

# Perspectivas Clínicas Actuales de la Terapia Genética y con Células Madre como Tratamiento de la Fibrosis Quística y otras Enfermedades Genéticas.

*Preparado por Dace Shugg*



**Bob Williamson AO, FRS**

*Catedrático de Medicina Genética en la Universidad de Melbourne, Australia*

*Bob Williamson habló recientemente sobre este tema a científicos, estudiantes de doctorado, padres y Personas con Fibrosis Quística (PWCF, por sus siglas en inglés) en cuatro encuentros realizados en Tasmania. Este es un breve resumen o “informe de la conferencia” de algunas de las cosas que dijo a un grupo de 42 personas compuesto por atentos padres, abuelos y representantes de PWCF, las cuales me gustaría compartir con los lectores de boletín de CFW.*

Cada uno de nosotros, a nuestra propia manera, puede sentirse frustrado con los sistemas en los cuales trabajamos. Así les ocurre a médicos y científicos que comienzan a trabajar en un nuevo campo experimental (como terapia genética o células madre) con mucho entusiasmo. Bob recomendó que todos los que padecieran Fibrosis Quística (FQ) o hicieran investigación sobre esta enfermedad que leyeran un artículo publicado en la revista *New Yorker* para darnos una idea de cuales debieran ser nuestros objetivos para niños o adultos con FQ.

[http://www.newyorker.com/fact/content/?041206fa\\_fact](http://www.newyorker.com/fact/content/?041206fa_fact)

## **Detección de Portadores**

Se estima que en Australia (población 20.000.000) hay un millón de personas portadoras de mutaciones que causan FQ. Tasmania, el estado más pequeño de este país, tiene una alta incidencia de FQ, probablemente debida a que muchos de sus primeros habitantes provenían de Irlanda y Escocia. En un lugar del tamaño de Tasmania, con una población de solo medio millón de personas, parece factible hacer pruebas de detección de posibles portadores de FQ a todos los habitantes con un costo de laboratorio de, aproximadamente, un dólar por persona. Evidentemente, también debería ofrecerse esta posibilidad a las familias ampliadas de pacientes con FQ y portadores conocidos. El costo real es el tiempo que tendrían que dedicar médicos, enfermeras/os y consejeros a explicar el significado de los resultados a la gran mayoría de aquellas personas detectadas, quienes seguramente no tendrían conocimiento previo de que podían ser portadores.

## **Portadores Sanos**

¿Por qué hay tantos portadores en Australia y por qué es tan común la FQ? La razón parece ser que los portadores de FQ son más, en la práctica, más sanos que los no-portadores porque son resistentes a la diarrea durante la infancia. Esto se debe a que las bacterias comunes causantes de la diarrea, *Salmonella* y *E coli*, pueden atacar al cuerpo

adhiriéndose a la Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR, por sus siglas en inglés) en el intestino. Debido a que los portadores solo tienen la mitad de proteínas en la superficie de estas células que los no portadores, ¡tienen menos posibilidades de pillar un germen! ¡Seguro que esto fue una novedad para todos los presentes!

### **Pruebas de detección para futuros padres**

Las parejas que tienen un niño con FQ y quieren tener otro hijo pero no creen ser capaces de soportar un segundo niño con FQ, pueden someterse a análisis en las semanas 10-11 del embarazo, y no a las 18-20 semanas que solía ser antes. Algunos padres eligen la Fertilización In Vitro (IVF), en cuyo caso el embrión de 8 células puede ser analizado antes de la implantación para asegurarse de que nazca un niño sin FQ.

### **Todavía sin cura**

A veces nuestra frustración frente al hecho de que todavía no existe un tratamiento óptimo ni cura disponible para la FQ, nos hace olvidar que hace 25 años el pronóstico para niños con FQ no era esperanzador, y pocos de ellos llegaban a la edad adulta. En Australia, el 98% de los casos de FQ se diagnostican en las primeras semanas de vida como resultado de análisis de detección prenatales, y los bebés comienzan la terapia apropiada a pocas horas después del diagnóstico. En este país, casi la mitad de las personas con fibrosis quística tienen más de 18 años y pronto serán más de la mitad. Ahora nos enfrentamos a una nueva situación: disponemos de mejores antibióticos, mejores mucolíticos y mejores enzimas para el tratamiento y aquellos que necesitan un trasplante cuentan con mejores drogas contra el rechazo.

### **Los pequeños avances son importantes**

En los Estados Unidos, cada año se reúnen 170 millones de dólares a través de donativos para la investigación sobre la FQ. La Fundación para la Fibrosis Quística (CFF, por sus siglas en inglés) financia un programa de investigación de medicamentos muy activo e innovador, el cual coordina las pruebas de una docena de drogas nuevas y conocidas y compuestos que pueden mejorar la terapia de personas con Fibrosis Quística (PWCF, por sus siglas en inglés.). Si cada año se descubre un nuevo medicamento que ayuda a mejorar y alargar la vida de un PWCF en 6-12 meses, sería un logro. Pero según aquellos comprometidos para un mejor cuidado de la FQ, como el profesor Williamson, esto no es lo bastante rápido.

A continuación pasó a describir que avances se han realizado usando terapia génica y células madre, y si estos pueden ser una cura permanente para aquellos que viven con fibrosis quística.

### **Terapia Génica**

Cuando se descubrió y aisló el gen de la FQ, los científicos pensaron que sería cosa de conseguir una copia sana del gen, insertarlo en las células que conectan los pulmones, y restaurar la función normal de transporte de sal. Desgraciadamente, no fue así.

No fue difícil conseguir una copia sana del gen, de alguien que no tuviera fibrosis

quística. Se pueden cultivar muchas copias en el laboratorio, usando un elemento fermentador ¡muy similar al que se usa en la fabricación de la cerveza! Sin embargo, tanto doctores como científicos subestimaron la dificultad de meter los genes en las células de los pulmones. El cuerpo humano cuenta con poderosas armas contra la absorción de un ADN extraño. En 1994, el grupo de Bob intentó insertar los genes sanos envolviéndolos en grasa y rociando la mezcla en las vías respiratorias de 12 voluntarios adultos con FQ y consiguieron una corrección del 50% durante unas horas. Esto fue una gran noticia desde el punto de vista científico porque sirvió como inicio para otras investigaciones, pero no trajo ningún beneficio para los 12 pacientes con FQ.

### **Virus del cáncer y de la gripe**

Los virus se han utilizado para transportar genes sanos a las células y son muy eficaces pero desgraciadamente se han presentado serios efectos secundarios en algunos casos. Por ejemplo, cuando los virus del cáncer se usaron para tratar pacientes con “inmunodeficiencia” (los niños que tienen que vivir en burbujas porque no tienen defensas contra las infecciones), cuatro de doce pacientes desarrollaron leucemia como resultado del tratamiento. También existe la preocupación de que los virus puedan tener efectos secundarios si se usan para la FQ. Aunque la terapia genética es una gran idea, se ha demostrado que es muy difícil obtener los resultados deseados.

### **Células madre**

Bob cree que las células madre pueden proporcionar parte de la respuesta. ¿Qué son, que pueden hacer por un PWCF y por qué la investigación con células madre ha creado tanta controversia? Una célula madre es una célula multipotencial, lo que significa que puede dar lugar a muchas copias de muchos tipos de células si se la manipula en ciertas formas. Tanto los tejidos de embriones como los de adulto pueden dar células madre.

Antes pensábamos que para hacer un embrión se requería un ovulo y un espermatozoide, pero con la creación de la oveja Dolly se demostró que se puede hacer sin el espermatozoide. Removiendo el núcleo de un ovulo e insertando el núcleo de una célula de tejido adulto, como la piel, puede producir células madre las que a su vez pueden crear cualquier tipo de célula. En el caso de la oveja Dolly, se insertó el núcleo de una célula de una ubre de la madre de Dolly. En el laboratorio, y después de 300 intentos fallidos, este embrión artificial transplantado dio un embrión real y eventualmente una oveja clonada.

Recientemente, científicos han demostrado que es posible tomar células de transferencia nuclear en el laboratorio y cultivar células multipotenciales en una placa Petri. Puede estimularse su crecimiento como células respiratorias utilizando factores bioquímicos que disparen ese procedimiento. La pregunta actualmente es si podemos poner una copia sana de un gen de FQ en estas células para después insertarlas en el paciente, ya que no sabemos si el cuerpo aceptara o rechazará estas células. Claramente, si el núcleo inicial es de una persona con FQ, el cuerpo lo vera como "su célula propia" y no lo rechazara, pero esto implica descubrir algún medio de corregir la mutación FQ en el laboratorio.

### **Embriones sobrantes de la Fertilización In Vitro**

La forma más fácil de obtener células madre es utilizar los **embriones sobrantes** de los procesos de FIV. Si la pareja lo autoriza, estos embriones pueden usarse para investigación en vez de tirarlos a la basura. Sin embargo, algunas personas creen firmemente que utilizar de esta forma a los embriones es una degradación de la vida humana, incluso si los embriones van a ser destruidos de todas formas. Es por ello que cualquier propuesta para utilizar **embriones sobrantes** tiene que ser aprobada por un Comité ético de Investigación.

Si el proceso de FIV ha permitido que una pareja tenga un bebé sin FQ, entonces los embriones con FQ que no fueron implantados son especialmente valiosos para los investigadores de FQ. Si pueden corregir el fallo en las células del embrión afectado por FQ, sería un buen modelo de sistema para demostrar que los pacientes con FQ pueden tratarse con sus propias células corregidas sin ningún problema posterior de rechazo de células.

### **Sangre del Cordón Umbilical**

La sangre del cordón de la placenta de un bebé recién nacido contiene muchas células madre. Si se salva el cordón del hermano o hermana sin FQ de alguien con FQ, las células tienen una contra cuatro posibilidades de tener un patrón inmune idéntico a las células del niño con FQ. Las células del cordón pueden convertirse en células respiratorias y usarse para tratar al hermano con FQ, si los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA, por sus siglas en inglés) son adecuados.

### **Células madre de adultos**

Según explicó Bob, al parecer la mayoría de los tejidos adultos también tienen algunas células madre pero suelen ser difícil de cultivar. El objetivo es atraer abundantes fondos porque la investigación tendría consecuencias importantes, no solo para tratar la FQ sino también para enfermedades como el *Alzheimer*, *Parkinson*, lesiones a la espina dorsal y cáncer. Antes de morir, Christopher Reeve, quien hizo campaña a favor de esta investigación, pudo mostrar pequeñas mejoras en sus movimientos. Este fue un pequeño paso, quizá solo un 5% de mejora, pero dio esperanzas a otros tetraplégicos que anhelan recuperar algo de su independencia.

### **La ley**

La legislación australiana sobre lo que está permitido y lo que no está permitido en este campo no parece basarse en el sentido común o la lógica. Los embriones sanos sobrantes de la FIV pueden usarse para investigación si se obtiene la aprobación de un Comité de Ética, pero una pareja no puede donar óvulos y espermatozoides para hacer un embrión con FQ que podría servir para tratar a su propio hijo. Está prohibido transferir un núcleo de una célula a otra, incluso si se queda en el laboratorio y no tiene posibilidades de acercarse a un útero. En algunos aspectos las leyes australianas son muy liberales pero en otros (como la transferencia nuclear) son mucho más restrictivas que aquellas en otros países como EEUU y Europa. La legislación australiana está bajo revisión por lo que esperamos que el resultado sea beneficioso para la comunidad FQ y permita a los científicos australianos permanecer en el país y continuar su trabajo para encontrar una cura.

### **¿Por qué hacer investigación en Australia?**

Algunas personas se preguntan si realmente es tan importante hacer investigación sobre FQ en Australia, y no sería mejor esperar los avances realizados en otros países como EEUU y Reino Unido. ¿Por qué seguir reuniendo fondos para la investigación en Australia? ¿Que pasaría si se deja de financiar la investigación FQ en Australia? Bob dijo que durante los primeros años no se notaría una gran diferencia pero después de cinco o diez años la masa crítica de médicos y científicos de primer nivel se habría trasladado a otros países. Esto implicaría que los pacientes PWCF tendrían que esperar su turno para poder beneficiarse de los nuevos descubrimientos. Cada país debe intentar tener investigación de primer nivel para seguir siendo un jugador clave en el mundo de la investigación sobre la fibrosis quística.