Curar con genes es una esperanza que se formuló hace ya unas décadas. Los avances en biotecnología y los buenos resultados que se van obteniendo en múltiples ensayos ponen ahora esta terapia génica al alcance. En unos pocos años puede revolucionar la medicina.

Texto de **Marta Ricart**, fotos de **Gemma Miralda** e infografía de **Alan Jürgens**

El despegue de la terapia génica

Una de las fases de preparación de virus adenoasociados para usarlos como vectores (transportadores) de la terapia génica en el Centre de Biotecnologia Animal i de Teràpia Gènica (CBATEG) de la Universitat Autònoma de Barcelona

Sufría un dolor continuo; no podía hacer vida normal, estaba al servicio de la enfermedad. Me propusieron el tratamiento y dije que sí". M.ª Ángeles Guillamón resume así cómo se sometió a terapia génica. Esta mujer de Pamplona de 64 años es una de los contados pacientes que han probado en España esta medicina aún experimental. En su caso, fue tratada para aliviar su porfiria aguda, una enfermedad de reducida incidencia causada por la ausencia de una enzima.

Como ella, en otros países europeos y EE.UU. han notado también una gran mejoría, y algunos incluso se han curado, varios centenares de afectados por enfermedades diversas graves y de difícil o inexistente cura. Ha sido gracias a la terapia génica, que consiste en introducir en el paciente un gen, que es una copia *sana* (creada en el laboratorio mediante ingeniería genética) del que funciona defectuosamente y origina la enfermedad (en otra técnica, se extraen células del enfermo, se tratan con el gen sano y se vuelven a introducir en el paciente). El gen terapéutico desarrolla la función que debería hacer el original (véase el gráfico).

La terapia génica vive una eclosión debido a los buenos resultados de muchas investigaciones. Aunque, de momento, se aplica sólo en ensayos y a un número limitado de pacientes. Únicamente está aprobado un fármaco de terapia génica en Europa, Glybera (de la firma holandesa Uniqure), autorizado hace dos años, pero de escaso uso, para enfermos que pueden desarrollar una grave pancreatitis. En EE.UU. aún no se comercializa terapia génica alguna. China aprobó dos contra cánceres de cabeza y cuello, no autorizadas en Occidente.

Pero este panorama seguramente cambiará en unos años: se prevé un goteo de fármacos. "En cinco o diez años puede haber una revolución, estarán disponibles terapias génicas para diferentes enfermedades. Este campo vive un boom", anticipa Fàtima Bosch, investigadora del Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica (CBATEG) de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) y una de las pioneras en esta disciplina en España. "Vivimos un momento excitante en este ámbito", confirma Katherine High, otra autoridad en la materia, expresidenta de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular y que ha fundado y preside una empresa, Spark Therapeutics, para desarrollar la terapia génica que su equipo investiga en el hospital Infantil de Filadelfia (EE.UU.).

"En cinco o diez años puede haber una revolución, estarán disponibles terapias génicas para diferentes enfermedades", dice la investigadora Fàtima Bosch

Este tipo de medicina defraudó las expectativas hace dos décadas. Se empezó a probar en pacientes en 1990 en EE.UU., Reino Unido, Francia e Italia, para tratar a niños con graves inmunodeficiencias (los llamados niños *burbuja*). Algunos se curaron, pero varios desarrollaron leucemias (al menos uno falleció). Y un adolescente, tratado por otra dolencia, murió por una reacción inmune a la terapia. Todo hizo que se le colgara la etiqueta de que causaba cáncer; se interrumpieron muchos ensayos y se le cerraron fuentes de financiación, recuerda Juan Bueren, jefe de la división de terapias innovadoras del Centro de Investigaciones Tecnológicas (Ciemat) y que dirige una red de investigación en Madrid.

Los fracasos hicieron que los científicos volvieran sus investigaciones del derecho y del revés para ver qué fallaba. Y así se corrigieron errores y se maduró la terapia génica. Hoy es más eficaz y segura, lo que no garantiza que no pueda haber fracasos. En los ensayos, muchos pacientes se curan, pero algunos no; o su mejora es sólo parcial.

Los ensayos empezaron en enfermedades raras (las de baja incidencia, que afectan a menos de cinco personas entre 10.000) sin cura y, a menudo, casi sin tratamientos paliativos. La mayoría conocida de estas dolencias –hay unas 8.000, pero de 3.000 se sabe poco– tienen un origen genético y son causadas básicamente por la disfunción de un único gen, lo que abre la puerta a curarlas con terapia génica. Poco a poco, los buenos resultados han animado a investigar otras patologías muy comunes, como las cardiovasculares o el cáncer. En estas dolencias, hallar terapias génicas es más difícil, porque están implicados muchos genes: hay que ver en cuál es mejor incidir.

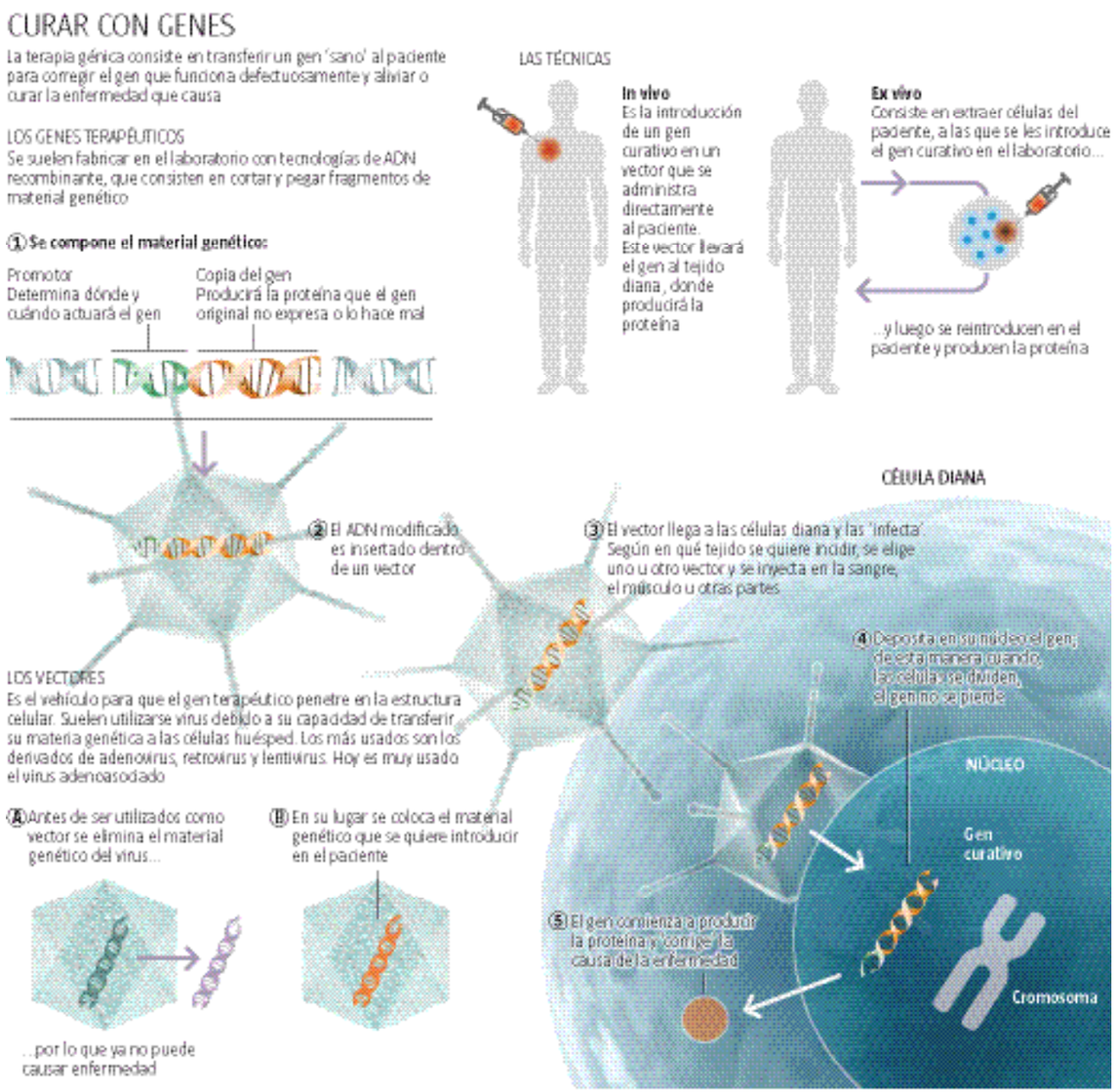
En esta lucha están, por ejemplo, Bosch y su equipo, que investigan una terapia génica contra la diabetes tipo 1. En esta enfermedad está afectada la producción de insulina, pero han visto que actuar sólo sobre este aspecto no basta. Esto ha →

USUARIA
M.ª Ángeles Guillamón fue tratada con terapia génica a principios del 2013 en la clínica CIMA-Universidad de Navarra por su porfiria, que causa dolores abdominales, en las extremidades... Los primeros meses no notó nada, pero luego fue mejorando. "He vencido el cansancio extremo, vuelvo a ser yo y la enfermedad no decide cuándo me levanto o salgo a la calle. He reducido la medicación y recuperado mi vida normal", explica.

→ llevado a los investigadores a probar abordajes diversos (intentar incidir en el hígado para aumentar la captación de glucosa, en genes que influyen en la regeneración del páncreas para que produzca insulina...). Han ensayado en diferentes modelos animales y una estrategia funciona: de diez perros diabéticos tratados, a algunos no han tenido que inyectarles insulina en años (más de seis en algunos casos). No les han curado, el páncreas sigue sin funcionar bien, pero les han introducido en el músculo de la pierna un producto de terapia génica que genera la insulina que necesita el organismo.

Su terapia combina dos genes, uno que *ordena* producir insulina en un nivel bajo pero constante, y otro que regula la metabolización de la glucosa (actúa como sensor y activa la captación de glucosa para que no se acumule en la sangre). Es muy esperanzadora, pero pasará tiempo hasta probarla en humanos y comercializar un fármaco. Deben hacerse más estudios para garantizar la seguridad o demostrar que es más eficaz que los medicamentos en uso. "A 10 o 15 años vista puede que haya enfermos tratados con este producto", apunta Bosch.

La investigadora sí prevé que el próximo año se inicie un ensayo con una terapia génica originada en su laboratorio y dirigida a niños con mucopolisacaridosis tipo IIIA o síndrome →



Una investigadora trabaja con un embrión de ratón con genes modificados para crear modelos animales de estudio

→ de Sanfilippo A. En esta enfermedad rara, el mal funcionamiento de un gen causa un deterioro mental progresivo desde la infancia hasta llegar el paciente a un estado casi vegetativo y fallecer. No existe cura, sólo tratamientos paliativos. Bosch empezó a investigar una terapia génica a instancia del padre de una niña afectada. Y en ensayos con ratones y perros, se vio que al cabo de pocos meses de aplicar la terapia génica, el cerebro había recuperado la función normal y existen evidencias de que el efecto perdura en el tiempo (aún no se sabe cuántos años o si toda la vida).

En el ensayo se introducirá en los enfermos una copia del gen que produce la enzima que les falta, lo que causa su deterioro. Bosch explica que en el diseño de la terapia probaron a inyectar el gen en el músculo, en la sangre..., pero la enzima apenas llegaba al cerebro. Así que se inyectará el producto en el cráneo, en el líquido cefalorraquídeo que baña el cerebro (se ha comprobado la vía con neurocirujanos, para que no suponga riesgos añadidos).

El ensayo está promovido por la compañía farmacéutica Esteve, con la que el equipo científico de la UAB desarrolla el proyecto, en un parternariado público-privado. Esteve aporta sus capacidades en el desarrollo de medicamentos (aspectos de propiedad industrial, supervisión de la calidad de la producción para la administración en pacientes, preparación y seguimiento, trámites con la Agencia del Medicamento...). Como Esteve no produce por ahora este tipo de fármacos biológicos, ha establecido acuerdos con una compañía biotecnológica americana y el laboratorio francés Généthon. Aún no se ha decidido cuántos niños participarán en el ensayo, pero hay familias interesadas de diferentes países.

No será el primer ensayo en personas en España. En la clínica CIMA-Universidad de Navarra ya han probado terapias génicas con afectados –como M.ª Ángeles Guillamón– por varias enfermedades raras cuyo tratamiento es hoy el trasplante hepático. La directora del programa de terapia génica del centro navarro, Gloria González Aseguinolaza, cree que la terapia se muestra eficaz, aunque precisa que hay que hacer más ensayos. “Esta vez, la terapia génica despega; ya se está curando a enfermos y en cuestión de tiempo será un tratamiento habitual para muchas enfermedades”, afirma.

La terapia génica se ensaya en diferentes enfermedades raras, pero también en otras comunes, desde el cáncer hasta la diabetes, patologías cardiovasculares o el alzheimer

El equipo de Juan Bueren trabaja igualmente en un ensayo con enfermos, en este caso, con anemia de Fanconi (una dolencia hematológica): espera tener la autorización antes de fin de año.

Algunos de los resultados más rotundos de la terapia génica se han visto en laboratorios como el de Katherine High, que trató a un grupo de enfermos con una ceguera que ya es muy avanzada en la infancia (distrofia de retina causada por mutaciones en el gen RPE65). A los pacientes se les introdujo una copia sana del gen defectuoso en la retina, y muchos recuperaron visión de manera que pudieron cambiar la escritura Braille por la convencional o dejaron de ser legalmente invidentes. Es uno de los productos de terapia génica que podrían comercializarse más pronto.

High ensaya además la terapia génica contra la hemofilia B (también otros laboratorios), en que se introduce en los afectados el gen que expresa el factor sanguíneo de coagulación de que carecen. “Uno de los primeros pacientes que tratamos ha reducido sus episodios de hemorragias de 40 al año a uno”, explica la científica. No duda que “la terapia génica continuará revelando éxitos en los próximos 10 años y se irán aprobando fármacos”.

Hay otros ensayos prometedores (en fases más o menos avanzadas) contra ciertos tipos de leucemia, cáncer de próstata, vejiga y melanoma, parkinson, alzheimer, enfermedades raras neurodegenerativas y musculares o epilepsia, entre otras. En EE.UU., Francia, Italia o Reino Unido ya se han tratado varias decenas de niños con inmunodeficiencias graves, y en más de la mitad, se ha conseguido que →

Las grandes compañías farmacéuticas se posicionan en el sector, pero deberán afrontar grandes retos, y la sociedad, uno muy importante: el elevado precio de los tratamientos

Revisión del incubador de células en las instalaciones del CBATEG-UAB

→ su sistema inmune funcione.

En el mundo hay 2.076 ensayos de terapia génica en desarrollo, según *The Journal of Gene Medicine* (con datos del primer semestre del año). Casi un centenar están en sus últimas fases. Y habrá más, señala Josep Torrent Farnell, farmacólogo integrante desde hace años del comité de medicamentos huérfanos de la Agencia Europea de Medicamentos.

Estos ensayos difieren de los de otros fármacos porque no se puede probar la seguridad en personas sanas (como se hace en las fases iniciales de todo fármaco). Además, en el caso de enfermedades raras, como afectan a pocas personas, no se pueden reclutar a miles de participantes. Por ello se autorizan con un estatus especial, llamado de "medicamentos huérfanos"; la ventaja es que estos ensayos resultan menos caros.

Este es uno de los factores que explican por qué la terapia génica la han impulsado empresas biotecnológicas (Spark, Bluebird Bio, Advantagene...) más pequeñas que las multinacionales farmacéuticas y, a menudo, ligadas a investigadores de universidades y centros científicos. En Francia, la asociación contra las miopatías (AFM) y el Téléthon (campaña televisiva de recogida de fondos) impulsaron Généthon, un laboratorio sin ánimo de lucro que ha sido autorizado para hacer ensayos de terapia génica y para producir los fármacos. El director científico de AFM-Téléthon, Serge Braun, explica que su intención es dar un empujón a la investigación de las enfermedades raras. Généthon tiene una docena de ensayos de terapia génica de diferentes patologías.

"Han sido necesarios 20 años para llegar a la madurez, pero ahora el trabajo empieza a fructificar, la terapia funciona y llega la investigación al ámbito comercial, la gran industria se interesa...", explica Braun, quien cree que, de entrada, la terapia génica cambiará en unos pocos años el panorama de las enfermedades raras. Torrent Farnell recuerda que existe una iniciativa internacional para que en el 2020 haya 200 medicamentos huérfanos autorizados en Europa (ahora son 90). La mitad serían de terapia génica.

En el negocio participarán las multinacionales farmacéuticas, que se habían mantenido al margen, pero ante los resultados de los ensayos, esto cambia. Compañías como GSK, Sanofi, Bayer, Novartis, Roche o Baxter, entre otras, han establecido alianzas con pequeñas firmas o las adquieren o crean divisiones de terapias avanzadas. El capital riesgo también se posiciona en el sector.

"Que se implique la gran industria indica que se ve como una alternativa terapéutica real para muchas enfermedades. Yo me alegro, porque el objetivo es curar a cuantos más enfermos mejor", señala Bueren.

"El futuro esta por escribir. Nuevas herramientas llevan a lo que se ve que es un campo de futuro, y los laboratorios nos embarcamos en proyectos que permiten abrirnos a nuevas tecnologías y enfermedades en las que no hay cura, a veces casi ni tratamiento. Hay mucha gente trabajando, pero aún se necesita más experiencia", explica Eduard Valentí, director de asuntos regulatorios de Esteve.

Si la terapia génica se extiende, supondrá una revolución respecto a la farmacología química. De tomar, por ejemplo, una pastilla al día, se podría pasar a un tratamiento que se haga cada diez años o una vez en la vida... "Supondrá un cambio de paradigma, y las políticas de acceso a los medicamentos pedirán otro escenario", advierte Torrent Farnell.

El coste de estas terapias, el cambio de concepto que suponen (también para el sistema de patentes) o las instalaciones necesarias para trabajar con material biológico serán enormes retos para el sector farmacéutico. El precio será igualmente un reto social. Apenas se empieza a hablar: en noviembre se anunció que Glybera se comercializará en Alemania a 1,1 millones de euros por paciente. Algunos científicos apuntan que el precio bajará, pero está claro que deberán adoptarse políticas para que la terapia génica no sea sólo accesible a millonarios. Lo lógico sería que pagase los tratamientos la sanidad pública, aunque no ande boyante. "Cuando se comercialicen estos fármacos, como cambiarán la manera de medicarse, habrá que abrir un debate sobre su coste y el ahorro que pueden suponer si evitan hospitalizaciones y tratamientos periódicos o crónicos", apunta Bueren.

Se adivinan más debates en el futuro: aunque hoy parezca prematuro, el siguiente será, según algunos científicos, aplicar la terapia génica a las células embrionarias para prevenir las enfermedades.