

**ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA GÉNICA DE ENFERMEDADES
HEREDITARIAS.**

Juan Bueren. Programa de Hematopoyesis y Terapia Génica. CIEMAT

Han transcurrido quince años desde que el equipo del Doctor M. Blaese inició los primeros ensayos clínicos para el tratamiento genético de enfermedades hereditarias. Desde entonces han sido grandes los avances, y también impensables algunos de los efectos adversos que se han encontrado en esta nueva forma de terapia. Desde su comienzo, la terapia génica ha tenido que esperar diez años para que el grupo francés dirigido por los doctores Fischer y Cavazzana-Calvo comunicara las primeras evidencias incuestionables de beneficio clínico para pacientes con inmunodeficiencia X1-SCID.

Los investigadores tomaron células madre CD34⁺ de la médula ósea de estos pacientes pediátricos y las transdujeron con vectores oncoretrovirales que expresaban la cadena γ_c , deficitaria en las células del sistema inmune de los pacientes X1-SCID. Una vez realizada la corrección genética de las células madre hematopoyéticas, las reinfundieron en pacientes no acondicionados. A las pocas semanas, 10 de los 11 pacientes tratados comenzaron a generar células funcionales del sistema inmune, todas ellas conteniendo el gen terapéutico en cuestión.

De manera análoga, el equipo del Dr Thraser ha tratado 7 pacientes pediátricos con la misma enfermedad, obteniendo también muy buena respuesta clínica. El grupo del H. San Raffaele en Milán ha sido también capaz de rescatar de su inmunodeficiencia a seis pacientes pediátricos con mutaciones en el gen ADA, los cuales fueron tratados con un protocolo similar, aunque en este caso, fue necesario administrar un acondicionamiento modesto a los pacientes, para facilitar el prendimiento de las células madre corregidas genéticamente.

Ensayos clínicos realizados muy recientemente en Frankfurt han mostrado también un claro beneficio terapéutico en los dos pacientes con Granulomatosis Crónica cuyas células CD34⁺ se corrigieron con vectores oncoretrovirales que expresaban la proteína gp91. A pesar del entusiasmo despertado por los resultados obtenidos en estos últimos años, tres de los once pacientes X1-SCID tratados en Parías han desarrollado leucemias linfocíticas asociadas a procesos de oncogénesis insercional.

Esta observación ha puesto de manifiesto la posibilidad de que los promotores virales que dirigen la expresión del gen terapéutico puede activar genes endógenos próximos al sitio de inserción.

A pesar de ello, también es importante señalar que a día de hoy el fenómeno de oncogénesis insercional sólo ha sido observado en tres de los 18 pacientes X1-SCID tratados de esta manera, por lo que se desconoce si este riesgo será relevante para otras enfermedades monogénicas hereditarias.

En relación al tratamiento de la anemia de Fanconi por terapia génica, el Dr Walsh realizó un ensayo clínico de terapia génica sobre tres pacientes pertenecientes al grupo de complementación FA-C, análogo al realizado en pacientes con inmunodeficiencias severas.

En ninguno de los tres pacientes tratados se observó un injerto significativo de células corregidas genéticamente, ni tampoco mejorías clínicas significativas. El protocolo utilizado en este estudio clínico ha sido mejorado recientemente por el equipo del Children's Hospital en Cincinnati, si bien no existen todavía evidencias de mejoría clínica significativa en pacientes con anemia de Fanconi tratados mediante terapia génica.

Sin duda, el contenido de células madre presente en la médula ósea de estos pacientes es muy inferior a presente en pacientes con otras patologías. Asimismo, estas células presentan una alta predisposición apoptótica, de tal manera que será necesario limitar todo lo posible los tratamientos *in vitro* que se realicen sobre estas células para así, ofrecer mínimas garantías de que las células madre corregidas genéticamente puedan ser susceptibles de injertar en el paciente.

Confiamos que tal como se ha demostrado en otras patologías, la anemia de Fanconi pueda ser tratada eficazmente mediante protocolos cada vez más eficaces y seguros de terapia génica.