

Centro Internacional de Restauración Neurológica

TERAPIA GENICA. PERSPECTIVAS Y CONSIDERACIONES ETICAS EN RELACION CON SU APLICACION

*Dra. Rocío Salomé García Miniet.

**Dra. María Elena González Fraguela.

*Departamento de Neurobiología. Departamento de Biología Molecular. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Ave 25 Núm. 15805 entre 158 y 160, Playa. Ciudad de La Habana, Fax: 332420, 336339. rocio@neuro.ciren.cu
rociogminiet@infomed.sld.cu

** Departamento de Neuroinmunoquímica. rmunoz@infomed.sld.cu

RESUMEN

La Terapia Génica es una metodología que aborda la inserción de material genético en un individuo para tratar una enfermedad ya sea de forma directa (*in vivo*) o indirectamente, a través del uso de células como vehículo de liberación (*ex vivo*). La aplicación de este procedimiento conlleva la aparición de riesgos, por lo cual ha despertado un gran dilema ético. Hasta el momento, en humanos, solo se ha practicado la terapia somática y a pesar de que se ha avanzado considerablemente en las investigaciones y ensayos, aún existen problemas que limitan su uso. Tal es el caso del empleo de vectores virales que pueden causar inflamación y toxicidad en el tejido hospedero. La posibilidad de aplicación de la Terapia Génica depende de múltiples factores como son: tipo y patrón de herencia, tipo de mutación, tamaño del gen, control génico y tejido donde se manifieste la enfermedad. A pesar de las dificultades que aún se presentan, existe un consenso a favor de la aplicación de este procedimiento, siempre y cuando los beneficios sean mayores que los riesgos. La terapia germinal ha sido rechazada por muchos científicos porque sus ventajas no compensan los peligros asociados a la misma, además de que existen alternativas terapéuticas con el mismo potencial y que no comparten los mismos riesgos. Hasta el

momento, se han realizado varios protocolos clínicos de Terapia Génica y los resultados han sido prometedores lo que posibilita la continuación de su aplicación en un futuro inmediato.

Palabras clave: Terapia Génica somática, Terapia Génica germinal, ética, vectores virales, transferencia génica.

INTRODUCCION

A raíz del conocimiento de que las funciones biológicas están determinadas por la información que portan los genes, es que surge en la década de los 80, la Terapia Genética. El desarrollo de este campo estuvo respaldado por la posibilidad de aislar los genes, modificarlos e insertarlos en un organismo defectuoso posibilitando que el mismo pudiera ejercer una función de la que carecía con anterioridad. De manera, que este término responde al hecho de que las consecuencias del mal funcionamiento de un gen (la aparición de una enfermedad) puede eliminarse permanentemente si se sustituye el gen dañado.

Hasta hace algunos años, la aplicación de estos procedimientos terapéuticos constituían un sueño, pues no existía el conocimiento básico de cómo actuaban los genes. Por el contrario, en la actualidad, existen múltiples estudios que han aportado evidencias experimentales a favor de la aplicación de la Terapia Génica.¹ Esta ciencia, aun en sus primeros pasos, apunta hacia una estrategia alternativa que permitirá en un futuro aportar soluciones a una amplia gama de enfermedades.

El uso de la Terapia Génica puede traer consecuencias beneficiosas, pero también graves para las personas tratadas y para las futuras generaciones. El uso de este procedimiento tiene implicaciones sociales y éticas que han generado gran preocupación al personal médico e investigadores especialistas en el tema. Para entender los principios propios que rigen la deliberación ética referida a la Terapia Genética es imprescindible el conocimiento de los aspectos técnicos generales del procedimiento.

Por lo anteriormente expuesto, nos proponemos revisar algunos aspectos técnicos de la Terapia Génica, como una nueva forma terapéutica, a la vez que damos algunas consideraciones bioéticas de interés. De manera que este trabajo explica en qué consiste la Terapia Génica humana y las principales estrategias de aplicación, los

problemas asociados con su uso y se analizan algunas implicaciones sociales y éticas que tendría el uso irracional de este procedimiento.

DESARROLLO

Terapia génica. Definición y métodos de aplicación

No existe aún un consenso en relación con la definición exacta de la Terapia Génica; según Lacadena se puede definir de dos formas: La primera definición considera que este procedimiento se basa en la administración deliberada de material genético en un paciente con la intención de corregir un defecto genético específico; mientras que la segunda, considera que la Terapia Génica es una técnica terapéutica mediante la cual se inserta un gen funcional en las células de un paciente humano para corregir un defecto genético o para dotar a las células de una nueva función.²

La primera definición solo enmarca los protocolos encaminados a corregir los defectos genéticos de algunas enfermedades monogénicas recesivas; sin embargo, no incluye una serie de procedimientos que se sale de esta línea y que hoy en día se están realizando; la segunda definición tiene como desventaja que enmarca la realización de tratamientos que no son propiamente terapéuticos, pero que se presentan enmascarados como tal. El traspaso de los límites del concepto de Terapia Génica puede tener una gran trascendencia social. De ahí que algunos autores opinen que la utilización amplia del concepto puede ser considerada una forma de hacer más aceptables procedimientos de ingeniería genética humana que de otro modo podrían contar con una mayor oposición social.² En este sentido, Soutullo considera que resulta más apropiado definir la Terapia Génica como la modificación genética de células de un paciente para tratar alguna enfermedad. Está claro que este concepto no elimina de forma radical los problemas antes señalados, pero deja explícito los usos de la Terapia Génica con fines terapéuticos y deja fuera utilidades preventivas o eugenésicas no propiamente curativas.³

El mayor problema de la Terapia Génica tiene como base la existencia de dos tipos de intervenciones sobre la base de las células que sean blancos del procedimiento: la Terapia Génica germinal y la Terapia Génica somática. La de tipo germinal tiene como objetivo eliminar radicalmente las enfermedades que son producidas por defectos en algún gen mediante la sustitución del gen dañado en el individuo y en su descendencia. Este resultado se alcanza realizando la modificación genética de las células embrionarias implicadas en la formación de óvulos y espermatozoides. Este

procedimiento no ha sido aplicado en humanos; pero, sin dudas, la posibilidad de su aplicación constituye un problema de carácter científico y ético, pues existen limitaciones en relación con la tecnología para la manipulación de este tipo de células y además esta modificación pasaría a todas las células de la descendencia. Por su parte, en la terapia somática se modifican las características genéticas de las células que no son germinales; es decir, las que pertenecen a un tejido adulto por lo que las consecuencias genéticas de este procedimiento no son transmitidos a la descendencia. En la actualidad, los protocolos clínicos de Terapia Génica que se han llevado a cabo han sido de terapia somática, la terapia germinal no está autorizada en ningún país.⁴ Aunque, en teoría, la terapia génica podría aplicarse también a las células germinales, las evidencias apuntan hacia la aplicación de la Terapia Génica somática durante algunos años. Sin embargo, no cabe duda de que con el progreso de la terapia somática se obtendrá un dominio más amplio de la misma y esto puede contribuir al desarrollo de la terapia germinal.

Para llevar a cabo la Terapia Génica somática es necesario introducir los productos génicos en el tejido diana y existen dos formas de alcanzar este objetivo: 1) la Terapia Génica *ex vivo*, mediante la cual se usan células modificadas genéticamente *in vitro* con el sistema de expresión deseado, que portan la información genética deseada y luego se implantan en el organismo receptor y 2) la Terapia Génica *in vivo*, que se lleva a cabo por el tratamiento directo de las células hospederas *in situ* con vectores, ya sean virales o no virales, que expresan el o los genes de interés terapéutico.⁵

Ambos tipos de terapia, *in vivo* y *ex vivo*, usan vectores, virales o no virales, que expresan el gen o los genes de interés terapéutico. Los vectores no virales incluyen liposomas, ADN desnudo y complejos ADN-proteínas, mientras los vectores virales derivan de virus que se atenúan con el objetivo de prevenir la infección destructiva en los tejidos diana. Los vectores no virales, aunque se prefieren desde el punto de vista de la bioseguridad, son menos eficientes que los virales. De ahí que la principal desventaja de la terapia *in vivo* está dada por el uso, en la mayoría de los casos, de los vectores virales. El uso de estos sistemas de expresión conlleva a la modificación funcional de las células infectadas y la evaluación de estas modificaciones son extremadamente complejas e incompletas cuando las células modificadas son las del organismo hospedero.⁶ La principal inconveniencia que se deriva del uso de vectores virales incluye la seguridad de su utilización, pues se conoce que estos vectores pueden causar inflamación y toxicidad en el tejido hospedero.

Muchos son los vectores virales que han sido objeto de estudio en el campo de la Terapia Génica, dentro de ellos los más ampliamente usados para lograr la liberación del transgén de interés han sido los adenovirales, los adenoasociados, los herpes virus, los retrovirus y los lentivirus. Cada uno de ellos tiene sus ventajas y desventajas, y aunque no existe aún un consenso en relación con cuál es el idóneo para su uso en la Terapia Génica, muchos autores concuerdan en que los vectores adenoasociados y lentivirales son los más convenientes.

Una de las características importantes que se deben de considerar al escoger el tipo de vector viral es la posibilidad de integrarse al genoma hospedero y, en este caso, la selección depende de los objetivos que se quieran alcanzar con este procedimiento. Por ejemplo, cuando se utilizan células como vehículo de liberación de genes que tienen la potencialidad de dividirse, tanto *in vitro* como *in vivo*, resulta beneficioso el uso de vectores virales que se integren al genoma y con esta característica se logra además una expresión más duradera del gen de interés en el tejido hospedero.⁷ Este tipo de vector también es elegible en el caso de que se quieran tratar células cancerosas con genes, cuyos productos proteicos detengan el crecimiento de las células afectadas.⁸ Si por el contrario, el objetivo está dirigido a realizar una Terapia Génica *in vivo* en el tejido cerebral, constituido de manera predominante por células en no división, pueden utilizarse vectores virales que permanezcan de forma episomal.⁹

Problemas de aplicación de la terapia génica

A pesar de que se han observado pequeños avances en las investigaciones y los ensayos de Terapia Génica realizados hasta ahora, los logros han sido limitados y los resultados bastante modestos. Uno de los elementos que limitan el desarrollo de la Terapia Génica se basa en que este procedimiento puede ser empleado en el tratamiento de múltiples enfermedades; sin embargo, su aplicación está matizada por determinados factores que condicionan su uso. Según Soutullo, estos factores son los siguientes:³

1. Tipo de herencia: las enfermedades mendelianas, determinadas por la acción de un único gen, son mejores candidatas que las enfermedades multifactoriales que, además de depender de la acción conjunta de varios genes, están influidas por factores ambientales.
2. Patrón de herencia: las enfermedades recesivas son mejores candidatas a ser tratadas mediante terapia génica que las dominantes. En las primeras, es suficiente

añadir una copia del gen sano para recuperar el fenotipo normal, mientras que en las segundas sería necesario recurrir a algún tipo de modificación dirigida del gen dañado, lo que complica enormemente las posibilidades de intervención.

3. Naturaleza de la mutación que causa la enfermedad: las enfermedades que se generan por pérdida de la función son mejores candidatas que las que se generan como consecuencia de una ganancia funcional. En las primeras, el gen afectado deja de producir la proteína codificada por el mismo o se produce una proteína que no es funcional. Por tanto, en principio, basta con introducir una copia del gen normal para que se produzca la proteína funcional y la corrección surta efecto. En las segundas, se produce una proteína mutante o un producto tóxico. El tratamiento de estas dolencias incluye estrategias más complejas encaminadas a corregir la mutación causante del daño o a bloquear el gen mutado.
 4. Control de la expresión génica: aquellos genes que no necesitan un excesivo control de su expresión, manteniendo un fenotipo funcional con niveles variables de producto génico, son los más fáciles de tratar. Por el contrario, cuando la expresión génica requiere un control estricto, los problemas que se presentan son mucho mayores.
 5. Tamaño del gen que se inserta en el vector: los genes con secuencias de pequeño tamaño son siempre mejores candidatos, mientras que los genes con un ADN codificante de gran tamaño pueden ser difíciles de transferir al interior de las células debido a la dificultad de encontrar vectores adecuados.
 6. Tejido donde se manifiesta la enfermedad: la enfermedad será más fácilmente tratable si se manifiesta en un tejido cuyas células puedan ser extraídas, cultivadas con facilidad *in vitro*, resistentes a la manipulación y reintroducidas sin dificultad en el organismo. Además, sería deseable que fuesen células de larga vida, de ser posible que permanecieran durante toda la vida del paciente. Las células que más se aproximan a estas condiciones tisulares son las células madres adultas, sobre todo, las de la médula ósea por lo que, en principio, serían las mejores candidatas.
- Por otra parte, existen problemas metodológicos que pueden contribuir con el desarrollo de complicaciones en el paciente y deben de ser considerados cuando se aplica la transferencia génica. El más frecuente se debe a que, en la mayoría de los casos, la aplicación clínica de un ensayo está avalada por las investigaciones en modelos experimentales. Los modelos animales existentes para prevenir la seguridad del vector a usar, en ocasiones, no reproducen las consecuencias de la administración

del vector de igual modo que como sucede en el humano. Esto se debe a que los virus que son patogénicos en los humanos, por lo general, presentan perfiles de riesgos diferentes en los animales.¹⁰ Además de que la variabilidad de respuesta de los humanos frente a un mismo vector es muy amplia y la respuesta de cada persona está modulada por las exposiciones previas que dicha persona haya tenido frente a un virus similar al usado en la transferencia génica. De ahí, que algunos investigadores, en ensayos clínicos en fase I, usando adenovirus, hayan concluido que no se obtuvo una curva lineal de dosis-toxicidad y, por tanto, la evaluación del vector usado fue problemática.¹¹ Estos problemas no solo se presentan con la transferencia de genes, pues los modelos animales mimetizan las dificultades que se pueden presentar en el humano pero no las predicen exactamente. De manera que lo que marca la diferencia en la ocurrencia de los riesgos es la frecuencia con que los efectos adversos ocurren en los ensayos clínicos, la ocurrencia de los mismos simultáneamente y la limitada experiencia del ser humano para evaluar y manejar estos efectos.

Aplicaciones clínicas de la Terapia Génica

Los primeros ensayos de terapia génica realizados en humanos se remontan a la década de 1990. Estos ensayos incluyeron el tratamiento de una inmunodeficiencia combinada severa producida por la deficiencia de la enzima adenosín desaminasa. La ausencia de esta enzima origina una disfunción de las células T y B que provoca la muerte de los pacientes antes de los dos años de edad por infección masiva.¹² La eficacia de estos estudios fue limitada; sin embargo, una década después se realizaron protocolos más refinados que arrojaron beneficios clínicos prometedores.^{13,14} En estos estudios se realizó la transferencia *ex vivo* de la enzima adenosín desaminasa utilizando células hematopoyéticas. A pesar de que en la mayoría de los casos se observó una mejoría de los pacientes tratados, se reportó un caso en el que la terapia falló.¹⁵ Sin dudas, esto demuestra que si bien esta técnica resulta prometedora, aún existen aspectos en los que hay que profundizar.¹⁶

La Terapia Génica ha sido aplicada en humanos a las enfermedades neurodegenerativas. Esto se debe a que la mayoría de los desórdenes que se presentan a nivel del tejido cerebral se manifiestan con pérdida neuronal; de ahí que una salida para lograr la restauración del tejido dañado sea el implante de células capaces de diferenciar a neuronas, la liberación de genes con función neuroprotectora y neurorestauradora o de enzimas cuya función se afecta como consecuencia de la

pérdida neuronal.^{17,18,19} En este sentido, se han llevado a cabo dos ensayos clínicos de Terapia Génica *in vivo* y *ex vivo*. El primero consistió en la liberación de la enzima ácido glutámico descarboxilasa, responsable de la síntesis del ácido γ -amino-butírico para aliviar los síntomas característicos de la Enfermedad de Parkinson. Un mes después de la cirugía no se habían detectado problemas de toxicidad, fiebre o disfunciones neurológicas adicionales.²⁰ Recientemente, se realizó la fase I de un estudio en el que se implantaron fibroblastos genéticamente modificados para liberar NGF en ocho pacientes con la Enfermedad de Alzheimer. Después de 22 meses de seguimiento, no se detectaron efectos adversos asociados al procedimiento, mejoró la función cognitiva de seis pacientes y en una autopsia se demostró una respuesta significativa a la liberación de NGF.²¹

Implicaciones sociales y éticas de la aplicación de la Terapia Génica en humanos

El conocimiento actual de la genómica supone la posibilidad real de modificar el genoma humano con trascendencia definitiva para el individuo e incluso a nivel de la descendencia. El límite para esta aplicación solo se circunscribe a la disponibilidad de técnicas necesarias, por lo que la aplicación de la Terapia Génica suscita una preocupación de la comunidad que se ve fuertemente ligada a la ética y la bioética. Mediante la manipulación genética se pueden proponer objetivos terapéuticos o fines de intensificación o perfeccionamiento de características del ser humano y, por tanto, se corre el riesgo de caer en la eugenesia. Esta situación se agravaría si la terapia que se aplica es la germinal, pues se crearía una descendencia con características beneficiosas sobre el resto de las personas, no beneficiadas con la terapia.²² De ahí que exista gran preocupación en relación con establecer una definición de la Terapia Génica que circunscriba los usos de la Terapia Génica a fines terapéuticos y deje fuera otras utilidades diagnósticas, preventivas o eugenésicas no propiamente curativas.

Como especificamos anteriormente, en la aplicación de la Terapia Génica cabe distinguir intervenciones en células somáticas y en células de la línea germinal. La terapia somática presenta principios éticos más limitados que la terapia germinal. Esto se debe a que la terapia por transferencia génica somática afecta solo al paciente enfermo. Sin embargo existe un consenso a favor de su aplicación, siempre y cuando los beneficios sean mayores que los riesgos y justifiquen estos últimos.

La aplicación Terapia Génica somática está acompañada de numerosos riesgos, por esta razón, en muchos países se han establecido comités de evaluación ética y de

seguridad en la experimentación clínica. Todos estos comités se rigen por normas, cuyo cumplimiento es obligatorio cuando se aplica esta ciencia.¹⁰

En el uso de la Terapia Génica se ponen de manifiesto los principios de autonomía, beneficencia y justicia. La obtención del consentimiento libre e informado del paciente, estableciendo claramente los riesgos del procedimiento, así como el mantenimiento de la confidencialidad de los datos, son aspectos clave y necesarios para mantener el principio de autonomía. Para respetar la beneficencia se deben sopesar los beneficios y riesgos del procedimiento, y los beneficios que se obtengan con el procedimiento deben justificar los riesgos. El aspecto relacionado con la justicia resulta el más complicado ya que esta es una tecnología que necesita de grandes recursos por lo que el costo de su aplicación es elevado. A pesar de que todo paciente tiene el mismo derecho a recibir un tratamiento cuando lo necesite, la aplicación de esta ciencia puede generar una desigualdad entre grupos sociales en cuanto a la posibilidad de recibir los beneficios de esta técnica, sobre todo en países que se encuentran en vías de desarrollo y carecen de recursos económicos para desarrollar la Terapia Génica. La solución en este sentido depende de la erradicación de las diferencias entre la medicina de ricos y pobres.²³

La transferencia de genes a células embrionarias, por el momento, no tiene gran demanda práctica, además de que despierta muchas consideraciones científicas y éticas. Los defensores de este tipo de terapia plantean como ejemplo su aplicación en el caso de que se desee evitar la transmisión a su descendencia de una enfermedad heredada de modo recesivo; pero, en este caso, parecería más lógico permitir la implantación de un embrión normal en lugar de intentar la corrección de un embrión afectado. En nuestra consideración, siempre que sea posible resolver el problema mediante la transferencia génica somática se debe evitar el uso de células germinales, pues en esta última opción no existe aún gran experiencia, en este sentido, que permita predecir las consecuencias de su aplicación. Por estas razones, la terapia germinal plantea problemas éticos y jurídicos más complejos que la terapia que se realiza en células somáticas.

Aunque la terapia germinal en el futuro pueda contribuir a erradicar defectos genéticos en las estirpes intervenidas, también tendrá efectos de modificación definitiva del componente genético intervenido y de transmisión a las generaciones sucesivas, cuya trascendencia para la especie humana no se conoce todavía con precisión ni es

posible, por lo mismo, controlar sus potenciales efectos negativos, en su mayoría todavía desconocidos.²⁴

Una de las dificultades que se deriva de la aplicación de la Terapia Génica germinal es el consentimiento informado. La pregunta es si tenemos derecho a decidir por las generaciones futuras. Se ha planteado que la terapia génica germinal viola la dignidad humana porque cambia el contenido genético de las siguientes generaciones, cuyo consentimiento no puede ser obtenido y cuyo interés es difícil de dilucidar.²⁵ También afectaría la integridad del patrimonio genético humano, seleccionando y determinando características de las futuras generaciones. Sin embargo, si se perfeccionara la técnica, se podría aceptar la terapia génica germinal, pues sería más simple realizar una sola vez el procedimiento que tener que llevar a cabo la terapia génica somática en cada generación. Si el propósito es prevenir el sufrimiento humano y la muerte prematura (y dado que éstos son valores universales y, por tanto no requieren previo consentimiento), sería lógico actuar en beneficio de generaciones futuras. En este caso, prevalecería el principio de beneficencia por sobre el de autonomía. Además, hay enfermedades que implican el Sistema Nervioso Central, en las que una intervención temprana en el embrión sería el único medio de conseguir una terapia efectiva, ya que sería muy complicado reparar genéticamente las células nerviosas después del nacimiento. Pero, en el estado actual de la técnica, éticamente la posibilidad de daño pone al principio de no maleficencia por encima del de beneficencia, debido al riesgo para las generaciones futuras.²³

La Terapia Génica podría ser usada para conseguir una mejoría genética. La aceptación en la sociedad de la mejoría genética llevaría, con seguridad, a la discriminación y a la devaluación de ciertas categorías de personas cuyos genes no se considerarían dignos de imitar. No hay criterio objetivo, libre de prejuicios, que pueda establecer qué cualidades son mejores que otras. Si se tuviese acceso libre a esta técnica, existe el peligro de utilizarla para dar ventaja a ciertos privilegiados. Se podría, por ejemplo, incrementar la inteligencia de ciertas personas o mejorar las capacidades físicas de atletas. Fácilmente sería una forma de ejercer discriminación. Habría un reforzamiento biológico de las distinciones de clase, ya que, con toda seguridad, el mejoramiento genético estaría sólo al alcance de los pudientes. Esta técnica podría ser usada para seleccionar ciertas características humanas y crear una clase social, con la correspondiente devaluación de otras características que no serían adecuadamente valoradas. No se avizora aún cómo podría salvarse el principio de justicia equitativa,

sobre todo si lo medimos a nivel internacional. Además, hay que añadir que, en el estado actual de la tecnología, no se justifica la mejoría genética porque se pueden producir daños irreversibles en el organismo. Sólo se justifica emplear la ingeniería genética en el caso de intervenciones terapéuticas de aquellas enfermedades que amenazan la vida de las personas.

CONCLUSIONES

La Terapia Génica es una gran promesa para el futuro, aplicable a una variedad de enfermedades que han estado fuera del alcance de la terapia convencional, como es el caso del tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), donde no han sido eficientes algunos métodos por la carencia de un sistema de dispensación eficiente que cruce la barrera hematoencefálica,²⁶ los efectos asociados con la administración sistémica y la inestabilidad de las moléculas.²⁷ Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos hasta ahora realizados, demuestran que resulta factible la aplicación de la terapia génica, tanto *in vivo* como *in vitro*. De hecho, en el caso de la liberación de NGF mediante el implante de fibroblastos, se ha planteado que resulta factible la aplicación de otros ensayos clínicos.²¹ Si bien, la aplicación de la Terapia Génica de manera inmediata resulta prometedora, todavía quedan aspectos en los que hay que profundizar.

Actualmente, la cuestión de los vectores de transferencia de genes es uno de los problemas técnicos más importantes que se presenta y que hasta ahora ha limitado la obtención de resultados satisfactorios. Definitivamente, se necesita el desarrollo de vectores de nuevas generaciones para solucionar los problemas de bioseguridad implícitos al utilizar la Terapia Génica.⁶

Pese a los problemas técnicos de terapia génica somática, esta temática se ha ido desarrollando y siguen siendo una vía muy prometedora, para la lucha contra un buen número de enfermedades genéticas. Existe un amplio acuerdo sobre la idea de que la terapia génica somática no plantea problemas éticos distintos a los de cualquier otro tratamiento terapéutico nuevo en fase experimental. Pero se considera muy necesario que los protocolos que se pongan en práctica se desarrollen con un control estricto por parte de las comisiones científicas y éticas destinadas a tal fin. Por lo que se refiere a la terapia germinal, resulta rechazable porque sus supuestas ventajas no compensan los peligros asociados a la misma, toda vez que existen alternativas terapéuticas con el mismo potencial y que no comparten los mismos riesgos.

Teniendo en cuenta que los riesgos relacionados con la transferencia génica poseen mayores incertidumbres que las terapias convencionales, los comités de éticas tienen un papel fundamental. Estos comités están obligados a evaluar la proporcionalidad entre la magnitud de los riesgos y los posibles beneficios terapéuticos, así como vigilar la ocurrencia de riesgos en el experimento una vez que el mismo haya sido aprobado. Los participantes de un ensayo de terapia génica están expuestos a posibles daños imprevistos que pueden ser serios y latentes. Por esta razón, se debe garantizar la calidad científica del procedimiento y que el aporte de conocimientos del ensayo justifique la exposición de los pacientes a los riesgos. Uno de los aspectos que atentan contra el buen desarrollo de este tipo de terapia es la existencia de comités de éticas locales encargados de la revisión de los ensayos. Se recomienda, en estos casos, que el proyecto experimental sea enviado, además, a equipos revisores expertos.²⁸

ABSTRACT: Genetic therapy. Perspective and ethical considerations of its application.

Genetic therapy is a methodology that approaches the incorporation of genetic material in an individual to treat a disease by direct way (in vivo) or in an indirect way through the use of cells as a vehicle of liberation (ex vivo). This procedure's application carries on the onset of risks; therefore it has awakened a great ethical dilemma. So far, in humans, only somatic practice therapy has been done and even when great advances have been achieved in research and assays, there are still limiting problems for its use. That is the case of viral vectors that can cause inflammation and toxicity in the host. The possibility of genetic therapy application, depend on numerous factors such as: type and pattern of inheritance, mutation type, gene size, genetic control and the tissue where the disease is patent. In spite of the still present difficulties, there is a consensus in favour of this procedure's application as long as the benefits are greater than risks. Germinal therapy has been rejected by many scientists because its advances do not compensate the associated dangers, besides; there are better therapeutic alternatives without the risks. So far, several clinical protocols of genetic therapy have been done and they show promising results, which allow the continuation of its application in an immediate future.

Key Words: Somatic Genetic Therapy, Germinal Genetic Therapy, ethics, Viral Vectors; Genetic transference.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 LeRoy W. The Ethics of Human Gene Therapy. Nature. 320: 225-227; 1996.

2 Lacadena JR. Terapia Génica. Disponible en:

http://www.cnice.es/tematicas/genetica/1999_04_01.html [06/05/2006]

3 Soutullo D. Terapia génica ayer y hoy. 2002. Disponible en:

<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/tgdaniel.htm> [20/03/2007]

4 Bedate CA. Terapia Genética, en Romeo, C.M. (Ed.), Genética Humana. Fundamentos para el estudio de los efectos sociales de las investigaciones sobre el genoma humano, Cátedra de Derecho y Genoma Humano, Fundación BBV-Diputación Foral de Bizkaia, Bilbao: Universidad de Deusto; 1995, p. 260-261.

5 García R, Alberti E, Castellanos MR. Terapia génica *ex vivo* en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol. 36 (11): 1073-1077; 2003.

6 García R, Alberti E. Parkinson's Disease: a perfect target for Gene Therapy. In: Trends in Gene Therapy Research. Ed: Redberry G. 2005, p 1-22.

7 Lu Y. Recombinant adeno-associated virus as delivery vector for gene therapy - a review. Stem Cell Dev.13: 133-145;2004.

8 Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei A.A. Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy. CA Cancer J Clin. 55: 178-194; 2005.

9 Smith AD, Kozlowski DA, Bohn M, Zigmond MD. Effect of AdGDNF on dopaminergic neurotransmission in the striatum of 6-OHDA-treated rats. Exp Neurol.193: 420-426; 2005.

10 Dettweiler U, Simon P. Points to consider for ethics committees in human gene therapy trials. Bioethics . 15:491-500; 2001.

- 11 Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivel NA, Bagg A, Gao GP. Fatal systemic inflammatory response syndrome in an ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab.* 80:148-58; 2003.
- 12 Thrasher A. Gene therapy: great expectations? *Med J Aust.*82(9):440-441; 2005.
- 13 Gaspar HB, Parsley KL, Howe S, King D, Gilmour KC, Sinclair J, et al. Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector. *Lancet.* 364(9452):2181-7; 2004.
- 14 Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, et al. *LMO2*-Associated Clonal T Cell Proliferation in Two Patients after Gene Therapy for SCID-X1. *Science.*302:415-9; 2003.
- 15 Ginn SL, Curtin JA, Kramer B, Smyth CM, Wong M, Kakakios A, et al. Treatment of an infant with X-linked severe combined immunodeficiency (SCID-X1) by gene therapy in Australia. *Med J Aust.* 182(9):458-63;2005.
- 16 Thrasher AJ, Hacein-Bey-Abina S, Gaspar HB, Blanche S, Davies EG, Parsley KL, et al. Failure of SCID-X1 gene therapy in older patients. *Blood.*105(11):4255-7; 2005.
- 17 Kordower J. In Vivo Gene Delivery of Glial Cell Line–Derived Neurotrophic Factor for Parkinson's Disease. *Ann Neurol.*53(Suppl 3):S120-S134; 2003.
- 18 Kim SU. Genetically engineered human neural stem cells for brain repair in neurological diseases. *Brain Dev.* 29:193-201; 2007.
- 19 Duan C-L, Su Y, Zhao C-L, Lu L-L, Xu Q-Y, Yang H. The assays of activities and function of TH, AADC, and GCH1 and their potential use in ex vivo gene therapy of PD. *Brain Res Protoc.* 16:37-43; 2005.
- 20 Oransky I. Gene therapy trial for Parkinson's disease begins. *Lancet.*62(9385):712-9;2003.

- 21 Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon D, Sang H, Bakay R, *et al.* A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med.* 11(5):551-5; 2005.
- 22 Sasson A. *Las biotecnologías: Desafíos y promesas.* CIBUNESCO; 1995.
- 23 Rodríguez E. *Terapia Génica y Principios Éticos.* *Acta Bioeth.* 9(1): 69-79; 2003.
- 24 Anderson WF. *Human Gene Therapy.* *Science.* 256: 808-813; 1992.
- 25 Whelan WJ. *Genetics, Ethics and Human Values.* *FASEB Journal.* 9: 699-700; 1995.
- 26 Pardridge WM. *Molecular biology of the blood-brain barrier.* *Mol Biotech.* 30: 57-69; 2005.
- 27 D'Costa J, Harvey J, Qasba P, Limaye A, Kaniski C, Davis A *et al.* HIV-2 derived lentiviral vectors: gene transfer in Parkinson's and Fabry disease models in vitro. *J Med Virol.* 71:173-82; 2003.
- 28 Kimmelman J. *Recent developments in gene transfer: risk and ethics.* *BMJ.* 330:79-82; 2005.