

Inicialmente, la terapia génica se describió para el tratamiento de alteraciones genéticas, reemplazando un gen mutado por el gen nativo sano. Gracias a los avances en las técnicas de transferencia génica, la investigación se amplió al tratamiento de una gran variedad de enfermedades, muchas de las cuales no se relacionan con las mutaciones en las líneas germinales. Así, se ha aplicado al tratamiento de diversas enfermedades que incluyen, principalmente, el cáncer y también la diabetes mellitus, la enfermedad arterial periférica y algunas enfermedades específicas de algunos órganos.

El trasplante, que es un tratamiento bien establecido en el estado terminal de un órgano, ya está suficientemente maduro para afrontar probablemente con éxito la terapia génica. En este sentido, si hacemos una rápida mirada a la *National Library of Medicine*, observamos un número creciente de publicaciones sobre terapia génica relacionadas con el trasplante. Así, de 1990 a 2001 encontramos un total de 50.173 referencias que utilizan las palabras clave “terapia génica”. De éstas, 19.404 se refieren a terapia génica y cáncer y 7.485 a terapia génica y trasplante. Como se muestra en la Figura 1, existe un incremento progresivo en el número anual de citas en todos estos campos.

## VECTORES

Uno de los principales retos en el ámbito de la terapia génica es el disponer de vectores de transferencia de los genes que actúen de forma eficiente y segura sobre grupos celulares determinados. Existen dos categorías de vectores, los llamados virales y los no virales o físicos, cada uno de ellos con una serie de ventajas y, a su vez, de inconvenientes. En el tratamiento del cáncer, si el vector o su contenido genético daña las células, ello no supone un gran obstáculo, ya que en general el objetivo intrínseco de esta terapia es destruir tales células. Sin embargo, ésta no es la situación en el trasplante, pues las células parenquimatosas deben protegerse del daño derivado de los vectores, dado que se debe preservar su funcionalidad. Asimismo, ha de ser muy cuidadoso cuando se transfectan las células inmunes, que con frecuencia son la diana en el trasplante. Así, los adenovirus, aunque son muy efectivos en la transferencia génica, pueden presentar dos problemas importantes: la inducción de apoptosis celular y el desencadenamiento de una respuesta inmune por parte del receptor. Los retrovirus, que no tienen estos dos inconvenientes, potencialmente inducen mutaciones celulares. Además, ya que los retrovirus sólo son capaces de infectar células en división, no son capaces de transfectar con facilidad las células quiescentes del injerto, especialmente abundantes. Los vectores no virales,

# Perspectivas de la terapia génica en el trasplante de órganos sólidos

La terapia génica representa una nueva y prometedora modalidad terapéutica aplicable a una diversidad de procesos patológicos que, hoy en día, ofrece diversas posibilidades de aplicación en el trasplante de órganos.

tales como los plásmidos, los liposomas catiónicos o los complejos ligando-polilisina-DNA, aunque no son dañinos para las células y son capaces de transfectar tanto las células en división como las maduras quiescentes, son mucho menos eficientes.

## INTRODUCCIÓN DEL VECTOR

Otro de los puntos críticos en terapia génica es la introducción del vector con el transgen en el lugar de interés. El vector puede introducirse de diferentes maneras, tales como su administración sistémica o la inoculación directa, por ejemplo en el órgano o por inyección intramuscular. El trasplante ofrece la alternativa de tratar el órgano *ex vivo*, durante el período de preservación. Así, se puede realizar una perfusión regional de todo el órgano, permitiendo evitar muchos de los problemas relacionados con la transferencia génica *in vivo* utilizada en otras situaciones clínicas y consiguiendo a la vez que la transferencia sea totalmente dirigida al órgano. Por el momento se han publicado algunos éxitos utilizando esta estrategia, como es el caso del grupo de Pittsburgh con terapia génica mediante adenovirus en hígado.

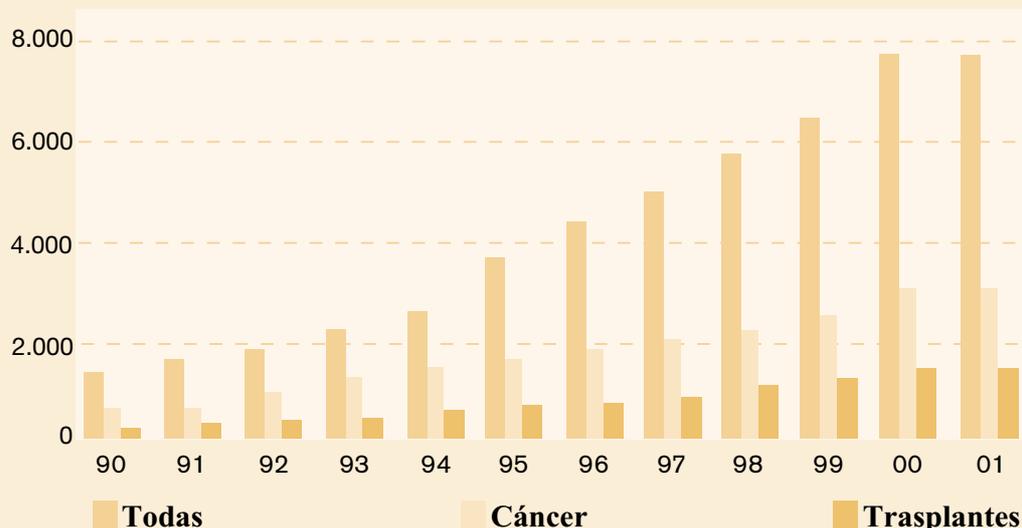
Otra estrategia de introducción de genes que se está extendiendo progresivamente es el uso de células transfectadas *ex vivo*. Este método ofrece más ventajas que los vectores no celulares. En esta estrategia, las células son retiradas del animal, transfectadas con el vector y reintroducidas en el huésped. Así, es extremadamente simple comprobar que se ha producido la transferencia o seleccionar clonas de células que expresen de forma estable el transgen previo al reimplante.

Finalmente, se pueden seleccionar diversas células dependiendo de su tropismo y así obtener efectos loco-regionales más específicos, en áreas que por otros métodos serían de difícil acceso para la transferencia génica. Así, usando células CD34+ genéticamente modificadas como vehículos celulares, se ha demostrado que estas células progenitoras de médula ósea, que contienen una clona de células progenitoras endoteliales, fueron útiles para intro-

**Potencialmente, la terapia génica puede ser utilizada en todas las fases del proceso de trasplante.**

### Número de referencias bibliográficas por año que citan las palabras clave 'Terapia' y 'Génica' en la *National Library of Medicine*.

Fig.1



ducir material genético en áreas de angiogénesis. Se ha publicado otra aproximación utilizando mioblastos alogénicos microencapsulados diseñados para que expresen el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que se implantan intraperitonealmente. Mediante este procedimiento, se observó una secreción abundante y persistente del factor y que las microcápsulas fueron capaces de proteger las células frente al rechazo. Esto sugiere que los mioblastos primarios podrían utilizarse como donantes universales de cualquier otra proteína.

#### APLICACIONES

Se han publicado varias revisiones bibliográficas en revistas especializadas de terapia génica o de trasplante que valoran ampliamente el estado de la cuestión en el trasplante de órganos sólidos. Se pueden definir cuatro grandes áreas de interés en el trasplante:

- Protección de un tejido/órgano en el proceso de extracción y preservación, utilizando, por ejemplo, oligodesoxinucleótidos antisentido frente a ICAM-1 o transfectando genes que inducen la síntesis de enzimas antiestrés oxidativo para inhibir la adhesión leucocitaria, o la perfusión *ex vivo* con adenovirus asociados a Bcl-2 para bloquear la apoptosis de las células del injerto.
- Prevención específica del rechazo agudo con la mínima toxicidad del huésped, mediante el bloqueo de la señal coestimuladora con diferentes vectores unidos a CTLA4-Ig o con la inhibición de las citoquinas Th-1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) tras la inducción de las Th-2 (IL-10, TGF- $\beta$ ).
- Inducción de tolerancia inmunológica, para permitir una supervivencia indefinida del injerto sin necesidad de administrar la terapia inmunosupresora farmacológica

convencional, mediante la transfección de antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad en las células de la médula ósea, en fibroblastos o con inyección intratímica, o bien, de forma alternativa, con la sobreexpresión de FasL en la membrana celular del injerto para así promover la apoptosis de los linfocitos T que expresan Fas y que participan en el brazo efector de la respuesta celular del rechazo.

- Evitar el rechazo crónico o atenuación de los factores no-aloinmunes de la nefropatía crónica del trasplante gracias a la inhibición de los genes pro-proliferativos, como por ejemplo con oligodesoxinucleótidos antisentido frente a c-myc, o, por el contrario, bloqueando la expresión de TGF- $\beta$  u otras moléculas fibrosantes.

En realidad, la terapia génica puede ser utilizada potencialmente en todas las fases del procedimiento del trasplante, reemplazando la terapia convencional en los casos en que se compruebe que sea superior. Sin embargo, es necesario definir señales o dianas celulares más específicas y disponer de vectores de transferencia mejores, objetivos que constituyen todavía los mayores retos del futuro de la terapia génica en el trasplante, ya que los protocolos de transferencia génica aún están lejos de la realidad diaria. Asimismo, cuando se aplique con éxito la transferencia génica en otros campos experimentales y clínicos, el trasplante de órganos también se verá beneficiado.

.....  
Joan Torras

Servicio de Nefrología  
Hospital de Bellvitge, CSUB  
L'Hospitalet de Llobregat.