

PRESENTACIÓN

Hoy nos reunimos para tratar un tema en el que, aparentemente, la objetividad o subjetividad con que se trate no afecta a la opinión pública con consecuencias inmediatas. Sí puede interesar e influir, en cambio, como expectativa o mejora tanto de la calidad de vida que puede ofrecer el sistema sanitario como de su propia sostenibilidad.

Ante todo, veamos qué es lo que entendemos por *terapia génica*, una expresión que no hace tanto tiempo que se ha vuelto habitual en las páginas de medicina y salud de los medios de comunicación. La definición básica es la de “introducir material genético dentro de las células del organismo con una finalidad terapéutica”. Sobre esta base, creemos que consensuada por todos, se van planteando aspectos de distinta índole (ética, moral, social, económica, legal, etc.) que acaban por delimitar o sobrepasar los límites que conlleva la definición misma.

Y ese es el debate que hoy nos ha convocado aquí y que incita a formular las preguntas que, en un futuro (y no muy lejano), interesarán a los medios de comunicación y a los usuarios acerca de esta terapia y sus posibilidades. Algunos de estos interrogantes son:

- ¿Qué garantías de seguridad puede ofrecer la aplicación de la terapia génica?
- ¿Para qué tipos de enfermedades es apropiada?
- ¿Qué vectores (transportadores) son los más efectivos en cada caso?
- ¿Cuáles son las formas de administración de los productos que utiliza?
- ¿Con qué frecuencia se puede aplicar?
- ¿Qué ensayos clínicos serán necesarios para aprobar una determinada terapia?
- ¿Cómo será su farmacovigilancia?



Afortunadamente, la sociedad occidental está acostumbrada a que la medicina y los medicamentos actuales pasen por unos mecanismos de regularización de prácticas y protocolos muy eficaces, cuya consecuencia inmediata es la creación de un clima de confianza, tanto entre los profesionales como entre los pacientes, de los fármacos que deben recetar o tomar, respectivamente, por su calidad, seguridad y eficacia.

Todas las preguntas formuladas antes van en este sentido. Será necesario difundir toda la información y establecer buenas prácticas para terminar con las dudas sobre su seguridad, por ejemplo. Es evidente que la terapia génica abre un nuevo mundo, en el que se intuye una *revolución* para según qué tipo de enfermedades, y una *esperanza*, no lo olvidemos, para muchos enfermos.

Un apasionante tema como es la terapia génica requería invitados como los de hoy, expertos que nos aclararán algunas cuestiones que se esbozan en esta presentación. Hoy contamos con la presencia de Fátima Bosch, Jesús Prieto, Josep M. Aran, Carlos Martínez-A., Xavier Estivill y Ginés Morata. Sus exposiciones y el coloquio posterior permiten a la Fundación Privada Vila Casas presentar, al final de estos *Cuadernos*, unas conclusiones sobre el tema tratado.

Antoni Vila Casas
Presidente de la Fundación Vila Casas

Sumario	2
Presentación	
ANTONI VILA CASAS	2
Terapia génica	
REALIDADES Y EXPECTATIVAS DE LA MEDICINA DEL FUTURO	3
Ponentes	
Fátima Bosch	5
Ginés Morata	6
Jesús Prieto	7
Carlos Martínez-A.	8

Xavier Estivill	9
Josep M. Aran	10
Debate	11
Conclusiones	15

CUADERNOS QUIRAL

AÑO 3 • NÚMERO VIII • PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL • MAYO 2001
Edita: Observatorio de la Comunicación Científica, UPF
© Fundación Privada Vila Casas, Ausiàs March, 20 - 08010 Barcelona
Coordinación: Àngeles Canals
Producción editorial: Rubes Editorial, S.L.
ISSN: En trámite • Depósito legal: B-52114-98 Impresión: Grup 4

TERAPIA GÉNICA

REALIDADES Y EXPECTATIVAS DE LA MEDICINA DEL FUTURO

El DNA, los genes, el genoma, los organismos transgénicos, son conceptos que han trascendido, hace ya varios años, las aulas y los laboratorios de genética para convertirse en términos cotidianos habituales para los profanos en biología. El principal vehículo transmisor entre los expertos y la sociedad han sido, sin duda alguno, los medios de comunicación, y probablemente, uno de los principales factores que han propiciado esta popularidad radica en el hecho de que los espectaculares avances en genética de los últimos años han tenido una gran repercusión en ámbitos de gran importancia social, como la alimentación o la medicina.

En la base de datos del *Informe Quiral*, donde se registran de forma exhaustiva todos los textos referentes a medicina y salud de los cinco diarios de mayor difusión en España desde 1997 hasta la actualidad, se observa un constante incremento de las informaciones referentes a genética y salud año tras año: 92 textos en 1997, que pasaron a 125 en 1998, a 215 en 1999 y que en el 2000 alcanzaron la cifra de 512. Aunque con sólo cuatro años de análisis cualquier pronóstico puede resultar aventurado, todo parece indicar que la tendencia actual se dirige hacia un aumento anual importante de este tipo de informaciones.

Si este conjunto total de textos se clasifica sobre la base del tema que constituye el eje principal de la noticia, se puede observar que los que han dado lugar a una mayor concentración de textos son: los «genes de la semana» (léase el gen de la homosexualidad, el de la infidelidad, el nuevo gen implicado en el tipo de cáncer X, etc.), los tests de DNA utilizados en la identificación de individuos, la terapia génica y, por supuesto, el genoma humano.

La terapia génica ha sido un tema que, si bien en un inicio empezó a aparecer modestamente, poco a poco se ha ido consolidando hasta convertirse en un tópico permanente en la agenda de los periodistas.

Una promesa muy atractiva...

En el artículo sobre terapia génica del *Informe Quiral 1999*, Josep Maria Aran y Cristina Fillat, del Laboratorio de Terapia Génica del Centro de Genética Médica y Molecular del Institut de Recerca Oncològica, definen la *terapia génica* como «la transferencia de material genético a las células de un individuo con la finalidad de corregir la enfermedad que padece. [...] La terapia génica implica un cambio conceptual (respecto a la medicina tradicional), al entenderse como un tratamiento causal de las enfermedades basado en acciones directas sobre los genes. Es por ello que una de las ventajas manifiestas de esta nueva forma de me-

dicina molecular es su flexibilidad, ya que su aplicación a la gran variedad de dolencias que afectan al ser humano tiene como única referencia los ácidos nucleicos». Aunque la base en la que se fundamenta este nuevo tratamiento es sencilla, incidir sobre las enfermedades en su origen a la práctica conlleva enormes dificultades para llevarse a cabo. Según el mismo artículo de estos expertos, «los objetivos fundamentales que persigue la investigación y el desarrollo actuales en terapia génica son la efectividad de la transferencia génica, la especificidad de dicha transferencia al tipo o tipos celulares relevantes para la enfermedad a tratar y la persistencia del material transferido». Aunque ha habido algunos éxitos de esta nueva modalidad terapéutica, como el caso de un equipo del Hospital Necker de París que consiguió curar a tres bebés de una inmunodeficiencia grave mediante la administración de un virus que contenía la variante *sana* del gen, todos los especialistas coinciden en señalar que la terapia génica está todavía, y quizá por mucho tiempo, en su infancia. Probablemente, todavía queda mucho para diseñar y producir *vehículos de transferencia génica* (también llamados *vectores*) seguros y que permitan una administración eficaz y duradera del fragmento de DNA terapéutico. Pero si los éxitos son aún tan escasos y se requieren bastantes años para su implementación en la práctica clínica, ¿por qué la terapia génica se ha ido consolidando como tema recurrente en las páginas de la prensa? ¿Podría encontrarse una explicación en el contexto de determinismo genético en el que estamos inmersos? El gen se ha definido popularmente como una entidad «esencialista», responsable de la determinación de nuestro futuro. Por tanto, parece lógico que la promesa de una modalidad terapéutica que permita escapar de esta tiranía genética haya encandilado a los periodistas y a la opinión pública en general.

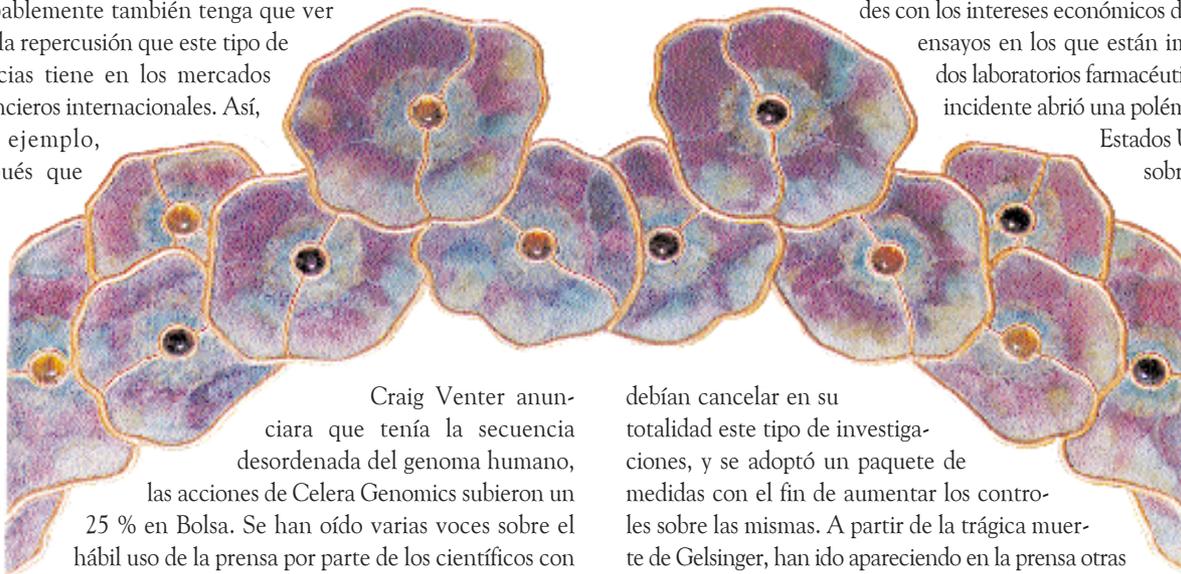
... pero, ¿cuáles son los límites?

Desde hace ya varios años se ha desatado una euforia mediática, y probablemente y en consecuencia también social, respecto a las posibilidades médicas de los últimos avances en biología molecular. Este optimismo se ha hecho más patente tras el anuncio de la secuenciación prácticamente completa del genoma humano en junio del año pasado. Por un lado, las informaciones en los medios de comunicación están repletas de expectativas sobre el enorme potencial diagnóstico que el conocimiento de las secuencias genómicas llevará consigo, lo que ha provocado una preocupación importante respecto a las discriminaciones genéticas que esto pueda conllevar hacia las personas que presenten las variantes genéticas que indiquen predisposición hacia determinadas enfermedades. Por otro lado, la identificación de los genes de nuestro

organismo y de su función biológica también se ha convertido en la promesa de nuevos tratamientos moleculares, y es aquí donde a la terapia génica se le concede un papel decisivo en un futuro no muy lejano.

Aparte de la emergente polémica científica sobre el potencial médico de los conocimientos genéticos, debido a la complejidad del entramado de interacciones entre las secuencias génicas y los elementos celulares, el mensaje que ha llegado al gran público a través de los medios de comunicación es que el genoma es «el libro de la vida», y que con este manual en la mano los científicos serán capaces de identificar los genes causantes de enfermedades, intervenir sobre ellos y, así, prácticamente lograr que las enfermedades hereditarias formen, pronto, parte del pasado. Aunque esto quizá sea cierto para ciertas enfermedades monogénicas, aquellas cuyo origen recae en un único gen, todavía se hace muy difícil imaginar la corrección de caracteres multifactoriales patológicos.

Esta banalización de los nuevos avances científicos puede resultar muy apetitosa para los medios de comunicación, pero probablemente también tenga que ver con la repercusión que este tipo de noticias tiene en los mercados financieros internacionales. Así, por ejemplo, después que



Craig Venter anunciara que tenía la secuencia desordenada del genoma humano, las acciones de Celera Genomics subieron un 25 % en Bolsa. Se han oído varias voces sobre el hábil uso de la prensa por parte de los científicos con el fin de aumentar las inversiones destinadas a financiar las investigaciones y sobre las implicaciones éticas que esto supone.

Antes y después de Jesse Gelsinger

Dejando aparte las repercusiones que sobre estos temas ha supuesto el huracán mediático creado alrededor de la secuenciación del genoma humano, las informaciones sobre terapia génica se caracterizan por una ubicación decantada hacia los suplementos de salud de los diarios, con el plus que esto supone de elaboración del texto periodístico, con abundante infografía y gran número de voces autorizadas. El tono marcadamente optimista de la mayoría de estos textos, junto al estadio preliminar de los ensayos clínicos, y la previsible falta de accesibilidad de estos tratamientos en un futuro cercano también ha despertado, sin embargo, la preocupación de muchos especialistas que creen que se están generando unas expectativas de inmediatez que, además de falsas, pueden ser peligro-

sas, ya que la opinión pública podría volverse en contra de este tipo de investigaciones si se ve decepcionada.

No obstante, el tono esperanzador de este tipo de informaciones también se ha visto interrumpido por una serie de escándalos sobre la seguridad de este tipo de tratamientos. El primero de ellos, en setiembre de 1999 y que sin duda rompió con el flirteo entre la prensa y estas investigaciones, fue la muerte de Jesse Gelsinger, un joven que se prestó voluntario a un tratamiento experimental realizado en el Instituto de Terapia Génica Humana de la Universidad de Pensilvania, con el que se pretendía curarle una dolencia congénita causada por la deficiencia de un enzima implicado en el metabolismo del amonio. El caso de Gelsinger, que parece ser el primer paciente fallecido como consecuencia directa del tratamiento génico, no sólo cuestionó la seguridad de los métodos o estrategias con las que se realizan estos ensayos, sino que también afectó a la imagen de los científicos que las llevan a cabo. A raíz de este suceso se evidenció que se habían ocultado a las autoridades sanitarias otros resultados negativos de este

tipo de investigaciones, y se relacionó estos fraudes con los intereses económicos de estos ensayos en los que están implicados laboratorios farmacéuticos. El incidente abrió una polémica en Estados Unidos sobre si se

debían cancelar en su totalidad este tipo de investigaciones, y se adoptó un paquete de medidas con el fin de aumentar los controles sobre las mismas. A partir de la trágica muerte de Gelsinger, han ido apareciendo en la prensa otras informaciones sobre fracasos en los ensayos de terapia génica, siempre con las insinuaciones, o acusaciones, de falta de aplicación de los protocolos de seguridad, ausencia de transparencia y de los intereses comerciales de las empresas farmacéuticas y hasta de los propios científicos. No cabe decir el daño que todo ello provoca en la percepción pública de estos ensayos.

Por último, parece que existe un consenso bastante amplio respecto a que la terapia génica es una opción terapéutica ética si se realiza sobre la línea somática, de modo que la intervención afecta sólo al individuo tratado y no se transmite a la descendencia. Tal como expresan Aran y Fillat en el artículo citado anteriormente, «las principales cuestiones éticas que se plantean para la terapia génica en células somáticas son similares a las planteadas para otras modalidades médicas y se refieren en especial a su seguridad y a su eficacia, así como a la información requerida para obtener un consentimiento adecuado por parte del paciente. Otras cuestiones sociales se refieren a la accesibilidad de esta nueva terapia y a la distribución de recursos para su implantación».

PONENTES

FÁTIMA BOSCH

Catedrática de Farmacia.

Jefa del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.



Dado el amplio campo de acción de la terapia génica, debemos tener en cuenta dos aspectos clave: por un lado, *qué gen curativo* es el más adecuado y, por otro, *qué vector* vamos a utilizar para transferirlo al tejido diana. Ello dependerá de *qué enfermedad* se pretenda abordar con un protocolo de terapia génica. En cuanto al gen, si se trata de una enfermedad hereditaria monogénica, el gen a transferir es fácilmente identificable, ya que se tratará de introducir una copia correcta del gen mutado. Sin embargo, en la mayoría de las aproximaciones que se están estudiando no se pretende contrarrestar el gen causal de una determinada enfermedad sino las consecuencias de dicha alteración génica. Ello se debe a que, en muchas ocasiones, se desconoce cuál es el gen iniciador que se altera y da lugar a un determinado proceso patológico. Este sería el caso del cáncer (utilización de genes suicidas, estimulación de respuesta inmune, terapias antiangiogénicas, etc.), de la diabetes (manipulando células para que produzcan insulina), el sida, enfermedades cardiovasculares o artritis.

Para las enfermedades poligénicas y las no hereditarias, las estrategias de terapia génica son más complejas, los genes a transferir dependerán de los estudios previos sobre el conocimiento más profundo de la patogenia (el investigador no conoce suficientemente el origen de la enfermedad, ni los genes implicados) y, a partir de ello, de la «imaginación» de los científicos en diseñar estrategias que permitan revertir la sintomatología. Aquí radica uno de los problemas de la falta de éxito o bien del retraso en la obtención de protocolos funcionales.

En cuanto a los vectores existen dos grandes grupos: vectores *virales* (retrovirus murinos, adenovirus, virus adenoasociados, lentivirus, etc.) y no *virales* (liposomas, polímeros catiónicos, etc.). No se puede afirmar cuál es el vector ideal, ya que su uso depende de cada caso... Mayoritariamente los protocolos que están aprobados para su aplicación clínica utilizan vectores virales, ya que *in vivo*,

los vectores no virales no han conseguido niveles muy elevados de transferencia génica (si bien la electrotransferencia de DNA desnudo a músculo parece una técnica muy prometedora).

Un punto clave también en el campo de la terapia génica es que se necesita disponer de modelos animales en los cuales probar las nuevas terapias antes de aplicarlas a humanos. Se deberían desarrollar animales manipulados genéticamente que desarrollasen patologías similares a las de los humanos.

En un principio, la terapia génica nació pensada para pacientes con enfermedades monogénicas hereditarias, para los cuales no existe otra solución. No obstante, la mayor parte de los protocolos que se están aplicando a humanos son para enfermedades poligénicas y no hereditarias, principalmente cáncer o sida. Ello es debido a los elevados costos que representa desarrollar un protocolo hasta su aplicación en humanos y, por tanto, la terapia génica necesita financiaciones por parte de las empresas. Debido al elevado número de pacientes y al posible «mercado» más amplio se están realizando grandes esfuerzos para el desarrollo de terapias contra el cáncer. La mentalidad de científicos y centros de investigación preocupados ahora más en los rendimientos y la transferencia rápida que en una investigación más básica y rigurosa lleva a importantes fracasos.

En España, la investigación en terapia génica está aún en sus inicios y presenta un gran retraso respecto a nuestros vecinos europeos. El reducido número de grupos se verá incrementado desde que las administraciones públicas y también fundaciones privadas han decidido convertir la terapia génica en un área prioritaria dentro de la biomedicina, aunque se requiere aún un mayor esfuerzo que lleve a la creación de centros de investigación especializados. Ello, conjuntamente con una mayor formación de los médicos en estas áreas, permitirá en un futuro no muy lejano que nuestro país pueda avanzar de manera similar a los demás países de la Comunidad Europea.

GINÉS MORATA

Doctor en Ciencias Biológicas.

Es profesor de investigación del Centro de Biología Molecular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad Autónoma de Madrid.

El concepto básico de la terapia génica es muy simple: una vez identificado un gen defectuoso como responsable de una enfermedad hereditaria o adquirida, se trata de curar la enfermedad suministrando al paciente el gen en buen estado. Esta simplicidad es, sin embargo, engañosa ya que no existen todavía las tecnologías necesarias para realizar este tipo de manipulaciones de forma rigurosa y controlada.

Los fundamentos científicos de la terapia génica se basan en el conocimiento que se adquirió en la segunda mitad del siglo XX sobre la naturaleza de la información genética. El descubrimiento fundamental fue que esta información es universal para todos los organismos y reside en el ácido desoxirribonucleico (DNA). Todos los DNA son químicamente iguales, pero lo que hace que una persona, un árbol o un gusano sean diferentes es la secuencia particular de unos elementos estructurales del DNA llamados *bases*. El DNA es además fácilmente aislable y manipulable por métodos químicos. La biología molecular se concentró a partir de los años sesenta en el análisis de la función y expresión del DNA y es la que ha proporcionado los instrumentos que han posibilitado el inicio de la terapia génica. Se desarrollaron las técnicas de clonaje y secuenciación rápida de genes que permitieron un gran progreso en el conocimiento del genoma de diversos organismos. Estas técnicas han culminado en la finalización de la secuencia completa de varios genomas, el del gusano *C. elegans*, de la mosca del vinagre *Drosophila* y de la especie humana.

Paralelamente, se desarrollaron, en organismos modelo como *Drosophila* y en plantas, métodos muy sofisticados de generar organismos transgénicos, a los que se introducen genes exógenos. Estos métodos están siendo de gran utilidad comercial, como por ejemplo la generación de plantas transgénicas de mayor producción de proteína o que confieren resistencia a plagas, etc. También está adquiriendo gran importancia el estudio experimental de genes huma-



nos relacionados con enfermedades degenerativas (cáncer, Alzheimer, ataxias) introducidos en *Drosophila*. Tales métodos son la base de los que se utilizan en ensayos de terapia génica en seres humanos.

La terapia génica es una ciencia muy joven (los primeros ensayos empezaron hace menos de dos décadas), que ofrece grandes promesas para el futuro, pero en este momento tiene aún mucho que progresar para que las promesas se conviertan en realidades. El principal problema para su avance es que se trata de usar métodos de manipulación genética en una especie, la humana, en la que estos métodos son todavía muy crudos. Se dispone de la secuencia completa del genoma humano, lo cual va a permitir el uso de los 40 000 genes de la especie en ensayos de terapia génica. Este es un gran avance que, de hecho, está permitiendo identificar muchos de los genes relacionados con enfermedades hereditarias o adquiridas. El problema es que la identificación de un gen responsable de una enfermedad es solamente un primer paso: a los pacientes con un gen defectuoso hay que suministrarles el gen activo mediante un vehículo transmisor adecuado, en la cantidad necesaria, en el tejido conveniente y en el momento oportuno. En la actualidad, no existe la tecnología necesaria para controlar todos estos factores en la especie humana: parece claro que se va a requerir gran cantidad de investigación básica para desarrollarlos.

Para el futuro, se pueden señalar varias áreas de especialidad que deberían combinarse para el desarrollo de la terapia génica: 1) *genetistas* que identifiquen los genes relacionados con enfermedades heredadas o adquiridas; 2) *virólogos* que diseñen vectores eficientes y sin efectos colaterales dañinos; 3) *biólogos moleculares* que diseñen vectores que sean específicos de tejidos o de tipo celular; 4) *inmunólogos* que desarrollen métodos para prevenir el rechazo de los vehículos de transmisión, y 5) *médicos clínicos* que realicen ensayos clínicos con los vectores que desarrollen los científicos.

JESÚS PRIETO

Catedrático de Medicina de la Universidad de Navarra.

Jefe de Medicina Interna y de la División de Hepatología
y Terapia Génica de la Clínica Universitaria
de Navarra.

La terapia génica ha surgido como una modalidad terapéutica nueva, muy prometedora, aplicable a gran diversidad de procesos patológicos. La terapia génica del cáncer se basa en la transferencia de diferentes genes terapéuticos al tejido tumoral o peritumoral utilizando vectores virales o no virales. Los genes terapéuticos incluyen: 1) genes suicidas que transforman un profármaco no tóxico en un compuesto letal en la célula que expresa el gen; 2) genes que estimulan la respuesta inmune antitumoral; 3) factores antiangiogénicos; 4) secuencias antisentido que bloquean la expresión de oncogenes, y 5) genes supresores tumorales.

El carcinoma hepatocelular (HCC) y el cáncer de colon metastásico en hígado son neoplasias difíciles de tratar cuando son multifocales y no susceptibles de tratamiento quirúrgico. Estos tumores son resistentes a quimioterapia y radioterapia y, por ello, se necesita de forma apremiante la introducción en clínica de nuevas estrategias terapéuticas. En nuestro laboratorio hemos ensayado diferentes genes terapéuticos usando *vectores adenovirales*. Hemos construido un adenovirus defectivo que contiene el gen suicida timidinaquinasa (tk) bajo el control de un promotor universal (el promotor del citomegalovirus, CMV): a este vector se le ha denominado *AdCMVtk*. Hemos producido también otros dos vectores adenovirales, uno con tk bajo el control de un promotor específico del tumor, el promotor de la α -fetoproteína (AFP) al que hemos denominado *AdAFPtk* y otro con los genes de las dos cadenas de la interleucina-12 (IL-12) denominado *AdCMVIL-12*. La tk transforma el ganciclovir en un derivado fosforilado tóxico que bloquea la división celular e induce apoptosis celular. La IL-12 despliega una marcada acción antitumoral al activar los linfocitos T citotóxicos antitumorales y células *natural killer*, y estimular la producción de interferón. Además ejerce un potente efecto antiangiogénico que impide la formación de neovasos tumorales. Hemos observado que la administración de *AdCMVtk* intraportal (seguida de la administración de ganciclovir) a ratas que desarrollaron HCC multifocal tras la exposición a dietilnitrosamina (DENa) es capaz de eliminar las lesiones tumorales, pero a costa de



una grave toxicidad hepática. Este efecto tóxico guarda relación con el hecho de que el vector *AdCMVtk* induce la expresión de tk tanto en hepatocitos normales como en neoplásicos, lo que puede favorecer el daño del parénquima hepático normal. Por el contrario, la utilización en modelos de HCC experimental de *AdAFPtk*, un vector que permite la expresión del gen suicida sólo en tejido neoplásico pero no en hepatocitos sanos, causó la regresión del tumor sin toxicidad en el tejido hepático sano. En nuestros modelos, el *AdAFPtk* produjo un efecto antitumoral más intenso y menos toxicidad que el *AdCMVtk*. Por su parte, se ha ensayado *AdCMVIL-12* en el tratamiento de modelos experimentales de HCC y cáncer de colon metastásico en hígado. Así, el *AdCMVIL-12* indujo la eliminación tumoral y prolongó la supervivencia de ratas con HCC uninodular implantado en el hígado.

Otro gen terapéutico que puede ser utilizado en el tratamiento de los tumores digestivos es el *CD40L*, una proteína de membrana expresada por linfocitos T activados que posee la propiedad de estimular poderosamente a las células dendríticas intratumorales.

La terapia génica ofrece también aplicaciones prometedoras al tratamiento de procesos infecciosos. Así, la vacunación con secuencias génicas codificantes para antígenos virales es capaz de inducir respuestas inmunes protectoras como en el caso de la vacunación génica frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. En nuestro laboratorio, hemos demostrado que la vacunación génica con antígenos virales puede ser potenciada mediante la coadministración de genes de citoquinas potenciadoras de la respuesta inmune. Así, la respuesta inmune celular frente al virus de la hepatitis C (HCV) puede ser aumentada por la inyección conjunta de un adenovirus que contenga los antígenos del HCV y de un adenovirus codificante para IL-12. Las técnicas de transferencia génica ofrecen una gran plasticidad siendo posible, mediante la coadministración de antígenos virales y citoquinas, modular y dirigir la respuesta inmune en el sentido deseado de acuerdo con el fin terapéutico que se persigue.

CARLOS MARTÍNEZ-A.

Licenciado en Bioquímica y doctor en Inmunología.

Profesor del Departamento de Inmunología y Oncología del Centro Nacional de Biotecnología de la Universidad Autónoma de Madrid.



La casi duplicación de las expectativas de vida media ocurrida durante el siglo XX en los países occidentales se debe fundamentalmente al desarrollo de tres aspectos: mejoras en la sanidad pública; descubrimiento y utilización de los antibióticos, y diseño y manejo adecuado de las vacunas. Esta duplicación de la vida media ha ido asociada con un cambio en el origen de las enfermedades y en las causas de la temprana mortalidad de los individuos, lo que ha promovido que el objetivo de la medicina no lo constituyan los patógenos, sino que el DNA se convierte en el objetivo de estudio para el diagnóstico y tratamiento de las nuevas enfermedades. Su estudio está revelando la creación de nuevas y poderosas herramientas para el diagnóstico (*biochips*), estudio de la susceptibilidad a las enfermedades (*farmacogenómica*) y tratamiento de las mismas (*terapia génica*). Estas estrategias junto con las posibilidades de la obtención y diferenciación de las células troncales o células madre y la bioinformática configuran las tres bases fundamentales que constituyen la medicina del siglo XXI.

Pero la mayor parte de los problemas asociados a la terapia génica, tales como el rechazo de las células trasducidas, una baja eficiencia o dilución de las células trasducidas, el crecimiento de la masa tumoral residual o el tarjeteo apropiado del gen en cuestión, constituyen serios problemas para la utilización en su práctica clínica diaria. Es, pues, necesario buscar alternativas a la utilización, al menos en la manera convencional, a la terapia génica, y una posibilidad es desarrollar la terapia celular.

La identificación y crecimiento de las células troncales ha abierto una nueva ventana por la que mejorar o complementar la terapia génica tradicional. Estas células son únicas y a diferencia de todas las demás son capaces de generar cualquier tipo celular del organismo. Si se estimulan adecuadamente son capaces de ejecutar cualquier función vital: sintetizar insulina, formar conexiones sinápticas, metabolizar grasas e hidratos de carbono, destoxi-

ficar, producir anticuerpos o eliminar células tumorales. Además, se dividen sin límite manteniendo indefinidamente su capacidad de diferenciación, son atemporales, no envejecen y, consecuentemente, los tejidos generados a partir de ellas tienen todas las características de tejidos jóvenes. Pueden ser extraordinariamente útiles para el desarrollo de la ingeniería celular y la terapia celular y de tejido. La transferencia nuclear puede, asimismo, resultar una herramienta muy eficaz para la obtención de líneas celulares específicas de tejido, útil para la sustitución de órganos o tejidos dañados. Sustituir sus núcleos por otro de células del receptor y su posterior diferenciación *in vitro* en el tejido objeto de la sustitución permitiría reemplazar aquellos tejidos patológicamente afectados por tejidos normales. Esta posibilidad representa una auténtica innovación científica y tecnológica a la vez que se evita el rechazo asociado a los trasplantes de tejidos convencionales heterólogos. Las células troncales permiten, además, la manipulación genética de forma que se convierten en excelentes vehículos para expresar nuevos genes, sustituir genes alterados de forma que los nuevos órganos expresaran o produjeran los componentes deseados y permitiría superar alguno de los cuellos de botella actualmente presentes en la terapia génica.

Hallazgos más recientes han identificado células madre en distintos tejidos en adultos; han aumentado incluso las posibilidades terapéuticas de su utilización como terapia celular sustitutiva de órganos o tejidos deteriorados. Asimismo, los estudios todavía muy incipientes que empiezan a identificar los genes implicados en *commitment* celular hacen pensar que la actuación *in vivo* sobre las células madre permita activar estos genes y promover su diferenciación a la carta. Se pueden obtener experimentos que avalan estas posibilidades en sistemas experimentales y no es de extrañar, por tanto, que el día de mañana también lo sea como alternativa terapéutica en humanos. El avance científico en biomedicina a veces está superando la propia realidad.

XAVIER ESTIVILL

Médico genetista.

Investigador del Centro de Genética Médica y Molecular,
Instituto de Investigación Oncológica (IRO),
L'Hospitalet, Barcelona.

En estos años de avances en el estudio del genoma humano ya hemos obtenido magníficos frutos con la identificación de los genes de las principales enfermedades hereditarias (fibrosis quística, corea de Huntington, neurofibromatosis, poliquistosis renal, distrofias musculares, cáncer de mama y de colon hereditarios, retraso mental, enfermedad de Alzheimer, sordera hereditaria y cegueras). Para muchos de estos procesos se han desarrollado modelos en el ratón, los cuales permiten el estudio de los mecanismos patogénicos de las enfermedades y el ensayo de estrategias terapéuticas.

Es de esperar que el conocimiento de los genes de estas enfermedades y el catálogo global de genes humanos permita un avance rápido en la aplicación de tratamientos farmacológicos basados en la evidencia biológica de las enfermedades. Si bien se producirán avances en el mejor empleo de fármacos ya conocidos y en el desarrollo de nuevos productos terapéuticos, la terapia génica ocupará un lugar muy importante en las estrategias para la lucha contra las enfermedades. De hecho, ya hemos asistido a importantes éxitos en sus aplicaciones a un número muy limitado de procesos. A pesar de las controversias que este tipo de tratamiento ha despertado, especialmente en algunos casos desgraciados en sus aplicaciones, la terapia génica se está constituyendo en una nueva área de la medicina que se prevé tendrá un enorme impacto en la salud humana. Esta nueva forma de medicina tiene el potencial de proporcionar un tratamiento efectivo y persistente para enfermedades debidas a defectos genéticos específicos, especialmente procesos monogénicos. Sin embargo, debemos tener presente la posibilidad de su aplicación a enfermedades en las que existen varios factores genéticos, a la vez que factores ambientales, implicados en su desarrollo. Si bien el cáncer es paradigmático de este tipo de procesos, debemos contemplar la posibilidad de actuar ante alteraciones cardiovasculares, enfermedades infecciosas o enfermedades mentales. El origen



multifactorial de una enfermedad no debería ser un inconveniente para el diseño de estrategias de terapia génica, siempre que se demuestre la posible utilidad terapéutica de la introducción de un gen en el organismo con fines curativos o preventivos.

Para algunas de estas enfermedades, en las que los tratamientos actuales son ineficaces, la terapia génica supone una gran esperanza para conseguir la curación. Desde 1990 se están realizando distintos ensayos clínicos de terapia génica que involucran a miles de pacientes. A pesar de que se trata de una disciplina de reciente desarrollo, es de esperar que en los próximos años los ensayos clínicos de terapia génica se incrementen considerablemente.

Finalmente, una vez se desarrolle con total plenitud y la corrección génica sea una realidad para varias patologías, se deberá replantear la terapia génica a nivel del desarrollo del individuo y seguramente se replanteará en las células germinales (espermatozoides y ovocitos). Sin duda, el mejor conocimiento sobre la fisiopatología de los distintos procesos que afectan al hombre y el mejor control sobre los mecanismos de regulación génica permitirán abordajes terapéuticos para los que actualmente sólo somos capaces de realizar propuestas teóricas. El mejor control sobre los aspectos técnicos de la transferencia génica a las células humanas conllevará nuevos planteamientos y soluciones a muchos procesos para los que en la actualidad no existen soluciones. Ello es especialmente cierto para las miles de enfermedades hereditarias, muchas de las cuales afectan a un pequeño colectivo de personas. Es muy probable que la única solución para muchos de estos procesos sea la corrección génica, actualmente difícilmente imaginable desde el punto de vista del elevadísimo coste económico y esfuerzo investigador, pero probablemente posible en una situación de un control completo de los mecanismos de transferencia génica que alcanzaremos en el curso de este decenio.

JOSEP M. ARAN

Licenciado en Ciencias Químicas y doctor en Bioquímica.

Es investigador del Laboratorio de Terapia Génica del Centro de Genética Médica Molecular del IRO.



La salud es uno de los temas prioritarios en los países desarrollados, en la consecución de lo que se ha llamado el Estado del bienestar. La preocupación por las variadas patologías que afligen al ser humano es progresivamente significativa en nuestra sociedad, cada vez mejor comunicada e informada. Como consecuencia, una parte importante de la ciencia y de la tecnología actuales se han implicado para afrontar los retos que plantea la biomedicina. Así, los avances biotecnológicos han permitido elongar de manera continuada nuestra esperanza de vida. Pero tanto la potente farmacología actual como las técnicas más avanzadas de medicina y cirugía se han visto incapaces de revertir eficazmente las manifestaciones de enfermedades genéticas devastadoras, como la fibrosis quística o el cáncer, y han aportado solamente algún grado de alivio en forma de tratamientos paliativos sintomáticos. Por todo ello, se ha evidenciado la necesidad de invertir recursos intelectuales y económicos en la búsqueda de nuevas terapias, o maneras de tratar las enfermedades.

El nuevo milenio se despereza con el mayor hito alcanzado hasta el momento en la historia de la biomedicina: la obtención de la secuencia completa del genoma humano. Con la definición de los más de 30 000 genes que lo componen tendremos a nuestra disposición la materia prima necesaria para combatir cualquier enfermedad mediante su manipulación. Sin embargo, es el análisis del patrón de expresión, de la función de cada uno de estos genes y de sus interrelaciones en los diferentes tipos celulares lo que finalmente dará sentido al llamado «libro de la vida».

La implementación progresiva de la terapia génica como una nueva forma de medicina molecular dependerá tanto de los éxitos particulares que se alcancen en ensayos clínicos, como de la ausencia de efectos adversos. Como en cualquier otro tipo de terapia farmacológica, una mayor eficacia terapéutica provocada por una administración incrementada de material genético con los ve-

hículos de transferencia será directamente proporcional al riesgo asumido en el ensayo clínico. Para ello también será imprescindible conocer las características genéticas (perfil mutacional y polimorfismos, tanto del gen afectado como de otros genes relacionados con la enfermedad) y epigenéticas (factores de riesgo ambientales, hábitos de vida) caso por caso. De ello se deduce que la mayoría de tratamientos de terapia génica tendrán que ajustarse individualmente y no podrán ser aplicados de forma masiva. Consecuentemente, su coste resultará muy elevado y no podrá ser asumida sólo por las instituciones públicas, sino que el capital privado deberá implicarse, pudiéndose crear conflictos de interés entre investigadores, facultativos y la industria farmacéutica u otros inversores que, si no se controlan adecuadamente, repercutirán en los pacientes. Finalmente, corresponderá a las instituciones y al poder político crear organismos interdisciplinarios eficientes, capaces de reglamentar y aplicar normativas estrictas para la aprobación y el correcto cumplimiento de los protocolos de terapia génica, proporcionando la información necesaria y velando por el beneficio del paciente.

Los medios de comunicación deberán ejercer un papel fundamental de nexo entre comunidades científicas, políticas, empresariales y el resto de la sociedad. Para ello sus profesionales necesitarán adquirir conocimientos específicos de biomedicina para poder plantear y transmitir a la sociedad los diferentes acontecimientos, sean avances o retrocesos, de una manera real, crítica pero constructiva, huyendo del sensacionalismo actual y de intereses partidistas. Sólo así podrán ganar la confianza de los diferentes sectores sociales e iniciar con base sólida los debates de tipo ético que la terapia génica plantee. Del equilibrio que se establezca entre eficacia biológica manifestada en los ensayos clínicos y su posterior percepción y aceptación social dependerá la correcta utilización de la terapia génica en beneficio de la sociedad.

Al finalizar las exposiciones realizadas por los ponentes se inició un turno abierto de palabras en el que participaron todos los asistentes a la reunión. En esta ocasión, la conversación giró fundamentalmente en torno a tres grandes temas: las posibilidades de la terapia génica y las expectativas creadas a su alrededor; los retos que implica esta nueva medicina molecular en la formación de los futuros profesionales y las cuestiones económicas y de organización con que topa la investigación de este campo en nuestro país.

De la euforia al desencanto, y viceversa

Al realizar un seguimiento de las noticias sobre terapia génica es fácil constatar que los estados de ánimo acerca de sus posibilidades han pasado de una euforia inicial a una oscilación entre el desánimo y la esperanza. Ésta fue precisamente una de las primeras cuestiones que surgieron durante el debate. José Luis de la Serna introdujo el tema inclinándose hacia una visión más bien pesimista de resultados a corto plazo: «En el caso que se solventaran los problemas técnicos que han expuesto los ponentes (el transporte, la expresión, la continuidad y la especificidad de esta expresión, etc.) aun así, nos encontraríamos con dificultades. Y creo que debemos ser conscientes de ellas a la hora de transmitir estas informaciones a la sociedad. Las enfermedades monogénicas, las pocas que hay, tendrán dificultades, y en cuanto a las poligénicas, todavía queda por delante toda la investigación de cómo interactúan todos los genes implicados. Quizás, y aquí coincido con el Dr. Prieto, en el único caso en el que puedan tener éxito estas aproximaciones sea en el cáncer porque probablemente exista el interés económico suficiente». De la Serna también mostró preocupación por las exageradas expectativas que se han generado alrededor del tema desde los medios de comunica-

ción: «Creo que tanto los medios de comunicación como los científicos hemos entrado en una dinámica de voluntarismo y optimismo, y hemos transmitido a la sociedad una cosa que es falsa. La terapia génica no está ni mucho menos a la vuelta de



«La formación en las facultades de medicina es fundamental. Los alumnos deberían conocer, aunque sea de forma muy elemental, todas las herramientas de la terapia génica.»

FÁTIMA BOSCH

la esquina, salvo excepciones. Además creo que esto nos puede distraer de otro debate ético más importante como puede ser el de la terapia celular, que me parece una línea muy prometedora». Jesús Prieto quiso poner en perspectiva los altibajos que vive esta modalidad terapéutica señalando

lo reciente de su existencia: «Yo creo que ser ahora optimista, ahora pesimista no es la mejor manera de enfocar la cuestión. Creo que, pensando en los resultados que tenemos en animales hay más razones para ser optimista que pesimista. Si en un ensayo clínico las cosas no funcionan, ¿qué hacemos? Pues si no ha funcionado así vamos a probarlo con otro vector, vamos a utilizar otros sistemas... Lo importante es que sabemos que podemos introducir genes en las células y que esos genes son funcionales. Eso me parece un principio de optimismo indudable. Empezamos con terapia génica hace sólo diez años. ¿Qué pasará dentro de veinte? Efectivamente puede que no sea realista pensar que dentro de cinco años ya estará en las farmacias, pero hay que seguir en esa dirección. Todavía quedan muchos intentos por hacer». Xavier Estivill estuvo de acuerdo con Jesús Prieto y recordó que «ya ha habido éxitos notables en terapia génica. Probablemente en los diez años siguientes tendremos también buenos resultados para quizás una docena de enfermedades monogénicas, y seguro que veremos resultados en casos de cáncer. Para entrar en otras enfermedades tendremos que esperar a conocer las cosas mucho mejor». Carlos Martínez-A. discrepaba con De la Serna en cuanto a la conveniencia de publicar noticias relacionadas con este tipo de terapias porque «los medios de comunicación son la única manera que tenemos para convencer a la sociedad, o para que ésta convenza a la clase política, que el avance científico es el único mecanismo de que disponemos hoy en día para mejorar nuestra calidad de vida. Creo que, en casi todos los avances que se van a producir en el futuro, los medios de comunicación van a desarrollar un papel tan importante como el de los científicos. O son ellos los que transmiten y presentan esas necesidades o, desde luego, estamos condenados a vivir en el ostracismo y no mejorar nuestras condiciones de vida en el futuro». «No es que crea que haya que silenciar», replicaba el pe-

«Lo importante es que sabemos que podemos introducir genes en las células y que esos genes son funcionales. Eso me parece un principio de optimismo indudable.»

JESÚS PRIETO

riodista de *El Mundo*, «y estoy muy dispuesto a contribuir a la concienciación de la sociedad en estas cuestiones. Sólo era una reflexión, quizá demasiado purista, sobre si entre todos habíamos alimentado unas falsas expectativas. La sociedad puede desencantarse y creer que la ciencia es más ficción que ciencia, y eso no es bueno ni para la ciencia ni para los medios de comunicación».

Ginés Morata compartía esta reflexión y asociaba el problema a «que vivimos en una época de márketing, y esta actitud se ha contaminado también a algunos científicos. Parece que intentamos vender nuestros descubrimientos, quizá porque estamos en un momento en el que es preciso aparentar determinadas cosas para conseguir fondos, o simplemente por prestigio. Comparto plenamente el comentario, pero creo que el espíritu que debe tenerse es el de Jesús Prieto: vamos a intentar y a ver qué ocurre».

Jesús Prieto también quiso aclarar que «estos tratamientos como el que vamos a llevar a cabo, se realizan con pacientes que no tienen otra opción terapéutica, y que

están en fases muy avanzadas de la enfermedad. Es decir, queremos estimular la respuesta inmune de organismos que están muy inmunodeprimidos, por lo que vamos a trabajar en condiciones muy desfavorables. Si en estas condiciones tiene ni que sea una eficacia parcial, quiere decir que en otro contexto de enfermedad inicial los resultados podrían ser mucho más espectaculares. Entonces, un tipo de tratamiento podría ser aplicar esta terapia a los tumores recién diagnosticados, esperar 15 días y operar. Durante estos 15 días se habría inducido una respuesta inmune muy potente y probablemente capaz de eliminar las metástasis mínimas no visibles. Y se podría evitar la recidiva del tumor tras la intervención, que ocurre en el 50 % de los casos. En este contexto, la terapia génica también puede ser muy interesante».

Una nueva formación para una nueva medicina

Uno de los puntos en los que se alcanzó un consenso más general fue el de la necesidad de adaptación de los programas docentes para recoger los contenidos que requiere la emergencia de estas nuevas modalidades terapéuticas. Débora Hap recogía parte de la intervención de la Dra. Bosch en las ponencias iniciales referente al desconocimiento de una parte del colectivo médico sobre terapia génica: «¿Es que quizás hay un desinterés por parte de los médicos hacia estas cuestiones? ¿No debería ser este colectivo el más receptivo a este nuevo tipo de tecnologías?».

«La terapia génica es algo muy moder-

no y creo que a algunos de los profesionales que ya están ejerciendo les cuesta entrar en esta tecnología, teniendo en cuenta que siempre hay excepciones», explicaba Fátima Bosch. Por ello, proseguía, «la formación en las facultades de medicina es fundamental. Los alumnos deberían conocer, aunque sea de forma muy elemental, todas las herramientas de la terapia génica. No digo que se le dedique toda una asignatura por que los planes de estudio están ya muy llenos, pero sí al menos unas horas. Además, los programas no son estáticos, se van modificando a medida que se avanza en el conocimiento, y creo que esto es un punto clave que se debe enseñar». Carlos Martínez-A. coincidía con esta opinión: «La utilización de todas estas nuevas tecnologías, la terapia génica o el desarrollo de las

«Creo que tanto los medios de comunicación como los científicos hemos entrado en una dinámica de voluntarismo y optimismo, y hemos transmitido a la sociedad una cosa que es falsa.»

JOSÉ LUIS DE LA SERNA

células madre, es tan complicada que o formamos profesionales capaces de entender la metodología, o estamos condenados a ni siquiera beneficiarnos de ellas». También Xavier Estivill apoyaba este punto de vista señalando que «la nueva medicina en la que entramos, que es muy multidisciplinaria, va a suponer que el médico posea muchos conocimientos de biología, pero también de informática, de matemáticas, de física..., supone entrar en una formación muy distinta de la que se da en la actualidad». Pero la intervención de Estivill no sólo apelaba a la reforma de los planes docentes, sino que también apuntó el cambio en la aplicación de los tratamientos a los pacientes: «La forma en la que haremos medicina en un futuro será muy diferente de la que estamos haciendo en la actualidad. La medicina no la van a aplicar sólo los médicos. El médico es el que va a tener el contacto directo con el paciente, pero en lo que suceda con ese paciente van a tener un papel importantísimo químicos, biólo-



gos, bioquímicos... No me imagino a un reumatólogo dando terapia génica. Me imagino a un reumatólogo interaccionando con determinados profesionales para que esta terapia génica se pueda aplicar».

Multidisciplinariedad y especialización

Los cambios que deberían producirse en los modelos de investigación para su adaptación a estas opciones terapéuticas emergentes también ocuparon buena parte del tiempo de debate. Àngels Gallardo introducía estas cuestiones con un comentario respecto a la situación española en este contexto científico: «España ha empezado muy tarde esta carrera, y lo está haciendo con muy pocos medios. ¿No sería necesario que buscara su sitio en el futuro mediante una especialización en alguna de las fases que, según se ha dicho anteriormente, componen este tipo de investigaciones: vectores, tipos de genes, etc.? ¿No se podría buscar un filón por el que España evitara caer en situaciones en que cada hospital busque su financiación e investigue parcelas muy pequeñas, que siempre comportan ir a remolque de otros países?». Jesús Prieto se mostró de acuerdo con la necesidad de organización de la investigación en nuestro país: «Debemos abandonar los modelos que han imperado hasta ahora. Se debe favorecer la constitución de grandes grupos de excelencia en áreas muy definidas de la biotecnología o de la biofarmacia: equipos grandes y bien estructurados, multidisciplinarios, y que persigan un fin trabajando en coordinación. Que haya gente dedicada a vectores, otros a sistemas de regulación, médicos que vean la enfermedad y que sugieran genes terapéuticos, etc.». Fátima Bosch se sumaba a esta opinión sobre la dirección que se debía tomar a la hora de

«El legislativo tendría que permitir y favorecer que las industrias farmacéuticas y los grupos inversores vieran a la ciencia como un mecanismo generador de riqueza.»

CARLOS MARTÍNEZ-A.



estructurar este tipo de investigación y apostaba también por un modelo basado en la multidisciplinariedad del equipo que trabaja en un tema concreto: «Nosotros nos hemos especializado en metabolismo, y tenemos gente especialista en transgénicos, otros en vectores, anatomistas, morfológicos, patólogos... La incorporación de todos ellos al grupo ha ayudado mucho a que un proyecto centrado en una enfermedad metabólica, como es la diabetes, funcione mucho mejor. Además hemos conseguido algo muy importante, que en España cada día se está haciendo más: importar investigadores, evitar la fuga de cerebros. En España tenemos gente muy buena en distintas disciplinas, y una buena economía de recursos podría consistir en estructurarla alrededor de un proyecto común y específico: pongámonos juntos alrededor de un problema e intentemos sacarlo adelante».

La importancia de una política de investigación

Uno de los aspectos más recurrentes en la reunión fue el de la financiación de las reestructuraciones y cambios para poder conseguir un nivel de competencia en este campo científico. Antoni Vila Casas inició esta cuestión reflexionando sobre el modo en que un proyecto de estas características podía dar el salto de la teoría a la práctica: «No se qué mecanismo se tendría que seguir para que una iniciativa sugerida por los investigadores pudiera conseguir los medios económicos suficientes para llevarse a cabo. ¿De qué manera se

podría incidir para que hubiera el dinero necesario para poder incorporarnos a estas terapias de vanguardia? ¿Cómo se podría dar un salto en esto?». Carlos Martínez-A. consideraba que había cuatro componentes fundamentales en esta cuestión: «la comunidad científica, los medios de comunicación, la Administración y la iniciativa privada. Los medios de comunicación porque difícilmente se podrá concienciar a la población sobre estos temas sino es a

«El médico es el que va a tener el contacto directo con el paciente, pero en lo que suceda con ese paciente van a ejercer un papel importantísimo químicos, biólogos, bioquímicos...»

XAVIER ESTIVILL

través de ellos. Por otra parte, la comunidad científica está desorganizada, cada uno busca sus pequeñas fuentes de financiación y con eso se siente satisfecho desde la minúscula esquina en la que vivimos. Debido a ello no hay ninguna presión sobre los políticos para hacer de la ciencia una herramienta fundamental de un país competitivo y dueño de su futuro. Por tanto, lo primero debería ser una organización a nivel de *lobby* de la comunidad científica que, de alguna forma, influyera en futuros desarrollos para favorecer este tipo de iniciativas. Además, la iniciativa privada no

existe puesto que nuestros políticos no han desarrollado un mecanismo fiscal que haga apetecible y financieramente rentable la investigación científica. El legislativo tendría que permitir y favorecer que las industrias farmacéuticas y los grupos inversores vieran a la ciencia como un mecanismo generador de riqueza». También Ginés Morata quiso demostrar su descontento e hizo hincapié en la importancia de la investigación básica como motor de conocimiento y posteriores aplicaciones: «Los gobernantes deben comprender que la ciencia básica es una cuestión de Estado... Yo, como científico de base noto que hay un desinterés considerable hacia la ciencia básica. A pesar de que se habla mucho de que si la inversión en I+D sube o baja, en la práctica esto no se concreta. Hay un excesivo intento de buscar la aplicabilidad inmediata y creo que es un gran error. En mi opinión, el enfoque que debería realizarse —y más en un país depauperado científicamente como es España y sin tradición científico-técnica, a diferencia de los países anglosajones— es apoyar a la investigación básica, con matices si se quiere. En un estudio reciente se ha constatado que el 60 % de las aplicaciones prácticas rentables han derivado de la investigación básica».

Antoni Vila Casas manifestó estar «completamente de acuerdo con que es el Estado el que debe hacerse cargo de la investigación básica. La aplicada debe corresponder a la industria o a la sociedad civil. Y respecto a que aquí no hay tradición, sencillamente creo que no hay tradición porque no hay planificación. Tampoco había

«Los gobernantes deben comprender que la ciencia básica es una cuestión de Estado.»

GINÉS MORATA

tradición de pagar impuestos, se planificó una reforma fiscal y hoy en día todo el mundo paga impuestos». Josep M. Aran añadía su descontento y recordaba la precariedad en la que trabajan algunos investigadores: «En los últimos años se ha apoyado mucho la política de enviar investigadores al extranjero. Ahora debe-



ríamos estar en disposición de recoger los frutos de este empleo de fondos en formar investigadores técnicos. Pero la realidad es que muchos de ellos no pueden regresar ante la imposibilidad de llevar a cabo sus investigaciones y obtener un puesto de trabajo estable. Y si para investigación básica esto ya es difícil, para las investigaciones aplicadas, como es la terapia génica, que son muy costosas, todavía lo es mucho más». Aran también se refirió a la importancia de aunar esfuerzos desde el bando científico para poder ejercer más presión y «trasladar toda esta problemática tanto a las administraciones como al sector privado. La industria farmacéutica, por ejemplo, creo que es un puntal que todavía no se ha explorado suficientemente en el caso de la terapia génica. Tendríamos que saber llegar hasta ella para que se implique más en todos estos protocolos».

Y aprovechando precisamente esta última reflexión, Antoni Vila Casas clausuraba el octavo de los Encuentros Quiral poniendo de relieve el hecho de que «las compañías de capital riesgo pueden ser un buen sistema para lanzarse a financiar este tipo de proyectos, pero respaldadas por medidas fiscales favorables, como puede ser que si hay pérdidas se lo dejen desgravar de su cuenta de resultados. Éste creo que podría ser un estímulo para las sociedades farmacéuticas del país. Y no sólo deben invertir las sociedades farmacéuticas, otras fuentes de inversión pueden ser los fondos de pensiones

o los fondos de inversión. Si no conseguimos que la investigación en este país sea económicamente rentable no estableceremos una cultura de la investigación potente, que a todos nos gustaría. Y esta política de investigación se hace con planificación del Estado».

Fundación Privada Vila Casas

24 de abril de 2001

Ponentes

Fátima Bosch
Ginés Morata
Jesús Prieto
Carlos Martínez-A.
Xavier Estivill
Josep M. Aran
Antoni Vila Casas

Participantes

Josep Corbella (*La Vanguardia*)
José M^a Fernández Rúa (*ABC*)
Carmen Fernández (*Diario Médico*)
Débora Hap (Efe)
José Luis de la Serna (*El Mundo*)
Àngels Gallardo (*El Periódico*)
Gemma Revuelta
(Observatori de la Comunicació Científica)
Vladimir de Semir
(Universitat Pompeu Fabra)
Àngeles Canals
(Fundación Privada Vila Casas)

CONCLUSIONES



La terapia génica, un nuevo camino de la medicina aplicada tal como la conocemos hoy en día, va despuntando lentamente como el tratamiento del futuro para combatir enfermedades, tanto hereditarias como adquiridas para las que no existe tratamiento adecuado. Pero hay que reconocer, a nuestro pesar, que sus expectativas de aplicación en el ser humano todavía están en fases iniciales.

Los éxitos conseguidos, desde que esta terapia nació a finales del siglo XX, se circunscriben a algunas enfermedades monogénicas, aquellas que requieren la modificación de un solo gen. Pero sabemos que determinados tipos de cáncer ofrecen resistencia tanto a la radioterapia como a la quimioterapia y que es necesario investigar otras vías terapéuticas con urgencia. Y en ello está la comunidad científica internacional. Nuestro país aporta a esos objetivos, que para los pacientes no saben de fronteras, una investigación de calidad con investigadores que estudian y ensayan las técnicas de transferencia génica, con su eficacia, toxicidad, persistencia, liberación o integración en células a través de vectores víricos u otras vías; la actividad y el control de expresión de los genes; sus posibles combinaciones, etc. Asimismo, una interesante alternativa terapéutica es la posibilidad de utilizar células troncales como terapia de sustitución de órganos y tejidos dañados. Aunque, evidentemente, eso ha de llegar tras el debate ético, objetivo y asumido por la comunidad científica, con una política decidida de investigación.

Podemos afirmar que, cuando hablamos de una investigación o un ensayo clínico en terapia génica, hay una relación directamente proporcional entre los recursos y los resultados: «a más medios económicos, más velocidad en adquirir conocimientos posteriormente aplicables». Así, concluimos que para avanzar en investigación en este campo son necesarias algunas condiciones:

- Una comunidad científica organizada.
- Un Estado que dicte y planifique una política de investigación a medio y largo plazo.
- Potenciar la investigación en nuestro país, mediante incentivos económicos, a través del mecenazgo, las desgravaciones fiscales y el capital riesgo.
- Unos medios de comunicación al servicio de los avances científicos y sociales en materia de salud.
- Una sociedad civil que vea la necesidad de participar en ese proyecto común.

Así tendríamos la oportunidad de situarnos entre los países de vanguardia en investigación en terapia génica. Las administraciones, la comunidad científica y la industria de nuestro país están convencidas que España tiene potencial para lograrlo. Tan sólo se necesita el catalizador que impulse: una política de investigación adecuada.