

¿SERÁ LA TERAPIA GÉNICA LA SOLUCION PARA ALGUNAS  
ENFERMEDADES INCURABLES?

ANA MARÍA BETANCUR SÁNCHEZ

ASESOR: MARGARITA MARÍA GARCIA M

COLEGIO MARYMOUNT

PROYECTO DE GRADO

MEDELLIN

2010

## CONTENIDO

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
OBJETIVOS .....	5
Objetivo general: .....	5
Objetivos específicos: .....	5
1. EL GENOMA HUMANO.....	6
1.1. DEFINICIÓN Y ESTRUCTURA.....	6
1.2. ENFERMEDADES GENÉTICAS.....	7
1.2.1 Mutaciones. ....	7
1.2.2 Alteraciones cromosómicas.....	8
2. TERAPIA GÉNICA.....	10
2.1. DEFINICIÓN .....	10
2.2. FUNCIONAMIENTO DE LA TERAPIA GÉNICA. ....	10
2.2.1 Características del vector ideal.....	11
2.2.2 Vectores Virales.....	11
2.2.3 Vectores no virales. ....	13
2.3. FACTORES QUE HAN HECHO QUE LA TERAPIA GÉNICA SEA INEFECTIVA.....	14
2.4. EJEMPLO DE APLICACIÓN.....	14
3. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	15
4. CONCLUSIONES .....	17
BIBLIOGRAFÍA .....	18

## RESUMEN

Los estudios de la genética humana han llegado hasta el punto en el cual se ha podido llegar a curar enfermedades desde la manipulación del genoma humano. Ha sido posible la curación de enfermedades originadas genéticamente por medio de la terapia génica, que anteriormente habían sido incurables. Actualmente se han encontrado varias formas de manipular el genoma para quitar anormalidades que se presenten. Éticamente existen varias posiciones frente a la terapia génica, la mayoría están a favor de la terapia en células somáticas, sin embargo se presentan discusiones controversiales acerca de la manipulación de células germinales y la terapia de la mejoría.

## INTRODUCCIÓN

Con el fin de profundizar en un tema de interés personal he planteado mi pregunta orientada según la carrera que he decidido estudiar. La investigación sobre el tema planteado está en el margen del proyecto de grado, creado con el propósito de ayudar a reafirmar o cambiar la carrera que cada alumna ha pensado estudiar.

En mi marco teórico he decidido estudiar más a fondo la terapia genética y la manera en que nos vemos todos afectados por ella, desde el punto de vista tanto médico como ético y la polémica que éste genera alrededor del mundo, mediante una investigación con ayuda de diversos medios de comunicación. Pienso que la terapia genética es un tema muy interesante y en él se ve plasmado el progreso tan grande de las últimas décadas y nos hace reflexionar sobre el cuidado tan especial que se debe tener para manejar estos avances.

## OBJETIVOS

¿Será la terapia génica la solución para algunas enfermedades incurables?

### Objetivo general:

- Investigar acerca de la terapia génica y la importancia que ha adquirido hasta el momento. Así como reconocer el papel que obtendrá en un futuro en la cura de enfermedades hereditarias o que hasta el momento han sido incurables.

### Objetivos específicos:

- Definir y entender la terapia genética como un avance científico.
- Identificar las enfermedades que se pueden curar a través de la manipulación del genoma humano.
- Investigar las formas de terapia génica que se han descubierto hasta el momento, sus pros y contras.
- Reconocer las implicaciones éticas que trae consigo la terapia genética.
- Analizar las diferentes técnicas y procedimientos que existen hoy en día para manipular el genoma humano.
- Determinar la influencia que tiene la terapia genética en la sociedad actual.

# 1. EL GENOMA HUMANO

## 1.1. DEFINICIÓN Y ESTRUCTURA

Se denomina genoma humano a la secuencia de ADN (ácido desoxirribonucleico) contenido en 23 pares de cromosomas en el núcleo de cada célula humana diploide. De estos 23 pares, 22 son cromosomas autosómicos y un par es determinante del sexo (2 cromosomas X en las mujeres y uno X y uno Y en los hombres). El genoma haploide (con una sola representación de cada par de cromosomas) contiene unos 20.000-25.000 genes aproximadamente.

La secuencia de ADN conforma el genoma humano y codifica la información necesaria para la expresión del conjunto de las proteínas del ser humano (proteoma humano), ya que son las proteínas, y no el ADN, quienes hacen las funciones estructurales, enzimáticas, metabólicas, reguladoras, señalizadoras, etc. De esta manera, la organización estructural y funcional de las distintas células conforma cada tejido y cada órgano, y, finalmente, el organismo vivo en su conjunto. Así, el genoma humano contiene la información básica necesaria para el desarrollo físico de un ser humano completo.

Todo el código genético se transcribe con tan sólo cuatro letras químicas o bases: La Adenina (A) que hace par con La Timina (T) y la Citosina (C) que hace par con La Guanina (G).

Los pares de bases A-T y C-G constituyen los escalones de la espiral de ADN, elemento básico de todo ser vivo conocido. Sólo el 3% del total del genoma humano está compuesto por genes, el resto son considerados "deshechos"

## 1.2. ENFERMEDADES GENÉTICAS

Una alteración en la secuencia de ADN que constituye el genoma humano puede causar una anomalía en uno o más genes, originando así un fenotipo patológico. Las enfermedades genéticas pueden estar causadas por alteraciones cromosómicas o por una mutación en la secuencia de ADN, afectando de alguna manera la secuencia codificante (produciendo proteínas *incorrectas*) o de secuencias reguladoras (alterando el nivel de expresión de un gen). Es importante saber que la alteración del genoma de las células germinales de un individuo es transmitido a su descendencia y que actualmente se conocen aproximadamente 4.000 enfermedades genéticas y la más común hasta el momento ha sido la fibrosis quística.

**1.2.1 Mutaciones.** Las mutaciones génicas pueden ser sustituciones (cambios de un nucleótido por otro) o deleciones o inserciones (eliminación o adición de una determinada secuencia de nucleótidos, con longitud variable). Las grandes deleciones pueden afectar incluso a varios genes. Una mutación puede ser producida por el trastorno de un sólo gen (es fácil de predecir a través de los principios de Mendel), este trastorno puede generar enfermedades como el cáncer, la enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal, fibrosis quística, hemofilia A, distrofia muscular, infertilidad masculina hereditaria, etc. según su patrón hereditario (hay unas dominantes y otras recesivas). Por otro lado existen trastornos poligénicos y multifactoriales, causados por la combinación de múltiples alelos y de factores exógenos, tales como el ambiente o el estilo de vida. Por lo tanto no presentan un patrón hereditario claro, y sus orígenes y riesgos son diferentes, lo que hace más difícil la apreciación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento. Algunos ejemplos de enfermedades multifactoriales con origen parcialmente

genético son: autismo, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, obesidad, cáncer, entre otras.

**1.2.2 Alteraciones cromosómicas.** Las alteraciones genéticas pueden producirse también a escala cromosómica, causando severos trastornos que afectan muchos genes y que en muchas ocasiones son letales provocando abortos prematuros. Éstas son frecuentemente provocadas por un error durante la división celular, que sin embargo no impide su conclusión. Las alteraciones cromosómicas pueden ser una anomalía en el número (numéricas) o en la estructura de los cromosomas (estructurales). Producen diferentes genotipos pero frecuentemente presentan rasgos como retraso mental y retraso del desarrollo, alteraciones faciales y anomalías en cabeza y cuello y malformaciones congénitas (que afectan principalmente a las extremidades y al corazón).

- **Alteraciones Numéricas.** Se altera el número normal de cromosomas de un individuo, que normalmente tiene 23 pares de cromosomas (46 en total), siendo cada dotación cromosómica de un progenitor (diploidía). Si la alteración solamente afecta a un par de cromosomas se le llama aneuploidía, así que puede haber un sólo cromosoma (monosomía) o más de dos (trisomía, tetrasomía, etc.). Por ejemplo el Síndrome de Down es producido por una trisomía 21 (en lugar de tener 2 genes 21 tiene 3). Por otro lado puede haber una euploidia (se afectan todos los cromosomas), entonces en teoría el individuo puede tener o una sola dotación cromosómica (haploidía, 23 cromosomas en total) o más de dos dotaciones (triploidía: 69 cromosomas; tetraploidía: 92 cromosomas, etc.). Las euploidias y aneuploidías casi siempre causan abortos, exceptuando las trisomías de los cromosomas 13, 18, 21, X y Y (XXY, XYY), y la monosomía del cromosoma X. El **síndrome de Klinefelter** (un cromosoma X adicional) que



ocurre entre los hombres. Este síndrome afecta las diversas etapas del desarrollo físico, social y del lenguaje. Su síntoma más común es la infertilidad, ya que no se produce la cantidad suficiente de testosterona. Debido a esto tienen menos vello facial y corporal y son menos musculosos y pueden presentar dificultades para usar el lenguaje y expresarse.

- **Alteraciones Estructurales.** Son aquellas en las que se presentan grandes deleciones o inserciones y reordenaciones del material genético entre cromosomas, a causa de la inestabilidad de los cromosomas.
  - Deleciones: eliminación de una porción del genoma.
  - Duplicaciones: una región considerable de un cromosoma se duplica.
  - Translocaciones: cuando una porción de un cromosoma se transfiere a otro cromosoma.
  - Inversiones: una parte del genoma se rompe y se reorienta en dirección opuesta antes de reasociarse, con lo que dicha secuencia aparece invertida.
  - Cromosomas en anillos: una porción del genoma se rompe y forma un anillo por circularización. Esto puede ocurrir con pérdida de material o sin pérdida de material.
  - Isocromosomas: cromosomas simétricos, con sus dos brazo idénticos por deleción de uno de los brazos y duplicación del otro.

## 2. TERAPIA GÉNICA

### 2.1. DEFINICIÓN

Técnica que permite la localización exacta de los que podrían ser genes defectuosos en los cromosomas y su sustitución por otros buenos, con el fin de curar enfermedades, como el cáncer.

La finalidad principal de los estudios sobre terapia génica en el ámbito de la medicina es conseguir los mejores resultados tanto en prevención como en investigación, diagnóstico y terapia de las enfermedades hereditarias; sin embargo, esta manipulación del material genético puede ser utilizada en ingeniería genética, con el fin de mejorar determinadas características de los seres vivos. Existen varios métodos que pueden ayudar a corregir los genes defectuosos:

- Se inserta un gen normal reemplazando un gen no funcional.
- Un gen anormal puede ser cambiado por un gen normal a través de la recombinación homóloga.
- El gen anormal puede ser reparado a través de mutación inversa selectiva, que devuelve al gen a su función normal.

### 2.2. FUNCIONAMIENTO DE LA TERAPIA GÉNICA.

En la mayoría de los estudios de terapia génica, un gen se inserta en el genoma para reemplazar a uno anormal, causante de la enfermedad genética. Una molécula del portador llamado vector debe ser utilizado para entregar el gen terapéutico a las células diana u objetivo del paciente. En la actualidad, el vector más común es un virus que ha sido genéticamente alterado para llevar el ADN

humano normal. Los virus han desarrollado una forma de encapsular y entregar sus genes a las células humanas de una manera patógena. Los científicos han sacado provecho de esta capacidad y han manipulado el genoma del virus para eliminar genes causantes de enfermedades e insertar los genes correctos.

Las células diana u objetivo se infectan con el vector viral. El vector entonces descarga su material genético (que contiene el gen humano correcto) en la célula diana. La generación de una proteína funcional a partir del gen modificado lleva a la normalidad a la célula diana.

### 2.2.1 **Características del vector ideal.**

- Que sea reproducible.
- Que sea estable.
- Que permita la inserción de material genético sin límite de tamaño.
- Que permita la transducción tanto en células en división como en aquellas que no están proliferando.
- Que posibilite la integración específica del gen terapéutico.
- Que reconozca y actúe sobre células específicas.
- Que la expresión del gen terapéutico pueda ser regulada.
- Que carezca de elementos que induzcan una respuesta inmune.
- Que pueda ser caracterizado completamente.
- Que sea inocuo o que sus posibles efectos secundarios sean mínimos.
- Que sea fácil de producir y almacenar.
- Que todo el proceso de su desarrollo tenga un costo razonable.

2.2.2 **Vectores Virales.** Son actualmente los más usados, son genéticamente alterados para dejar de ser patógenos y portar genes de otros organismos.

- Adenovirus. no integran su genoma cuando infectan a la célula huésped, sino que la molécula de ADN permanece libre en el núcleo celular y se transcribe de forma independiente. Cuando se realiza una infección con una concentración elevada de virus, se produce la expresión de otros genes que provocan una respuesta inmune considerable. Es una clase de virus con ADN de doble cadena que causa infecciones intestinales, oculares y respiratorias en humanos. El virus que causa el resfriado común es un adenovirus.
- Retrovirus. Primer sistema de vector viral usado. Tiene el inconveniente de tener una enzima que puede insertar el material genético en cualquier zona del genoma del huésped, pudiendo causar efectos como la modificación en el patrón de la expresión o la mutación de un gen. Es una clase de virus que puede crear copias de doble cadena de ADN de su genoma de ARN. Estas copias de su genoma pueden ser integradas en los cromosomas de las células huésped. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus.
- Virus adenoasociado (AVV). Es una clase de virus con ADN de cadena sencilla que infecta células humanas y de otras especies primates. No se ha descubierto si es causante o no de enfermedades; el cuerpo humano tiene una respuesta inmune muy baja frente a este virus. Tiene una desventaja, y es la limitación del tamaño de DNA recombinante que se puede usar, que es muy poco.
- Lentivirus: son los vectores mas nuevos, solo ha habido un estudio clínico en el cual se trabajo con células infectadas por VIH, por esto, hay un gran riesgo de mutaciones.
- Herpesvirus: Es una clase de virus con ADN de cadena doble que se usa especialmente en terapia génica de neuronas, sin embargo,

al usarlas in vivo, se da mucha toxicidad e inflamación. El herpes simple tipo 1 del virus, es un patógeno humano común que causa el herpes labial.

2.2.3 **Vectores no virales.** Estos métodos presentan ciertas ventajas sobre los métodos virales, tales como facilidades de producción a gran escala y baja inmunogenicidad.

- ADN desnudo: inyección intramuscular por medio de plásmidos (moléculas de ADN extra cromosómico que se replican y transcriben independientes del ADN cromosómico). La expresión ha sido muy baja en comparación con otros métodos. Este enfoque es limitado en su aplicación, ya que sólo se puede usar con ciertos tejidos y requiere grandes cantidades de ADN.
- Lípidos catiónicos: El vector de ADN puede ser cubierto por lípidos formando una estructura organizada, como un liposoma. Los lípidos son catiónicos para que su carga positiva interactúe fácilmente con la carga negativa del ADN y del mismo modo con la membrana celular. Pueden presentar efectos tóxicos dependiendo de la dosis. Este liposoma actúa de forma similar al virus inyectando el ADN a la célula diana.
- Oligonucleótidos. La molécula se diseña de tal manera que se alinee perfectamente con la secuencia genómica deseada. Se usa principalmente con objetivo de inactivar de los genes implicados en el proceso de la enfermedad.
- El ADN corregido también puede entrar en las células diana mediante su unión a moléculas que posteriormente se unen a unos receptores específicos de la célula diana. Una vez unido a estos receptores, el ADN atraviesa la membrana celular con ayuda de los receptores y llega al interior de la célula diana. Este sistema de administración tiende a ser menos eficaz que otras opciones.

## 2.3. FACTORES QUE HAN HECHO QUE LA TERAPIA GÉNICA SEA INEFECTIVA

**2.3.1. Cura temporal.** Problemas con la integración del ADN al genoma humano y la rápida división de algunas células previenen que la terapia génica sea una cura permanente y el paciente se deberá someter a múltiples sesiones de terapia génica.

**2.3.2. La respuesta inmune.** Cada vez que un objeto extraño se introduce en los tejidos humanos, el sistema inmunológico reacciona atacándolo. El estímulo del sistema inmunológico reacciona atacando al vector disminuyendo las posibilidades de éxito de la terapia génica.

**2.3.3. Problemas con los vectores virales.** Se ha visto que en algunos casos los vectores elegidos presentan una variedad de problemas a los pacientes como respuestas inmunes e inflamatorias además siempre existe el temor de que el vector viral recupere su capacidad de causar una enfermedad.

## 2.4. EJEMPLO DE APLICACIÓN

En 2008 el pequeño Rhys Evans de tan solo 18 meses de edad fue curado de una inmunodeficiencia severa, SCID, causada por la mutación en su ADN por un grupo de doctores y científicos del Great Ormond Street Hospital, este caso en particular es muy importante debido a que la única cura para esta enfermedad era un trasplante de medula y encontrar a un donante con una medula compatible es muy difícil; además ,someter a un niño de tan corta edad a una cirugía es muy riesgoso.

Los doctores diseñaron un vector viral capaz de llevar el ADN previamente modificado a las células de la medula ósea.

### 3. IMPLICACIONES ÉTICAS

Hoy en día existen esperanzas muy grandes en el desarrollo de la terapia génica en especial en enfermedades genéticas que no tienen curación. Pero hay también numerosas dificultades técnicas relacionadas que aún no se han resuelto. No se ha podido demostrar todavía una eficacia clínica y podrían producirse daños irreversibles en el organismo. Hasta el momento no es 100 por ciento seguro que la terapia somática sea exitosa, se han presentado riesgos como infección por el vector viral, inducción de cáncer por inserción en un gen supresor de tumores o por activar un oncogen, interrupción de un gen normal con consecuencias negativas como inducir otra enfermedad, contaminación bacteriana, respuesta inmunológica con reacción inflamatoria y sólo parcial corrección de la enfermedad genética convirtiendo una condición fatal en una crónica progresiva. Es necesario que para practicar la terapia génica, como en cualquier otro procedimiento médico, ésta sea apoyada por los principios de autonomía, beneficencia y justicia. Para respetar la autonomía, se debe obtener consentimiento libre e informado del paciente, respetando también la privacidad y la confidencialidad de los datos obtenidos; se debe evaluar si los beneficios son mayores que los riesgos, de manera que se actúe por beneficencia, y hay que considerar que, en justicia, todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento cuando su vida está en riesgo, éste último se hace difícil de cumplir ya que los países desarrollados tendrían más acceso a estos avances que los países subdesarrollados.

Existe el temor de que al aceptar la terapia en células somáticas se dé paso a la aceptación de la terapia génica germinal y de la mejoría, ésta última es muy cuestionada éticamente ya que en ésta se alteran los genes con el fin de mejorar ciertas cualidades, como la belleza, inteligencia o la prolongación de la vida. Se expone a la persona a más riesgos y si hacemos un balance entre riesgos y beneficios, los beneficios son menos claros que en la terapia génica somática. La aceptación en la sociedad de la mejoría genética llevaría probablemente a la

discriminación y a la devaluación de ciertas categorías de personas, pues sus genes podrían no considerarse dignos de imitar. No hay un criterio objetivo, sin prejuicios, que establezca qué cualidades son mejores que otras. Existe el peligro (si todos tuviésemos acceso a esta técnica) de utilizarla para dar ventaja a ciertos privilegiados, ya que se haría posible incrementar la inteligencia de ciertas personas o mejorar sus capacidades físicas y así también se devaluarían aquellas características que no serían consideradas “mejores”. Podría entonces convertirse en una forma de discriminación, en un reforzamiento biológico de las distinciones de clase, ya que el mejoramiento genético estaría sólo al alcance de los pudientes. Sería imposible mantener el principio de justicia y sobre todo a nivel internacional, podría ocurrir la aparición de razas mejoradas genéticamente en ciertos países en que se permitiera la manipulación genética. Se haría muy necesario una debida regulación de sus aplicaciones, de otra manera se incrementarían las diferencias sociales entre países.

Por otro lado está la terapia en células germinales, la cual actualmente no es segura, ya que existe un riesgo muy alto de causar daños que pasen de una generación a la siguiente. Se presenta un problema con el principio de autonomía ya que la generación venidera no tiene voto en la decisión que se quiere tomar, violando así la dignidad humana pues se estaría cambiando el contenido genético sin su consentimiento; sin embargo si se perfecciona la técnica se podría aceptar ésta terapia, en especial porque es más simple realizar una sola vez la terapia en células germinales para no tener que repetirla en las células somáticas de cada generación. Si el propósito es prevenir el sufrimiento humano y la muerte prematura (éstos siendo valores universales y por tanto no requieren previo consentimiento) actuaríamos por el mejor interés en beneficio de generaciones futuras. En este caso estaría primero el principio de beneficencia sobre el de autonomía.



## 4. CONCLUSIONES

- 4.1. La terapia génica es un proceso mediante el cual se pueden llegar a tratar muchísimas enfermedades de origen genético que anteriormente eran incurables. Sin embargo, es necesario hacer más estudios y perfeccionar la técnica, ya que estamos tratando con seres humanos y debe prevalecer su bienestar.
- 4.2. El hombre no debe dejarse llevar por los avances, está muy bien que la tecnología ayude a solucionar diferentes problemas, en este caso la cura de enfermedades por medio de estas terapias, pero utilizar estas técnicas para otros fines podría convertirse en prácticas antiéticas y sin principios.
- 4.3. En la actualidad es muy útil el manejo de la terapia génica en células somáticas con fines curativos (los beneficios se sobreponen a los riesgos), sin embargo todavía no están bien fundamentados los avances para hacer aplicaciones en células germinales, podrían crearse mutaciones inesperadas en generaciones venideras.
- 4.4. El desarrollo de las investigaciones en terapia génica y las implicaciones a largo plazo para el presente y futuro de la humanidad deben estar siempre acompañadas de criterios éticos que garanticen los principios de autonomía, benevolencia y justicia.

## BIBLIOGRAFÍA

- " BBC News | HEALTH | 'Bubble boy' saved by gene therapy." *BBC News - Home*.  
N.p., n.d. Web. 11 Oct. 2010.  
<<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/1906999.stm>>.
- "BBC Mundo | Genoma Humano." *BBC - Homepage*. N.p., n.d. Web. 11 Oct. 2010.  
<<http://www.bbc.co.uk/spanish/extra0006genomaa6.htm>>.
- Brown, Terry. *Gene Cloning and DNA Analysis: An Introduction*. 5 ed. Chicago, Illinois : Blackwell Publishing Limited, 2006. Print.
- "El genoma humano." *Navarra - navarra.es* . N.p., n.d. Web. 30 Sept. 2010.  
<<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/n2/colab.html>>.
- "GENE THERAPY, The state of the art." *Islamic Educational, Scientific and Cultural Organization - ISESCO* -. N.p., n.d. Web. 30 Sept. 2010.  
<[http://www.isesco.org.ma/english/publications/Gene\\_therapy/genether.php](http://www.isesco.org.ma/english/publications/Gene_therapy/genether.php)>.
- "Gene Therapy." *Oak Ridge National Laboratory*. N.p., n.d. Web. 30 Sept. 2010.  
<[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/medicine/genetherapy.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml)>.
- "La Terapia Genetica Manipulacion de Genes Biologia Celular." *Planeta Sedna*.  
N.p., n.d. Web. 29 Sept. 2010.  
<<http://www.portalplanetasedna.com.ar/terapia.htm>>.
- "Learn.Genetics." *Learn.Genetics*. N.p., n.d. Web. 11 Oct. 2010.  
<<http://learn.genetics.utah.edu/>>.
- "Terapia génica y principios éticos." *SCIELO CHILE*. N.p., n.d. Web. 4 Oct. 2010.  
<[www.scielo.cl/scielo.php?pid=s1726-569x2003000100007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s1726-569x2003000100007&script=sci_arttext)>.