



# Cómo entender la genética

# Terapia genética y otros avances médicos

Reimpreso de Información genética de MedlinePlus

Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.

Institutos Nacionales de la Salud

Departamento de Salud y Servicios Humanos

# Índice

1	¿Qué es la terapia genética?	1
2	¿Cómo funciona la terapia genética?	3
3	¿Es segura la terapia genética?	6
4	¿Cuáles son los asuntos éticos que rodean a la terapia genética?	8
5	¿Hay terapia genética disponible para tratar mi trastorno?	9
6	¿Qué es la terapia de células T con CAR, terapia ARN y otras terapias genéticas?	10
7	¿Qué son las vacunas ARNm y cómo funcionan?	12

# Terapia genética y otros avances médicos

## 1 ¿Qué es la terapia genética?

La terapia genética (también conocida como terapia génica o genoterapia) es un enfoque médico que trata o previene afecciones al corregir un problema genético subyacente. Las técnicas de terapia genética permiten a los profesionales de la salud tratar un trastorno alterando la composición genética de una persona, en vez de utilizar medicamentos o cirugía.

El primer método de terapia genética, a menudo llamado transferencia de genes o adición de genes, se desarrolló para:

- Introducir un nuevo gen en las células para ayudar a luchar contra una afección
- Introducir una copia no defectuosa de un gen para reemplazar la copia alterada que está causando la afección

Estudios posteriores llevaron a avances en las técnicas de terapia genética. Una técnica más reciente, llamada edición del genoma (un ejemplo es CRISPR-Cas9), utiliza un enfoque diferente para corregir diferencias genéticas.

En lugar de introducir nuevo material genético en las células, la edición del genoma introduce herramientas moleculares para cambiar el ADN existente en la célula. La edición del genoma se estudia para:

- Reparar una alteración genética subyacente a un trastorno, para que el gen pueda funcionar apropiadamente
- Activar un gen para ayudar a luchar contra una enfermedad
- Desactivar un gen que no está funcionando apropiadamente
- Remover una pieza de ADN que impide la función de un gen y está causando enfermedad

Las terapias genéticas se están utilizando para tratar un pequeño número de enfermedades, incluyendo un trastorno del ojo llamado amaurosis congénita de Leber y un trastorno muscular llamado atrofia muscular espinal. Muchas más terapias están en investigación para asegurar que sean seguras y efectivas. La edición del genoma es una técnica prometedora que se está estudiando y que los profesionales de la salud esperan que pueda tratar trastornos en personas pronto.

### **Para información general sobre terapia genética:**

MedlinePlus ofrece una lista de enlaces a información acerca de genes y terapia genética (<https://medlineplus.gov/spanish/genesandgenetherapy.html>).

KidsHealth de Nemours brinda una hoja informativa sobre terapia genética y los niños (

<https://kidshealth.org/es/parents/gene-therapy.html>).

## 2 ¿Cómo funciona la terapia genética?

La terapia genética (también llamada terapia génica o genoterapia) funciona alterando el código genético para recobrar funciones de proteínas críticas. Las proteínas son los "caballos de batalla" de la célula y la estructura básica de los tejidos del cuerpo. Las instrucciones para producir proteínas se encuentran en el código genético de una persona y las variantes (o mutaciones) en este código pueden impactar la producción o función de proteínas que pueden ser críticas para el funcionamiento del cuerpo. Reparar o compensar los cambios genéticos que causan enfermedades puede ayudar a recuperar el papel que juegan estas proteínas y permitir que el cuerpo funcione como debe.

La terapia genética puede compensar por alteraciones genéticas en dos formas:

- La terapia de transferencia de genes introduce nuevo material genético en las células. Si un gen alterado causa que una proteína necesaria funcione mal o no se encuentre, la terapia de transferencia genética introduce una copia normal del gen para recuperar la función de la proteína. De forma alternativa, la terapia puede introducir un gen diferente que brinda instrucciones para una proteína que ayuda a la célula a funcionar de forma normal, a pesar de la alteración genética
- La edición del genoma es una técnica más nueva que podría utilizarse para terapia genética. En lugar de agregar material genético nuevo, la edición del genoma introduce herramientas de edición de genes que pueden cambiar el ADN existente en la célula. La tecnología de edición del genoma permite que se agregue, remueva o altere material genético en sitios precisos en el genoma. CRISPR-Cas9 es un tipo bien conocido de edición del genoma

El material genético o las herramientas de edición genética que se insertan directamente en la célula por lo general no funcionan. En su lugar, un portador llamado vector está diseñado genéticamente para portar y entregar el material. Ciertos virus se utilizan como vectores porque pueden entregar el material al infectar la célula. Los virus se modifican para que no causen enfermedad cuando se usan en personas. Algunos tipos de virus, como los adenovirus, introducen el ADN en el núcleo de la célula, pero el ADN no se integra al cromosoma. Los virus también pueden entregar las herramientas de edición genética al núcleo de la célula.

El vector puede inyectarse o administrarse de forma intravenosa directamente en un tejido específico en el cuerpo, para luego ser absorbido por células individuales. Alternativamente, se puede extraer una muestra de las células del paciente y exponerla al vector en un laboratorio. Luego, las células que contienen el vector son reinsertadas en el paciente. Si el tratamiento es exitoso, el gen nuevo entregado por el vector producirá una proteína que funcione o las moléculas editoras corregirán un error de ADN y restaurarán la función de la proteína.

La terapia genética con vectores virales ha sido exitosa, pero tiene riesgos. A veces el virus provoca una reacción inmunitaria peligrosa. Además, los vectores que integran el material genético en el cromosoma pueden causar errores que pueden resultar en cáncer. Los investigadores están desarrollando nuevas tecnologías que pueden

entregar material genético o herramientas de edición de genes sin utilizar virus. Una de estas técnicas utiliza estructuras especiales llamadas nanopartículas como vectores para entregar el material genético o componentes de edición genética en las células. Las nanopartículas son estructuras increíblemente pequeñas que se han desarrollado para muchos usos. Para la terapia genética, estas pequeñas partículas están diseñadas con características específicas para ciertas células particulares. Las nanopartículas tienen menos probabilidades de causar reacciones inmunes que los vectores virales y son más fáciles de diseñar y modificar para propósitos específicos.

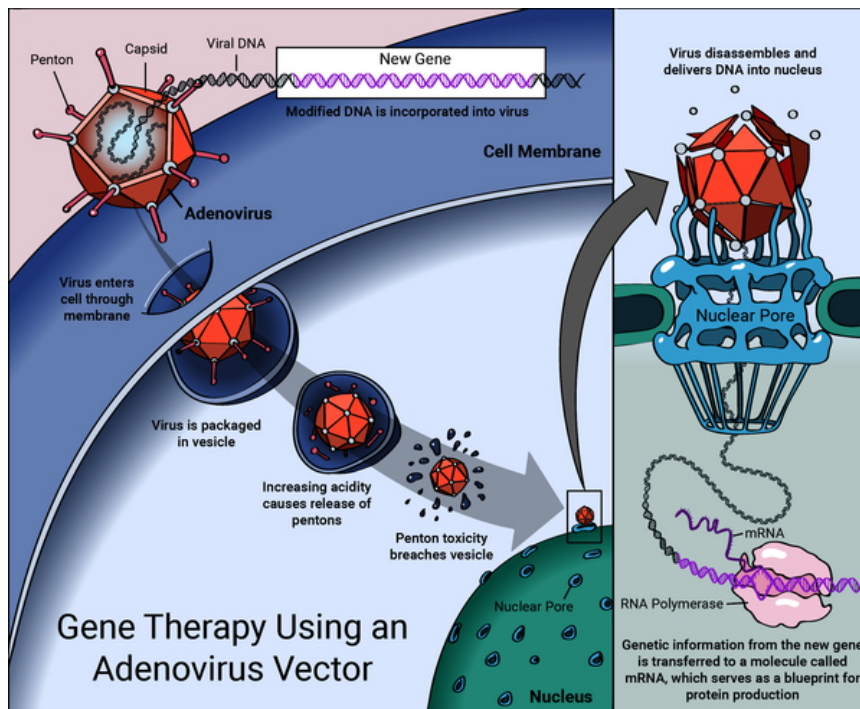
Los investigadores continúan trabajando para superar muchos desafíos técnicos de la terapia genética. Por ejemplo, los científicos están encontrando mejores maneras de entregar genes o herramientas de edición genéticas y dirigirlos a células particulares. También están trabajando para controlar de manera más precisa cuando el tratamiento funciona en el cuerpo.

### **Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)**

Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Feb 8;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6. PMID: 33558455. Free full-text article from PubMed Central: PMC7868676.

Duan L, Ouyang K, Xu X, Xu L, Wen C, Zhou X, Qin Z, Xu Z, Sun W, Liang Y. Nanoparticle Delivery of CRISPR/Cas9 for Genome Editing. *Front Genet.* 2021 May 12; 12:673286. doi: 10.3389/fgene.2021.673286. PubMed: 34054927. Free full-text article from PubMed Central: PMC8149999.

Un nuevo gen se inserta directamente en una célula. Un portador llamado vector está diseñado genéticamente para entregar el gen. Un adenovirus introduce el ADN en el núcleo de la célula, pero el ADN no se integra en un cromosoma. (Figura 1)



**NIH** U.S. National Library of Medicine

**FIGURA 1:** A new gene is inserted directly into a cell. A carrier called a vector is genetically engineered to deliver the gene. An adenovirus introduces the DNA into the nucleus of the cell, but the DNA is not integrated into a chromosome. Terapia genética utilizando un vector de adenovirus (Gene therapy using an adenovirus vector)

### 3 ¿Es segura la terapia genética?

La primera terapia genética se hizo hace más de treinta años. Los primeros estudios mostraron que la terapia genética podía tener riesgos de salud muy serios, como toxicidad, inflamación y cáncer. Desde entonces, los investigadores han estudiado los mecanismos y desarrollado mejores técnicas que tienen menos probabilidades de causar reacciones inmunitarias peligrosas o cáncer. Dado que estas técnicas son relativamente nuevas, algunos de los riesgos pueden ser impredecibles. Sin embargo, investigadores médicos, instituciones y agencias regulatorias están trabajando para asegurarse que la investigación de terapia genética, los estudios clínicos y tratamientos aprobados sean lo más seguros posible.

Leyes, regulaciones y pautas integrales ayudan a proteger a las personas que participan en estudios de investigación (o estudios clínicos). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) regula todos los productos de terapia genética en los EE. UU. y supervisa la investigación en esta área. Los investigadores que deseen probar este enfoque en un estudio clínico primero deben obtener autorización de la FDA. La FDA tiene la autoridad de rechazar o suspender los estudios clínicos que sospeche no son seguros para sus participantes.

Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) también juegan un papel importante a la hora de garantizar la seguridad de la investigación de la terapia genética. Los NIH brindan pautas a seguir para los investigadores e instituciones (como universidades y hospitales) cuando conducen estudios clínicos con terapia genética. Estas pautas dictan que los estudios clínicos en instituciones que reciben fondos de los NIH para este tipo de investigaciones deben estar registradas en la Oficina de Actividades de Biotecnología. Luego, el Comité Asesor de ADN Recombinante (RAC) de los NIH revisa el protocolo, o plan, de cada estudio clínico para determinar si presenta problemas médicos, éticos o de seguridad que justifiquen una mayor discusión en la reunión pública del RAC.

Una Junta de Revisión Institucional (IRB) y un Comité Institucional de Bioseguridad (IBC) debe aprobar cada estudio clínico de terapia genética antes de que pueda llevarse a cabo. Un IRB es un comité de asesores científicos, médicos y consumidores que revisa toda la investigación dentro de una institución. Un IBC es un grupo que revisa y aprueba un estudio de investigación potencialmente peligroso de una institución. Múltiples niveles de evaluación y supervisión aseguran que cualquier problema de seguridad sea la principal prioridad en la planificación y realización de una investigación de terapia genética.

El proceso de los estudios clínicos ocurre en tres fases. La fase I del estudio determina si un tratamiento es seguro para las personas e identifica sus efectos secundarios. La fase II del estudio determina si el tratamiento es efectivo, es decir, si funciona. La fase III del estudio compara el nuevo tratamiento a los tratamientos disponibles en la actualidad. Los médicos quieren saber si el nuevo tratamiento funciona mejor o si tiene menos efectos secundarios que el tratamiento estándar. La FDA revisa los resultados del estudio clínico. Si determina que los beneficios del tratamiento superan los efectos



secundarios, aprueba la terapia y los médicos pueden utilizarla para tratar un trastorno.

Estudios clínicos exitosos han resultado en la aprobación de un pequeño número de terapias genéticas, incluyendo terapias para tratar trastornos hereditarios como atrofia muscular espinal y amaurosis congénita de Leber.

## 4 ¿Cuáles son los asuntos éticos que rodean a la terapia genética?

Dado que la terapia genética (también llamada terapia génica o genoterapia) involucra hacer cambios en los bloques básicos de construcción del cuerpo, presenta preocupaciones éticas únicas. Los asuntos éticos que rodean la terapia genética y la edición del genoma incluyen:

- ¿Cómo pueden distinguirse los usos “buenos” y “malos” de estas tecnologías?
- ¿Quién decide cuáles rasgos son normales y cuáles constituyen una discapacidad o trastorno?
- ¿Harán los altos costos de la terapia genética que sólo esté disponible para las personas adineradas?
- ¿Podría el uso generalizado de terapia genética hacer que la sociedad acepte menos a personas que son diferentes?
- ¿Debería permitirse a las personas utilizar la terapia genética para mejorar rasgos humanos básicos como altura, inteligencia o habilidad atlética?

La investigación de tratamientos de terapia genética actual se ha centrado en enfocarse en las células del cuerpo (somáticas) como médula ósea o células sanguíneas. Este tipo de alteración genética no puede ser heredada a los hijos de una persona. Sin embargo, la terapia genética podría dirigirse a óvulos y espermatozoides (células germinales), lo que permitiría que los cambios genéticos se transmitan a generaciones futuras. Este enfoque es conocido como terapia génica germinal.

La idea de estas alteraciones germinales es controversial. Si bien podría evitar que generaciones futuras de una familia tengan un trastorno genético en particular, puede afectar el desarrollo de un feto de maneras inesperadas o tener efectos secundarios a largo plazo que aún se desconocen. Dado que las personas que serían afectadas por la terapia génica germinal aún no han nacido, no pueden elegir si tendrán o no el tratamiento. Debido a estas preocupaciones éticas, el Gobierno de los Estados Unidos no permite que fondos federales se utilicen para la investigación de terapia génica germinal en personas.

## 5 ¿Hay terapia genética disponible para tratar mi trastorno?

Actualmente, la terapia genética (también llamada terapia génica o genoterapia) está disponible principalmente en el entorno de investigación. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado únicamente un pequeño número de productos de terapia genética (en inglés) para su venta en los EE. UU. Por ejemplo, las terapias genéticas aprobadas por la FDA están disponibles para afecciones que incluyen un raro trastorno del ojo llamado amaurosis congénita de Leber, un tipo de cáncer de la piel conocido como melanoma y una afección muscular genética llamada atrofia muscular espinal. Otras terapias genéticas se han aprobado para cánceres de células sanguíneas como linfoma y mieloma múltiple. Terapias genéticas para tratar afecciones adicionales se han aprobado en otros países.

Se están realizando cientos de estudios de investigación (estudios clínicos) para probar la terapia genética como tratamiento para trastornos genéticos, cáncer y VIH y sida. Si usted está interesado en participar en un estudio clínico, hable con su profesional de la salud o genetista sobre cómo participar.

### **Para obtener información acerca de estudios clínicos de terapia genética:**

Usted también puede buscar estudios clínicos en línea. ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) (en inglés), un servicio de los Institutos Nacionales de la Salud, brinda fácil acceso a información sobre estudios clínicos. Usted puede buscar un estudio clínico específico o buscar una afección de salud o patrocinador. Tal vez quiera consultar una lista de estudios clínicos de terapia genética (<https://clinicaltrials.gov/search?term=%22gene+therapy%22>) (en inglés) o estudios clínicos de edición del genoma o genes que esté aceptando (o aceptará) participantes.

## **6 ¿Qué es la terapia de células T con CAR, terapia ARN y otras terapias genéticas?**

Varios tratamientos que involucran material genético han sido desarrollados pero, por lo general, no se consideran terapia genética. Algunos de estos métodos alteran el ADN para un uso ligeramente diferente al de la terapia genética. Otros no alteran los genes en sí, pero cambian cómo se llevan a cabo las instrucciones de un gen para hacer proteínas.

### **Terapia genética basada en células**

La terapia de células T con CAR (o terapia de células T con receptor de antígeno quimérico) es un ejemplo de terapia genética basada en células. Este tipo de tratamiento combina las tecnologías de la terapia genética y la terapia celular. La terapia celular introduce al cuerpo células que tienen una función particular para ayudar a tratar una afección. En la terapia genética basada en células, las células han sido alteradas genéticamente para darles una función especial. La terapia de células T con CAR introduce un gen a las células T de una persona, un tipo de célula inmunitaria. Este gen brinda instrucciones para hacer una proteína, llamada el receptor de antígeno quimérico (CAR por sus siglas en inglés), las cuales se adjuntan a las células cancerosas. Las células inmunitarias modificadas pueden atacar específicamente a las células cancerosas.

### **Terapia ARN**

Varias técnicas, llamadas terapias ARN, utilizan piezas del ARN, el cual es un tipo de material genético similar al ADN, para tratar un trastorno. En muchas de estas técnicas, las piezas de ARN interactúan con una molécula llamada ARN mensajero (o ARNm). En las células, el ARNm utiliza la información en los genes para crear un plan para hacer proteínas. Al interactuar con el ARNm, estas terapias influyen cuánta proteína se produce de un gen, lo cual puede compensar por los efectos de una alteración genética. Ejemplos de estas terapias de ARN incluyen oligonucleótidos antisentido (ASO por sus siglas en inglés), terapias de ARN pequeño de interferencia (siARN) y microARN (miARN). Una terapia de ARN llamada terapia de aptámero ARN introduce pequeñas piezas de ARN que se adjuntan directamente a las proteínas para alterar sus funciones.

### **Terapia epigenética**

Otra terapia relacionada a la genética, llamada terapia epigenética, afecta los cambios epigenéticos en las células. Los cambios epigenéticos son modificaciones específicas (a menudo llamadas “etiquetas”) que se adjuntan al ADN que controla si los genes se activan o se desactivan. Patrones anormales de modificaciones epigenéticas alteran la actividad de los genes y, por tanto, la producción de proteínas. Las terapias epigenéticas se utilizan para corregir errores epigenéticos detrás de los trastornos genéticos.

## **Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)**

Kim YK. RNA Therapy: Current Status and Future Potential. Chonnam Med J. 2020 May;56(2):87-93. doi: 10.4068/cmj.2020.56.2.87. Epub 2020 May 25. PubMed: 32509554. Free full-text article from PubMed Central: PMC7250668.

Lu Y, Chan YT, Tan HY, Li S, Wang N, Feng Y. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. Mol Cancer. 2020 Apr 27;19(1):79. doi: 10.1186/s12943-020-01197-3. 32340605. Free full-text article from PubMed Central: PMC7184703.

## 7 ¿Qué son las vacunas ARNm y cómo funcionan?

Las vacunas ayudan a prevenir infecciones al preparar al cuerpo para luchar contra invasores extraños (como bacterias, virus u otros patógenos). Todas las vacunas introducen en el cuerpo una partícula inofensiva de una bacteria o virus en particular, causando una respuesta inmunitaria. La mayoría de las vacunas contienen bacterias o virus debilitados o muertos. Sin embargo, los científicos han desarrollado un nuevo tipo de vacuna que utiliza una molécula llamada ARN mensajero (o ARNm), en lugar de parte de una bacteria o virus. El ARN mensajero es un tipo de ARN necesario para la producción de proteínas. En las células, el ARNm utiliza la información de los genes para crear un modelo para producir proteínas. Una vez que las células terminan de hacer una proteína, rápidamente descomponen el ARNm. El ARNm de las vacunas no entra en el núcleo y no altera el ADN.

Las vacunas ARNm funcionan al introducir un fragmento de ARNm que corresponde a la proteína viral, en general un pequeño fragmento de una proteína que se encuentra en la membrana externa del virus. (Las personas que reciben una vacuna ARNm no se exponen al virus ni tampoco pueden infectarse por la vacuna). Al utilizar este modelo ARNm, las células producen la proteína viral. Como parte de una respuesta inmunitaria normal, el sistema inmunitario reconoce que la proteína es extraña y produce proteínas especializadas llamadas anticuerpos. Los anticuerpos ayudan a proteger el cuerpo de infecciones al reconocer virus individuales u otros patógenos, aferrándose a ellos y marcando los patógenos para su destrucción. Una vez producidos, los anticuerpos permanecen en el cuerpo, incluso después de que se ha eliminado el patógeno, para que el sistema inmunitario pueda responder rápidamente si es expuesto nuevamente. Si una persona se expone al virus después de recibir la vacuna ARNm para ese virus, los anticuerpos pueden reconocerlo rápidamente, aferrarse a él y marcarlo para su destrucción antes de que cause una enfermedad seria.

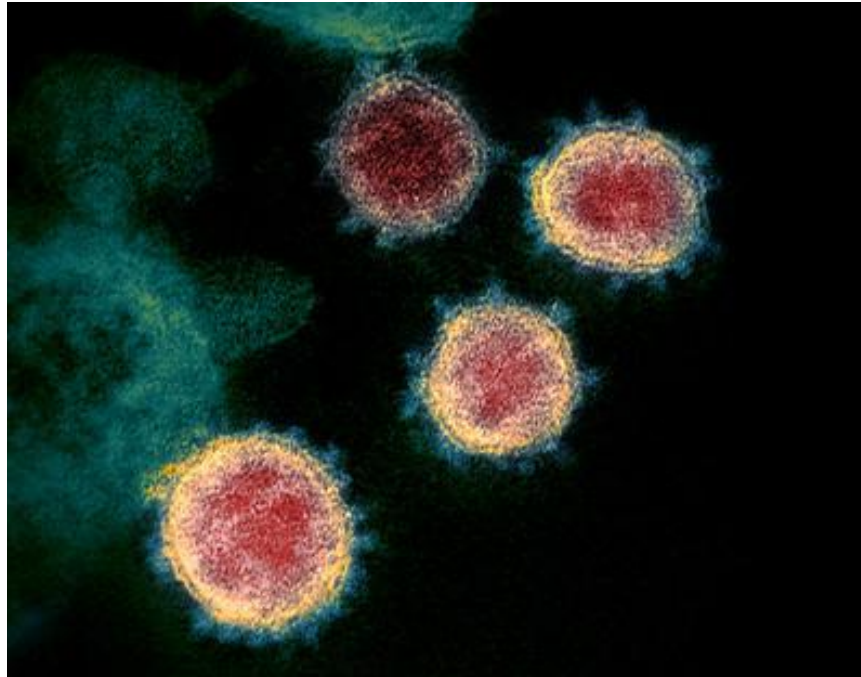
Como todas las vacunas en los Estados Unidos, las vacunas ARNm requieren autorización o aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) antes de que puedan utilizarse. Actualmente, las vacunas contra el COVID-19, la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, son las únicas vacunas ARNm autorizadas o aprobadas. Estas vacunas utilizan ARNm que dirigen a las células para producir copias de una proteína en el exterior del coronavirus conocido como "*proteína spike*". Los investigadores están estudiando cómo el ARNm puede utilizarse para desarrollar vacunas para otras enfermedades infecciosas.

### Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME, Peppas NA. Messenger RNA-based vaccines: Past, present, and future directions in the context of the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Oct 9;179:114000. doi: 10.1016/j.addr.2021.114000. Epub ahead of print. PMID: 34637846; PMCID: PMC8502079.

Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J Control Release.* 2021 May 10;333:511-520. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.03.043. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798667; PMCID: PMC8008785.

Imagen microscópica de SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Se observan proteínas "spike" rodeando la membrana exterior de cada partícula de virus. (Figura 2)



**FIGURA 2:** Imagen microscópica de SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Se observan proteínas

### Para más información sobre las vacunas ARNm:

MedlinePlus en español ofrece muchos otros recursos adicionales con información acerca de vacunas ARNm, específicamente relacionadas con su uso contra el COVID-19

- MedlinePlus: Tema de salud: Vacunas contra el COVID-19 (<https://medlineplus.gov/spanish/covid19vaccines.html>)
- Enciclopedia MedlinePlus: Vacunas contra el COVID-19 (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007775.htm>)
- MedlinePlus: Medicinas, hierbas y suplementos: Vacuna contra COVID-19 ARNm (Pfizer-BioNTech) (<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a621003-es.html>)
- MedlinePlus: Medicinas hierbas y suplementos: Vacuna COVID-19, ARNm (Moderna) (<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a621002-es.html>)

Los Centros para el Control y la Prevención de enfermedades tienen información (<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html>) sobre vacunas ARNm.