

LA TERAPIA DEL NUEVO MILENIO: LA MANIPULACIÓN GENÉTICA

«Nada grande se ha conseguido sin entusiasmo»

R. W. Emerson, 1803-1882

Las leyes básicas de la herencia fueron enunciadas en 1866 por Gregor Mendel, un monje agustino austríaco, quien se basó en el análisis de una serie de cruzamientos genéticos entre cepas de raza pura de guisantes de jardín, Pisum sativum, los cuales diferían entre sí en ciertos caracteres bien definidos, como la forma de la semilla (lisa o rugosa), el color de la semilla (amarillo o verde), el color de la flor (púrpura o blanco). A buen seguro que a muchos de nosotros estos datos nos traen al recuerdo los estudios de bachillerato. Pero las ciencias adelantan que es una barbaridad... y en el plazo de dos o tres años, se concluirá el proyecto Genoma Humano, el cual pretende cartografiar los aproximadamente 100.000 genes y 3.000 millones de pares de bases que componen nuestros cromosomas. En dichos cromosomas se encuentra la información, que en continua interacción con el medio ambiente, hace de cada uno de nosotros personas con características diferenciales prácticamente únicas, condicionando en gran medida nuestra salud física y mental. Existe un consenso generalizado acerca de que el conocimiento adquirido de la cartografía y la secuencia del genoma humano generará en un futuro próximo un gran beneficio para la salud y el bienestar humanos.

David, un niño que padecía un trastorno genético denominado inmunodeficiencia combinada grave, pasó casi toda su vida en el interior de una burbuja que le protegía frente a microorganismos que su frágil sistema inmunológico no podía combatir. No tuvo una infancia normal, y ni tan siquiera pudo vivir más allá de su pubertad. Como ésta, miles de muertes prematuras, tanto en niños como en adultos, han espoleado el rápido e importante desarrollo de la terapia génica.

La terapia génica consiste en la manipulación de la maquinaria genética con fines terapéuticos. Utiliza como herramienta básica el ADN recombinante. El paso esencial de la terapia génica es la inserción del gen exógeno deseado en la célula diana, proceso conocido como transfección. Ello exige el transporte del farmagen, mediante un vehículo adecuado, hasta el interior de las células diana.

Inicialmente, la investigación se interesó en la terapia génica ex vivo, que exige la extracción del tejido diana del paciente, su cultivo in vitro para transfectar el farmagen correspondiente y, por último, el trasplante autólogo de las células genéticamente reconstruidas. Aunque tal enfoque resulta eficaz en animales de experimentación, esta estrategia exige un complicado procedimiento que limita su aplicación clínica. Más recientemente, los protocolos se han centrado en la terapia génica in vivo; estrategia en la que los genes terapéuticos se administran al paciente por vía intravenosa o se inyectan directamente en el tejido afectado.

Pueden distinguirse dos tipos de terapia génica: a) la de células somáticas, que supone la modificación genética de una determinada estirpe celular no reproductora constituyente del organismo, y b) la de línea germinal, que pretende modificar la dotación genética de las células germinales o gametos (espermatozoides u óvulos) o incluso de embriones tempranos. La corrección genética efectuada sobre células somáticas que constituyen un grupo celular determinado implica un cambio en el genotipo de éstas exclusivamente que, por tanto, no se transmite a la descendencia. Por el contrario,

en el caso de la manipulación genética efectuada en una célula germinal o en un embrión se modifica el material genético constitucional, por lo que tal cambio se transmitirá y afectará a la descendencia. En el momento actual tan sólo la terapia génica somática está lista, y no sin limitaciones, en tres grandes patologías: enfermedades monogénicas, cáncer y SIDA.

La terapia génica fue inicialmente concebida como una forma de tratamiento de enfermedades genéticas causadas por mutación de un solo gen (monogénicas), de las que se conocen en la actualidad unas 4.000. Para la mayoría de las enfermedades hereditarias no existe un tratamiento efectivo, y la terapia actual se limita, en la mayoría de los casos, a paliar la sintomatología de los pacientes. El tratamiento definitivo de una enfermedad genética sólo es posible mediante la corrección del defecto genético del gen mutado. La terapia génica permite la introducción en el organismo del gen normal, el cual debe corregir la alteración genética del organismo receptor. El primer tratamiento con terapia génica desarrollado en humanos se llevó a cabo en septiembre de 1990 en una niña que, como David, padecía una deficiencia de la enzima adenosina desaminasa (síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o «niños burbuja»), quien recibió una infusión de células T autólogas en las que se había insertado un gen normal para esta enzima.

En la actualidad se investigan nuevas formas de aplicar la terapia génica a una amplia variedad de enfermedades humanas. La mayor parte de los estudios de terapia génica que están en marcha se orientan al tratamiento de trastornos adquiridos como el cáncer y las enfermedades infecciosas (SIDA) en lugar de a trastornos que resultan de defectos monogénicos. Así, aquellas enfermedades en las que existe una regulación celular anormal, como el cáncer, pueden ser corregidas mediante la introducción de genes específicos para este fin (por ejemplo, un gen supresor del tumor). Las infecciones víricas también son candidatas a la terapia génica, ya que ésta puede constituir un método para dotar a las células de medios para protegerlas de la infección o impedir la replicación viral (por ejemplo, inmunización extracelular); alternativamente, las células pueden ser modificadas para que expresen una proteína viral recombinante que estimule el sistema inmune de forma continuada. La aplicación de la terapia génica a enfermedades adquiridas ha crecido a un ritmo más rápido que su aplicación en defectos monogénicos debido fundamentalmente a la existencia de un gran número de enfermos con trastornos adquiridos graves (cáncer, SIDA) que les pueden causar la muerte a corto plazo y por ello son claros candidatos a participar en ensayos clínicos de terapia génica.

En realidad el ser humano ha hecho manipulaciones genéticas desde el Neolítico, ya que al buscar la mejora de las especies vegetales o ganaderas estaba seleccionando y manipulando los genes. También obtuvo hace muchos siglos los primeros productos biotecnológicos, ya que lo característico de la biotecnología es la utilización de seres vivos para conseguir productos de interés para el ser humano (y así se hacía, aunque no se supiese, cuando se fabricaba el pan, el queso, el vino o la cerveza). Sin embargo, ahora se hace manipulación genética o biotecnológica «desde dentro», «tocando» los genes, transfiriendo intencionadamente fragmentos de ADN al interior de las células.

En las últimas dos décadas aproximadamente los conceptos y la tecnología de la ingeniería genética aplicados a la terapéutica han pasado desde la ciencia ficción al inicio de su experimentación clínica. Es cierto, esta tecnología ha evolucionado rápidamente, y en la actualidad hay más de 100 protocolos de terapia génica en fase de ensayo clínico. Por ello, si bien la terapia de fundamento genético se encuentra mayoritariamente en fase de experimentación, estas técnicas se incorporarán al arsenal terapéutico en un futuro nada lejano para su uso clínico seguro y eficaz. El farmacéutico debe conocerlas si quiere participar de forma activa en el manejo y uso de la terapia génica y contribuir con ello al cuidado del paciente.

La necesidad de un estricto control durante el tratamiento para garantizar la efectividad y la seguridad del mismo, así como la necesidad de preparados parenterales y en muchos casos individualizados que requieren técnicas sofisticadas para su preparación, hacen prever que la aplicación de la terapia génica se llevará a cabo en los hospitales. En este contexto pueden señalarse los dos aspectos fundamentales que previsiblemente determinarán la participación del farmacéutico en esta terapéutica:

- *Las especiales características de estos medicamentos en cuanto a su preparación, estabilidad, conservación, dispensación, administración, reacciones adversas y coste. Así, en la terapia in vivo el producto podría suministrarse, como todo medicamento, en un preparado listo para su uso, ya que sería idéntico para todos los pacientes que padeciesen la misma enfermedad; teóricamente su preparación respondería a los mismos criterios que la de los medicamentos de origen biológico. La terapia ex vivo, sin embargo, requiere el manejo de las células del enfermo y la preparación de un producto específico, lo que podría ser abordado por un equipo multidisciplinario a nivel del propio hospital o con la participación externa de instituciones o sociedades de biotecnología.*
- *La previsible competitividad profesional por el manejo de estos tratamientos entre farmacéuticos, bioquímicos, inmunólogos, oncólogos y otros profesionales sanitarios.*

Es previsible que, al igual que en el caso de la nutrición clínica, la formación de un equipo multidisciplinario constituya el modelo más adecuado para garantizar el uso racional de la terapia génica. El farmacéutico puede y debe participar en esta terapéutica aportando sus conocimientos y habilidades, particularmente en lo que se refiere a preparación, estabilidad, administración de medicamentos, farmacocinética, farmacoterapia y farmacovigilancia.

Para ello, el farmacéutico debe mejorar su formación en los campos de la genética, la inmunología y la histología, participar en el esfuerzo investigador y ofrecer los recursos técnicos necesarios para el desarrollo y la aplicación clínica de la terapia génica.

En cualquier caso existen todavía interrogantes por resolver, de modo que si bien los resultados de la terapia génica son esperanzadores, su aplicación clínica dista de convertirse en una realidad. El farmacéutico está todavía a punto de, si así lo decide, definir su participación en esta nueva modalidad terapéutica que tantas expectativas ha generado para el tratamiento de enfermedades crónicas, graves y, a menudo, incurables.

Dr. C. L. Ronchera-Oms
Crisanto.Ronchera@uv.es