

La teràpia gènica com a correctora d'errors genètics

RESUM

El terme teràpia gènica unifica els principis de la farmacologia amb els de la genètica. Implica tàcitament la utilització d'àcids nucleics com l'agent farmacològic pel tractament d'estats patològics. Així la teràpia gènica pretén modificar el genoma de les cèl·lules somàtiques transferint còpies normals de gens per que produeixin quantitats adequades del producte gènica normal, que amb la seva acció corregiria la malaltia genètica. S'explica el procés per fer efectiva aquesta teràpia amb els diferents vectors utilitzats per enviar el gen correcte a la zona que s'ha de corregir.

RESUMEN

El término terapia génica unifica los principios de la farmacología con los de la genética. Implica tácitamente la utilización de ácidos nucleicos como el agente farmacológico para el tratamiento de estados patológicos. Así pues, la terapia génica pretende modificar el genoma de las células somáticas transfiriendo copias normales de genes para que produzcan cantidades adecuadas del producto génico normal, que con su acción corregiría la enfermedad genética. Se explica el proceso para hacer efectiva esta terapia con los diferentes vectores utilizados para enviar el gen correcto a la zona que es preciso corregir.

ABSTRACT

The term gene therapy unifies principles of pharmacology with genetics ones. It implies tacitly the use of nucleic acids as pharmacological agent for the treatment of pathological states. So gene therapy aims to modify the genome of somatic cells transferring copies of normal genes to produce adequate amounts of the normal gene product, that with its action, it would correct genetic disease. The process to implement this therapy with different vectors used to send the correct gen to the area to be corrected is explained

Roman Galimany Solé, nascut a Valls

Responsable del laboratori de transplantament renal de l'Hospital Clínic de Barcelona de l'any 1969 fins 1972. Adjunt i després Cap Clínic d'Anàlisi Clíniques de l'Hospital de Bellvitge l'any 1972. Fins l'any 1983, que guanyà les oposicions de Cap de Servei de Bioquímica Clínica, de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. L'octubre de 1999 fou nomenat Director dels Laboratoris de l'Hospital Vall d'Hebron, on hi va estar fins l'any 2003.

Fundador de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, de la que va ser President durant sis anys.

Ha publicat 43 treballs científics en revistes especialitzades de tot el món. Ha pronunciat 22 conferències sobre temes de Bioquímica arreu del món, des d'Osaka (Japó), fins a la costa oest dels EEUU (San Francisco, Los Angeles, Chicago, Filadelfia, etc); i moltes capitals europees, com Milà, Florència, París, Viena, Londres, Munich, La Haya, Budapest, Praga, etc. Mèxic, Rio de Janeiro, etc. Ha estat President de 5 Symposiums Internacionals i 4 Congressos Internacionals. Membre del Comitè Científic de 12 Congressos Internacionals. 47 Comunicacions a Congressos Internacionals i 70 Comunicacions a Congressos Nacionals. Ha intervingut directament en 7 Symposiums. Ha rebut per dues vegades el Premi del Comitè Científic de la Societat Espanyola de Bioquímica Clínica, i per sis vegades el Premi a la Millor Comunicació a un Congrés de Bioquímica Clínica.

De l'any 1990 a l'any 1995 li van concedir dues Beques del Fons d'Investigació de la Seguretat Social.

La teràpia gènica com a correctora d'errors genètics

Roman Galimany Solé

Paraules claus: Biologia molecular, genètica, gens, teràpia gènica, genoma, malalties genètiques, ADN.

Introducció

Esquematitzar un panorama sobre la medicina del futur no és una tasca fàcil, doncs correm el risc de confondre allò que es nodreix de la ciència on beu en la ciència ficció. Tot i això, existeix una forma de minimitzar aquest risc: acudir a determinats camps de la investigació mèdica que ja ens mostren resultats rellevants.

Per diverses vies, l'avanç sorprenent que la biologia molecular i la genètica han protagonitzat en la darrera dècada –i un dels resultats més espectaculars ha estat la descodificació del genoma humà– fa preveure l'assentament de nous mitjans terapèutics i diagnòstics que se'n nodreixen.

El progrés en el tractament de moltes malalties vindrà després de l'avanç assolit dels mètodes de diagnòstic. La biologia molecular ens dóna constantment nous resultats en matèria de diagnòstic, que permeten detectar cada vegada més patologies. Arribarà el dia que rutinàriament es podrà llegir el genoma d'un individu, comparar-lo amb el genoma normal, per poder vaticinar quines són les malalties que durant la vida d'aquesta persona tindrà el risc de patir.

El coneixement dels mecanismes que regulen el funcionament dels gens és la clau que dóna la possibilitat de corregir determinats errors en l'ADN, que són la provenença de nombroses afeccions d'origen genètic, com moltes formes de càncer. La teràpia gènica, que mitjançant la introducció de gens «terapèutics» corregeix aquests errors, és una eina que en el darrers anys ha començat a donar resultats esperançadors.

El concepte de teràpia gènica es pot considerar des de diferents definicions com són:

- La introducció de material exogen (natural o recombinat) en humans per corregir deficiències cel·lulars expressades en el nivell fenotípic.
- Una estratègia terapèutica sustentada en la modificació del repertori genètic de cèl·lules somàtiques mitjançant l'administració d'àcids nucleics i destinada a curar tant malalties d'origen hereditari com adquirit.
- En la transferència de nou material genètic a cèl·lules d'un individu provocant un benefici terapèutic per ell mateix. Tot i que aquestes definicions són merament descriptives, la teràpia gènica inclou un ventall de possibilitats que no es poden limitar a una descripció tan general.

Malalties genètiques

Moltes malalties són difícils de curar i només es pot fer un tractament pal·liatiu que atenuï els seus efectes. Entre aquestes s'hi troben les produïdes per una alteració genètica i que es

consideren malalties genètiques, alteració del genoma, que és la totalitat de la informació genètica que té un organisme en particular i que codifica per ell. Es tracta d'una desviació de l'estat de salut, total o parcial, a la construcció genètica de l'individu. La malaltia pot ser hereditària o no, si el gen alterat es té present en el gameto (òvuls i espermatozoides), però si només afecta a les cèl·lules somàtiques no serà heretada. El gen es considera la unitat d'emmagatzement de la informació genètica i unitat de l'herència, doncs, transmet aquesta informació a la descendència.

El conjunt de gens d'una espècie, i per tant dels cromosomes que els formen, s'anomena genoma. En els cromosomes els gens es localitzen en el nucli cel·lular.

Els factors ambientals poden agreujar la gravetat dels síndromes. En el diagnòstic d'una malaltia genètica és molt important l'historial familiar acompanyat d'un arbre genealògic.

En una classificació molt general s'han establert tres tipus de malalties genètiques: les produïdes per alteracions monogèniques, alteracions multifactorials i les anomalies cromosòmiques.

D'aquests tres grups les que més ens interessin són les produïdes per alteracions monogèniques, on només està alterat un gen i aquestes condicions s'hereten en forma autosòmica o lligada al sexe. Actualment hi ha més de 3.000 malalties lligades a aquest tipus, entre les quals hi ha algunes anèmies hereditàries, hemofílies i fins i tot alguns tipus de càncer.

Els 46 cromosomes humans (22 parells d'autosomes i 2 de cromosomes sexuals) entre els quals alberguen gairebé 3.000 milions de parells de bases d'ADN que contenen al voltant de 80.000 gens que codifiquen proteïnes. Les regions que codifiquen ocupen menys del 5 % del genoma (la funció de la resta de l'ADN roman desconeguda), tenint alguns cromosomes major densitat de gens que uns altres.

Un dels majors problemes és trobar com els gens contribueixen en el complex patró de l'herència d'una malaltia, com exemple el cas de la diabetis, asma, càncer i malalties mentals. En tots aquests casos, cap gen té el potencial per a determinar si una persona patirà o no la malaltia.

Les malalties hereditàries, que són un conjunt de malalties genètiques, es caracteritzen per transmissió de generació en generació, és a dir, de pares a fills, en la descendència i que es pot manifestar en algun moment de les seves vides.

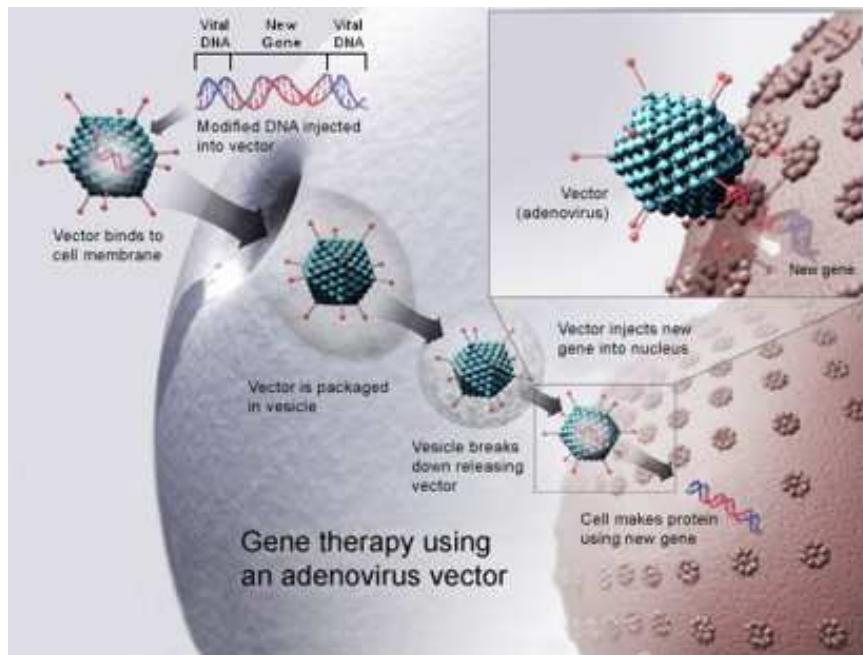
Poc a poc es van coneixent algunes malalties la causa de les quals en l'alteració (com una mutació) o de tot o alguna regió d'un gen. Aquestes malalties afecten generalment a totes les cèl·lules corporals.

L'objectiu prioritari dels estudis sobre teràpia gènica en medicina és assolir els millors resultats tant en prevenció com en investigació, diagnòstic i teràpia de les malalties hereditàries.

La teràpia gènica ambiciona curar malalties hereditàries (que, en la majoria dels casos, són degudes a gens defectuosos) mitjançant la introducció de gen sa. Es podria aplicar també al tractament de malalties actualment incurables, com càncer, determinades patologies infeccioses (hepatitis, sida), cardiovasculars (hipercolesterolemia i arteriosclerosi), malalties neurodegeneratives (malalties de Parkinson i d'Alzheimer) o malalties cròniques (artritis reumatoide).

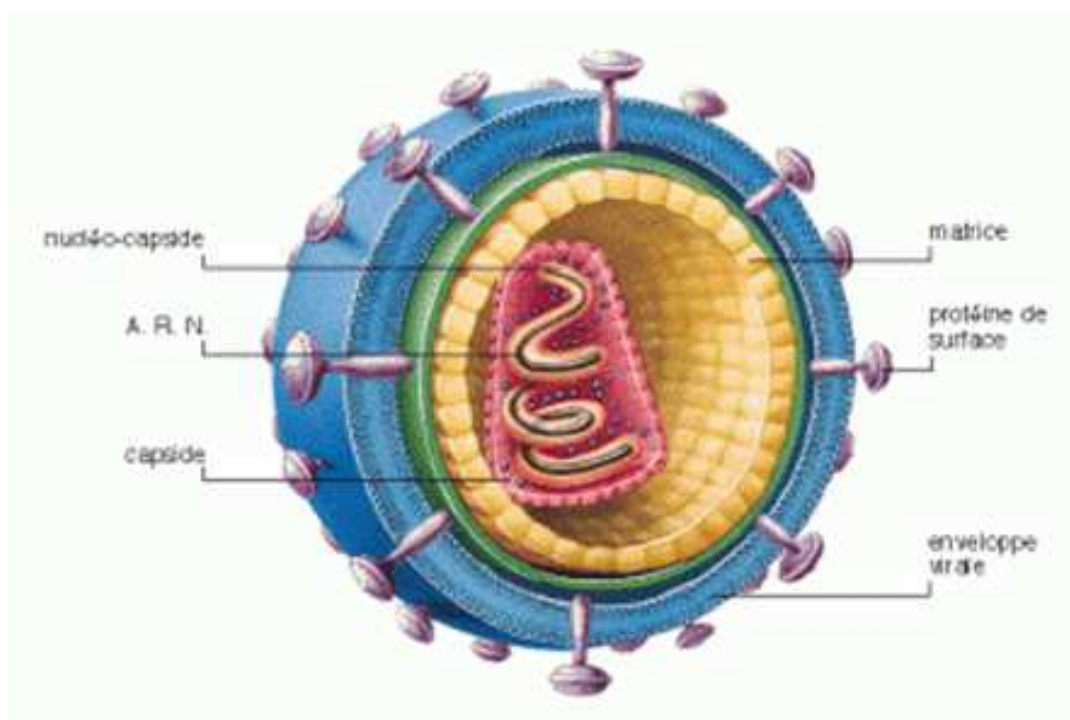
En què consisteix la Teràpia Gènica

Per aplicar una teràpia gènica s'han de localitzar molt exactament els possibles gens defectuosos dels cromosomes i procedir a la seva substitució per un gen correcte. Aquest canvi, que es produeix en l'estructura cromosòmica, elimina el gen incorrecte, provocador de la malaltia,



Teràpia gènica fent servir un adenovirus com a vector. S'insereix un nou gen en el vector d'adenovirus, que és emprat per introduir l'ADN modificat en la cèl·lula humana. Si el tractament es realitza amb èxit el nou gen donarà lloc a una proteïna funcional

Imatge procedent del National Institutes of Health, del United States Department of Health and Human Services. As a work of the U.S. federal government, the image is in the public domain.



La teràpia gènica es una opció terapèutica en evolució dissenyada per incorporar material genètic extern al material genètic d'una cèl·lula amb l'objectiu de tractar o prevenir algunes malalties

*Dres. Mercedes Serrano y M. Antònia Vilaseca.
Equip Guia metabòica. Hospital Sant Joan de Déu.*

es restableix l'estructura perfecta i, per tant, es poden guarir les malalties genètiques, entre les que es troben molts càncers.

La teràpia gènica es presenta com una promesa terapèutica d'utilitat en diverses patologies, que en el futur ha de revolucionar el nostre concepte de medicina. L'aparició de la teràpia gènica ha estat possible gràcies a la confluència del desenvolupament del coneixement en els camps com: Biologia Molecular, Genètica, Virologia, Bioquímica i Biofísica, entre altres.

La teràpia gènica de les malalties congènites consisteix en curar als pacients reparant el gen mutat que els hi provoca la patologia que pateixen. Per això se'ls afegeix la còpia del gen sa que els hi manca. O millor dit, se'ls infecta, perquè el fragment d'ADN que necessiten s'introdueixi en la doble hèlice a través d'un virus modificat que transporta el gen encapsulat fins el seu destí.

Per poder desenvolupar aquesta teràpia cal superar unes etapes que tenen la seva dificultat, fins arribar a sistematitzar el protocol de treball. En primer lloc s'ha d'identificar molt correctament el «teixit diana», és a dir, el que ha de rebre la teràpia, i també si és possible tractar «*in situ*» aquest teixit afectat. És d'importància cabdal, i és on ha estat molts anys encallada aquesta investigació, determinar el mitjà pel que es facilita el traspàs d'un gen exogen a la cèl·lula, és a dir, quin vector s'ha de seleccionar pel desenvolupament del nou material genètic que posteriorment s'introdueix al teixit. S'ha de preveure al màxim l'eficàcia del nou gen i saber la resposta que tindrà l'òrgan o teixit «receptor» amb l'entrada del gen modificat.

Una de les claus perquè la teràpia funcioni és, doncs, trobar el vehicle adequat per traslladar i incloure el gen en l'ADN del malalt. Els virus utilitzats en els primers assaigs eren poc precisos i poc segurs. A més d'albergar la informació genètica que ha de curar al malalt, els vectors virals transporten una seqüència d'activació destinada que el gen es manifesti i produeixi la proteïna que li manca al pacient. Per exemple: en el cas dels afectats per hemofília tipus A, el gen F8 no produeix el factor de coagulació VIII, una proteïna que participa en el procés de coagulació de la sang. El virus portaria una còpia correcta de l'F8 i com una clau de contacte que encèn el motor del gen i el posa en funcionament perquè produeixi el factor VIII.

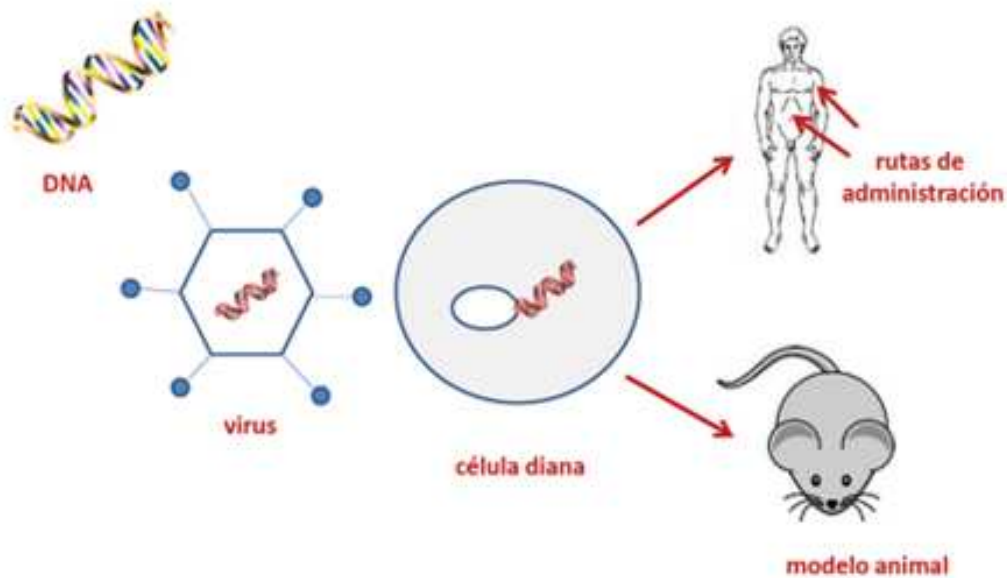
La modificació del genoma de les cèl·lules diana perquè sintetitzin una proteïna d'interès terapèutic permet compensar una insuficiència provocada per l'alteració d'un gen cel·lular i, a la vegada, estimular una millor resposta immunitària contra un tumor o atorgar resistència a la infecció produïda per un virus.

Els inicis de la teràpia gènica

Els primers experiments van començar amb la introducció de gens en llevadura i cèl·lules de mamífer en cultiu de teixit. El repte estava en què s'hauria de fer si volíem estudiar el control genètic del desenvolupament d'un organisme superior, on les interaccions cel·lulars hi tenen un paper crucial.

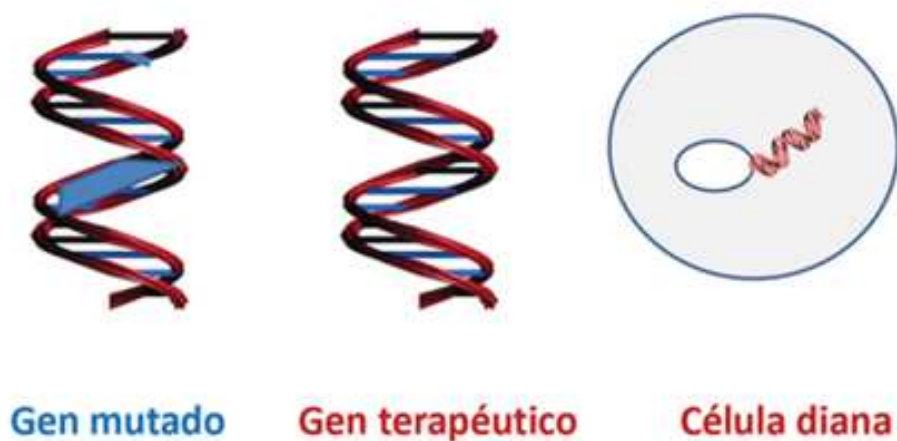
Els primers treballs, en éssers vius en el camp de la teràpia gènica, es van fer amb rates; aplicant la tècnica de l'ADN recombinant, que consisteix en introduir un ADN aliè en els embrions, i així aquest ADN queda fixat completament, a mesura que va creixent l'organisme. Així s'incorporava en algunes cèl·lules embrionàries i es mantenia en elles, amb la corresponent

Terapia génica



Des d'un gen origen al gen que arriba a la cel.lula diana
 Dres. Mercedes Serrano i M. Antonia Vilaseca. Equip Guia metabòlica. Hospital Sant Joan de Déu.

Terapia génica



Aquesta tècnica consisteix bàsicament en la inserció de gens en el torrent sanguini del pacient..
 La seva aplicació podria substituir l'actual règim de medicaments per impedir la manifestació del sida en pacients infectats amb el VIH,
 Estudi realitzat per un grup científic encapçalat per l'oncòleg David DiGiusto, de l'Escola de Medicina de la Universitat de Pensilvania (EE.UU.).

proliferació i diferenciació en cèl·lules de teixit adultes. També es va experimentar que l'ADN aliè podia integrar-se en la línia germinal. Una vegada feta la clonació de gens es podia microinjectar l'ADN desitjat en embrions de rata. El material genètic introduït es diu transgèn; els individus als que s'aplica aquesta tècnica s'anomenen transgènics.

Per a l'eficàcia de la teràpia gènica s'han de resoldre problemes relatius a la regulació de l'expressió genètica i a la fisiologia del trasplantament cel·lular.

Les tècniques utilitzades es basen en l'edició del gen sa, que pot restar fora del cromosoma (episoma) o incloure a l'atzar en el genoma. En aquest cas, els gens inclosos no es manifesten amb eficàcia i, a més, poden malmetre algun gen essencial. El procés anomenat «substitució dirigida de gens» pot solucionar aquest problema. Es tracta d'introduir canvis específics en la seqüència de nucleòtids d'un gen. Així és possible, també, estudiar la intervenció dels gens en els processos biològics. Identificar els gens i les mutacions responsables de certes malalties possibilitarà assolir les mateixes mutacions en rates, per estudiar el mecanisme molecular d'aquestes malalties i dissenyar les teràpies més eficaces.

Actualment s'utilitzen dues grans estratègies:

Ex vivo. S'extreuen cèl·lules d'un pacient, es modifiquen *in vitro* mitjançant un vector retroviral i es reimplanta a l'organisme. El risc de rebuig és mínim i, per aquest motiu, és la tècnica més utilitzada. S'utilitza fonamentalment en el tractament de càncer.

In vivo. Es tracta d'administrar el gen corrector al pacient en comptes de fer-ho a cèl·lules en cultiu. S'utilitza en el cas de cèl·lules de difícil extracció i posterior implantació, com succeeix en la mucoviscidosis.

Els requeriments per qualsevol aplicació varien en gran manera i influiran profundament en l'elecció d'un vector per ser estudiat i assajat. Els factors que requereixen ser provats inclouen l'eficàcia de la transferència del gen, la durada de l'expressió del gen, la capacitat per dirigir-se a les cèl·lules apropiades i evitar les inapropiades. Poden aparèixer factors desconcertants que inclouen la incapacitat del vector per entrar o integrar-se en els cromosomes cel·lulars, la pèrdua de l'ADN introduït, la destrucció de les cèl·lules tractades i la neutralització del vector inclòs o del producte gènica. Tots aquests factors dependran directament de l'elecció del vector i de la capacitat del receptor per respondre a aquest vector.

Els vectors són sistemes que ajuden en el procés de transferència d'un gen exogen a la cèl·lula, facilitant l'entrada i la seva biodisponibilitat intracel·lular, de manera que pot funcionar correctament. S'han utilitzat una gran varietat de vectors amb finalitat experimental, però tots es poden classificar en: vectors virals i vectors no virals.

Risc del trasplantament de gens

Així que avança la enginyeria genètica apareixen interrogants sobre el seus riscos, tant pel que fa per la salut humana com pel funcionament dels ecosistemes. Per això, hi ha reglamentacions sobre les condicions legals d'utilització i disseminació dels organismes genèticament modificats, on hi col·laboren genetistes, bioètics i juristes.

Com hem comentat anteriorment, el problema principal per la teràpia gènica era trobar el mitjà de transport per arribar fins la cèl·lula diana. I la majoria de riscos estan relacionats amb

la producció i utilització de vectors per transmetre un gen estrany a una cèl·lula. En quant als vectors solen ser d'origen víric i, tot i que se seleccionen tenint molt present la seva seguretat d'utilització, pot produir-se una recombinació genètica entre els virus i les cel·lules de complementació, la qual cosa pot ocasionar partícules víriques replicatives que poden infectar altres cèl·lules.

Un altre risc potencial és per la capacitat dels vectors retrovírics d'induir la producció de tumors. Per evitar-ho s'inclouen en els vectors retrovírics gens «suïcides». Tot i les precaucions, els riscos no es poden eliminar totalment.

En aquestes anàlisis, considerem els sistemes de vectors sustentats en quatre grups de virus diferents: retrovirus, adenovirus, virus adenoassociats i herpesvirus. Els virus poden ser utilitzats com vectors en la teràpia gènica, al menys en circumstàncies ideals. Actualment tenim limitacions importants en l'aplicació dels vectors vírics?

Els vectors vírics estan fets, al menys, de dos components, el genoma víric modificat i l'estructura del virion que el rodeja. La majoria dels vectors de la generació actual comprenen partícules víriques basades essencialment en el tipus d'estructura del virus sense cultivar. Aquesta estructura envolta i protegeix l'àcid nucleic viral i facilita els medis per unir-se i entrar en les cèl·lules diana. De totes maneres, l'àcid nucleic del virus en un vector dissenyat per a la teràpia gènica es canvia de moltes formes. L'objectiu d'aquests canvis són per discapacitar el creixement del virus en les cèl·lules diana mentre es manté la seva capacitat per desenvolupar-se en forma de vector en el envoltori accessible o cèl·lules auxiliars, facilitar espai en el genoma víric per la inserció de seqüències d'ADN exogen i incorporar noves seqüències que codifiquen i capaciten l'expressió apropiada del gen d'interès. D'aquesta manera, podem considerar que els àcids nucleics del vector comprenen dos elements: aquestes seqüències víriques essencials que romandrien i la unitat de transcripció per al gen exogen.

Totes les seqüències víriques no essencials haurien de ser eliminades. Així, idealment, un vector tindrà només aquelles seqüències d'àcid nucleic de virus necessàriament requerides en cis. De totes maneres, totes les altres funcions virils són necessàries per permetre la rèplica del genoma del vector pels propòsits de producció i provisionalment de les proteïnes necessàries per ensamblar el virion. Idealment un envàs específic o cèl·lula auxiliar hauria d'estar construïda perquè expressés aquelles funcions víriques capaç de funcionar en trans. En la pràctica, l'expressió de les proteïnes estructurals del virus i de les proteïnes implicades en la replicació resulten sovint tòxiques per una línia cel·lular, particularment si el cicle de la vida del virus inclou una ajuda, aleshores la infecció productiva produirà la mort cel·lular més que una infecció crònica.

L'avantatge principal dels vectors de retrovirus és que s'integren i poden ser, potencialment, d'una expressió a llarg termini; l'inconvenient és que són molt potents i poden afectar a gens adjacents, provocant problemes molt greus.

Els nous vectors que s'utilitzen actualment en els estudis que es desenvolupen arreu, tenen menor tendència que els retrovirus a integrar-se en zones de l'ADN que potencialment causen càncer. En estudis recents en rates s'ha observat que els virus de la darrera generació no augmenten ni la incidència de tumors ni la seva prematura aparició. Per altra banda, les noves seqüències reguladores utilitzades són més dèbils, motiu pel qual ja no existeix tan de risc d'activar gens perillosos.

Aquests nou vectors virals (els derivats dels adenovirus, com el del refredat comú, els lentivirus, com el VIH) són els que s'utilitzen actualment i que donen les garanties als investigadors que treballen en la teràpia gènica.

Problemes en l'aplicació de la teràpia gènica

Per la problemàtica en l'aplicació de vectors inadequats, l'any 2003 es van suspendre els assaigs per casos de pacients que van desenvolupar leucèmia. Actualment, amb els darrers resultats, i utilització més acurada de vectors, s'ha impulsat el reeixir de la tècnica amb virus amb més garanties.

La primera alarma relacionada amb la teràpia gènica va sorgir als Estats Units amb la mort d'un pacient l'any 1999. Però la paralització de l'activitat investigadora i d'aplicació en malalts va arribar uns anys més tard, amb els casos de leucèmia que va afectar a dos menors sotmesos a aquesta teràpia a França. Conseqüència d'això, l'any 2003 es van suspendre quasi una trentena d'assaigs clínics als Estats Units. Va ser un fort revés per als anys de treball i l'estudi d'aquesta tecnologia, i es va sotmetre a una profunda revisió.

Quasi deu anys després, s'ha produït un avanç espectacular. Amb l'extrema cautela que exigeix la recent experiència s'ha sabut que varis assaigs clínics en humans estan donant resultats molt esperançadors en malalties que actualment no tenen cura, com diverses immunodeficiències, hemofília, beta-talasèmia i també un tipus de ceguesa hereditària (amaurosis congènita de Leber). La dificultat que van observar els investigadors en els primers virus utilitzats, del tipus retrovirus, és que no solament s'activava el gen terapèutic transferit, sinó que era tan potent que també podia arrencar la maquinària d'alguns gens adjacents. De manera que si, en la llarga cadena de l'ADN cel·lular, el virus incloïa el gen en una zona propera a un oncogen silenciada, era capaç de despertar-lo i posar en marxa els mecanismes de desenvolupament tumoral.

Això es el que va ocórrer en alguns assaigs. Hi havia pacients que es curaven, però altres desenvolupaven leucèmia, com en dos dels 13 menors amb immunodeficiència greu combinada (coneguts com nens bombolla, per la necessitat de viure en un ambient estèril degut a la desprotecció enfront de les infeccions) tractats en un estudi francès que es va suspendre l'any 2002.

Els nous vectors han solucionat bona part dels inconvenients que presentaven els primers virus utilitzats. «Fa cinc anys que tenim vectors nous que estan solucionant els problemes de seguretat que abans hi havia, encara que l'increment de l'activitat en aquesta teràpia comença ara», afirma Fátima Bosch, directora del Centre de Biotecnologia animal i Teràpia Gènica de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Recents estudis clínics

Entre els treballs més recents es troba l'anunciat el desembre de l'any passat per la *University College* de Londres i el *St. Jude Children's Research Hospital* d'Estats Units. Es tracta d'un treball amb pacients afectats per l'hemofília B –el gen alterat en aquest cas és l'F9 que produeix el factor de coagulació IX-. En principi, és un cas ideal per aplicar la teràpia gènica, doncs es tracta d'una malaltia monogènica, pel qual només caldria introduir i posar en funcionament el gen F9 sa per curar aquests pacients.

Això van fer els investigadors que van dissenyar l'assaig clínic i que van utilitzar un virus adenoassociat per introduir el gen sa. Gràcies a aquesta teràpia els pacients van augmentar la producció de factor de coagulació un 12%, suficient per prescindir de les dues injeccions setmanals que comporta el tractament de la malaltia. L'interessant, segons el professor Bueren, és que es va aconseguir amb dosis baixes i els resultats van ser molt satisfactoris.

Un altre assaig important en el que s'està treballant està relacionat amb el tractament d'un cas rar de ceguesa hereditària que, amb el tractament es va aconseguir millorar la visió en tres pacients. Els resultats són del passat mes de febrer i encara més sorprenents, segons el professor Bueren. La malaltia és l'amaurosis congènita de Leber, que afecta un de cada 35.000 nadons i que deixa sense visió als que ho pateixen, com a molt tardar, als 40 anys. Com en l'hemofília, el responsable de la patologia és la mutació en un gen, el RPE65, que impedeix que el pacient produeixi una proteïna clau en el procés de la visió. Sense ella, les cèl·lules fotosensibles no poden captar la llum i enviar les senyals nervioses que l'encèfal interpreta.

Els investigadors de l'Hospital Infantil de Filadèlfia i la Universitat de Pensilvània varen dissenyar un assaig clínic que consistia en injectar directament a la retina de 12 pacients la còpia sana d'informació genètica encapsulada en un adenovirus. Es va injectar a l'ull de pitjor visió i tres pacients van tornar-hi a veure amb poca llum. En una segona fase, els investigadors ho repetiren a l'altre ull. Segons Jean Benett, un dels autors de la investigació, els pacients ara poden anar al supermercat de compres i reconèixer la fisonomia de la gent, cosa que no podien fer abans.

La beta talasèmia és una altra malaltia que es podria beneficiar de la teràpia gènica. Investigadors de París i de Harvard varen aconseguir que un pacient, a finals de 2010, afectat per aquesta malaltia, que no poden produir eritrocits correctes, no hagin de recórrer a transfusions periòdiques per sobreviure. Uns anys abans, quatre equips de científics (francès, anglès, italians i alemanys) van obtenir els primers èxits amb aquest tipus de teràpia al curar a pacients amb diferents immunodeficiències greus.

Quatre anys abans, un equip d'investigadors alemanys va tenir el primer èxit al curar a dos germans d'una greu immunodeficiència (granulomatosis crònica lligada al cromosoma X) El més important d'aquests resultats és demostrar que la teràpia gènica no solament cura sinó que pot controlar els seus riscos. Però perquè arribi el moment que aquest procediment deixi de ser un tractament experimental, encara s'han de resoldre alguns problemes. Un dels que més preocupa als investigadors és garantir que la informació genètica es situï en el punt desitjat i evitar d'aquesta forma que el virus descarregui el gen en zones sensibles. No sols per la possible proximitat d'oncògens. Només el 3% de l'ADN té regions codificants (gens que expressen proteïna). És un nivell baix, però hi ha el risc que el gen se situï enmig d'un altre, amb conseqüències desconegudes. Segons el professor Bueren, hi ha grups de científics investigadors treballant en vectors que s'integrin només en zones no codificants.

Una altra solució per incrementar els marges de seguretat consisteix en substituir el gen defectuós per un de nou, i no situar una còpia sana en un lloc indeterminat de la doble hèlice (amb els riscos que comporta). És una tècnica més segura, però exigeix gran precisió. Per aquest motiu s'estan desenvolupant eines d'enginyeria molecular com les anomenades tisores de dits

de zenc, unes proteïnes amb la capacitat de seleccionar el lloc de l'ADN del receptor on tallar i situar els gens reparats.

Sigui quin sigui el sistema d'inserció guiada que resulti més eficaç, l'objectiu serà sempre el mateix. Aconseguir la major fiabilitat d'una tècnica destinada a curar la malaltia en la seva arrel: atacant el gen defectuós.