

Teràpia gènica i l'anèmia de Fanconi

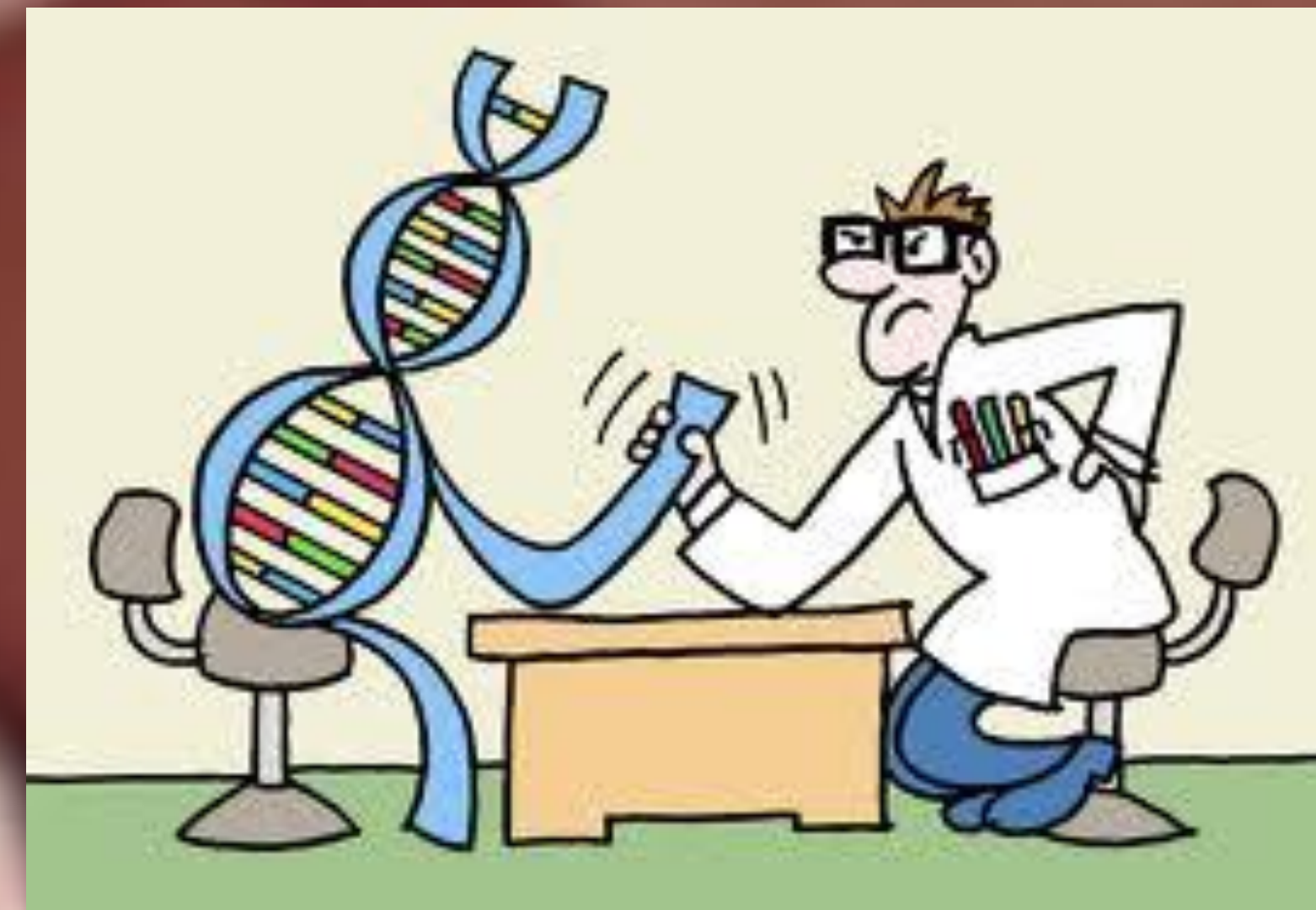
Mariona Martí Malgosa

marionamalgosa@gmail.com

Treball de fi de grau

Grau de bioquímica

Universitat Autònoma de Barcelona



1. Introducció

La teràpia gènica es basa en la informació genètica dels organismes per tal de millorar els gens existents.

→ L'anèmia de Fanconi és una malaltia **hereditària autosòmica recessiva** que afecta a la medul·la òssia. Produeix una **disminució** de la producció de les **cèl·lules sanguínies**. És causada per una mutació en el gen **FANC**. Aquest presenta gran varietat de mutacions (A, C, D1, D2, E, F, G, L). Aquesta malaltia pot acabar derivant a **leucèmia** i **tumors sòlids**.

L'objectiu del treball és informar i divulgar aspectes de la biomedicina. En concret de la teràpia gènica que s'ha convertit en una tècnica força potencial en l'àmbit de la biomedicina.

2. Mètodes i Materials

Aquesta tesi està enfocada al programa de La Marató de Tv3, en un dels seus programes implicats en les malalties de la sang.

La informació és extreta d'articles i textos publicats, tant de la teràpia gènica com de les malalties de la sang. També s'ha utilitzat un parell de suports en vídeo.

3. Què és la teràpia gènica?

La teràpia gènica consisteix en la **introducció d'informació genètica correcta a les cèl·lules per reparar aquella que és errònia** o, fins i tot, inexistent.

Hi ha dos tipus de teràpia gènica:

- La que s'aplica en **cèl·lules germinals**, és a dir, les que formaran òvuls i espermatozoides. Així el gen inserit passa a la descendència. En el cas d'aquesta teràpia no es practica actualment en humans per motius d'ètica i manipulació.
- La que s'aplica a les demés cèl·lules del cos, o **cèl·lules somàtiques**.

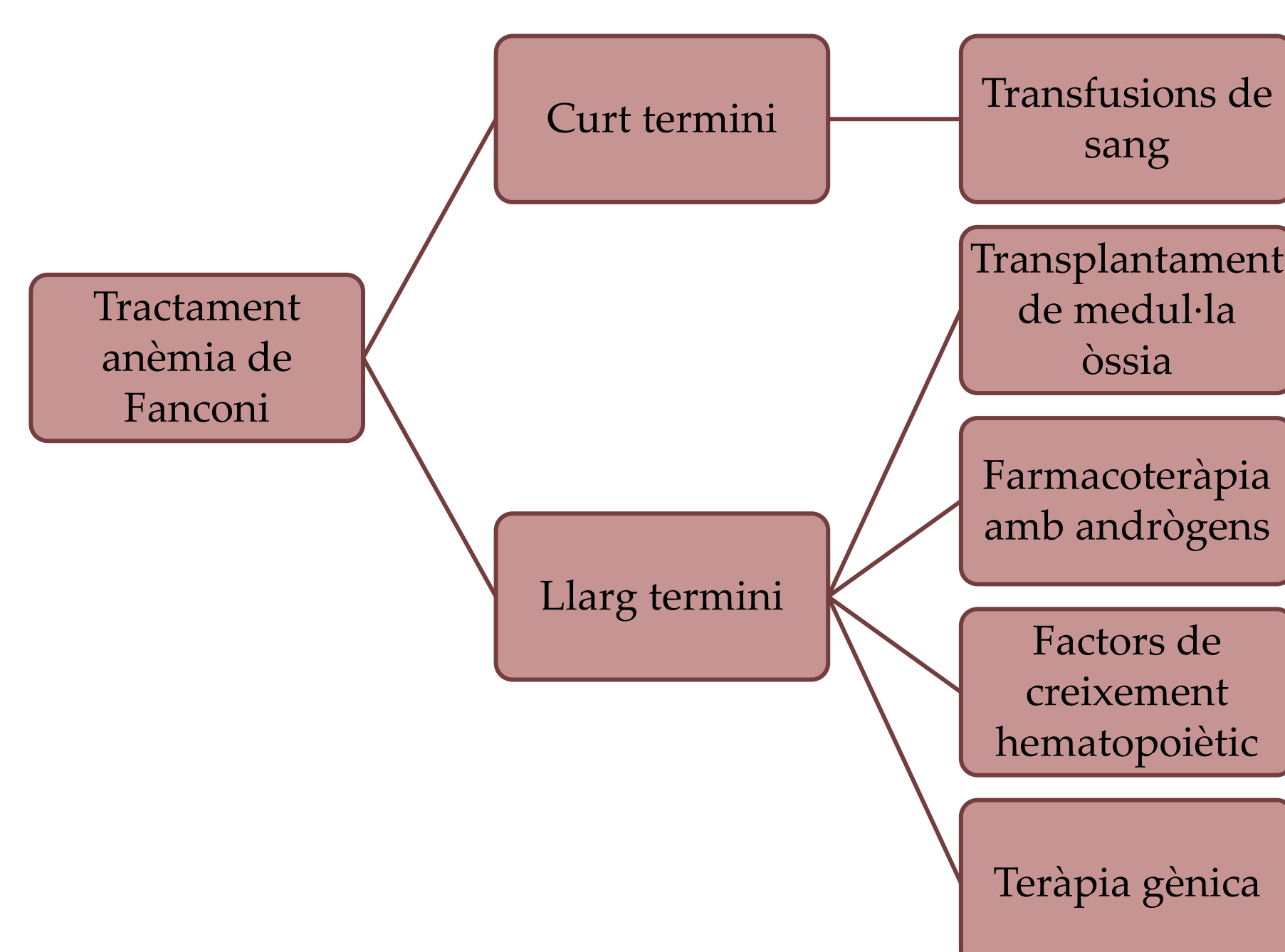


Figura 1: Procediment de teràpia gènica

El quart tractament, i probablement el més potencial, és la **teràpia gènica**. Aquesta, a hores d'ara presenta uns quants problemes que cal solucionar:

- Per una banda cal trobar la manera d'introduir el nou gen a les cèl·lules adequades.
- Per altra banda, s'ha de trobar la forma de que el gen s'expressi de manera i quantitat correcta.
- I, per últim, cal veure si les cèl·lules que duen el gen nou tenen el potencial necessari per reproduir-se i fer que els efectes en l'organisme siguin positius.

4. Metodologia de la teràpia gènica

Els gens són introduïts a les cèl·lules mitjançant **vectors**. Els vectors són **material genètic viral modificat**. Aquestes partícules víriques duen la informació necessària per dur a terme la **reparació**. Hi ha dues maneres d'introduir gens a les cèl·lules:

- De manera **in vivo**. S'agafa el gen desitjat, s'introdueix en un **vector** o virus i **s'infecta al pacient** amb aquest virus. Quan el virus introdueix el material genètic a les cèl·lules, introdueix també el nou gen.
- L'altre mètode és l'anomenat **ex vivo**. Consisteix en **extreure cèl·lules del pacient, cultivar-les i introduir el gen** desitjat mitjançant vectors virals. Un cop tenim les cèl·lules tractades, **s'amplifiquen** i són novament **trasplantades al pacient**.

També poden introduir-se mitjançant **vectors no virals** o sistemes físics. Aquests faciliten l'entrada de **DNA "despullat"** dins la cèl·lula. Un dels avantatges és que presenten **poc rebuig immunològic**. Encara que, permeten la **introducció d'inserts menors** per tant, tenen una eficàcia més limitada.

Un dels problemes que presenta avui en dia aquesta teràpia gènica és l'**elecció del vector**. Per escollir un vector s'ha de tenir en compte quin **tipus cel·lular** és el que està infectat per veure quin tipus de virus seria més eficaç. En les **malalties de la sang** els virus aniran a infectar cèl·lules com **leucòcits, eritròcits o plaquetes**. Hem de tenir en compte que poden donar-se problemes immunològics, ja que, estem introduint material "estrany" dins el cos.

- S'ha provat d'utilitzar, en ratolins, vectors **retrovirals**, que són virus de RNA. No s'han utilitzat en humans perquè han estat **ineficaços** i poden donar **virus recombinants**. S'obteniren cèl·lules fràgils i un creixement in vitro pobre. Només eficaces en cèl·lules en divisió.
- S'ha intentat amb els vectors **lentivirals**. Han estat **eficaços aconseguint progenitors hematopoètics** (homozigots negatius). Els lentivirus permeten l'eficient transducció sense la necessitat d'estimulació prèvia. La resistència a agents que malmeten el DNA queda solucionada. Però en humans segueixen sense estar aprovats, perquè també poden donar recombinacions, ja que **provenen del virus VIH**.

Així que, a hores d'ara **no hi ha un vector perfecte** per tractar l'anèmia de Fanconi. No obstant, el lentivirus sembla ser el més eficaç.

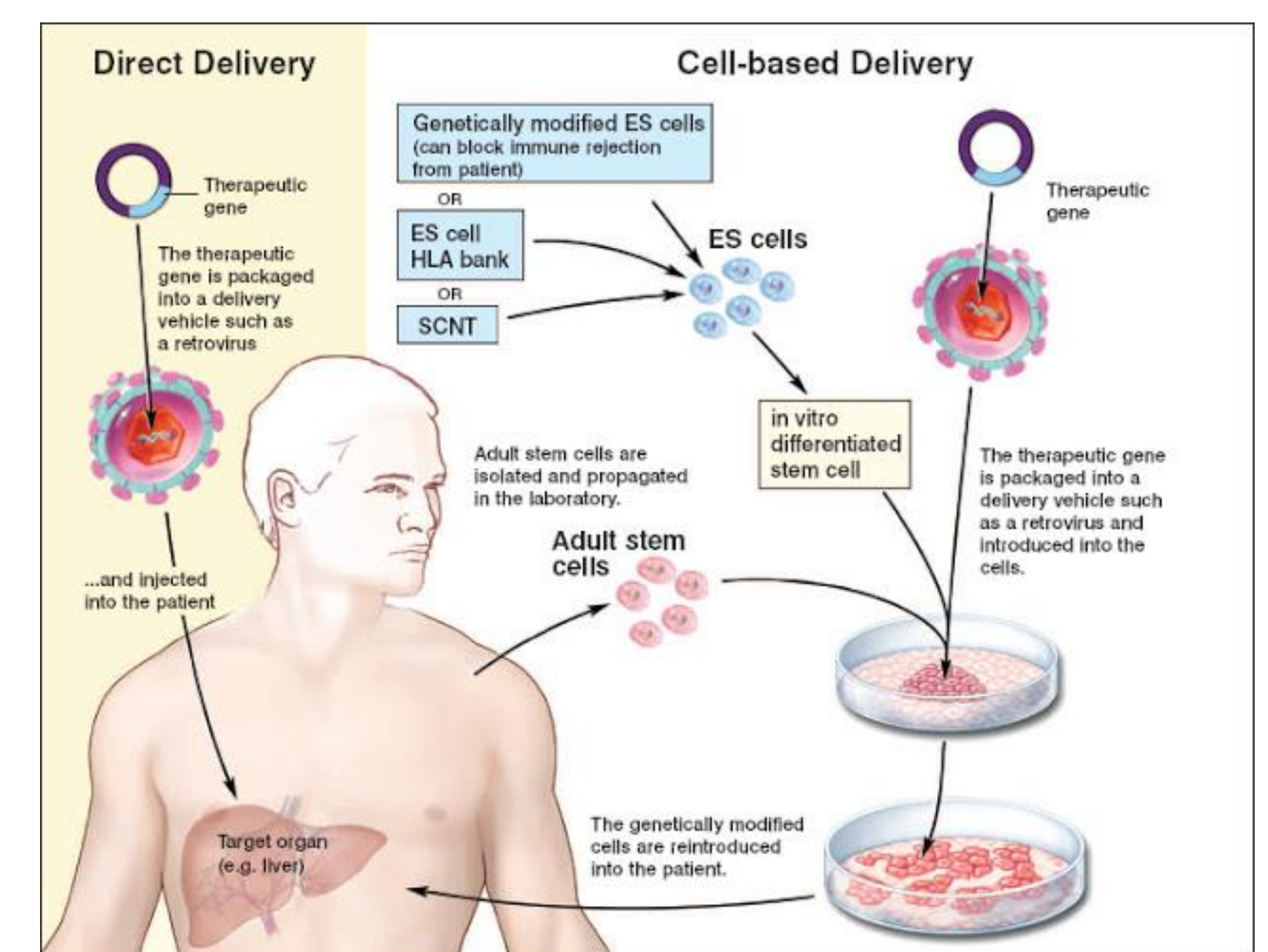


Figura 2: Terese Winslow, medical and scientific illustration (2001). Strategies for Delivering Therapeutic Transgenes into Patients.

5. Visió de futur

Comparant la teràpia gènica amb tractaments actuals veiem que és una tècnica a explotar. Amb la aquesta no tan sols es tracta una malaltia ja existent, sinó que es pot prevenir. Igualment, cal més recerca per poder extreure'n les totals capacitats. Per altra banda, el treball amb cèl·lules mare serà de gran ajut en el desenvolupament de la teràpia gènica.

→ Actualment s'ha de trobar encara un vector òptim per poder introduir les còpies del gen erroni i que a la vegada s'aconsegueixi que la proteïna funcional que es codifica sigui en la quantitat necessària, ja que si es sobre expressés portaria altre tipus de problemes. Si aquests problemes principals es solucionen aviat, la teràpia gènica en l'anèmia falciforme podria esdevenir una teràpia força efectiva.

Bibliografia

- GALIMI, Francesco; NOLL, Meenakshi; KANAZAWA, Yoshiyuki; LAX, Timothy; CHEN, Cindy; GROMPE, Markus; M. VERMA, Inder. *Gene therapy of Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors*. Blood Journal, Vol 100. October 2002. Pag. 2732-2736.
- DEL CAMPO CASANELLES, M. *La teràpia gènica: presente y futuro*. Pediatría Integral, Vol 6. 2002. Pag. 831-837.
- D'ANDREA, Alan D.; GROMPE, Markus. *Molecular biology of Fanconi Anemia: Implications for diagnosis and therapy*. Blood Journal, Vol 90. September 1997. Pag. 1725-1736.
- TANIGUCHI, Toshiyasu; D'ANDREA, Alan D. *Molecular pathogenesis of Fanconi Anemia: recent progress*. Blood Journal, Vol 107. June 2006. Pag. 4223-4233.
- RONCHERA-OMS, C. L.; GONZÁLEZ, J. M^a. "Terapia gènica". Disponible a la web: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ftomo2/CAP06.pdf>
- TOLAR, Jakub. "Stem Cell Gene Therapy for Fanconi Anemia: Report from the 1st International Fanconi Anemia Gene Therapy Working Group Meeting", [en línia]. Juliol 2011. Disponible a la web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3129570/>
- PUNSET, Eduard. *Redes 107: genes en lugar de fármacos*. [vídeo]. 23 octubre 2011.