

La terapia génica: una posible solución a las enfermedades crónico-degenerativas

Gene therapy: a possible solution to chronic-degenerative diseases

Jorge Luis Mazorra-Carillo †^a

Resumen / Abstract

La terapia génica se define como un tratamiento experimental que consiste en introducir material genético (ADN o ARN) en las células de un paciente con fines terapéuticos. Este tratamiento implica la entrega de material genético al tejido blanco que codifica para un producto proteico funcional o terapéutico. Además, este procedimiento permite la producción de proteínas modificadas de forma artificial las cuales ayudan a combatir el rechazo inmunológico. Aunque el material genético generalmente se aplica de forma vectorizada, también es posible realizar su aplicación directa. La terapia génica puede utilizarse para tratar enfermedades genéticas hereditarias, infecciosas y también en los procesos crónicos y degenerativos. Las enfermedades crónico-degenerativas provocan la degeneración y la disfunción de los tejidos. Esto conlleva a su reparación mediante los procesos de fibrosis y angiogénesis. Según la OMS, este tipo de enfermedades son la principal causa de muerte a nivel mundial y se considera un problema de salud mundial que no ha sido resuelto. Aunque actualmente existen diversos tratamientos disponibles en el mercado, estos no logran curar ni revertir este tipo de enfermedades. Además, su administración a largo plazo provoca efectos adversos y pocos resultados benéficos para los pacientes. Sin embargo, actualmente existen nuevos enfoques basados en el uso de la terapia génica utilizando diferentes tipos de vectores, los cuales están enfocados en combatir y prevenir a las enfermedades crónico-degenerativas.

Palabras clave: Crónico-degenerativas, inflamación crónica, tratamientos farmacológicos.

a. Doctor en Ciencias en Innovación Biotecnológica. Master en Biología Molecular

Gene therapy is defined as an experimental treatment that consists of introducing genetic material (DNA or RNA) into the cells of a patient for therapeutic purposes. This treatment involves the delivery of genetic material to target tissue that codes for a functional or therapeutic protein product. In addition, this procedure allows the production of artificially modified proteins which help fight immune rejection. Although genetic material is generally applied in a vectorized way, it is also possible to apply it directly. Gene therapy can be used to treat inherited, infectious genetic diseases and also in chronic and degenerative processes. Chronic degenerative diseases cause tissue degeneration and dysfunction. This leads to its repair through the processes of fibrosis and angiogenesis. According to the WHO, this type of disease is the main cause of death worldwide and is considered a global health problem that has not been solved. Although there are currently various treatments available on the market, they cannot cure or reverse these types of diseases. Furthermore, its long-term administration causes adverse effects and few beneficial results for patients. However, there are currently new approaches based on the use of gene therapy using different types of vectors, which are focused on combating and preventing chronic degenerative diseases.

Keywords: *Chronic-degenerative, chronic inflammation, pharmacological treatments.*

CONTEXTO ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

Las enfermedades crónico-degenerativas son un tipo de afección médica que provoca el deterioro de un tejido u órgano a través del tiempo hasta llevarlo a su completa pérdida de función. La incidencia de este tipo de enfermedades está aumentando rápidamente en todo el mundo. Según reportes emitidos por la Organización Mundial de la Salud, en el 2016 las enfermedades crónico-degenerativas fueron la causa del 71% de muertes a nivel global. Se ha reportado también que de las 10 causas principales de muerte en países desarrollados, 9 fueron por enfermedades crónicas (OMS, 2018). Las enfermedades crónico-degenerativas afectan a más de mil millones de personas, lo que las convierte en grave problema de salud pública y una amenaza para la salud y el desarrollo de la población mundial (Schmidt et al., 2011). Este tipo de enfermedades son causadas por una amplia variedad de factores, algunos de ellos son el resultado directo del desgaste normal del cuerpo, mientras que otros se perpetúan por la mala salud o un estilo de vida poco saludable de las personas (Furman et al., 2019). La mortalidad causada por las enfermedades crónico-degenerativas ha mostrado un incremento en la última década a nivel mundial; en el primer lugar se encuentran las enfermedades isquémicas y que afectan al sistema cardiovascular, seguidas por las enfermedades crónicas de los pulmones (Lopez & Murray, 1998).

PANORAMA DE LA SITUACIÓN EN MÉXICO

Hay millones de personas en todo el mundo que están siendo afectadas por las enfermedades crónico-degenerativas. De hecho, en la mayoría de los países, algunas de estas enfermedades se encuentran entre las principales causas de mortalidad. En caso de México, las enfermedades crónico-degenerativas fueron causa del 57.9% del total de muertes en el 2017, ubicándose en los primeros diez lugares de mortalidad: en primer lugar, las enfermedades del corazón (de las cuales el 72% son enfermedades isquémicas del corazón), en segundo lugar, la diabetes mellitus, en el tercer puesto los tumores malignos, y en el cuarto las enfermedades del hígado, como las más sobresaliente. Las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas se encuentra en el octavo puesto y la insuficiencia renal crónica en el décimo puesto (SSA, 2018). La tasa de mortalidad de las enfermedades crónico-degenerativas ha incrementado considerablemente en la última década y actualmente son la principal causa de muerte a nivel mundial. Correspondiente al análisis del comportamiento de la mortalidad de estas enfermedades, en los últimos años, se estima que serán responsables de aproximadamente el 73% al finalizar el año 2020 (Barba Evia, 2018).

FACTORES CLAVE EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

La inflamación crónica y la hipoxia tisular son dos factores clave que componen el eje

central en el desarrollo de estas enfermedades crónico-degenerativas. La hipoxia es un proceso que distingue una serie de afecciones patológicas que van desde las enfermedades inflamatorias como las enfermedades crónicas del hígado y enfermedades cardiovasculares hasta el cáncer. La inflamación crónica es considerada una causa común de muchas enfermedades crónico-degenerativas tales como la hepatitis, la cirrosis hepática, el cáncer, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, entre otras (Nathan & Ding, 2010). La inflamación crónica es una respuesta fisiológica prolongada que puede durar meses o años. En este proceso duradero, la inflamación se convierte en un evento desregulado y con una resolución nula o inadecuada. Las causas que provocan inflamación permanente pueden ser variadas, generalmente se debe a infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes o exposición prolongada a agentes tóxicos o xenobióticos. Además, la degeneración y disfunción de los tejidos afectados presente en las enfermedades crónicas como la obesidad y diabetes, propician la destrucción tisular por las células inflamatorias y su reparación mediante el proceso de fibrosis y angiogénesis (Ramadas, 2015). Adicionalmente, la inflamación persistente provoca un incremento en la demanda de oxígeno en el tejido dañado, que potencializa el desarrollo de la fibrosis y los daños vasculares, lo que conlleva a la disminución en la presión parcial de oxígeno (pO_2) intracelular, es decir, la hipoxia (Biddles-tone, Bandarra, & Rocha, 2015).

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS CONVENCIONALES

Los tratamientos actuales para la mayoría de las enfermedades crónicas están basados en medicamentos usualmente empleados con fines paliativos de los pacientes, los cuales son un soporte que ayudan a sobrellevar una mejor calidad de vida durante la enfermedad (Phongtankuel et al., 2018). Los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles para la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas están basados en la administración de fármacos que no logran curar por completo al paciente y generan costos elevados con pocos o medianos beneficios.

La administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en las enfermedades crónicas y degenerativas pueden aliviar el dolor y reducir la inflamación. Los AINEs son inhibidores de las enzimas intermediarias de la inflamación, como las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX1 y COX2), que efectúan la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, dando como resultado la disminución de la respuesta inflamatoria pero causan muchos efectos adversos perjudiciales para los pacientes (Sahasrabudde et al., 2012; Sandler, Burr, & Weinberg, 1991; Willoughby, Moore, & Colville-Nash, 2000). Los AINEs de venta libre incluyen fármacos como el ibuprofeno y el naproxeno sódico, los AINEs más potentes se venden únicamente bajo receta médica. Sin embargo, los efectos secundarios pueden ir desde irritación estomacal hasta problemas cardíacos y daño renal si su uso es prolongado. Los medicamentos corticosteroides, como la prednisona, reducen la

inflamación y el dolor, y retardan el daño articular. Los efectos secundarios pueden incluir el adelgazamiento de los huesos, aumento de peso, inmunosupresión y diabetes (Rosen, 2019).

LA TERAPIA GÉNICA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

La terapia génica es una técnica experimental en la cual se utilizan genes para tratar o prevenir enfermedades, como por ejemplo las enfermedades crónico-degenerativas. En el futuro, esta técnica podría permitir el tratamiento de dichas enfermedades mediante la inserción de un gen en las células de un paciente en lugar de utilizar medicamentos o realizar una cirugía. Existen varios enfoques en terapia génica, los cuales son: el reemplazo de un gen mutado que causa la enfermedad por una copia correcta del gen; la inactivación o “knockout” de un gen que contenga una mutación y que esté funcionando incorrectamente; y también se puede introducir el material genético del que para que el cuerpo lo produzca y ayudar a combatir una enfermedad (Nature Education, 2014). En el Cuadro 1 se muestra una comparación de las características más relevantes de la terapia génica en comparación con la terapia farmacológica convencional. Recientemente se han propuesto nuevos enfoques para el uso y administración de moléculas de señalización con fines terapéuticos para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas.

La terapia génica consiste en el uso de moléculas de ADN recombinante para tratar enfermedades o trastornos mediante la modificación de la composición genética de las células de los pacientes. Un enfoque muy particular de la terapia génica se centra en el suministro de genes dirigidos a los tejidos, para la producción *in situ* de proteínas terapéuticas con la finalidad de prevenir, detener o revertir el daño y/o recuperar la función de los tejidos y órganos en proceso degenerativo, inflamación persistente, fibrosis e hipoxia (Dickler & Collier, 1994). Cabe mencionar que todas estas características se encuentran presentes en las enfermedades crónico-degenerativas. El material genético es administrado mediante vehículos llamados vectores. Actualmente, el tipo más común de vectores son los virus que han sido genéticamente modificados para transportar el material genético normal. Los virus han desarrollado una forma de encapsular y entregar los genes de interés a las células humanas que se fijan como blanco. Los científicos han tratado de utilizar estas bondades y aprovechar esta capacidad para manipular el genoma viral y eliminar los genes causantes de enfermedades e insertar otros terapéuticos. Las células blanco, presentes en los órganos como el hígado o los pulmones del paciente, se infectan con el vector. Entonces, el vector descarga su material genético que contiene el gen humano terapéutico (Robbins & Ghivizzani, 1998; Waehler, Russell, & Curiel, 2007).

Existen dos tipos de terapia génica que pueden ser aplicados a las células somáticas, es decir, todas aquellas que no son germinales. En la modalidad *in vivo* o dentro del cuerpo, el vector portador del material genético se inyecta directamente en el cuerpo del paciente.

Aunque todavía es relativamente nueva y a menudo se considera experimental, la terapia génica es una opción de tratamiento prometedora para enfermedades que no responden a otras terapias como las crónico-degenerativas. En la modalidad *ex vivo* o fuera del cuerpo, el vector que contiene el material genético se introduce en una muestra de células de un paciente en un entorno de laboratorio, y luego se trasplanta nuevamente al paciente (Crystal, 1999). Es importante mencionar que existen alternativas terapéuticas en estudios clínicos basadas en el uso de la terapia génica para revertir o prevenir enfermedades inflamatorias crónico-degenerativas que tienen como objetivo regular o modificar la relación entre hipoxia e inflamación (Fioranelli & Roccia, 2014).

Cuadro 1. Principales diferencias entre la terapia génica y la terapia convencional.

Terapia convencional	Terapia génica
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento con fármacos o biofármacos que interrumpe procesos inflamatorios • Se basa en la administración de dosis re-petidas del fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliza material genético para tratar o combatir una enfermedad • El efecto puede ser más duradero o permanente

CONCLUSIONES

La inflamación crónica es un proceso biológico que genera hipoxia y la hipoxia ocasiona más inflamación, de tal forma que ambas en sinergia conducen a la degeneración del tejido inflamado. La inflamación crónica es una causa común de muchas enfermedades crónico-degenerativas como por ejemplo: la hepatitis, la cirrosis hepática, la artritis reumatoide, el cáncer, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, entre otras. Debido a que los tratamientos actuales para la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas no curan completamente estas enfermedades, existe una gran área de estudio basada en el desarrollo de terapias génicas con la intención de prevenir la hipoxia inducida por inflamación. Aunque la terapia génica es una opción de tratamiento prometedora para varias enfermedades (incluidos los trastornos hereditarios, algunos tipos de cáncer y ciertas infecciones virales), la técnica sigue siendo arriesgada y todavía se está estudiando para asegurarse de que sea segura y eficaz. En la actualidad, la terapia génica está aprobada para enfermedades que no tienen otra opción de tratamiento, sin embargo, los ensayos clínicos en desarrollo han mostrado que en un futuro la terapia génica se pueda implementar para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barba Evia, J. R. (2018). Mexico and the challenge of chronic non-communicable diseases. The laboratory also plays an important role. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica Y Medicina de Laboratorio*, 65(1), 4–17.
- Crystal, R. G. (1999). In vivo and ex vivo gene therapy strategies to treat tumors using adenovirus gene transfer vectors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 43(1), S90–S99.
- Dickler, H. B., & Collier, E. (1994). Gene therapy in the treatment of disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 94(6), 942–951.
- Fioranelli, M., & Rocca, M. G. (2014). Twenty-five years of studies and trials for the therapeutic application of IL-10 immunomodulating properties. From high doses administration to low dose medicine new paradigm. *J Integr Cardiol*, 1(1), 2–6.
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., ... Miller, G. W. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832.
- Lopez, A. D., & Murray, C. C. J. L. (1998). The global burden of disease, 1990–2020. *Nature Medicine*, 4(11), 1241–1243.
- Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, 140(6), 871–882.
- Nature Education. (2014). No Title. Retrieved from <https://www.nature.com/scitable/definition/promoter-259/>
- OMS. (2018). The top 10 causes of death.
- Phongtankuel, V., Meador, L., Adelman, R. D., Roberts, J., Henderson, C. R. J., Mehta, S. S., ... Reid, M. C. (2018). Multicomponent Palliative Care Interventions in Advanced Chronic Diseases: A Systematic Review. *The American Journal of Hospice & Palliative Care*, 35(1), 173–183. <http://doi.org/10.1177/1049909116674669>
- Robbins, P. D., & Ghivizzani, S. C. (1998). Viral vectors for gene therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 80(1), 35–47.
- Rosen, C. M. (2019, October). Corticosteroids. *Pediatrics in Review*. United States. <http://doi.org/10.1542/pir.2018-0186>
- Sahasrabudhe, V. V, Gunja, M. Z., Graubard, B. I., Trabert, B., Schwartz, L. M., Park, Y., ... McGlynn, K. A. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 104(23), 1808–1814.
- Sandler, D. P., Burr, F. R., & Weinberg, C. R. (1991). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Annals of Internal Medicine*, 115(3), 165.

- Schmidt, M. I., Duncan, B. B., e Silva, G. A., Menezes, A. M., Monteiro, C. A., Barreto, S. M., ... Menezes, P. R. (2011). Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, 377(9781), 1949–1961.
- SSA. (2018). PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO 2018 Enfermedades No Transmisibles. Retrieved from http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/pano-OMENT/Panorama_OMENT_2018.pdf
- Wachler, R., Russell, S. J., & Curiel, D. T. (2007). Engineering targeted viral vectors for gene therapy. *Nature Reviews Genetics*, 8(8), 573–587.
- Willoughby, D. A., Moore, A. R., & Colville-Nash, P. R. (2000). COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *The Lancet*, 355(9204), 646–648.

JORGE LUIS MAZORRA-CARILLO. Doctor en Ciencias en Innovación Biotecnológica. Master en Biología Molecular