



Terapia génica y otras terapias para enfermedades genéticas

¿Qué tan cerca estamos de la curación definitiva?

Luis Alejandro Barrera

Las enfermedades genéticas se dividen en monogénicas y poligénicas, según se encuentren involucrados unos o varios genes. En las poligénicas el daño a veces es tan grande que se puede identificar mediante técnicas citogenéticas que permiten observar la falta de pequeñas partes de los cromosomas (deleciones), el intercambio de material genético entre uno y otro cromosoma (traslocación), la falta total de uno o más cromosomas (aneuploidia), el exceso de cromosomas (poliploidia), etc.

En la mayoría de las enfermedades monogénicas, el defecto es tan pequeño que no es identificable mediante las técnicas citogenéticas convencionales y su comprobación se hace midiendo la actividad del producto del gene mutado, es decir, de la proteína, por la cual codifica dicho gene. El daño en el gene puede producir disminución de la síntesis de una proteína o síntesis de una proteína anormal, fisiológicamente inactiva o menos activa que la normal (1).

Hasta el momento se han identificado más de 400 enfermedades conocidas como errores innatos del metabolismo (EIM), debidas a defectos muy pequeños en el gene, lo cual puede conducir al cambio de uno o varios aminoácidos en una proteí-

na, mutación que aunque aparentemente pequeña, puede tener implicaciones muy severas o inclusive mortales para quien las padece. En ocasiones la alteración genética hace que no se sintetice el producto del gene mutado o que sintetice una proteína o enzima anormal que no cumple su función biológica.

Los EIM comprenden, entre otras enfermedades, las aminoacidopatías, las acidemias orgánicas, las enfermedades de depósito de los mucopolisacáridos y las glucogenosis, las enfermedades del metabolismo de los monosacáridos, los defectos del heme y la porfirina, la enfermedad del metabolismo de las purinas y pirimidinas, los defectos en la síntesis de hormonas, etc. Estas enfermedades, con excepción de la diabetes, el hipotiroidismo congénito y la hipercolesterolemia familiar, se caracterizan por ser poco frecuentes tomadas individualmente, pero en conjunto afectan a cerca de 1% de la población general. Su presentación clínica es muy variada y puede incluir el retardo mental severo, la anemia hemolítica, los desórdenes musculares, la acidosis metabólica, el vómito, la diarrea, las convulsiones o la muerte. Muchas de

Dr. Luis Alejandro Barrera: Director Centro de Investigaciones en Bioquímica, Universidad de los Andes. Santafé de Bogotá.

las enfermedades clasificadas hasta ahora como de etiología desconocida pueden ser EIM cuyo defecto bioquímico no ha sido clasificado.

Todas ellas tienen en común que el defecto del gene produce una proteína o enzima defectuosa. Por ejemplo la insulina en la diabetes, el receptor de las lipoproteínas de baja densidad en la hipercolesterolemia familiar, la enzima fenilalanina hidroxilasa en la fenilcetonuria, la UDPG transferasa en la galactosemia, la hemoglobina alterada en la anemia de células falciformes, el colágeno defectuoso en la enfermedad de Ehler Danlos, etc.

El defecto en la proteína o en la enzima puede conducir al bloqueo de una vía metabólica muy importante para el organismo, con la consecuente supresión de la síntesis de sustancias que como las hormonas son indispensables para su correcto funcionamiento, o la falta de producción de energía como sucede en las enfermedades del metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos. El bloqueo puede conducir a acumulación de productos que ordinariamente no se depositan en la célula en cantidades apreciables y que al hacerlo dañan la estructura o la función de la misma. Si la acumulación se produce en la célula hepática puede conducir a cirrosis, si es en la célula nerviosa a retardo mental, etc. También pueden producir síntomas por defecto en alguno de los productos finales del camino metabólico como las hormonas tiroideas en el hipotiroidismo, de hemoglobinas anormales en las talasemias, o por acumulación de sustancias producto de caminos metabólicos alternos que or-

dinariamente se sintetizan en poca cantidad, como sucede con las hormonas sexuales masculinas en la hiperplasia adrenal congénita, las cuales desencadenan virilización en la mujer.

Las que se manifiestan durante el período neonatal, desde el punto de vista clínico, se agrupan en las que producen falla energética como las glicogenosis, los desórdenes del metabolismo de los ácidos grasos y la carnitina, y las que se pueden confundir con sepsis como sucede con las aminoacidopatías, las acidemias orgánicas y los desórdenes del ciclo de la urea.

Diagnóstico de los EIM. Se hace mediante técnicas que permitan medir la acumulación de metabolitos intermediarios, la actividad de la enzima o proteína y recientemente mediante procedimientos de biología molecular que hacen posible identificar el gene defectuoso. En el momento es posible realizar el diagnóstico de la mayoría de estas enfermedades en líquido amniótico, en amniocitos con o sin cultivo o aun en células de vellosidades coriales sin cultivar.

Terapia

Restricción dietario. El manejo de estos desórdenes depende del defecto: si se debe al depósito de alguna sustancia intermedia, la sintomatología se puede prevenir mediante la restricción de precursores. Se puede restringir el consumo de la fenilalanina en la fenilcetonuria o de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. Sin embargo, dado que éstos son aminoácidos esenciales para el crecimiento del organismo, se requiere un manejo

nutricional muy fino, que le suministre al individuo la cantidad adecuada de los mismos, sin que le produzca efectos tóxicos. En la galactosemia no tratada, se presenta retardo mental, daño hepático, retardo en el habla y cataratas. La restricción de la galactosa le permite a la persona llevar una vida prácticamente normal, excepto por la falla ovárica que según se ha descubierto recientemente, persiste aun en los pacientes que han seguido estrictamente el tratamiento. Si es por defecto de un producto de un camino metabólico, se suministra el producto faltante, a condición de que éste pueda ser transportado sin degradarse al sitio donde lo necesita la célula (2).

Suministro de producto. El hipotiroidismo congénito se puede tratar suministrando hormonas tiroideas; el enanismo por deficiencia de hormona del crecimiento mediante la administración de dicha hormona. Ciertos desórdenes en los cuales la síntesis de la vitamina B₁₂ o de la tiamina son deficientes se pueden tratar suministrando los cofactores necesarios.

En muchos de los casos la proteína o el metabolito que esta sintetiza y que es indispensable para la célula, se produce en el mismo sitio en donde se utiliza y no puede ser suministrada exógenamente por la imposibilidad de hacerla llegar a la mitocondria, al citoplasma o al lugar de la célula en el cual ejecuta su acción.

Aumento de la excreción de sustancias tóxicas. En algunas enfermedades es posible "secuestrar" los productos tóxicos mediante el uso de drogas, como la penicilamina en la cistinuria, o

quelantes del cobre en la enfermedad de Wilson.

Trasplante de órgano. Una forma de terapia para estos defectos es el trasplante de órganos o de células (3-5). Por ejemplo, las glicogenosis hepáticas se pueden tratar mediante trasplante de hígado, la diabetes con trasplante de islotes de Langherans y la deficiencia de la adenosina deaminasa, enfermedad autoinmune, mediante trasplante de médula ósea. Este último procedimiento es uno de los preferidos desde el punto de vista técnico y se ha utilizado en más de setenta EIM con resultados muy variables que van desde el éxito casi completo en algunas enfermedades de la sangre, hasta otras en las cuales la respuesta ha sido muy precaria o inexistente. El éxito del trasplante de médula para reparar errores innatos del metabolismo, además de la compatibilidad inmunológica entre donante y receptor, estriba en que las células sanguíneas sinteticen la enzima que se requiere reemplazar. De hecho no se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades como la de Von Gierke en la cual la enzima defectuosa, la glucosa 6 fosfato fosfatasa, es sintetizada únicamente por el hígado.

En los defectos del sistema nervioso central, como la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbé, la de Tay Sachs o la de Sandhoff, la limitante principal para el uso de esta terapia radica en que aun cuando las células sanguíneas sinteticen la enzima, la barrera hematoencefálica impide su paso al SNC y por lo tanto no puede llegar a las células cerebrales, en las cuales es indispensable para la síntesis o conservación

de la mielina o de los gangliosidos esenciales, para el correcto funcionamiento de las células nerviosas. Sin embargo, en algunos casos de individuos tratados con este procedimiento, ha sido posible observar la aparición de cierta cantidad de enzima en el LCR, después del trasplante, gracias al poder fagocitario de los macrocitos.

Para que el trasplante de médula sea efectivo, se requiere además que las células trasplantadas permanezcan viables el mayor tiempo posible en la circulación. Por esta razón se recomienda el trasplante de células pluripotenciales que se reproducen dando origen a nuevas células, en vez de eritrocitos o leucocitos maduros que desaparecen en corto tiempo (3, 6).

Infelizmente, las proteínas estructurales de la mayoría de los tejidos incluyendo músculo, neuronas y visceras se sintetizan en las células en las cuales actúan y no pueden suministrarse mediante trasplante de médula ósea.

En cuanto a la edad en que se debe realizar el trasplante, se recomienda hacerlo tan pronto como sea posible. Esto hace que los métodos de diagnóstico deben ser lo suficientemente confiables, para poder detectar estas enfermedades antes que produzcan daños irreparables en el paciente. Lo ideal en trastornos que afectan órganos como el corazón, el cerebro o los huesos, es efectuarlo antes de que se presenten las lesiones o por lo menos las complicaciones más graves. Es obvio que mientras más temprano mejor para el paciente, en algunos casos se debería hacer intrauterinamente, en otros, en recién nacidos o a una

edad tan temprana como sea posible.

Reemplazo enzimático. El defecto podría curarse suministrando la proteína o enzima defectuosa. Sin embargo, es necesario que la enzima penetre a la célula y específicamente al organelo en el cual ejerce su actividad bien sea lisosoma, peroxisoma o mitocondria. La entrada desde la sangre a las células se puede facilitar usando liposomas, gotas de lípidos que transportan en su interior la proteína o enzima que queremos introducir en la célula y que por su composición, muy semejante a la membrana, se fusiona con ella permitiendo que su contenido pueda ser vertido en el interior de la célula. La enzima no debe generar la formación de anticuerpos por lo cual se requiere que sea lo más idéntica posible a la humana. Usando técnicas "de ingeniería genética, es posible introducir en bacterias el gene de la enzima humana y sintetizar un producto idéntico desde el punto de vista de su composición y estructura a la enzima humana, que por lo tanto no induce la formación de anticuerpos y obvia la dificultad de conseguir suficiente tejido humano. Al igual que sucede con la insulina, las enzimas tienen una vida corta en circulación y es necesario inyectarlas frecuentemente.

Actualmente se están tratando muy exitosamente en cerca de 33 países, varios pacientes con variante no neurológica de la enfermedad de Gaucher, con la enzima ceredasa, extraída de placenta humana y recientemente preparada por ingeniería genética, modificada en su cadena de oligosacáridos para aumentar la afinidad de un receptor que tienen los

macrófagos para esta enzima. Esta terapia ha sido aprobada por la oficina de drogas y alimentos de Estados Unidos para uso en humanos, pero presenta los inconvenientes de que la inyección se debe hacer una vez por semana y es muy costosa. El ideal obviamente sería buscar una terapia definitiva que no implicara inyecciones o intervenciones frecuentes al paciente.

Terapia génica

La cura definitiva de los defectos monogénicos se haría reemplazando mediante "la terapia génica" el gene defectuoso o reparando la región de éste que se encuentre alterada (7).

Para realizar la terapia génica se requiere que se den las siguientes condiciones:

a. Disponer de DNA normal purificado para reemplazar el material genético defectuoso. A pesar de los enormes progresos realizados hasta el momento, no ha sido posible aislar la mayoría de los genes que codifican por las proteínas funcionales de la célula humana.

b. Tener un vehículo o vector que transporte el DNA al interior de la célula. El DNA se debe incorporar en el núcleo y debería reemplazar al material defectuoso, pues si éste no se remueve seguirá produciendo parte del material sano como resultado de la expresión del material genético incorporado en la célula, pero también proteína defectuosa como resultado del gene mutado que posee la célula.

Para poder reemplazar el gene defectuoso sería ideal conocer el sitio exacto de su localización y disponer de sistemas para cortar dicho segmento y reemplazarlo usando el material com-

pletamente sano. Hasta ahora eso no ha sido posible y la inserción del material genético se ha hecho en sitios diferentes al cromosoma, pero mediante técnicas que permiten la duplicación del material insertado en la célula y la síntesis de la proteína defectuosa.

Vectores: la introducción de material genético se ha hecho mediante métodos químicos usando sales de sulfato de magnesio o métodos físicos mediante choques eléctricos conocidos como electroporación. Uno y otro métodos tienen por objeto aumentar la porosidad de la membrana celular permitiendo la asimilación de porciones bastante grandes de DNA. Sin embargo, desde hace años se han venido usando virus (vectores) para transportar segmentos relativamente grandes de DNA al interior de las células. La idea de usar virus para transportar material genético surgió de la observación de que los virus invaden las células y utilizan los organelos de las mismas para reproducirse (8-11).

En el momento es posible construir vectores a partir de virus a los cuales se les ha reemplazado parte del genoma que codifica por proteínas indispensables, por ejemplo para el proceso de infección viral, por el material genético deseado. Esto es posible lograrlo utilizando retrovirus, adenovirus y herpesvirus. Por supuesto, como mencionábamos anteriormente, el vector ideal es aquel que permite insertar el material en sitios específicos y que sea habitante habitual del organismo humano. Los adenovirus tienen la característica de ser poco virulentos. Los virus del herpes presentan las ventajas de migrar desde las termina-

ciones periféricas, por ejemplo de la retina hasta el sistema nervioso central, facilitando así el proceso de infección, además el virus se mantiene en estado latente por mucho tiempo en el organismo, permitiendo su reactivación, una vez que se elucidan completamente los mecanismos que controlan dicho proceso.

Hasta el momento usando retrovirus es posible introducir segmentos de DNA de 8 o 9 kilobases, tamaño suficientemente grande para los genes de la mayoría de proteínas, pero no para algunos demasiado grandes como el de la distrofina, proteína deficiente en la distrofia muscular de Duchenne. Sin embargo, es posible que algunos virus permitan la inserción de segmentos más grandes de DNA.

Riesgos de la terapia génica: como se mencionó, hasta el momento no ha sido posible lograr que el gene se inserte en un lugar específico del material genético, por lo tanto es posible que el material genético se localice en un sitio errado y altere el funcionamiento normal de otros genes produciendo daños insospechados. Esto se conoce como mutagénesis por inserción. Entre los peligros que pueden resultar de este fenómeno se pueden mencionar el que la célula modificada se vuelva cancerosa, que el material genético se localice en células que no se deben modificar, induciéndolas a producir proteínas que no necesitan, distrayendo las células de sus funciones vitales (19).

Enfermedades por tratar: después de mostrar que los vectores funcionan para transferir genes, la siguiente pregunta por resolver es: ¿Cuáles enfermedades se deben tratar usando este proce-

dimiento? Como ya se ha explicado, aun el tratamiento de defectos monogénicos presenta enormes dificultades, por lo tanto en el momento no se ha considerado en las enfermedades multigénicas.

La enfermedad debe además ser autosómica recesiva, es decir que se manifiesta sólo cuando la mutación está presente en los dos genes que tiene el individuo (homocigotos). En contraste, los portadores de la enfermedad son heterocigotos, tienen un gene normal y uno mutado y son asintomáticos. Por lo tanto, la introducción de un gene normal en un individuo homocigoto puede corregir el problema, aun sin retirar el gene mutado. En cambio el tratamiento de enfermedades dominantes, en las cuales la presencia de un solo gene anormal causa la enfermedad, no es posible hasta tanto no se descubran métodos para remover o inactivar el gene defectuoso.

La cantidad de células por reparar es otro de los aspectos que se debe aclarar. Es suficiente tratar sólo un número reducido de células o se requiere reemplazar todas las células afectadas? Afortunadamente en los defectos de herencia autosómica recesiva se sabe que los individuos con actividades residuales de la enzima inclusive de alrededor de 20% son prácticamente asintomáticos, y la función normal de la célula no requiere una cantidad precisa de proteína. La sobreexpresión de un gene en las células transformadas quizás no presente problemas insolubles, pues se puede controlar injertando un número reducido de células (9, 10, 14, 15-17).

El primer ensayo de terapia génica en niños: hace algunos años se pensó que los candida-

tos ideales para el tratamiento mediante terapia génica debían ser los pacientes con hemoglobinopatías. Sin embargo, la hemoglobina está compuesta de dos subunidades codificadas por mecanismos complejos, mediante genes localizados en diferentes cromosomas. Además, existen formas diferentes de hemoglobina, una que se expresa en la vida fetal y otras en la vida adulta, todo lo cual dificulta el empleo de la terapia génica en dichos desórdenes.

En vez de estas enfermedades, la primera entidad en ser aprobada para tratamiento con terapia génica en humanos, fue la deficiencia de la adenosina deaminasa (ADA). Los niños afectados por esta enfermedad presentan infecciones recurrentes y retraso en el crecimiento. La enfermedad ha sido tratada mediante el trasplante de médula ósea, pero los pacientes para quienes no se consigue un donante compatible suficientemente rápido, mueren siendo muy niños. En la actualidad varios pacientes han sido sometidos a terapia génica, en diferentes países del mundo con resultados ampliamente satisfactorios.

Desde el punto de vista teórico son candidatas potenciales para ser tratadas con esta terapia, aquellas enfermedades en las cuales el gene ha sido clonado, sin embargo, hasta el momento no se han podido solucionar los problemas de regulación, lo cual dificulta su aplicación, aun en esos desórdenes.

En septiembre de 1990, después de un proceso muy largo de verificación por parte de las agencias federales del gobierno, se aprobó el uso de la terapia génica para el tratamiento de una niña de cuatro

años afectada por deficiencia de ADA. La paciente venía recibiendo cada semana enzima purificada de buey; los linfocitos de la paciente se trataron con el virus y luego se le reinyectaron; los linfocitos tienen la ventaja de que traducen mejor la información que se les inserta que las células pluripotenciales, pero presentan la dificultad de que tienen una vida media corta y son reemplazados por células provenientes de la médula que obviamente no han sido tratadas y que por tanto son deficientes en la enzima. Sin embargo, una observación bastante prometedora da como resultado el que las células transformadas parecen funcionar mejor que las no tratadas y sobreviven más tiempo.

Otras células susceptibles de tratamiento: posiblemente el tejido más simple de utilizar es la piel, debido a que los fibroblastos y keratinocitos pueden ser extraídos fácilmente del individuo; el tejido puede ser tratado y luego reimplantado sin mucha dificultad. Algunos investigadores están usando este modelo para el tratamiento de la diabetes y defectos de las proteínas de coagulación. Se han desarrollado métodos que permiten la traducción y expresión génica en hepatocitos, con lo cual se podría lograr la cura para la fenilcetonuria, la enfermedad de Von Gierke y otras en las cuales la enzima defectuosa se expresa sólo en el hígado (8-11, 13-15).

Varios estudios recientes han demostrado la posibilidad de modificar el endotelio de los vasos, los cuales por su proximidad con el torrente sanguíneo, se constituyen en "blancos bastante atractivos" para la terapia génica; las células del endotelio

se pueden aislar del paciente, tratarse y luego trasplantarse a la misma persona para depositar directamente en el torrente sanguíneo factores de coagulación y otras proteínas séricas, en individuos que posean problemas en la síntesis de las mismas. También se están empleando las células musculares como modelo para terapia génica de la distrofia muscular de Duchene, pero aún no se han resuelto algunas dificultades, pues el gene es demasiado grande para ser acomodado fácilmente en un virus. Como toda terapia nueva que implica riesgos sustanciales, en el momento las enfermedades consideradas con más posibilidades para ser tratadas con tales procedimientos son aquellas devastadoras para las cuales no existe otra clase de tratamiento efectivo. En este sentido las enfermedades neurodegenerativas de sustancia blanca y gris serían las más opcionadas, pero tienen el inconveniente de que la barrera hematoencefálica restringe el paso de la proteína y por lo tanto es necesario reparar directamente las células nerviosas. Estas no se reproducen activamente, lo cual limita su empleo para tales propósitos.

Seguridad de los protocolos: en el momento existe una experiencia equivalente a más de cien años de vida en "micos" y más de 23 en pacientes, sin que se hayan presentado efectos colaterales. Sin embargo, recientemente, en un protocolo de terapia génica en el cual los retrovirus usados como vectores estaban contaminados con otro virus, algunos investigadores reportaron la aparición de linfomas en micos sometidos a trasplante de médula ósea. Estos hallazgos confirman la necesidad

de usar vectores libres de virus "helper", tal como ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y el Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) (8, 19).

Otra posibilidad sobre la cual no existe completa claridad es la posible reacción antigénica del organismo frente a una sustancia a la cual no ha estado expuesto anteriormente. Este problema se podrá presentar seguramente en los individuos con ausencia total de la proteína normal, lo cual se podría obviar haciendo el trasplante antes de la décima semana de gestación, cuando no se ha desarrollado completamente el sistema inmunológico.

El desarrollo de modelos animales ha permitido el estudio detallado de estos desórdenes. Se han posido identificar gatos con enfermedad de Maroteaux-Lammy, perros con la enfermedad de Sly, y los científicos de Edinburgo han desarrollado una línea de animales con fibrosis quística. El uso de estos animales ha contribuido grandemente al progreso en el estudio de estos desórdenes.

Implicaciones éticas y sociales: hay consenso de que el uso de terapia génica en células somáticas es una opción éticamente válida para el tratamiento de enfermedades devastadoras. Las prevenciones desde el punto de vista ético tienen que ver con el temor fundado de que las manipulaciones que se hagan hoy puedan afectar a futuras generaciones, especialmente en vista de que conocemos muy poco acerca de las implicaciones a largo plazo (20, 21).

Como se mencionó anteriormente, no ha sido posible hasta el

momento reemplazar el gene afectado, y lo que se ha logrado es insertar una copia del gene normal en alguna parte de la célula. Por tanto se necesita mucha más experiencia tanto con células somáticas como germinales para poder descartar posibles eventos mutagénicos como resultado de las manipulaciones necesarias en este tipo de terapias.

Además existen otros muchos interrogantes desde el punto de vista ético, filosófico y teológico. Por ejemplo, ¿tienen o no los fetos o los niños el derecho a heredar un genoma no manipulado? ¿El consentimiento informado, requisito indispensable en cualquier tipo de protocolo médico, es válido en personas que todavía no existen? ¿En qué punto de la experimentación el hombre cruza la barrera que le es permitida y comienza a jugar a ser Dios? Estos interrogantes han llevado a pensar que la terapia en células germinales no debe ser considerada hasta tanto no se resuelvan todos los problemas técnicos pendientes con la terapia génica y hasta que los estudios animales no muestren que los procedimientos son completamente seguros y confiables y que el público tenga suficiente información acerca de las implicaciones del procedimiento.

Existe también una gran preocupación con respecto al posible uso de la transferencia de genes para tratar de cambiar o "mejorar" ciertas características de los individuos, por ejemplo, la talla o el color de su piel. Los cuestionamientos médicos planteados anteriormente siguen siendo válidos, pues no conocemos lo suficiente para poder afirmar rotundamente que una caracteris-

tica dada es mala o buena. Por ejemplo, el color oscuro de la piel protege a los individuos de los rayos del sol y les confiere ventajas adaptativas.

Impacto de la terapia génica en la práctica médica: desde que la FDA aprobó por primera vez el uso de la terapia génica en humanos, en el año de 1990, para el tratamiento de la deficiencia de adenosina deaminasa, el RAC ha aprobado otros 64 experimentos dirigidos a curar cerca de una docena de distintas enfermedades. Además, ha autorizado cerca de 24 experimentos en los cuales se usa la infusión de genes en pacientes, sin intenciones terapéuticas, pero en los cuales se pretende entender cómo se comportan para posteriormente usarlos en ensayos de terapia génica.

En Estados Unidos, en el momento se están tratando seis pacientes con deficiencia de adenosina deaminasa, cuatro con hipercolesterolemia familiar, 20 con fibrosis quística y cuatro con SIDA, en los cuales se busca estimular una respuesta inmune contra el virus.

En los casos de enfermedad de Gaucher y artritis reumatoidea la RAC ha aprobado ensayos, pero se está esperando la aprobación de la FDA. La terapia génica se está utilizando también en varios tipos de cáncer, incluyendo el melanoma maligno, tumores cerebrales, cáncer del ovario, próstata, seno y colon. En algunos se han insertado genes en las células tumorales para hacerlas más propensas al sistema inmune. En otros, se está tratando de limpiar la médula ósea de células cancerosas, o proteger las células normales durante la quimioterapia. Otro enfoque tra-

ta de bloquear genes que se sabe están involucrados en el crecimiento de los tumores.

Se prevee que en un futuro cercano, el impacto de la terapia génica en la práctica de la medicina no sea muy grande, por cuanto se requiere de tecnología especializada realizada por personal multidisciplinario muy bien entrenado, que sólo puede ser aplicada en muy pocos centros en el mundo y la falta de disponibilidad de pacientes hace que sólo pocas personas estén en posibilidad de adquirir la experiencia suficiente para realizar este tipo de terapias. Los costos en el momento son supremamente elevados, pero a medida que las técnicas se extiendan un poco más se reducirán considerablemente, como ha sucedido con los trasplantes y otros procedimientos, que en su momento se consideraron muy sofisticados, pero que actualmente son del dominio de un número amplio de personas.

A pesar de los esfuerzos y logros de numerosos investigadores, aún no se dispone de métodos completamente efectivos para introducir los genes en sitios precisos de las células, no se conoce lo suficiente acerca de los mecanismos de regulación y por lo tanto aún subsiste el peligro de que el proceso de introducción de nuevo material genético, induzca a la desactivación de genes que codifican por proteínas esenciales o se activen genes que conduzcan a transformar en neoplásicas células previamente normales. Algunos opinan que en el curso de cinco años o menos se resolverán los problemas que aún limitan el uso de esta terapia. Otros piensan que aún hay muchas dificultades por

resolver, pero lo que es indudable es que es una forma de terapia muy promisoría para muchos desórdenes, por tanto, deberíamos alistarnos para hacer uso adecuado de ella y para esto necesitamos mucha preparación e investigación, tanto en la parte básica como en la clínica.

Summary

A review is made on the polygenic or monogenic origins of genetic disorders; a description of some inborn errors of the metabolism is presented and available therapies are discussed at length. Finally a through discussed on genetic manipulation is entertained; the issues dissected here include the vectors for introductions of genetic material, risks of therapy, diseases to treat, trials in children, safety of protocols, ethical and social implications and lastly the impact of genetic therapy in the medical field.

Referencias

1. **Beaudet A, Scriver CR, Sly WS, Valle D, Cooper D, McKusick V, Schmidke.** Genetic and biochemistry of variant human phenotypes In: Scriver CR, Beaudet L, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease sixth edition.* New York: McGraw-Hill. 1989: 3-53.
2. **Bohles H.** Nutritional aspect of inborn errors of metabolism. In: Leberthal, Emanuel MD, eds: *Textbook of gastroenterology and nutrition Infancy.* 2nd. Edition New York: Raven Press 1989: 581-612.
3. **John RH.** Displacement bone marrow transplantation can correct some inborn errors of metabolism. In: Schaub J, Van Hoof F. Vis H, eds. *Inborn errors of metabolism 1991;* **24:** 223-247.
4. **Odievre M.** Liver Transplantation for inborn errors of metabolism. In: Schaub J, Van Hoof F. Vis H, eds. *Inborn errors of metabolism 1991;* **24:** 249-262.
5. **Chu G, Hayakawa H, Berg F.** Electroporation for the efficient transfection of mammalian cells with DNA. *Nucl Acids Res* 1987; **15:** 1311-1326.
6. **Parkman R.** The application of bone-marrow transplantation to the treatment of genetic diseases. *Science* 1986; **232:** 1373-1378.

Terapia génica

7. **Williams DA, Orkin SH.** Somatic gene therapy. Current status and future prospects. *J Clin Inv* 1986; **77**: 1053-1056.
8. **Wu GY, Wu CH.** Delivery and expression of genes in hepatocytes. In: Desnick RJ, ed. Treatment of genetic diseases. New York: Churchill Livingstone Inc. **1991**: 273-286.
9. **Ledley FD, Grenett HE, McGinnis-Shelnutt M, Woo SLC.** Retroviral-mediated gene transfer of human phenylalanine hydroxylase into NIH 3T3 and hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83**: 409-413.
10. **Sorge J, Kuhl W, West C, Beuter E.** Complete correction of the enzymatic defect to type I Gaucher disease fibroblast by retroviral-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 906-909.
11. **Miller D, Kalelo M, Garcia JV, Thompson AR, Osborne WRA, Palmer TD.** Gene transfer into hematopoietic and skin cells. In: Desnick RJ, ed. Treatment of genetic diseases. New York: Churchill Livingstone Inc. **1991**: 261-271.
12. **Chang SMW, Wager-Smith K, Tsao TY, Henkel-Tigges J, Vaishnav S, Caskey CT.** Construction of a defective retrovirus containing the human hypoxanthine phosphoribosyltransferase cDNA and its expression in cultured cells and mouse bone marrow. *Nat Cell Biol* 1987; **7**: 854-865.
13. **Nabel EG, Plautz G, Boyce FM, Stanley JC, Nabel GJ.** Recombinant gene expression in vivo within endothelial cells of the arterial wall. *Science* 1989;**244**:1342-1344.
14. **Breakefield XO, DeLuca NA.** Herpes simplex virus as a vector for neurons. In: Desnick RJ, ed. Treatment of genetics disease. New York: Churchill Livingstone Inc. **1991**:287-319.
15. **Goldberg JD, Golbus MS.** In utero therapy for genetic disease. In: Desnick RJ, ed. Treatment of genetics disease. New York: Churchill Livingstone Inc. 1991: **321-329**.
16. **Anderson WF, Fletcher JC.** Sounding boards. Gene therapy in human beings: when is it ethical to begin? *N Engl J Med* 1980;**303**: 1293-1297.
17. **Palmer TD, Rosman GJ, Osborne WRA, et al.** Genetically modified skin fibroblasts persist long after transplantation but gradually inactivate introduced genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88**: 1330-1334.
18. **Friedmann T, Roblin R.** Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972; **175**: 945-949.
19. **Friedmann T.** Approaches to human gene therapy. In: Shaub J, Van Hoof F, Vis H, eds. Inborn errors of metabolism. New York: Raven Press 1991; **24**: 275-282.
20. **Walters L.** The ethics of human gene therapy. *Nature* 1986; **320**: 225-227.
21. **Karson EM, Polvino W, Anderson WF.** Prospects for human gene therapy. *The Journal of reproductive medicine*, 1992; **37**: 508-514.
22. **Brady RO.** Enzyme and gene therapy for gaucher disease. Abstracts VI International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Milano 1994: 39-40.