Colegio de
San Francisco de Paula

# Biotecnología y bioinformática

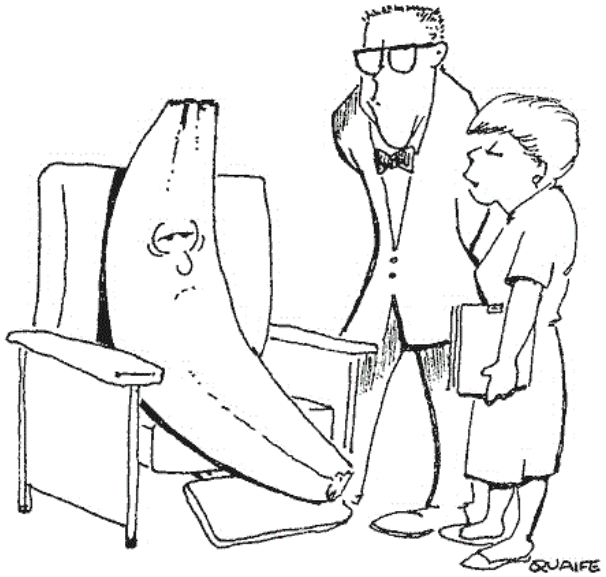
## Opción B

## B4: Medicina

Tema 9 de Biología NS

Diploma BI

International Baccalaureate




We're a little concerned about your potassium levels.

IMAGEN: http://static1.squarespace.com

**Idea Fundamental**: La biotecnología puede emplearse para el diagnostico y el tratamiento de enfermedades.

# NATURALEZA CIENCIAS: Las mejoras tecnológicas conllevan avances científicos

- Los nuevos métodos usados para el diagnóstico de enfermedades, son útiles si son precisos y verdaderamente fáciles de usar.
- En el caso de enfermedades infecciosas, un diagnóstico más preciso y más rápido puede permitir un tratamiento que impida la dispersión del patógeno.
- Las **infecciones parasitarias** implican frecuentemente la el análisis al microscopio en busca del microorganismo responsable o evidencias de su actividad.
- En el caso de las **infecciones bacterianas**, tradicionalmente se han realizado cultivos en placa a partir de esputos, orina o de la zona infectada, para la posterior caracterización de las colonias.

IMAGEN: www.webconsultas.com

# NATURALEZA CIENCIAS: Las mejoras tecnológicas conllevan avances científicos

- En el caso de las **enfermedades genéticas**, su diagnóstico se ha basado tradicionalmente en la revisión de observaciones clínicas y en la búsqueda de presencia de unos altos niveles de ciertos metabolitos inusuales en la orina o la sangre.
- **La innovación en tecnología ha permitido a los científicos diagnosticar de forma más rápida, específica y fiable las enfermedades, así como su posterior tratamiento.**

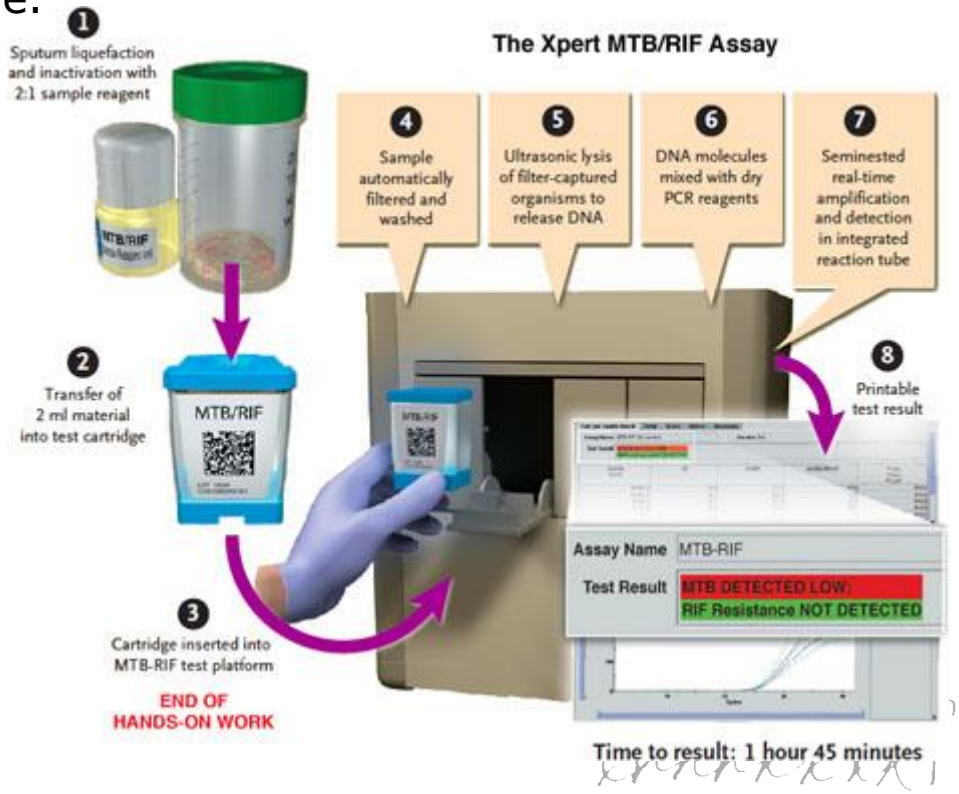



IMAGEN: http://lgcpublishing.com

# Detección de metabolitos en sangre y orina

- Como se ha comentado, **los metabolitos indicativos de una enfermedad en cuestión, pueden detectarse en sangre y en orina**.
- Existe un amplio grupo de desórdenes genéticos que afectan al metabolismo, denominadas de forma genérica "Enfermedades metabólicas congénitas", en su mayoría debidas a mutaciones en genes concretos que provocan la síntesis de una proteína no funcional.

| Enfermedad | Metabolito detectado |
|---|---|
| Fenilcetonuria | Aminoácido fenilalanina |
| Síndrome de rotor | Pigmento bilirrubina |
| Orina con olor a jarabe de arce | Aminoácidos valina, leucina e isoleucina |

- Como resultado, se acumulan en el organismo un grupo de moléculas tóxicas o bien no se producen aquellas que son necesarias, apareciendo determinados síntomas secundarios.
- La tabla adjunta muestra dos enfermedades y el metabolito correspondiente detectado en sangre u orina en los pacientes afectados.

# Detección de metabolitos en sangre y orina

- La "*prueba del talón*", se realiza a los recién nacidos en las primeras 48 h de vida con objeto de detectar **fenilcetonuria**, enfermedad metabólica congénita, con un patrón de herencia recesivo.
- Si los niveles de fenilalanina en sangre son elevados, es indicativo de que el bebé carece de la enzima **fenilalanina hidroxilasa**, lo que se traduce en la incapacidad de obtener el aminoácido tirosina a partir de fenilalanina en el hígado, acumulándose este último.
- El aminoácido fenilalanina es necesario para el crecimiento normal de los lactantes y niños de corta edad, así como para la producción normal de proteínas a lo largo de la vida.

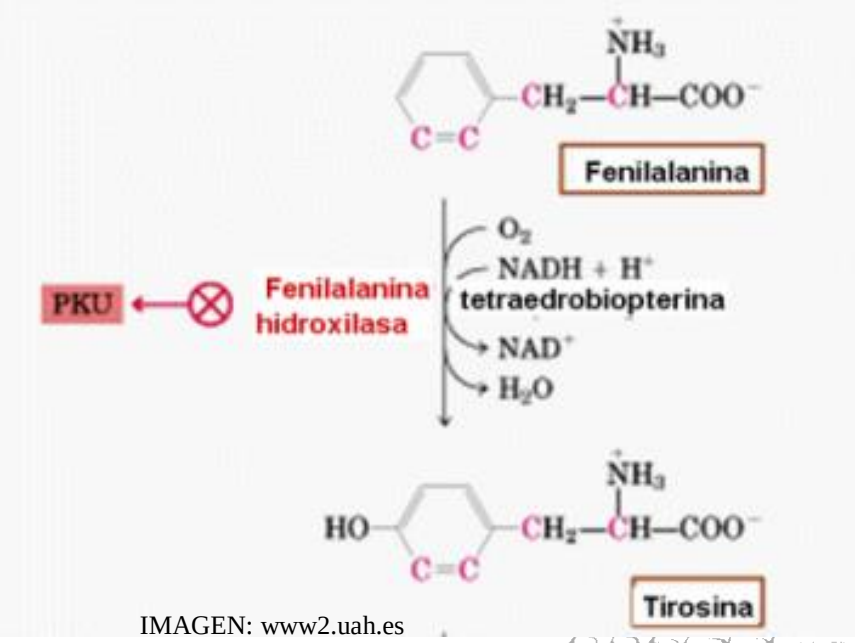



IMAGEN: www2.uah.es

# Detección de metabolitos en sangre y orina

- Ahora bien, si se acumula una cantidad excesiva de fenilalanina en los tejidos cerebrales, los altera y a la larga produce retraso mental. También es la causante de que la piel y la orina despidan un olor a humedad y asimismo de erupciones cutáneas.
- Si la enfermedad es diagnosticada con la suficiente antelación, una dieta modificada puede prevenir la aparición de consecuencias graves en el Sistema Nervioso.
- Se han eliminado de esta dieta todos lo alimentos de alto contenido proteínico, que también suelen incluir elevadas cantidades de fenilalanina, tales como carnes, pescado, aves de corral, leche, huevos, quesos, helado, frutos secos y numerosos productos que contienen harina normal.

IMAGEN: maternidadlafloresta.com

**Video1**

# Indicadores de infección por patógenos

- Los modernos métodos moleculares permiten discriminar mucho mejor entre diferentes patógenos. Así, **la infección causada por un patógeno puede detectarse mediante la presencia de su material genético o sus antígenos**.
- La **técnica o test de ELISA** (Enzyme-Linked Inmunoabsorbent Assay) permite detectar la presencia de anticuerpos específicos de determinados antígenos (test VIH) solo presentes cuando el paciente ha desarrollado una respuesta inmune frente al patógeno.

IMAGEN: bio-rad.com

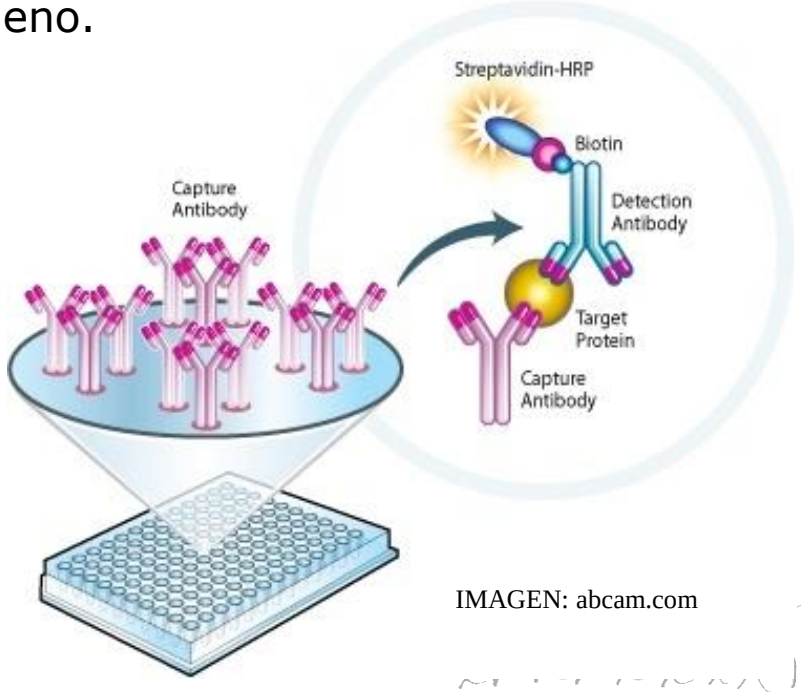



IMAGEN: abcam.com

# Indicadores de infección por patógenos

- La **técnica de PCR** (Reacción en Cadena de la Polimerasa) permite detectar el material genético de un patógeno.
- Si a una muestra de un paciente se añaden los primers/cebadores que tienen la misma secuencia de nucleótidos que el material genético de un determinado patógeno, solo se amplificará el ADN si el material genético del patógeno está presente.
- Otra forma de detectar la presencia de un patógeno es mediante la utilización de sondas de ADN en la **técnica de microarray**.

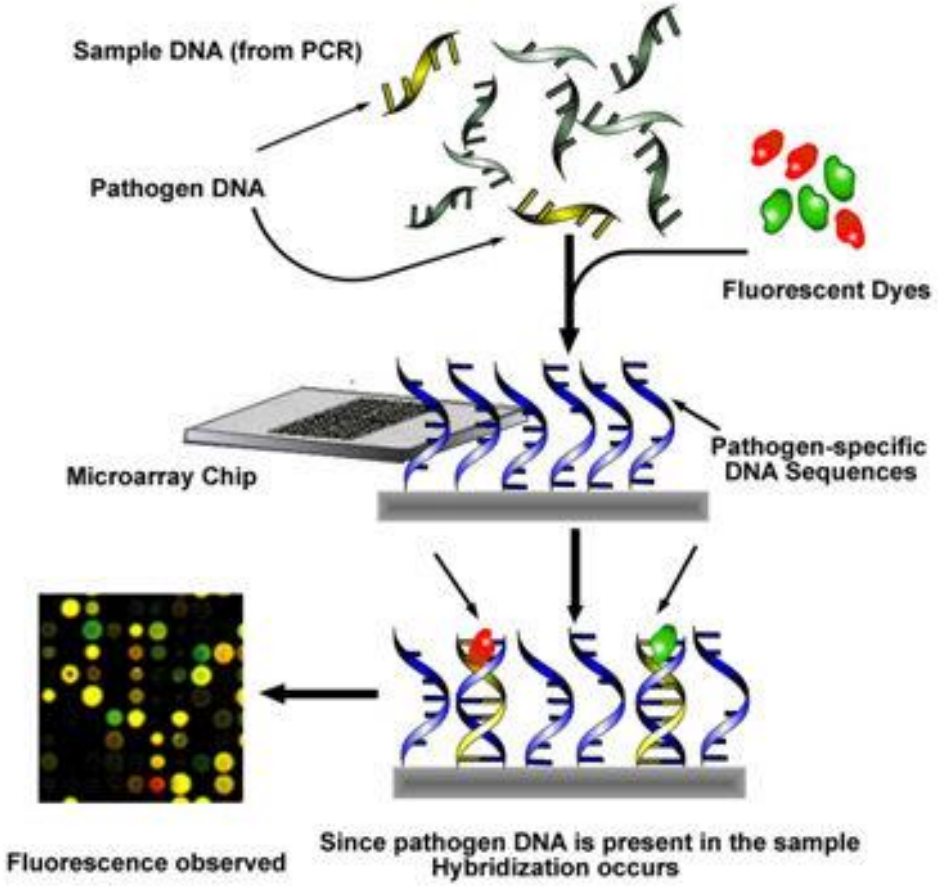



IMAGEN: msu.com

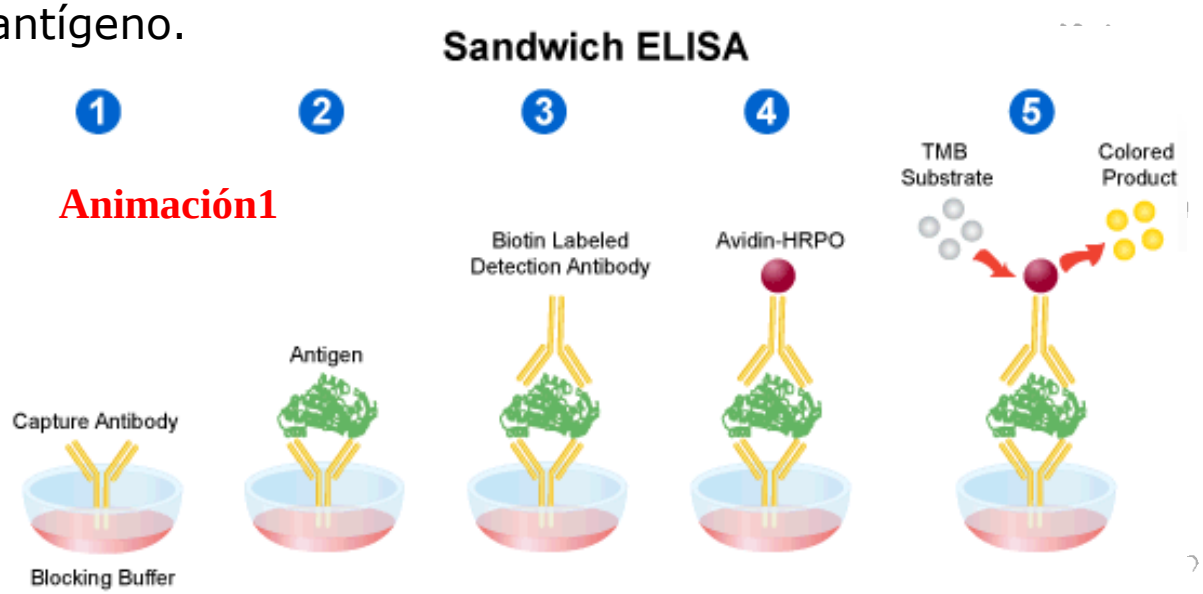
# HABILIDAD: Interpretación resultados test ELISA

- El **Test de ELISA** (Enzyme-linked immunosorbent assay) mide si un antígeno o anticuerpo específico asociado a una enfermedad se encuentra en la sangre (orina, etc.) del paciente. Un resultado positivo indica que el antígeno/anticuerpo está presente e implica que la persona ha contraído dicha enfermedad.
- Para la **interpretación de los resultados de una prueba diagnostica ELISA**, hace falta conocer cómo se realiza.

1) En primer lugar se recubre la placa con un primer anticuerpo inmovilizado anti-antígeno.

2) Después se aplica la muestra del paciente en la que se encuentra el antígeno, que será retenido en el pocillo al ser reconocido por el primer anticuerpo.

Animación1



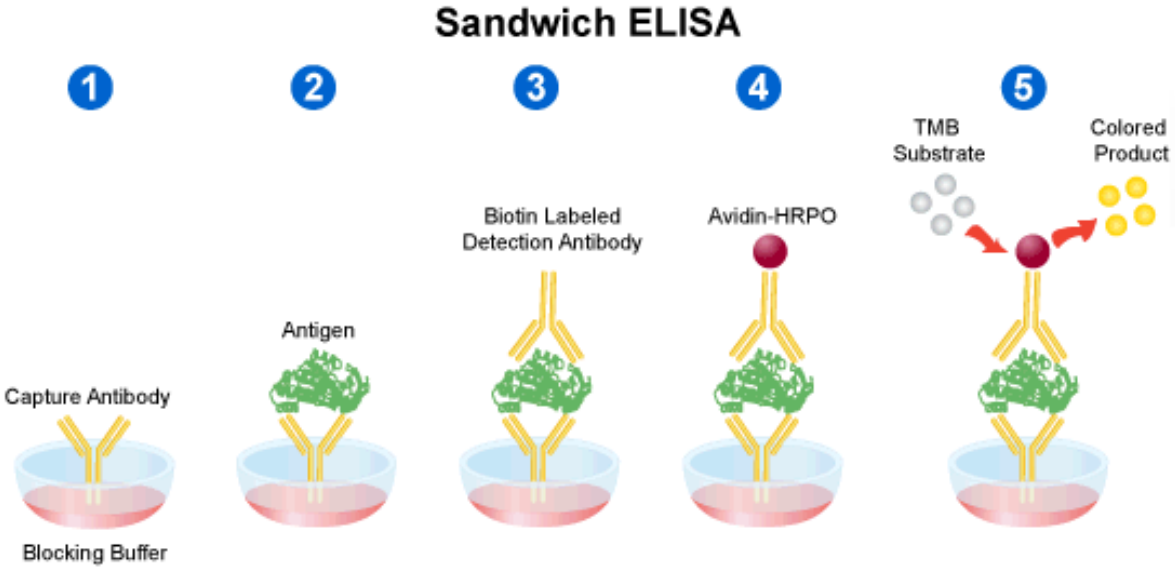
# HABILIDAD: Interpretación resultados test ELISA

3) A continuación se añade el anticuerpo anti-antígeno en estado libre, el cual lleva acoplado un enzima que produce una señal detectable, al tranformar un sustrato en un producto detectable (cambio de color).

4) Se lava la solución, de manera que en una prueba negativa, arrastraría al 2º anticuerpo añadido al no estar retenido, en la zona reacción, mientras que en una positiva, el 2º anticuerpo queda retenido en la zona de reacción.

5) Finalmente, se añade el sustrato que cambiará de color como consecuencia de la actividad de la enzima unida al 2º anticuerpo.

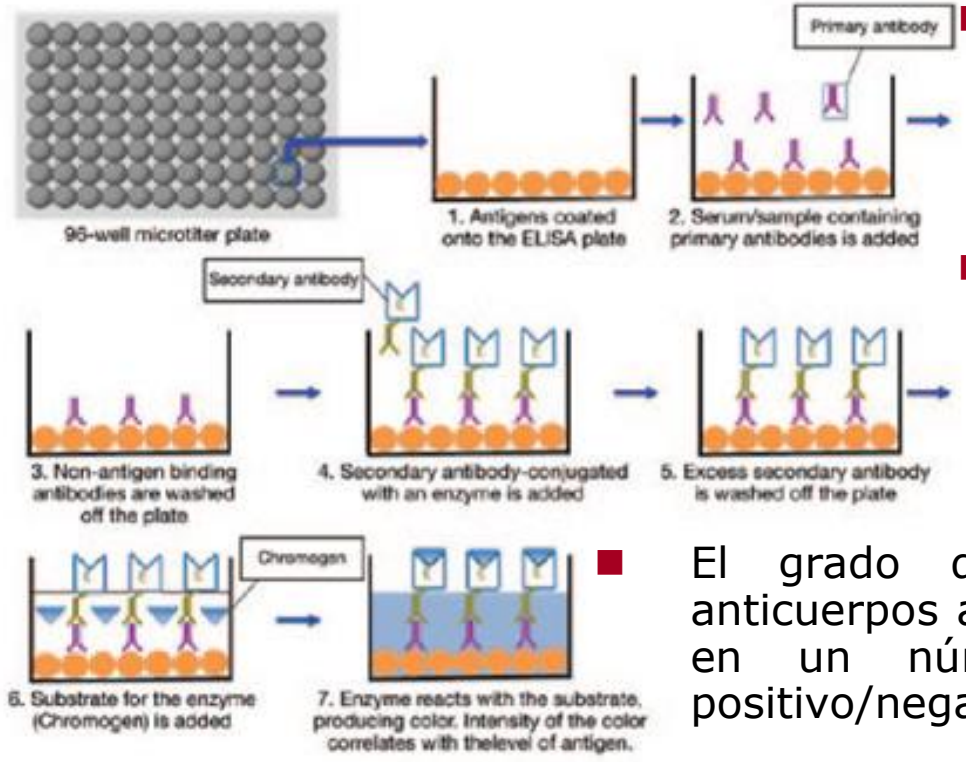
Un prueba es positiva cuando en la solución aparece color.




**Video2 y Web1**

# HABILIDAD: Interpretación resultados test ELISA

- El **Test de ELISA,** puede presenter una variante, como el usado para la **detección del VIH**, donde son los antígenos del patógeno, los que están unidos a la superficie de la placa, porque lo que se quiere detectar es la presencia de anticuerpos frente al patógeno en el paciente.
- El suero humano es aplicado y aclarado para eliminar todo, salvo lo anticuerpos anti-VIH, que quedan unidos a la placa.




- Se aplican anticuerpos anti-humanos que llevan unidos una enzima, y que se unen a los anticuerpos humanos/anti-VIH que quedan en la placa.
- La cantidad de enzima en la placa es proporcional a la cantidad de anticuerpo anti-VIH presente. Se añade el sustrato para la enzima que produce un determinado color.
- El grado de color indica la cantidad de anticuerpos anti-VIH presente, lo que se traduce en un número que indica un resultado positivo/negativo para el estado VIH-positivo.

# HABILIDAD: Interpretación resultados test ELISA

***Seropositividad para HVE-1 y HVE-4 en equinos de los departamentos de Antioquia y Meta***

Una imagen representativa de la prueba de ELISA indirecta realizada en el estudio se observa en la figura 1, en la cual la reacción antígeno-anticuerpo se puede visualizar por el color amarillo en la placa, determinando así la presencia de anticuerpos específicos tipo inmunoglobulina G (IgG) contra estos virus en los equinos.

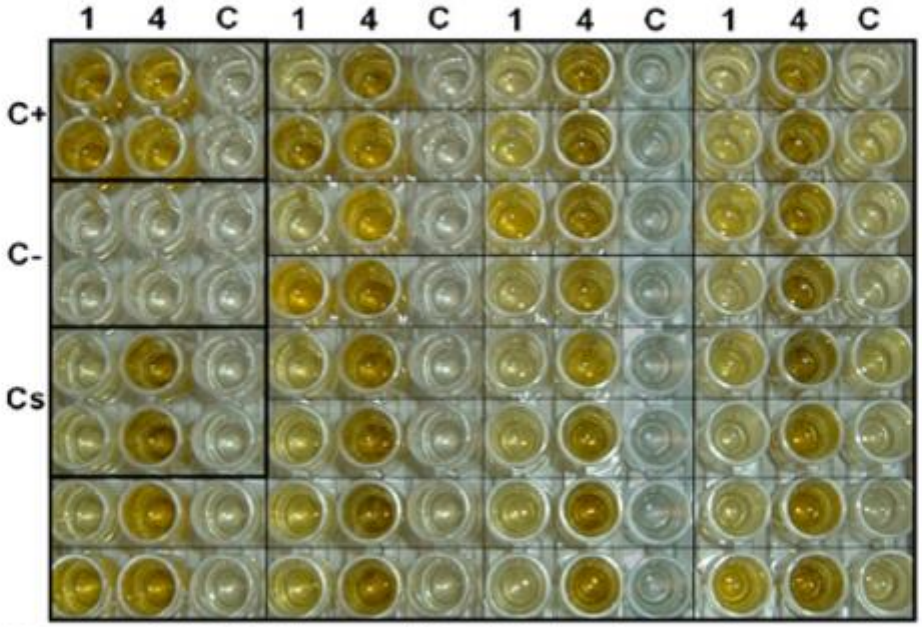


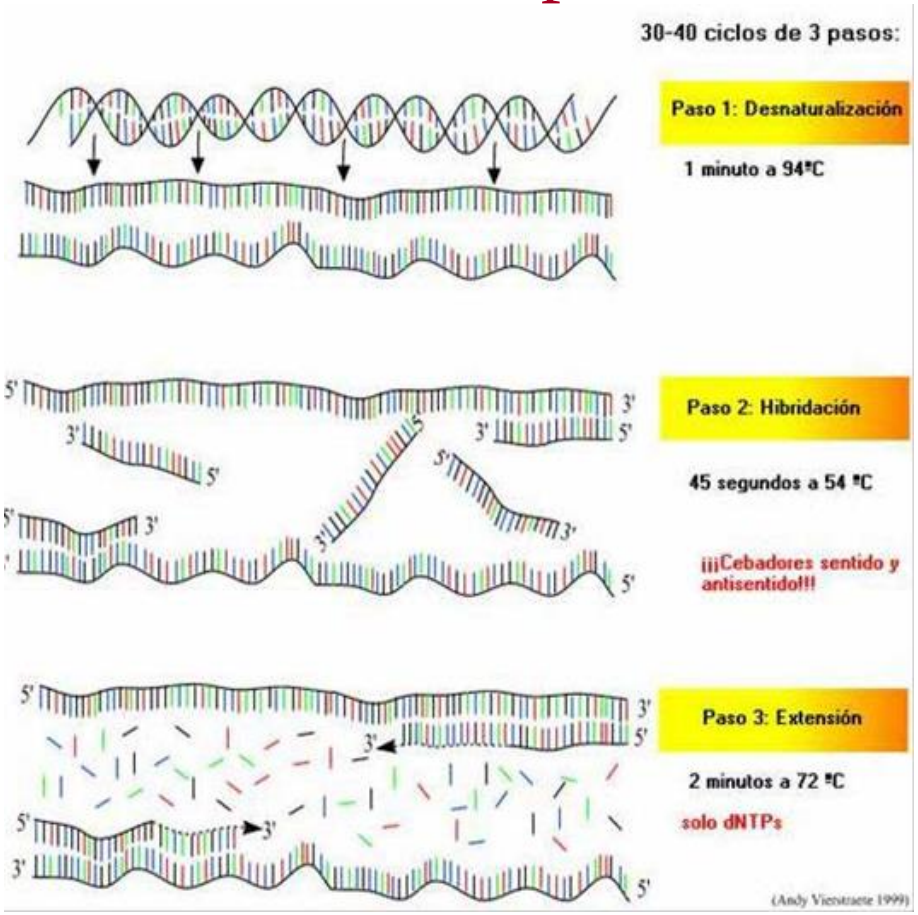

**Figura 1.** Resultado de una prueba de ELISA indirecta para HVE-1 y HVE-4. Las columnas con los números 1 y 4 estaban previamente sensibilizadas con antígenos de HVE-1 y HVE-4 respectivamente. Las columnas marcadas con la letra C están previamente sensibilizadas con un antígeno control. Los 6 pozos de la parte superior, lado izquierdo de la placa, muestran los controles positivos (C+) y con C- se indica los controles negativos, Cs representa el control de suero positivo para HVE-4, suministrado por los productores del estuche de ELISA. El resto de pozos del plato corresponde a muestras (tres pozos cada una). Para la interpretación de los resultados, al valor de la DO de cada pozo (por cada muestra) que contiene el antígeno para HVE-1 o HVE-4, se le sustrajo el valor de la DO correspondiente al pozo del control.

# APLICACIÓN: Uso de la PCR para la detección de cepas de virus de la gripe

- Muchas veces es necesario una rápida detección del virus de la gripe, especialmente en los grupos de riesgo, como ancianos y mujeres embarazadas, o con objeto de impedir una seria epidemia.
- **El uso de la técnica de PCR permite detectar distintas cepas del virus de la gripe.**
- La **Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)** es una técnica de ingeniería genética desarrollada por Kary Mullis (Premio Nobel en 1993) y consistente en la **obtención de múltiples copias de una secuencia de ADN** concreta.
- Si recogemos una pequeña muestra de ADN, podemos usar la PCR para amplificarla, ya que utiliza la enzima ADN polimerasa para hacer más copias del ADN molde.

IMAGEN: www.labgeminis.com

# APLICACIÓN: Uso de la PCR para la detección de cepas de virus de la gripe




**Animación2**

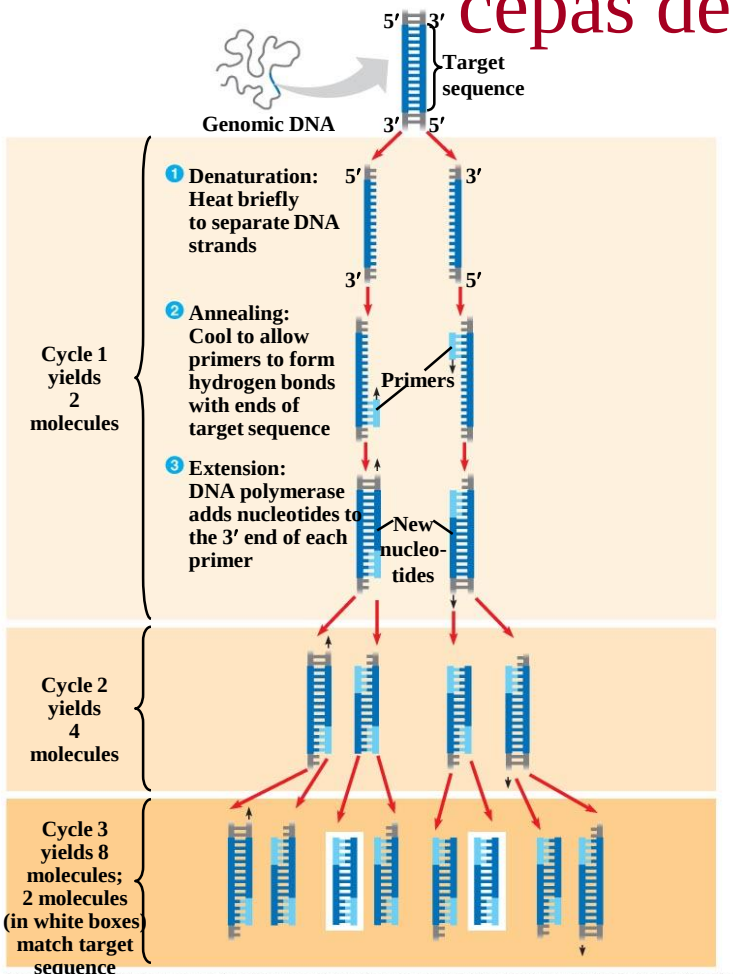
- La PCR consta de un ciclo de **tres fases**: calentamiento, enfriamiento y replicación:

1. Elevando la temperatura a 94ºC, se **desnaturaliza** el ADN mediante la rotura de los puentes de hidrógeno.

2. Disminuyendo la temperatura a 54ºC, se promueve que se unan (**hibriden**) **primers/cebadores** al comienzo y final de la sección de ADN que se quiere amplificar.

3. Elevando la temperatura a 72ºC, las cadenas de ADN se mantienen desnaturalizadas de manera que la **ADN polimerasa** añade nucleótidos complementarios amplificando la secuencia del ADN específico.

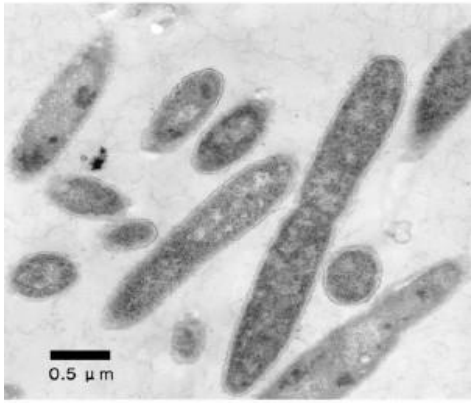
# APLICACIÓN: Uso de la PCR para la detección de cepas de virus de la gripe




Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

- Este ciclo es repetido más de 35 veces para producir suficiente ADN para ser usado en el laboratorio, ya que el ADN es amplificado de forma exponencial.

- La ADN polimerasa utilizada debe ser termoestable, por lo que se usa la enzima de la bacteria *Thermus aqueaticus* (**taq polimerasa**).




Web2

- La PCR se suele usar para amplificar una pequeña muestra de ADN encontrada en el escenario de un crimen para ser usado como evidencia en perfiles de ADN.

# APLICACIÓN: Uso de la PCR para la detección de cepas de virus de la gripe

- Dado que el virus de la gripe es un virus de ARN, se debe realizar una variación de la PCR, denominada PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR). En ellas, la enzima transcriptasa inversa producirá una molécula de ADN, denominada ADNc, a partir de un patrón de ARN.
- El primer paso consiste en la purificación de ARNm de células del paciente, para su posterior conversión a ADNc.
- Se añaden primers específicos de las secuencias genéticas de cada una de las cepas del virus influenza que se quieren buscar.
- Si los primers del virus se unen al ADNc, amplificarán determinadas secuencias de esa cepa concreta.

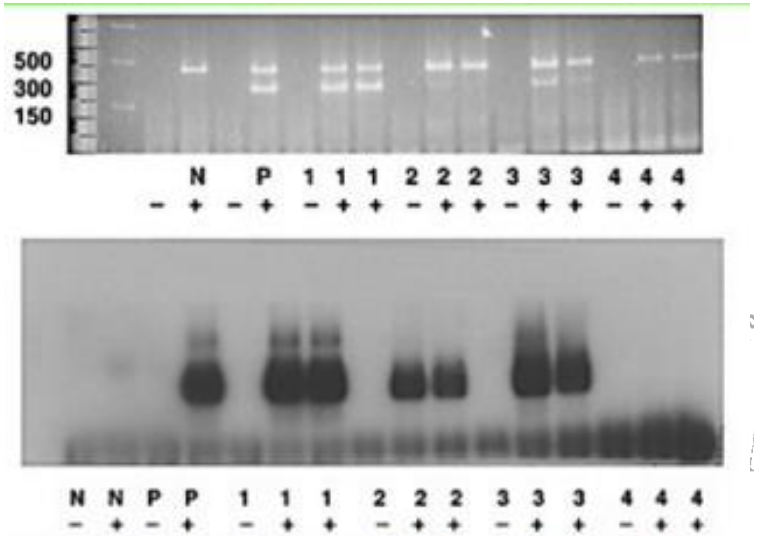



FIG. 1. RT-PCR detection of influenza A virus by direct observation of ethidium-stained PCR products (top) and by autoradiography (bottom). Results are shown for influenza virus-negative (N) and -positive (P) controls and for patient samples 1 to 4. −, mock RT reaction mixtures; +, reaction mixtures containing RT. Molecular weight markers are shown for the top panel. The upper band is the 300-bp β2-microglobulin PCR product, and the lower band is the 212-bp influenza A virus PCR product.

IMAGEN: Pachucki y col. (2004)

**Web3**

# Uso de marcadores para el diagnóstico de enfermedades genéticas

- **La predisposición a una enfermedad genética puede detectarse mediante la presencia de marcadores genéticos**, que son alelos particulares que se asocian a una determinado desorden genético.
- Los marcadores genéticos pueden ser polimorfismos debidos a un único nucleótido, o bien repeticiones en tándem. Estos marcadores pueden detectarse mediante PCR o perfiles de ADN.
- Los marcadores pueden formar parte o no de una secuencia codificante, es decir, que pueden contribuir a la enfermedad o no.
- Los marcadores deben ser alelos polimórficos en la población, es decir, que pueden existir varios genotipos en un mismo locus.

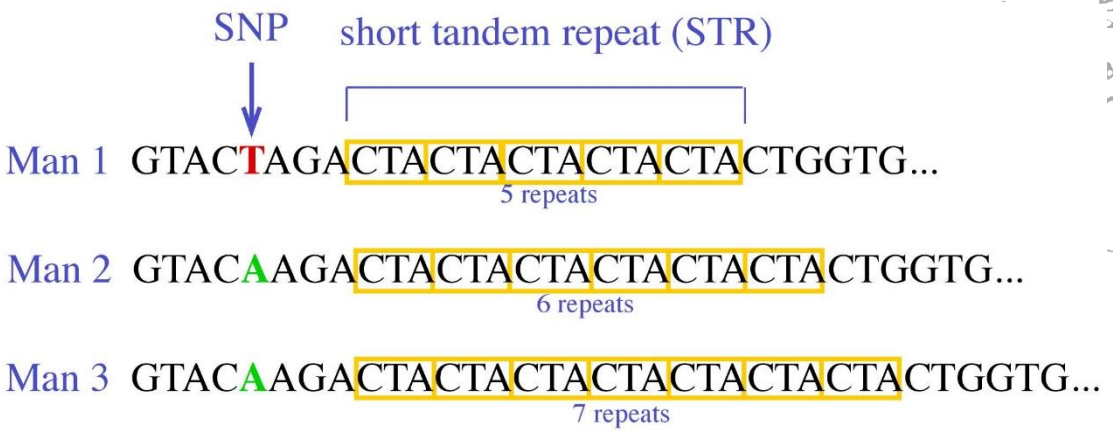
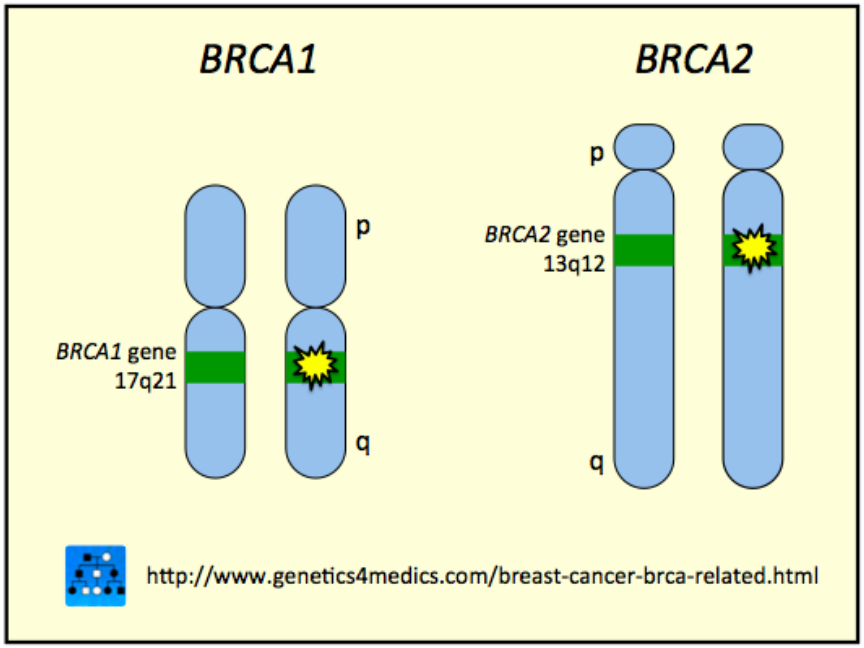



IMAGEN: lascienciaysusdemonios.com

# Uso de marcadores para el diagnóstico de enfermedades genéticas

- Así, una persona que tenga un mayor número de estos alelos de los que pueden esperarse por azar, estará afectado por la enfermedad.
- Un ejemplo de ello se encuentra en los genes BRCA 1 y BRCA 2, cuyas mutaciones son indicativas de un incremento en la probabilidad de padecer cáncer de mama u ovarios, al estar implicado este gen en el inicio del cáncer.
- Obviamente, estos marcadores son más efectivos en aquellas enfermedades debidas a un único gen, dado que en caracteres poligénicos, son menos predictivos.



# Chips de ADN

- **Se pueden usar chips (microarrays) de ADN para comprobar la predisposición genética o para diagnosticar enfermedades**.
- Un chip es una pequeña superficie que contiene un amplio rango de sondas de ADN (específicas de un gen diferente) adheridas a su superficie.
- Los chips pueden usarse para comprobar la expresión de un gran número de secuencias de ADN (genes) distintas.

  A. En cada pocillo debe introducirse el ARNm de la célula/tejido de estudio, dado que en esta forma se encuentran los genes que se expresan.

  B. Sin embargo, no puede introducirse en forma de ARNm, sino de ADNc sintetizado previamente mediante por la transcriptasa inversa (RT).

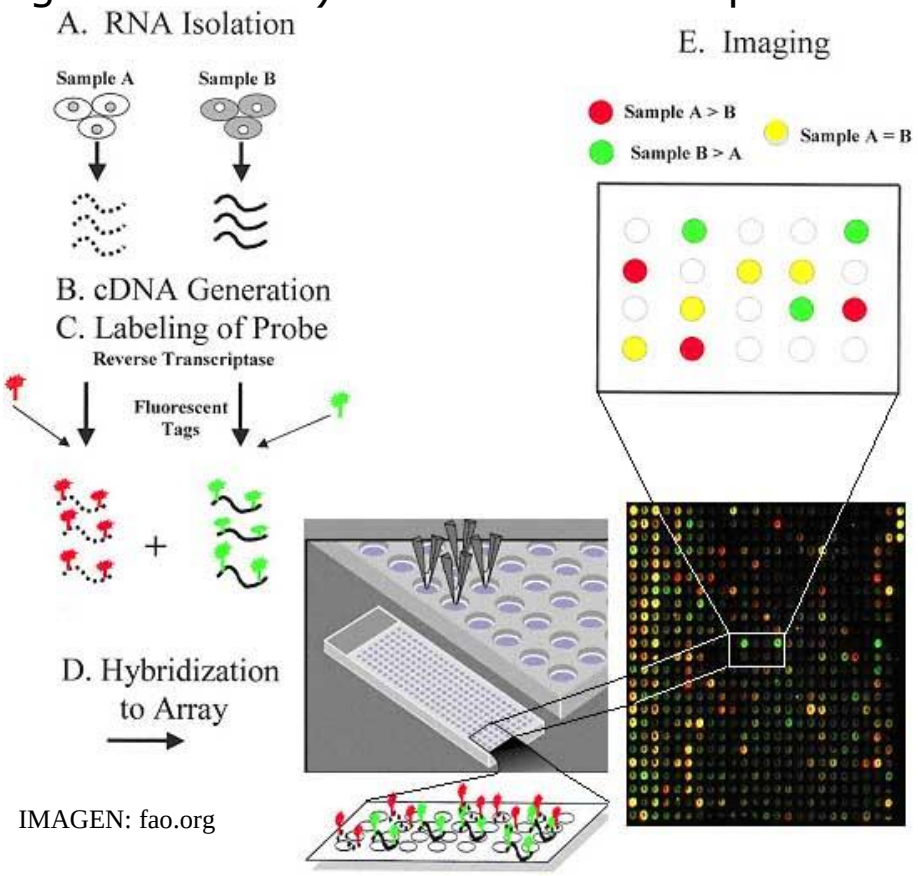



IMAGEN: fao.org

# Chips de ADN

C. A estos ADNc sintetizados se les incorpora un colorante fluorescente.

D. Cuando entra en contacto el ADNc de la célula con la sonda específica para cada gen en cada pocillo, solo se unirán (hibridarán) mediante complementariedad de bases si el gen está presente en el ADNc.

E. El chip es lavado y expuesto a una luz láser que causará la fluorescencia de la sonda en aquellos pocillos donde ha habido hibridación entre el ADNc y la sonda de ADN en el chip.

Cuanto más intensa sea la luz, mayor será el nivel de expresión en esa región.

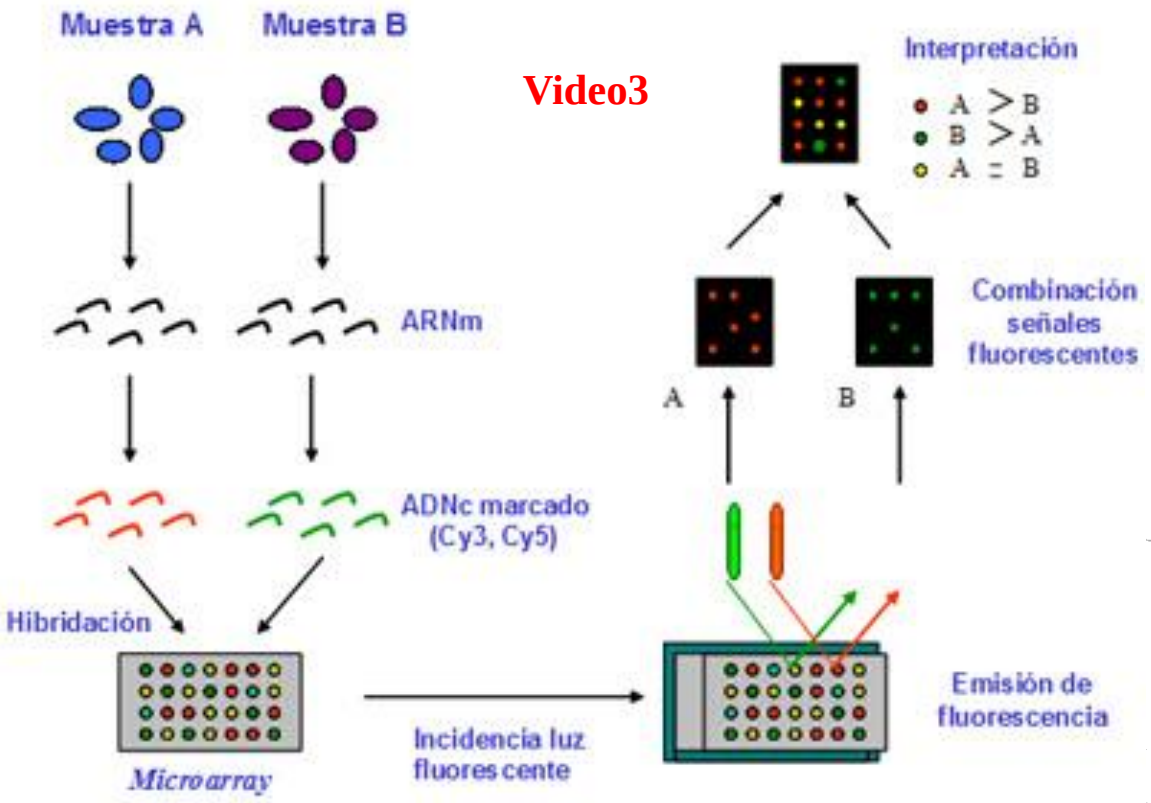



IMAGEN: institutoroche.es

# HABILIDAD: Análisis de un chip de ADN simple

- Un ejemplo del uso de los chips de ADN se encuentra en las células cancerosas, dado que su expresión génica es diferente a la de las células normales. El proceso sería el siguiente:

  1) A partir de ARNm de células normales, se obtiene el ADNc marcado con un colorante fluorescente verde.

  2) A partir de ARNm de células cancerosas, se obtiene su ADNc marcado con un colorante fluorescente rojo.

  3) Ahora exponen el chip, que contiene adheridas a su superficie un amplio rango de sondas de ADN específicas para diferentes genes, a ambos tipos de muestras, permitiendo que ocurra la hibridación.

  4) Tras su lavado, para eliminar los ADNc que no han hibridado, el chip es expuesto a luz fluorescente.

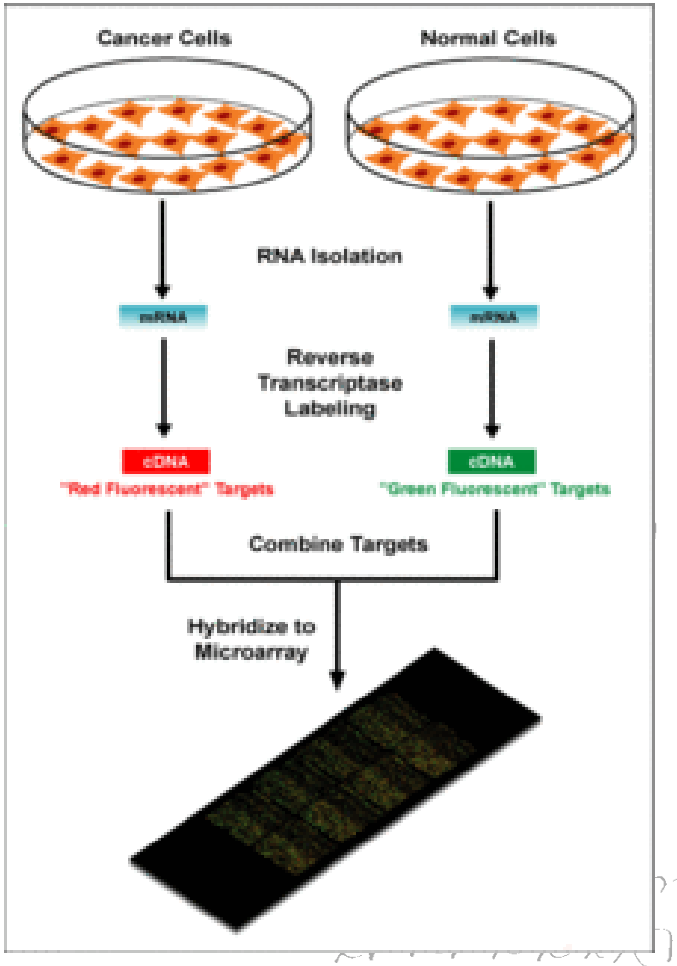



IMAGEN: es.wikimedia.org

# HABILIDAD: Análisis de un chip de ADN simple

5) La parte del chip donde se observa la luz verde indica que dicho gen solo se expresa en las células normales, mientras que donde se expresan la luz roja, indica que se expresan solo las secuencias de las células cancerosas. Por último, donde se observa la luz amarilla (combinación de verde y rojo), indica que en ambos tipos de células se expresa dicho gen o secuencia.

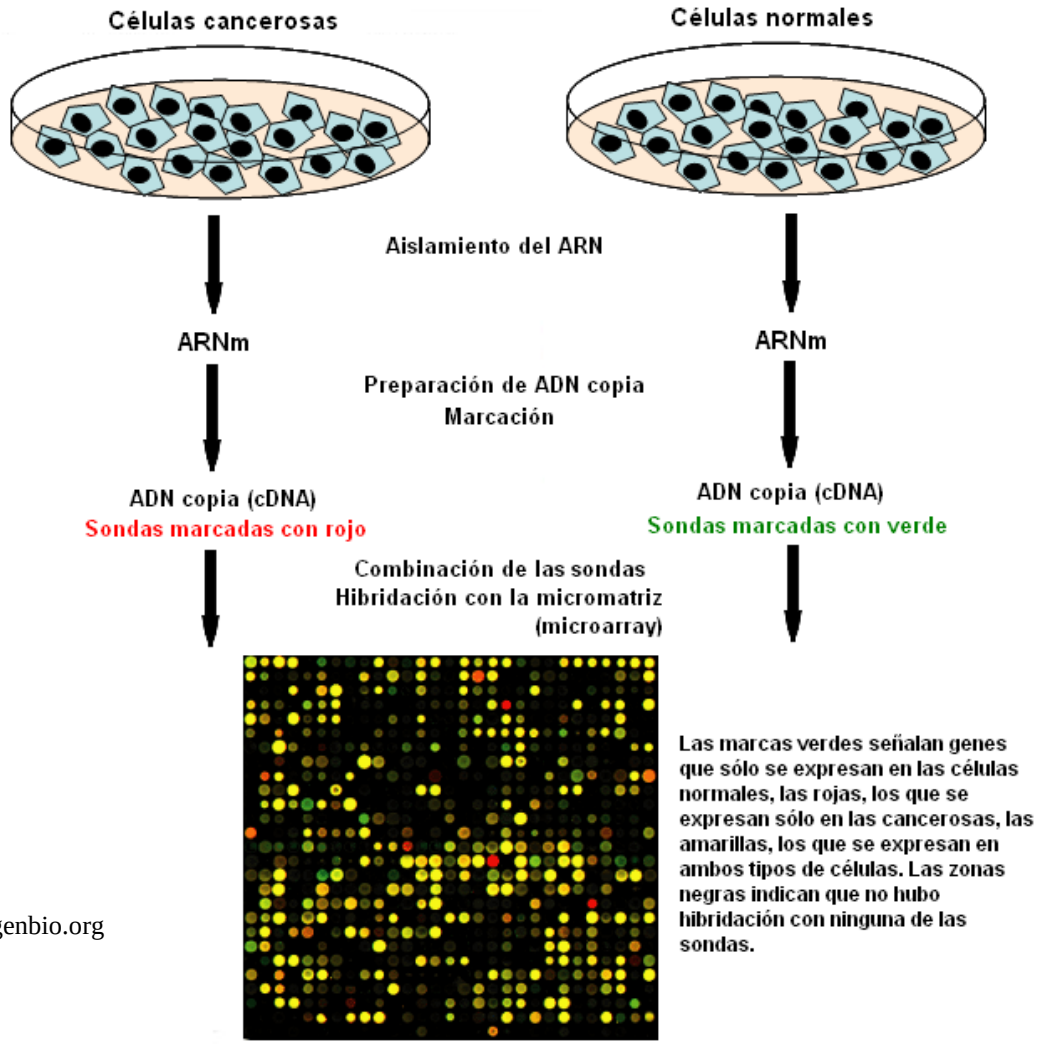



IMAGEN: argenbio.org

**Web5 y Web6**

# Rastreo de proteínas

- Las proteínas que circulan por la sangre, pueden ser rastreadas si son marcadas con una sonda (átomo o moléculas) radiactiva que puede ser detectados mediante un escáner de tomografía por emisión de positrones (PET)
- **Los experimentos de rastreo de trazas se usan para obtener información acerca de la localización e interacción de la proteína deseada.**
- Estos experimentos de rastreo permiten a los investigadores conocer los patrones de distribución y localización de tales proteínas, así como determinar qué proteínas interaccionan con un determinado tejido.

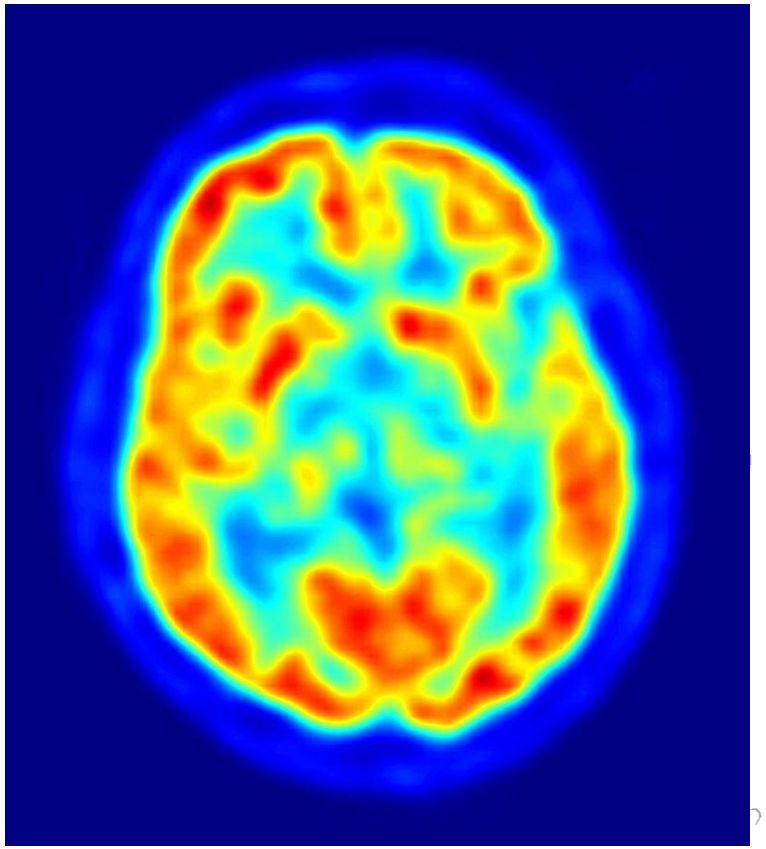


IMAGEN: es.wikimedia.org

# APLICACIÓN: Rastreo de células tumorales

- La transferrina es una proteína globular que capta el hierro de la dieta, lo acumula y transporta, constituyendo la principal proteína fijadora de hierro circulante.
- La tasa de captación de transferrina es mayor en las células cancerosas que en las células del entorno.
- **Las células tumorales se pueden rastrear mediante la proteína transferrina ligada a sondas luminiscentes.**
- Se están realizando experimentos con células de linfoma, para determinar cómo tiene lugar la endocitosis mediada por receptor de la transferrina.

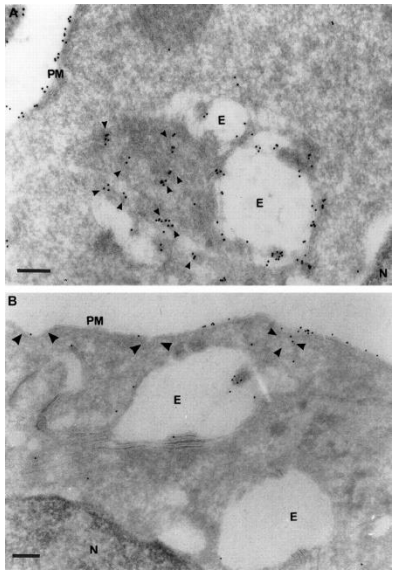



IMAGEN: www.bloodjournal.org

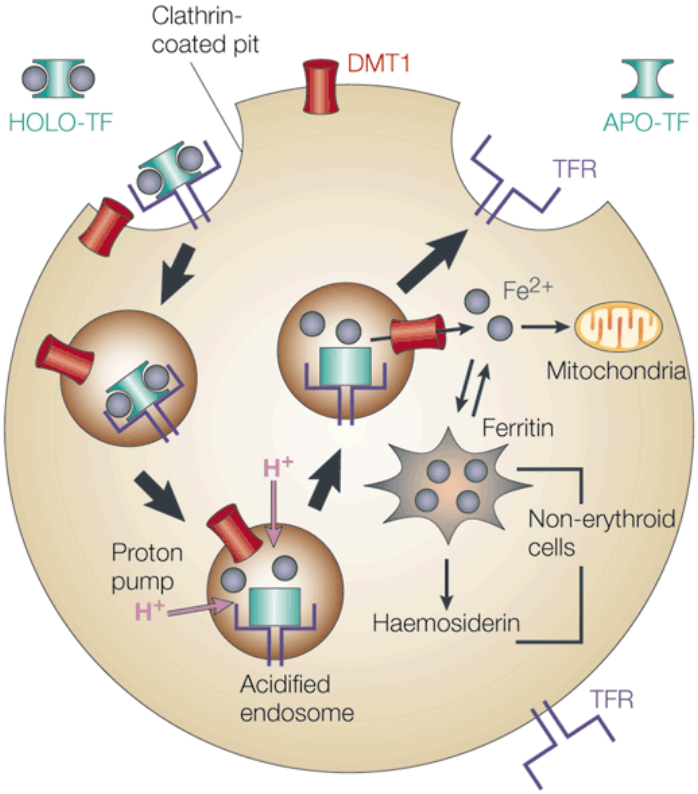
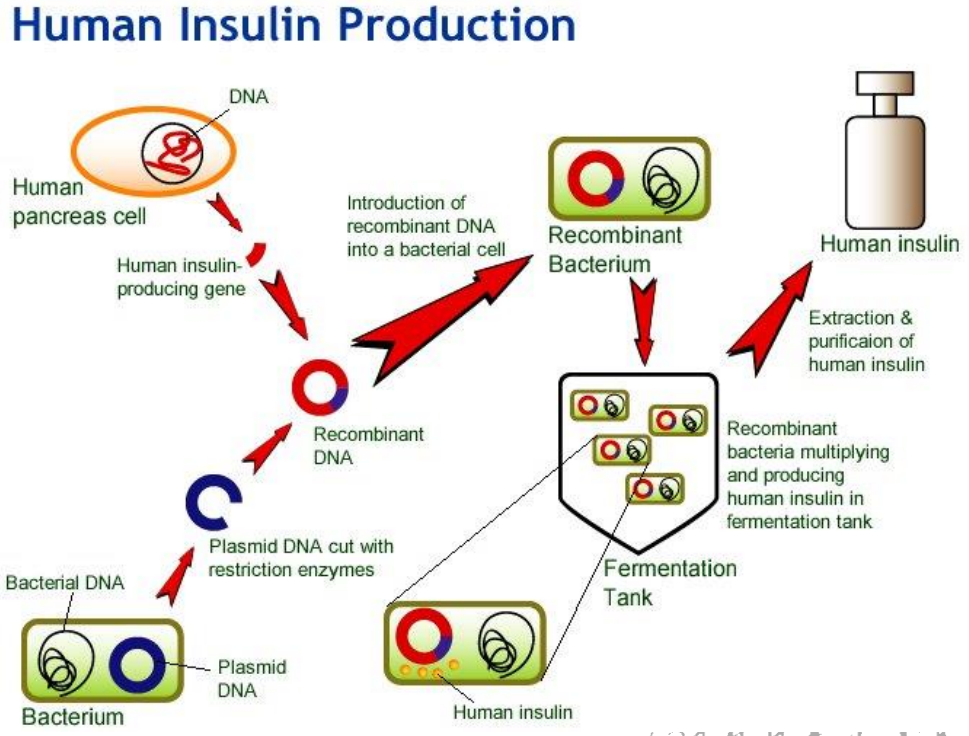



IMAGEN: javeriana.edu.co/

Nature Reviews | Genetics

# Biopharming

- Existen 3 categorías principales de proteínas usadas en terapia: anticuerpos, proteínas humanas y proteínas antigénicas de virus y bacterias (para hacer vacunas).
- La producción de proteínas humanas recombinantes, tales como la insulina o el factor de crecimiento, ha sido exitosamente producidas en bacterias modificadas genéticamente.
- Sin embargo, la producción de proteínas terapéuticas más complejas, es más difícil de producir en bacterias o levaduras, dado que estos microorganismos no realizan modificaciones post-traduccionales, como la adición de azúcares, que solo realizan las células de mamíferos.




**Video4**

IMAGEN: ied.edu.hk

# Biopharming

- Este problema ha sido resuelto mediante el denominado ***biopharming*** **(obtención mediante transgenia, generalmente de sustancias de interés farmacéutico), donde se emplean plantas y animales modificados genéticamente para producir proteínas con fines terapéuticos.**
- Así, se han modificado cabras, ovejas y vacas para producir proteínas humanas recombinantes en la leche para su uso terapéutico.
- Por otro lado, en 2012 se aprobó el uso de la primera proteína humana producida por una planta, para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Gaucher, donde la persona carece de una enzima llamada glucocerebrosidasa, y que hace que se acumulen sustancias dañinas en el hígado, el bazo, los huesos y la médula ósea. Estas sustancias impiden que células y órganos funcionen apropiadamente.

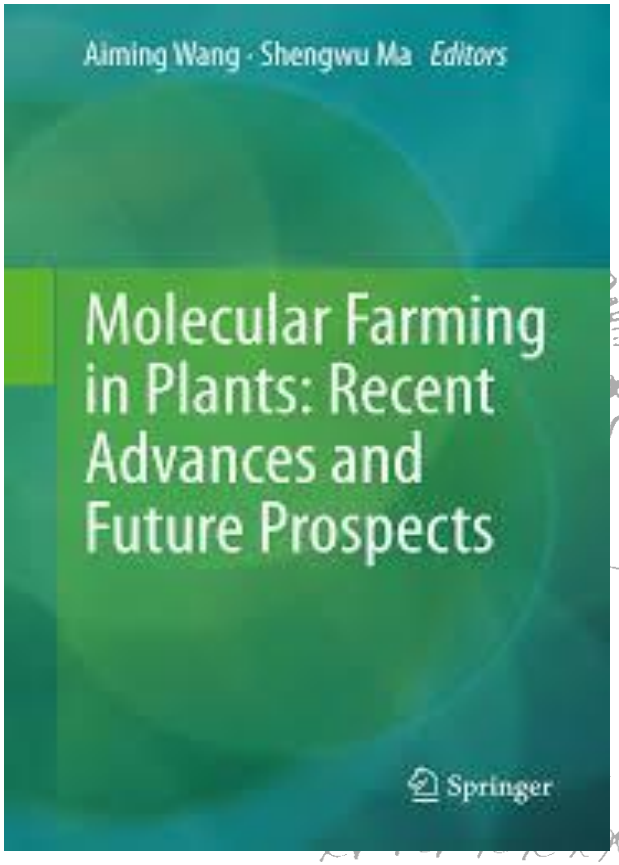



IMAGEN: link.springer.com

# APLICACIÓN: Producción de antitrombina por Biopharming

- La antitrombina es un inhibidor de la coagulación a través de la neutralización de la enzima trombina.
- La deficiencia de antitrombina es una enfermedad genética rara que aparece cuando se sufren trombosis venosa recurrentes. Los pacientes son tratados con anticoagulantes o con un concentrado de antitrombina.

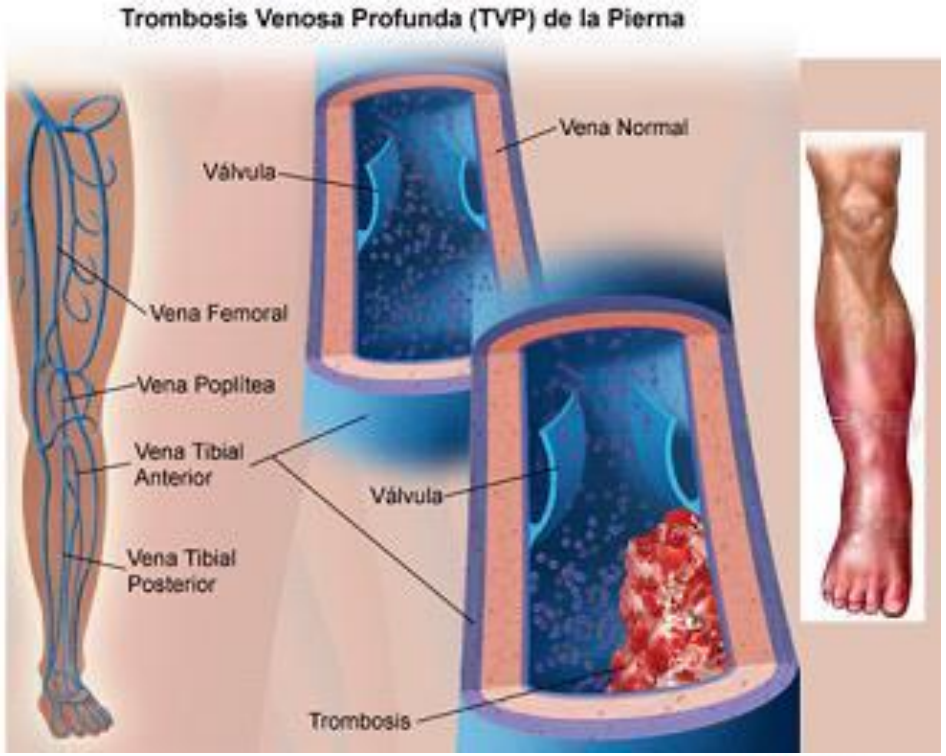
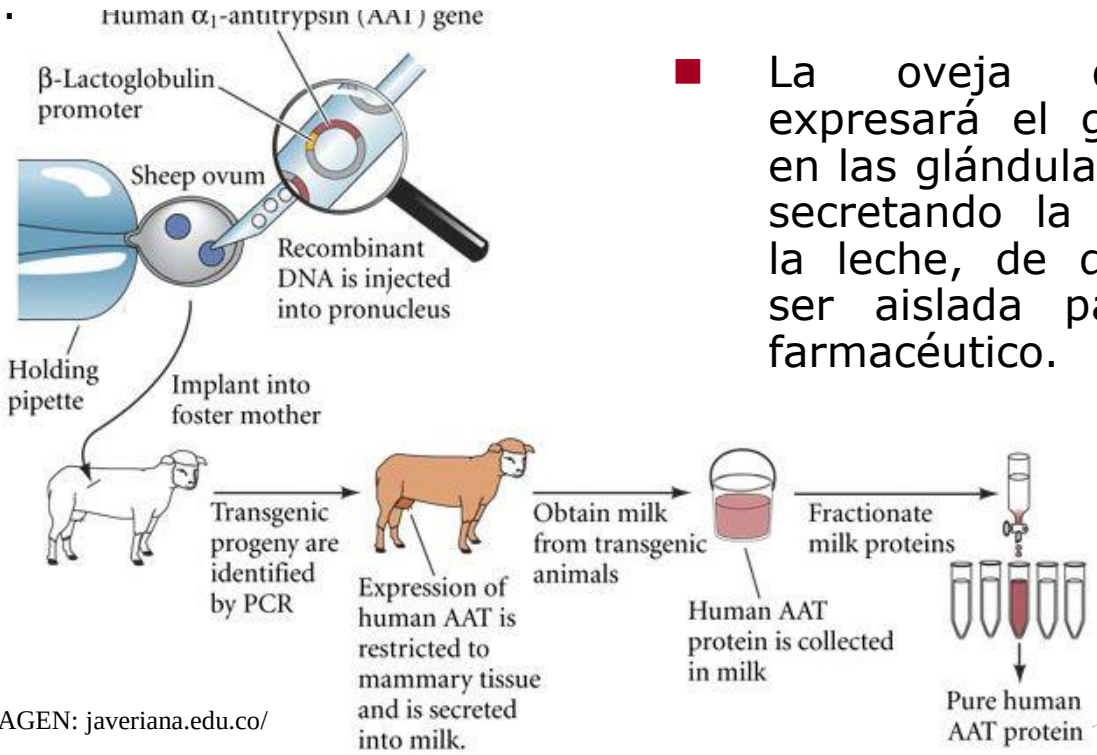



IMAGEN: javeriana.edu.co/

# APLICACIÓN: Producción de antitrombina por Biopharming

- Una de las formas del concentrado, la antitripsina (ATryn) es obtenida de la leche de cabras modificadas genéticamente.
- El gen ATryn se une a la region promotora de un gen de proteína láctea de cabra (caseina o lactoalbúmina). Este gen recombinante se inserta en el pronúcleo de un óvulo de oveja recien fertilizado, que es implantado en una madre.




- La oveja que nace, expresará el gen humano en las glándulas mamarias, secretando la proteína en la leche, de donde podrá ser aislada para su uso farmacéutico.

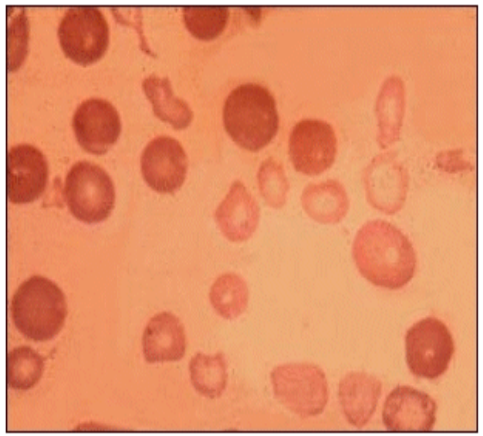
**Video5**

IMAGEN: javeriana.edu.co/

# Terapia génica

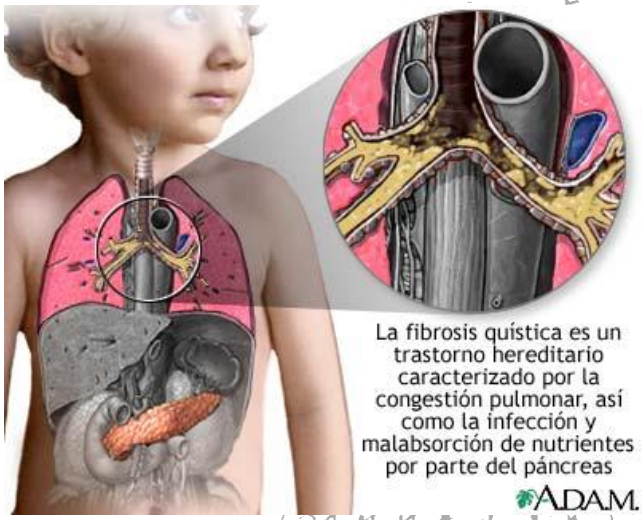
- Las enfermedades genéticas son desórdenes heredables causados por un defecto específico en un gen, y que afectan alrededor del 1-2% de la población humana.

**Talasemia mayor**



La talasemia mayor es la forma más severa de anemia y es una forma hereditaria de la anemia hemolítica, caracterizada por anomalías en la producción de los glóbulos rojos sanguíneos (hemoglobina). La disminución del oxígeno en el organismo se manifiesta desde los 6 meses de edad y si no se le da tratamiento generalmente produce la muerte en unos pocos años. Aquí se pueden observar los glóbulos rojos sanguíneos de forma anormal, pálidos (hipocrómicos) y pequeños asociados con esta enfermedad. Las células más oscuras probablemente representan los glóbulos rojos normales de una transfusión de sangre.

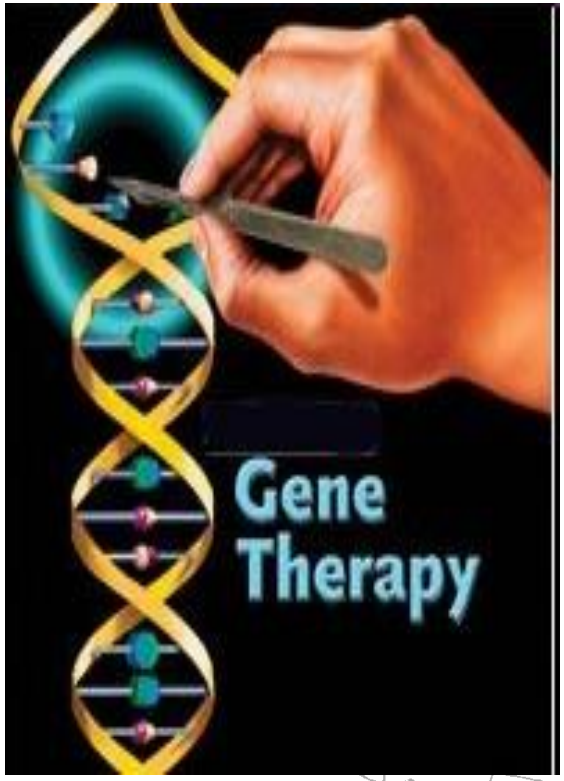
- Enfermedades genéticas comunes incluyen la **fibrosis quística**, **anemia falciforme**, **disfrofia muscular** de Duchenne, **talasemia**, **inmunodeficiencia severa combinada**, **hipercolesterolemia familiar** y la **hemofilia**.

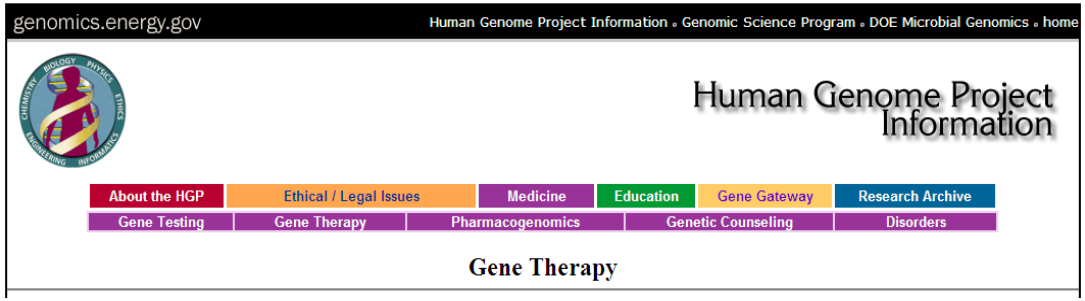



- Estas enfermedades se deben a una mutación en un único gen, siendo recesivo el alelo mutante que causa la enfermedad. Por ejemplo, la fibrosis quística se debe a un gen recesivo en el cromosoma 7, mientras que la hemofilia se encuentra en el cromosoma X.

# Terapia génica

- La **terapia génica** consiste en la introducción de genes en células humanas para aliviar una enfermedad genética. Es un tratamiento muy reciente y que conlleva ciertos riesgos.
- El objetivo es reemplazar genes defectuosos por los mismos en su versión correcta, con información para producir la proteína funcional.
- Estos genes son transportados en un **vector**, que es un virus modificado mediante ingeniería genética para infectar ciertas células humanas en el paciente mientras lleva ADN con los genes correctos.

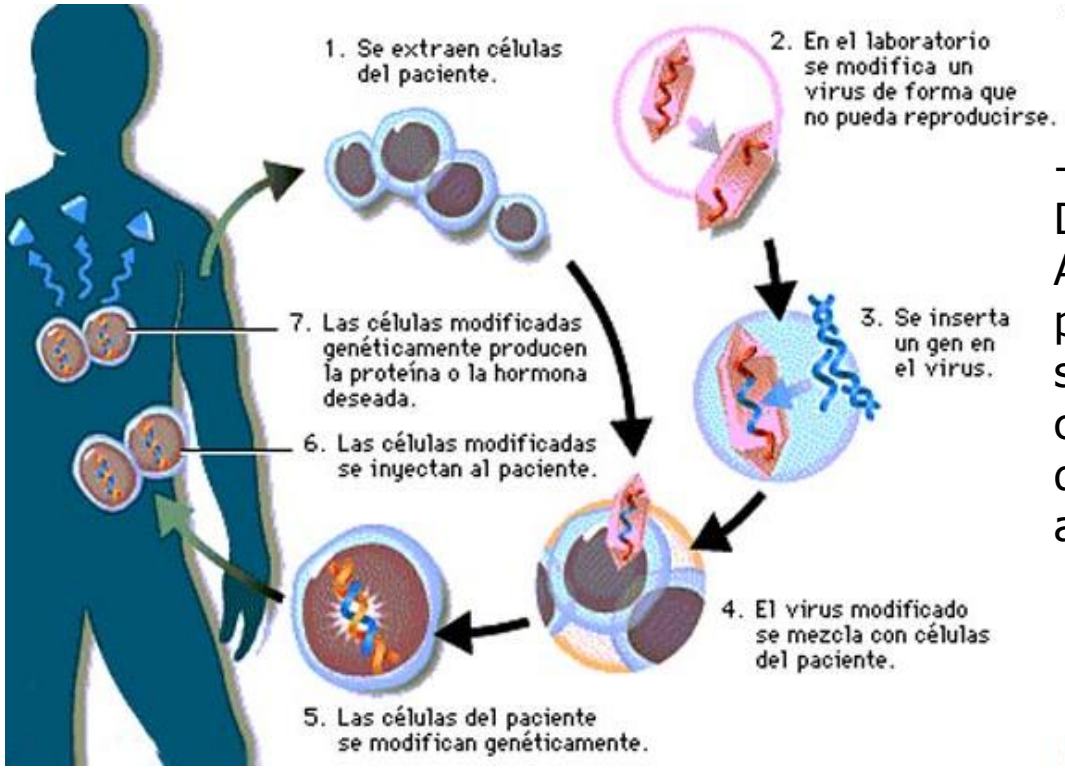


# Tipos de terapia génica

- Existen dos tipos de terapia génica:

  - **Terapia de línea germinal**: Dicha terapia cambiaría el ADN de las células germinales del paciente (gametos) y por tanto, el defecto genético no sería transmitido a la descendencia aunque el paciente seguiría padeciéndola.




  - **Terapia somática**: Dicha terapia cambiaría el ADN de una pequeña porción de células somáticas del paciente, el cuál quedaría libre de dicho defecto genético, pero no así su descendencia.

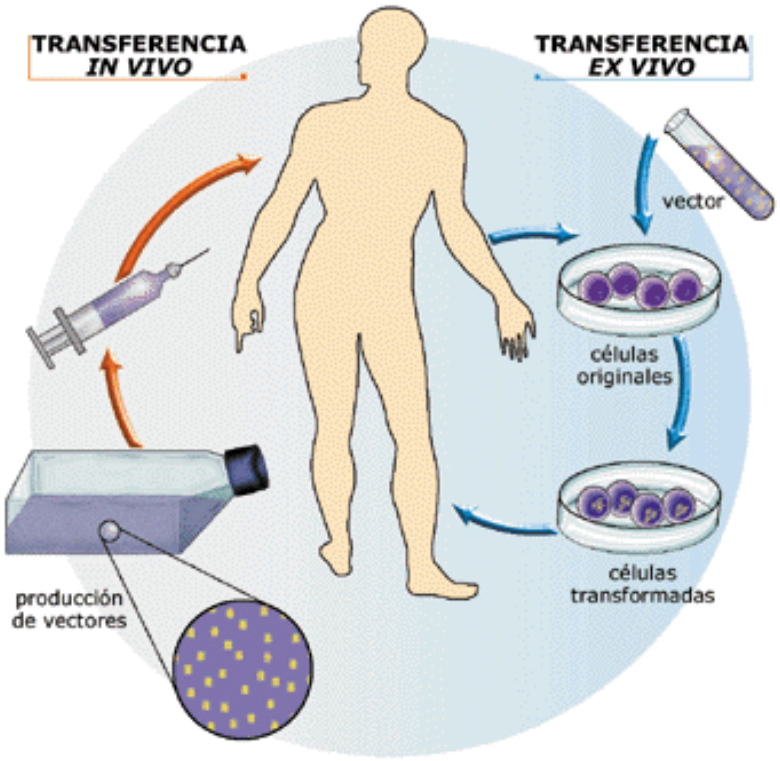
# Técnicas de terapia génica somática

- En células somáticas se utilizan tres técnicas de terapia génica somática:

  - **Terapia *ex vivo***: Se extraen células con genes defectuosos y se le introducen, mediante vectores adecuados, copias normales de dichos genes antes de reintroducirlos.

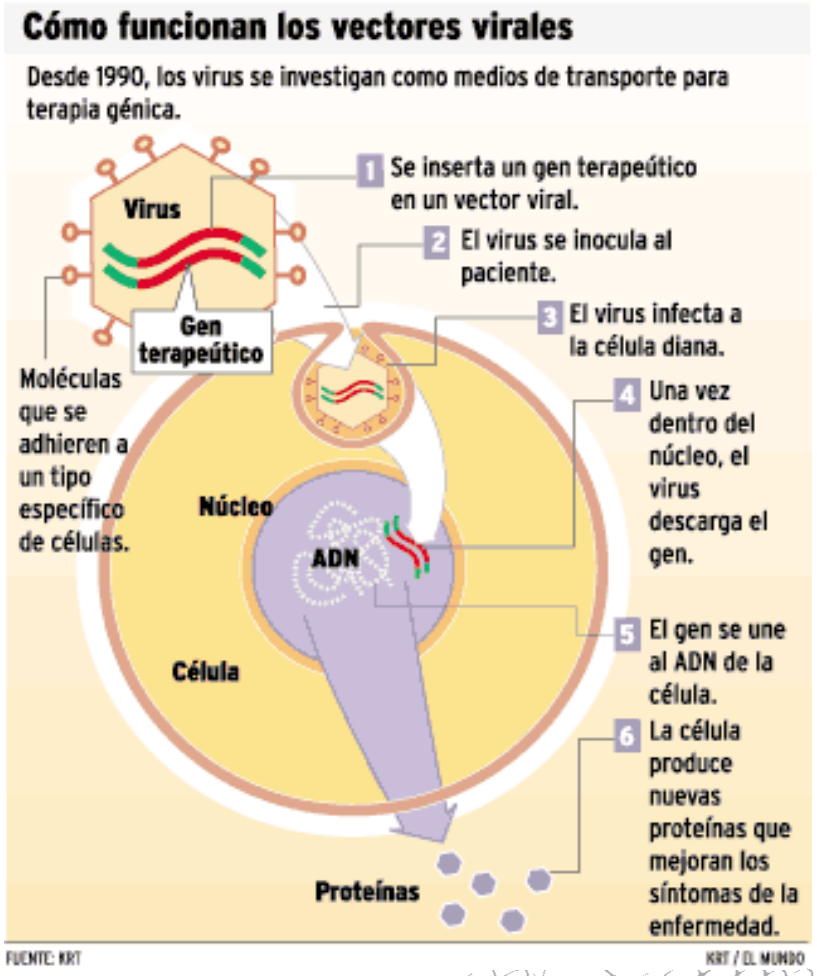
  - **Terapia *in vivo***: Se inyectan en la sangre vectores que contienen los genes deseados y que solo interaccionan con las células diana del cuerpo (poseen receptores específicos en su membrana), transfiriéndoloes su con tenido genético a dichas células.

  - **Terapia *in situ***: Se introducen vectores que contienen los genes deseados directamente sobre los tejidos donde se necesitan.



# Uso de vectores virales en terapia génica

- Los virus son muy eficientes penetrando en las células de los organismos, por lo que **en terapia génica se pueden usar vectores virales**, al proporcionar un poderoso medio para liberar genes terapeuticos dentro de las células.
- Antes de que un virus pueda usarse como vector, debe ser **modificado mediante ingeniería genética** de manera que pueda entrar, pero no replicarse en el interior de la célula diana. Esto se consigue eliminando o inactivando los genes virales implicados en la replicación.
- La delección de estos genes permite que genes no virales puedan ser insertados en su interior, pasándose a conocer estos virus como **vectores**.



# Uso de vectores virales en terapia génica

- Los retrovirus o virus de ARN son los vectores más usados, entrando en las células dianas via receptores específicos y convirtiendo su ARN en ADN que será integrado en el material genético de la célula.
- Los adenovirus o virus de ADN se usan con menor frecuencia, dado que no integran el ADN viral en el genoma e la célula, por lo que la condición no es transmitida a la siguiente generación y el tratamieto debe ser repetido.

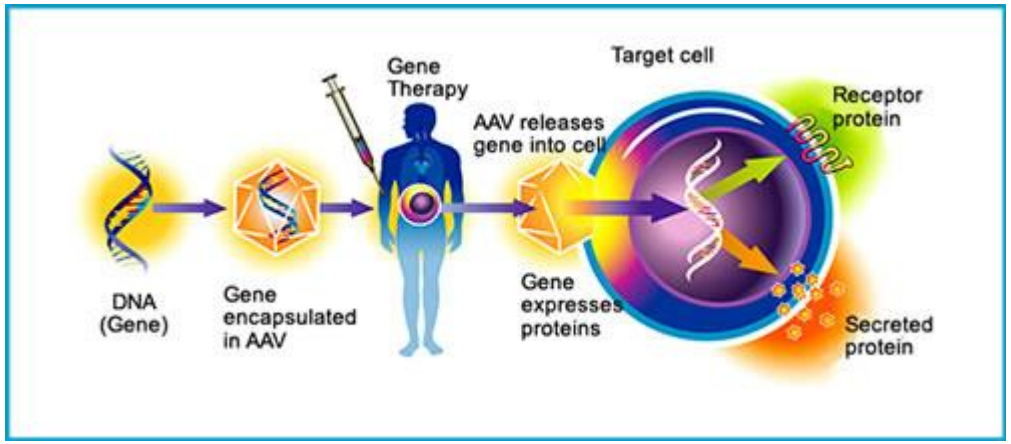
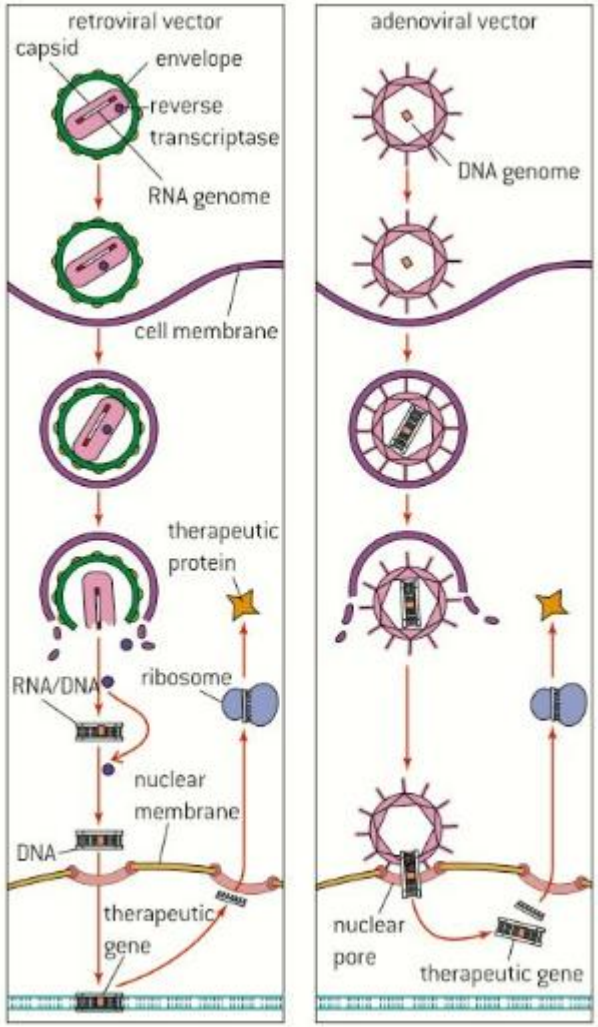



IMAGEN: f4r.org

**Video6**



# APLICACIÓN: Uso de vectores virales en terapia génica: Inmunodeficiencia Severa Combinada (SCID)

- Una de las historias más exitosas de la terapia génica somática es el tratamiento de una enfermedad en niños que nacen con **una inmunodeficiencia combinada severa (SCID)**.
- Estos niños afectados tienen una mutación en un gen que afecta a su sistema immune (linfocitos no funcionales), al no producir la **enzima adenosina desaminasa (ADA)**, lo que conlleva la acumulación del nucleótido desoxiadenosina, tóxico para los linfocitos T y B.

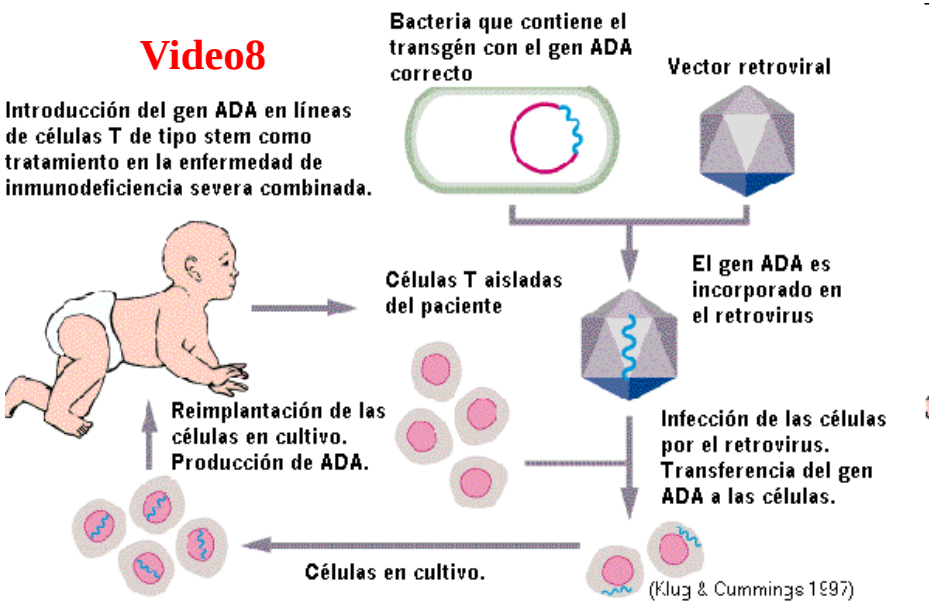
Video7

- Estos niños sólo pueden vivir en una "burbuja" libre de gérmenes, por lo que se conocen como **niños burbuja**.

# APLICACIÓN: Uso de vectores virales en terapia génica: Inmunodeficiencia Severa Combinada (SCID)

- En 1998 se extrajeron linfocitos de la médula ósea de 11 niños con la enfermedad, y tras su cultivo *in vitro*, fueron mezclados con un virus que transportaba una copia del gen ADA normal.

**Video8**




ESQUEMA DE UN TRATAMIENTO CON TERAPIA GENICA DE LADEFICIENCIA SEVERA COMBINADA

- El virus transferió la copia normal a estos linfocitos y fueron devueltos a la médula ósea de los niños.
- El gen reemplazado produjo la enzima ADA, y por primera vez estos niños recuperaron su sistema inmune. Diez meses más tarde los niños abandonaron el hospital, perdurando el efecto durante 4 años.
- Sin embargo, 2 años más tarde, dos de los niños contrajeron leucemia y uno de ellos murió, lo que pudo haber sido causado por el virus. Es obvio que el procedimiento tiene riesgos.

# Terapia génica y TdC

- En todo el mundo se han producido casos de personas fallecidas como consecuencia de haber participado en un protocolo de investigación de terapia génica.
- ¿Como se adopta la decisión de intervenir en procedimientos no exentos de riesgos?
- ¿Cual es el nivel aceptable de riesgo que debe permitir la inclusión de seres humanos en una investigación científica?

Acta Bioethica 2003; 9(1)

ORIGINALES

**TERAPIA GÉNICA Y PRINCIPIOS ÉTICOS**

**GEN THERAPY AND ETHICAL PRINCIPLES**

**A TERAPIA GÊNICA E OS PRINCÍPIOS ÉTICOS**

**Eduardo Rodríguez Yunta**

Doctor en Biología Celular y Molecular. Master en Teología, Especialidad Ética. Consultor del Programa Regional de Bioética OPS/OMS. Chile
Correspondencia: rodrigue@chi.opsoms.org

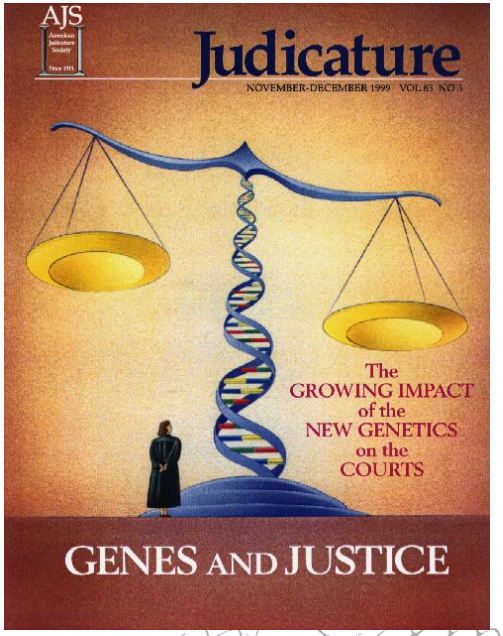
**Resumen:** La terapia génica constituye una forma de manipulación genética que trata de corregir o disminuir los efectos que ocasionan enfermedades de origen genético. Existen grandes esperanzas en el desarrollo de este tipo de terapia, sobre todo para enfermedades somáticas de origen genético que no tienen curación. Pero hay también numerosas dificultades técnicas que no están del todo resueltas. No se ha demostrado todavía eficacia clínica y se pueden producir daños irreversibles en el organismo. Por una parte, existe la necesidad de regular por medio de protocolos que deben ser rigurosamente analizados por comités de evaluación ética y científica y, por otra, hace falta un diálogo entre países, con el fin de evitar una presentación exitista de la técnica en el mercado sin mencionar sus dificultades inherentes. Una de las preocupaciones mayores es que la aceptación paulatina de este tipo de terapia, y la eliminación de restricciones, permita el uso de la técnica para terapia génica germinal y para terapia génica de mejoría, cuya validez ética es cuestionada. Usar la terapia génica en células germinales conlleva el riesgo de introducir daños genéticos en generaciones posteriores.

**Palabras clave:** Terapia génica, manipulación genética, principios éticos

# Terapia génica y TdC

- Un paciente tratado con terapia génica en la Universidad de Pennsylvania falleció, lo que generó muchos interrogantes y llevó a que gran parte de estas irregularidades se mantengan ocultas.
- Por esta razón la terapia génica, anunciada como la más firme esperanza de la medicina en el siglo XXI, sufrió un durísimo revés en los EEUU. Todo se debió a la muerte de **Jesse Gelsinger**, quien se sometió a un proceso destinado a corregir una enfermedad genética. A los pocos días falleció por un fallo múltiple de sus órganos vitales, causado por una reacción inmune.
- Esta fue la primera muerte directa debida a terapia génica, tras 10 años de trabajo en los departamentos de investigación de los principales hospitales norteamericanos.

Jesse Gelsinger's death from a gene therapy clinical trial in 1999 raised many questions concerning the safety of experimental gene therapy treatments.

# Terapia génica y TdC

- Al parecer, Gelsinger no recibió información sobre los riesgos de las pruebas, que habían causado la muerte de varios monos y al menos cuatro casos de toxicidad en pacientes anteriores.
- Los investigadores de la Universidad de Pennsylvania silenciaron las posibles contraindicaciones a sus pacientes, y ni siquiera los sometieron a un chequeo médico previo para comprobar su estado de salud.
- Según la investigación oficial realizada "los investigadores ocultaron información crucial que hubiera evitado el incidente", lo que hubiera supuesto la inmediata suspensión del ensayo, según las normas acordadas por la agencia de salud.
- En la mayoría de estos casos de ocultamiento hay "motivos económicos". Los científicos callan para no perder financiación de empresas farmacéuticas.
- Por ello resulta necesario abordar problemas de la terapia génica con transparencia y gran control sobre protocolos a ensayar.