

## La Terapia Génica y la Dermatología

**María Isabel Barona**

**L**os avances en la biología molecular, en la identificación de la secuencia del genoma humano, y la aplicación de la genética molecular a la biología humana están teniendo un efecto profundo en la capacidad de entender, diagnosticar y tratar una variedad de enfermedades.

La identificación y clonación de varios genes relacionados con enfermedades ha facilitado el proceso de entender su fisiopatología molecular, la susceptibilidad de adquirirlas y, por lo tanto, las posibilidades de tratamiento disponibles.

La definición inicial de la terapia génica incluía su aplicación, sólo en la transferencia de material génico, dirigido a corregir la programación anormal de la expresión de un gen, y, de esta manera, mejorar o prevenir el proceso de enfermedad celular y tisular. Hasta el momento, las investigaciones se han aplicado a las células somáticas y no a las células embrionarias, pues éstas últimas implicarían la transmisión a descendientes de los pacientes tratados.

Diferentes enfermedades cutáneas son buenas candidatas para la aplicación de la terapia génica, como las ictiosis o algunas de las epidermolísis ampollosas que son enfermedades congénitas recesivas donde sólo hay un gen comprometido, enfermedades cutáneas adquiridas multifactoriales como la psoriasis, en la que las alteraciones moleculares cada vez son más claras y se podría beneficiar de la aplicación de un gen regulador, y aún en enfermedades sistémicas que se beneficien de la aplicación de sustancias que serían distribuidas a partir de la piel.

Sin embargo, en la actualidad, otras aplicaciones importantes de la terapia génica incluyen el tratamiento de enfermedades malignas que no han respondido a tratamientos convencionales; para esto utilizan, por ejemplo, genes suicidas como el virus del herpes simple timidina kinasa, el cual tiene la capacidad de expresarse en las células tumorales y convertir, a través de la fosforilación, pro-drogas como el ganciclovir en metabolitos altamente tóxicos que interfieren con la replicación del DNA de las células blanco que contengan dicho virus.

Igualmente la inmunización, aplicando DNA a través de la piel, que conduzca a la expresión de un antígeno extraño capaz de inducir una respuesta inmune, es otra de las aplicaciones importantes de la terapia génica, como es el caso de los papiloma-virus.

Así mismo, una aplicación de la terapia génica particularmente promisoría está relacionada con la farmacología genética, como la introducción de DNA que codifique eritropo-

yetina para inducir la producción de eritrocitos en pacientes con anemias crónicas. De la misma manera, hormonas, drogas, citoquinas y factores de crecimiento que son de gran utilidad en diferentes condiciones patológicas.

La piel constituye un tejido especialmente atractivo para la aplicación de esta terapia, por sus propiedades biológicas, porque es fácilmente accesible, se deja manejar y se expande en cultivo, cualquier transformación neoplásica puede ser detectada, el uso de reguladores tópicos permite controlar las dosis moleculares terapéuticas de los genes y, a través de ella, se pueden distribuir sustancias a la circulación sistémica.

La terapia génica puede ser efectuada in vivo y ex-vivo. El método in-vivo consiste en la aplicación directa del material génico al paciente, utilizando métodos no virales como la inyección directa del DNA desnudo, o a través de liposomas, partículas de bombardeo, o mediante vectores virales de diferentes tipos.

El método ex-vivo requiere de la remoción de piel del paciente, que se cultiva y a la cual se le transfieren los genes encargados de corregir el defecto existente, para luego ser reinsertada al paciente. Los genes pueden ser colocados en diferentes vectores: virales y no virales, como los plásmides, liposomas, cadenas de aminoácidos, fosfato de calcio o cromosomas artificiales.

Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y desventajas que deben tenerse en cuenta, dependiendo de la enfermedad a tratar, pero quedan retos importantes que deben ser superados, entre ellos el potencial carcinogénico de los genes insertados, el blanco exacto al que van dirigidos dichos genes, el control de la dosis terapéutica exacta, la inactivación indeseada de otras moléculas de expresión terapéutica, el control de la permanencia de la transformación lograda, y el ideal de dirigirla a células madre que tengan la capacidad ilimitada de dividirse para lograr una expresión sostenida del gen modificado y, por consiguiente, mayor efectividad; esto en el caso de la piel parece que se trata de queratinocitos madre.

Éste es un tema aún en vías de desarrollo, pero con bases moleculares muy sólidas y con una gran proyección futura, donde quizás lo más ventajoso sería la combinación de lo mejor de cada uno de los vectores, que permita aportar grandes beneficios al tratamiento de enfermedades que, por otro lado, no han podido ser manejadas. Sólo a través de la insistencia, disciplina, y el trabajo en equipo de expertos en biología, bioquímica, inmunología, microbiología, medicina clínica y ética se lograrán retos como éste y muchos más.