

TERAPIA GÉNICA

Integrantes:

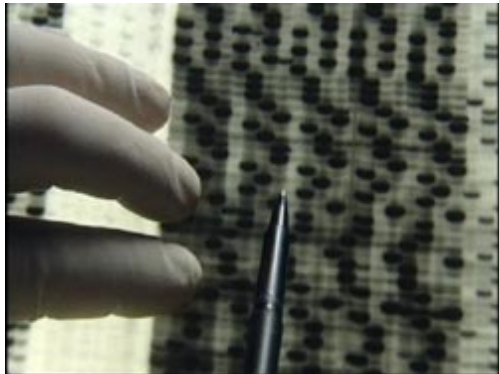
Ramo: Biología

Curso: 4º Medio C

10 de Noviembre del 2003

¿CUÁL ES EL ORIGEN Y EN QUE CONSISTE LA TERAPIA GENETICA?

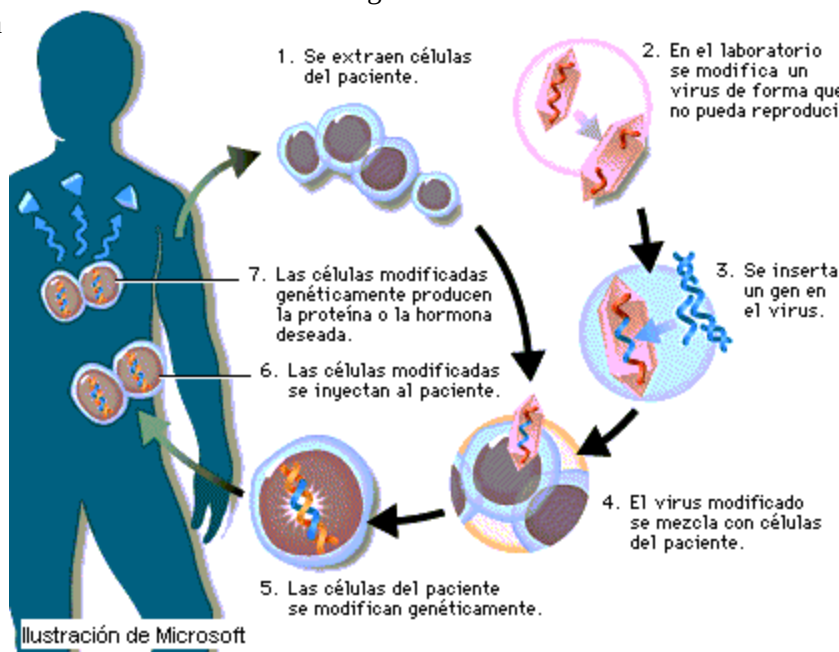
Determinados descubrimientos en el campo de la Biología Molecular han hecho posible el desarrollo de la terapia génica. La terapia génica se presenta como una promesa terapéutica de utilidad en todo tipo de patologías, la cual probablemente revolucionará nuestra concepción de la medicina. El surgimiento de la terapia génica ha sido posible gracias a la confluencia de los avances del conocimiento en campos tales como: Biología Molecular, Genética, Virología, Bioquímica, y Biofísica entre otras. Se espera que en las próximas décadas los desarrollos alcanzados por la terapia génica revolucionen las prácticas del tratamiento de enfermedades tales como el cáncer en todas sus manifestaciones, el SIDA, el mal de alzheimer y más de 100 enfermedades hereditarias (inclusive la vejez), que hasta el momento no tenían ninguna esperanza de ser controladas terapéuticamente. Fundamentalmente esta terapia va dirigida a reparar los errores básicos que se encuentran en la estructura genética de un individuo; es decir va encaminada a reemplazar aquellos genes mutados o imperfectos, por genes que poseen la secuencia correcta de nucleótidos y con la cual es posible la transcripción de ese gen para expresar una proteína determinada. Los primeros experimentos que surgieron en la introducción de genes fue en la levadura y en células de mamíferos en cultivo tisular, El reto estaba en qué habría que hacer si se estudiara el control genético del desarrollo de un organismo superior, donde las interacciones celulares juegan un papel crucial, Campo en el cual la ciencia a avanzado mucho en la última década y hoy en día incluso se han tratado satisfactoriamente algunas enfermedades genéticas.



¿CÓMO SE MANIFIESTA EN EL ORGANISMO?

La terapia génica tiene por objetivo principal el reemplazo físico de segmentos de ADN mutados o deficientes que causan diversas enfermedades. Estos fragmentos de ADN son reemplazados por otros similares no mutados que van a corregir de una manera definitiva la anomalía física causada por los genes dañados. Estos genes son insertados en el organismo con la utilización de ciertos virus como vectores transportadores que se introducen a la célula. El ADN de estos virus se inserta de manera natural al ADN de la célula y corrige el defecto genético padecido. Los virus vectores utilizados en la terapia génica se basan en cuatro grupos: retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados y herpesvirus. Otra forma muy común de reemplazo de genes se lleva a cabo mediante inserción de las secuencias de ADN deseadas en una bacteria, las cuales son inducidas a

crecimiento en medios de cultivo especiales, con el fin de lograr grandes cantidades del gen deseado que puede ser aislado y purificado en las bacterias cultivadas. Una vez extraído, el ADN es secuenciado e insertado en el organismo durante sus primeros estadios de desarrollo, mediante la tecnología de ADN recombinante que utiliza como herramientas para este caso las enzimas de restricción que detectan y eligen como sitio de corte determinadas secuencias palindrómicas de ADN. De la misma manera como lo habíamos mencionado anteriormente, éstas secuencias son insertadas en vectores virales, los cuales son manipulados genéticamente con el fin de extraer los genes que son potencialmente malignos para el organismo. Una vez que se han creado estos microorganismos transgénicos, los pacientes a los cuales se les proporciona esta terapia son infectados con dosis de suero que poseen determinada concentración de partículas virales. Al penetrar los vectores virales al organismo éstos comienzan a infectar las células con su genoma viral. De esta forma, el gen sano es insertado en el ADN de las células del organismo aprovechando que los viriones poseen mecanismos naturales de intercambio de ADN con las células de todas las especies vivas. De esta manera la célula adquiere el gen sano y puede empezar a cumplir su función en cuanto a la síntesis de la proteína deficiente. Otro método muy similar al mencionado anteriormente se basa en el mismo principio de inserción de material genético por medio de virus, solo que en este procedimiento el virus no es directamente inserto en el organismo sino que una cantidad de células aisladas del individuo son infectadas y una vez transmitido el gen éstas son insertas nuevamente al organismo de este modo las células se dividen y codifican la cantidad de proteína



requerida.

Existen dos tipos de terapia dependiendo del tipo de células a las que se aplique las cuales son terapia génica somática y germinal. La terapia somática va dirigida solamente a los tejidos del organismo y no se hereda a las siguientes generaciones, en cambio, la terapia germinal va dirigida a las células reproductoras, de modo que los efectos terapéuticos se manifestarían sobre los descendientes. De momento la terapia germinal no está autorizada en ningún país y todos los protocolos en marcha hasta el momento en seres humanos son de terapia somática.

¿QUÉ PROCEDIMIENTOS SE USAN PARA EL BENEFICIO DE LA COMUNIDAD?

Los beneficios que la terapia génica nos puede proporcionar son muy variados pero gran parte de los procedimientos requeridos para el tratamiento de enfermedades u otros fines están aun en desarrollo, a continuación mencionaremos algunos de los procedimientos desarrollados en el último tiempo.

Hoy en día el desafío de los científicos es, mediante el conocimiento del Genoma Humano, localizar "genes defectuosos", información genética que provoque enfermedades, y cambiarlos por otros sin tales defectos.

La ventaja quizá más importante de este método es que se podrían identificar en una persona enfermedades potenciales que aún no se hayan manifestado, para o bien reemplazar el gen defectuoso, o iniciar un tratamiento preventivo para atenuar los efectos de la enfermedad. Por ejemplo, se le podría descubrir a una persona totalmente sana un gen que lo pondría en un riesgo de disfunciones cardíacas severas. Si a esa persona se le iniciara un tratamiento preventivo, habría posibilidades de que la enfermedad no llegue nunca.

A través de una técnica de sondas genéticas, se puede rastrear la cadena de ADN en busca de genes defectuosos, responsables de enfermedades genéticas graves.

Si bien la información del Genoma Humano fue recientemente descubierta, ya se han localizado los "locus" de varias enfermedades de origen genético. He aquí algunas de ellas: Hemofilia, Alcoholismo, Corea de Huntington, Anemia Falciforme, Fibrosis quística, Hipotiroidismo Congénito, Retraso Mental, Miopatía de Duchenne, Maníacodepresión, Esquizofrenia, Síndrome de Lesch Nyhan, Deficiencia de ADA, Hidrocefalia, Microcefalia, Labio Leporino, Ano Imperfecto o Imperforación, Espina Bífida.

Pero los alcances de la terapia génica no sólo se limitan a enfermedades genéticas, sino también a algunas de origen externo al organismo: virales, bacterianas, protozoicas, etc. En febrero de este año, por ejemplo, se anunció que un grupo de científicos estadounidenses empleó técnicas de terapia génica contra el virus del SIDA. Sintetizaron un gen capaz de detener la multiplicación del virus responsable de la inmunodeficiencia, y lo insertaron en células humanas infectadas. El resultado fue exitoso: el virus detuvo su propagación e incluso aumentó la longevidad de ciertas células de defensa, las CD4.



Otra técnica peculiar inventada recientemente es la del xenotransplante. Consiste en inocular genes humanos en cerdos para que crezcan con sus órganos compatibles con los humanos, a fin de utilizarlos para transplantes. El diagnóstico del cáncer a nivel molecular permitirá un pronóstico más preciso; pero aún podemos llegar más lejos utilizando una terapia génica que tiene como finalidad la destrucción selectiva de la célula tumoral. En el plano del cáncer la pérdida del oncosupresor p53 puede ser corregida introduciendo una copia sana en la célula neoplásica; la sobreexpresión del oncogen k-ras también puede suprimirse introduciendo el gen k-ras antisentido que inactive su expresión o bloquee sus ARNs. Es muy posible que la introducción de p53 en un tumor que carezca de la función de este gen, pueda restaurar la normalidad tisular de la célula. Se están realizando ensayos clínicos en los que se depositan broncoscópicamente en las inmediaciones de un tumor de pulmón, retrovirus que llevan una copia intacta de p53. La eficacia de esta terapia se verá incrementada si en vez de hacer llegar al tumor un único oncosupresor, se elaboraran "lotes génicos" de varios oncogenes y oncosupresores que simultáneamente corrijan las alteraciones acumuladas en las células del tumor.

Esto nos demuestra que la terapia génica aplicada a la medicina podría significar el futuro reemplazo de las técnicas terapéuticas actuales por otras más sofisticadas y con mejores resultados, por lo cual la terapia génica significaría un gran beneficio para la humanidad. Sin embargo, la complejidad de estos métodos hace que sea todavía inalcanzable, tanto por causas científicas como económicas.

¿QUÉ ASPECTOS NEGATIVOS PRESENTA LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO Y/O CONSECUENCIAS?

A pesar de que los mayores desarrollos se esperan con la aplicación de la terapia genética y debido a que esta nueva tecnología se encuentra en etapa experimental, se pueden llegar a cometer errores que llevan a eventos fatales como el sucedido en la Universidad de Pennsylvania tras la muerte de un paciente tratado con terapia genética. Este suceso generó muchos interrogantes y llevó a que gran parte de estas irregularidades se mantengan ocultas. Por ésta razón la terapia genética, anunciada como la más firme esperanza de la medicina en el siglo XXI, sufrió un durísimo revés en los EEUU. Todo se debió a la muerte de Jesse Gelsinger, quien se sometió a un proceso destinado a corregir una enfermedad genética. A los pocos días falleció por un fallo múltiple de sus órganos vitales, causado por una reacción inmune. Esta es la primera muerte directa por las terapias genéticas, tras 10 años de trabajo en los departamentos de investigación de los principales hospitales americanos. Al parecer, Gelsinger no recibió información sobre los riesgos de las pruebas, que habían causado la muerte de varios monos y al menos cuatro casos de toxicidad en pacientes anteriores. Los investigadores de la Universidad de Pennsylvania no sólo silenciaron las posibles contraindicaciones a sus pacientes, sino que ni siquiera sometieron a sus pacientes a un chequeo médico previo para comprobar su estado de salud. Según la investigación oficial realizada los investigadores ocultaron información crucial que hubiera evitado el incidente. Además ocultaron que otros dos voluntarios sometidos previamente al mismo ensayo habían sufrido efectos secundarios graves que, siendo notificados, hubieran supuesto la inmediata suspensión del ensayo, según las normas acordadas por científicos de la FDA. Parece ser que en la mayoría de estos casos de ocultamientos hay motivos económicos. Los científicos callan para no perder financiación de empresas farmacéuticas. Por ello resulta necesario abordar problemas de la terapia génica con transparencia y gran control sobre protocolos a ensayar, dejando de lado el exceso de propaganda triunfalista que ha caracterizado la información pública relacionada con la terapia génica.

¿CUÁL ES EL ÍNDICE DE APLICACIÓN?

Los casos de enfermedades que se han tratado con éste método son muy pocas como para establecer un índice pero a continuación hablaremos de la principal enfermedad tratada con terapia génica. Las enfermedades hereditarias provocadas por la carencia de una enzima o proteína son las más idóneas para estos tratamientos. Se trata, normalmente, de enfermedades monogénicas, originadas por la alteración de un único gen recesivo anómalo y en las que basta la mera presencia del producto génico para corregir el defecto. A finales de los 80 se consideraba para ser objeto de tratamiento génico la enfermedad de ADA (la que padecen los "niños burbuja", en los que la falta del enzima adenosin desaminasa les deja absolutamente indefensos contra cualquier agente patógeno, obligándoles a vivir en un ambiente absolutamente estéril). En septiembre de 1990, Blaese, Anderson y sus colaboradores realizaron el primer ensayo clínico de terapia génica con resultado exitoso. La paciente era una niña de 4 años con deficiencia en adenosina desaminasa, una enfermedad recesiva muy rara que provoca una inmunodeficiencia combinada grave]. El tratamiento consistió en introducir el gen ADA en linfocitos T cultivados, extraídos de la paciente y reintegrarlos posteriormente a su organismo. Dado que los linfocitos no son células madre y tienen una duración temporal limitada se sabía que, aún en el caso de que el ensayo tuviese éxito, la curación no sería definitiva por lo que tendría que ser repetida a intervalos regulares. Los resultados fueron positivos y la niña pudo llevar desde entonces una vida normal, el tratamiento hubo de ser repetido, primero cada 1-2 meses y posteriormente cada 3-6 meses. Desde entonces más de 3.000 pacientes han recibido terapia génica para diversas afecciones en todo el



mundo.

NIÑA BURBUJA

¿QUÉ CIENTÍFICOS IMPORTANTES TRABAJAN EN EL DESARROLLO?

El primer ensayo de terapia génica realizado en humanos se remonta a 1980, cuando Martin Cline realizó un intento de curación mediante esta técnica, sin autorización previa, de dos enfermos de talasemia. El intento no tuvo éxito y se saldó con la pérdida del puesto de trabajo de Cline. Sin embargo, el padre de la revolucionaria Terapia Génica es el norteamericano W. French Anderson. Él cree que al corregir el o los genes que causan muchas de las enfermedades, se podría curar cientos de males.

En su laboratorio de California Anderson asegura haber encontrado uno de los genes responsables de un tipo de cáncer. Cree que dentro de poco, tan solo con una inyección de genes buenos se podrá curar esta terrible plaga.



French Anderson

El médico Alain Fischer sorprendió al mundo al anunciar que había curado a tres niños burbuja con una terapia revolucionaria que manipula los genes y promete a futuro curar muchas enfermedades, como el cáncer.



Alain Fischer

Fred Gage dice tener la cura para la enfermedad del Alzheimer, específicamente para revertir la pérdida de la memoria.

El doctor Gage señaló que la técnica fue probada en animales viejos y monos ancianos obteniendo un buen resultado. El próximo paso sería probar este experimento en seres humanos. Pero, ante la polémica suscitada por el caso Gelsinger, Fred Gage decidió suspender la prueba clínica, a pesar de que estaba seguro de estar a un paso de encontrar la cura para la enfermedad de Alzheimer.

OPINIÓN DEL TEMA:

Nosotros opinamos que la terapia génica es un método verdaderamente prometedor en el campo de la medicina, ya que permite corregir defectos genéticos, o sea, eliminar de raíz las causas de las enfermedades. Pero creemos que este campo no se ha podido desarrollar debido a que está muy restringido, pensamos que si las leyes que rigen la terapia génica fueran un poco más flexibles y dieran cabida a una mayor cantidad de experimentos, ésta avanzaría de manera mucho más rápida.

Por lo que investigamos en este trabajo nos dimos cuenta que existen propuestas de tratamiento, experimentadas en ratones y otros animales, de enfermedades hoy en día fatales como por ejemplo el cáncer y el sida. Si se diera un poco mas de cabida a experimentar con humanos con estas enfermedades de forma terminal tal vez se encontraría alguna cura de manera rápida y constituiría un gran beneficio para la humanidad.