

## EDITORIAL

### La terapia génica, el reto del envío dirigido de genes.

*Rubio Zapata Héctor Armando<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias. Profesor Investigador Titular. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán, México.

El siglo XX ha sido el periodo del mayor avance tecnológico y científico en la historia de la humanidad, donde la transformación de la naturaleza y del medio ambiente han cambiado el estilo de vida de la población, que ha sido asociado con el cambio epidemiológico en el perfil de morbi-mortalidad y de los paradigmas del proceso salud-enfermedad a nivel mundial. El desarrollo científico y tecnológico ha permitido grandes avances en control de las enfermedades infecciosas, de la salud materno-infantil, de la prevención de enfermedades mediante el uso de vacunas, las medidas de higiénico-dietéticas, entre otras estrategias que han logrado disminuir la mortalidad e incrementar la longevidad del ser humano. En esta nueva era del conocimiento, la búsqueda de la etiopatogenia y factores asociados con los procesos mórbidos en el humano, nos ha llevado a concluir que el proceso de salud-enfermedad, depende de la interacción de dos realidades: la genética y el ambiente.

#### Incambiable

Esos entes intangibles que son los genes, pasaron a formar parte de la cultura y vocabulario común de los profesionales de la salud y de prácticamente cualquier ser humano. En la escuela se enseña que un gen es la porción o región del ácido desoxirribonucleico (ADN), que se encuentra en los cromosomas y contienen la "información" para producir una molécula con actividad biológica. Esta definición, abstracta para algunas personas, deja en claro que los genes son las instrucciones que tiene un organismo para producir moléculas

que le permiten su forma y funciones características y que provienen de sus antecesores, es decir estos genes son heredables de padres a hijos. La información genética está codificada de acuerdo con la secuencia de bases nitrogenadas; cuando esta secuencia se encuentra incompleta, errónea o con excedentes, suele producir alteraciones morfo-funcionales que se traducen en entidades patológicas y son denominadas enfermedades genéticas, percibidas por muchas personas como "castigo", "maldición", o "destino" que la persona trae desde el nacimiento y aceptadas con resignación, ya que para muchos resultaban designios de un ser supremo, que evidenciaba la vulnerabilidad de la naturaleza humana y se pensaba de forma dogmática, que eran características definitivas e inalterables. Sin embargo, el ser humano inquieto y muchas veces audaz y rebelde a su destino, decidió estudiar el intrincado código genético, apoyado en nuevas y cada vez más eficientes técnicas de laboratorio, para identificar y describir las secuencias "erróneas" de la información genética.

El desarrollo de la genómica ha permitido una vertiginosa avalancha de nuevas investigaciones, se han derrumbado dogmas y se han propuesto muchas teorías sobre la fisiopatología de las enfermedades y la creación de nuevas áreas de conocimiento: la medicina genómica y la terapia génica.

La terapia génica postula en términos simplistas que si el causante de una enfermedad es un gen defectuoso o ausente, pues entonces añadiendo el gen correcto sería la medicina curativa para

dicha enfermedad. El reto era como lograr introducir un gen al interior de un núcleo de la célula blanco, en un sitio que resultara funcional, sin dañar a la célula hospedera, ni al gen enviado. Aquí es donde empezó el verdadero desafío que aún al día de hoy no se logra conseguir: el vector génico (vehículo), capaz de ser eficiente, eficaz, selectivo, inocuo y económico. El mecanismo de enviar un gen al interior de la célula, representa en realidad un viaje extraordinario, donde el gen cual astronauta en una cápsula espacial, debe ser capaz de sortear las diferentes barreras de este maravilloso y complejo mundo que es la célula humana. Los primeros obstáculos radicaban en las características físico-químicas de los genes: suelen ser moléculas grandes con cargas electrostáticas, impedimentos para atravesar la membrana plasmática; por lo tanto lo primero que se requirió fue la disrupción de la membrana celular, por lo que se propusieron metodologías químicas, eléctricas o mecánicas, las cuales demostraron ser agresivas y no selectivas. De aquí surgió la necesidad de desarrollar estrategias de transferencia génica, menos dañinas, más específicas y con mayores probabilidades de que el gen terapéutico llegue al núcleo celular: el diseño de vectores génicos. Uno de los primeros abordajes para enviar genes al interior de la célula, fue imitar a la naturaleza; el conocimiento de que los virus eran capaces de infectar selectivamente a ciertos tipos celulares y de transferir su ADN a la célula hospedera resultó francamente alentadora, por lo tanto, se desarrollaron vectores génicos de tipo viral. Desarrollar un vector viral para terapia génica, es un proceso complicado, ya que requiere de eliminar del virus, el ADN de las regiones que son las causantes de su replicación y se le añade el gen "terapéutico", produciendo de esta forma un virus recombinante, que si bien puede infectar su ADN no debe reproducirse. Los estudios *in vitro* y en modelos animales con vectores virales demostraron ser muy eficientes para transferir el ADN, sin embargo su controversial bioseguridad, alta inmunogenicidad, difícil regulación e incluso reportes de

tumorigenicidad, han hecho que los estudios clínicos usando vectores virales sean muy controlados y de difícil acceso para la mayoría de la población.

Al encontrar las limitaciones antes descritas con el uso de virus modificados, se pensó entonces en desarrollar vectores no virales, usando diferentes metodologías, la más común fue el desarrollo de moléculas capaces de unirse al ADN, compactarlo y neutralizar sus cargas, para que resulten en nanopartículas capaces de ser incorporadas al interior de la célula debido a su tamaño compacto y evadir la repulsión eléctrica de la superficie celular. Estos vectores son de fácil producción, bajo costo, baja toxicidad y escaso potencial inmunogénico; sin embargo tienen baja eficiencia para lograr la transferencia y expresión génica. Se sabe que las principales barreras para lograr que un gen alcance el núcleo celular son: La superficie de la membrana plasmática, el escape del sistema vesicular endocítico y el direccionamiento al núcleo celular. La primera barrera ha sido sorteada con éxito: desde el uso de micro inyecciones de ADN hasta recubrir con partículas de oro el ADN y bombardear la células de los tejidos seleccionados (técnica de biobalística), las cuales resultaron ser poco eficientes y prácticas, aunque aún se usan como coadyuvantes en ciertos tipos de tratamientos (en especial para cánceres), hasta el uso de lípidos catiónicos (liposomas) o polímeros catiónicos (poliplexes) o combinaciones de ambos (lipopoliplexes) que son moléculas que se unen al ADN, lo compactan y pueden interaccionar con la membrana celular para inducir entrada a la célula. Sin embargo una vez que el gen se encuentra dentro de la célula, por lo general ingresa por la vía de vesículas endocíticas, las cuales dirigen su contenido hacia la destrucción por las hidrolasas ácidas, por lo cual la eficiencia de transfección es limitada; recientemente se ha demostrado que usando ciertos péptidos (la mayoría derivados de virus) se puede lograr el escape de los endosomas, ya que éstas moléculas al encontrar un ambiente ácido, pueden cambiar su estructura morfológica produciendo la

disrupción de la membrana vesicular y ocasionando que el gen escape hacia el citoplasma evitando su destrucción lisosomal. Una vez que el gen que ha llegado al citoplasma el reto es que sea capaz de alcanzar el núcleo celular; nuevamente imitando a los virus, se han encontrado que ciertos péptidos son capaces de actuar como señales de localización nuclear y se han denominado cariofílicos, por lo cual adicionados al gen terapéutico, favorecen el direccionamiento hacia el núcleo celular. Los genes enviados por esta vía por lo general tienen localización nuclear de tipo episomal, ya que no se integran al genoma de la célula hospedera (porque carece de las enzimas necesarias). La ventaja de este mecanismo, es la poca probabilidad de generar mutaciones al ADN hospedero y su desventaja es que si la célula se divide, no puede replicarse y pasar a las células hijas, por lo que se pierde su efecto. Como hemos visto, hasta ahora el conocimiento científico y el desarrollo tecnológico, ha permitido que demostrar que de los genes, tienen un potencial uso terapéutico sin embargo la llave maestra de la terapia génica, es el desarrollo de vectores génicos que permitan transportar a los genes de forma selectiva, eficiente y controlada. Por otra parte las nuevas evidencias científicas proponen que si bien la

información está codificada en nuestros genes, los “permisos” para que esta información pueda ser transformada en moléculas con actividad biológica, dependen de las condiciones del medio ambiente. De hecho, el control de los genes es de tal complejidad que recién empezamos a entender las interacciones genes-ambiente, tan importantes como la información genética misma.

Aunque el reto es grande, el futuro abre la posibilidad de poder modificar la información genética, para mejorar las condiciones de salud, pero también implica una reflexión importantísima en el área de bioética: ¿Cuáles son los riesgos de la manipulación genética en humanos? ¿Quiénes deben ser los usuarios de estas terapias? ¿Cuál es el riesgo de conducir a una eugenesia?, los cuales son temas que por su importancia deben ser motivo de profundas discusiones a la luz de la ciencia y del humanismo.

La comunidad científica y la humanidad en general esperamos con impaciencia los nuevos descubrimientos y evidencias que nos conduzcan a la implementación de la terapia génica de forma segura, racional, individualizada y eficiente, que nos conduzcan a mejorar la calidad de vida de los seres humanos de forma armoniosa con el ambiente.