para plantear su utilización en algunos contextos clínicos. En la actualidad ya existen numerosos ensayos clínicos valorando algunas herramientas de edición genómica en enfermedades concretas, como la beta-talasemia o la anemia falciforme.

Dada la relevancia que está adquiriendo la terapia génica como herramienta terapéutica, Genotipia ha creado el curso “**Introducción a la Terapia Génica y Edición del Genoma**”, que ofrece una visión actualizada sobre los conceptos básicos y métodos utilizados en la terapia génica, además de presentar ejemplos actuales de terapias génicas ya aprobadas o en desarrollo para diversas enfermedades humanas.