

Revisión bibliográfica

REGENERACIÓN CELULAR UTILIZANDO EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL TRATAMIENTO DE DOS ENFERMEDADES GENÉTICAS RARAS

Omar Armando Jiménez Rodríguez ¹, Ismarays Sánchez González ², Eduardo Martínez Molina ³, Dra. Carmen Alicia Hernández Marín ⁴

¹Estudiante de 4to año de Estomatología. Alumno ayudante de EGI. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti- Spíritus.

²Estudiante de 2do año de Estomatología. Alumna ayudante de Histología. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti- Spíritus.

³Estudiante de 4to año de Medicina. Alumno ayudante de Gastroenterología. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti- Spíritus.

⁴Especialista en 1er grado de Estomatología General Integral. Profesora Asistente. Máster en Salud Bucal Comunitaria. Tutor de la investigación. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti- Spíritus.

RESUMEN

La terapia génica aplicada a enfermedades raras a través de células infectadas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, es un avance científico que ya está dando los primeros resultados. Este tratamiento es eficaz por ahora, contra dos enfermedades genéticas: Leucodistrofia metacromática y síndrome de Wiskott-Aldrich. Se realizó una revisión de 13 bibliografías con el objetivo de describir el tratamiento de enfermedades genéticas graves, utilizando como cofactor fundamental el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Se concluyó que este tratamiento es mucho más efectivo que otros aplicados anteriormente, pues reduce considerablemente el riesgo de aparición de enfermedades secundarias. Además, los efectos beneficiosos contrarrestan en gran medida los signos y síntomas descritos en cada una de ellas.

Palabras clave: Leucodistrofia metacromática, factores inmunológicos, inmunomoduladores, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, formación de anticuerpos.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras son enfermedades potencialmente mortales, o debilitantes a largo plazo, de baja prevalencia y alto nivel de complejidad. La mayoría de ellas son enfermedades genéticas. La primera vez que se habló de enfermedades raras fue en Estados Unidos en 1977, aunque su concepto se establece por primera vez en ese país a mediados de la década de los años 80 del pasado siglo. La terapia génica es el arma más efectiva para luchar contra muchas enfermedades raras y no tan “raras”. ⁽¹⁾

Tratar estas enfermedades raras: la Leucodistrofia metacromática y el síndrome de Wiskott-Aldrich, a través de células infectadas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un avance científico que lleva 15 años de investigación, pero que ya está dando los

primeros resultados. En Italia, seis niños con enfermedades raras e incurables, han sido tratados con terapia génica desde hace tres años y ya muestran grandes avances.⁽²⁻⁶⁾

Aunque se trata de dos enfermedades distintas, el tratamiento es el mismo: se extraen células madre de la médula ósea de los pacientes, se manipulan en el laboratorio agregándoles el VIH modificado^(3,4) (apenas conserva el 2-4% de su genoma original), para corregir el defecto genético que les causa las enfermedades y se inyectan de nuevo en el organismo de los pacientes.

OBJETIVO

Describir el tratamiento de enfermedades genéticas graves, utilizando como cofactor fundamental el VIH.

DESARROLLO

La terapia génica consiste en retirar las células madre hematopoyéticas de la médula ósea del paciente, por ser ineficientes y portadoras de información que expresan dichas enfermedades genéticas e introducir una copia corregida del gen defectuoso de estas, mediante los vectores virales derivados del VIH (desarrollados en 1996 gracias a Luigi Naldini).

Una vez que estas células son inyectadas en el cuerpo, son capaces de restaurar la proteína defectuosa en los órganos clave. En los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, las células sanguíneas se ven directamente afectadas por la enfermedad y las células madre corregidas^(2,4) reemplazan las enfermas, que configuran el sistema inmunológico para que funcione correctamente y tenga plaquetas normales. Gracias a la terapia génica, los niños ya no tienen que enfrentarse a hemorragias graves ni a infecciones, sino que pueden correr, jugar e ir a la escuela. En el caso de Leucodistrofia metacromática, sin embargo, el mecanismo terapéutico es más sofisticado: las células hematopoyéticas corregidas llegan al cerebro a través de la sangre y liberan la proteína correcta que se “frunce” por las células nerviosas circundantes. La carta ganadora era hacer células manipuladas, capaces de producir una cantidad de proteína mucho más alta de lo normal y de este modo, contrarrestar efectivamente el proceso neurodegenerativo.

Investigaciones científicas⁽³⁻⁶⁾ realizadas en las principales potencias del mundo coinciden con los resultados obtenidos por científicos italianos en los primeros seis pacientes, donde ya se constató lo alentador de la nueva terapia génica utilizando el VIH.

Con las terapias utilizadas antes del descubrimiento de que las células del VIH se podían utilizar para este tipo de proceder, los niños tratados desarrollaban a los 30 meses aproximadamente una leucemia linfoblástica aguda⁽⁷⁾, debido a una mutagénesis insercional, que provocaba la activación de un oncogen en la región genómica en la que el vector viral se integraba porque los “vehículos” usados activaban una parte del ADN responsable del cáncer.

Alessandro y colaboradores⁽³⁾ reportan los beneficios obtenidos mediante este tipo de terapia en niños con síndrome de Wiskott-Aldrich. Otros autores como Salima⁽⁵⁾ y Boztug⁽⁶⁾ describen la terapia génica antes y después de la utilización del VIH como cofactor en la regeneración celular a nivel de la médula ósea, expresando en sus investigaciones que con este nuevo método se reduce prácticamente a cero la aparición de enfermedades secundarias al tratamiento.

El aspecto crucial en la aparición de las complicaciones reside en el vector empleado y en la región genómica de las células del paciente en la que se inserta. Secundariamente,

también influyen la edad temprana de los niños tratados, la gran capacidad proliferativa de las células precursoras corregidas por la terapia génica y sobre todo, el tipo de enfermedad abordada y los genes mutados en ella, que son receptores de la membrana que envían señales de proliferación a las células ⁽⁸⁾.

Como ninguno de estos cofactores puede ser alterado, la única estrategia para evitar complicaciones es el desarrollo de nuevos vectores. Por lo que se pensó en trabajar sobre lentivirus derivados del VIH, cuyas características indican que son mucho menos peligrosos. Hasta que se comenzó a utilizar otro tipo de virus y se consiguió convertir al malo de la película en el mejor aliado. El VIH, resultó el “taxi” perfecto para este servicio. Lo primero era quitarle todas las piezas (se modifica para que solo conserve el 2% de su genoma original) y luego se le encargó transportar el gen que les faltaba a los niños hasta las células de sus médulas óseas ⁽⁸⁾.

En la actualidad alrededor del 45% de los ensayos de terapia génica se realizan con retrovirus o adenovirus. Se estima que en los pacientes afectados por alguna de estas enfermedades genéticas y sometidos al tratamiento con células modificadas mediante el VIH, los efectos beneficiarios comienzan a aparecer después de los 20 o 30 meses de tratamiento ⁽⁹⁾.

Ventajas y desventajas de la utilización del VIH en la terapia génica

Los vectores generados a partir de retrovirus reúnen una serie de características, que los hacen muy atractivos para este tipo de trabajos: integran el material genético que llevan en los cromosomas de las células diana, un requisito imprescindible para una expresión duradera y estable; no codifican proteínas víricas, lo que evita una respuesta del sistema inmune hacia ellas y permiten clonar fragmentos de ADN de hasta 10 kilo-bases de longitud ⁽¹⁰⁾.

Los retrovirus más empleados hasta hace poco eran los oncoretrovirus, como el MLV que provoca leucemia en ratones. El problema es que esos vectores solo pueden ser transducidos a células que se están dividiendo, porque el complejo de integración del MLV no es capaz de emigrar hacia el núcleo (no puede atravesar su membrana), con lo que ha de aprovechar cuando las células están en fase de mitosis, en la que la membrana nuclear ha desaparecido. Esto limita mucho el uso de estos vectores, ya que no pueden aplicarse en células que se dividan muy poco o no lo hagan, como las neuronas, los hepatocitos, los miocitos o las células madre hematopoyéticas ⁽¹⁰⁾.

Los lentivirus, como el VIH-1, que produce el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, son capaces de infectar células que no se dividen, pues el complejo de integración es transportado al interior del núcleo de la célula huésped. Los vectores basados en el VIH-1 también podrán transducir células que no se están dividiendo. Además, los vectores basados en el VIH-1 pueden transportar, integrar y expresar genes exógenos en células que no se están dividiendo, como por ejemplo las neuronas ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Sin embargo, a pesar de las ventajas que parecen presentar los retrovirus, también hay que tener en cuenta ciertas precauciones: la primera es que el uso clínico de vectores derivados del VIH-1, puede tener como consecuencia el desarrollo de la patogénesis ligada al virus, si este llega a reconstituirse. Para solventar ese problema, se han diseñado vectores que lleven los diferentes componentes en fragmentos de ADN separados, lo que obligaría a una serie de recombinaciones consecutivas para regenerar una partícula infectiva; aunque la posibilidad es extremadamente baja, no puede descartarse del todo. Si cada uno de los elementos patogénicos que lleva el virus, son eliminados, entonces el

nivel de bioseguridad es mucho mayor. Eso es precisamente lo que se ha hecho con los vectores de última generación, que incrementan en varios órdenes de magnitud la seguridad.

Los autores consideran que el tratamiento de la Leucodistrofia metacromática y el síndrome de Wiskott-Aldrich utilizando como cofactor el VIH, es superior a otros tratamientos de terapia génica. El criterio se fundamenta en la propiedad que tiene de llegar más allá de las células que se encuentran en proceso de división celular, o sea, puede alcanzar también a aquellas que no se dividen, como las neuronas.

Algunos de los vectores derivados del VIH-1 empleados hasta la fecha constan de una unidad central, donde se inserta el gen que se quiere transducir y en la que se han eliminado genes esenciales para la patogénesis. Los genes necesarios para la formación de las partículas víricas se aportan desde un plásmido y los que codifican para las proteínas que reconocen las envueltas celulares (Env), desde otro. Para aumentar la capacidad de infección a otros tipos de células, los genes Env del VIH-1, son sustituidos por receptores de glicoproteínas de membranas de la mayoría de las células, cambiando la especificidad por los linfocitos T hacia un rango casi universal de tejidos. Para ello se emplean, en primer lugar, sistemas in vitro que son transducidos con los vectores, de tal forma que se promueve el empaquetamiento de una partícula vírica capaz de infectar células, integrar el material genético (incluido el gen de interés), pero no de producir patogénesis ni nuevas partículas infectivas.

Lois y colaboradores ⁽¹²⁾ utilizaron un vector derivado del VIH-1, para introducir en células de ratón la proteína GFP, que es fluorescente cuando se irradia con luz ultravioleta. El vector construido era portador del gen que codifica la GFP, bajo el control del promotor ubiquitina-C. También se incluyó el elemento flap del VIH-1, que asegura unas concentraciones de vector viral elevadas.

CONCLUSIONES

El tratamiento de enfermedades genéticas raras como la Leucodistrofia metacromática y el síndrome de Wiskott-Aldrich, utilizando como cofactor fundamental células del VIH, es uno de los avances más brillantes de la Medicina en los últimos años. Este tratamiento es mucho más efectivo que las terapias génicas usadas anteriormente, ya que reduce considerablemente el riesgo de aparición de enfermedades secundarias. A pesar de que estos padecimientos son diferentes, el tratamiento se basa en el mismo principio de acción y los efectos beneficiosos en ambos casos, contrarrestan en gran medida los signos y síntomas descritos en cada uno de ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Enfermedades raras. Rev Cubana Med Gen Integr. 2012; 28(3)
2. Martín Jiménez M, Arias Figueiras O. Síndrome de Wiskott Aldrich. Presentación de un caso. Policlínica Comunitaria Docente "Julio Grave de Peralta" Holguín. Correo Científico Médico de Holguín 2011; 8(2). Disponible en: <http://forjandofuturos.wordpress.com/2013/07/12/modifican-retrovirus-del-vih-para-curar-enfermedades-hereditarias/>
3. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Pia Cicalese M, Baricordi C, et al. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Patients with Wiskott-Aldrich syndrome. Science 2013; 341(6148).

4. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, et al. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy. *Science* 2013; 341(6148)
5. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, Soulier J, Lim A, Morillon E, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest*. 2008 September 2; 118(9): 3132–3142.
6. Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, Banerjee PP, Díez IA, Dewey RA, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11; 363(20):1918.
7. Vásquez Palacio G, Ramírez Castro JL, Posada Díaz A, Sierra M, Botero OL, Durango NE, et al. Leucemia linfocítica aguda: estudio citogenético en niños atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín en el período 1998-2001. *Iatreia*, 2002 15(4), pág-217.
8. Jouve N. Explorando los genes. Del big-bang a la nueva biología. *Cuadernos de Bioética*, 2008; 19(3), 582-589.
9. Warnock JN, Daigre C, Al-Rubeai M. Introduction to viral vectors. *Viral Vectors for Gene Therapy*. Humana Press. 2011: 1-25.
10. Zufferey R, Nagy D, Mandel RJ, Naldini L, Trono D. Multiply attenuated lentiviral vector achieves efficient gene delivery in vivo. *Nature biotechnology*. 1997; 15(9), 871-875.
11. Naldini L, Blömer U, Gallay P, Ory D, Mulligan R, Gage FH, Trono D. In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. *Science*, 1996; 272(5259), 263-267.
12. Lois C, Hong EJ, Pease S, Brown EJ, Baltimore D. Germline transmission and tissue-specific expression of transgenes delivered by lentiviral vectors. *Science*, 2002; 295(5556), 868-872.
13. Hachiya A, Sriwiriyanont P, Patel A, Saito N, Ohuchi A, Kitahara T, et al. Gene transfer in human skin with different pseudotyped HIV-based vectors. *Gene therapy*, 2007; 14(8), 648-656.