

GENÉTICA

Terapia génica

Presentaci3n

En los últimos años los avances en la edici3n del ADN han hecho que las terapias génicas hayan pasado de ser una posibilidad a una realidad incipiente que se va introduciendo más o menos experimentalmente en el tratamiento de unas pocas enfermedades tanto genéticas como de otro tipo. Sin embargo, todavía existen controversias sobre cuáles deben ser los límites que no se han de superar en su aplicaci3n.

Debate

Antoni Vila Casas, presidente de la Fundaci3n Vila Casas, fue el encargado de dar inicio al evento con su introducci3n. A continuaci3n, **Miquel Vilardell**, patrono de la Fundaci3n y moderador del debate, dio la bienvenida a los asistentes para luego presentar a los dos ponentes de la sesi3n: **Eduardo Fidel Tizzano**, jefe de Medicina Genética del Vall d' Hebron Instituto de Investigaci3n (VHIR) y **Núria Terribas**, directora de la Fundaci3n Víctor Grífols i Lucas.

Eduardo Fidel Tizzano fue el primero en intervenir hablando de cómo en los últimos años se ha visto la traslaci3n de la terapia génica desde la etapa experimental a la práctica clínica. Algo que parecía lejano, pero que ya está sirviendo para ofrecer soluciones a enfermedades genéticas como la atrofia muscular espinal con algunos resultados satisfactorios. **Tizzano** explicó cómo los avances biológicos han permitido poder manipular el material genético para corregir o regular defectos del ADN, con la importancia que ha adquirido recientemente la técnica CRISPR/cas9, pero que no es la única. Para ello fue necesario encontrar la forma de poder llegar al núcleo de las células, un problema que se solucionó con el uso de virus como vectores de transmisi3n. Apun-

tó también cómo la importancia del ADN desaconsejaba su manipulaci3n directa y explicó otros abordajes como la colocaci3n de una copia del gen de forma adyacente para ayudar en la síntesis de proteínas. Otro método consistiría en la modificaci3n del gen deficitario, sin ser necesario su reemplazo, para que funcionara de forma adecuada. Ambas se emplearon en el tratamiento de la atrofia muscular espinal obteniendo buenos resultados. Entre los obstáculos que señaló para el desarrollo de estas terapias génicas destacó que todavía no sabemos si estas pueden acabar modificando otros genes con resultados inesperados, además de la dificultad para poder acceder a todas las células del organismo. A pesar de los retos, se mostró optimista por las posibilidades de futuro que se abren con todas estas nuevas técnicas.

Posteriormente intervino **Núria Terribas**, que empezó hablando de cómo nos enfrentamos a una nueva realidad y cómo la bioética intenta encontrar respuesta a las muchas dudas que surgen con la aplicaci3n de estas nuevas tecnologías, sobre todo las relacionadas con el concepto de eugenesia y cómo esta ya se está aplicando de alguna manera cuando utilizamos el diagnóstico prenatal para descartar enfermedades o la interrupci3n del embarazo. Para **Terribas** existen básicamente tres escenarios. El primero sería el de la aplicaci3n de terapias génicas en células somáticas de adultos o infantes. Aquí la primera exigencia sería explicar claramente los riesgos y beneficios para que el paciente pueda tomar una decisi3n, siempre y cuando no exista otra alternativa de menos riesgo y eficacia similar. El segundo escenario sería la intervenci3n sobre células germinales, donde se debe valorar la incertidumbre de poder transmitir las modificaciones a futuras generaciones. **Terribas** explicó que existe un consenso generalizado de no actuar sobre estas células germinales, aunque algunos investigadores lo hayan podido transgredir (como en el reciente caso de las gemelas de China). Sin embargo, consideró que sería

necesario revisar las grandes declaraciones internacionales ante el peligro de que el exceso de celo esté suponiendo la pérdida de la oportunidad de avanzar en la mejora de la salud de las personas. Por último, se refirió a las actuaciones en el ADN para conseguir mejoras cualitativas sin una aplicación terapéutica y que según **Terribas** supone hoy en día la línea roja que nadie quiere traspasar.

A continuación, se inició el debate. Las primeras en participar fueron las periodistas especializadas en temas sanitarios. **Carmen Fernández**, directora de *Diario Médico*, empezó cuestionando la efectividad de organismos como el Comité de Bioética de España o el Comité de Fecundación Asistida. Ante la necesidad de los científicos de avanzar en un mundo muy competitivo, Fernández señaló la falta de referentes éticos que guíen esta investigación. Luego fue el turno de **Ana McPherson** quien expresó sus dudas sobre la posibilidad de estar exagerando las posibilidades de la terapia génica. La periodista de *La Vanguardia* quiso reflexionar sobre la manera con que se toman las decisiones sobre a qué líneas de investigación se destinan los recursos económicos. **Milagros Pérez**, de *El País*, explicó que, en su opinión, la investigación médica siempre ha sido positiva y que en el caso de la genética, además, muy cuidadosa. Según ella, la posibilidad de poder intervenir en células germinales para evitar enfermedades graves no dejaría de ser válida, aunque otra cosa sería si los sistemas sanitarios van a poder hacer frente a estos nuevos costes.

Gema Revuelta, directora del Centro de Estudios de Ciencia, Comunicación y Sociedad de la UPF, explicó su experiencia de cuatro años en un proyecto europeo sobre neuromejoras y cómo uno de sus resultados fue que la gente estaba dispuesta a que se utilizara la edición genética siempre que se garantizara la seguridad, preguntando si la persistencia de esta respuesta en nuevos estudios haría que esta opción se incorporara al debate ético. **Jordi Rius**, cardiólogo, preguntó sobre la posibilidad de combinar las terapias génicas con células madre e inmunoterapia para avanzar en la investigación, advirtiendo también sobre los riesgos tales como la imposibilidad de los sistemas sanitarios de hacer frente a los costes o los problemas derivados de estas terapias. **Jaume Enric Ollé**, presidente de ACTMON, preguntó por la posibilidad de que, tras la manipulación genética, los genes volvieran a su estado inicial de forma espontánea. **Montserrat Viladomiu**, especialista

Desde el punto de vista experimental las nuevas terapias no son muy costosas. Su desarrollo puede serlo, pero lo que finalmente las encarece son las patentes en manos de las grandes compañías.

en medicina de familia, expresó su temor de que todas estas terapias génicas acabarían haciendo una selección de la población y cómo hoy existen otros problemas para los que ya no hay recursos. **Maria Carme Sabater**, presidenta de la Coordinadora de Usuarios de la Sanidad, empezó señalando que consideraba que estas terapias podían suponer la luz al final de un túnel muy oscuro, pero expresó su preocupación sobre quien tendrá acceso al final a todas ellas. También quiso señalar que si a la sociedad se la informa adecuadamente esta no tendrá dudas en participar en el debate, pero se preguntó qué enfermedades tenían la posibilidad de beneficiarse de estas terapias génicas y por qué.

El primero en responder a las preguntas fue **Eduardo Tizzano**, que empezó señalando que la falta de una especialidad sanitaria en genética es un gran problema hoy en España, ya que sin ella es imposible que haya profesionales que puedan actuar como un filtro adecuado para transmitir a los pacientes la información más relevante. Esto resulta de gran trascendencia a la hora de poder garantizar el principio de autodeterminación para que tomen una decisión bien asesorada, sabiendo que las garantías no existen y asumiendo los riesgos de forma voluntaria. También explicó que se intenta buscar un equilibrio en la investigación y que muchas veces para poder buscar tratamientos es necesario antes indagar en las causas genéticas que originan las enfermedades. También se mostró partidario de incluir al público general en los debates éticos. Así mismo coincidió en señalar que el futuro pasará por la combinación de terapias, ante la dificultad de encontrar soluciones a los problemas complejos. También explicó que desde el punto de vista experimental estas nuevas terapias no son tan costosas. Su desarrollo puede serlo, pero lo que finalmente las encarece son las patentes en manos de las grandes compañías. Sobre la posibilidad de que los genes reviertan a su estado inicial, aun asumiendo que la biología es caprichosa,

considera que estos cambios son probablemente estables, pero nadie lo puede garantizar.

Núria Terribas empezó reconociendo que el Comité de Ética de España, que debería ser un órgano consultor del gobierno en temas importantes, hoy en día no es representativo de nada y con una alarmante falta de pluralidad ideológica. También señaló la necesidad de replantear los comités éticos de investigación, que se encuentran desbordados. Sobre el tema de los costes, también quiso aportar su visión, señalando cómo muchas veces intervenciones que pueden parecer caras no lo son si se tiene en cuenta el ahorro que supone el evitar la enfermedad durante largo tiempo. Para hablar de la participación ciudadana en los debates éticos, puso como ejemplo al Reino Unido, Francia o Suiza donde estas consultas son más habituales sin ningún tipo de problema. Para **Terribas** lo que resulta importante es garantizar que cuando la gente se manifieste sobre una cuestión, sea con una opinión bien formada. Pero según ella, el debate ético tiene que formar parte de la opinión ciudadana. También quiso opinar sobre la posibilidad de aplicar la terapia génica en los fumadores para evitar que desarrollen cáncer de pulmón y apuntó que no interesaba debido a los altos costes que esto podría llegar a suponer. Además, se pronunció sobre los efectos a largo plazo de la modificación de los genes, señalando que hasta ahora ha sido imposible verificarlo debido a que no ha pasado el tiempo suficiente y que esto es lo que motiva precisamente ser tan prudentes en este asunto. Pero que, si no se hacen pruebas con seres humanos, esta será una incógnita que nunca podrá ser desvelada. Por último, también coincidió en que existen ahora mismo muchos otros problemas en la atención primaria que deberían ser resueltos antes de plantearse incorporar la terapia génica, con una población envejecida, cada vez con más enfermedades crónicas y para la que no hay suficientes recursos para su atención.

De la participación ciudadana en los debates éticos, habituales en otros países, es importante garantizar que sus manifestaciones sobre cualquier cuestión sean a través de opiniones bien formadas.

Conclusiones

La terapia génica se basa en la modificación de la dotación genética de una célula mediante la inserción de elementos funcionales, ausentes en el genoma de un individuo, con el objetivo de curar o tratar una enfermedad. Va dirigida a modular la expresión de determinadas proteínas defectuosas y revertir así trastornos biológicos.

El tipo de células sobre las que se actúa determinan dos tipos de terapia génica: la somática, en la que se generan modificaciones sobre células que ya forman parte del organismo y que solo afectan al paciente tratado, y la de células germinales, en la que se modifica de manera definitiva la información transmisible a la descendencia. Por consenso ético y legal, hoy en día solo se aplican protocolos clínicos en el primer campo.

Para manipular la información de las células se utilizan métodos de transferencia génica, que permiten la introducción de material genómico foráneo mediante métodos físico-químicos o a través de vectores virales y que logran producir la proteína terapéutica necesaria sin generar cambios en el genoma. A su vez, según el tipo de estrategia utilizada, se diferencia entre terapia génica *in vivo* (el material genético se introduce directamente en las células del organismo) y *ex vivo* (mediante modificación fuera del paciente y transferencia *in vitro*).

Los primeros estudios datan de 1970 y estaban dirigidos a tratar enfermedades monogénicas. Sin embargo, sus primeras aplicaciones fracasaron por complicaciones no esperadas en los pacientes. En 2006 científicos del National Institutes of Health (NIH) consiguieron tratar con éxito a dos pacientes con melanoma metastásico y desde entonces se han alcanzado importantes avances en enfermedades del sistema mieloide, déficits enzimáticos, hemofilia, amaurosis congénita, infección por HIV o casos de atrofia muscular espinal entre otras.

Aunque los avances se producen a una velocidad vertiginosa, esta terapia no está exenta de complicaciones. Por ello es necesario la creación de equipos multidisciplinares con expertos en genética que dirijan los ensayos clínicos y actúen como interlocutores. El objetivo es lograr una aplicación transparente, segura y prudente que garantice los principios de autodeterminación y de beneficencia o no maleficencia. •

El Proyecto Quiral es fruto de la colaboración entre la Fundació Vila Casas y el Centro de Estudios de Ciencia, Comunicación y Sociedad de la Universitat Pompeu Fabra.

Opini3 Quiral

Con la voluntad de profundizar en el tema tratado en el Informe Quiral, la Fundaci3 Vila Casas organiza dos veces al a3o y con temas distintos un debate abierto en el que representantes del mundo sanitario, periodistas y p3blico en general intercambian opiniones y extraen conclusiones. Con ello, la Fundaci3 Vila Casas pretende contribuir a la formaci3n de buenos criterios sanitarios que redunden en beneficio de la sociedad. Con estas conclusiones la Fundaci3 Vila Casas edita la *Opini3 Quiral*.

Debate celebrado en Barcelona el 12 de marzo de 2019.

PONENTES

Eduardo Fidel Tizzano Ferrari, director de Medicina Gen3tica del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)

Nuria Terribas i Sala, directora de la Fundaci3 V3ctor Grifols i Lucas

FUNDACI3 VILA CASAS

Antonio Vila Casas

Miquel Vilardell

M. Jos3 Alcoriza

Montse Viladomiu

CCS-UPF

Gema Revuelta

Vladimir de Semir

Miguel Ramudo

PERIODISTAS

Milagros P3rez Oliva, *El Pais*

Carme Fern3ndez, *Diario M3dico*

Ana MacPherson, *La Vanguardia*

COORDINACI3N

M. Jos3 Alcoriza



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona

CCS
Centro de Estudios de Ciencia,
Comunicaci3n y Sociedad

FUNDACI3
VILA CASAS

www.fundaciovilacasas.com

ESPAIS
VolART
BARCELONA

Espais Volart

Ausi3s Marc, 20-22
08010 Barcelona
+34 93 481 79 85
volart@fundaciovilacasas.com

CAN
FRAMIS
BARCELONA

Museu Can Framis

Roc Boronat, 116-126
08018 Barcelona
+34 93 320 87 36
canframis@fundaciovilacasas.com

CAN
MARIO
PALAFRUGELL

Museu Can Mario

Plaça Can Mario, 7
17200 Palafrugell (Girona)
+34 972 306 246
canmario@fundaciovilacasas.com

PALAU
SOLTERRA
TORROELLA

Museu Palau Solterra

Església, 10
17257 Torroella de Montgr3 (Girona)
+34 972 761 976
palausolterra@fundaciovilacasas.com

Opini3 Quiral · Marzo 2019 · N3mero 39.2
©Fundaci3 Vila Casas, 2019

Publica: Fundaci3 Vila Casas y Centro de Estudios de Ciencia, Comunicaci3n y Sociedad de la UPF (CCS-UPF)

Edici3n: Rubes Editorial
Dise3o gr3fico: Gina Serret

ISSN: 2013-486X
Dep3sito legal: B-7834-2009

PR3XIMO COLOQUIO ABIERTO
Opini3 Quiral

Fecha: a determinar
Espais Volart Ausi3s Marc 22 pl. baja, Barcelona
Aforo limitado · Tel. 934 817 980

M3s informaci3n: www.fundaciovilacasas.com