

## EM2 / CIENCIA

## BIOMEDICINA

Una técnica experimental contra la leucemia con una eficacia del 88% muestra el gran potencial de los tratamientos que corrigen los defectos genéticos causantes de cientos de enfermedades incurables

# Pasos de gigante en la terapia génica

ÁNGELES LÓPEZ / Madrid

Cuando el corazón falla o la médula deja de funcionar adecuadamente, el cuerpo humano tiene serias dificultades para cumplir con sus tareas del día a día. No hay, en la actualidad, ningún tratamiento que recupere la zona destrozada por un infarto. Un daño menos localizado y más extenso es el que sufren los pacientes con ciertos tipos de leucemias porque la enfermedad transforma sus células sanguíneas y las va dejando inoperativas frente a las infecciones. Aunque sí hay terapias que combaten muchos tipos de cáncer en la sangre, no todos los pacientes responden bien y la enfermedad puede ser devastadora. Para ellos, enfermos cardíacos y oncológicos, la terapia génica es la gran esperanza.

No son los únicos. Después de un inicio desolador, una muerte en 1999 y graves efectos secundarios que llevaron en 2003 a suspender temporalmente estos ensayos, la investigación en terapia génica y las mejoras logradas han demostrado año tras año que es una opción cada vez más válida para muchos tipos de enfermedades. Estudios en pacientes con Parkinson, ciertos tipos de ceguera, VIH, melanoma, hemofilia y enfermedades raras, entre otras, así lo constatan. Las últimas pruebas de que este tratamiento es algo más que una promesa aparecen publicadas hoy en la revista *Science Translational Medicine* en dos estudios, uno que muestra el éxito de este tratamiento contra la leucemia en adultos y otro en el que se constata, en este caso en animales, que puede ser una opción válida para restaurar el corazón tras un infarto.

A grandes rasgos, este tipo de terapia consiste en la inserción de un gen, a través de un virus modificado o vector, en un órgano dentro del cuerpo o en células en un laboratorio para corregir un defecto genético o activar proteínas que reparan los mecanismos biológicos que están detrás de una enfermedad. «Según el tipo de vehículo [del virus empleado] el gen puede permanecer activo en el tejido en el que se inyecta durante un periodo de tiempo corto (días o semanas) o

largo (muchos años). Se distinguen pues vectores de corta y de larga expresión. Por otra parte, hay otros cuyo material genético se integra en el genoma de la célula y, por tanto, se transmite a las células hijas cuando tiene lugar la división celular, mientras que otros vectores no son integrativos», explica Jesús Prieto, especialista de la Clínica Universitaria y del Centro de Inves-

tigación Médica Aplicada (CIMA).

Uno de los trabajos que se publican ahora consiste en la unión de terapia génica con terapia celular para tratar la leucemia linfoblástica aguda. Este cáncer de la sangre, que en niños suele tener unas tasas de curación altas, en adultos genera con frecuencia recaídas y su pronóstico es malo, con un tiempo medio de supervivencia inferior a seis meses.

capaces de identificar las células del cáncer y eliminarlas. Eso ocurrió en 14 de los 16 pacientes (una eficacia del 88%). «Nuestros resultados demuestran que 14 pacientes han logrado una completa remisión, lo que les podría permitir recibir un tratamiento complementario consistente en un trasplante de médula ósea [necesario para reponer las células del sistema defensivo]. Estos resultados

pero demuestran el entusiasmo por este enfoque. El año pasado aportamos los primeros resultados con cinco pacientes adultos y ahora publicamos esta serie con 16. Pero, ya hemos tratado a 60 personas con la terapia CAR [como así se denomina su técnica], así como a tres enfermos de beta-talasemia grave [un tipo de anemia]», explican.

Como dicen, no son los únicos.

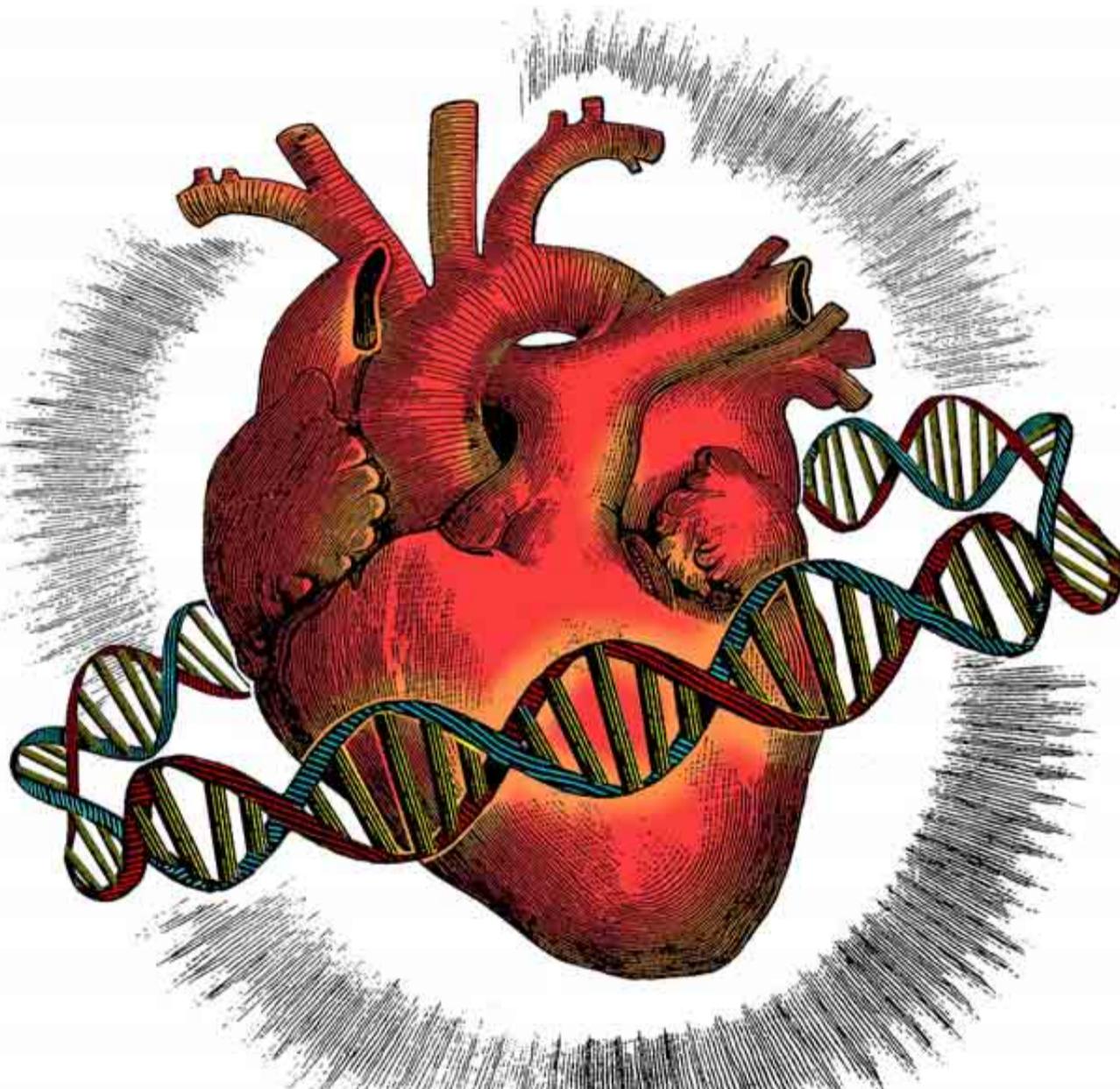
David Porter, director del Centro Abramson de Trasplantes de Médula y Sangre en la Universidad de Pennsylvania (EEUU), ha tratado a 70 pacientes con el mismo tipo de leucemia. «En nuestro caso, utilizamos vectores lentivirus para introducir las células anti CD19 y hemos demostrado que esa modificación es segura, las células pueden expandirse de forma espectacular en el cuerpo y persistir allí durante largos periodos de tiempo. Además, pronto estudiaremos esta terapia también en los linfomas no Hodgkins. El futuro es identificar nuevas dianas en otros tumores para tratarlos», asegura a este periódico.

Aunque el cáncer, sobre todo las leucemias y linfomas, acapara en torno al 60% de los casi 2.000 ensayos clínicos con terapia génica y celular aprobados, otras patologías como las cardiopatías están entre los intereses de los científicos como diana para aplicar estos novedosos tratamientos. Un ejemplo es el segundo estudio que publica *Science Translational Medicine* y que ha sido realizado por investigadores del Instituto Cardiovascular del Mount Sinai en Nueva York y del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) en Madrid.

RAÚL ARIAS

En este caso, los investigadores han utilizado

exclusivamente terapia génica (la inyección de un gen mediante un adenovirus), para reparar tejido cardíaco dañado por un infarto en cerdos, animales cuyo corazón es similar al humano. Se ha buscado, con la inculación de este gen, activar la mitosis o multiplicación celular en 10 sitios equidistantes alrededor del área infartada. Y a las siete semanas de la inserción genética, se ha comprobado su efectividad: un aumento del 18% de la fracción de eyección, un indicador de la función cardíaca.



## FÁRMACOS 'VIVOS'

La primera terapia de este tipo se aprobó en Europa en 2012: Glybera, un adenovirus eficaz contra el déficit de la lipoproteína lipasa, un trastorno raro. China también ha autorizado otras dos: Oncorine y Gendicine, contra el cáncer de cabeza y cuello. El reto: un precio de miles de euros.

En este caso, los investigadores, dirigidos por Michel Sadelain y Renier Brentjens, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York (EEUU), extrajeron células del sistema defensivo (linfocitos T) de 16 pacientes y las manipularon en el laboratorio donde les insertaron, mediante un vector retroviral gamma, un gen que les enseña a atacar una proteína (CD19) presente en las células B, donde se esconde el cáncer. Al inyectar de nuevo estas células entrenadas en los pacientes, fueron

son espectaculares y mucho mejor de lo que estos pacientes podrían esperar», afirman a EL MUNDO Sadelain y Brentjens.

Estos investigadores, que fueron los primeros en demostrar el éxito de esta terapia en ratones hace más de una década, iniciaron la vía para que otros grupos empezaran a intentar replicar sus datos, primero en animales y luego en humanos. «Ahora hay aprobados cerca de 40 ensayos dirigidos contra las CD19, muchos de ellos aún no se han iniciado